

Journée « Best Of » en Infectiologie 2008

Vaccinologie

Odile Launay

Centre d'Investigation Clinique de vaccinologie
Cochin-Pasteur



Un nouveau vaccin contre l'encéphalite japonaise? Résultats d'un essai d'immunogénicité de phase 3

Articles

Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived,
inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority,
phase III, randomised controlled trial

E Tauber, H Kollaritsch, M Korinek, P Rendi-Wagner, B Jilma, C Firbas, S Schranz, E Jong, A Klingler, S Dewasthaly, C Sklade

Lancet 2007; 370: 1847–53

Rappels:

- arrêt de la production du vaccin japonais produit sur cerveau de souriceau (cas d'encéphalomyélite vaccinale)
- développement d'un vaccin inactivé préparé sur cultures cellulaires (cellules vero, Intercell Biomedical)

Essai de non-infériorité 863 volontaires

nouveau vaccin (2 injections de 6 µg + ALUM J0, M1) vs ancien vaccin (3 injections J0, J7, J28)

Séroconversion (Ac neutralisants) et moyenne géométrique des Ac à J56 (en per-protocole)

	Test vaccine	Licensed vaccine	Risk difference estimator (95% CI)*
Seroconversion (%)	98% (352/361)	95% (347/364)	1.05 (-1.33 to 3.43)
Geometric mean titre (range)	244 (5 to 19783)	102 (5 to 1864)	2.3 (1.967 to 2.75)

*Mantel-Haenszel risk difference estimator for seroconversion (test vaccine minus licensed vaccine), ratio estimate for geometric mean titre (test vaccine divided by licensed vaccine).

Lancet 2007; 370: 1847–53

Bonne tolérance du vaccin à la fois locale au site d'injection et générale

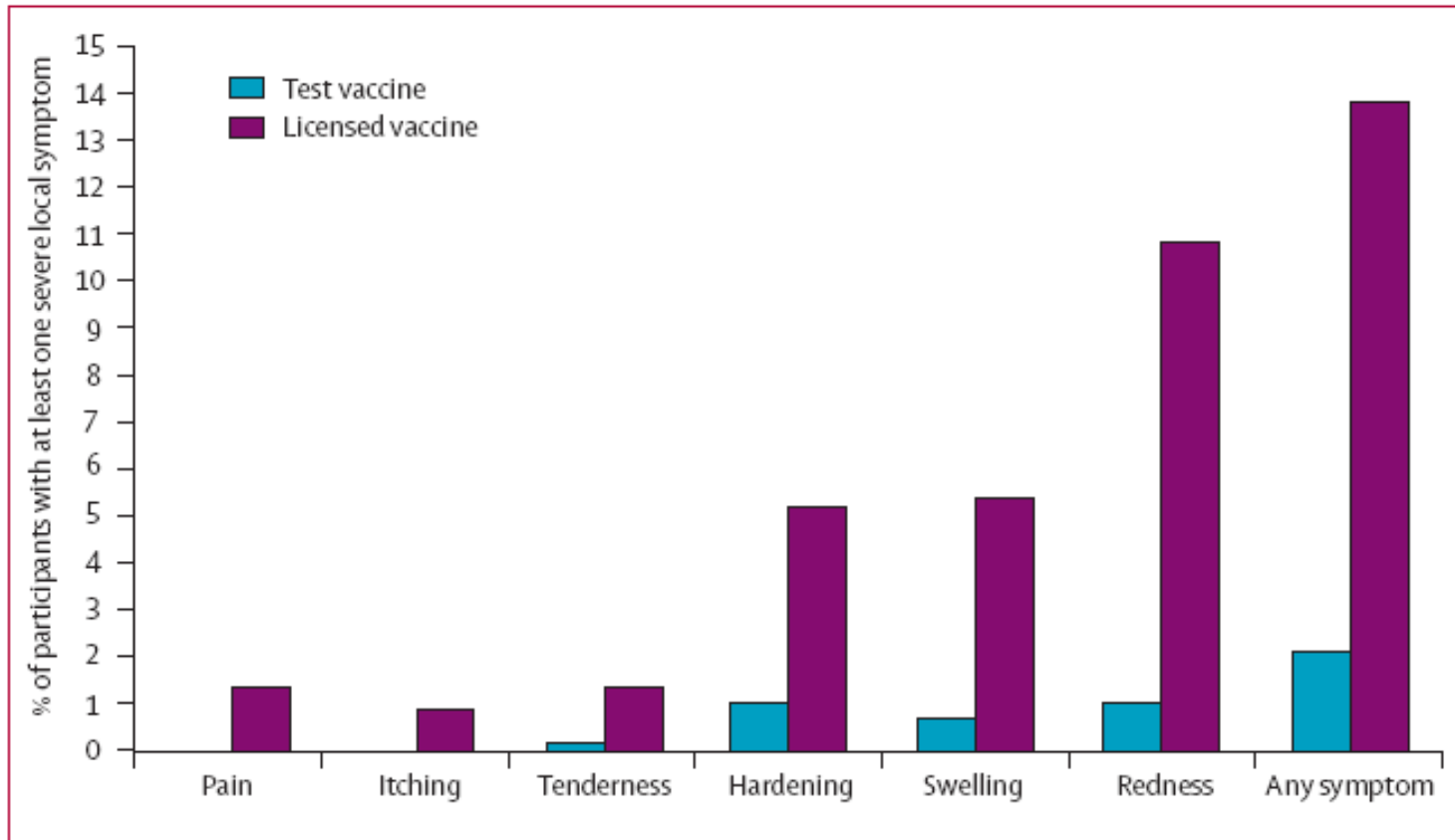


Figure 3: Participants with at least one severe local symptom 0-6 days after vaccination (on days 0 or 28)
Fisher's exact test for any symptom (9/421 [2%] vs 59/427 [14%]): $p < 0.0001$.

Efficacité de la vaccination VHA en post-exposition

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 25, 2007

VOL. 357 NO. 17

Hepatitis A Vaccine versus Immune Globulin for Postexposure Prophylaxis

John C. Victor, Ph.D., M.P.H., Arnold S. Monto, M.D., Tatiyana Y. Surdina, M.D., Saida Z. Suleimenova, M.D.,
Gilberto Vaughan, Ph.D., Omana V. Nainan, Ph.D.,* Michael O. Favorov, M.D., Ph.D., Harold S. Margolis, M.D.,
and Beth P. Bell, M.D., M.P.H.

Rappels

- **Ig recommandées** pour la prophylaxie du VHA après exposition mais coûteux, protection limitée dans le temps et concentrations plus faibles en Ac anti-VHA
- **Place du vaccin dans cette indication?**

Design de l'étude

- Etude **randomisée contrôlée en double aveugle** réalisée au Kazakhstan comparant soit une dose de vaccin soit des Ig dans les 14 jours après exposition à un cas contact
- Sujets de 2- 40 ans sans ATCD d'hépatite A ni hépatopathie chronique

Suivi J15 à J56 après exposition

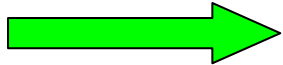
Résultats

4524 sujets randomisés, 1414 (31%) VHA-

Analyse per-protocole : 1090 sujets: 568 vaccinés, 522 Ig

Nombre d'infections observées chez les contacts:

- **25/568 (4,4%) groupe vacciné**
- **17/522 (3,3%) groupe Ig**
- **RR 1,35 (IC95%: 0,70-2,67)**



Recommandations américaines (ACIP):

une dose de vaccin chez les personnes immunocompétents de 2 – 40 ans sans hépatopathie sous-jacente

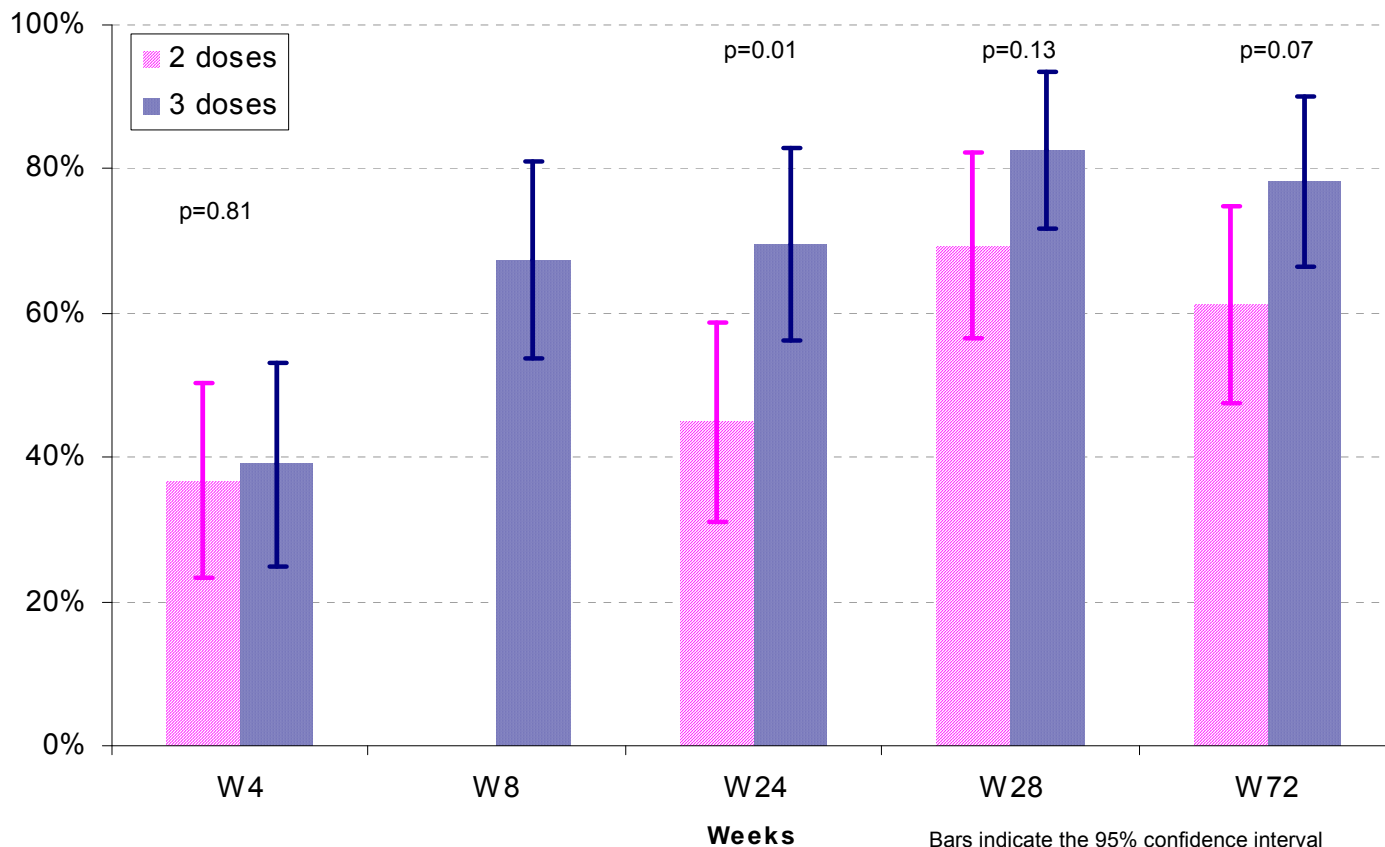
Vaccination VHA et infection par le VIH

Immunological Efficacy of a Three-Dose Schedule of Hepatitis A Vaccine in HIV-infected Adults: HEPAVAC Study

O Launay, S Grabar, E Gordien, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. (sous presse)

Essai randomisé prospectif, n=95

critère d'évaluation principal: % de séroconversion (IgG anti-VHA \geq 20 mUI/ml)



**Après 1 injection: seulement 38% de séroconversion
82.6% après 3 doses et 69.4% après 2 doses**

Vaccination pneumo et infection par le VIH

MAJOR ARTICLE

Effectiveness of Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in HIV-Infected Patients: A Case-Control Study

**Maria Peñaranda,¹ Vicenç Falco,⁴ Antoni Payeras,² Queralt Jordano,³ Adria Curran,⁴ Antoni Pareja,²
Gloria Samperiz,¹ David Dalmau,³ Esteve Ribera,⁴ and Melcior Riera¹**

¹Hospital Son Dureta, ²Hospital Son Llatzer, and ³Mutua de Terrasa, Palma de Mallorca, and ⁴Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Clinical Infectious Diseases 2007; 45:e82–7

Etude cas-témoin

adultes infectés par le VIH appariés sur l'âge, le sexe, le taux de CD4 et les facteurs de risque d'infection par le VIH

184 cas d'infection à pneumo (pneumopathie ou IIP) 552 contrôles

Facteurs de risques d'infection à pneumocoque

Risk factor	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Male sex	1 (0.68–1.45)	1		
Smoking	0.84 (0.56–1.28)	.43		
Alcohol use	3.03 (1.86–4.91)	<.001	2.15 (1.11–4.19)	.02
Active injection drug use	3.33 (2–5.55)	.03		.46
CD4 lymphocyte count >200 cells/ μ L	1.04 (0.75–1.46)	.79		
HIV load <5000 copies/mL	0.38 (0.26–0.54)	<.001		.24
CDC HIV infection stage	0.85 (0.60–1.20)	.37		
TMP-SMZ use	0.66 (0.45–0.97)	.04		.80
Receipt of ART	0.23 (0.16–0.32)	<.001	0.23 (0.14–0.36)	<.001
HBV infection	0.71 (0.38–1.35)	.30		
HCV infection	1 (0.69–1.44)	1		
COPD	2.58 (1.3–5.1)	<.001	2.90 (1.21–6.94)	.02
Cirrhosis	6.05 (3.2–11.4)	<.001	5.64 (2.53–12.53)	<.001
Receipt of 23-valent PPV	0.39 (0.24–0.65)	<.001	0.44 (0.22–0.88)	.02

NOTE. ART, antiretroviral therapy; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; PPV, polysaccharide pneumococcal vaccine; TMP-SMZ, trimethoprim-sulfamethoxazole.

Vaccination H5N1 pré-pandémique

Articles

Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial

Isabel Leroux-Roels, Astrid Borkowski, Thomas Vanwolleghem, Mamadou Dramé, Frédéric Clement, Eliane Hons, Jeanne-Marie Devaster, Geert Leroux-Roels

Summary

Lancet 2007; 370: 580-89

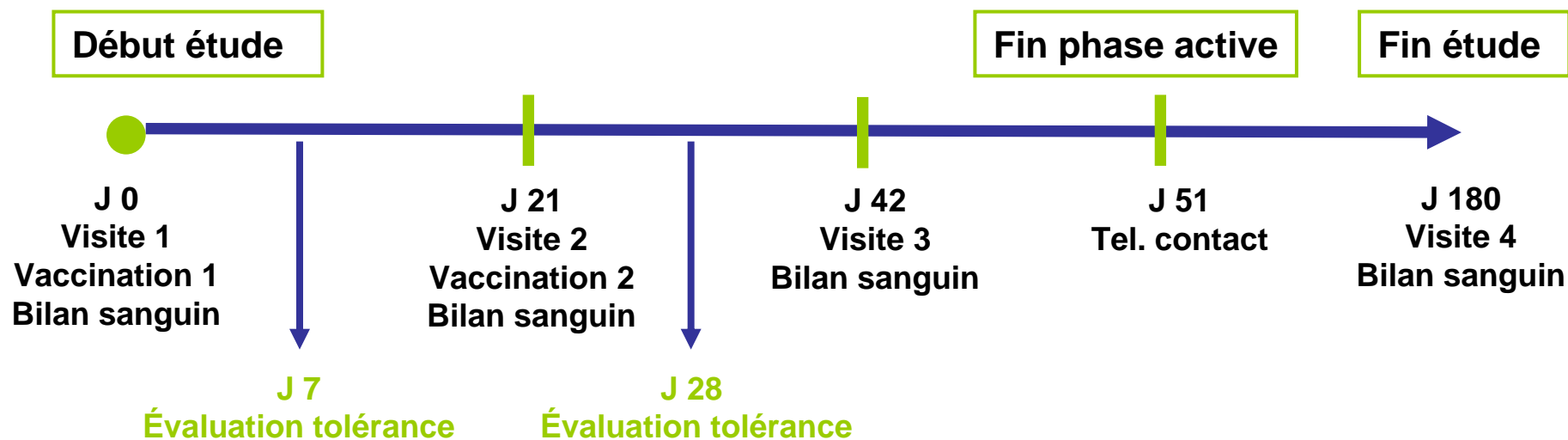
Background Antigen sparing is regarded as crucial for pandemic vaccine development because worldwide influenza

Leroux-Roels I et al, Lancet. 2007 ;370(9587):580-9

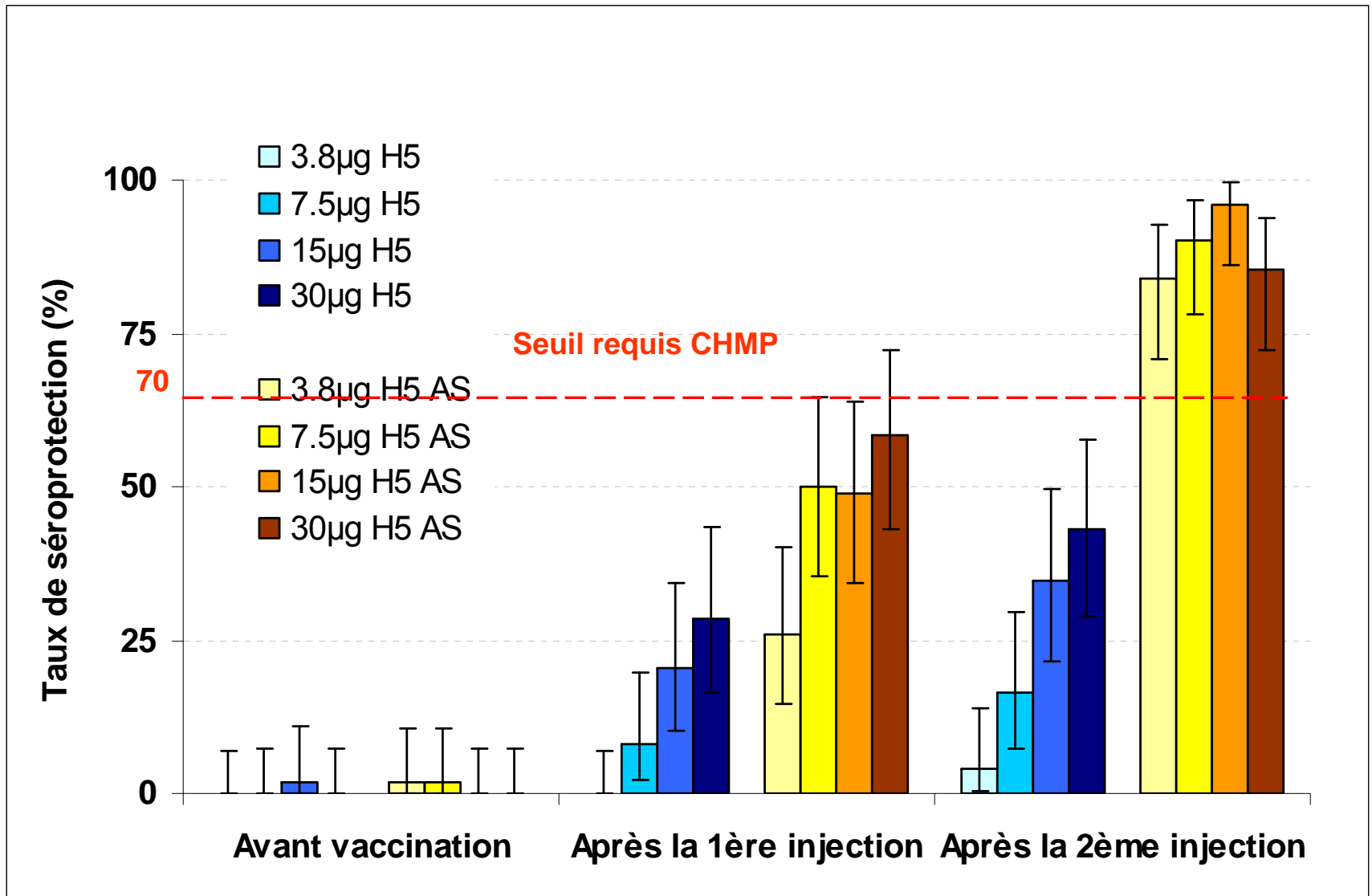
Vaccin sous-unitaire H5N1

- Souche vaccinale: A/Vietnam/1194/2004/NIBRG-14
- 4 doses +/- adjuvant lipidique (AS03)

Composition du vaccin								
µg H5N1 HA	30	15	7.5	3.8	30	15	7.5	3.8
Adjuvant	/	/	/	/	AS	AS	AS	AS
Population: Adultes sains (18-60 ans)								
Nombre	50	50	50	50	50	50	50	50



Résultats d'immunogénicité



Immunogénicité croisée

OPEN ACCESS Freely available online



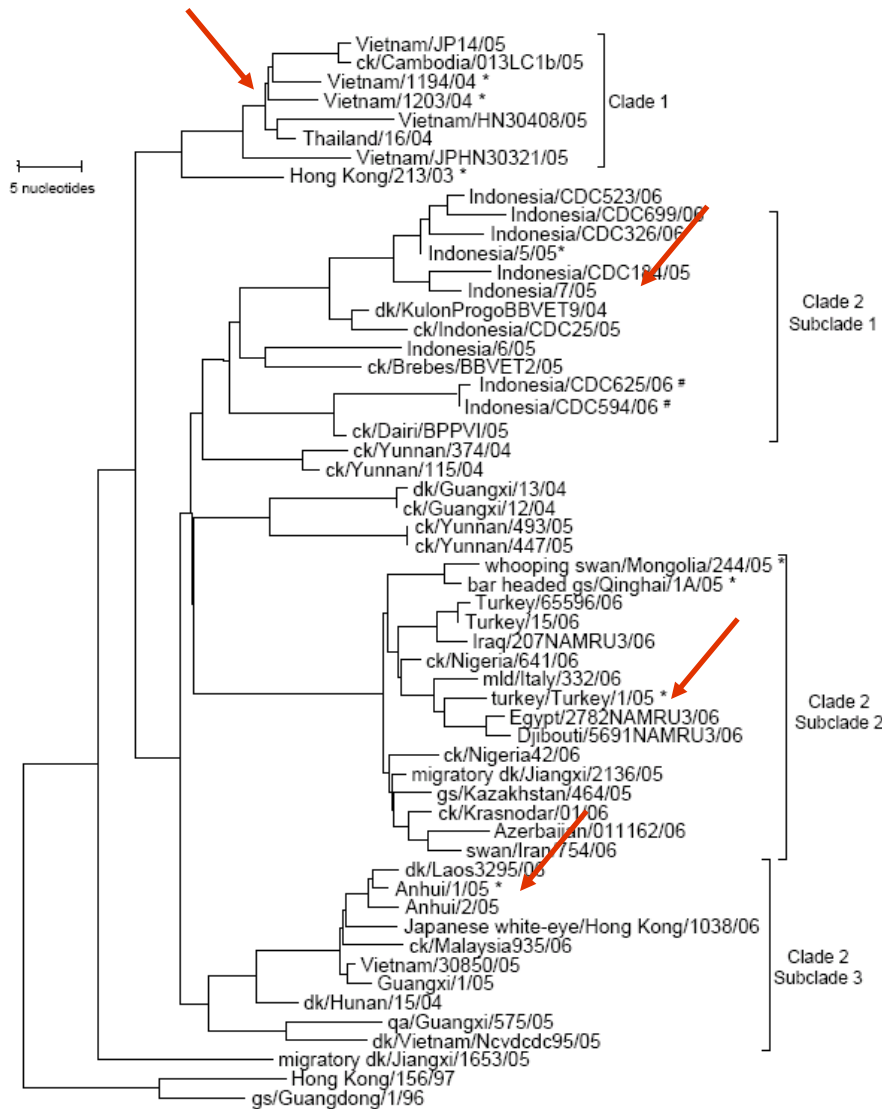
Broad Clade 2 Cross-Reactive Immunity Induced by an Adjuvanted Clade 1 rH5N1 Pandemic Influenza Vaccine

Isabel Leroux-Roels¹, Roger Bernhard², Pascal Gérard³, Mamadou Dramé³, Emmanuel Hanon³, Geert Leroux-Roels^{1*}

¹ Centre for Vaccinology, Ghent University and Hospital, Ghent, Belgium, ² GlaxoSmithKline Biologicals, Dresden, Germany, ³ GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium

Leroux-Roels I et al, Plos One 2008 ;3(2):e1665

Immunogénicité croisée



3 souches:

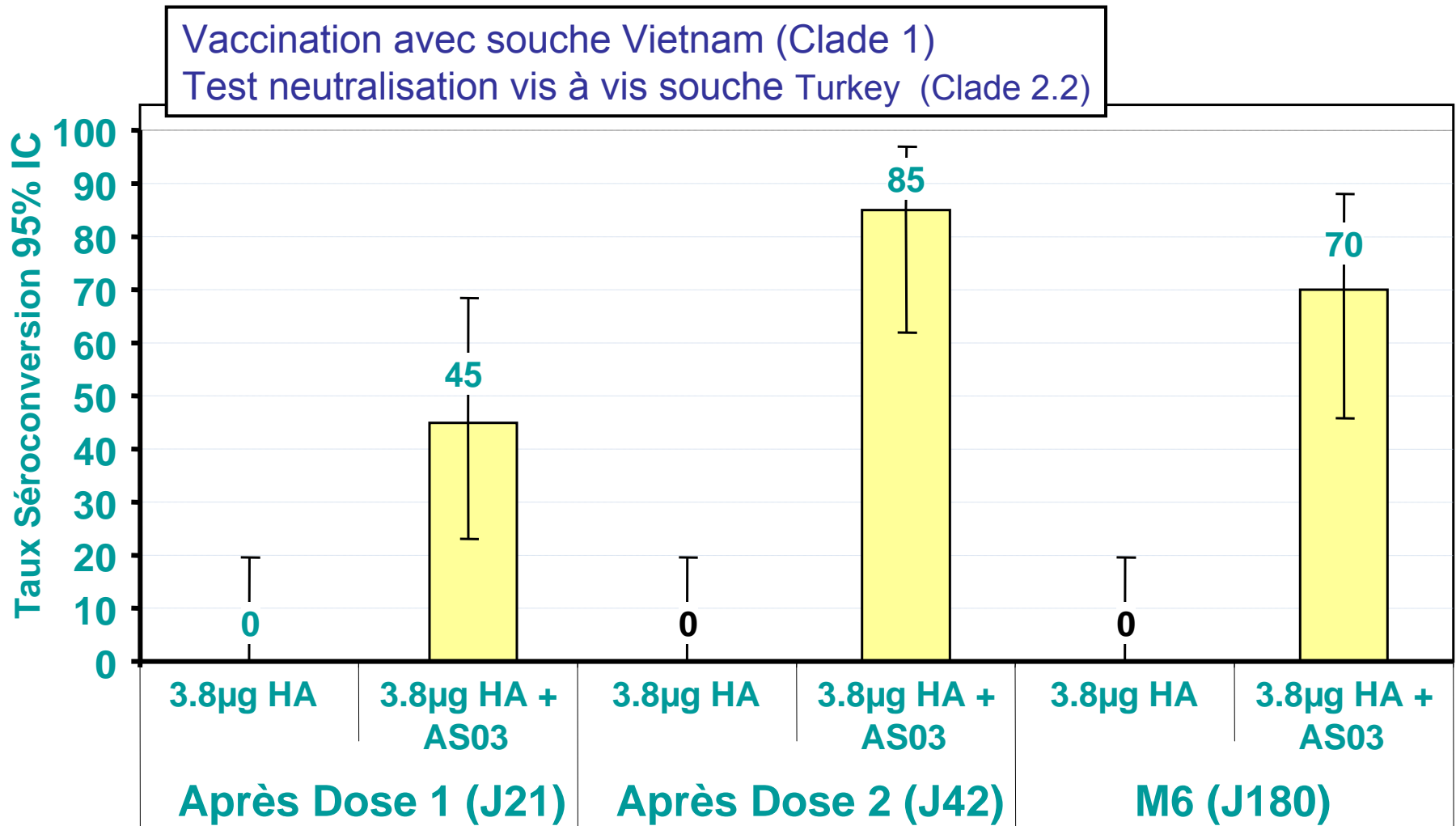
- Indonesia (clade 2.1)
- Turkey (clade 2.2) et
- Anhui (clade 2.3)

responsables de cas de transmission humaine

* Candidate vaccine reference viruses

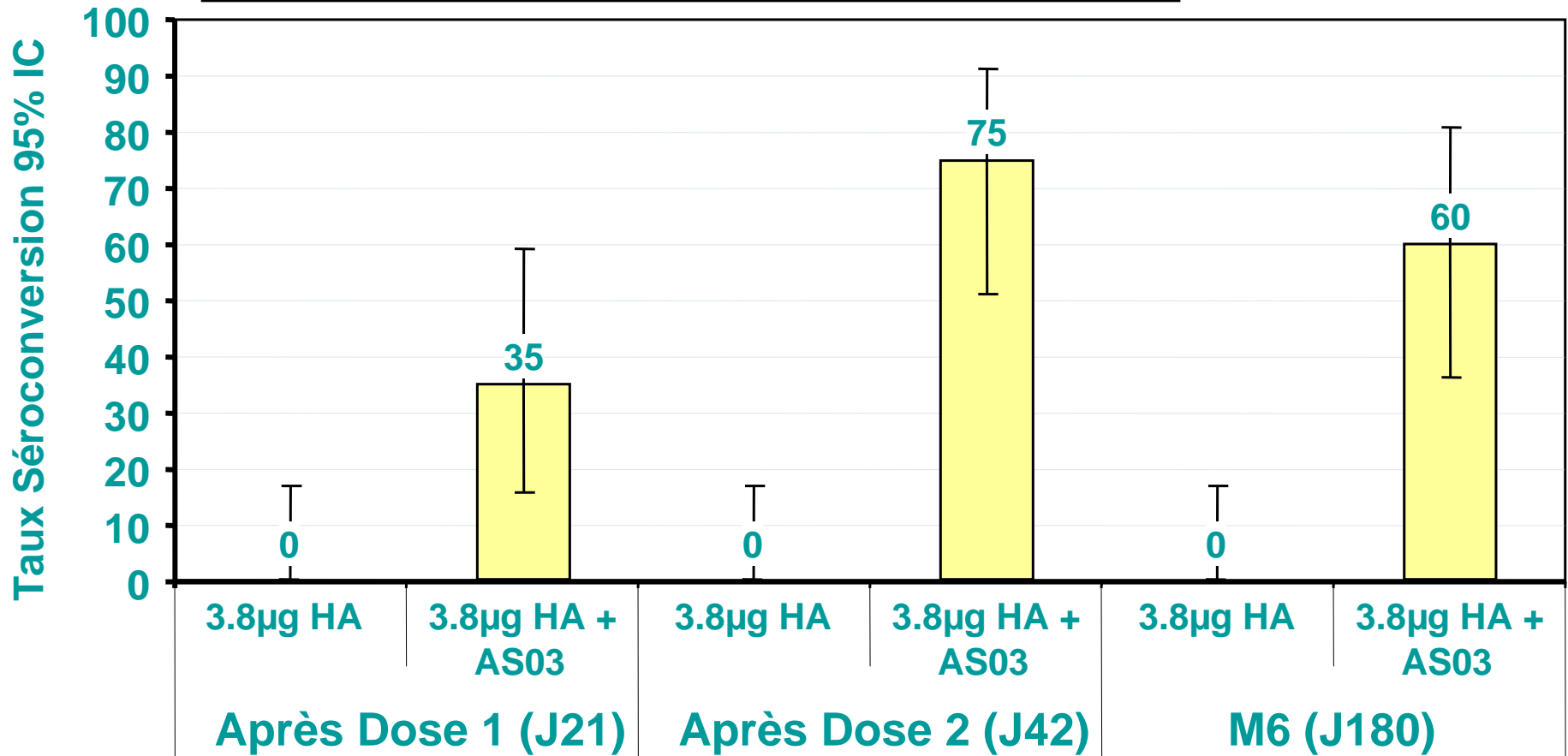
Karo family cluster

Immunité croisée contre la souche Turkey



Immunité croisée contre la souche Anhui

Vaccination avec souche Vietnam (Clade 1)
Test neutralisation vis à vis souche Anhui (Clade 2.3)



Protection croisée

OPEN  ACCESS Freely available online



Cross-Protection against Lethal H5N1 Challenge in Ferrets with an Adjuvanted Pandemic Influenza Vaccine

Benoît Baras¹, Koert J. Stittelaar², James H. Simon², Robert J. M. M. Thoolen³, Sally P. Mossman¹, Frank H. M. Pistor², Geert van Amerongen², Martine A. Wettendorff¹, Emmanuel Hanon¹, Albert D. M. E. Osterhaus^{2,4*}

1 Preclinical Virology, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium, 2 ViroClinics BV, Rotterdam, The Netherlands, 3 Global Pathology Support, Toxicologic Pathology, The Hague, The Netherlands, 4 Department of Virology, Erasmus Medical Center (MC), Rotterdam, The Netherlands

Étude de l'immunogénicité croisée *in vivo*

Utilisation du furet, modèle largement reconnu pour le développement des candidats vaccins:

- le furet est un hôte naturel de la grippe
- le furet peut facilement être infecté par des isolats humains

Le furet vacciné avec le vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/04 adjuvanté est-il protégé contre des souches variantes?

Vaccination à J0 et J21 suivie d'une inoculation d'épreuve (challenge) à J49

- 4 groupes de furets (6 furets / groupe) reçoivent à 21 jours d'intervalle **2 doses du vaccin H5N1 adjuvanté A/Vietnam/1194/2004** formulés avec différentes concentrations d'antigène (1,7µg, 3,8µg, 7,5µg et 15µg)
- 2 groupes de furets contrôles (6 furets / groupe) reçoivent à 21 jours d'intervalle soit
 - **2 doses du vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 non adjuvanté à 15µg**
 - **2 doses Adjuvant seul sans antigène**
- **Inoculation intra trachéale d'épreuve à J49, soit 28 jours après la seconde injection avec le virus H5N1A/Indonesia/5/05**

Protection des furets vis à vis de la souche Indonesia

Vaccination souche Vietnam (Clade 1); Challenge souche Indonesia (Clade 2)

Résultats 5 jours après le challenge

Vaccination	Décès*	Vivants	% protection
2 groupes contrôles poolés (Ag seul 15µg ou adjuvant seul)	12	0	0
1.7 µg H5N1 + adjuvant	1	5	83
3.8 µg H5N1 + adjuvant	0	6	100
7.5 µg H5N1 + adjuvant**	0	5	100
15 µg H5N1 + adjuvant	0	6	100

*Décès des furets ou euthanasie à J3 ou J4 post challenge

** Challenge d'un furet non conforme au protocole – exclusion de l'analyse

83% à 100% de protection dans les groupes vaccin adjuvanté