

13/01/16

16h00 : De la vaccination de masse à la vaccination personnalisée, rêve ou illusion ?

17h15 : Intervention "Jeune Chercheur"
Laurie Pinaud

17h30 : Les vaccins pour les populations et les maladies infectieuses négligées
Marie Paule Kieny (OMS)

De la vaccination de masse à la vaccination personnalisée : rêve ou illusion ?

Prof. Philippe Sansonetti

Leçon # 4

Collège de France

13 janvier 2016



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —



INSTITUT PASTEUR

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Vaccination de masse, paradigme du 20^{ème} siècle

Administration universelle du même groupe de vaccins à l'ensemble de la population, en l'absence de contre-indication = postulats:

- Chaque individu vacciné répond immunologiquement de manière identique en développant un titre d'anticorps / une réponse cellulaire identiques, et présente effets secondaires minimales
- Chaque individu est exposé à un risque similaire par rapport à l'agent infectieux contre lequel il est vacciné, donc le titre et nombre des doses administrées afin d'obtenir une réponse protectrice peuvent être identiques

Ce paradigme sous-tend le Programme Elargi de Vaccinations (PEV) adopté par la plupart des nations. A bâti au 20^{ème} siècle une large couverture vaccinale permettant le contrôle de plusieurs endémies infectieuses, y compris dans des zones défavorisées de la planète où il est le modèle opérationnel

Restera-t-il le modèle de la vaccination au 21^{ème} siècle ?

Subira-t-il des modifications, des inflexions vers la "personnalisation" ?

Jusqu'à quel point ?

Vaccination: investissement gagnant en santé publique



La vaccination est reconnue comme le succès le plus notable en santé publique au cours du 20^{ème} siècle

La vaccination ne procure pas seulement santé et bien être, c'est aussi l'investissement qui présente la plus haute rentabilité en rapport coût-bénéfice en santé publique

L'exploit symbolique de la vaccination de masse

L'éradication de la VARIOLE, effective en 1978, sous la coordination de l'OMS

A même permis l'arrêt de la vaccination !

Eradication = disparition de l'agent étiologique

Elimination = disparition de la maladie, mais permanence de circulation de l'agent étiologique



Règle ou exception confirmant la règle ?

Eradication possible grâce à conjonction de plusieurs facteurs:

Pas de réservoir extra-humain

Pas de formes infra-cliniques, pas de portage asymptomatique

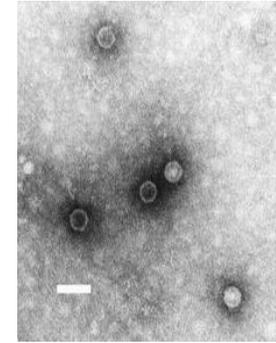
Vaccination particulièrement efficace, longue mémoire immunitaire protectrice

Pas de variants sérotypiques d'échappement

Caractéristiques non partagées par les cibles actuelles d'éradication:

Rougeole, Poliomyélite. **Elimination, éradication** possibles ?

Poliomyélite et vaccination de masse: vers l'élimination ou l'éradication ?



World Health
Organization

Bilan:

Initiative Mondiale pour l'Eradication
de la Poliomyélite

Plus grande coalition jamais réalisée
(OMS, Rotary International, UNICEF,
Fondt. Bill & Melinda Gates, etc...)

Nombre de cas de polios paralytiques

1988: 350 000

2015: < 3000

(Afghanistan, Pakistan, Nigeria...)



2011: Rukshar Khatoon, dernier cas
de polio paralytique en Indes

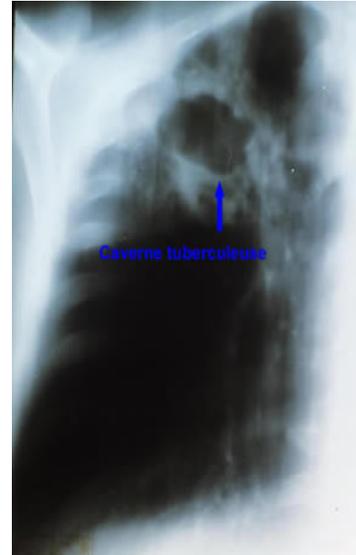
Elimination en vue... (Europe, Amériques, Asie du Sud-Est = "polio-free")

Eradication *stricto sensu* ? Les sérotypes 1 & 2 sont en voie de disparition,

3 en nette diminution

Attendue si réservoir d'humains non immuns = 0...

Un échec (partiel) de la vaccination de masse: tuberculose & BCG



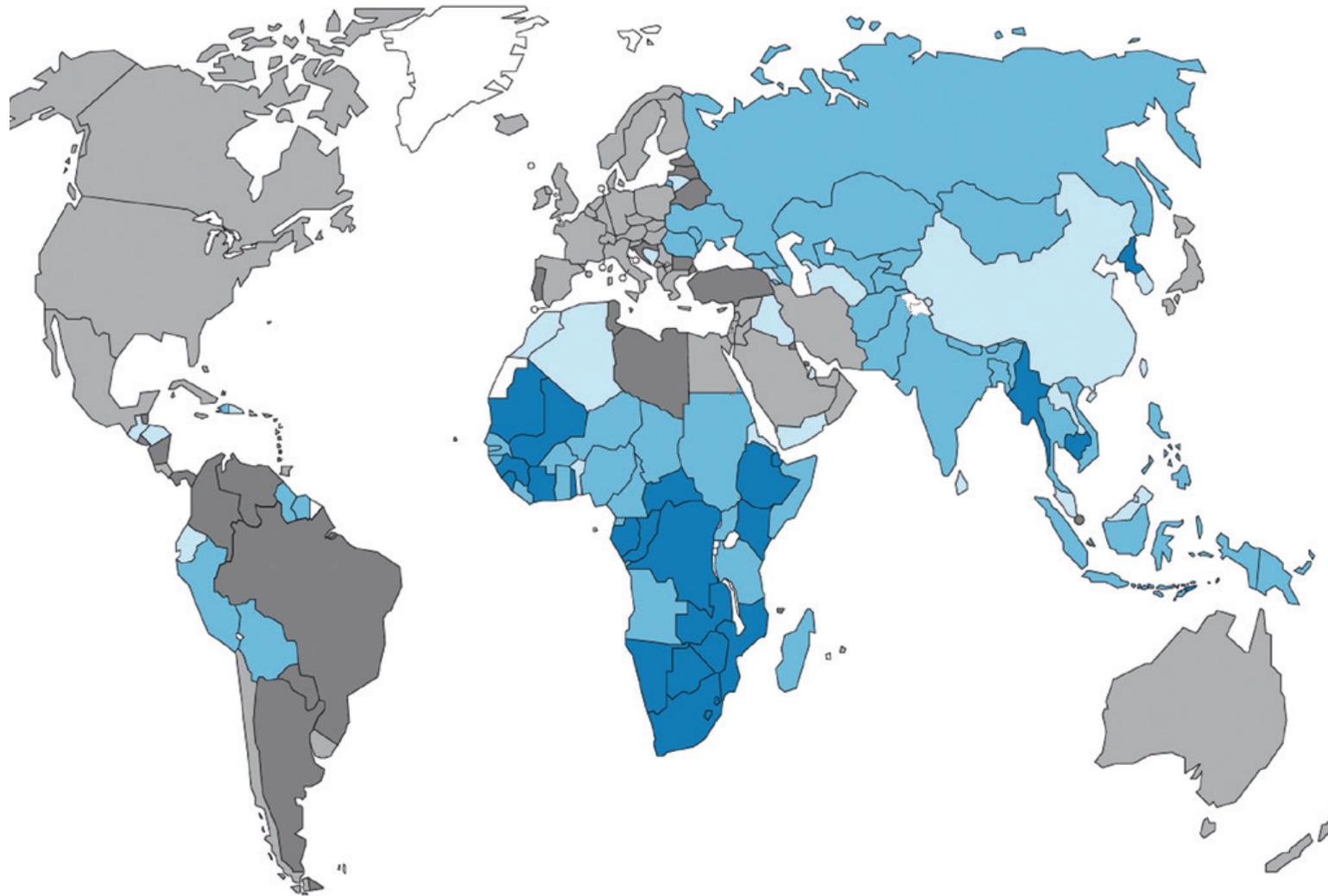
Méta-analyses: entre 0 et 80 %
de protection contre toutes les formes

A probablement permis de contrôler les formes extra-pulmonaires de la tuberculose, particulièrement la **méningite tuberculeuse**

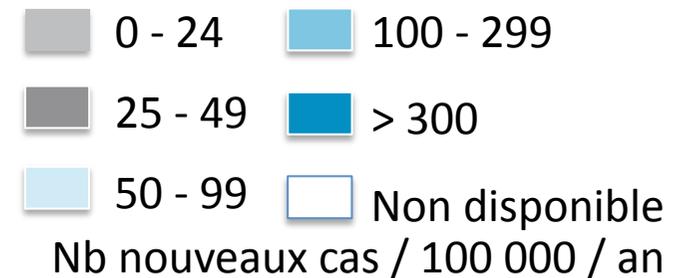
N'a pas permis l'élimination de la tuberculose pulmonaire: protection irrégulière chez l'adulte et nulle chez les personnes âgées



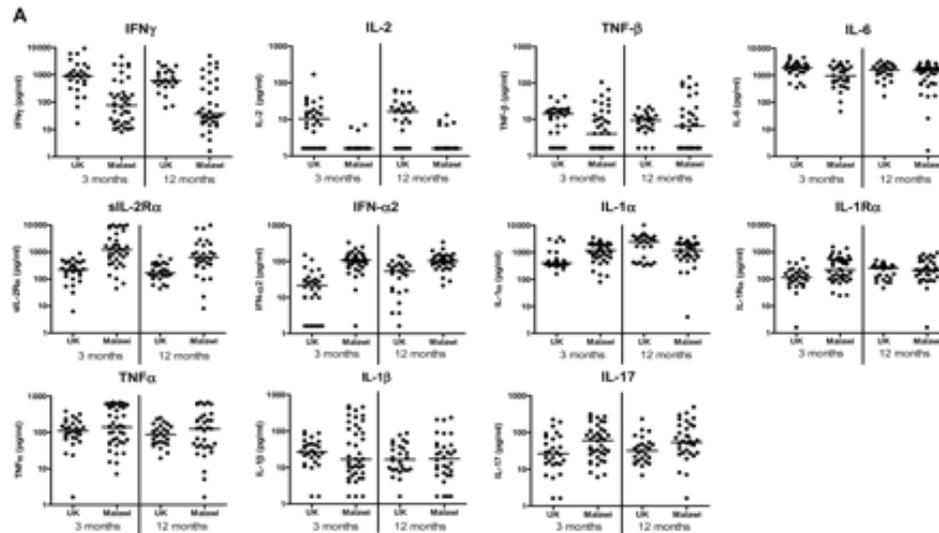
Taux d'incidence estimé de la tuberculose par pays (2009)



Tuberculosis. November 2010. Fact sheet No 104
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en
Global tuberculosis control 2009:
epidemiology, strategy, financing.
WHO, Geneva, Switzerland
www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en



Variation de protection par le BCG: rationnel immunologique ?



Etude du profil des réponses en chimiokines / cytokines (Multiplex, 42) de PBMC exposés à des antigènes protéiques de *M. tuberculosis* chez des enfants vivant au Malawi en comparaison d'enfants vivant au Royaume Uni, 3 mois et 12 mois post-vaccination par le BCG.

Prifil dominant (médiane) chez les enfants vivant au Royaume Uni = **Th1 (IFN-gamma, IL-2, TNF-beta, IL-6)**

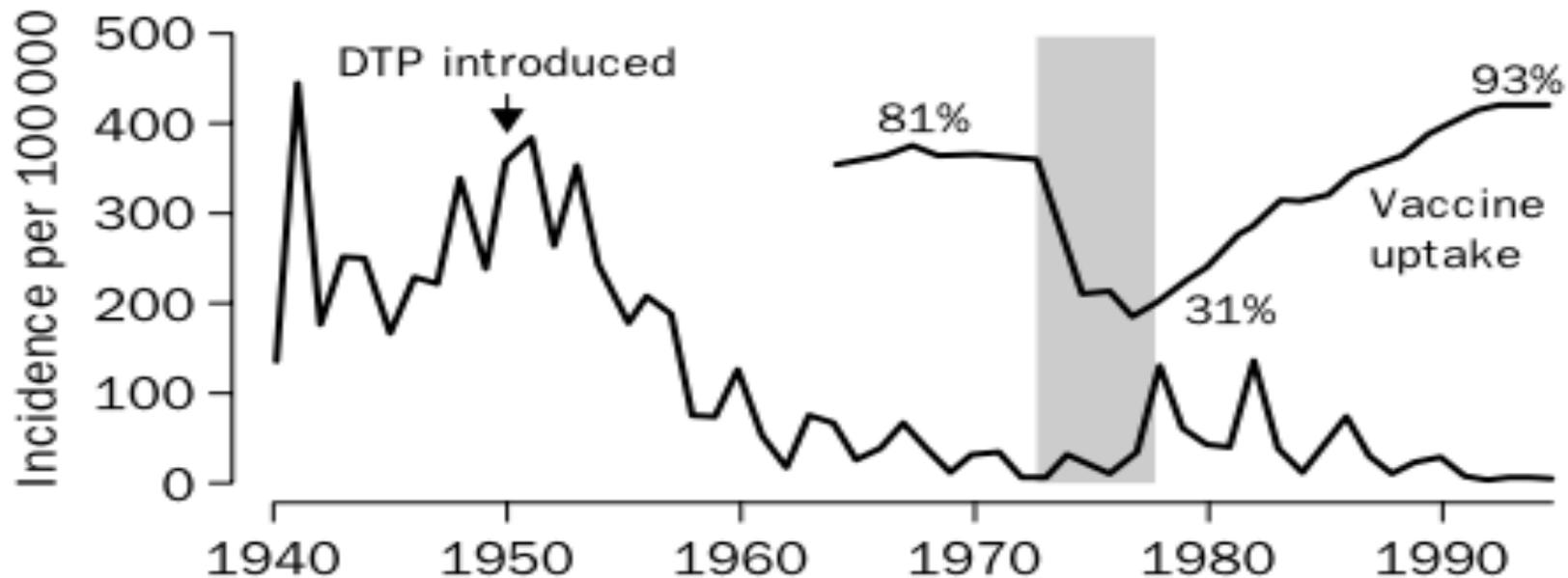
Profil dominant (médiane) chez les enfants vivant au Malawi = **pro-inflammatoires** (IL-17, IL-1alpha / IL-1RA et **Th2** (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) inadapté à la protection contre *M. tuberculosis*

(Lalor MK & coll., 2011, J Infect Dis; Dockrell HM & coll., 2012, Expert Rev Vaccines)

Effet du relâchement de la couverture vaccinale

Coqueluche

Angleterre &
Pays de Galle



Incidence de la coqueluche suite à une campagne **anti-vaccinale** efficace... répondant à un vaccin mal toléré

Effet du relâchement de la couverture vaccinale

Publié le 18/08/2015

Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 14 août 2015.

Données provisoires à la date de l'analyse / preliminary data



“ observer,
surveiller, alerter ”

Du 01/01/08 au 31/07/15, près de 24 000 cas de rougeole ont été déclarés en France (dont près de 15 000 cas notifiés pour la seule année 2011). Près de 1 500 cas ont présenté une pneumopathie grave, 34 une complication neurologique (31 encéphalites, 1 myélite, 2 Guillain-Barré) et 10 sont décédés. Le nombre de cas a fortement diminué en 2012, puis est resté stable en 2013 et 2014 (respectivement 859, 259 et 267 cas déclarés). Entre le 1er janvier et le 31 juillet 2015, 365 cas ont été déclarés, dont 230 (63%) liés à un foyer épidémique survenu en Alsace de mi-mars à mi-juillet. Des mesures importantes de contrôle ont été mises en place, évitant la diffusion à d'autres régions. Toutefois, la vigilance s'impose car la circulation du virus demeure toujours active en métropole (cf. figure 3). La vérification du statut vaccinal et sa mise à jour avec 2 doses de vaccin pour toute personne âgée d'au moins 12 mois et née après 1980 restent donc nécessaires.

Cas de rougeole par mois - Déclarations obligatoires, France, Janvier 2008 – Juillet 2015 / Number of measles cases per month – Mandatory notification, France, January 2008 – July 2015

Rougeoles

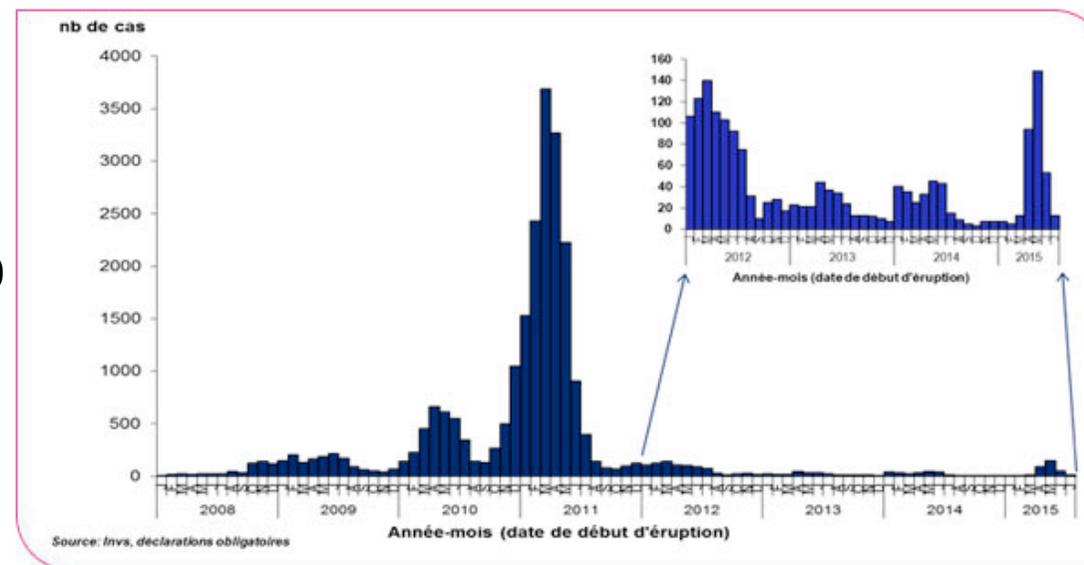
01/01/08-31/07/2015

Nb. cas: 24 000

Pneumopathies graves: 1500

Compl. neuro: 34

Décès: 10



Leçons d'une épidémie, ou la redécouverte des évidences (1)

La rougeole continue à circuler. Epidémies répondent à une couverture vaccinale trop faible combinée à des "poches" de non-vaccination totale (Wallinga, 2005)

La rougeole est une maladie grave: complications pulmonaires, encéphalites, décès

La vaccination (à deux doses) est l'unique moyen de lutter contre la rougeole ($1 - 1/R_0$) soit 95% de taux de couverture vaccinale nécessaire pour éliminer la rougeole ! (Wallinga J & coll., 2005, PLoS Med = « Measles epidemic threshold »)

L'objectif d'augmentation de la couverture vaccinale est la protection directe des sujets vaccinés ET la protection de la contamination de sujets vulnérables: nourrissons (< 1 an), femmes enceintes, personnes immunodéprimées

Epidémie 2008-2011: 10 décès / 7 = sujets immunodéprimés (10 – 30 ans)

Immunité de groupe essentielle car vaccination à partir de 1 an et contre-indiquée chez la femme enceinte et les patients immunodéprimés

Couverture améliorée, extinction de la grande épidémie, mais foyers d'apparition régulière (Alsace, 2015)

Leçons d'une épidémie, ou la redécouverte des évidences (2)

L'observation des cas recensés pendant l'épidémie fait apparaître que :

- les taux d'incidence les plus élevés ont été observés chez les jeunes enfants de moins de 1 an qui ne peuvent être protégés qu'indirectement par la vaccination ;
- parmi les cas pour lesquels le statut vaccinal était renseigné, 80,2 % n'étaient pas vaccinés, 14,5 % n'avaient reçu qu'une dose de vaccin, 5,1 % avaient reçu deux doses, et le nombre de doses était inconnu pour 0,2 % des cas.

L'augmentation de la couverture vaccinale à deux doses des enfants avant l'âge de 2 ans (qui doit atteindre au moins 95 % pour la 1^{re} dose et 80 % pour la seconde), l'administration plus précoce de la seconde dose et le rattrapage des sujets réceptifs (adolescents et jeunes adultes nés depuis 1980) devraient permettre à terme l'interruption de la transmission des trois maladies (rougeole, oreillons et rubéole).

Vaccins de "1^{ère} génération"

Approche Jennerienne / Pasteurienne

ISOLER

ATTENUER / INACTIVER

ADMINISTRER



recueil de salive virulente



trépanation d'un lapin (anesthésié)



MICROORGANISMES TUES

Agent infectieux inactivé chimiquement ou physiquement

Polio inactivé (Salk)

Grippe

Rage

Choléra, Coqueluche

MICROORGANISMES VIVANTS ATTENUÉS

Agent infectieux vivant, ayant perdu sa capacité de causer la maladie, mais gardé son immunogénicité

Polio (Sabin), Rotavirus

Grippe (vaccin nasal)

Rougeole, oreillons, rubéole

BCG

Vaccins de "seconde génération"

VACCINS SOUS-UNITES

« Portions » définies de l'agent infectieux, éventuellement inactivées

Toxoïdes diphtérique et tétanique

Approche recombinante

HBV

Coqueluche (FHA, Toxoïde PTx)

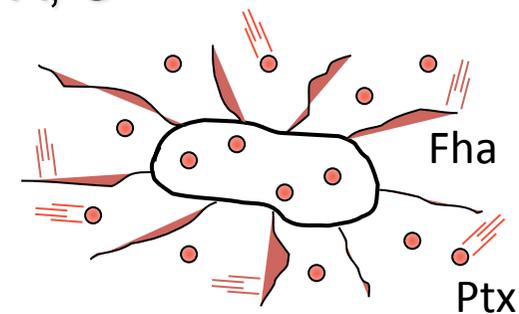
Virus-like particles (VLP) = HPV

VACCINS POLYOSIDIQUES CONJUGUES

Un polyside dominant, faiblement immunogène, surtout chez le jeune enfant, est couplé chimiquement à un « carrier » protéique. Hib,

S.pneumoniae (7 / 23 sérotypes), *N.meningitidis* A, C

S. typhi (conjugué Vi)



Vaccins polysidiques conjugués



Polysaccharide-Protein Conjugates: A New Generation of Vaccines

John B. Robbins and Rachel Schneerson

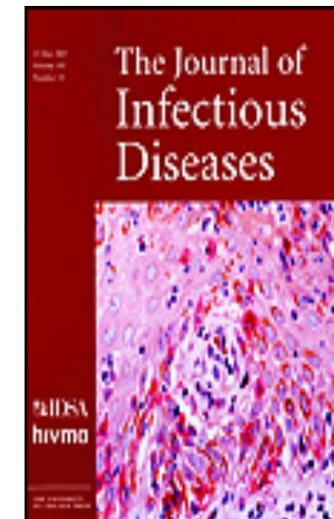
The Journal of Infectious Diseases

Vol. 161, No. 5 (May, 1990), pp. 821-832

(article consists of 12 pages)

Published by: Oxford University Press

Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/30132387>



IDSA MEETING PRESENTATIONS

Polysaccharide-Protein Conjugates: A New Generation of Vaccines

John B. Robbins and Rachel Schneerson

*From the Laboratory of Developmental and Molecular Immunity,
National Institute of Child Health and Human Development, National
Institutes of Health, Bethesda, Maryland*

What has been is that which shall be: and that which is done
is that which will be done: and there is nothing new under
the sun. — *Ecclesiastes i, 9*

surface antigens include CP of both gram-negative and
gram-positive bacteria and the lipopolysaccharides (LPS) of
gram-negative bacteria. When purified, most of these poly-

Vaccins polysidiques capsulaires

Polyosides purifiés

Antigène polysidique capsulaire purifié.

T-indépendant, faiblement immunogène chez le nourrisson.

1946 : *Streptococcus pneumoniae*

1989 : *Salmonella typhi* Ag Vi

Polyosides purifiés-conjugués

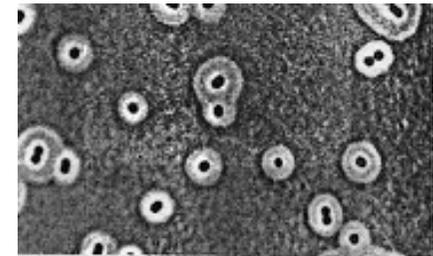
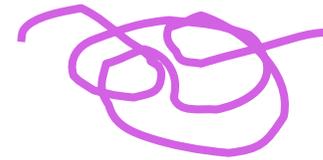
Liaison covalente du polyside capsulaire à une protéine « carrier » assurant une réponse T-auxiliaire particulièrement utile chez le nourrisson.

Après injection parentérale, les anticorps (IgG) induits sont protecteurs au niveau systémique, mais aussi muqueux. Protection contre la colonisation !

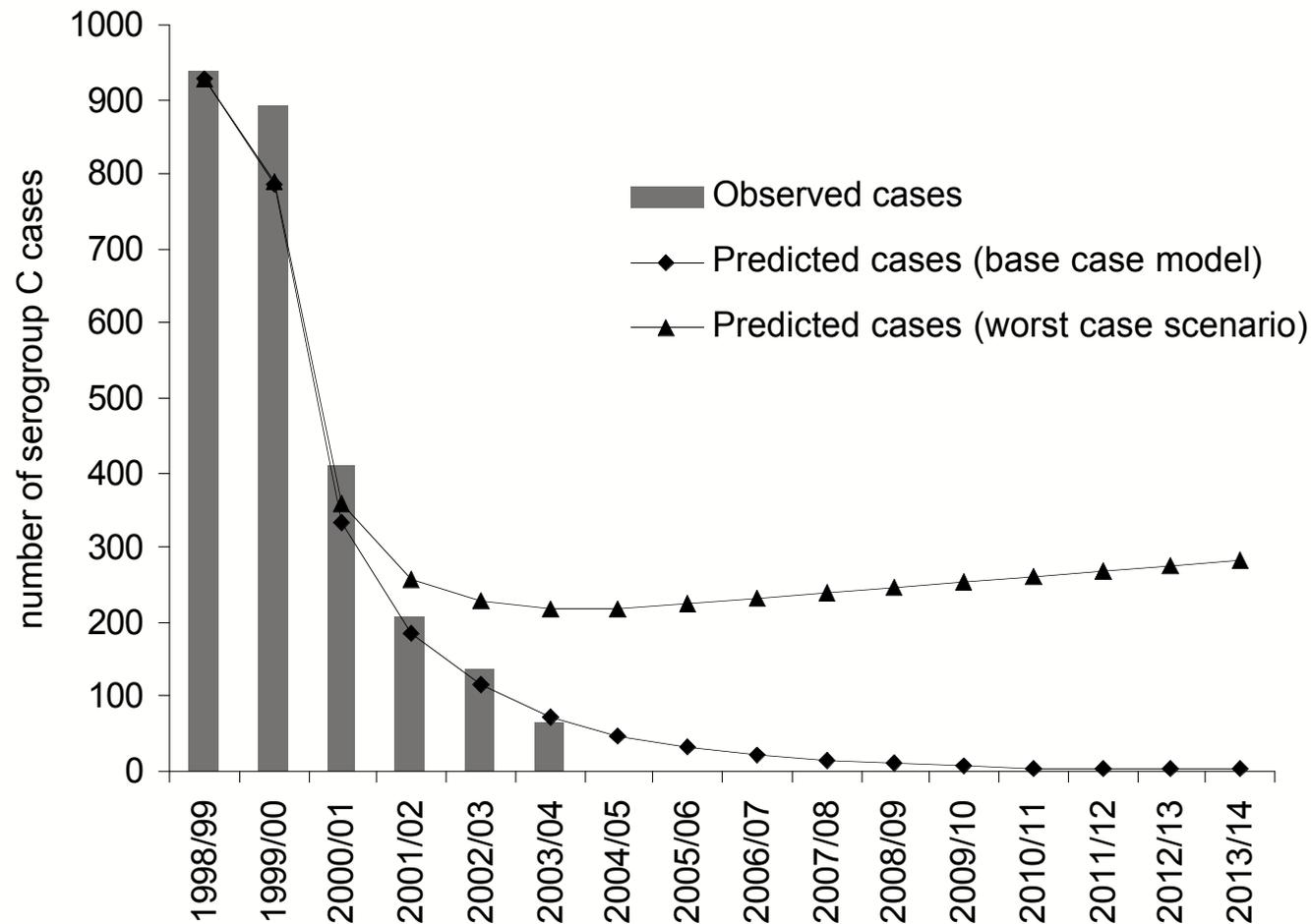
1987 - 1993 : *Haemophilus influenzae* b (Hib)
(Schneerson & Robbins)

2001 : *Neisseria meningitidis* C

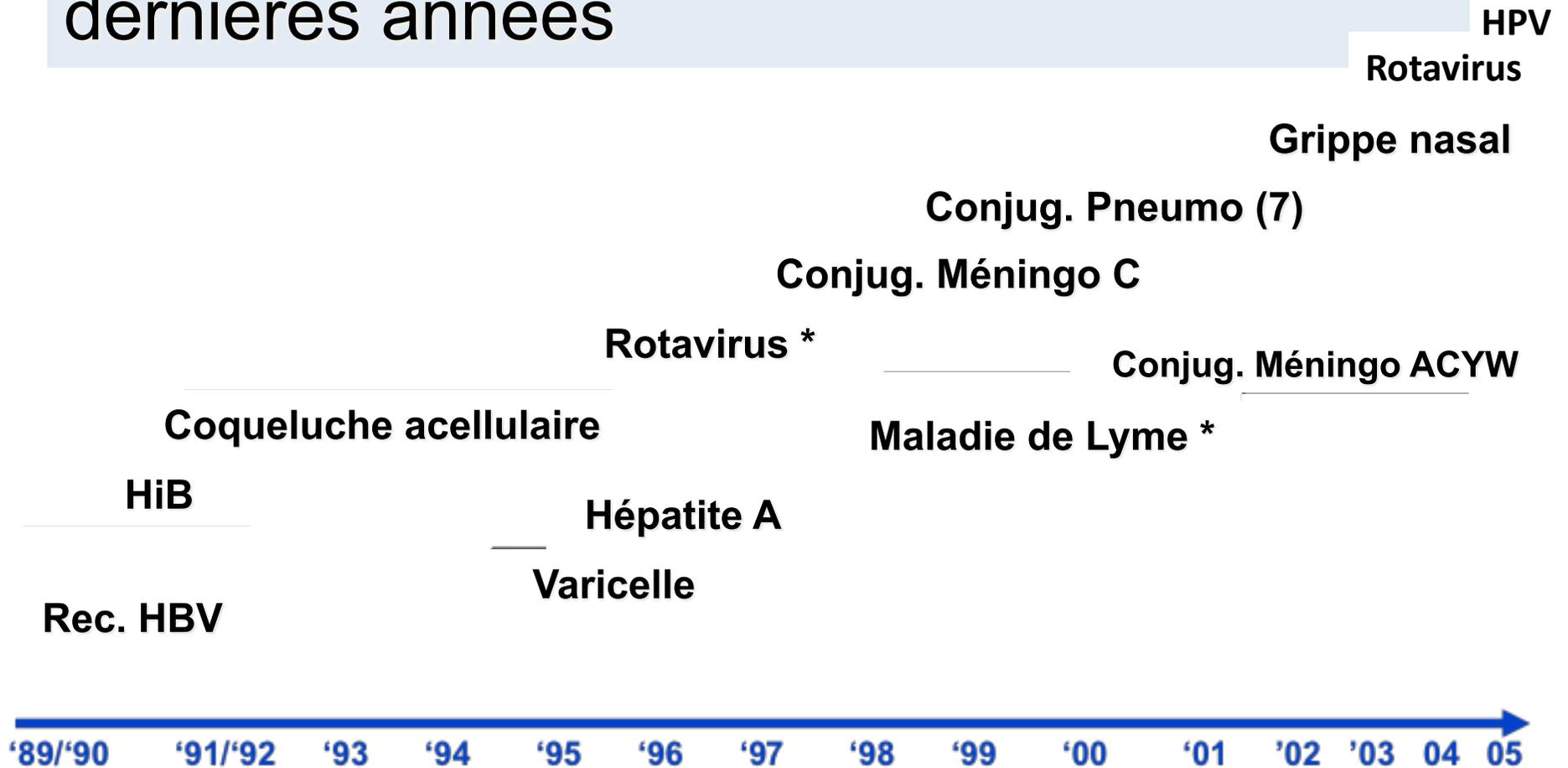
2001 : *Streptococcus pneumoniae* (7/23 sérotypes)



Taux d'incidence prédit et observé de méningites à méningo de sérotype C après vaccination globale au Royaume-Uni



Vaccins mis sur le marché dans les vingt dernières années



* = Retiré

Maladies quasi-éliminées par la vaccination dans les pays industrialisés

Diphthérie, Tétanos, Coqueluche, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Poliomyélite, Infections à *H.influenzae* b, Hépatite B

MALGRE L'ERADICATION DE LA VARIOLE ET BIENTOT DE LA POLIOMYELITE (ET DE LA ROUGEOLE ?) DE L'ENSEMBLE DE LA PLANETE, TROIS RAISONS DEMEURENT POUR ACCENTUER LES EFFORTS DANS LE DEVELOPPEMENT DES VACCINS:

1 - A l'exception du virus de la variole, les microorganismes causant des maladies infectieuses soumises à vaccination continuent à circuler dans la population à l'échelle de la planète

2 - Des maladies ne bénéficiant pas de vaccin efficace se développent, particulièrement dans les régions déshéritées: SIDA, Paludisme, Tuberculose, Infections entériques et infections respiratoires aiguës, arboviroses (Dengue, Chikungunya, Zika), ...

3 - De nouvelles maladies infectieuses émergent ou réémergent, souvent à partir de réservoirs animaux (SRAS/MERS, Grippe aviaire, porcine, Ebola...)

Forces et exigences du paradigme de vaccination de masse

Obtention d'une couverture exhaustive de la population, réduisant le nombre de cas individuels et induisant une « immunité de groupe » avec réduction du portage qui bloque la circulation de l'agent pathogène et permet d'envisager l'élimination de la maladie, voire l'éradication de l'agent étiologique.

Conditions: minimisation des effets secondaires/acceptabilité, peu d'ajustement des doses et de leur nombre en fonction de l'histoire médicale et vaccinale des individus vaccinés

Faiblesses du paradigme de vaccination de masse: trois réalités à ne pas ignorer

Une réalité individuelle:

- Variété du risque individuel devant l'agent infectieux
- Variété de la qualité de la réponse immunitaire individuelle au vaccin
- Variété du risque individuel de réaction secondaire au vaccin

Une réalité sociétale:

- **Médicale:** les diverses composantes de la société nécessitent une certaine personnalisation des vaccins à l'échelle de ces composantes: nouveaux-nés, femmes enceintes/en âge de procréer, immunodéprimés, personnes âgées

- **Socio-anthropologique:** la société évolue. tendance à primauté de l'individu sur la collectivité, perte de mémoire générationnelle de la gravité des grandes endémies, remise en cause de l'obligation vaccinale de masse (DTCoqPolio), crainte d'effets secondaires, primauté du principe de précaution (crises sanitaires), réseaux sociaux...

Pauvreté (tiers-monde, quart monde des pays industrialisés, migrations)

Une réalité microbiologique: émergence de variants sérotypiques résistants

Réalités individuelles: réponse variable en fonction de caractéristiques génétiques des individus

Hétérogénéité de réponse au vaccin ROR: polymorphismes dans le système HLA

Association entre l'expression de certaines molécules HLA de classe 1 ou 2 et le niveau de production d'anticorps contre le ROR = Ag virus vaccinal rougeole et oreillons:

Haplotype faible répondeur en anticorps IgG: A*29-Cw*16-B*44

Haplotype fort répondeur en réponse cellulaire: A*26-Cw*12-B*38 (Ovsyannikova IG et coll. 2006. J. Infect. Dis., 196:655-663)

Association entre l'expression des supertypes de classe 1 B44 et B58 et une réponse humorale plus faible à la composante rougeole du vaccin ROR après deux doses (Ovsyannikova IG et coll. 2007. Vaccine, 25:3090-3100)

Just as pharmacogenetics has suggested ways of designing drugs to minimize population variability, understanding mechanisms of immunogenetic variation may lead to new vaccines designed to specifically minimize immunogenetically-based vaccine failure (Spielberg SP. 1998. Curr. Opin. Pediatr., 10:201-202)

Question sur la "personnalisation" des vaccins à l'échelon individuel

Les contraintes financières croissantes de nos systèmes de santé rendent inacceptable le criblage génétique de la population à vacciner pour dépister les 1-5 % d'haplotypes possiblement prédictifs (encore peu connus) d'un échec total ou partiel d'une vaccination

Modification du vaccin en y introduisant des antigènes/épitopes plus immunogènes chez les individus présentant des haplotypes faiblement répondeurs.
Modification éventuelle de l'adjuvant...

Justifié ?

ROUGEOLE en France (InVS, 2008)

Parmi les cas observés pour lesquels le statut vaccinal est renseigné (fiche de déclaration obligatoire):

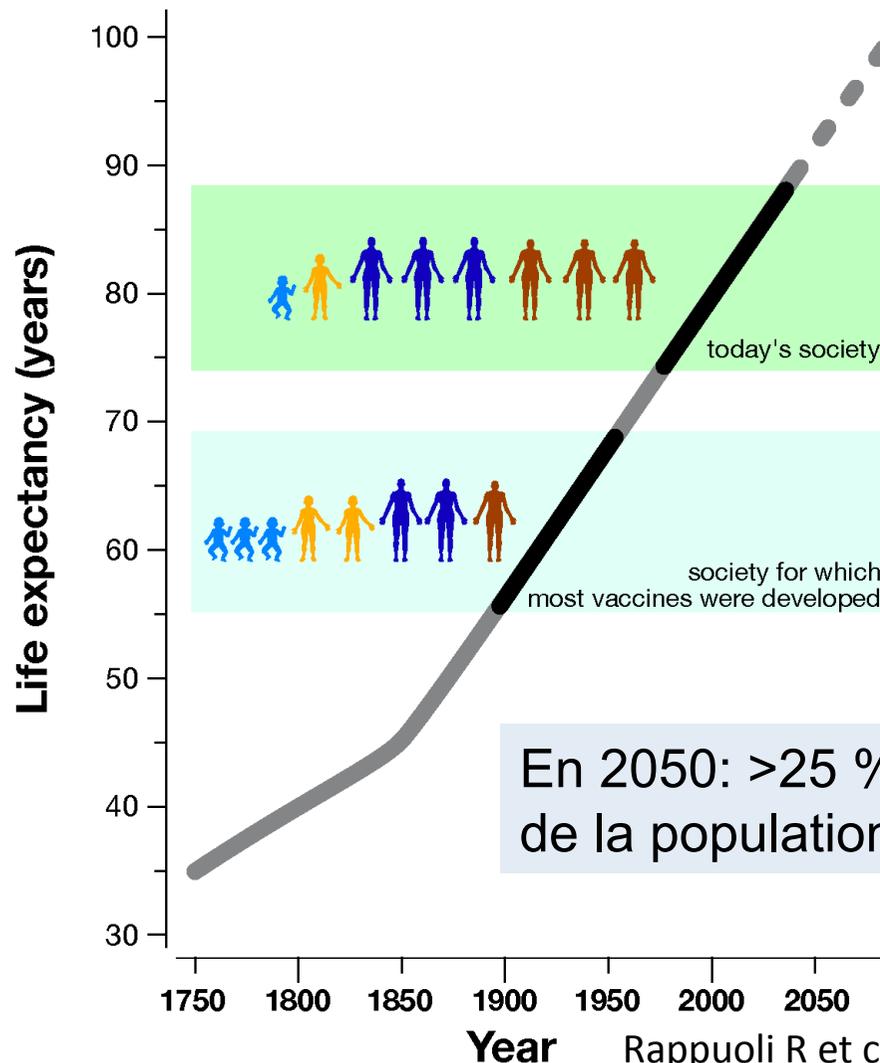
88 % ne sont pas vaccinés

9 % ont reçu une seule dose

2 % ont reçu les deux doses conseillées.

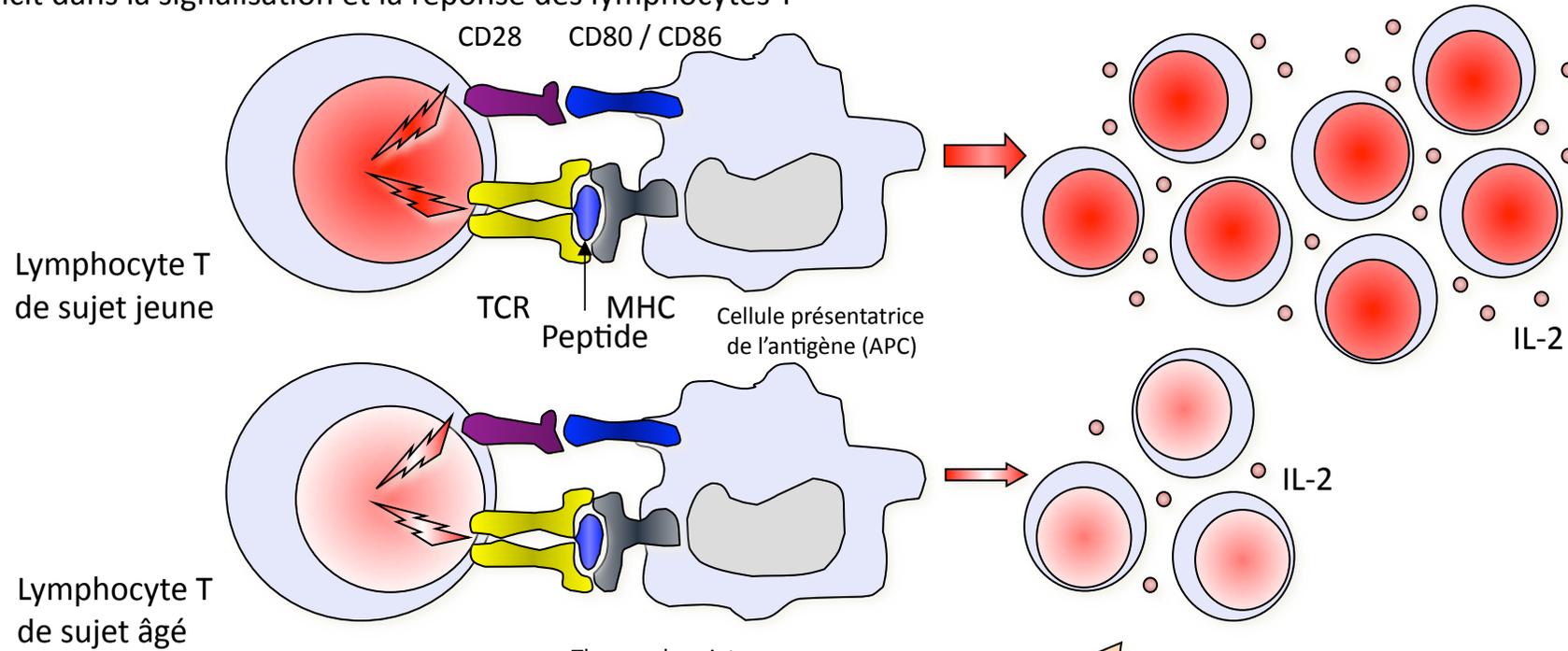
Environ 2 % des vaccinés nécessiteraient un "personnalisation" pour adaptation du vaccin (si alternative disponible) ou du mode de vaccination (3 doses ?)

Réalités sociétales (1). Des vaccins mieux adaptés à une population en évolution: vaccinations des personnes âgées

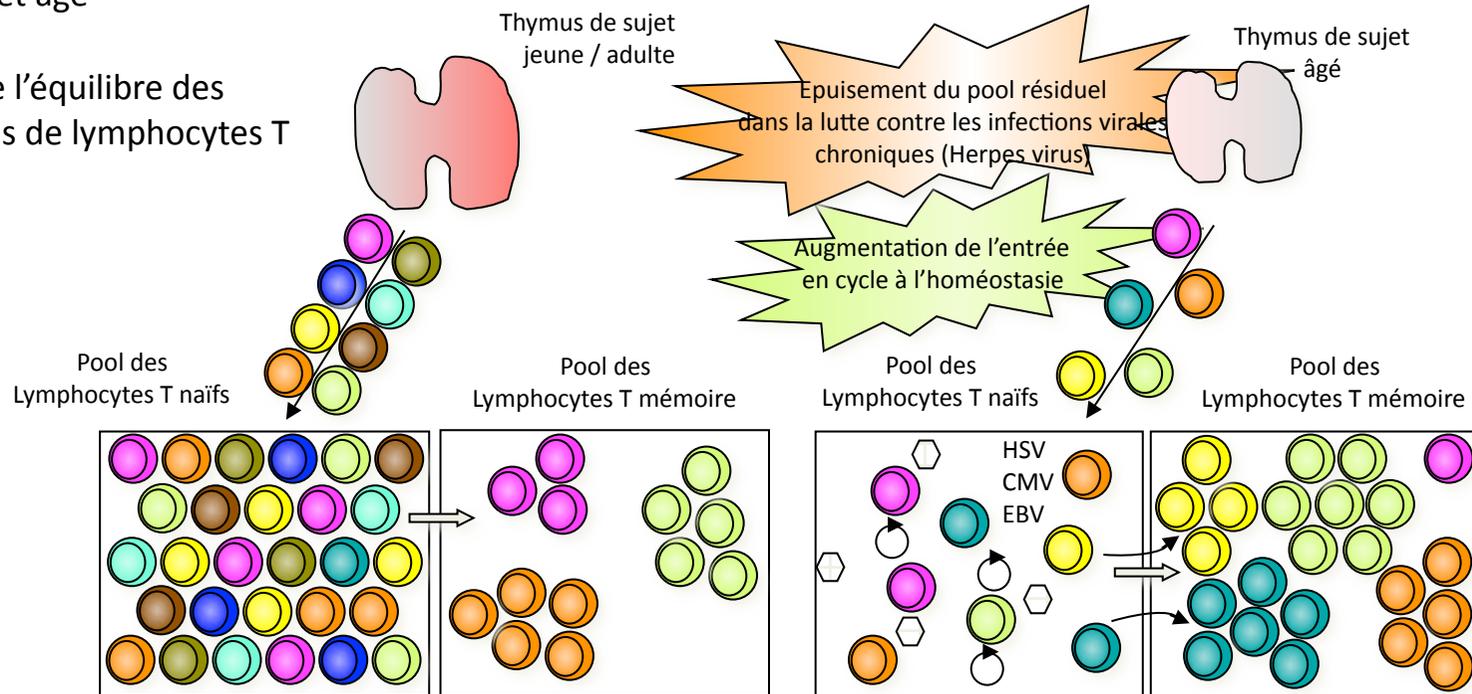


En 2050: >25 %
de la population européenne > 65 ans

Déficit dans la signalisation et la réponse des lymphocytes T



Rupture de l'équilibre des populations de lymphocytes T



Vaccination antigrippale chez le sujet âgé

L'efficacité protectrice du vaccin antigrippal est considérée comme "modeste"

25 % - 60 % selon les études

En France:

Jeunes = 60 %

Personnes âgées = < 40 %

Hiver 2014-15: épidémie particulièrement sévère

Surmortalité élevée dans une population mal vaccinée (43 % des > 65 ans)

Vaccin peu efficace (23 % d'efficacité de protection)

Cause: H3N2 nouveau et particulièrement virulent, "drift" antigénique diminuant nettement la protection induite par le vaccin

Vaccination des personnes âgées: des pistes

Plus grand nombre d'injections/rappels

« Nouvelles » voies d'immunisation

Renouveau de la vaccination intradermique

(Combadiere & Liard, 2011, Hum Vaccin)



Nouveaux adjuvants compensant les déficits d'activation du système immunitaire sénescence.

Ex.: MF59 = émulsion huileuse induisant le « priming » rapide des lymphocytes T CD4+ spécifiques des Ag Influenza (HA et Neu) pour le vaccin antigrippal

Induisant une mémoire B & T renforcée au delà de la souche virale utilisée (O'Hagan & coll., 201, Expt. Rev. Vaccines)

Nouveaux vaccins: élargissement du répertoire d'épitopes B reconnus sur HA et Neu.

Evaluation du rôle des infections virales chroniques dans le vieillissement du système immunitaire (CMV ?) et leur prévention (vaccinale ?)

Un vaccin universel contre la grippe ?

A Broadly Neutralizing Human Monoclonal Antibody That Recognizes a Conserved, Novel Epitope on the Globular Head of the Influenza H1N1 Virus Hemagglutinin*J. Virol.* October 2011 85:10905-10908; published ahead of print 17 August 2011,

A Human Antibody Recognizing a Conserved Epitope of H5 Hemagglutinin Broadly Neutralizes Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Viruses*J. Virol.* JVI.06665-11; published ahead of print 11 January 2012,

Journal of
Virology

Naturally Occurring Antibodies in Humans Can Neutralize a Variety of Influenza Virus Strains, Including H3, H1, H2, and H5

Nobuko Ohshima, Yoshitaka Iba, Ritsuko Kubota-Koketsu, Yoshizo Asano, Yoshinobu Okuno and Yoshikazu Kurosawa
J. Virol. 2011, 85(21):11048. DOI: 10.1128/JVI.05397-11.
Published Ahead of Print 24 August 2011.

Réalités sociétales (2)

Défiance envers les vaccins (*Vaccine hesitancy*)

G Model
JVAC-16367; No. of Pages 4

ARTICLE IN PRESS

Vaccine xxx (2015) xxx–xxx



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Review of vaccine hesitancy: Rationale, remit and methods

Melanie Schuster^{a,*}, Juhani Eskola^{b,1},
Philippe Duclos^a, the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy²

^a World Health Organization, Switzerland

^b National Institute for Health and Welfare, Finland

- Obligation légale, "lobby industriel", effets secondaires (adjuvants), impression de densité excessive du calendrier vaccinal, communication désastreuse (y compris par le corps médical = H1N1), méconnaissance des éléments de base de la santé publique
- Transparence, éducation, responsabilisation

Réalités microbiologiques:
Immunisation contre les infections sévères à
pneumocoques = pneumonie, septicémie, méningite,
otite aiguë

91 sérotypes capsulaires connus

Vaccins conjugués:

7 valences: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

23 valences: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14,
15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F,33F

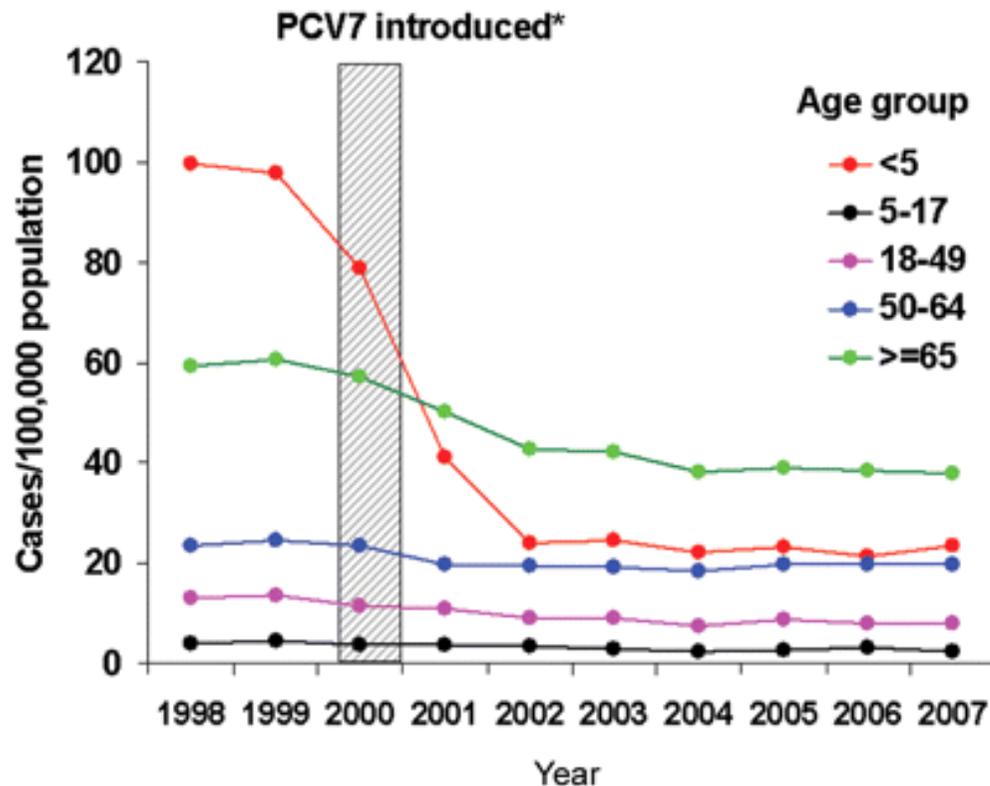
Anatoxine diphtérique. CRM197

Adsorption sur phosphate d'aluminium

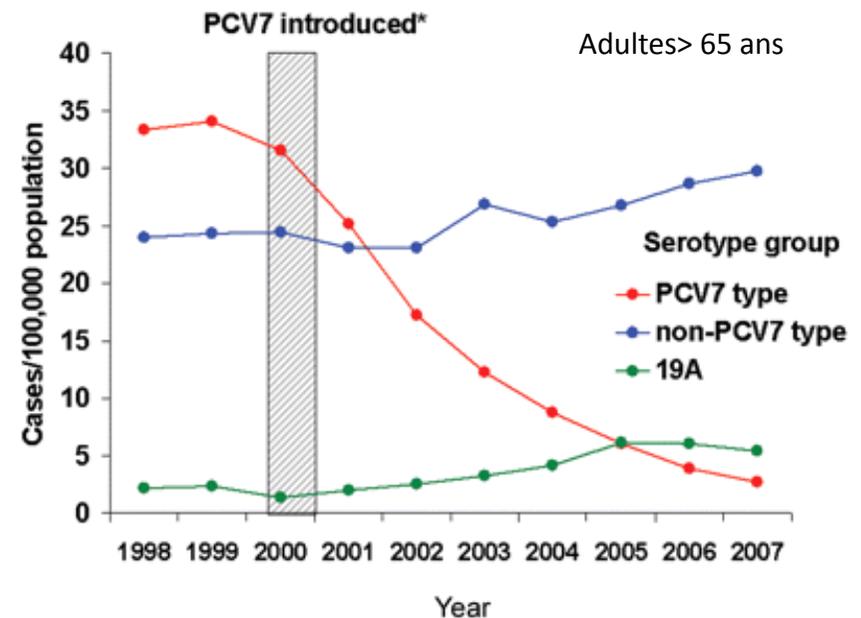
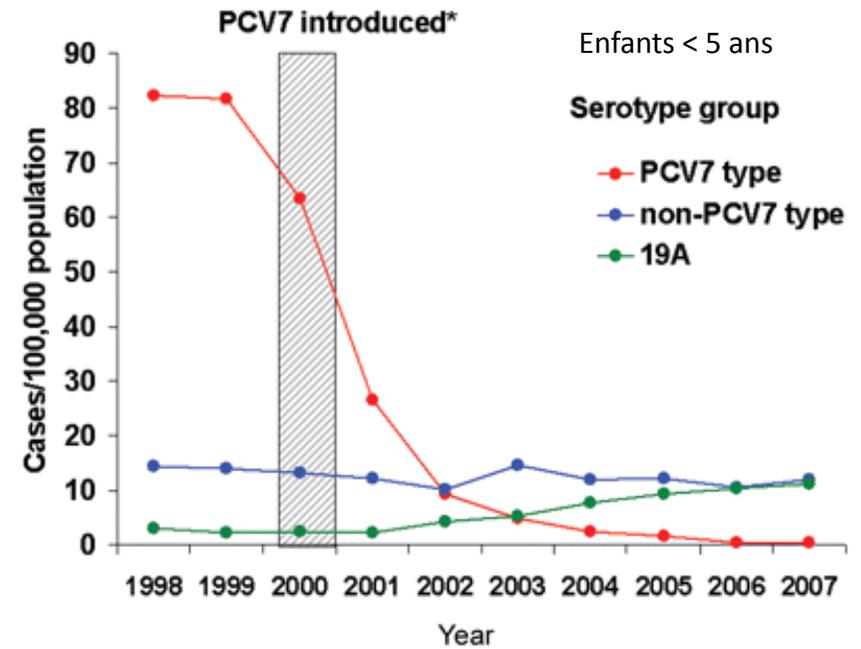
Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine

Tamara Pilishvili,¹ Catherine Lexau,⁸ Monica M. Farley,^{3,4} James Hadler,⁵ Lee H. Harrison,⁶ Nancy M. Bennett,⁷ Arthur Reingold,⁹ Ann Thomas,¹⁰ William Schaffner,¹¹ Allen S. Craig,¹² Philip J. Smith,² Bernard W. Beall,¹ Cynthia G. Whitney,¹ and Matthew R. Moore,¹ for the Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network*

JID 2010;201 (1 January)



Modification du taux d'incidence des infections pneumococciques Invasives, tous sérotypes confondus



Modification du taux d'incidence des infections pneumococciques Invasives, selon les sérotypes

Vaccine Escape Recombinants Emerge after Pneumococcal Vaccination in the United States

November 2007 | Volume 3 | Issue 11 | e168

Angela B. Brueggemann^{1*}, Rekha Pal², Derrick W. Crook³, Bernard Beall⁴

¹ Department of Zoology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ² Department of Gastrointestinal Sciences, Christian Medical College, Vellore, India, ³ Nuffield Department of Clinical Laboratory Sciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ⁴ Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, United States of America

Epidemics. 2010 June 1; 2(2): 80–84. doi:10.1016/j.epidem.2010.03.005.

Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete

William P. Hanage^{1,*}, Jonathan A. Finkelstein², Susan S. Huang³, Stephen I. Pelton⁴, Abbie E. Stevenson⁴, Ken Kleinman², Virginia L. Hinrichsen², and Christophe Fraser¹

¹Imperial College London, UK

²Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care, Boston, Massachusetts, USA

³University of California Irvine School of Medicine, California, USA

⁴Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

RESEARCH ARTICLE

High Levels of Recombination among *Streptococcus pneumoniae* Isolates from the Gambia

May/June 2011 | Volume 2 | Issue 3 | e00040-11

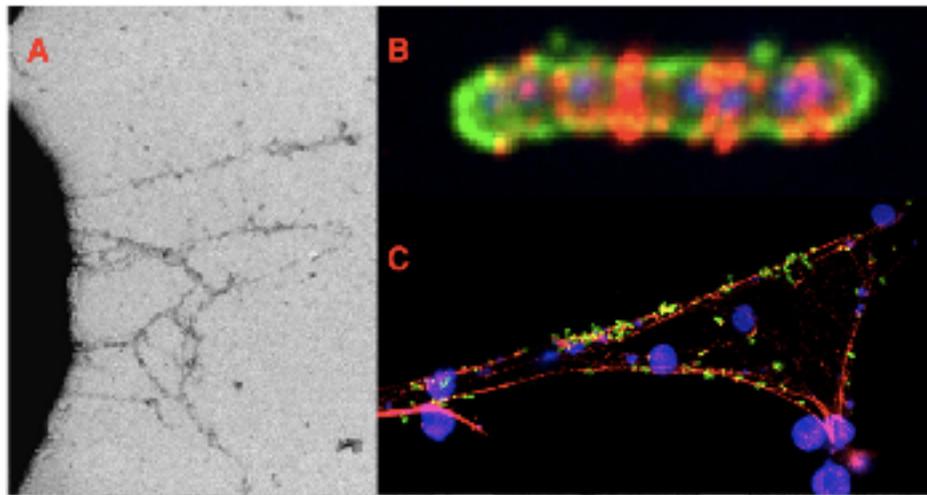
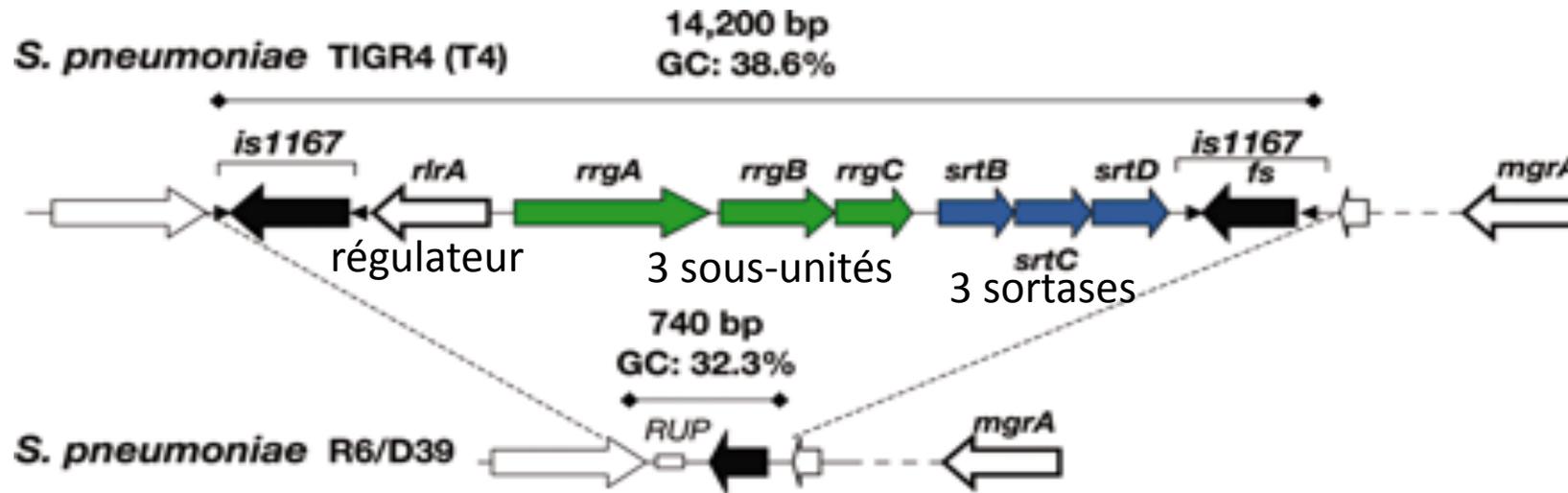
E. S. Donkor,^a C. J. Bishop,^b M. Antonio,^c B. Wren,^a and W. P. Hanage^{b*}

Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom^a; Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College London, London, United Kingdom^b; and Bacterial Diseases Programme, Medical Research Council Laboratories (United Kingdom), Fajara, the Gambia^c

* Present address: Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA.

Des pili chez le pneumocoque...

S. pneumoniae a deux adhésines avec ancrage covalent LPXTGX. Elles sont codées par des îlots de pathogénicité retrouvés dans une grande variété d'isolats, en particulier invasifs, mais pas constamment... Le mieux étudié est le pilus Rlr.



- DAPI/nucléoïde
- Capsule
- Fimbriae

Barocchi M et coll. 2006. PNAS,103:2857-2862
Nelson AL et coll. 2007. Mol. Microbiol.,66:
329-340

Paradigme vaccinal du 21^{ème} siècle

Une grosse dose de vaccination de masse utilisant des vaccins dès que possible optimisés

Optimisation de l'efficacité protectrice

- Qualité des antigènes (synthèse), rationalisation des adjuvants
- Nouveaux antigènes assurant une protection croisée à travers les divers sérotypes
- Nouveaux antigènes basés sur des approches de "vaccinonomique" prenant en compte diversité humaine et microbienne (gamme d'épitopes immunogènes et protecteurs chez l'ensemble des individus)

Optimisation de la tolérance (vaccin "risque zéro")

- Vaccins sous-unités éventuellement synthétique de type "médicament"

Optimisation des modes d'administration (fondée sur une meilleure connaissance de l'immunité de la peau et des muqueuses)

Une dose croissante de "personnalisation" à l'échelle des nécessités de composantes de la société

Vaccins adaptés à "l'immaturité" immunitaire du nourrisson, vaccins pour la femme enceinte, vaccins pour les voyageurs (infections entériques, dengue, etc...), vaccins pour les personnes âgées

Polyosides conjugués: un grand pas vers un "design" rationnel des candidats vaccins

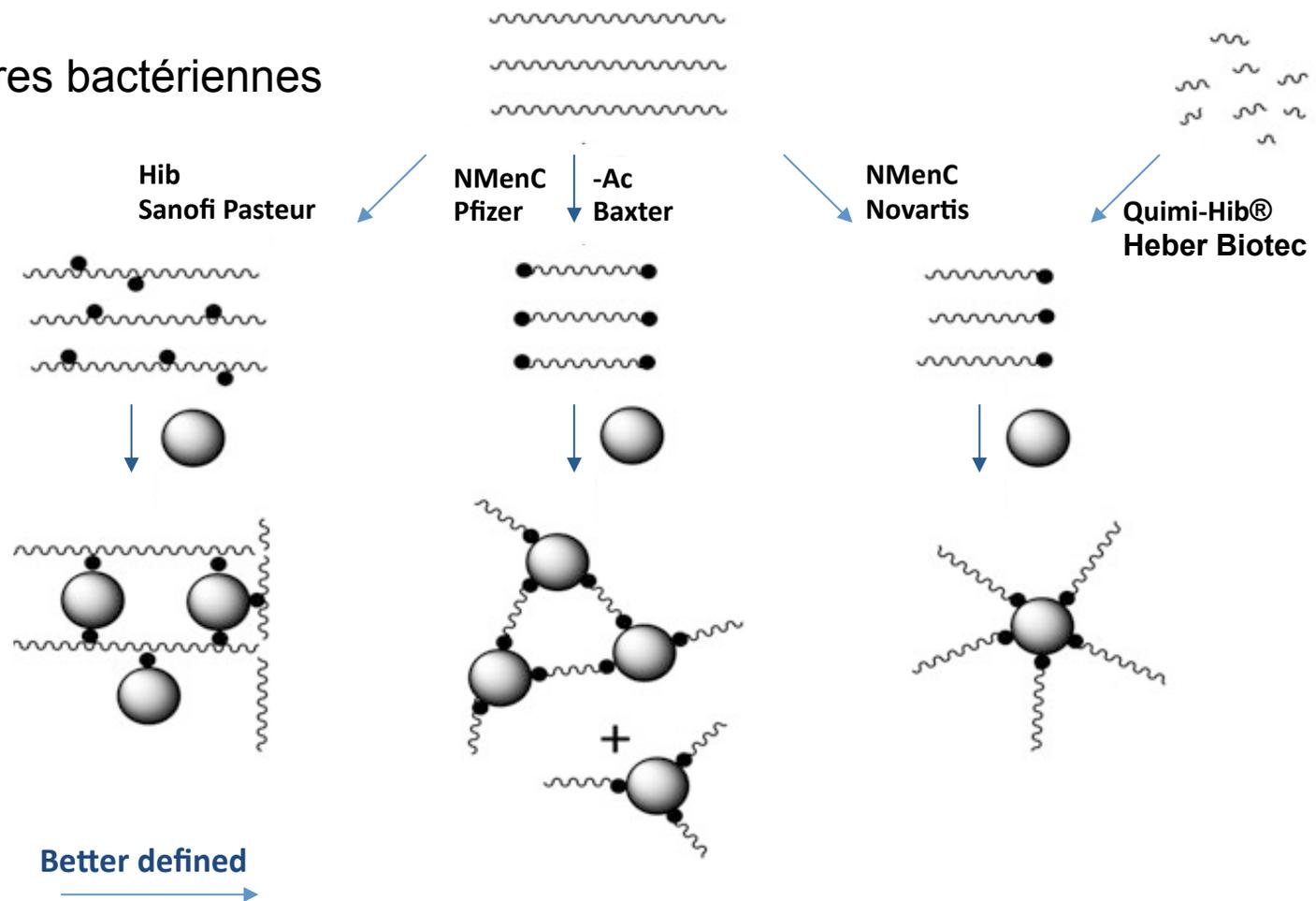
PS source:
extraction de cultures bactériennes

PS taille/composition

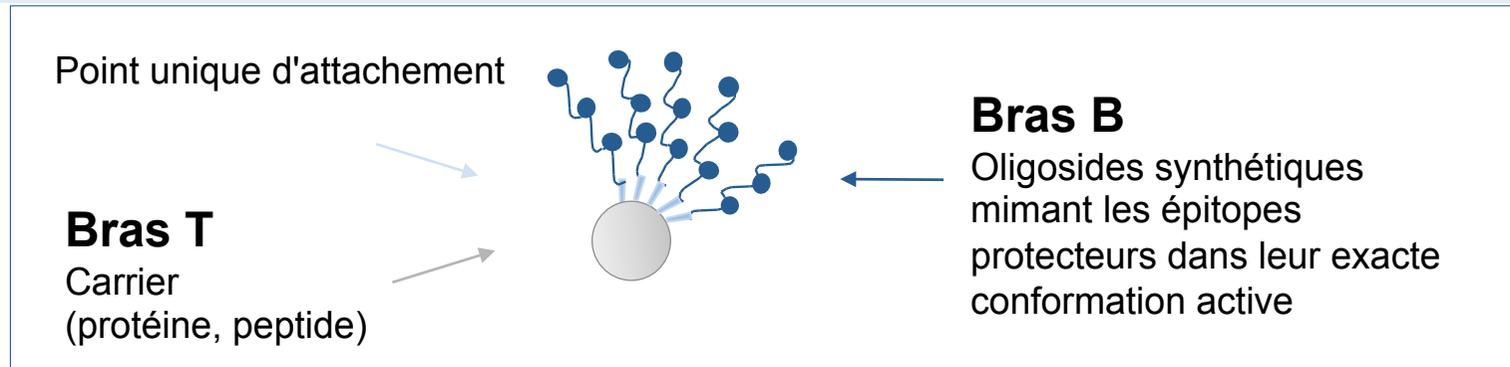
Chimie:
Activation/
conjugaison

"spacer"
"carrier"

Type de
glycoconjugué
PS:carrier ratio



Vers le "tout synthétique": polysides conjugués synthétiques, où la vaccinologie rejoint la pharmacologie

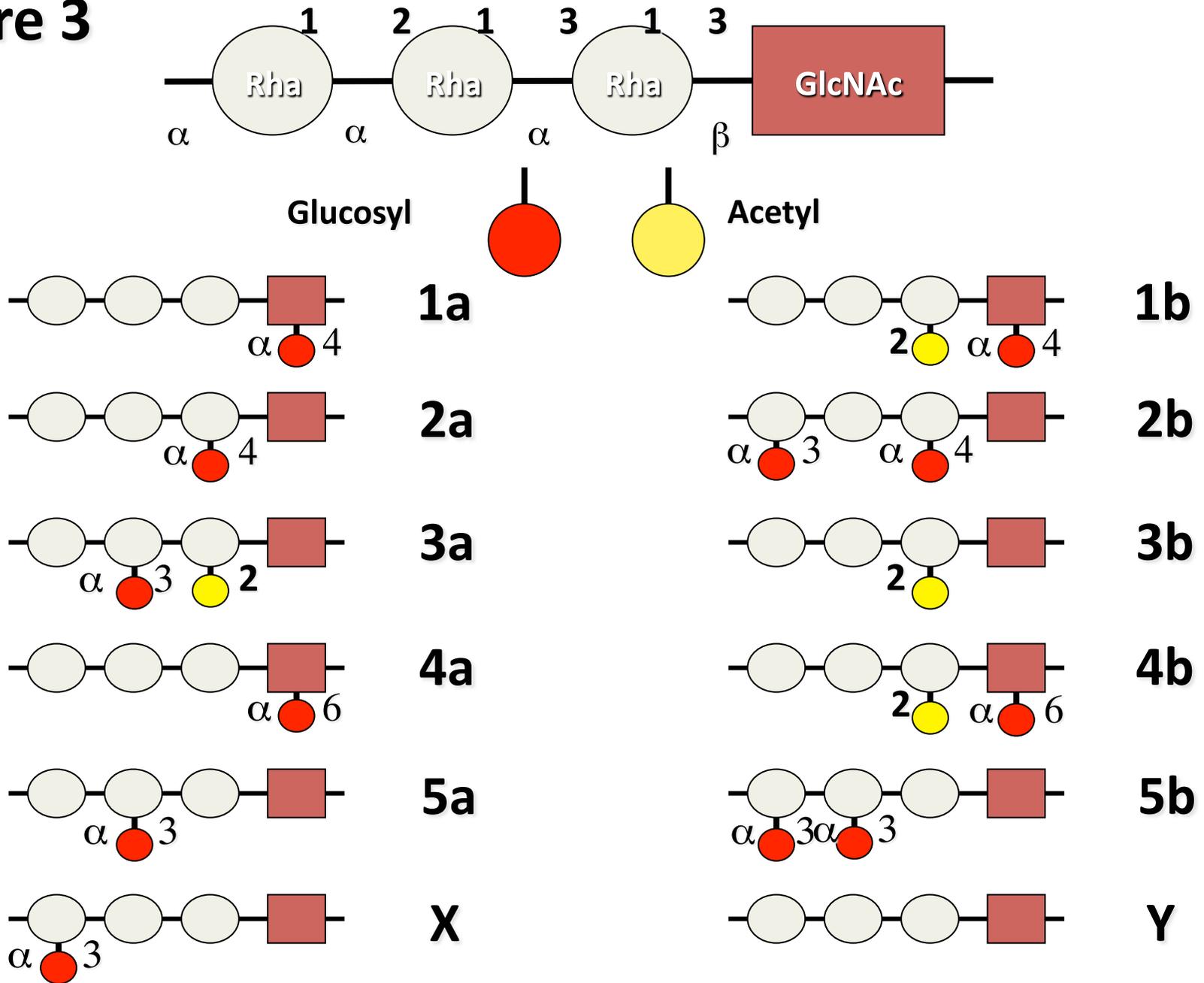


Avantages des Oligosides synthétiques:

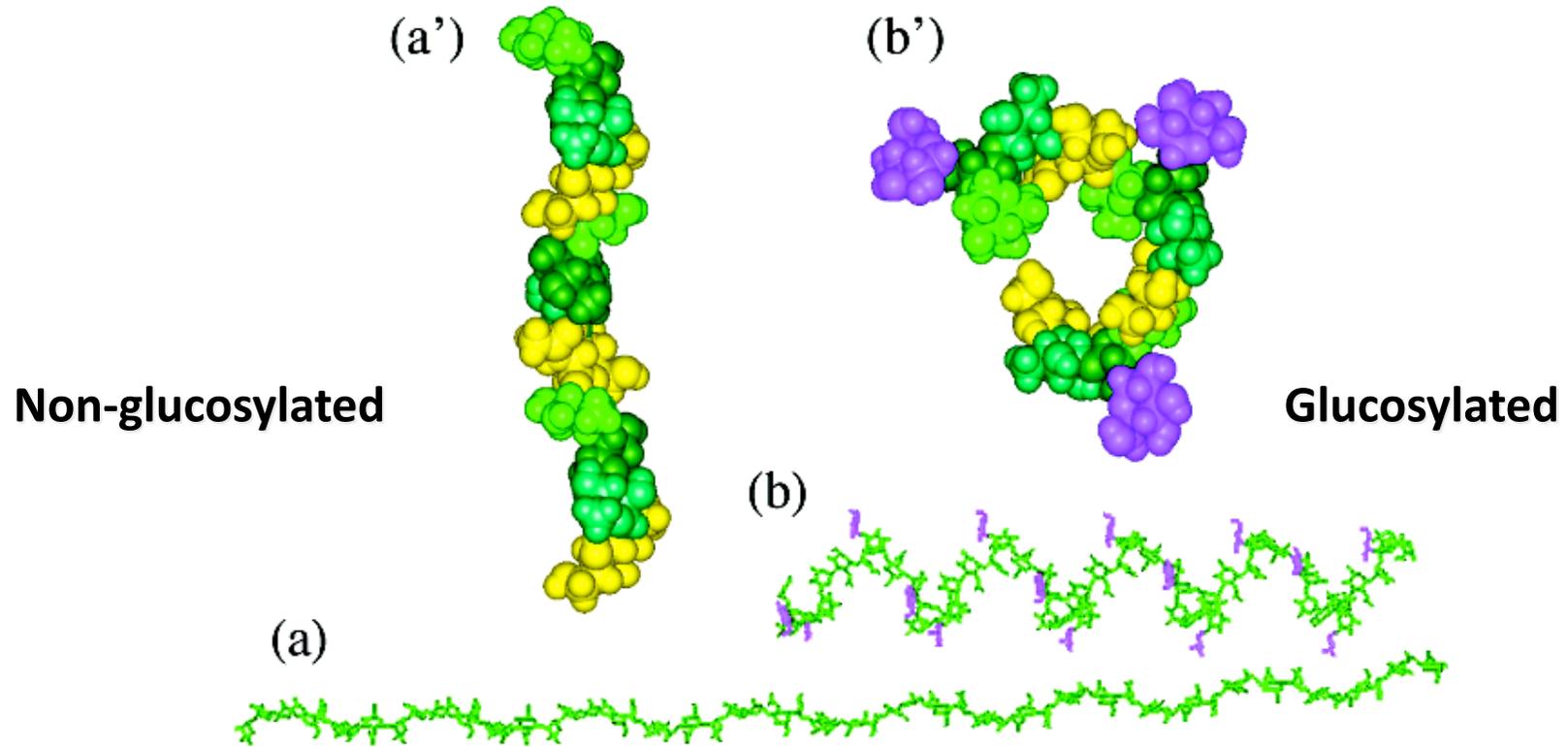
- Eviter les contaminations bactériennes (endotoxine, etc...)
- **Eviter la dégradation / masquage des épitopes protecteurs**
- Propose des vaccins moléculairement définis du niveau d'un médicament
 - ⇒ reproductibilité des lots/ standards élevés de contrôle de qualité
- **Possible modulation des performances immunogènes...**
 - ⇒ rationalisation possible de la protection croisée

Generation of serotype diversity in *S. flexneri*

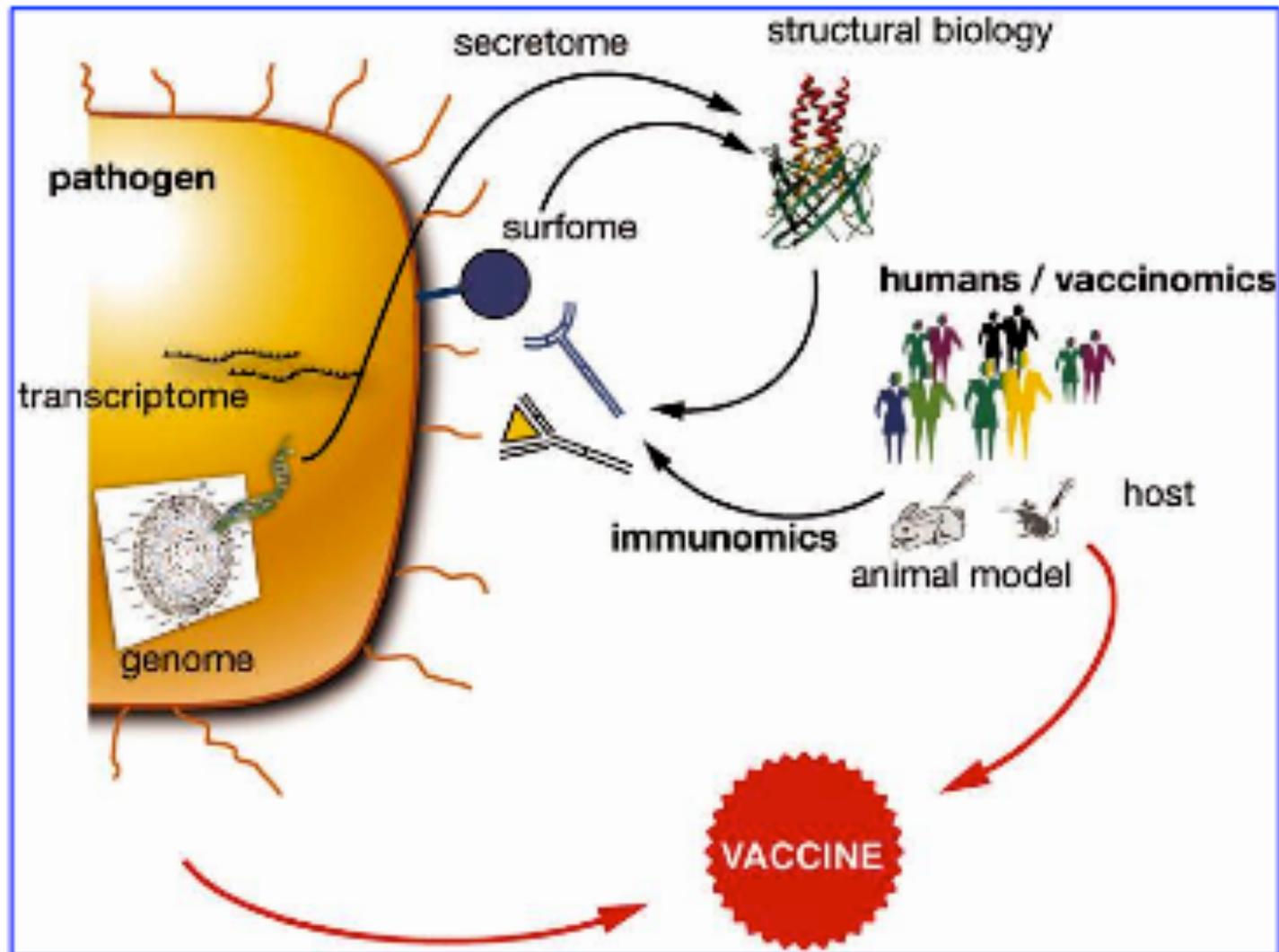
Figure 3



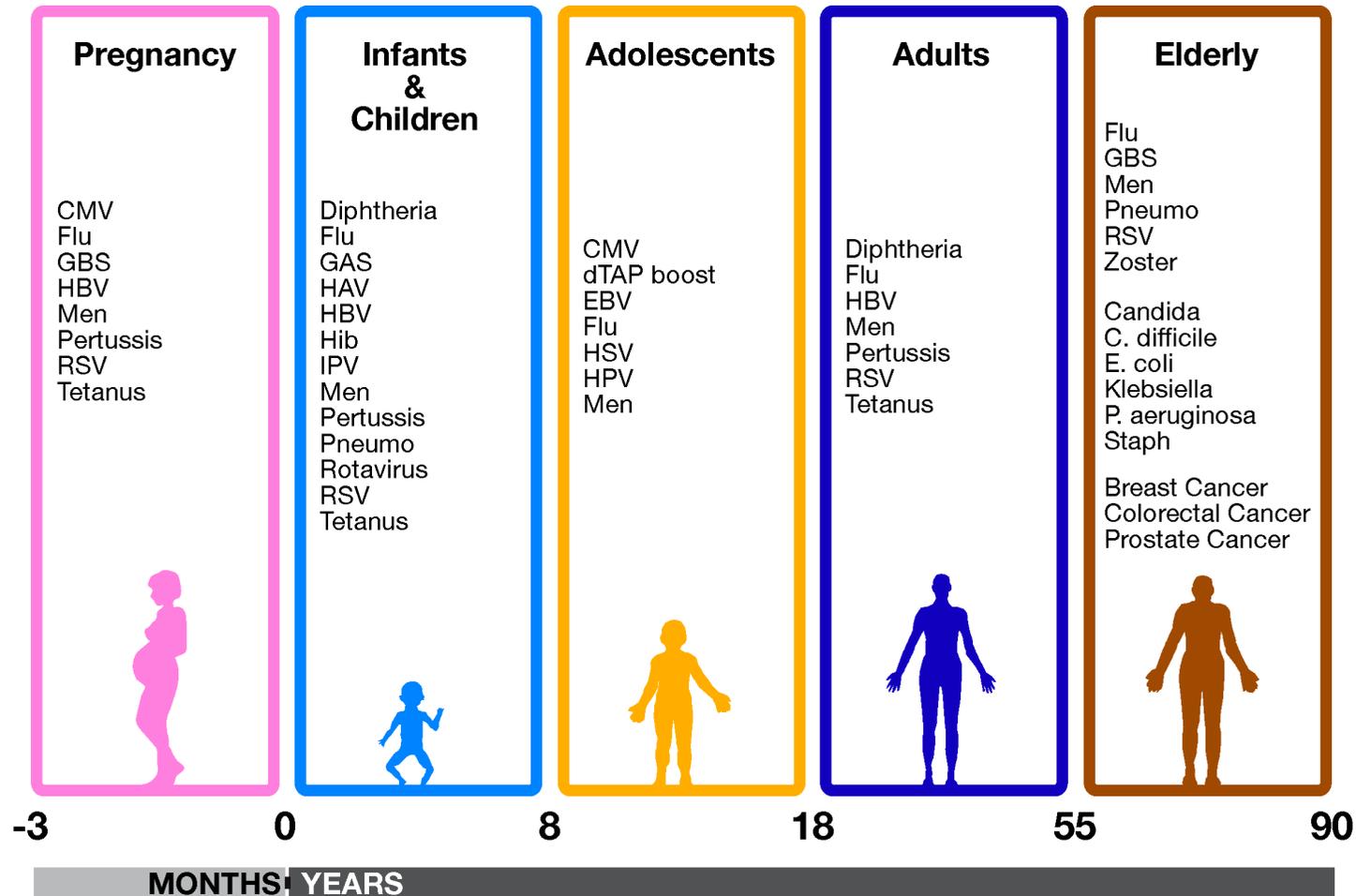
**O-somatic repeated subunits
of *S.flexneri* 5a LPS: 15-mer**



Conception des vaccins de prochaine génération

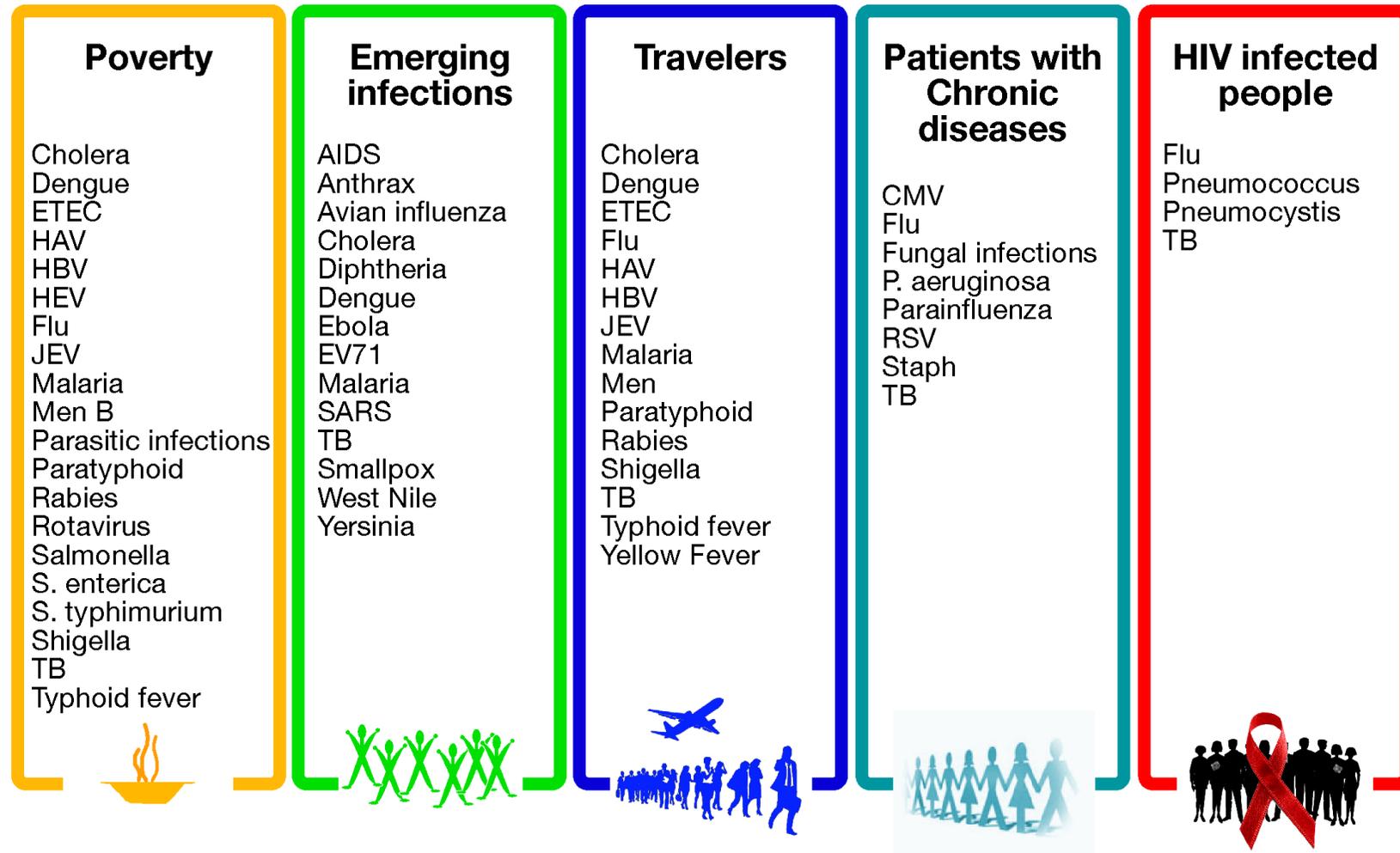


Des vaccins adaptés aux différentes tranches d'âge



Un autre aspect de la personnalisation...

Vaccins pour les régions pauvres, contre les maladies émergentes et pour certaines catégories de populations



Vaccins: un grand débat pour rassurer les Français avant une possible réforme



Par Elisabeth ZINGG | AFP – il y a 1 heure 52 minutes

f Partager

2

Tweet

+1



AFP/AFP/Archives - Une infirmière vaccine un employé de l'hôpital Necker, le 20 octobre 2009 à Paris