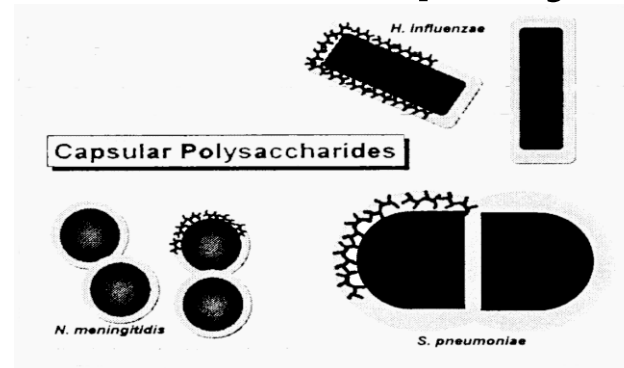


La saga des vaccins polysaccharidiques



Un siècle de science et de rebondissements

1945

PS

1987

Hib conj.

1999

MenC

2000

PCV7

2026

PCV20/21

Emmanuel Grimpel

Séminaire DES – conférence 5 - 2026

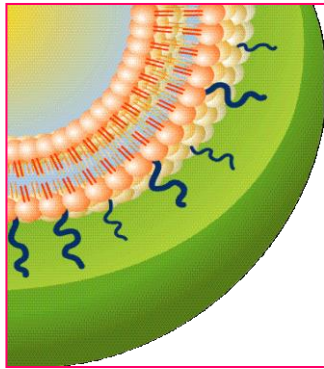
Pr. Emmanuel Grimprel

- ✓ Sorbonne Université Santé, Paris
- ✓ Hôpital Armand-Trousseau, APHP. Sorbonne Université, Paris

- Liens d'intérêt potentiels déclarés : aucun
- Déclaration Publique d'Intérêts (DPI) consultable sur :
<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>
- Membre de la Commission Technique des Vaccinations (HAS)

Tout commence par la capsule

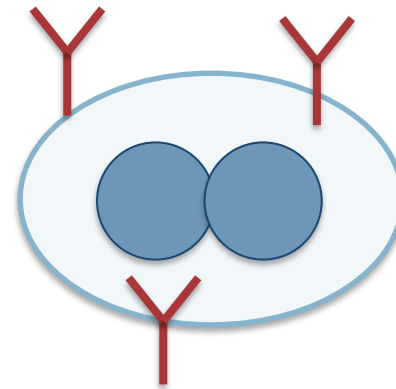
Capsule = facteur de virulence



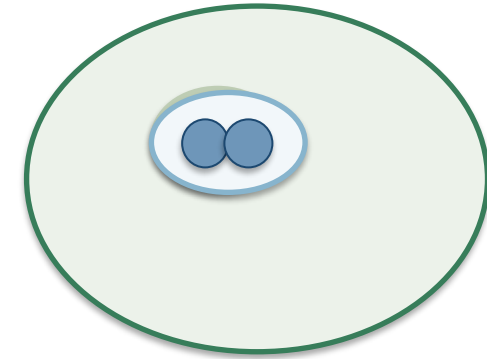
↓ phagocytose

↓ opsonisation

↓ complément



**Ac
anticapsulaires
+ C3b**



FcγR / CR

**Opsonophagocytose →
clairance bactérienne**

1917–1945 : le pneumocoque ouvre la voie des vaccins

1917

capsule /
spécificité
de type

1945

essai PPV4
US Army

**La capsule purifiée
est immunogène, et
peut protéger**

JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE

PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA BY IMMUNIZATION WITH SPECIFIC CAPSULAR POLYSACCHARIDES

C. M. MacLeod, R. G. Hodges, M. Heidelberger, W. G. Bernhard

J Exp Med 1945;82:445–465

4 / 8 586

vaccinés

26 / 8 449

témoins

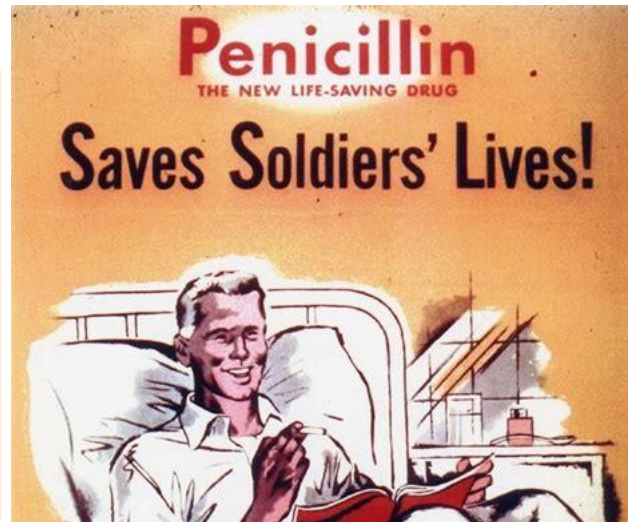
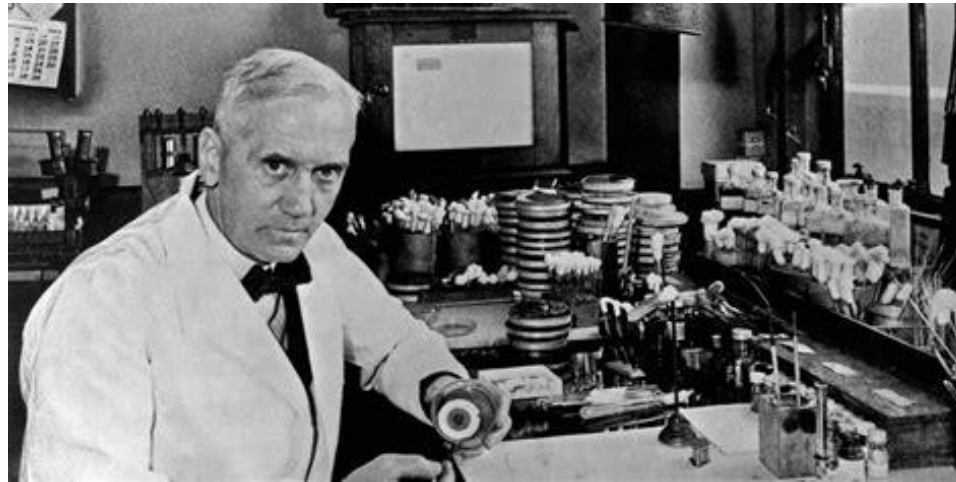
Pneumonies à sérotype vaccinal

Le développement des vaccins polysaccharidiques s'interrompt

1947

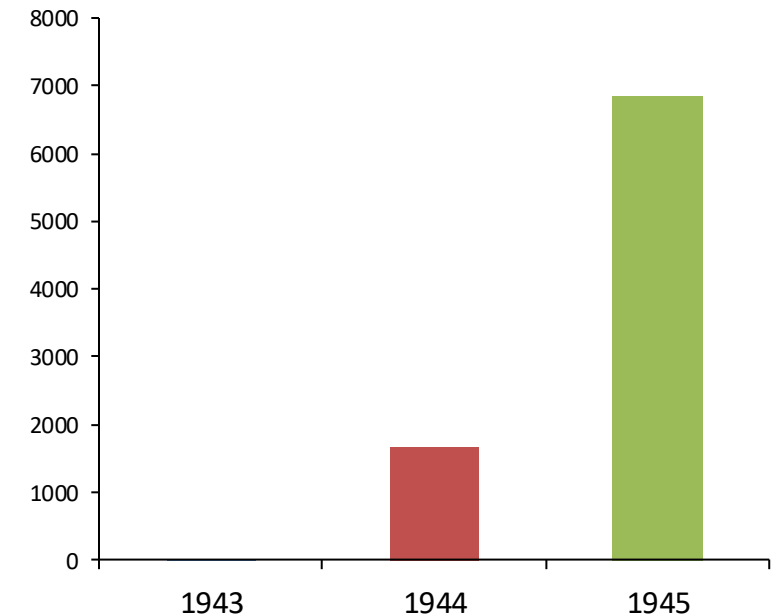
Développement
des vaccins
pneumococciques
hexavalents

puis quasi-abandon



La pneumonie devient
une maladie curable

Production relative



Production américaine de pénicilline
(milliards d'unités, ordre de grandeur)

1960–1983 : regain d'intérêt pour les vaccins polysaccharidiques

MÉNINGOCOQUE

Épidémies de méningites à méningocoque dans les armées américaines

1964: incidence 1,4 -> 3/100.000

Echec lutte contre le portage

1969

Vaccins PSA et PSC

Essai chez les recrues militaires américaines :

≈ 87 %

✓ 1 cas de méningite / vaccinés vs. 89 / non vaccinés

✓ **Pas d'efficacité sur le portage**

PNEUMOCOQUE

Mortalité précoce par pneumonie à pneumocoque reste élevée malgré l'usage des antibiotiques

1977

PPV14

1983

PPV23

**Efficacité démontrée chez l'adulte
mais insuffisante chez le nourrisson**

Le talon d'Achille : le nourrisson

Exemple = Haemophilus influenzae b

Capsule = Polyribosyl-phosphate (PRP)

Échec programmatique démontré en Finlande, 1973–1974

Peltola et al. — vaccin Hib PRP pur

≥18 mois

<18 mois

48 977

vaccinés PRP

≈ 49 000

contrôles

0 cas vs 11 la 1^{ère} année

**Aucune protection
même après rappel**

Réponse anticorps fortement dépendante de l'âge

**Le paradoxe : l'incidence est maximale précisément à l'âge où le
PRP est inefficace**

Pourquoi ? Réponse T-indépendante vs T-dépendante

POLYSACCHARIDE PUR

T-indépendant de type 2

IgM ++ / IgG2

Maturation d'affinité faible

Mémoire –

Effet rappel –

Nourrisson $\pm$ / –

Hyporéactivité après revaccination +

POLYSACCHARIDE CONJUGUÉ

T-dépendant

IgG ++

Maturation d'affinité

Mémoire +

Effet rappel +

Nourrisson +

Hyporéactivité après revaccination -

Il y avait une solution... inventée 50 ans auparavant

1929

Avery & Goebel

~ 50 ans

1980

Polysaccharide + protéine
= conjugaison

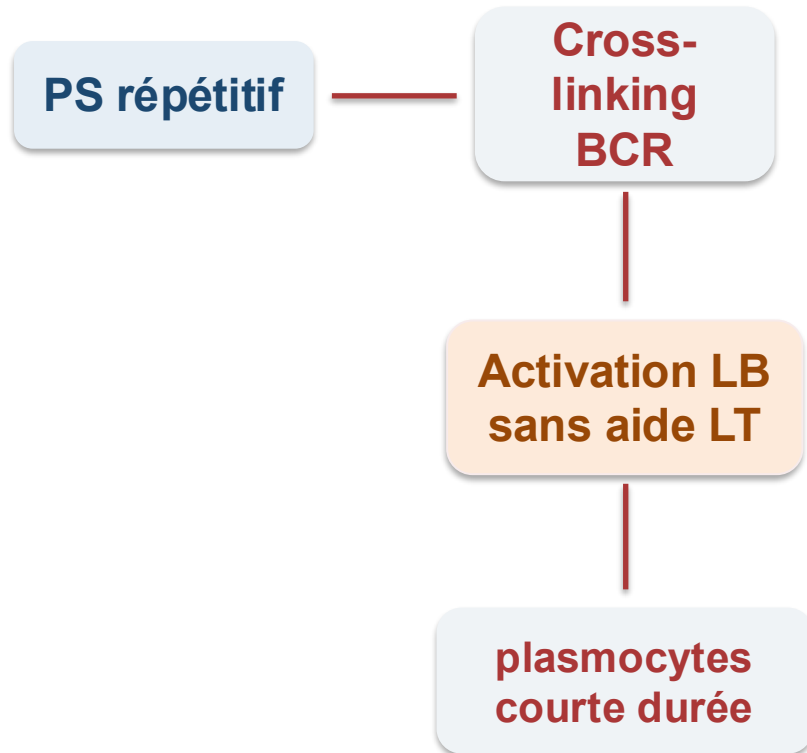
Immunogénicité ↑

**Schneerson &
Robbins**

Hib : laboratoire de la conjugaison

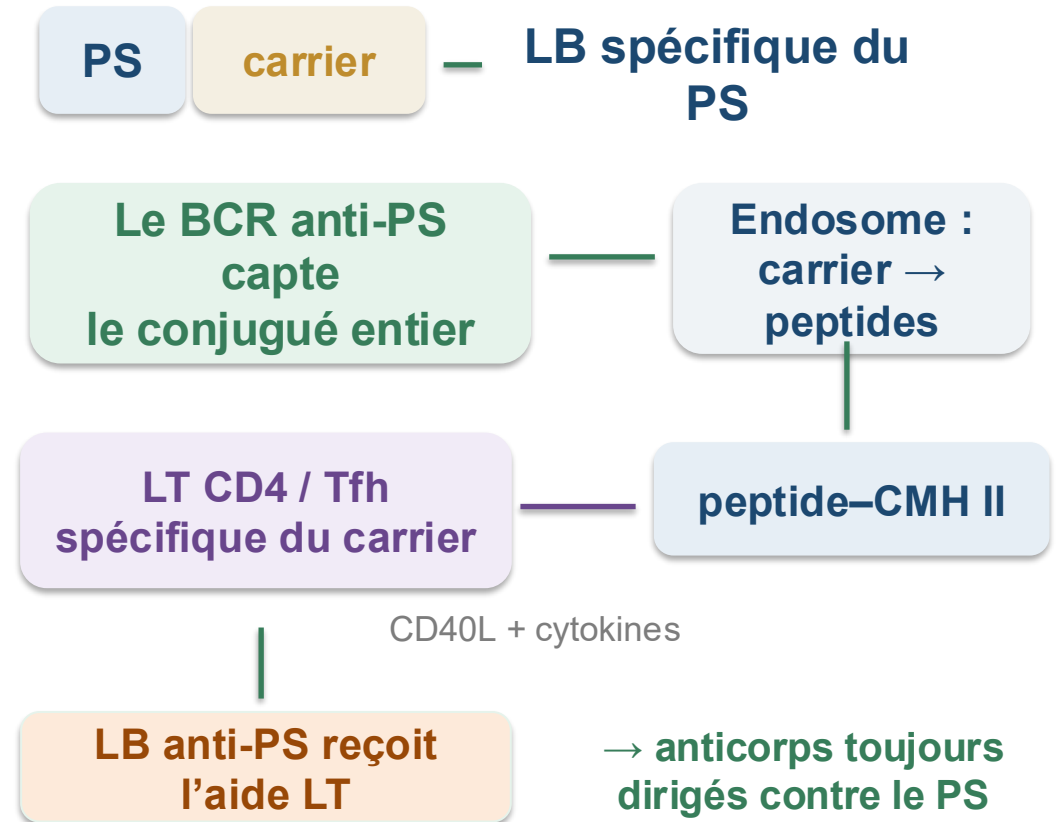
La conjugaison change la nature de la réponse immune

POLYSACCHARIDE SEUL



**IgM / IgG2 • faible avidité
peu de mémoire • pas de rappel**

GLYCOCONJUGUÉ

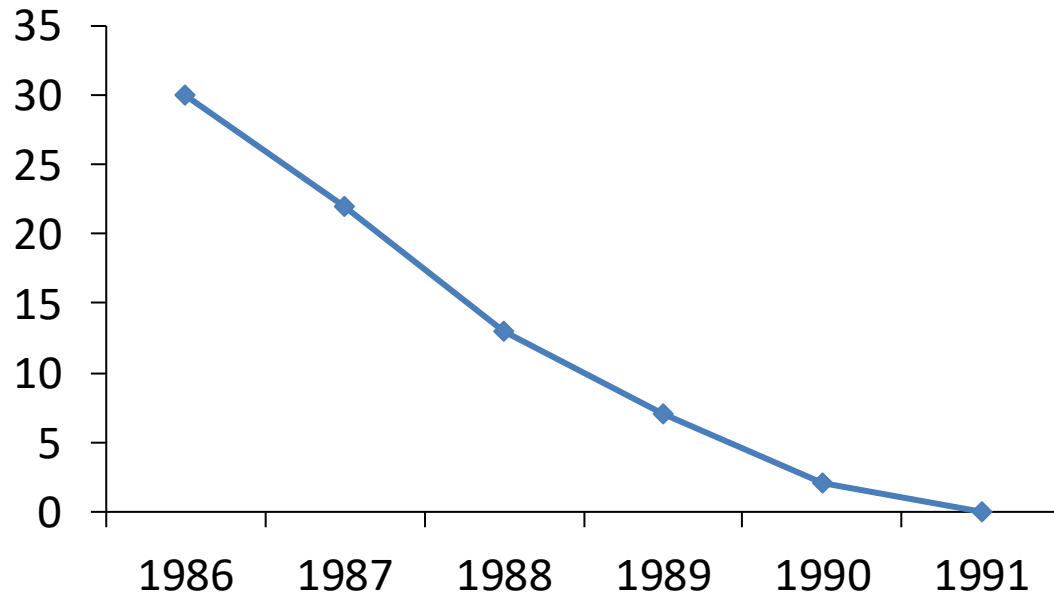


IgG • maturation d'affinité • mémoire • rappel

« Linked recognition » : la spécificité B reste anti-polysaccharide ; la protéine apporte l'aide des LT.

Hib : du succès immunologique au succès de santé publique

Méningites Hib



Méningites Hib, région d'Helsinki

1986–87
PRP-D

1988–89
PRP-D / HbOC

1990 →
PRP-T

3–6 mois + rappel 14–18 mois

Protection
directe

IIB / méningites ↓↓↓

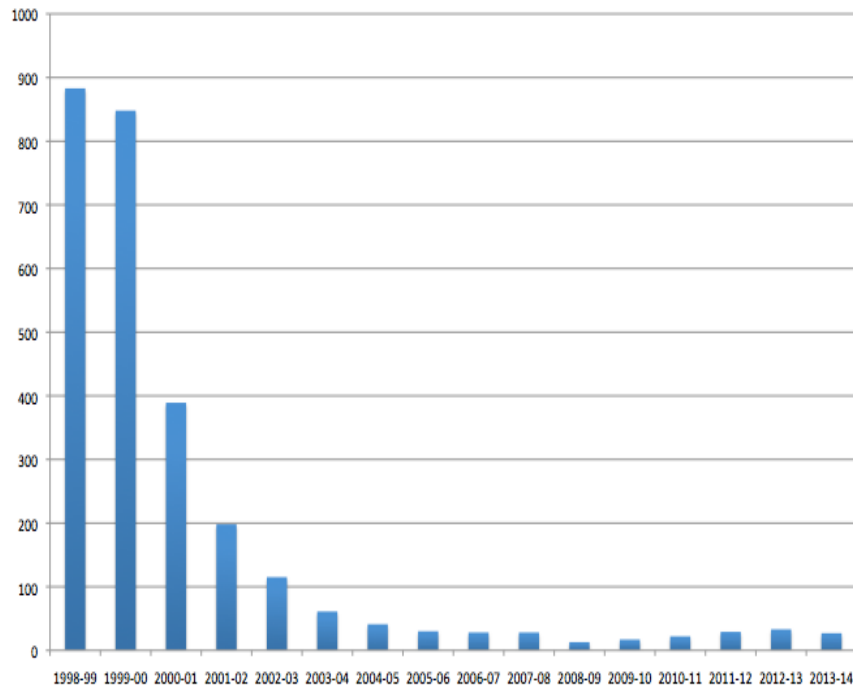
Effet
populationnel

portage ↓ →
transmission ↓
→ non-vaccinés
protégés

30 cas en 1986 → 0 en 1991

1999 : Méningocoque C, le laboratoire populationnel

1999 : UK vaccination MenC conjuguée



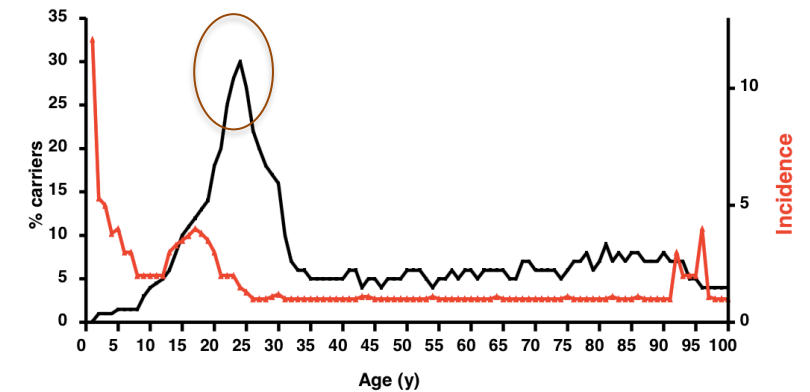
Impact massif sur le clone ST-11

Efficacité sur
portage $\approx 75\%$

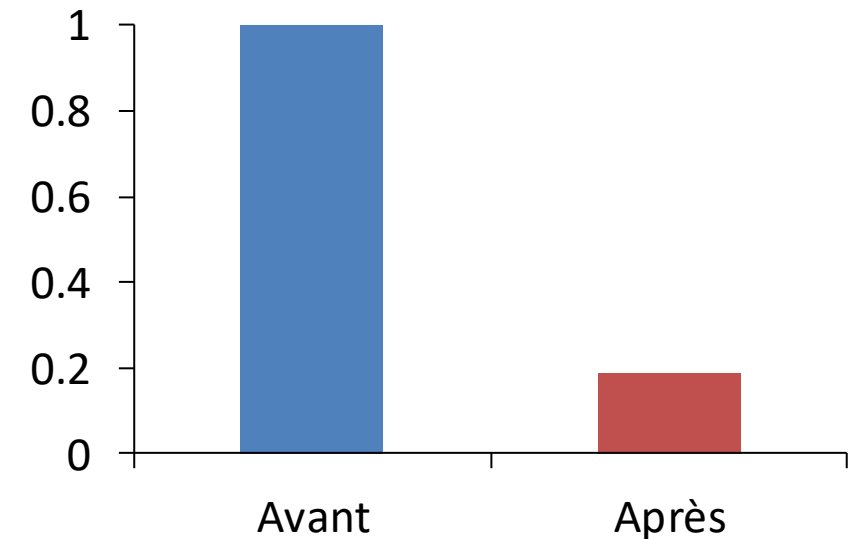
Transmission ↓

Immunité collective

Pas de remplacement
de sérotype détecté



Portage MenC



Portage MenC : RR 0,19

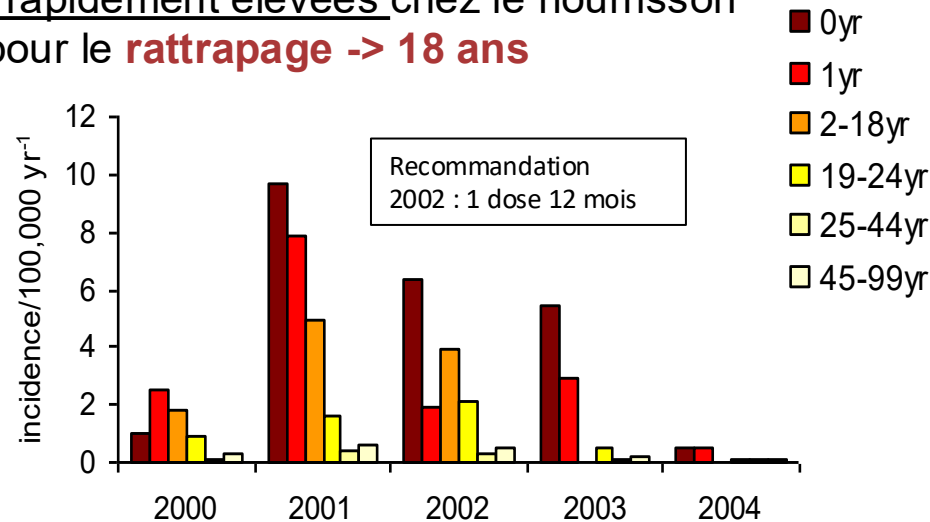
MenCC : même vaccin, même programme, résultats différents

MenC conjugué : deux trajectoires populationnelles

Pays Bas

MenCC introduit 2002

CV rapidement élevées chez le nourrisson
et pour le **rattrapage -> 18 ans**

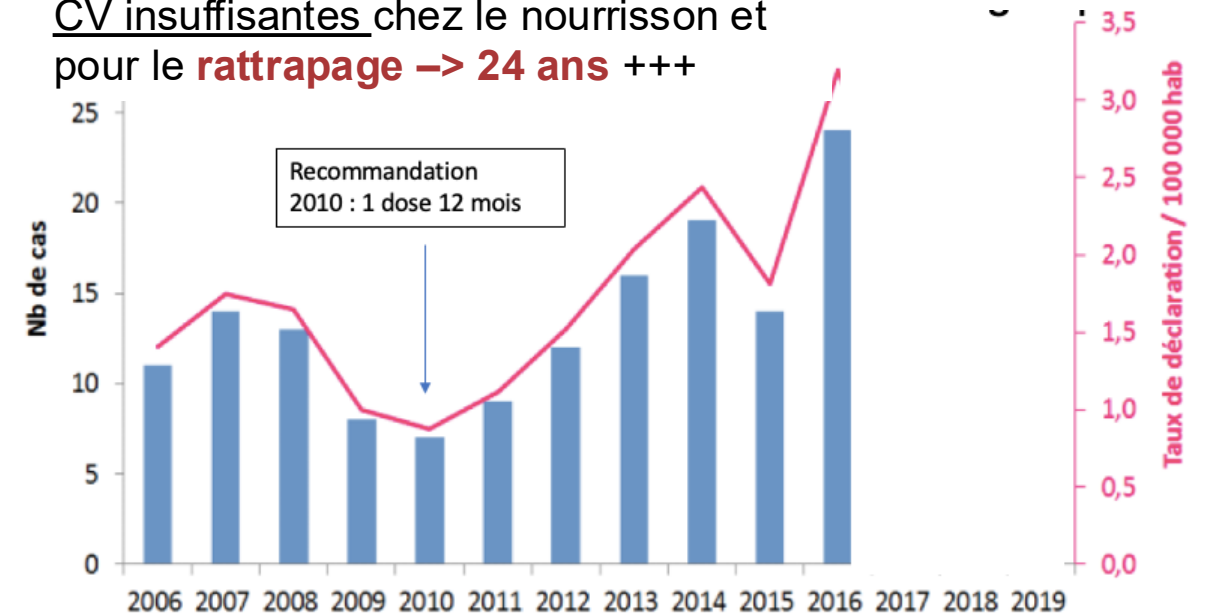


Pays-Bas : réduction globale IIMC 94 %

France

MenCC introduit 2010

CV insuffisantes chez le nourrisson et
pour le **rattrapage -> 24 ans +++**

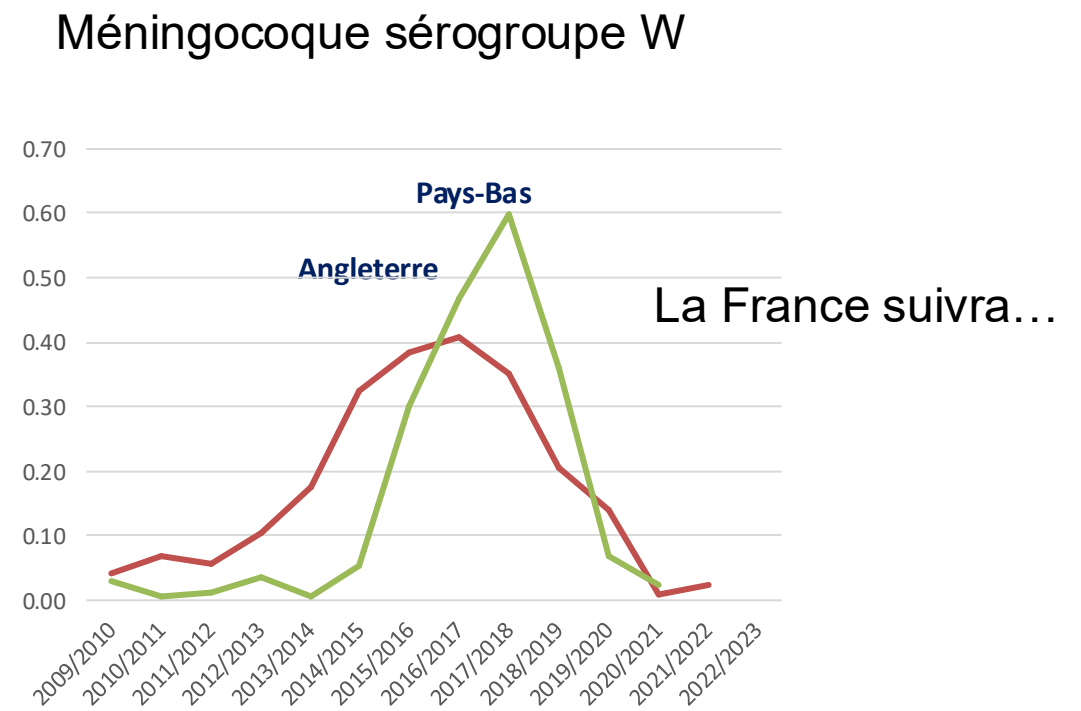
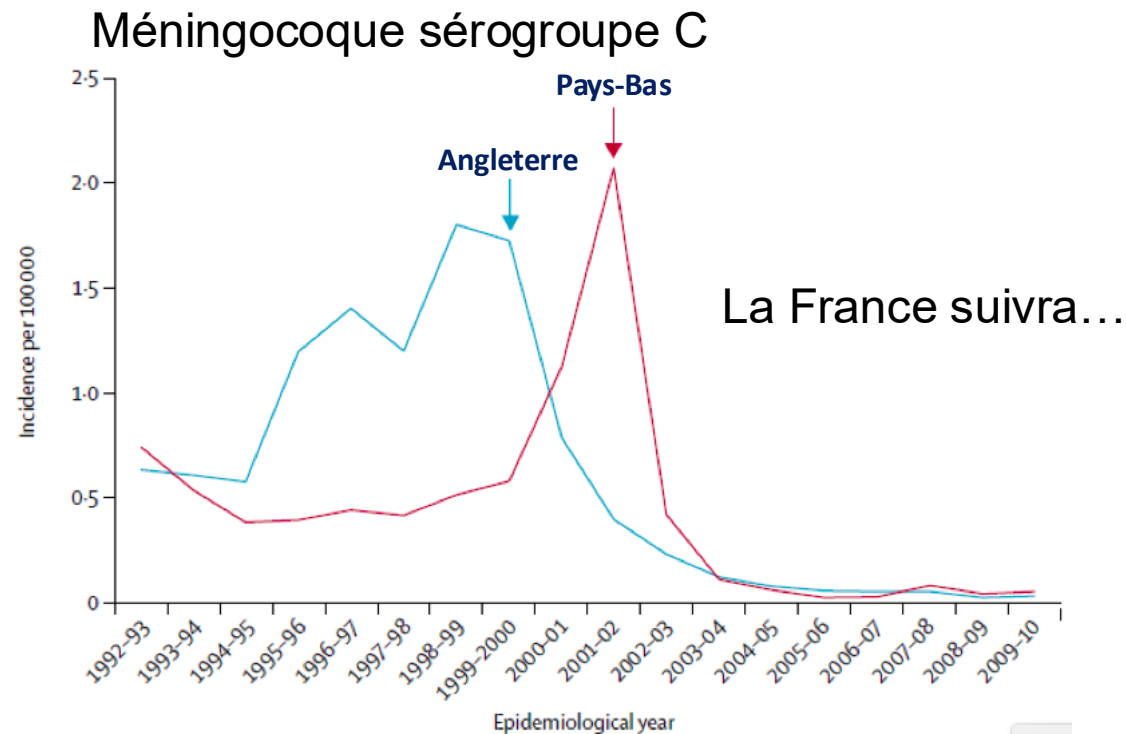


France : absence d'impact chez le nourrisson

Rôle majeur de l'immunité de groupe : portage adolescents et adultes jeunes

Années 90 – 2000 – 2010 – 2020, d'un pays à l'autre...

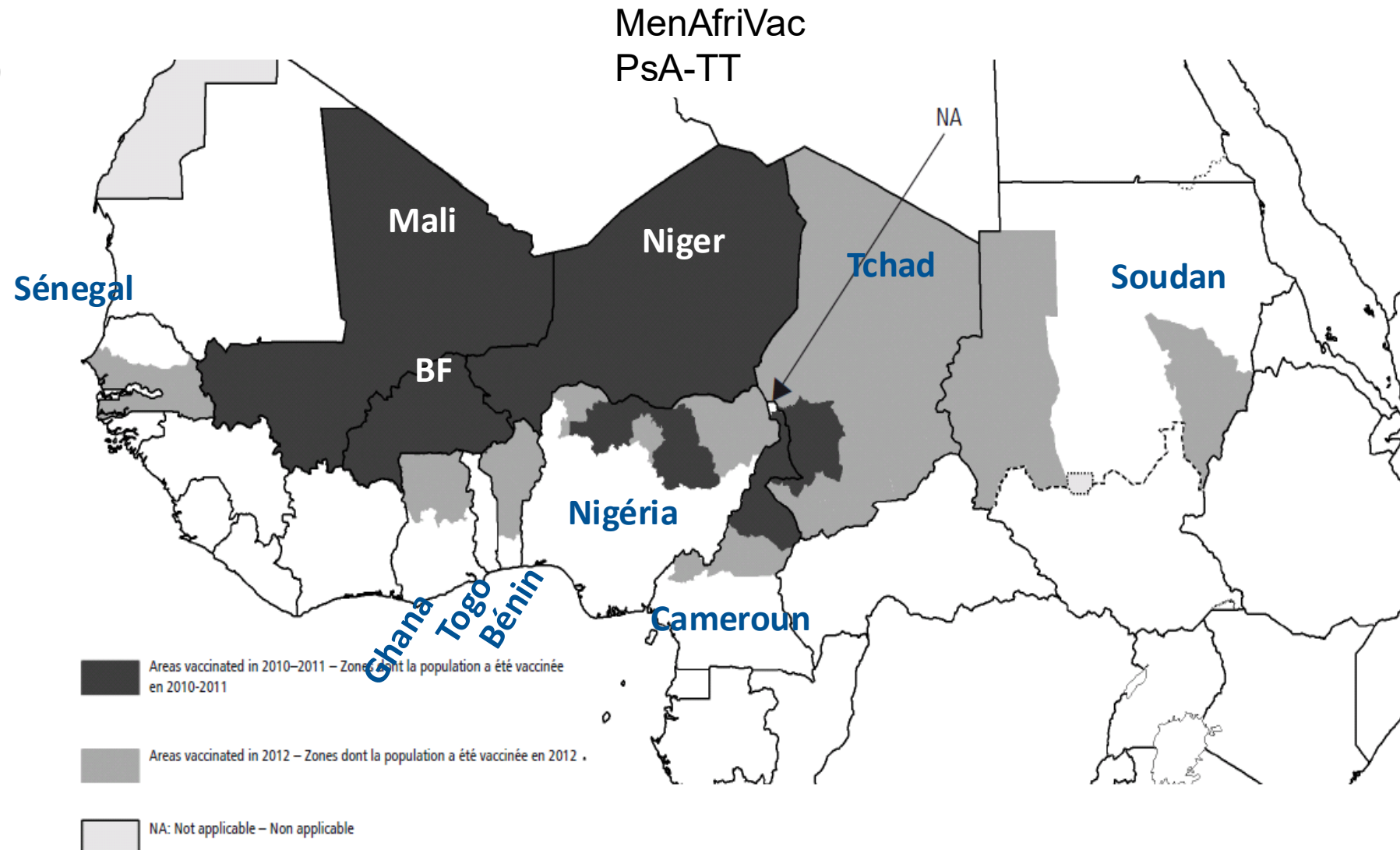
Succession d'épidémies clonales en Europe



Implantations clonales : du C aux autres sérogroupes W et Y
Développement des vaccins ACWY

Succès de la vaccination conjuguée méningo A en Afrique

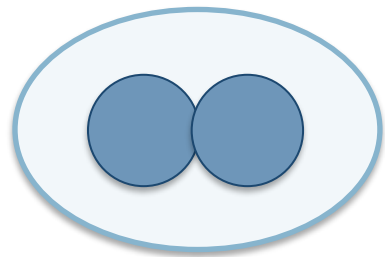
2010



Source: MK Taha

Mais tous les polysaccharides ne sont pas "vaccinables"

MenB reste souvent majoritaire et sa capsule est une mauvaise cible vaccinale



capsule $\alpha(2 \rightarrow 8)$
polysialique

structures
humaines
polysialylées

tolérance / faible
immunogénicité

→ abandon de la cible capsulaire

OMV → protéines → reverse vaccinology → 4CMenB

Vaccins capsulaires conjugués vs vaccins protéiques MenB

	Conjugués capsulaires (A/C/W/Y)	Protéiques MenB
Couverture des souches	≈ toutes les souches du séro groupe	% variable selon expression / antigènes
Portage	↓	peu ou pas d'effet démontré
Transmission	↓	effet collectif limité
Protection	directe + indirecte	principalement directe
Durée	plusieurs années / rappel	décroissance plus rapide

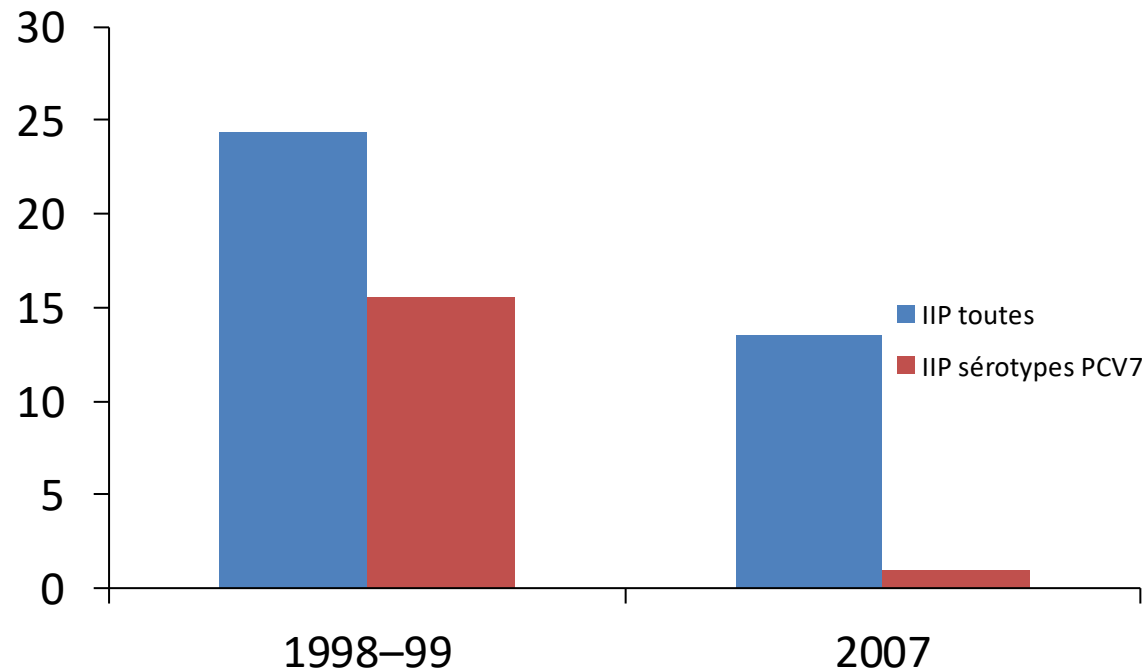
**Vaccins protéiques : protection individuelle seule, durée courte, stratégies
populationnelles plus complexes**

2000 : PCV7, changement d'échelle avec le pneumocoque

100 sérotypes

États-Unis : premier vaccin conjugué avec 7 valences « pédiatriques » PCV7

Couverture théorique sérotypes invasifs : 82% (Europe : 72%, Afrique-Asie 50%)



-94 %

IIP sérotypes PCV7

-45 %

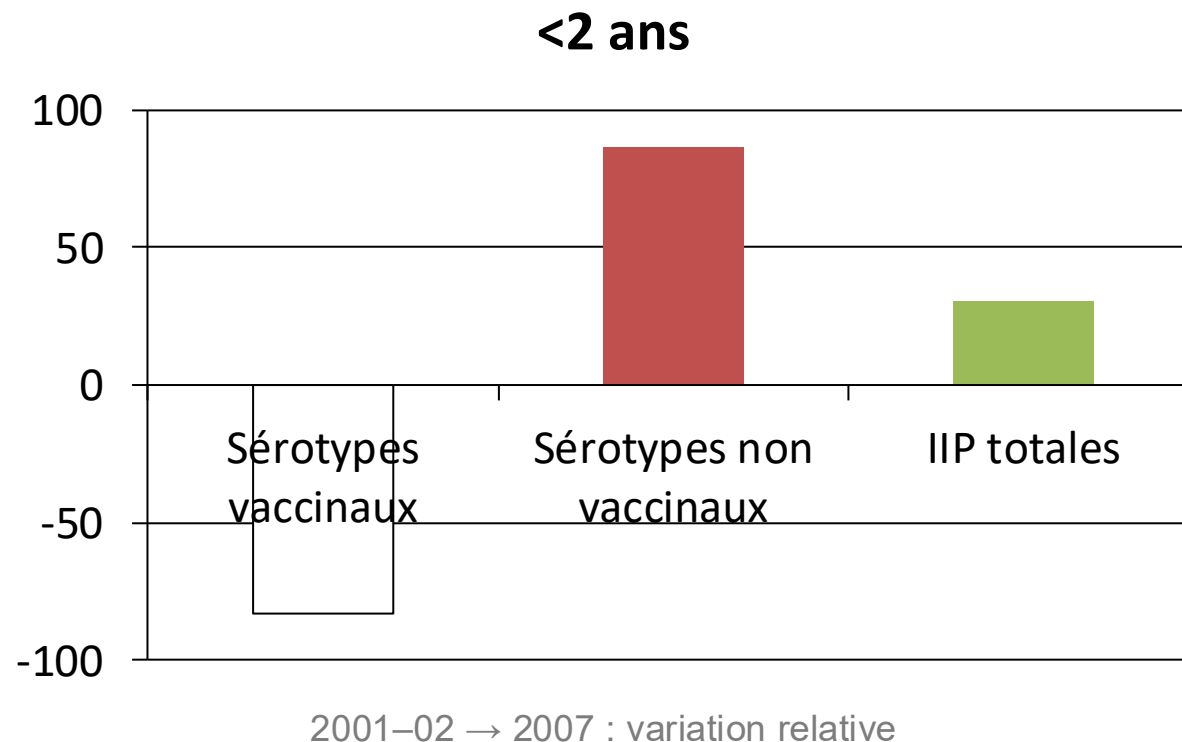
IIP toutes causes

**Protection directe + effet indirect
massif**

Mais 19A : 0,8 → 2,7 /100 000

Un nouveau problème : le remplacement sérotypique

France — remplacement le plus rapide et le plus massif



-83 %

vaccinaux

+86 %

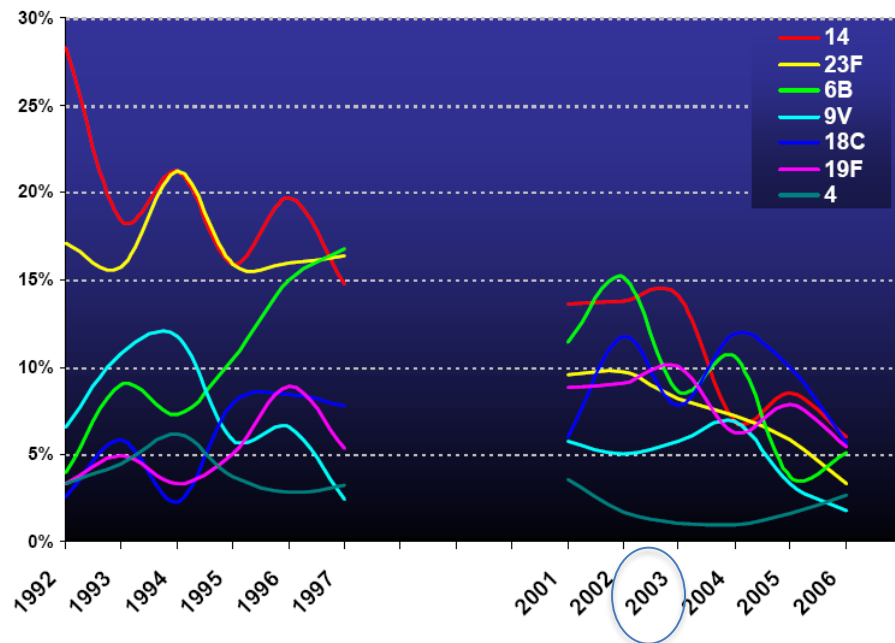
non vaccinaux

**Bénéfice sérotype-spécifique
majeur**

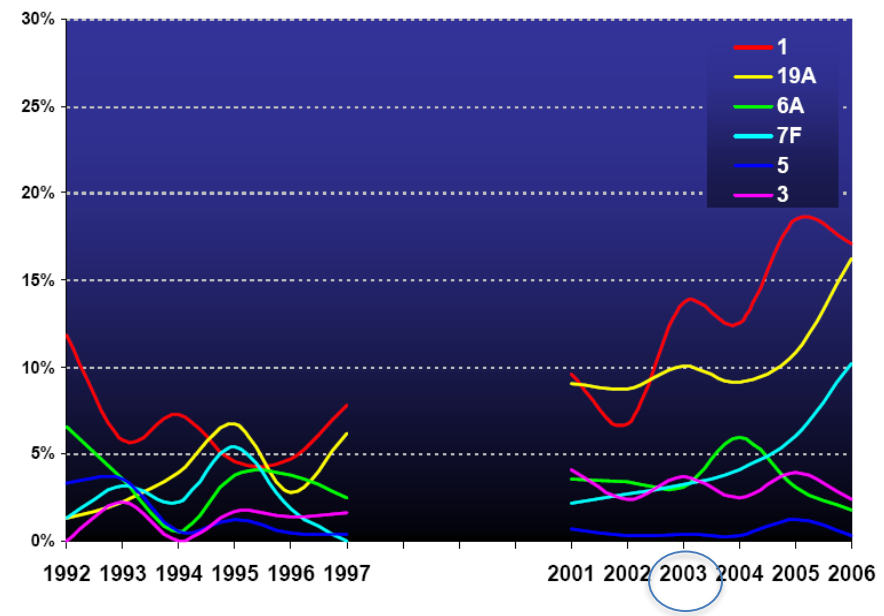
mais bénéfice global initial modeste

2003 PCV7 : efficacité immédiate mais remplacement sérotypique particulièrement rapide en France

Sérotypes vaccinaux



Sérotypes non vaccinaux



19A, 7F, 1 : déjà en circulation / expansion

2000 – 2010 La course aux valences pédiatriques

Extension à 10, 13 puis 15 valences

Part des cas dus à des sérotypes présents dans le vaccin

Elle varie selon :

pays • année • âge • syndrome

Projets d'extension à 20, 21 valences, et plus encore...

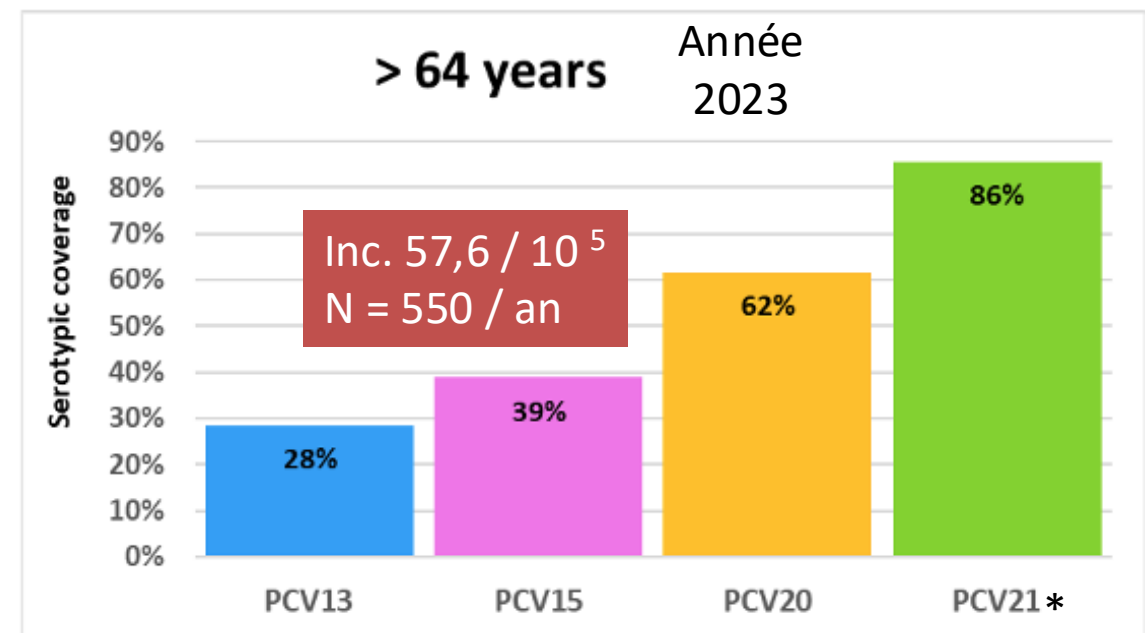
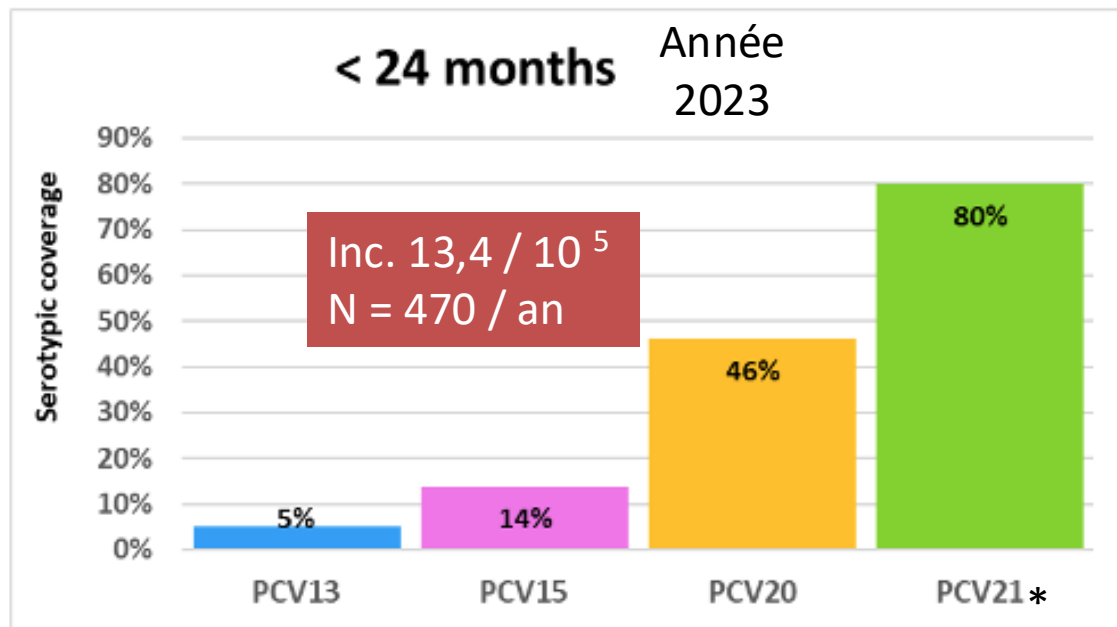
COUVERTURE SÉROTYPIQUE DES IIP

Groupe d'âge	Méningites			
	n	PCV7	PCV13	Pn-23v
0-23 mois	82	7,3%	59,8%	76,8%
24-59 mois	14	14,3%	50%	64,3%
5-15 ans	24	4,2%	41,7%	70,8%
16-64 ans	173	9,2%	41,0%	71,1%
>64 ans	101	8,9%	35,6%	67,3%
Total	394	8,6%	43,9%	71,0%

2010 – 2026 La course se poursuit et retour d'intérêt vers les adultes : concept de sérotypes différents* adultes / nourrissons

**Extension sérotypique
au PCV20 et PCV21**

**Usage des PVC étendu à
l'adulte à risque**



Nourrissons vs. Adultes : quels vaccins choisir ?

**Couverture sérotypique
actuelle**

**Prévision du remplacement
sérotypique**

France : PCV20 ? PCV 21 ? Place à la modélisation

- ✓ Importance et délai du remplacement
 - ✓ 5 ans, 10 ans ?
- ✓ Rapport coût – bénéfice
 - ✓ Nombre d'IIP évitée
 - ✓ Par cible et au total
- ✓ Rapport coût – économique
 - ✓ QUALY...
 - ✓ Schémas vaccinaux selon l'âge
 - ✓ Adulte 1 dose, rappels ?
 - ✓ Nourrisson 3 ou 4 doses (AMM) ?

Scénarios : Enfants 13, 15, 20 - Adultes 20, 21 (selon les AMM)

- ✓ **VPC 21 adulte dominant dans tous les scénarios**
- ✓ **VPC 20 nourrisson : meilleur impact pédiatrique à court terme (5 ans) mais surcoût (dose supplémentaire du schéma d'AMM)**

Ensuite ? Pourquoi ne pas conjuguer 100 sérotypes ?

Complexité industrielle

Chaque sérotype = culture, purification, activation/conjugaison et contrôle séparés.

Carrier / interférences

Quantité totale de carrier ↑ ; compétition et carrier-induced epitopic suppression possibles.

Immunogénicité

Ajouter des valences peut diminuer les GMT/OPA de certaines valences déjà présentes.

Remplacement

Plus la pression sur les sérotypes vaccinaux est forte, plus la niche des non-vaccinaux devient importante.

La limite n'est pas seulement technologique : elle est aussi immunologique et écologique

De Hib à la typhoïde : une technologie plateforme

Hib

**PRP → PRP–
protéine**

Pneumocoque / Men

**PS → conjugués
multivalents**

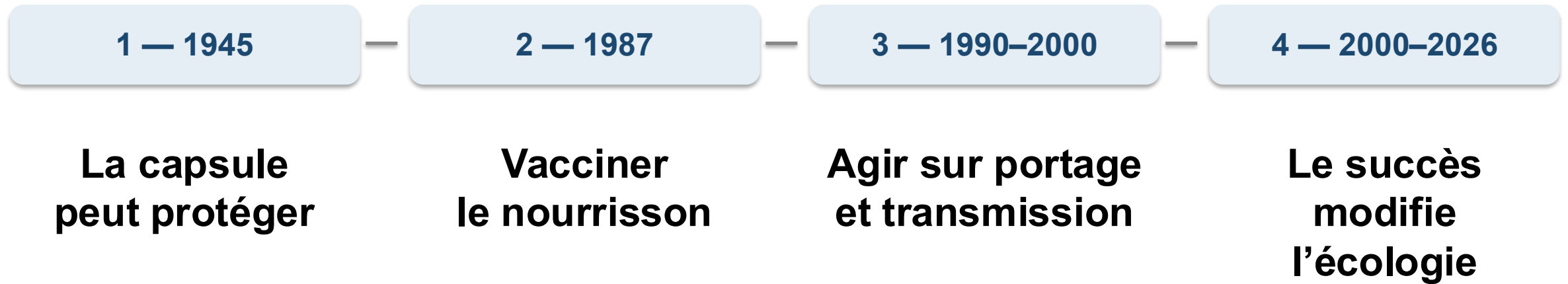
Typhoïde

**Vi → Vi–TT
TCV dès 6 mois**

Une même idée immunologique, des applications mondiales

La conjugaison est devenue une plateforme vaccinale

Un siècle en quatre bascules



Prochains défis

- ✓ **Sortir de la dépendance au sérotype ? Autres plateformes**
- ✓ **Agir sur les infections virales ? Grippe, VRS, MPV...**

La saga des polysaccharidiques — frise historique

