



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES



Université de Paris

Perspectives vaccinales

Odile Launay

Infectiologie, Hôpital Cochin

*Cours d'Automne en Chimiotherpaie anti infectieuse et vaccinologie
5-7 octobre 2020, Veyrier du Lac*

Liens d'intérêt

- Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
- Advisory Boards : spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
- Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur
- Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer

History of vaccination

Stanley Plotkin¹

Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104

Table 1. Outline of the development of human vaccines

Live attenuated	Killed whole organisms	Purified proteins or polysaccharides	Genetically engineered
18th Century			
Smallpox (1798)			
19th Century			
Rabies (1885)	Typhoid (1896) Cholera (1896) Plague (1897)		
Early 20th Century, first half			
Tuberculosis (bacille Calmette–Guérin) (1927) Yellow fever (1935)	Pertussis (1926) Influenza (1936) <i>Rickettsia</i> (1938)	Diphtheria toxoid (1923) Tetanus toxoid (1926)	
20th Century, second half			
Polio (oral) (1963)	Polio (injected) (1955)	Anthrax secreted proteins (1970)	Hepatitis B surface antigen recombinant (1986)
Measles (1963) Mumps (1967)	Rabies (cell culture) (1980) Japanese encephalitis (mouse brain) (1992)	Meningococcus polysaccharide (1974) Pneumococcus polysaccharide (1977)	Lyme OspA (1998) Cholera (recombinant toxin B) (1993)
Rubella (1969)	Tick-borne encephalitis (1981)	<i>Haemophilus influenzae</i> type B polysaccharide (1985) <i>H. influenzae</i> type b conjugate (1987)	
Adenovirus (1980) Typhoid (<i>Salmonella</i> TY21a) (1989) Varicella (1995)	Hepatitis A (1996) Cholera (WC-rBS) (1991) Meningococcal conjugate (group C) (1999)	Typhoid (Vi) polysaccharide (1994) Acellular pertussis (1996)	
Rotavirus reassortants (1999) Cholera (attenuated) (1994) Cold-adapted influenza (1999)		Hepatitis B (plasma derived) (1981)	
21st Century			
Rotavirus (attenuated and new reassortants) (2006) Zoster (2006)	Japanese encephalitis (2009) (Vero cell) Cholera (WC only) (2009)	Pneumococcal conjugates* (heptavalent) (2000) Meningococcal conjugates* (quadrivalent) (2005) Pneumococcal conjugates* (13-valent) (2010)	Human papillomavirus recombinant (quadrivalent) (2006) Human papillomavirus recombinant (bivalent) (2009) Meningococcal group B proteins (2013)

Perspectives vaccinales

Enjeux en 2020

- En 2018, les infections représentaient
 - > **25% des causes de décès**
 - la **2ème cause de décès dans le monde** (après les maladies CV)
- De nombreuses maladies infectieuses ne disposent pas de vaccins ou de vaccins insuffisamment efficaces en particulier :
 - infections aux âges extrêmes de la vie (grippe, VRS, zona)
 - infections émergentes (Ebola, Zika, Chikungunya, et coronavirus...)
- **Problématique de la « vaccine hesitancy »** ou hésitation vaccinale: des couvertures vaccinales très insuffisantes

Amélioration des vaccins existants

Vaccin grippe « high dose »

Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults

Carlos A. DiazGranados, M.D., Andrew J. Dunning, Ph.D., Murray Kimmel, D.O.,
Daniel Kirby, B.Sc., John Treanor, M.D., Avi Collins, B.Sc.N.,
Richard Pollak, D.P.M., Janet Christoff, R.N., John Earl, M.D.,
Victoria Landolfi, M.Sc., M.B.A., Earl Martin, D.O., Sanjay Gurunathan, M.D.,
Richard Nathan, D.O., David P. Greenberg, M.D., Nadia G. Tornieporth, M.D.,
Michael D. Decker, M.D., M.P.H., and H. Keipp Talbot, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 371;7 NEJM.ORG AUGUST 14, 2014

- **Vaccin « High Dose »**

60 microgramme d'HA par souches (vs 15 pour le vaccin standard)

- essai randomisé en dble aveugle conduit dans 126 centres aux USA et Canada durant la saison 2011/2012 et 2012/2013 chez **31 898 personnes > 65 ans**

- **Principaux résultats**

- pas de différence en terme d'EI,

- meilleure immunogénicité,

- **efficacité relative du vaccin HD par rapport au vaccin standard:**

24,2% (95%IC: 9.7;36.5).

Comparative Immunogenicity of Enhanced Seasonal Influenza Vaccines in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis

Tiffany W. Y. Ng¹, Benjamin J. Cowling¹, HuiZhi Gao¹, and Mark G. Thompson²

- Comparative **immunogenicity** of HD (60 μ g), intradermal (15 μ g) & adjuvanted (MF59) to the standard dose (15 μ g) influenza vaccine
- **39 trials**
- HD, ID and adjuvanted vaccines are more immunogenic than the SD vaccine
- Post vaccination titer ratio to standard dose vaccine

Table 3. Pooled Estimates of Postvaccination Titer Ratio to Standard-Dose Vaccine by Enhanced Vaccine Type

Vaccine Strains	Pooled Estimate (95% CI) of Postvaccination Titer Ratio by Vaccine Type [n of studies; <i>I</i> ² Statistic ^a as %]			<i>P</i> Value for Between-Vaccine Differences ^b	<i>P</i> Value for Post Hoc Comparison Between Vaccine Types ^b		
	High Dose	Intradermal	MF59 Adjuvanted		High Dose vs Intradermal	High Dose vs MF59 Adjuvanted	Intradermal vs MF59 Adjuvanted
A(H1N1)	1.72 (1.61–1.84) [9; 60]	1.22 (1.03–1.43) [8; 75]	1.28 (1.12–1.46) [16; 80]	<.01	<.01	<.01	.59
A(H3N2)	1.82 (1.73–1.91) [9; 25]	1.32 (1.10–1.59) [8; 84]	1.52 (1.35–1.72) [19; 75]	.01	<.01	.04	<.01
B/Yamagata	1.49 (1.29–1.72) [4; 46]	... ^c	1.33 (1.22–1.45) [10; 10]	.20 ^d	... ^c	.10	... ^c
B/Victoria	1.44 (1.32–1.56) [5; 73]	1.18 (1.06–1.30) [7; 66]	1.21 (1.11–1.33) [6; 40]	<.01	<.01	.01	.64

TIV-HD consistently confirmed better efficacy/effectiveness versus SD on multiple outcomes beyond influenza infection

Clinical Outcome	Pooled Relative Vaccine Efficacy/Effectiveness (95% CI)	P-value
All Studies (Observational + Randomized Studies)		
Influenza-like Illness	19.5% (8.6–29.0)	<0.001
Influenza Hospitalization	17.8% (8.1–26.5)	<0.001
Pneumonia Hospitalization	24.3% (13.9–33.4)	<0.001
Cardiorespiratory Hospitalization	18.2% (6.8%– 28.1%)	0.002
All-cause Hospitalization	9.1% (2.4–15.3)	0.009
Post-Influenza Mortality	22.2% (-18.2% –48.8%)	0.240
All-cause Mortality	2.5% (-5.2% –9.5%)	0.514

Vaccin grippe recombinant

- Hémagglutinine (protéine recombinante) de 4 souches de virus grippal (45 microgramme/souche) vs vaccin quadrivalent inactivé classique
- Essai comparatif randomisé, 9003 participants > 50 ans
- Bonne tolérance
- **efficacité relative** du vaccin recombinant par rapport au vaccin standard sur les gripes confirmées virologiquement : **30% (95%IC: 10;47)**

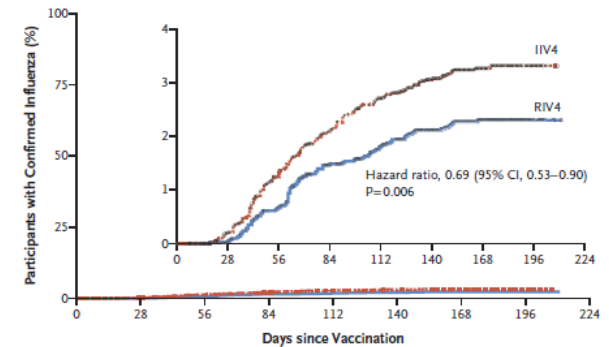
ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older

Lisa M. Dunkle, M.D., Ruvim Izikson, M.D., M.P.H., Peter Patriarca, M.D., Karen L. Goldenthal, M.D., Derek Muse, M.D., Janice Callahan, Ph.D., and Manon M.J. Cox, Ph.D., for the PSC12 Study Team*

N Engl J Med 2017;376:2427-36.
DOI: 10.1056/NEJMoa1608862

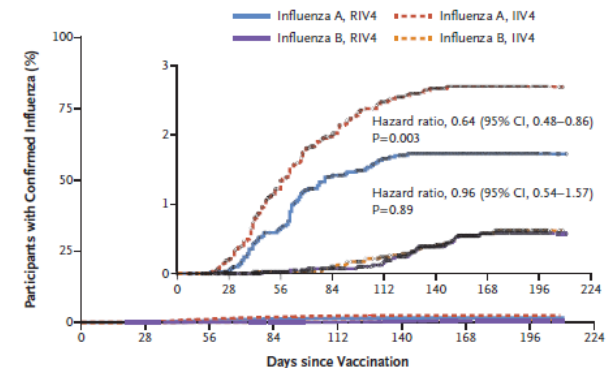
A Any Strain of Influenza



No. of Participants

RIV4	4303 (0)	4266 (2)	4200 (29)	4124 (63)	4074 (77)	3843 (89)	2322 (96)	15 (96)	0 (96)
IIV4	4301 (0)	4261 (9)	4176 (58)	4116 (90)	4063 (115)	3817 (130)	2324 (137)	14 (138)	0 (138)

B Type A or Type B Influenza



No. of Participants

Influenza A, RIV4	4303 (0)	4266 (2)	4201 (28)	4127 (60)	4081 (70)	3859 (73)	2339 (73)	15 (73)	0 (73)
Influenza A, IIV4	4301 (0)	4261 (9)	4177 (57)	4120 (27)	4073 (105)	3832 (113)	2336 (114)	14 (114)	0 (114)
Influenza B, RIV4	4303 (0)	4268 (0)	4228 (1)	4184 (3)	4144 (7)	3915 (16)	2371 (23)	16 (23)	0 (23)
Influenza B, IIV4	4301 (0)	4270 (0)	4232 (1)	4201 (1)	4167 (10)	3924 (17)	2395 (23)	14 (24)	0 (24)

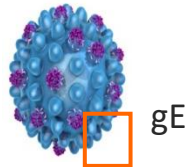
Vaccin zona

Vaccin sous-unitaire
adjuvanté - HZ/su

Population cible : sujets de 50 ans et plus

Protéine recombinante
Glycoprotéine E (gE)
du VZV

Réponse immunitaire
spécifique

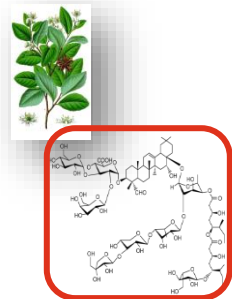
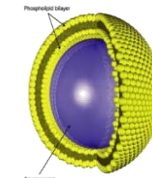
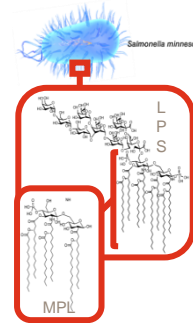


- Glycoprotéine la plus abondante du VZV
- Cible des réponses humorale et cellulaire
- Importante pour l'entrée du virus dans les cellules, la réplication virale et la propagation de cellule à cellule

Système Adjuvant
AS01_B

Améliore la réponse
immunitaire de l'antigène

MPL + Liposome + Saponine QS21



- induit une forte réponse cellulaire (T CD4+)
- induit une forte réponse humorale

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 28, 2015

VOL. 372 NO. 22

Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults

Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.*

Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy†
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ no./1000 person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ no./1000 person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
Modified vaccinated cohort									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50–59 yr	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60–69 yr	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70 yr or older	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)
Total vaccinated cohort									
All participants in cohort	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50–59 yr	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60–69 yr	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70 yr or older	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

	<i>no. of participants/total no.</i>	<i>% (95% CI)</i>	<i>no. of participants/total no.</i>	<i>% (95% CI)</i>
Reactogenicity subgroup	4460		4466	
Within 30 days after vaccination				
Unsolicited report of adverse event	1308	29.3 (28.0–30.7)	1226	27.5 (26.1–28.8)
Grade 3 unsolicited report of adverse event†	208	4.7 (4.1–5.3)	151	3.4 (2.9–4.0)
Within 7 days after vaccination				
Solicited or unsolicited report of adverse event	3765	84.4 (83.3–85.5)	1689	37.8 (36.4–39.3)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event†	760	17.0 (15.9–18.2)	145	3.2 (2.7–3.8)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event related to vaccination	694	15.6 (14.5–16.7)	83	1.9 (1.5–2.3)
Solicited report of injection-site reaction	3571/4382	81.5 (80.3–82.6)	522/4377	11.9 (11.0–12.9)
Pain	3464/4382	79.1 (77.8–80.2)	490/4377	11.2 (10.3–12.2)
Redness	1664/4382	38.0 (36.5–39.4)	59/4377	1.3 (1.0–1.7)
Swelling	1153/4382	26.3 (25.0–27.6)	46/4377	1.1 (0.8–1.4)
Grade 3 solicited report of injection-site reaction†	417/4382	9.5 (8.7–10.4)	16/4377	0.4 (0.2–0.6)
Solicited report of systemic reaction	2894/4375	66.1 (64.7–67.6)	1293/4378	29.5 (28.2–30.9)
Myalgia	2025/4375	46.3 (44.8–47.8)	530/4378	12.1 (11.2–13.1)
Fatigue	2008/4375	45.9 (44.4–47.4)	728/4378	16.6 (15.5–17.8)
Headache	1716/4375	39.2 (37.8–40.7)	700/4378	16.0 (14.9–17.1)
Shivering	1232/4375	28.2 (26.8–29.5)	259/4378	5.9 (5.2–6.7)
Fever	939/4375	21.5 (20.3–22.7)	132/4378	3.0 (2.5–3.6)

Vaccin zona et immunodéprimés

Etude de phase III pivot d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance du vaccin GSK contre le zona en 2 doses

Méthodologie : Randomisation 1:1 (vaccin /placebo). 1^{ère} dose, 50 à 70 jours après la greffe.

1 846 patients inclus dans 28 pays.

Objectif principal

- **Efficacité sur le zona : 68,2 % (IC95 : 56; 78)** chez les patients 18 ans et +

Objectifs secondaires

- **Efficacité sur le zona : 67,3 % (IC95 : 53; 78)** chez les patients 50 ans et +
- **Efficacité sur les DPZ : 89,3 % (IC95 : 23; 100).**
- **Efficacité sur autres complications : 77,8 % (IC95 : 19; 96).**
- EIG, décès, maladies à médiation immunitaire potentielle et rechutes : Fréq. similaire entre les 2 groupes.

→ Pas de signal de sécurité.

Vaccin tuberculose

ORIGINAL ARTICLE

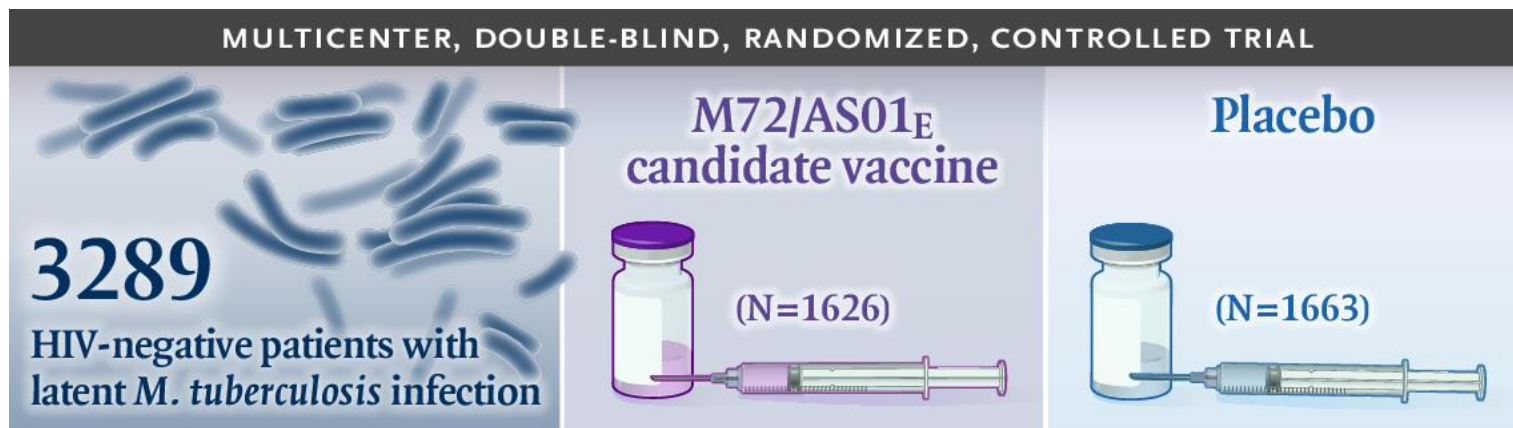
Final Analysis of a Trial of M72/AS01_E
Vaccine to Prevent Tuberculosis

Tait et al., NEJM 2019 PMID 31661198

Kenya, AFS, Zambie

Aout 2014 – Nov 2015

Financement GSK



Protéine de fusion recombinante M72

+

Adjuvant : AS01

Vaccin tuberculose

Final Analysis of a Trial of M72/AS01_E
Vaccine to Prevent Tuberculosis

Tait et al., NEJM 2019 PMID 31661198

Efficacité

Definite pulmonary tuberculosis not associated with HIV infection at 3 yr

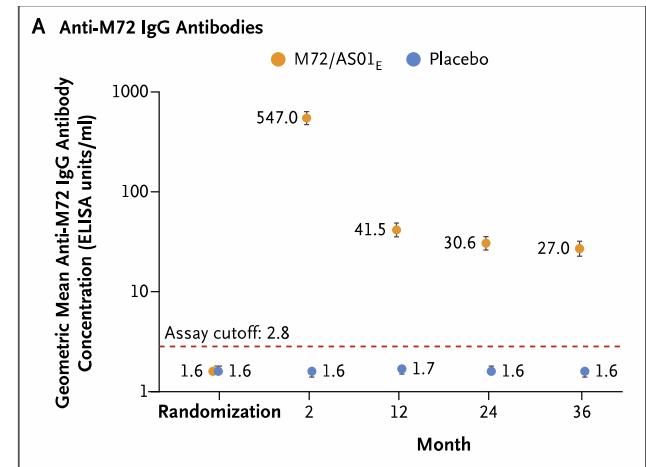
13
Participants

26
Participants

Vaccine efficacy, 49.7%
90% CI, 12.1–71.2; 95% CI, 2.1–74.2

Immunogénicité

N = 244



Sécurité

Nombre EIG similaire dans les 2
groupes

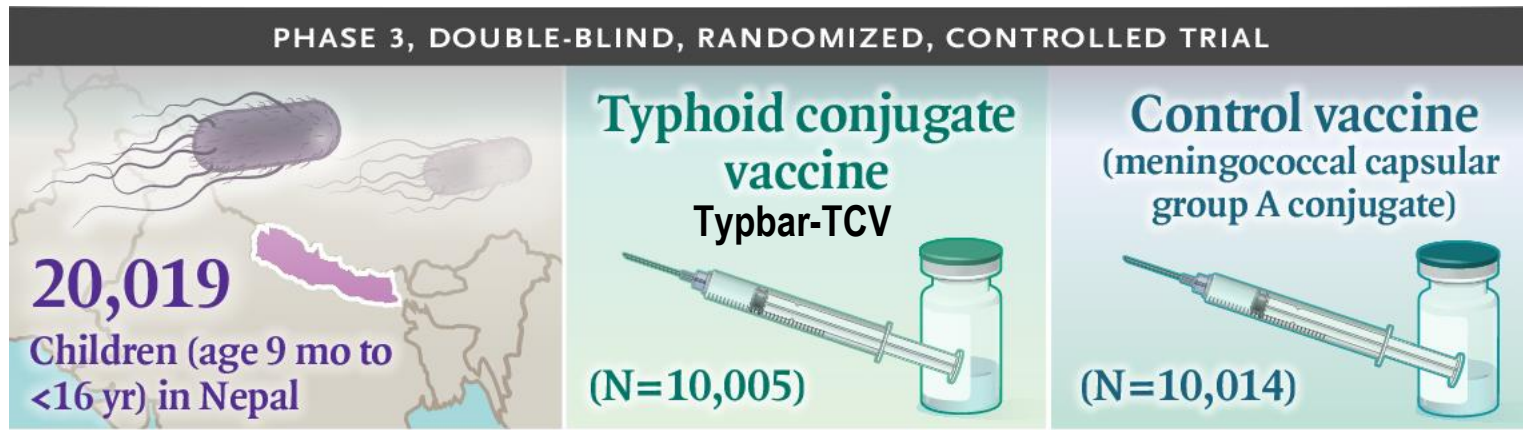
Vaccin typhoïde

Phase 3 Efficacy Analysis of a Typhoid Conjugate Vaccine Trial in Nepal
Shakya et al., NEJM 2019 PMID 31800986

Népal

Nov 2017 – Avril 2018

Financement : Gates Foundation



Polysaccharide Salmonella

Conjugaison

Protéine toxine tétanique

Bharat Biotech International

Vaccin typhoïde

Phase 3 Efficacy Analysis of a Typhoid Conjugate Vaccine Trial in Nepal
Shakya et al., NEJM 2019 PMID 31800986

Immunogénicité

N= 1300

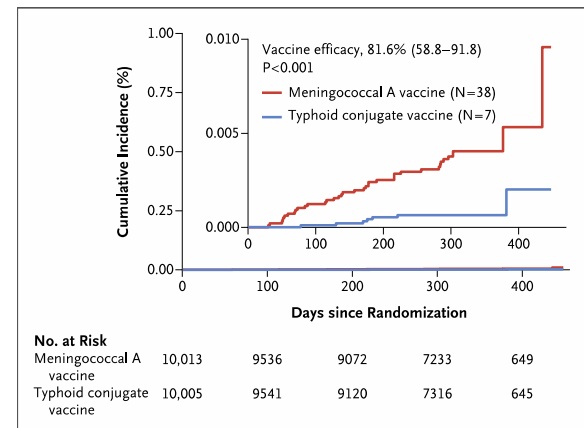
Séroconversion :

- 99% groupe vaccin
- 2% groupe contrôle

Sécurité

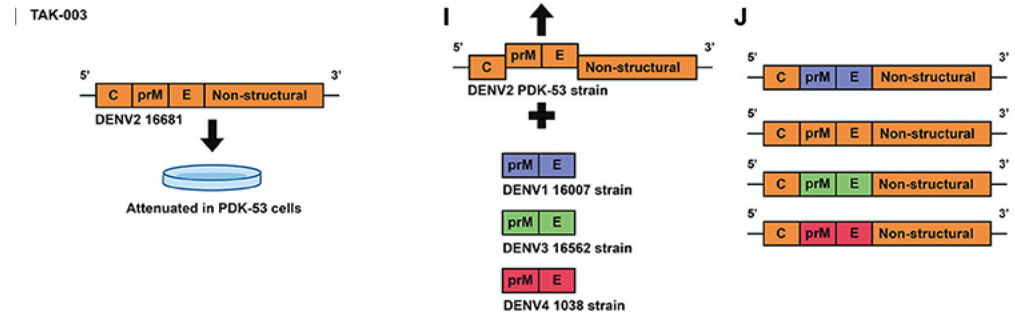
Nombre EIG similaire dans les 2 groupes

Efficacité



Vaccin dengue

TAK-003
Laboratoire Takeda



Pinheiro-Michelson et al. Front Immunol 2020

Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2–17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

Vianney Tricou, Xavier Sáez-Llorens, Delia Yu, Luis Rivera, José Jimeno, Ana Cecilia Villarreal, Epiphany Dato, Onix Saldaña de Suman, Nathali Montenegro, Rodrigo DeAntonio, Sonia Mazara, Maria Vargas, Debbie Mendoza, Martina Rauscher, Manja Brose, Inge Lefevre, Suely Tuboi, Astrid Borkowski, Derek Wallace

Rep Dom, Panama, Philippines

N= 1800, 4 groupes, 1:2:5:1

2 doses (J1, M3), 1 dose, 2 doses (J1, M12), Placebo

Suivi à 4 ans

Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Shibadas Biswal, Charissa Borja-Tabora*, Luis Martinez Vargas, Hector Velásquez, Maria Theresa Alera, Victor Sierra, Edith Johana Rodriguez-Arenales, Delia Yu, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Pope Kosalaraksa, Felix Espinoza, Eduardo López-Medina, Lulu Bravo, Suely Tuboi, Yane Hutagalung, Pedro Garbes, Ian Escudero, Martina Rauscher, Svetlana Bizjajeva, Inge Lefevre, Astrid Borkowski, Xavier Saez-Llorens*, Derek Wallace*, for the TIDES study group†*

26 centres, 8 pays (47% Asie, 53 Am Latine)

N= 20 100, 2:1

2 doses TAK 003 ou Placebo (J1, M3)

Suivi 18 mois

Vaccin Dengue

EV IC95%	EV IC95%
Globale Dengue	73% [67-79]
Globale Dengue Grave	90% [83-95]
Séropositifs	76% [69-82]
Séronégatifs	66% [49-78]
DENV2	95% [90-98]
DENV1	70% [55-80]
DENV3	49% [27-64]
DENV4	51% [-69-86]

Effacité

Effacité similaire en fonction
statut sero +/- pour DENV1 et 2

Pour DENV3

62% [43-74] chez Sero +
- 68%[-319-32] chez Sero -
RR Dengue 1.6 [0.7-4.0]

Biswal et al., Lancet 2020 PMID
32197105

Vaccination de la femme enceinte

- Objectifs: selon le vaccin,
 - protéger la mère
 - et/ou le fœtus
 - et/ou le nourrisson au cours des premières semaines de vie
- Elimination du tétanos néonatal
- Applications actuelles: grippe, coqueluche
- Applications futures:
VRS et strepto B

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

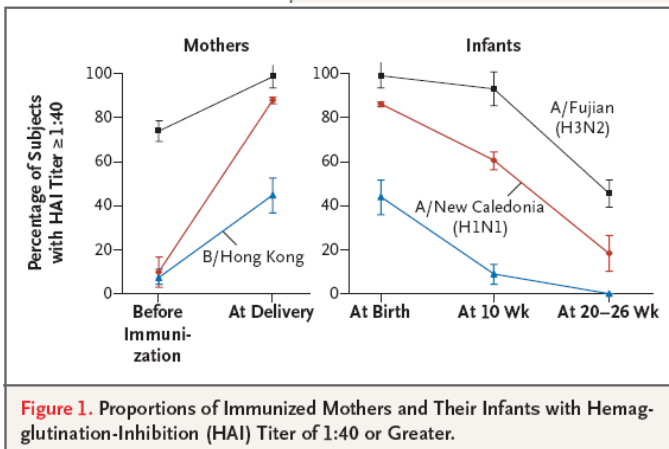
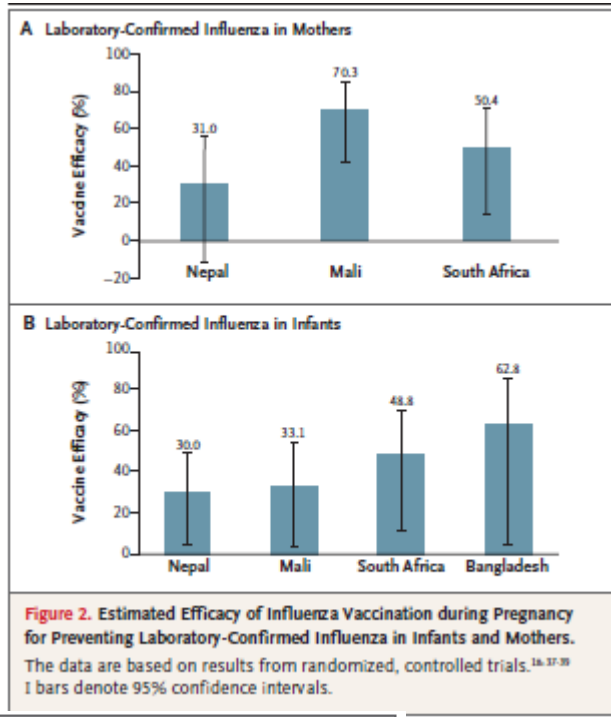
Maternal Immunization

Saad B. Omer, M.B., B.S., M.P.H., Ph.D.

N ENGL J MED 376:13 NEJM.ORG MARCH 30, 2017



Efficacité de la vaccination antigrippale chez la femme enceinte: 4 études prospectives comparatives



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants

K. Zaman, M.B., B.S., Ph.D., Eliza Roy, M.B., B.S., D.C.H., Shams E. Arifeen, M.B., B.S., Dr.P.H., Mahbubur Rahman, M.B., B.S., Ph.D., Rubhana Raqib, Ph.D., Emily Wilson, M.H.S., Saad B. Omer, M.B., B.S., Ph.D., Nigar S. Shahid, M.B., B.S., M.P.H., Robert F. Breiman, M.D., and Mark C. Steinhoff, M.D.

ORIGINAL ARTICLE

Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants

Shabir A. Madhi, M.D., Ph.D., Clare L. Cutland, M.D., Locadiah Kuwanda, M.Sc., Adriana Weinberg, M.D., Andrea Huisa, M.D., Stephanie Iones, M.D.

F

Kat



Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial



Milagritos D Tapia, Samba O Sow, Boubou Tamboura, Ibrahim Teguete, Marcela F Pasetti, Mamoudou Kodio, Uma Onwuchekwu, Sharon M Tennant, William C Blackwelder, Flanon Coulibaly, Awa Traore, Adama Mamby Keita, Fadima Cheick Haidara, Fatoumata Diallo, Moussa Doumbia, Doh Sanogo, Ellen DeMatt, Nicholas H Schluterman, Andrea Buchwald, Karen L Kotloff, Wilbur H Chen, Evan W Orenstein, Lauren A V Orenstein, Julie Villanueva, Joseph Bresee, John Treanor, Myron M Levine

Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial



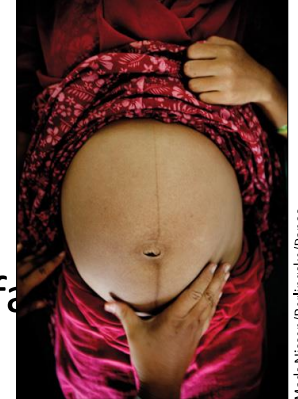
Mark C Steinhoff, Joanne Katz, Janet A Englund, Subarna K Khattry, Laxman Shrestha, Jane Koopmans, Laveta Stewart, Luke C Mullany, Helen Y Chu, Steven C LeClere, Naoko Kozuki, Monica McNeely, Adriana M Reedy, James M Tielsch

Vaccination Grippe et grossesse

Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials

Saad B Omer, Dayna R Clark, Shabir A Madhi, Milagritos D Tapia, Marta C Nunes, Clare L Cutland, Eric A F Simões, Anushka R Aqil, Joanne Katz, James M Tielsch, Mark C Steinhoff, Niteen Wairagkar, for the BMGF Supported Maternal Influenza Immunization Trials Investigators Group†*

- Analyse poolée
- 3 RCTs (2011-2014): Népal, Mali, AFS
- Financement : Gates Foundation
- 10 000 femmes enceintes , 9 800 naissances
 - Vaccin trivalent inactivé ou Placebo
 - Efficacité sur grippe prouvée virologiquement chez Mère et Enfant
 - Sécurité : Mère, Foetus

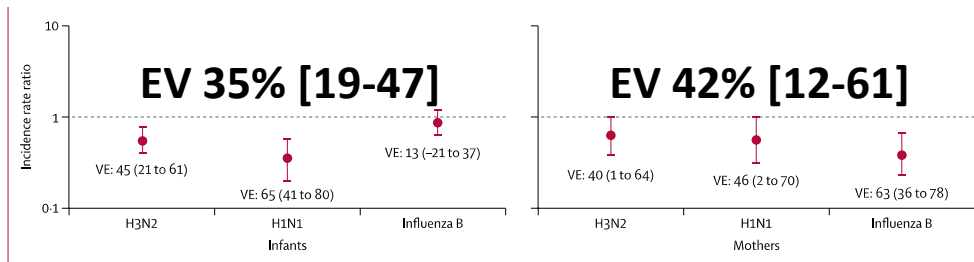


Mads Nissen/Berlingske/Panos

Omer et al., Lancet Resp Med 2020
PMID 32526188

Vaccination Grippe et grossesse

- Efficacité vaccinale



EV Enfant	EV IC95%
Naissance – 2 mois	56% [28-73]
2 mois – 4 mois	39% [11-58]
4 mois – 6 mois	19% [-9-40]

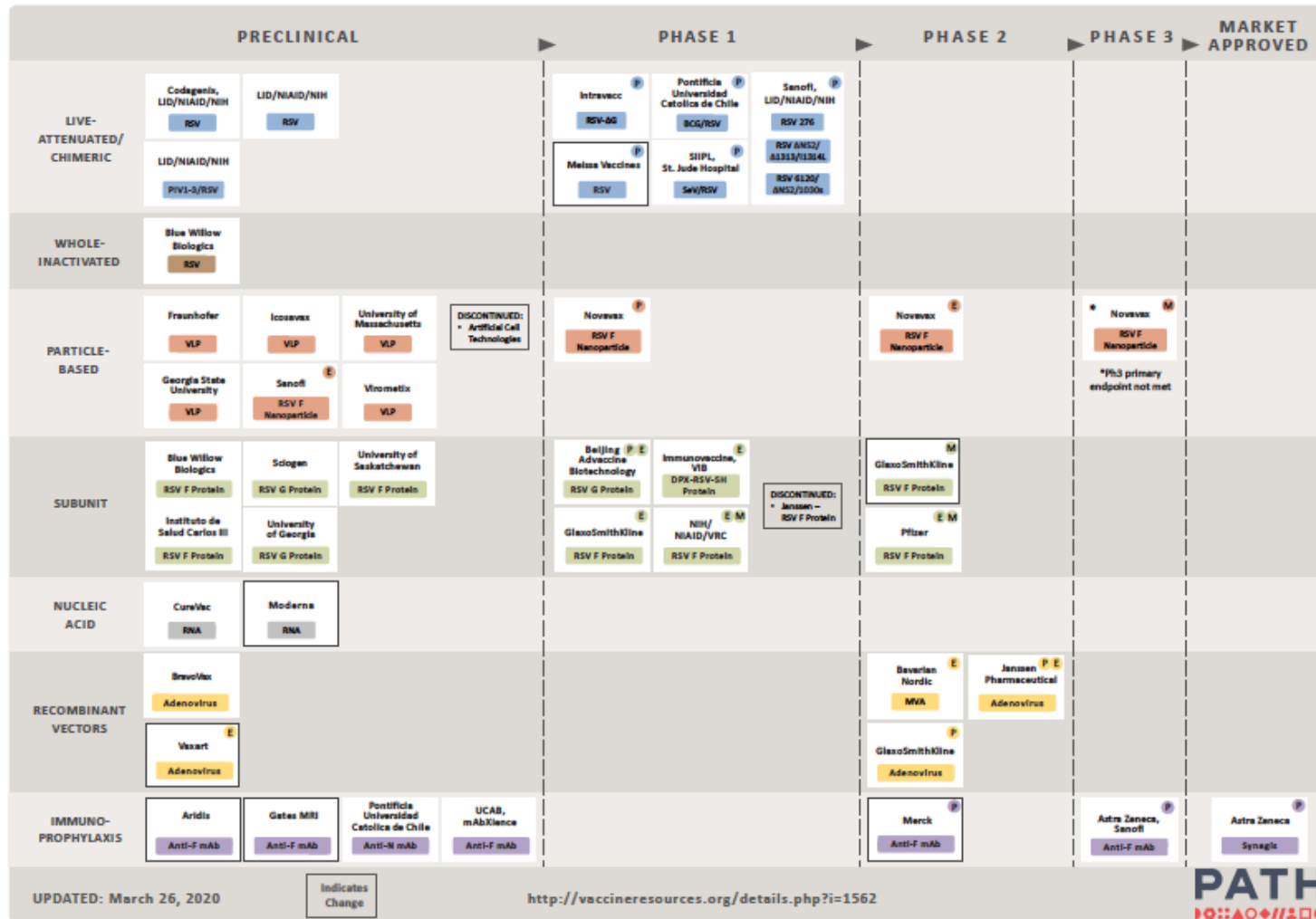
- Sécurité : Aucun sur risque

- Complication maternelles
- Complications fœtales : Fausse couche, prématurité, **Poids de naissance**

Omer et al., Lancet Resp Med 2020
PMID 32526188

RSV Vaccine and mAb Snapshot

TARGET INDICATION: P = PEDIATRIC M = MATERNAL E = ELDERLY



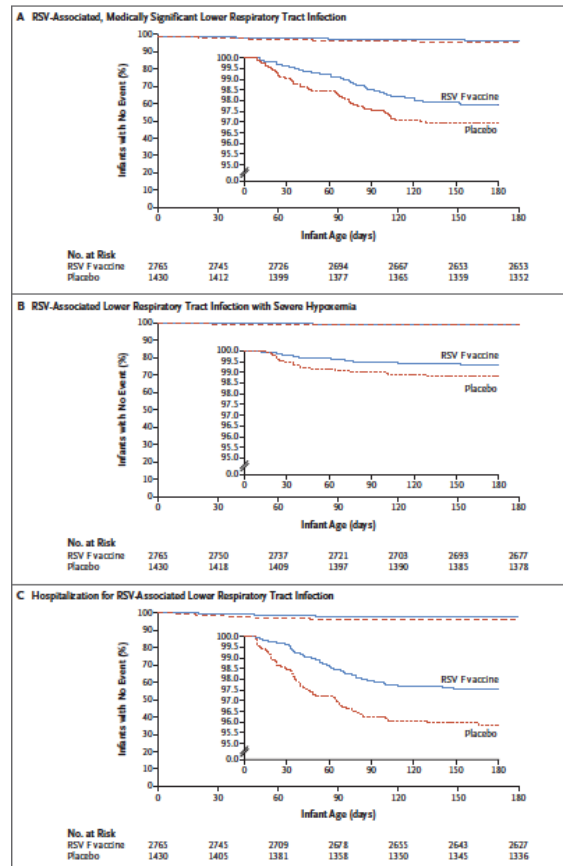
Vaccin nanoparticule
(Novavax) Protein F VRS
Vaccination 2:1 vs
placebo

Entre 28SA et 36 S

Suivi enfants jusqu'à
M6 pour l'efficacité
1 an pour la sécurité

Critère principal:
infection respiratoire
basse avant 3 mois

4636 femmes incluses`
87 sites dans le Monde



Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants

S.A. Madhi, F.P. Polack, P.A. Piedra, F.M. Munoz, A.A. Trenholme, E.A.F. Simões, C.K. Swamy, S. Agrawal, K. Ahmed, A. August, A.H. Raqvi, A. Calvert, J. Chan

N ENGL J MED 383;5 NEJM.ORG JULY 30, 2020

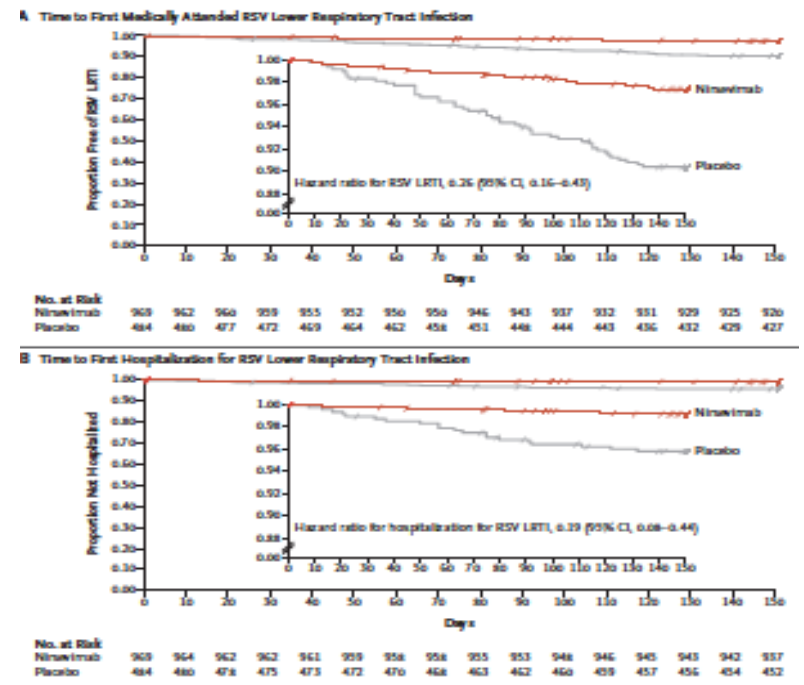
CONCLUSIONS

RSV F protein nanoparticle vaccination in pregnant women did not meet the pre-specified success criterion for efficacy against RSV-associated, medically significant lower respiratory tract infection in infants up to 90 days of life. The suggestion of a possible benefit with respect to other end-point events involving RSV-associated respiratory disease in infants warrants further study. (Funded by Novavax and the Bill and Melinda Gates Foundation; ClinicalTrials.gov NCT02624947)

- Nirsevimab
- IgG1 kappa monoclonale
- Proteine recombinante dirigée contre un épitope conservé présent sur la protéine de fusion du VRS ½ vie prolongée permettant une injection couvrant la période de circulation du VRS (5 mois)
- Une injection chez des nourrissons nés prématurés
- Randomisation 2:1 (969:484)
- Efficacité:
 - réduction de 70% des infections respiratoires basses
 - 78% des infections respiratoires basses hospitalisées

Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants

M. Pamela Griffin, M.D., Yuan Yuan, Ph.D., Therese Takas, B.S., Joseph B. Domachowski, M.D., Shabir A. Madhi, M.B., B.Ch., Ph.D., Paolo Manzoni, M.D., Ph.D., Eric A.F. Simões, M.D., Mark T. Esser, Ph.D., Anis A. Khan, Ph.D., Filip Dubovsky, M.D., Tonya Villafana, Ph.D., and John P. DeVincenzo, M.D., for the Nirsevimab Study Group*



Infections à Strepto B

- 800 cas d'infections invasives à Strepto B par an en France
- principalement transmission mère/enfant,
- 10% mortalité, séquelles neurologique
- Problème: immunité contre tous les serotypes.

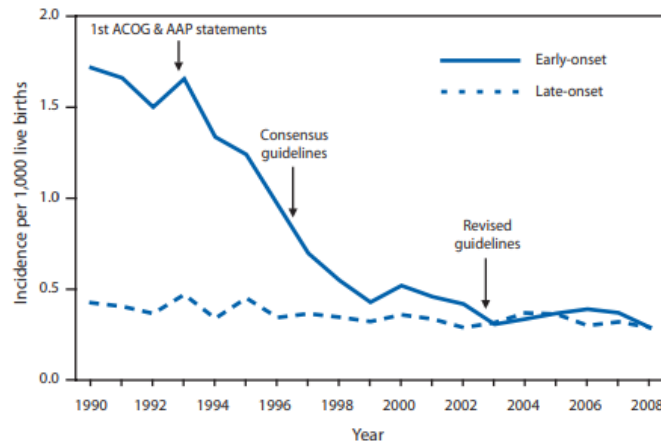
	Mean incidence per 1000 livebirths (95% CI)
Europe	0.57 (0.44-0.71)
The Americas	0.67 (0.54-0.80)
Africa	1.21 (0.50-1.91)
Eastern Mediterranean	0.35 (0.07-0.62)
Western Pacific	0.15 (0.04-0.27)
Southeast Asia	0.02 (-0.03-0.07)

Table: Incidence of group B streptococcus disease in infants with disease onset 0-89 days between 2000 and 2011 by WHO region²⁵

Dépistage et traitement de la colonisation à strepto B (35-37 SA) : impact sur les formes précoces

Incidence of Infant GBS over Time

US, 1990-2008



- Use of IAP decreased early-onset infection from 1.7 cases per 1,000 live births (1993) to 0.22 cases per 1,000 live births (2016) in the US

Intérêt de la vaccination pour le formes tardives
Mais aussi pour les formes précoces en cas de difficulté de dépistage

Vaccin streptocoque B

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



A Phase 2, Randomized, Control Trial of Group B *Streptococcus* (GBS) Type III Capsular Polysaccharide-tetanus Toxoid (GBS III-TT) Vaccine to Prevent Vaginal Colonization With GBS III

Sharon L. Hillier,¹ Patricia Ferrieri,² Morven S. Edwards,³ Marian Ewell,⁴ Daron Ferris,⁵ Paul Fine,⁶ Vincent Carey,⁷ Leslie Meyn,¹ Dakota Hoagland,⁸ Dennis L. Kasper,⁹ Lawrence C. Paoletti,³ Heather Hill,⁴ and Carol J. Baker¹⁰

Table 2. Estimate of Group B *Streptococcus* (GBS) Type III Capsular Polysaccharide-tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Efficacy Against Acquisition of Vaginal and Rectal Colonization With Type III GBS

	Vaccine Efficacy	Confidence Interval	P Value
Time to first positive swab			
Vaginal	0.35	0.01 to 0.58	.047 ^a
Rectal	0.42	0.10 to 0.63	.015 ^a
Proportion of positive swabs			
Vaginal			
Not adjusted	0.36	-0.07 to 0.61	.089
Adjusted ^b	0.36	-0.06 to 0.62	.085
Rectal			
Not adjusted	0.41	-0.01 to 0.66	.055
Adjusted	0.49	0.13 to 0.70	.014 ^a

^aStatistically significant at the 0.05 level of significance.

- Vaccin conjugué
- Strepto B sérotype 3
- Efficacité sur le délai d'acquisition vaginale (36%) et rectal (43%)

Nécessité de démontrer:

- l'efficacité sur la transmission chez le nouveau né
- autres serotypes

Vaccins et antibioresistance

Table 2 Vaccine candidates in clinical development with the potential to prevent diseases caused by pathogens highlighted in this review

Vaccine	Composition	Latest trials
<i>C. difficile</i>		
PF-06425090 (Pfizer) ⁵⁸	Genetically/chemically inactivated <i>C. difficile</i> toxins A and B ClinicalTrials.gov identifier NCT03090191	Phase 3
ACAM-CDIFF (Sanofi) ⁸⁶	Formalin-inactivated wild-type toxoid (A and B) ClinicalTrials.gov identifier NCT01887912	Phase 3
VLA84 (Valneva) ⁸⁷	Recombinant fusion protein consisting of truncated toxin A and B ClinicalTrials.gov identifier NCT02316470	Phase 2
<i>S. aureus</i>		
SA4Ag (Pfizer) ⁸⁸	CP5/CP8-CRM ₁₉₇ , P-Y variant ClfA, MntC ClinicalTrials.gov identifier NCT02388165	Phase 2b
4C-Staph (GSK) ⁸⁹	Csa1A (Sur2), FhuD2, EsxA/EsxB, HIAH35L ClinicalTrials.gov identifier NCT01160172	Phase 1
Group B <i>Streptococcus</i>		
Trivalent GBS vaccine (GSK) ⁹⁰	Capsular epitopes of GBS serotypes Ia, Ib and III conjugated to CRM197 ClinicalTrials.gov identifier NCT02270944	Phase 2
Bivalent GBS protein vaccine (Minervax) ⁹¹	N-terminal domains of the Rib and alpha C surface proteins	Phase 1
<i>E. coli</i>		
EcoXyn-4V (GlycoVaxyn) ⁹²	<i>E. coli</i> bioconjugate vaccine ClinicalTrials.gov identifier NCT02289794	Phase 1
FimH adhesin vax ⁹³ (Sequoia)	Protein-based vaccine	Phase 1
JNJ63871860 (Janssen) ⁹⁴	<i>E. coli</i> bioconjugate vaccine	Phase 2
<i>M. tuberculosis</i>		
Multiple vaccines	http://www.aeras.org/pages/global-portfolio	Phases 1–3
RSV		
Multiple vaccines	http://who.int/immunization/research/vaccine_pipeline_tracker_spreadsheet/en/	Phases 1–3

Infections émergentes

Maladies infectieuses émergentes et développement vaccinal

- La vaccination : outil majeur dans la réponse à ces infections émergentes et potentiellement dans leur prévention
- Mais.... la mise au point d'un vaccin est :
 - longue: en moyenne 10 ans entre l'identification de l'agent infectieux et la mise sur le marché du vaccin
 - complexe
 - et couteuse (de l'ordre de 500 millions à 1 milliard de dollars)
- Maladies infectieuses émergentes:
 - marché parfois limité
 - évaluation clinique plus complexe en période épidémique (questions éthiques)
 - capacités de productions insuffisantes dans l'urgence
- **Enjeux** : mettre au point, évaluer et développer les capacités de production d'un ou plusieurs candidats vaccin dans un délai suffisamment court pour répondre à l'épidémie

Maladies infectieuses émergentes et développement vaccinal

Table 2 The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) funded projects (as of November 2019)

Partner	Disease	CEPI funding	Technology platform	Development phase
Janssen Vaccines and University of Oxford	Lassa	US\$19.0 million	Recombinant virus	Preclinical
	MERS-CoV			Phase I
	Nipah			Preclinical
Profectus BioSciences, Emergent BioSolutions, and PATH	Lassa	US\$36.0 million	Recombinant virus	Preclinical
	Nipah	US\$25.0 million	Protein subunit	Preclinical
International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)	Lassa	US\$54.9 million	Recombinant virus	Preclinical
IDT Biologika	MERS-CoV	US\$36.0 million	Recombinant virus	Phase I
Themis Bioscience	Lassa	US\$58.5 million	Recombinant virus	Phase I
	MERS-CoV			Preclinical
	Chikungunya			Phase III
University of Tokyo	Nipah	US\$31.0 million	Recombinant virus	Phase I
Inovio Pharmaceuticals	Lassa	US\$56.0 million	DNA	Preclinical
	MERS-CoV			Phase II
Colorado State University	Rift Valley fever	US\$9.5 million	Attenuated virus	Preclinical
Wageningen Bioveterinary Research	Rift Valley fever	US\$12.5 million	Attenuated virus	Phase I
Valneva	Chikungunya	US\$23.4 million	Attenuated virus	Phase I
Public health vaccines	Nipah	US\$43.6 million	Recombinant virus	Preclinical
Imperial College London	Marburg	US\$8.4 million	RNA	Preclinical
	Influenza			
	Rabies			
CureVac	Lassa	US\$34.0 million	RNA	Preclinical
	Rabies			Phase I
	Yellow fever			
University of Queensland	MERS-CoV	US\$10.6 million	Recombinant protein	Preclinical
	Influenza			
	Respiratory syncytial virus			

- CEPI: vaccins prioritaires : Ebola, Lassa, MERS Cov, Nipah , fièvre de la Vallée du Rift, Chikungunya
- Soutien pour le développement de plateformes technologiques pouvant être utilisées rapidement en cas d'émergence
- COVID 19: soutien de 9 candidats vaccins

Bernasconi V et al, 2020

Maladies infectieuses émergentes: plateformes vaccinales

- Les technologies vaccinales classiques (virus vivants atténués ou inactivés) peuvent être difficilement utilisables (reversion de la souche atténuée, cultures virales en large quantité..)
- Développement de nouvelles technologies ou “plateformes vaccinales”:
 - **Vecteurs viraux: replicatifs ou non replicatifs,**
 - **Acides nucléiques: ADN, ARNm**
 - VLP : Virus Like Particules
 - Peptides synthétiques

Vecteurs viraux

- Développement depuis les années 1980
- Utilisations de virus ADN ou ARN non pathogènes pour l'homme pour induire une réponse immunitaire contre le pathogène d'intérêt
- Insertion du ou des gènes d'intérêt dans le génome du vecteur
- Expression de l'antigène dans le cadre d'une infection virale héérologue permettant une forte stimulation de l'immunité innée nécessaire à l'induction d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire (adjuvant intrinsèque)
- Intérêt de ces vecteurs viraux dans le cadre des MIE: caractéristiques déterminées par le vecteur lui même (réponse immune, sécurité d'utilisation et fabrication)
- **Permet la construction rapide de nouveaux candidats vaccins**

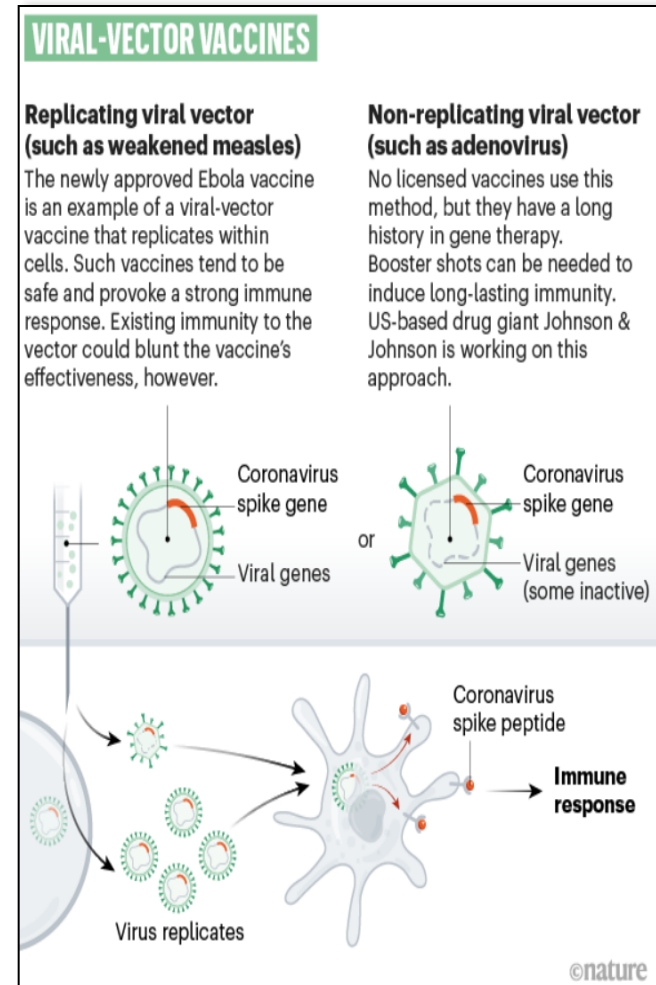
Vecteurs viraux

1. Vecteurs viraux réplicatifs

- **VSV: virus de la stomatite vésiculeuse** (fièvre aphteuse), famille des *Rhabdoviridae* : vaccin Ebola
- **Souches vaccinales chimères**
 - virus vaccinal fièvre jaune: Dengue, Encéphalite japonaise, West Nile,
 - virus vaccinal rougeole : Chik, Zika, Lassa, SARS-CoV2

2. Vecteurs viraux non réplicatifs

- **adénovirus**: humains (Ad5, Ad36, Ad 75), non humains ChAd63
- **poxvirus**:
 - virus de la vaccine: MVA, NYVAC
 - canarypox: ALVAC
-



Vecteurs viraux: Vaccins Ebola

ERBEVO:

développé par l'Agence de Santé Publique du Canada (License Newlinks Genetics) racheté par Merck : **rVSV-ZEBOV**

- **virus de la stomatite vésiculaire (VSV)** réplcatif
- AMM pour les adultes en Europe novembre 2019, en France depuis le 5 février 2020
- **Vaccination ciblée pour les populations susceptibles d'être exposées**
- **ASMR 1**

2ème vaccin constitué de deux composants, appelés Zabdeno et Mvabea

- **Prime boost Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo, 2 vaccins non replcatifs**
- Stratégie de Janssen (programme IMI : Inserm-Janssen)

Erbevo

- Essai en « anneau » : randomisation des contacts d'un cas et des contacts des contacts en 2 groupes:
 - vaccination immédiate ou
 - vaccination différée à 21j
- 1 dose de vaccin
- Résultats:
 - > 10j suivant la vaccination : 0 cas dans le bras vaccination immédiate vs 16 cas dans le bras différé

Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!)



Ana Maria Henao-Roldán, Antón Casancho, Ina M Longini, Gonall H Watson, W John Edmunds, Matthias Egger, Miles W Carroll, Natalia E Dorn, Ibrahim Diatta, Merviss Doumbé, Bertrand Dragage, Sophie Duraffier, Godwin Enwere, Rebecca Graft, Stephan Günther, Pierre-Stephane Guill, Stefanie Hossain, Sara Viksmoén Waté, Mandy Kade Kondé, Sakoba Kéita, Souleymane Koné, Enwa Kuisima, Myron M Levine, Sema Manda, Thomas Maugé, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sien Trefle, Andrea S Viciari, Jo Marie-Paule Kieny*

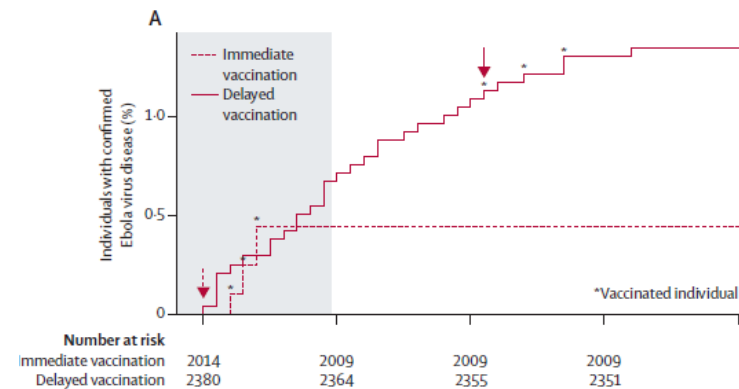


Lancet 2017; 389: 505–18

Published Online

December 22, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6)



Efficacité vaccinale : 100% (CI 95%: 74,7%-100.0%: p=0,0036)

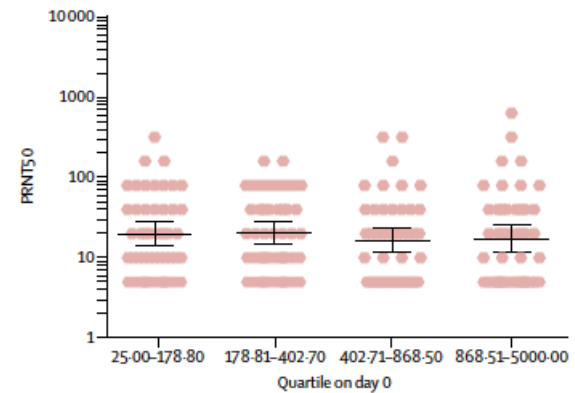
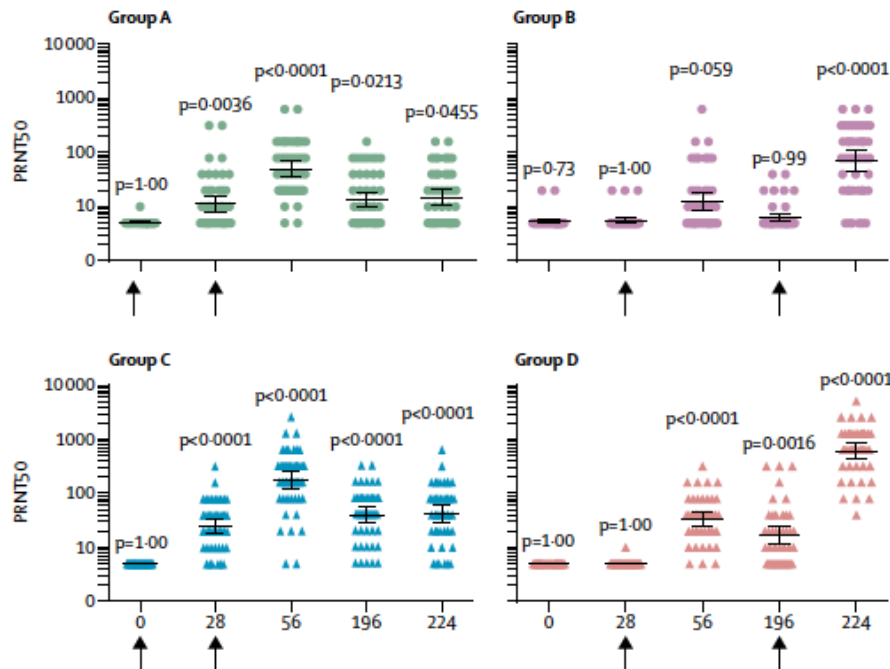
Vecteurs viraux: Chikungunya

Articles



Immunogenicity, safety, and tolerability of the measles-vectored chikungunya virus vaccine MV-CHIK: a double-blind, randomised, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial

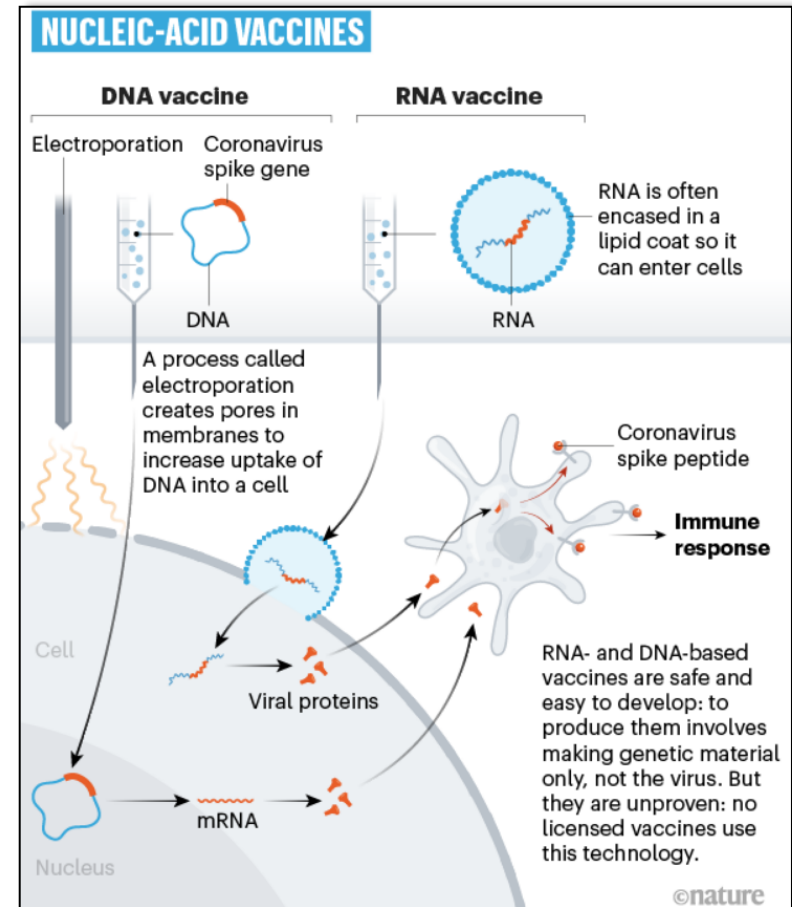
Emil C Reisinger, Roland Tschismarow, Eckhard Bauler, Ursula Wiedermann, Christa Firbas, Micha Lobermann, Andrea Pfeiffer, Matthias Mueller, Erich Tauber, Katrin Ramsauer



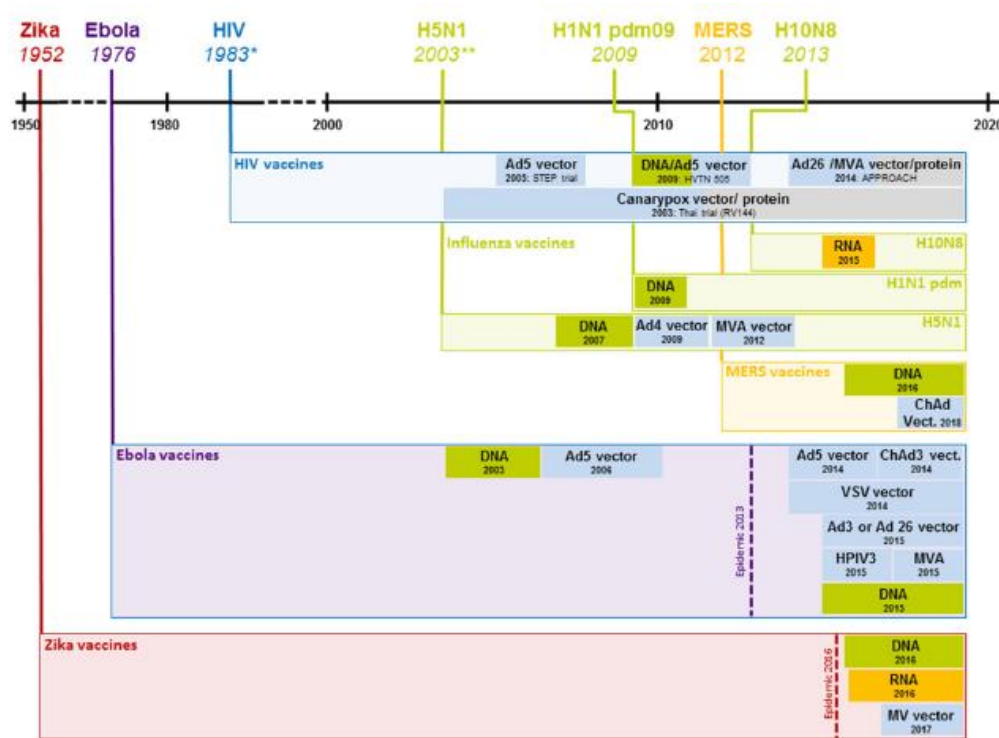
Seroconversion: 100% dans les 4 groupes
Pas d'effet d'une pré immunité rougeole

Vaccins acides nucléiques

- Développements nombreux (Zika, Chik, influenza) **mais pas de vaccins ayant une AMM**
- Développement et mise au point rapide
- Facilité de production
- Vaccin ADN: nécessité d'administration par électroporation pour augmenter l'entrée dans la cellule et l'immunogénicité
- Vaccins ARNm, 2 types
 - ARNm non replicatif
 - ARNm « Self-amplifying »Entrée dans la cellule améliorée par encapsulation dans des nanoparticules lipidiques



Maladies infectieuses émergentes et plateformes vaccinales

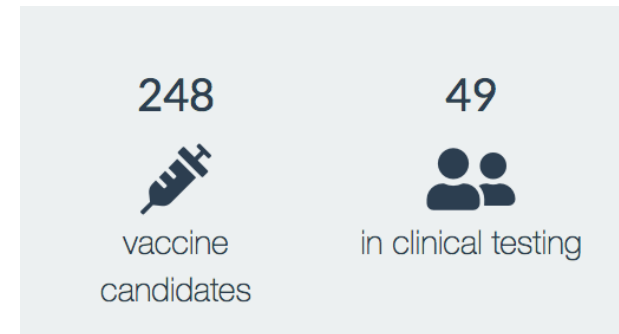


Rauch S et al, 2018

Vaccin COVID- 19: développement accéléré

- 31 décembre 2019: déclaration à l'OMS de la survenue d'une épidémie de pneumonies d'allure virale d'étiologie inconnue
- 9 janvier 2020, autorités sanitaires chinoises et OMS annoncent la découverte d'un nouveau coronavirus, appelé 2019-nCoV (isolé le 7 janvier)
- **11-12 janvier 2020: séquence complète du génome du coronavirus transmise par les autorités chinoises**
- 16 mars 2020: démarrage du **1^{er} essai clinique** (Moderna, vaccin ARNm)
- 8 avril 2020 : 115 candidats vaccins dont 5 en développement clinique
- **Juillet 2020: début des essais de phase 3**

- 5 octobre 2020



- 9 candidats vaccins en phase 3
- Premiers résultats d'efficacité attendus avant la fin 2020
- AMM??

Un délai de développement exceptionnellement court à la « vitesse de l'éclair »!

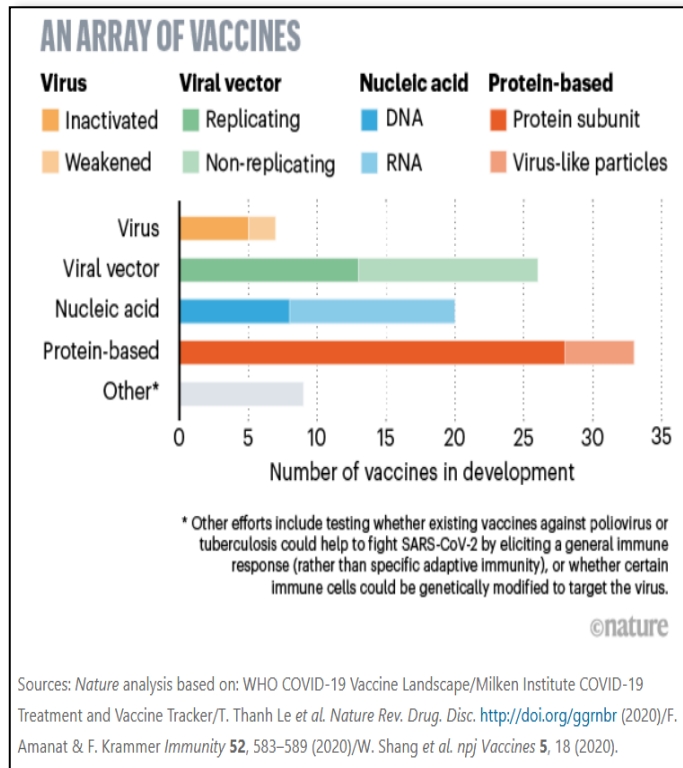
- **Situation inédite:** 6 mois entre la déclaration de l'épidémie et la mise en place des essais de phase 3
- Rendue possible par :
 - les progrès scientifiques en immunologie et virologie, ayant permis par exemple le séquençage du coronavirus dès janvier
 - l'existence de technologies développées antérieurement pour d'autres vaccins (plateformes vaccinales) en particulier en préparation d'une maladie infectieuse émergente qui ont pu être adaptées aux vaccins Covid-19
 - à l'exceptionnelle mobilisation des équipes de recherche et des états pour le financement
 - à la mobilisation de volontaires pour réaliser les essais cliniques rapidement
 - à l'anticipation des industriels et des Etats pour le développement industriel de la production



Coalition for Epidemic
Preparedness Innovation



Technologies vaccinales des vaccins COVID 19



- technologies vaccinales classiques : virus inactivé, vaccins sous unitaires
- nouvelles technologies ou “plateformes vaccinales”:
 - Vecteurs viraux: replicatifs ou non replicatifs,**
 - Acides nucléiques: ADN, ARNm**
 - VLP : Virus Like Particules
 - Peptides synthétiques

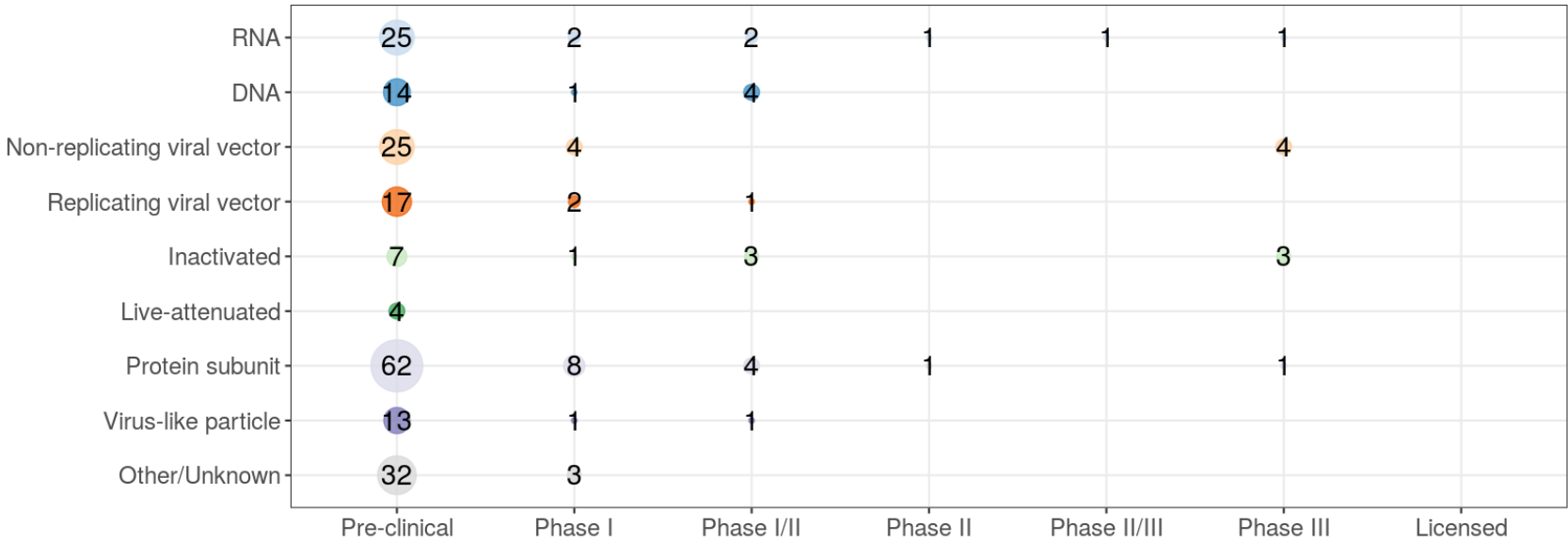
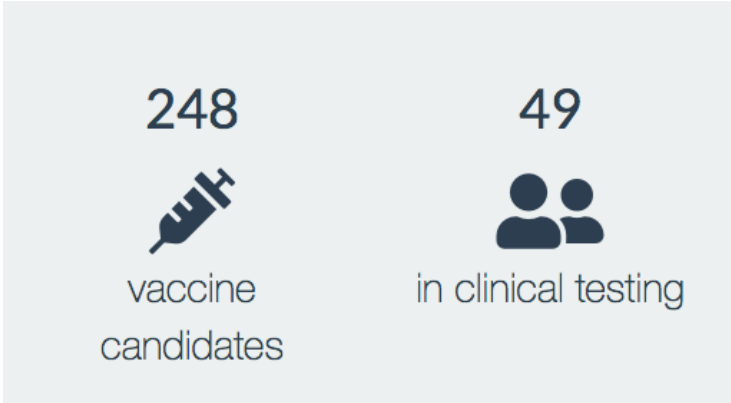
Etat de lieux au 5 octobre 2020

Virus (inactivé, atténué)

Vecteur viral (réplicatif, non réplicatif)

Acide nucléique (ADN, ARN)

Protéines recombinantes



https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

Recherche vaccinale COVID 19 en France



- TASK FORCE vaccins/cellule interministérielle MESS/MESRI: mise en place d'un comité scientifique vaccins et financement d'une plateforme d'investigation clinique COVIREIVAC
- GUICHET UNIQUE pour les essais vaccins Covid-19
 - Essais industriels de vaccins en développement
 - Essais académiques
- Capacité à développer des essais à grande échelle en France (phases 2, 2b, 3)

COVIReivac : 4 axes



1. Mise en place d'un « pool » de participants potentiels avec:

- une communication adaptée,
- système d'information / participants potentiels (RGPD) : donnée personnelles, données de santé

2. Plateforme d'investigation clinique

- réseau des CICs/CRCs/CRBs
- enseignants de médecine générale (CNGE)

+ Réseau de laboratoires d'immunomonitoring

3. *Suivi des potentiels effets secondaires de ces candidats vaccins*

4. *Etudes d'acceptabilité des essais vaccinaux et de la vaccination*

- Projet sur deux ans

- Financement MSS, MESRI

- Projet Reacting /FCRIN (I REIVAC + coordination) ; portage Inserm

- A partir du réseau F CRIN I REIVAC

- Calendrier

Essais phase 2b/3 : dernier trimestre 2020

Covireivac.fr

Site internet pour s'informer et s'inscrire:
lancement lancé le 1^{er} octobre 2002



Projet coordonné par
 Inserm

COVIREIVAC
DEVENEZ VOLONTAIRE POUR TESTER LES VACCINS COVID

S'INSCRIRE

**NUMÉRO VERT
GRATUIT :**
0805 297 659



- Besoin de mobiliser rapidement grand nombre de volontaires quand les essais démarrent
- Ouvert à toute personne de plus de 18 ans
- Inscription ne vaut pas consentement : celui sera donné essai par essai

Besoin d'une information précise, fiable, pédagogique, avec le bon vocabulaire sur des sujets complexes

- Ex : volontaire et pas patient, indemnisation et pas rémunération, etc.

Un projet collaboratif inédit, mobilisant les capacités de recherche clinique française



+ de multiples relais

Financement MSS/MESRI

APHP:

- CIC Cochin,
- CIC HEGP
- CIC H Mondor
- CIC Bichat
- CRB St Antoine



Plateforme d'immunomonitoring multi-sites



HEGP
INSERM U970-PARCC



niers - hôpit...
l.fr



L'équipe médicale de Cochin - GFEV
vascularites.org

Hal Pitié-Salpêtrière
CIMI (INSERM)

CHU Saint-Etienne, GIMAP (CIRI)



IHU Méditerranée
INSERM U1207

Pour des essais de grande ampleur sur les vaccins Covid en France

- Dimensionné pour 2-3 essais de phase 3 et jusqu'à 4-5 essais de phase 2 sur les 18 prochains mois
- Participation de la France à l'effort international de recherche clinique, qui va perdurer à moyen terme
- Choix des essais en concertation avec le comité vaccins Covid

Essais industriels de phase 2/3:

- Fonction de l'épidémiologie
- Plusieurs milliers de personnes
- Suivi pour l'efficacité en lien avec les médecins généralistes
- Faisabilités en cours

+ essai en cours phase 1 Pasteur

Essais académiques de phase 2:

- Personnes 70 ans et plus / sujets jeunes
- Exploration fine de la réponse immunitaire
- Réseau des laboratoires d'immunomonitoring
- satellite des phases 3 ou isolés, post ou pré AMM
- Plusieurs discussions en cours