



Grandes étapes de l'histoire de la vaccination *(une vision subjective)*

O. Epaulard

Infectiologie, CHU de Grenoble

Journées inter-DES sur la vaccination, 16 octobre 2025

De la variole

De la rage

D'où vient-on ?

Des toxines bactériennes

De la tuberculose

De la variole

Vaccins vivants atténués
viraux

De la rage

Vaccins inactivés

D'où vient-on ?

Des toxines bactériennes

Vaccins subunitaires

De la tuberculose

Vaccin vivant atténué
bactérien

De la variole

Vaccins vivants atténués
viraux

Polioméylite

Varicelle

Vecteurs viraux

Rougeole

Dengue

Fièvre jaune

Chikungunya

Coqueluche
cellulaire

Encéphalite
japonaise

De la rage

Vaccins inactivés

Hépatite A

Poliomyélite

D'où vient-on ?

Vaccins ARNm

Des toxines bactériennes

De la tuberculose

Tuberculose

Vaccin vivant atténué
bactérien

Tétanos

Vaccins subunitaires

Pneumocoque

Hépatite B

Diphtérie

Méningocoque

Grippe

HPV

H. influenzae

C. difficile

De la variole

Fièvre jaune

Vaccins vivants atténués
viraux

Chikungunya

Polioméylite

Dengue

Varicelle

Rougeole

D'où vient-on ?

Vecteurs viraux

腎痘貫膿遷痘圖



凡此痘雖漸起脹至期不全起
如前所圖也其根脚散而似瘡
癰者發黑疔而死○或瘡平與
便齊其色紫青或如皴殼眼中
與神者溺血而死○或又有空
瘡有賊痘有九焦痘皆是腎痘
之變共不治也

Un manuscrit japonais décrivant la variole au XVII^{ème} siècle ; la technique de variolisation, d'inoculation volontaire de la variole, est née en Chine au XVI^{ème} siècle

科之要也捨此而與他法不
 可不明察之蓋觀察其面部
 必有五色面中有眼眼中有
 睛

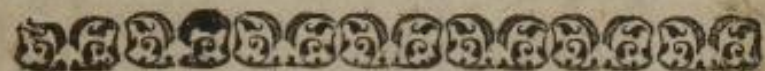


La technique de variolisation s'est améliorée en circulant vers l'Ouest ; elle était bien au point en Turquie au début du XVIII^{ème} siècle, où Lady Montagu, femme d'ambassadeur, l'a apprise et ramenée en Angleterre

Lady Mary Wortley Montagu

- Séjour à Istanbul ; apprend l'existence de la variolisation
- Variolisation de son fils pendant son séjour (1718)
- Variolisation de sa fille de retour à Londres (1721)



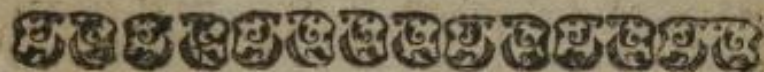


1779

Dr. *Boylston's*
ACCOUNT of the
SMALL-POX
INOCULATED

IN

New England.



La
variolisation a
voyagé, du
fait de son
efficacité,
avec les
colons
européens en
Nouvelle-
Angleterre

1779

AN
Historical ACCOUNT
OF THE
SMALL-POX
INOCULATED

IN

NEW ENGLAND,

Upon all Sorts of Persons, *Whites, Blacks,*
and of all Ages and Constitutions.

With some Account of the Nature of the
Infection in the NATURAL and INOCULATED
Way, and their different Effects on HUMAN
BODIES.

With some short DIRECTIONS to the UN-
EXPERIENCED in this Method of Practice.

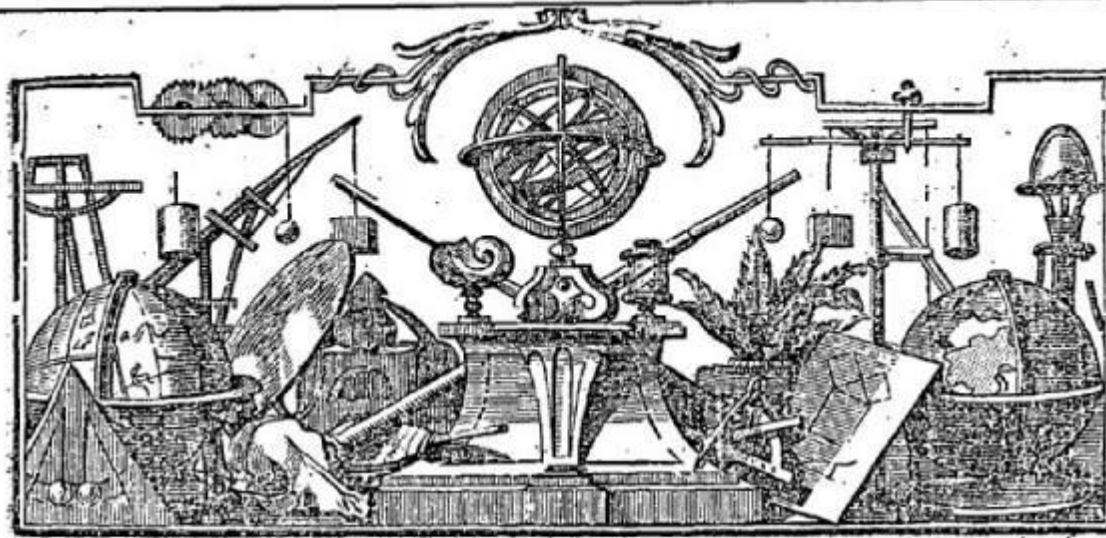
Humbly dedicated to her Royal Highness the Princess of WALES,
By *Zabdiel Boylston*, F. R. S.

The Second Edition, Corrected. 78136

L O N D O N :

Printed for S. CHANDLER, at the Cross-Keys in the Poultry.
M. DCC. XXVI.

Re Printed at B O S T O N in N. E. for S. GERRISH in
Cornhill, and T. HANCOCK at the Bible and Three Crowns
in Annstreet. M. DCC. XXX.



M É M O I R E S

DE

MATHÉMATIQUE

ET

DE PHYSIQUE,

TIRÉS DES REGISTRES

de l'Académie Royale des Sciences;

De l'Année M. DCCLX.

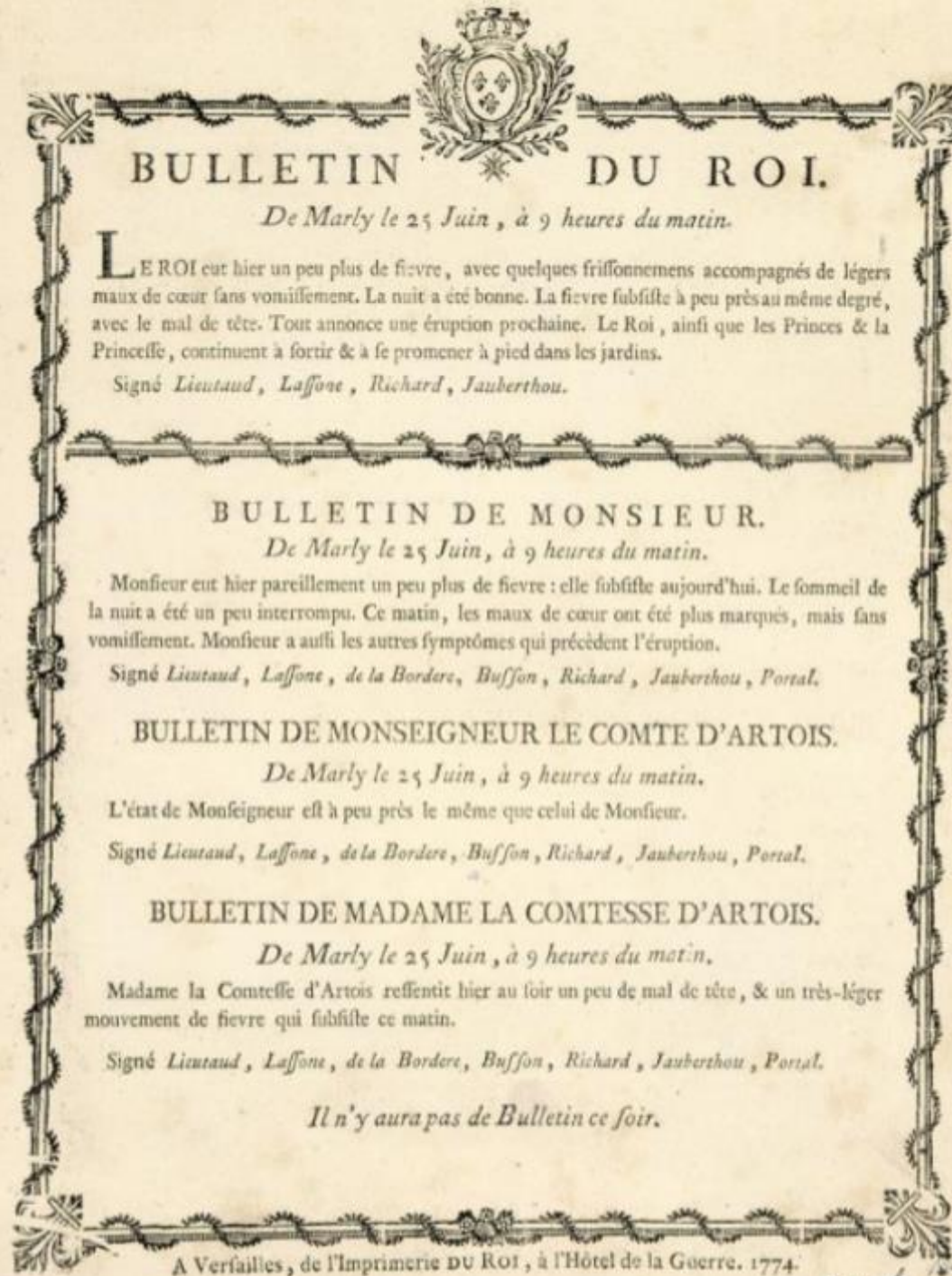
ESSAI D'UNE NOUVELLE ANALYSE

*De la mortalité causée par la petite Vérole, & des
avantages de l'Inoculation pour la prévenir.*

Par M. DANIEL BERNOULLI.

Louis XV est mort de la variole, et Louis XVI s'est fait varioliser ; un bulletin de santé quotidien a été émis pendant l'évènement

Variolisation de Louis XVI en 1774





En 1798, Jenner entend le savoir populaire qui a retenu

- que les vaches ont une maladie à pustules ressemblant à la variole, la vaccine
- que cette vaccine est transmissible à l'Homme
- et que les humains qui font cette vaccine, qui est bénigne, ne font jamais la variole

Il envisage donc, après d'autres médecins anglais, d'inoculer volontairement la vaccine pour protéger contre la variole.

Non pas de varioliser, mais de vacciner.



Jenner inocule la
vaccine au petit
James Phipps

à partir des
vésicules de
vaccine de la
trayeuse S.
Nelmes

Puis il lui inocule
la variole (!) ...
que l'enfant ne
développe pas



Une autre peinture du même fait (80 ans après!) : Jenner inocule la vaccine au petit James Phipps, 8 ans à partir des vésicules de la trayeuse Sarah Nelmes

Gaston Mélingue, 1879



466686
Wav-A.
28

AN
INQUIRY
INTO
THE CAUSES AND EFFECTS
OF THE
VARIOLÆ VACCINÆ,

A DISEASE
Discovered in some of the western counties
of England,
PARTICULARLY GLOUCESTERSHIRE,
And known by the name of

THE COW POX.

BY EDWARD JENNER, M.D. F.R.S. &c.

*Quid nobis certius ipsis
Sensibus esse potest, quo vera ac falsa notemus,*
LUCRETIVS.

FROM THE SECOND LONDON EDITION.

SPRINGFIELD :
RE-PRINTED FOR DR. SAMUEL COOLEY,
BY ASHLEY & BREWER,

1802.



Il publie ses résultats au
début du XIX^{ème} siècle

Des sessions de vaccinations s'organisent à grande échelle, à partir de vaches infectées par la vaccine





Jean-Louis Alibert, premier médecin des rois Louis XVIII et Charles X procède à une vaccination (v.1820), C.-J. Desbordes, musée de la Chartreuse, Douai (*technique de la vaccination « de bras à bras »*)





La vaccination
(inoculation de vaccine)
est beaucoup plus *safe*
que la variolisation
(inoculation de variole)
comme le montrent ces
images de suivi du site
d'inoculation

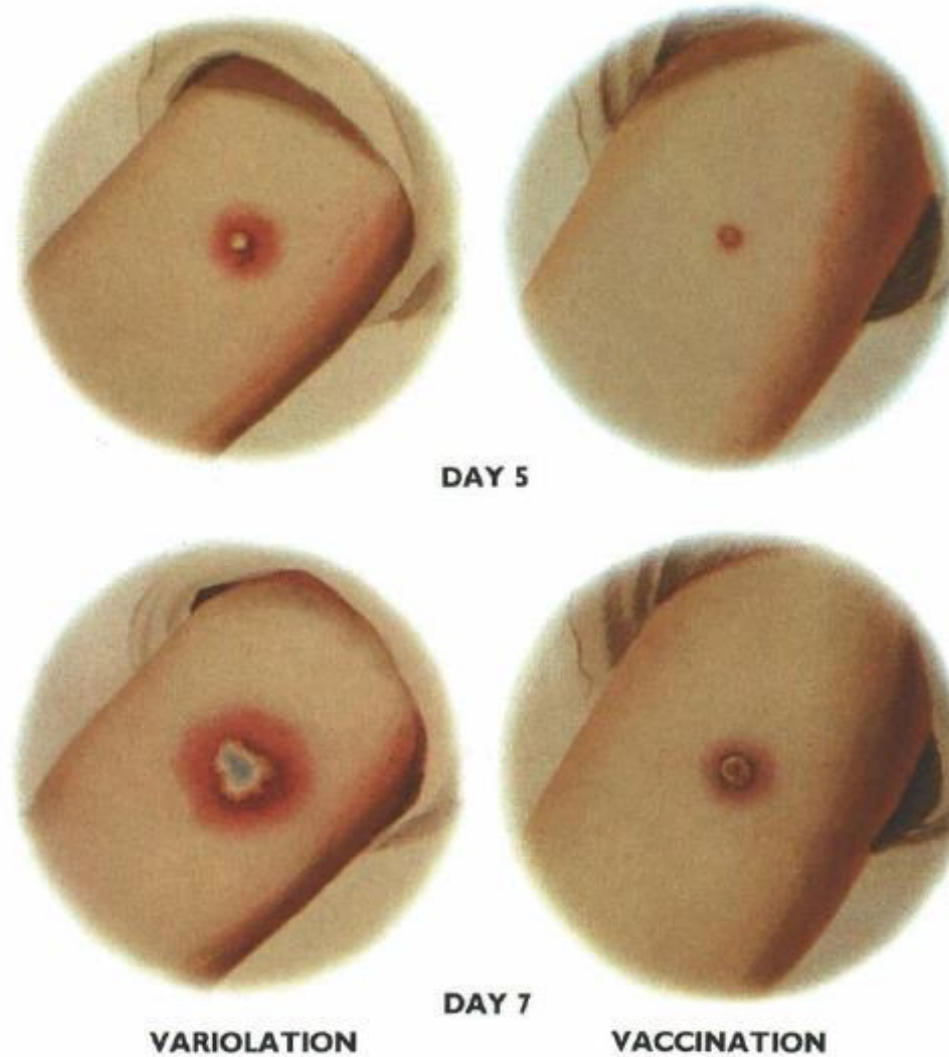


Plate 6.1. Engravings by George Kirtland of coloured drawings made in 1801 by Captain C. Gold, showing the appearance of the local lesions at various times after variolation and vaccination. They were published by Kirtland in 1806 and independently reproduced from the original drawings in the Jenner Centenary Number of the *British medical journal*, published on 23 May 1896. Variolation and vaccination are represented on the 5th and 7th days after inoculation.

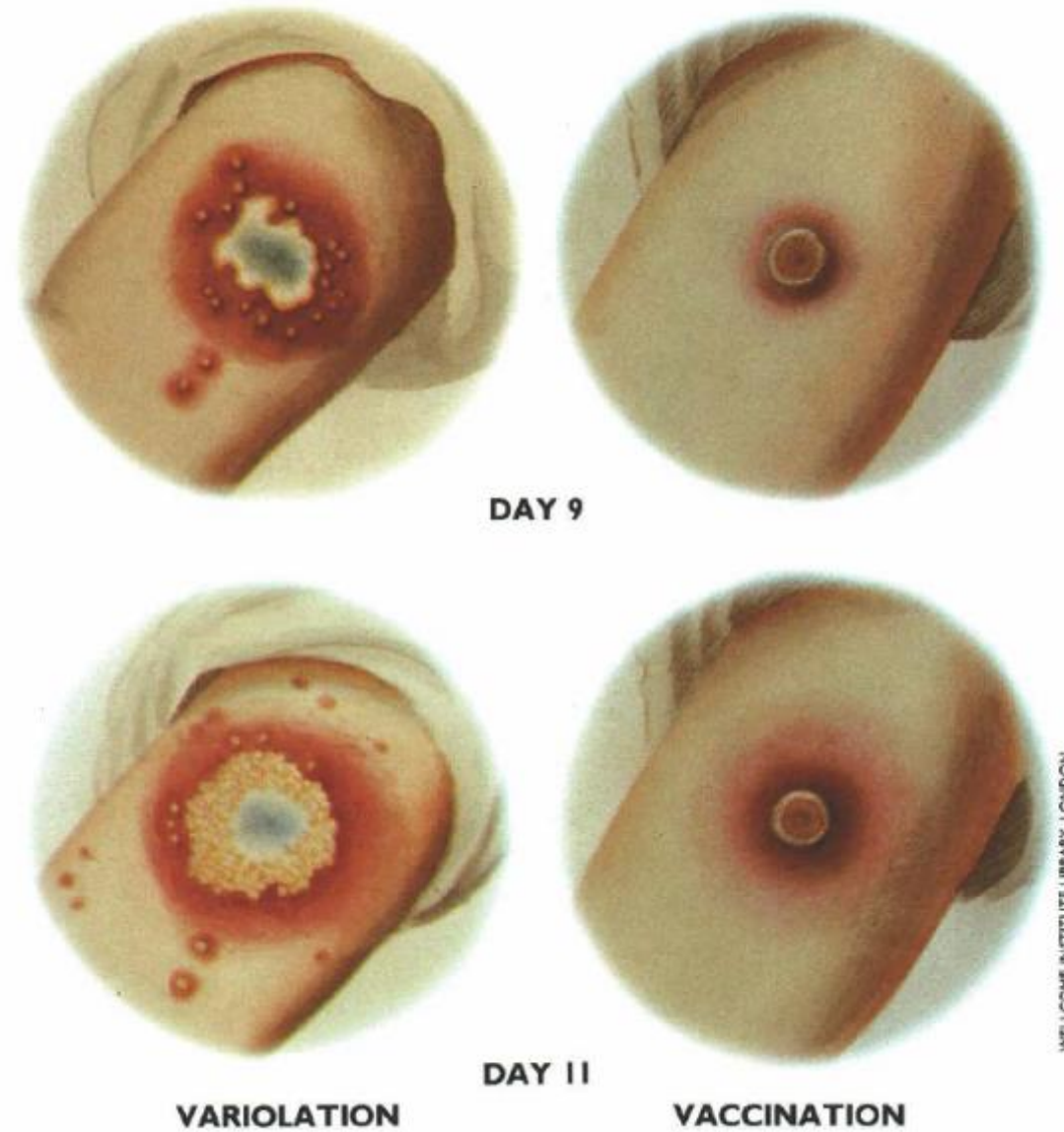


Plate 6.2. The Gold-Kirtland drawings. Variolation and vaccination on the 9th and 11th days after inoculation.

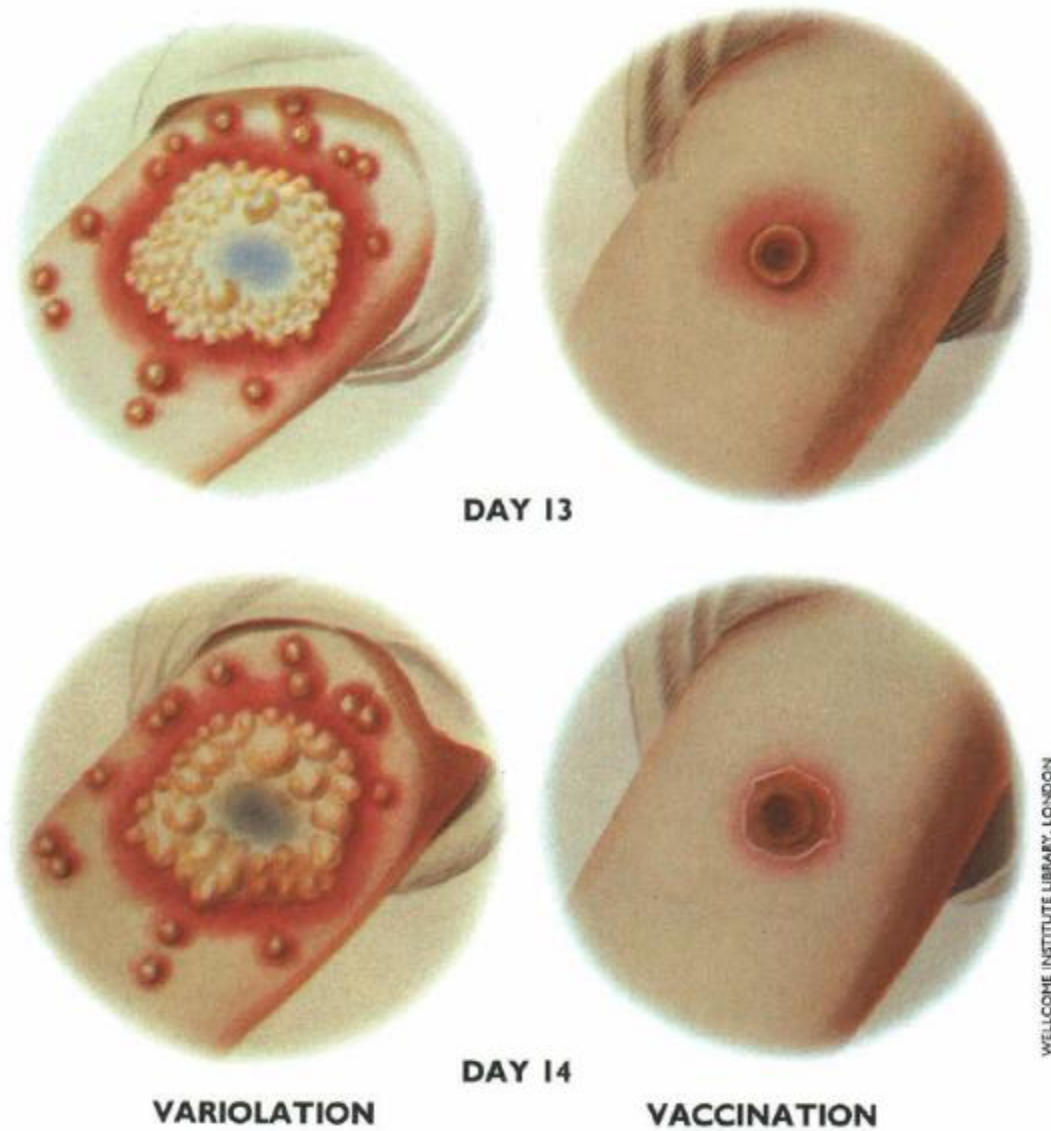


Plate 6.3. The Gold-Kirtland drawings. Variolation and vaccination on the 13th and 14th days after inoculation.

« L'inoculation » de la vaccine selon la méthode de Jenner
(Boilly, 1807)



Des caricatures sur le
risque de se transformer
en vache font florès

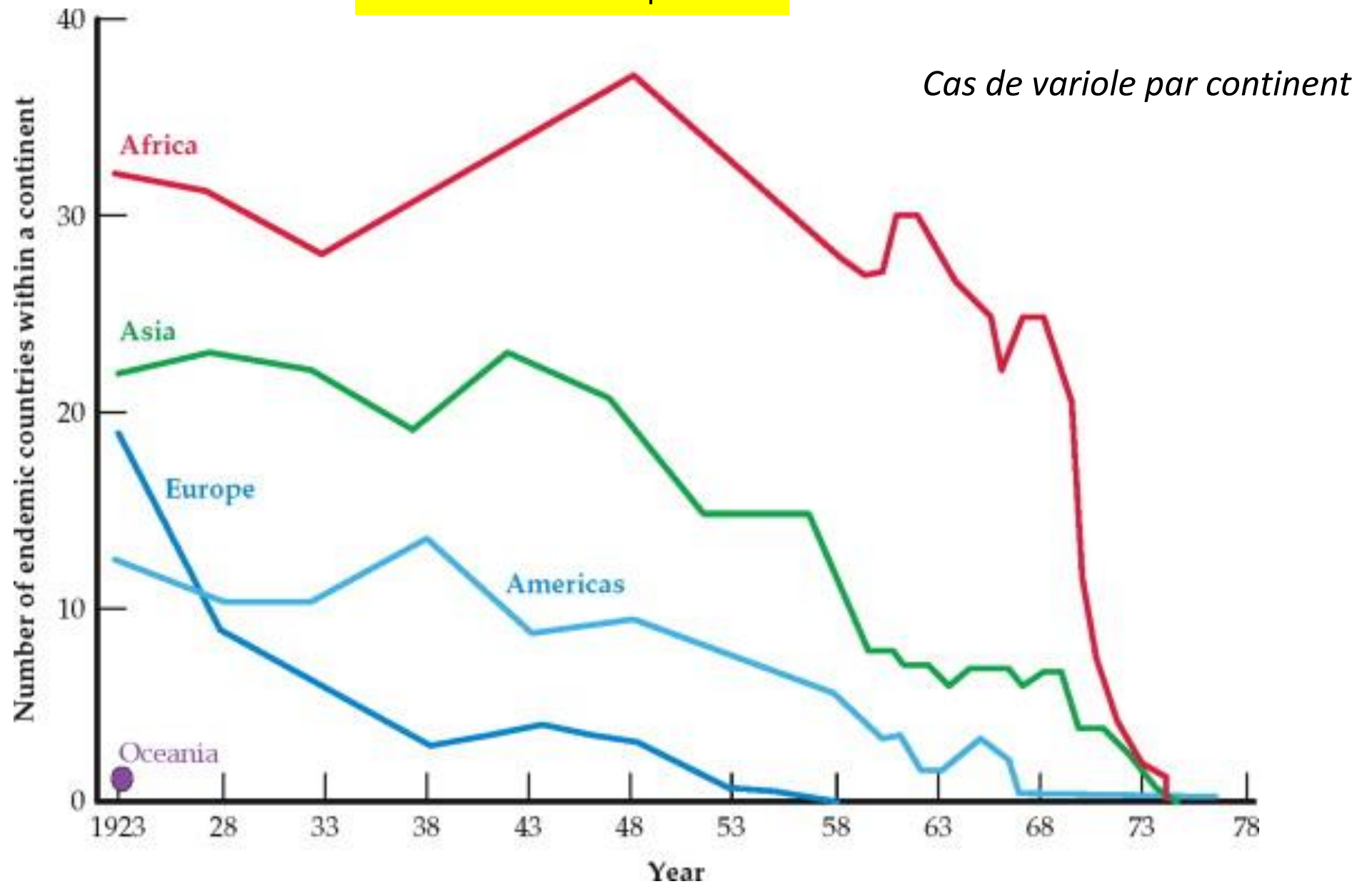


The Cow-Pock — or — the Wonderful Effects of the New Inoculation! — Vide... the Publications of the Anti-Vaccine Society.



Conséquences du vaccin de vache!

... mais la variole disparaît.



Souche MVA : *modified vaccine Ankara*

- Souche du virus de la vaccine
 - “Cultivée” sur des ânes et des veaux à Ankara pour produire du vaccine antivariole en 1950
- Atténuation obtenue par cultures successives sur tissus / lignées cellulaires de poulet
 - 1968 : 576 cycles !
- Perte de la capacité à se répliquer en cellules mammifères
 - Peut initier les premières étapes de l'infection d'une cellule
 - Mais pas de production de nouvelles particules virales
- Utilisation majoritaire dans 3 axes :
 - Vecteur vaccinal (en particulier : études vaccinales anti-VIH et anti-cancer)
 - Vecteur de délivrance de gènes
 - Vaccin anti-poxvirus

Utilisation de MVA comme vecteur pour des vaccins anti-infection

La souche MVA va être utilisée comme vecteur vaccinal...

2628

C. Verheust et al. / Vaccine 30 (2012) 2623–2632

Table 3

Clinical studies using recombinant MVA vector as prophylaxis or therapeutic vaccines against viral, bacterial and parasitic diseases (until 2010).

Target disease	Antigen	Clinical trial (number of trials)
HIV	HIVA (HIV-1 clade A-derived p24/17 gag)	Phase I (4)
HIV	HIVA (HIV-1 clade A-derived p24/17 gag)	Phase I/II (1)
HIV	HIV-1-LAI nef (clade B)	Phase I/II (1)
HIV	HIV-1-LAI nef (clade B)	Phase II (1)
HIV	Env/gag/pol (clade CRF_A/E)	Phase I (1)
Malaria	ME-TRAP	Phase I (5)
Malaria	ME-TRAP	Phase IIa (1)
Malaria	ME-TRAP	Phase IIb (1)
Malaria	ME-TRAP/CS	Phase I (2)
Malaria	CS	Phase I (1)
Smallpox	–	Phase I (1)
Smallpox	–	Phase I/IIb (1)
Tuberculosis	85A	Phase I (6)
Tuberculosis	85A	Phase I/IIa (1)

CS: circumsporozoite protein; TRAP: thrombosporin related adhesion protein; ME: multiple epitope.

Utilisation de MVA comme vecteur pour des vaccins anti-cancer

... y compris de vaccin anti-cancer

Table 4

Clinical studies using recombinant MVA vectors for prevention and treatment of cancer (until 2010).

Target disease	Antigen	Clinical trial	Reference
Cervical cancer	Transcriptional activator HPV E2	Phase I/II	[69]
Cervical cancer	Transcriptional activator HPV E2	Phase II	[70]
Melanoma	Human tyrosinase	Phase I/II	[71]
Melanoma	Tyrosinase	Phase I	[72]
Melanoma	7 Melanoma tumour antigen cytotoxic T lymphocyte (CTL) epitopes	Phase I	[73]
Breast cancer	MUC1	Phase I	[74]
Breast cancer	Oncogenic growth factor receptor HER-2	Phase I	[75]
Colorectal cancer	Tumour antigen 5T4	Phase I/II	[76]
Colorectal cancer	Tumour antigen 5T4	Phase II	[77]
Prostate cancer	MUC1/IL2	Phase II	[78]
Lung cancer	MUC1/IL2	Phase II	[79]
Renal cell carcinoma	Tumour antigen 5T4	Phase II	[80]

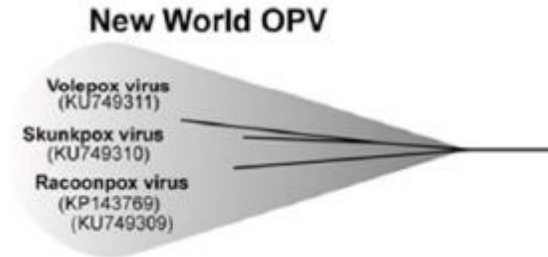
Article

Classification of Cowpox Viruses into Several Distinct Clades and Identification of a Novel Lineage

Annika Franke ^{1,†}, Florian Pfaff ^{1,†}, Maria Jenckel ¹, Bernd Hoffmann ¹, Dirk Höper ¹, Markus Antwerpen ², Hermann Meyer ², Martin Beer ^{1,2} and Donata Hoffmann ¹

Cowpox

La proximité entre les différents poxvirus permet d'envisager d'utiliser le MVA comme vaccin anti-mpox



Camelpox

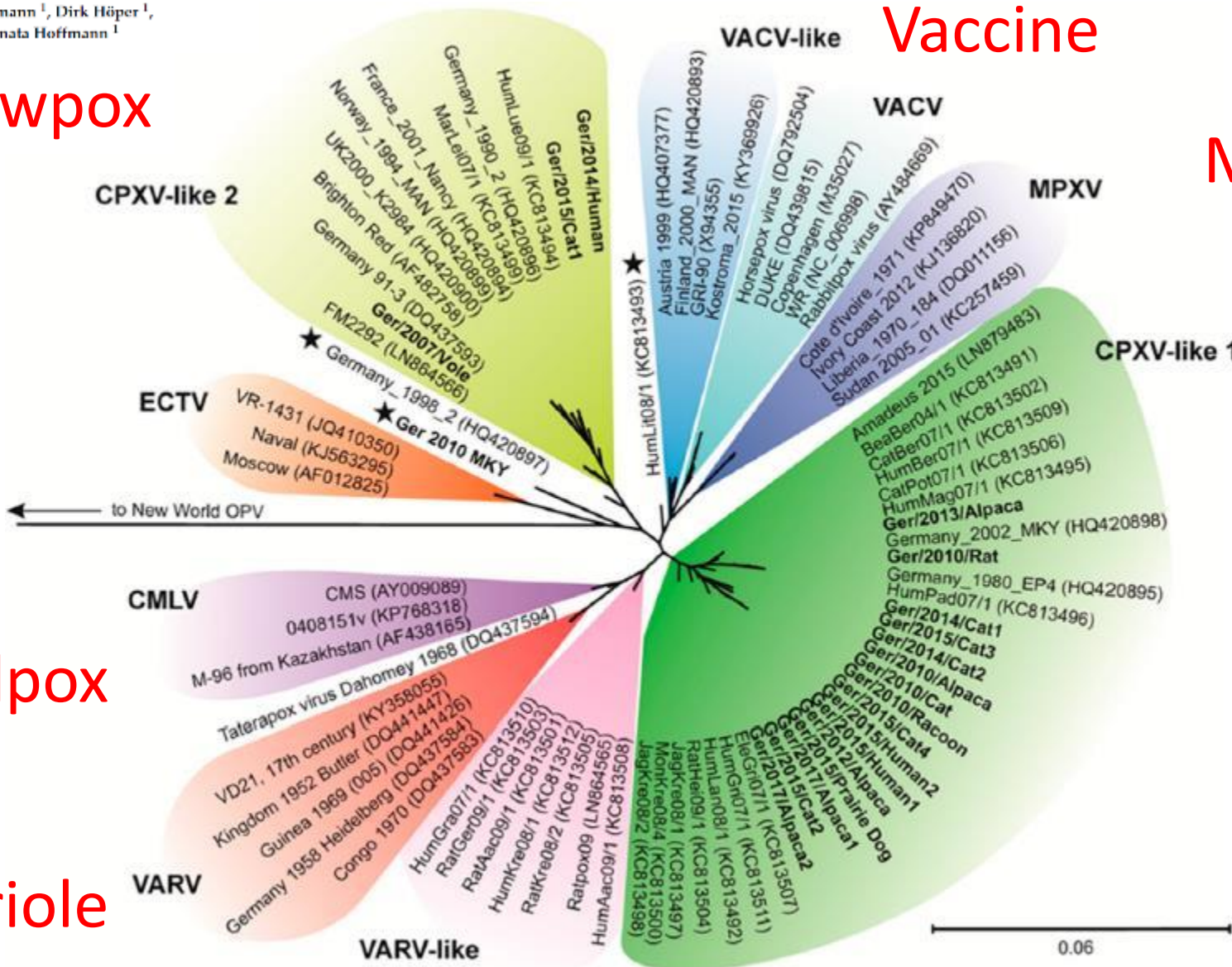
Variole

Orthopoxviridae

Vaccine

Mpox

Cowpox



En 2022, comme pendant toute la décennie, grosse activité de mpox dans certains pays d'Afrique subsaharienne ...



Nigeria Centre for Disease Control and Prevention

Protecting the health of Nigerians

Weekly Epidemiological Report

Week 25: 20th – 26th June 2022

Summary of Incidents

Figure 11: Number of suspected and confirmed cases of Monkeypox, Nigeria, weeks 1– 25, 2022

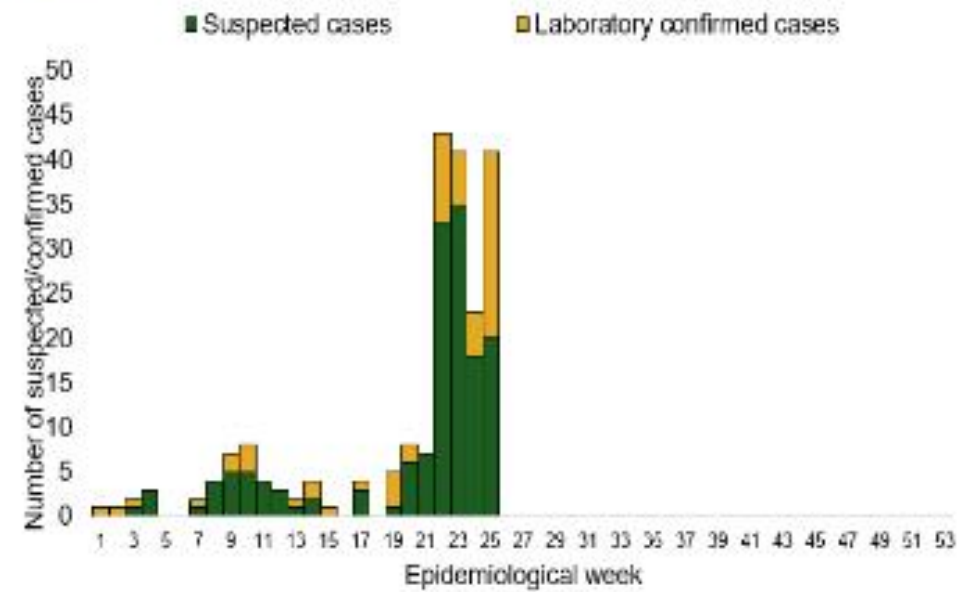
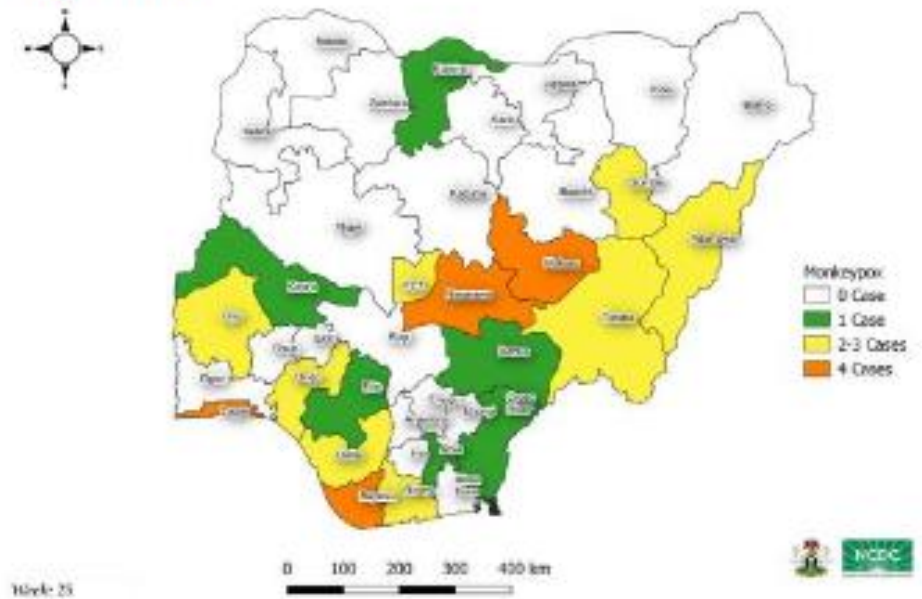


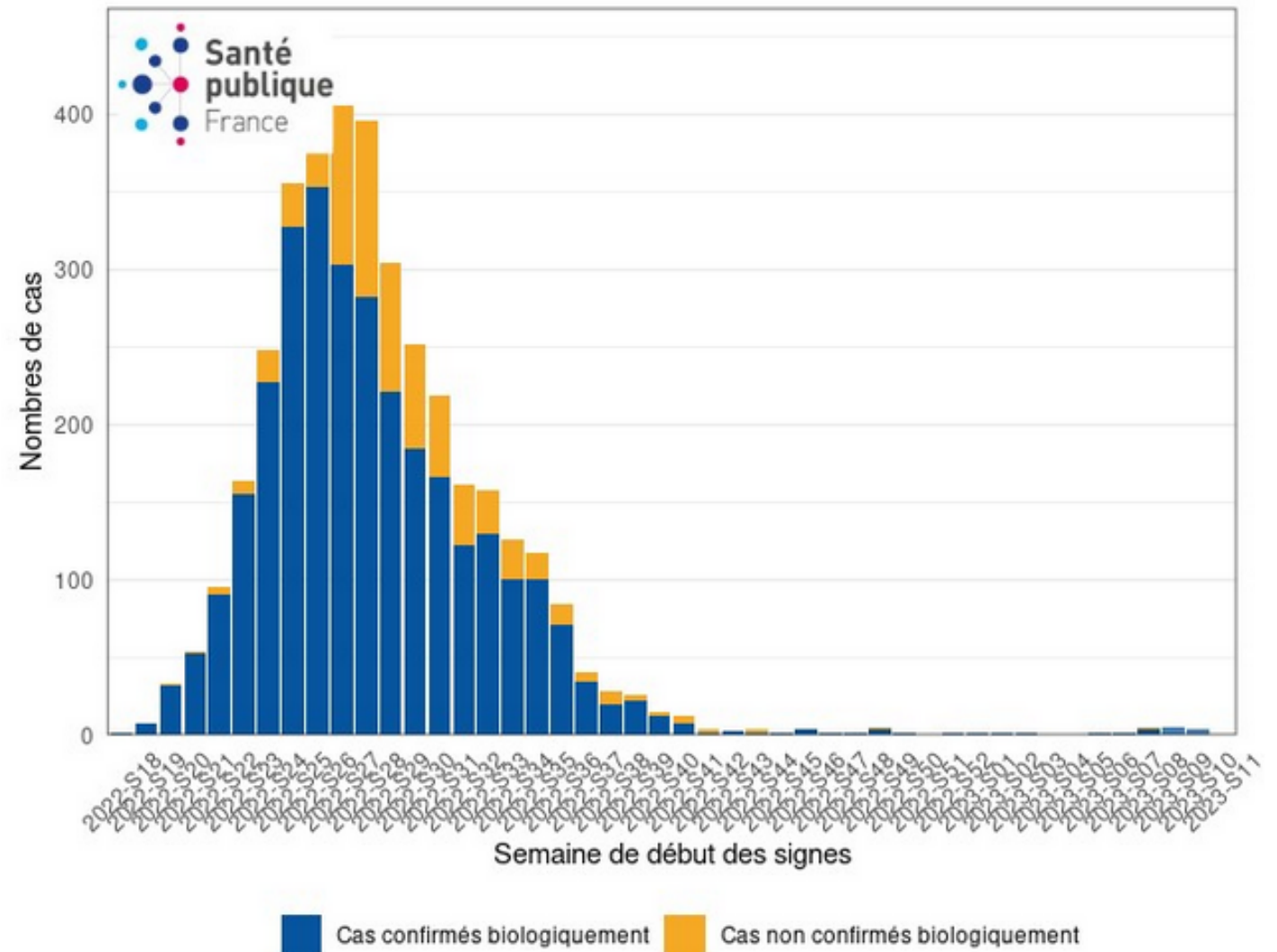
Figure 12: Location of suspected cases of Monkeypox by State, Nigeria, week 25, 2022



Cas français de mpox en 2022

Et finalement une épidémie extra-africaine de mpox en 2022 : 90 000 personnes dans le monde, 4000 cas en France

Figure 3. Cas de variole du singe (n= 3 779 cas, nombre de données manquantes = 1 221) par semaine de début des symptômes et selon le type de cas (confirmé biologiquement ou non), France, mai 2022-mars 2023 (données au 23/03/2023 – 12h00)



Avec une présentation et une transmission comme une IST



Cette épidémie extra-africaine a permis de tester l'efficacité du MVA comme vaccin anti-mpox

nature medicine

Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02229-3>

Real-world effectiveness of a single dose of mpox vaccine in males

Received: 15 November 2022

Accepted: 20 January 2023

Published online: 31 January 2023

Yael Wolff Sagy^{1,12}, Roy Zucker^{2,3,12}, Ariel Hammerman^{2,12}, Hila Markovits⁴, Noa Gur Arie⁴, Wiessam Abu Ahmad^{1,5}, Erez Battat¹, Noga Ramot¹, Guy Carmeli⁶, Avner Mark-Amir⁷, Gal Wagner-Kolasko⁷, Hadar Duskin-Bitan^{2,6,8}, Shlomit Yaron², Alon Peretz^{2,9}, Ronen Arbel^{2,10,13}✉, Gil Lavie^{1,11,13} & Doron Netzer^{2,13}

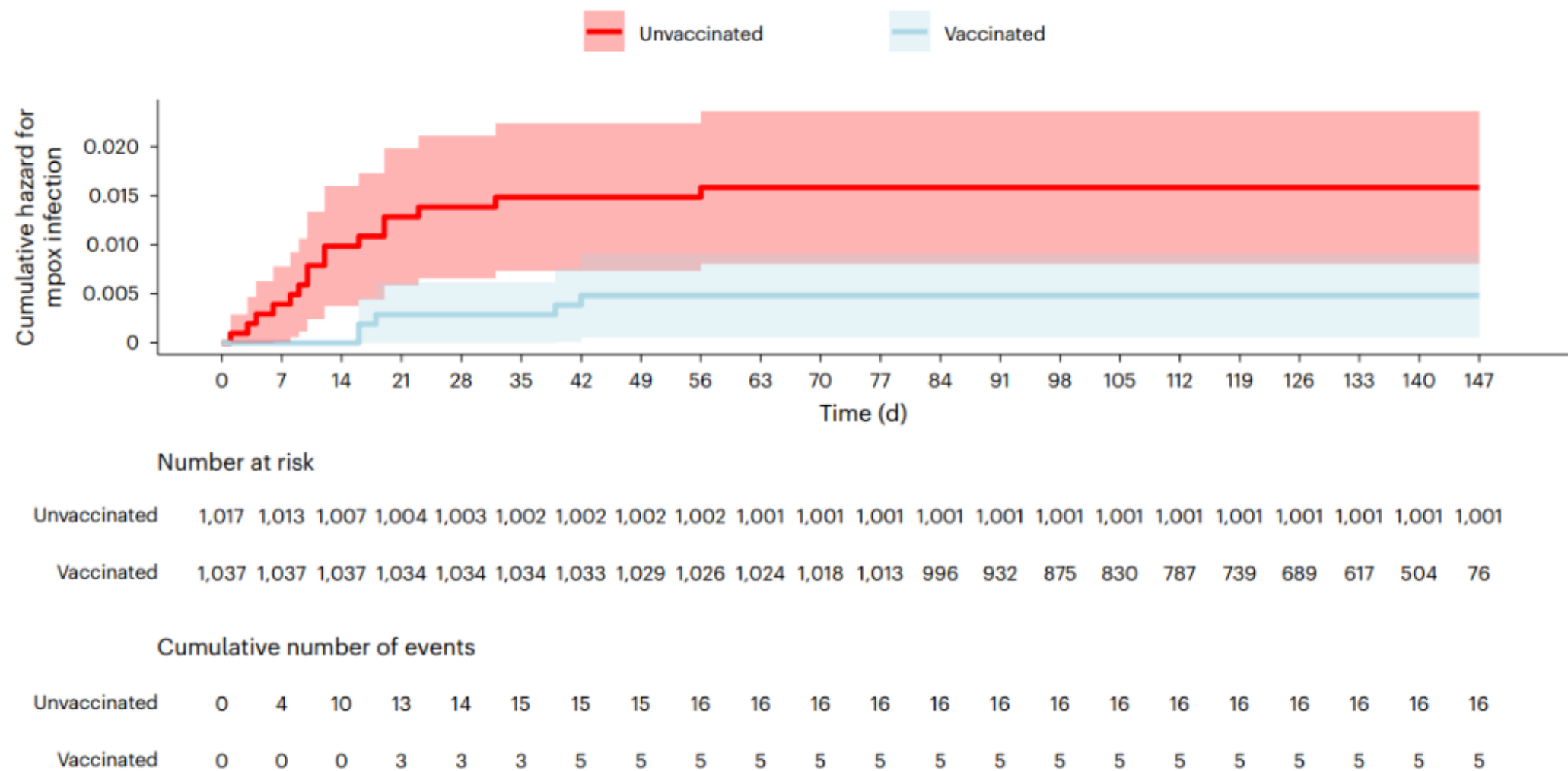


Fig. 1 | Cumulative hazard for mpox infection (95% CIs). For unvaccinated participants, time zero corresponds to 31 July 2022, when the vaccination campaign was initiated. For vaccinated participants, time zero corresponds to the date of vaccine uptake. The shaded areas indicate the 95% CIs.

Fièvre jaune

Un autre exemple de vaccin viral atténué : la fièvre jaune

- 1927 : isolement du virus
- 1932 : élaboration d'un premier vaccin atténuée par passages successifs en culture sur cellules de cerveau de souris (Institut Pasteur)
 - Utilisation à grande échelle
 - Mais encéphalite post-vaccinale (1-20/10 000, mortalité 9%) conduisant progressivement à son abandon
- 1936 : élaboration d'un 2^{ème} vaccin atténué par culture sur embryon de poulet, « 17D »

THE USE OF YELLOW FEVER VIRUS MODIFIED BY IN
VITRO CULTIVATION FOR HUMAN IMMUNIZATION

BY MAX THEILER, M.R.C.S., L.R.C.P., AND HUGH H. SMITH, M.D.

*(From the Laboratories of the International Health Division, The Rockefeller
Foundation, New York)*

(Received for publication, March 18, 1937)

Vaccin antipoliomyélique atténué de Sabin 1955

Un autre exemple de vaccin viral atténué :
la poliomyélite



Abram Saperstejn / Albert Sabin
1906-1993

Les cultures successives des 3 sérotypes de poliovirus conduisent à leur atténuation

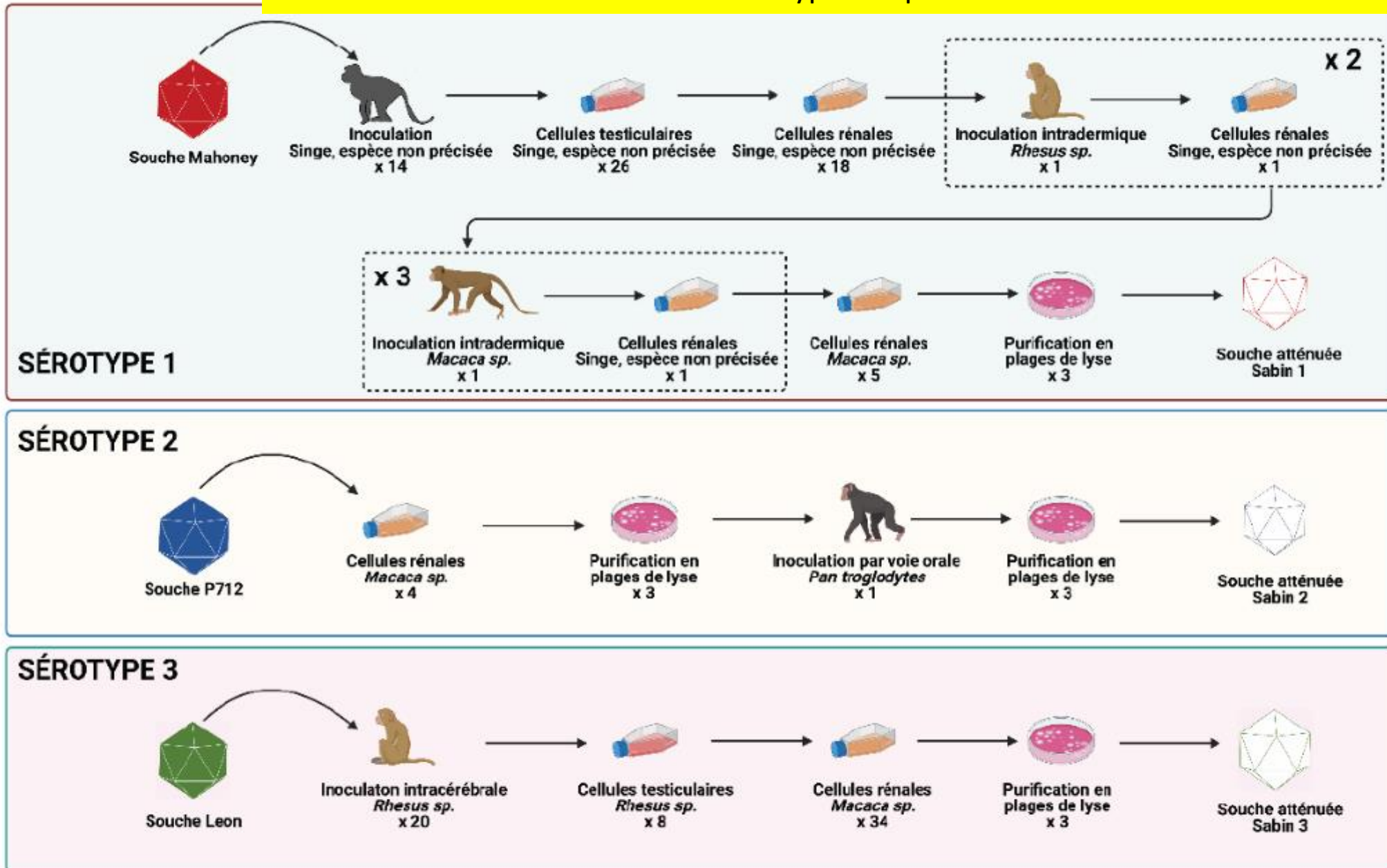
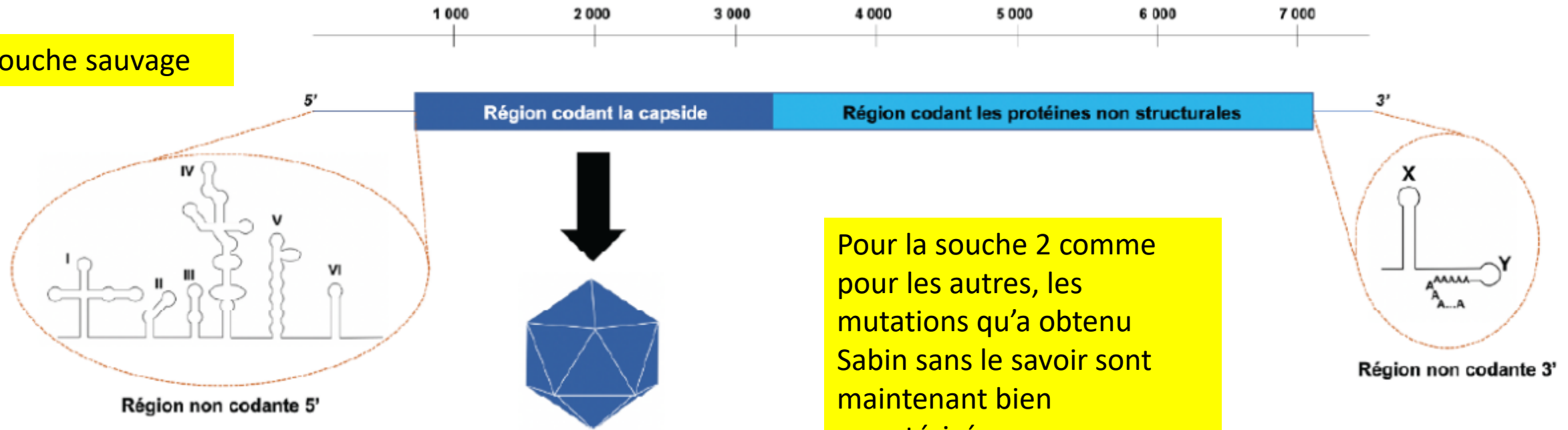
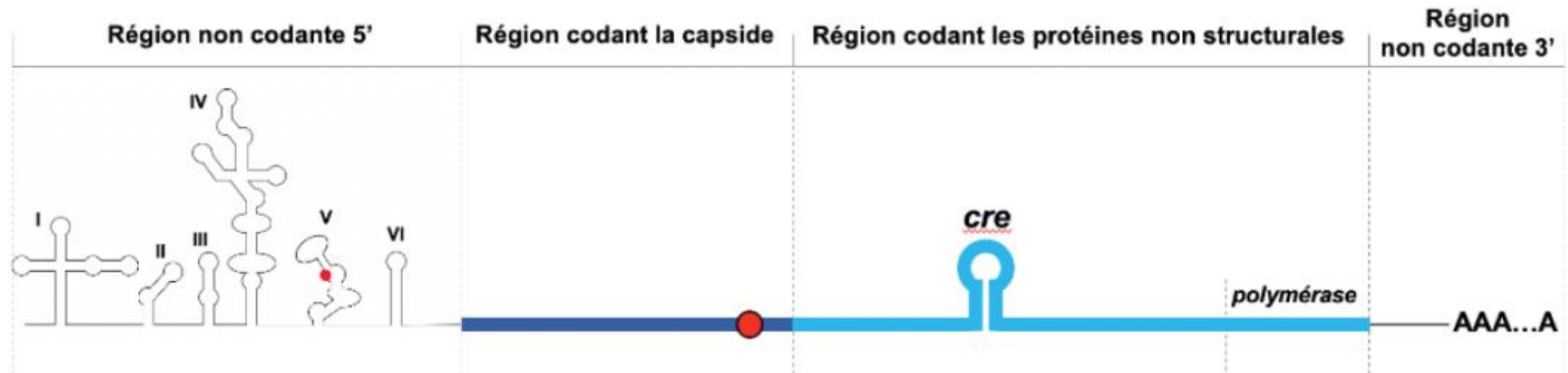


Figure 2 : Processus ayant permis d'obtenir les 3 souches atténuées Sabin à partir d'une souche sauvage de chacun des sérotypes. Figure réalisée en utilisant le logiciel BioRender (<https://biorender.com>)

Souche sauvage



Souche Sabin 2

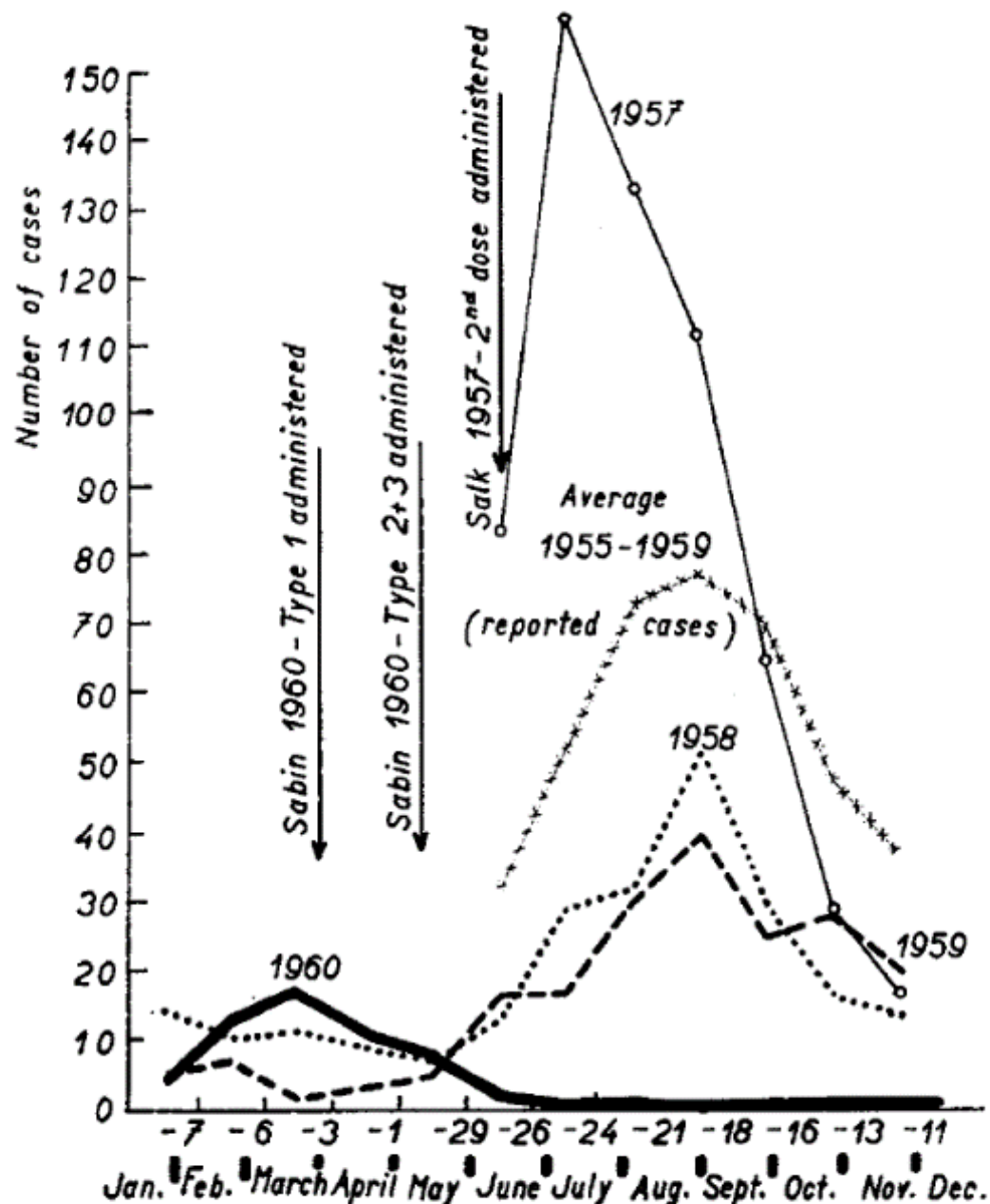


Clinical Notes

Oral Poliovirus Vaccine (Sabin) in Czechoslovakia

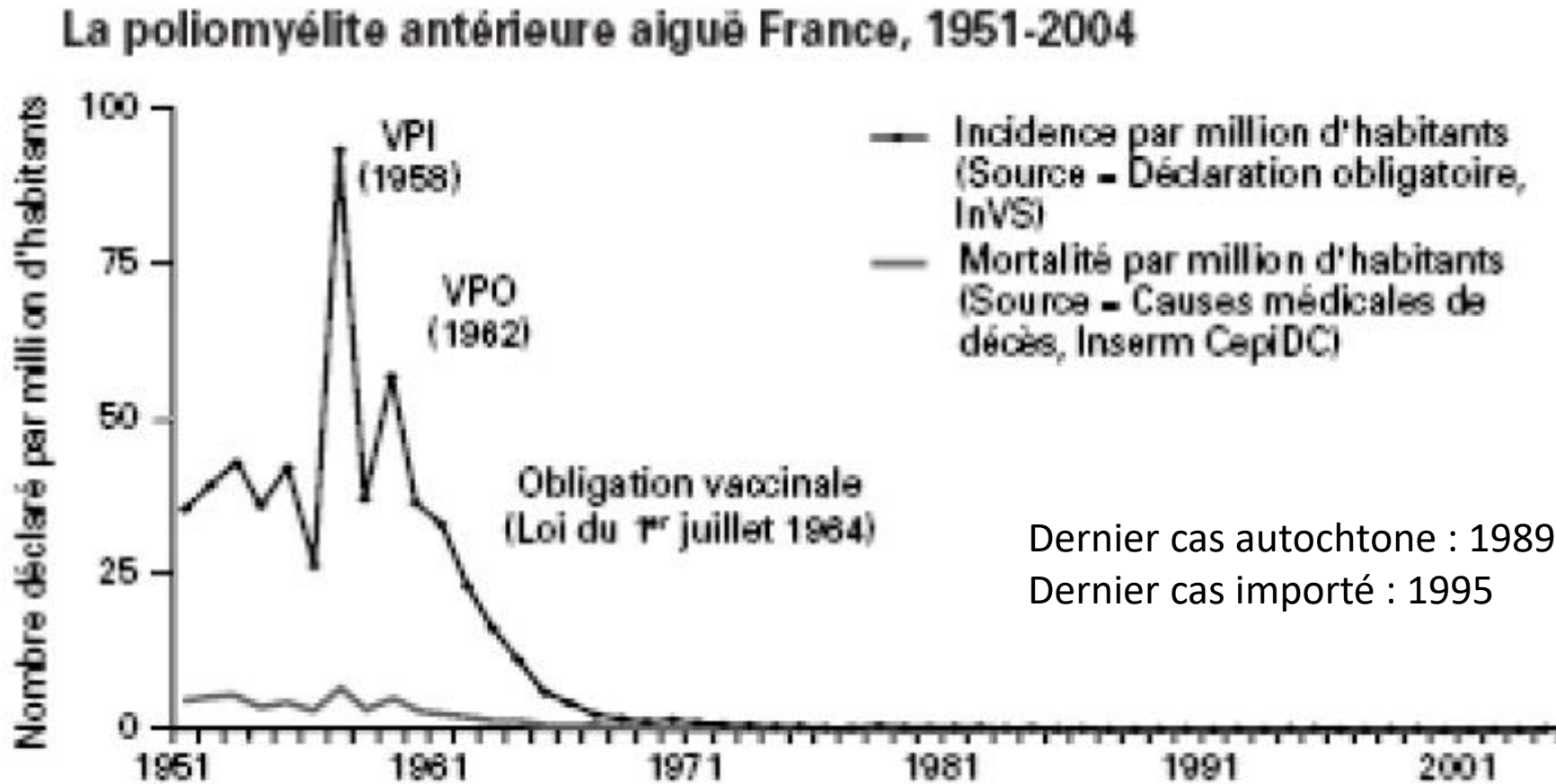
Effectiveness of Nation-Wide Use in 1960

Vilém Škovránek, M.D., and Karel Žáček, M.D., Prague, Czechoslovakia



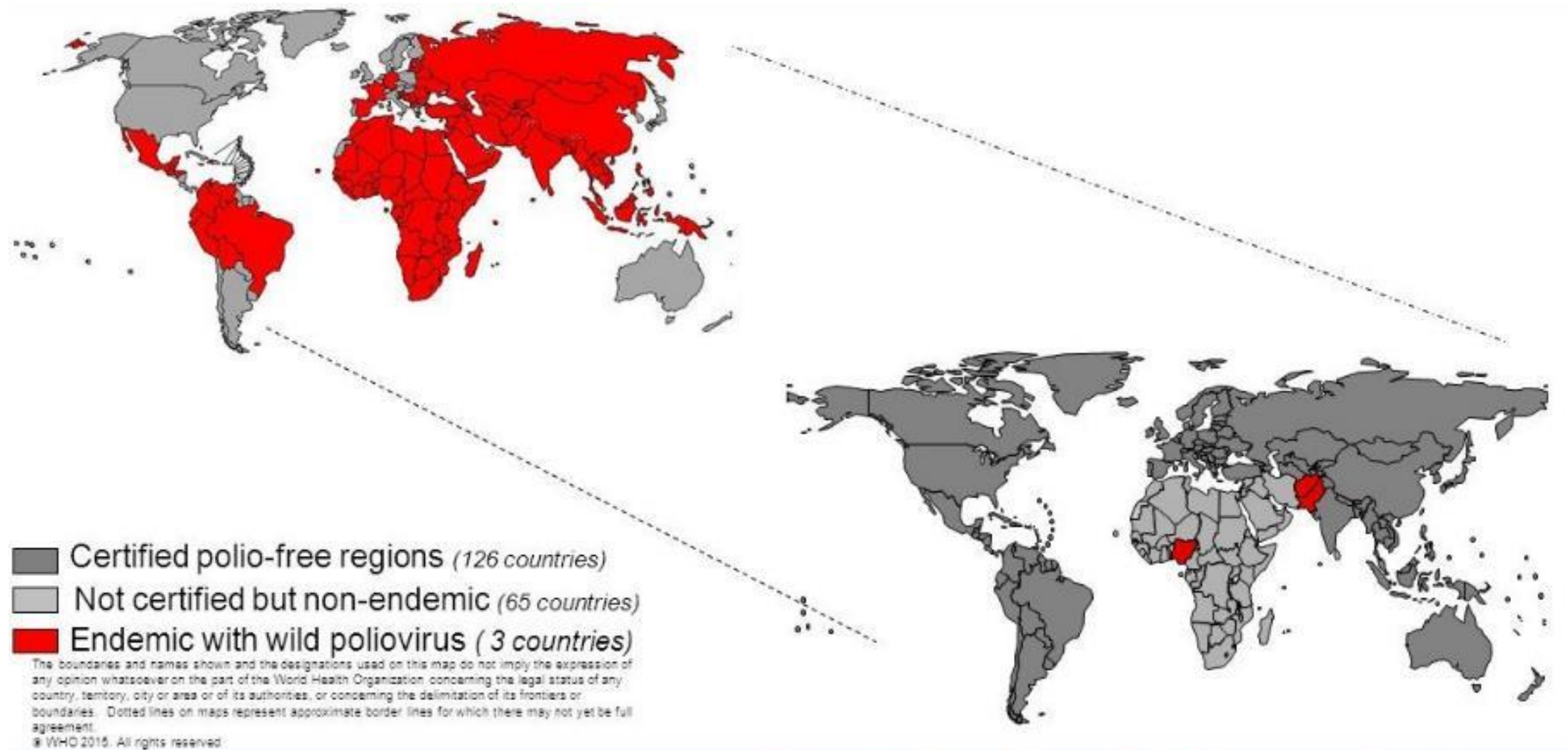
Paralytic Poliomyelitis in Czechoslovakia 1957-1960 (Confirmed Cases).

La poliomyélite en France avant et après l'introduction du vaccin



VPI / VPO : vaccin anti-poliomyélique injectable / oral

La poliomyélite dans le monde, 1988-2014



Source: WHO/POLIO database, as of Jul 2015

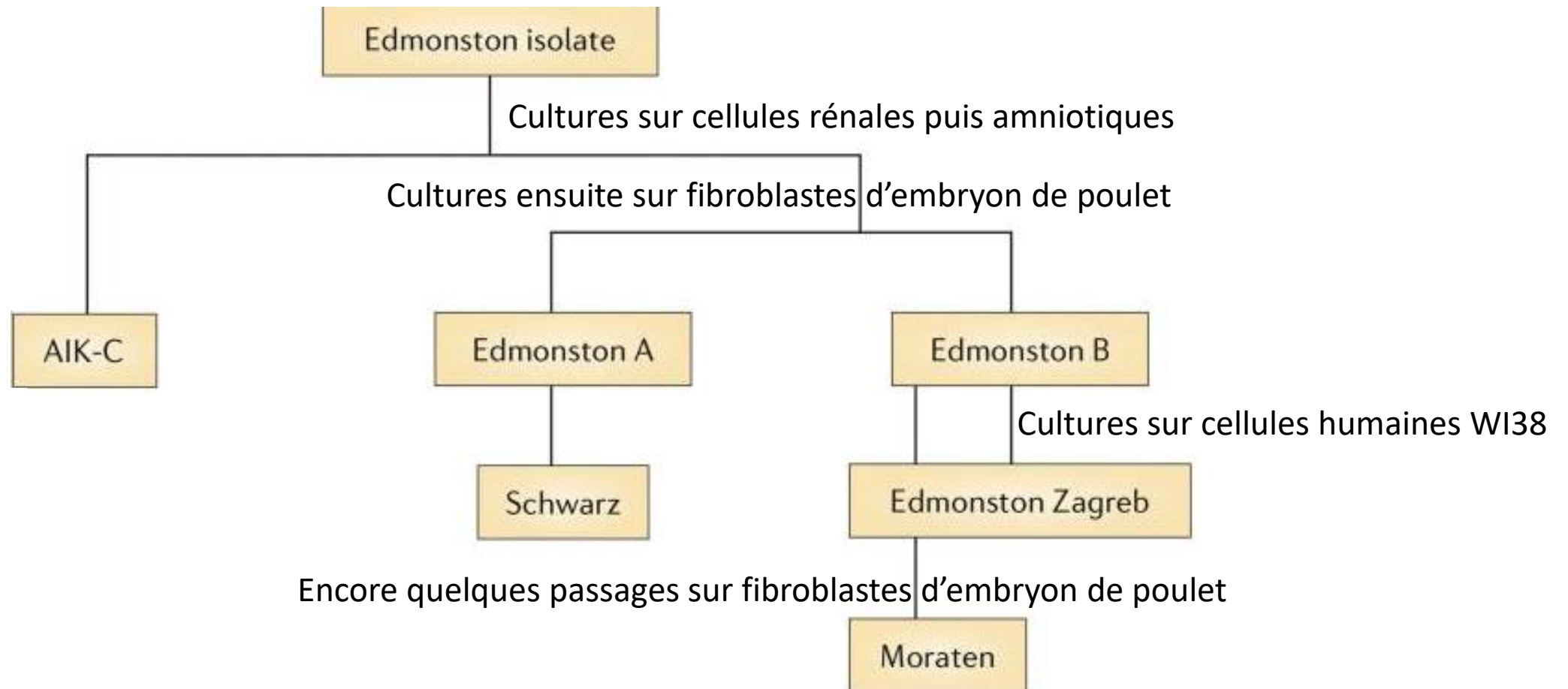


World Health
Organization

Rougeole

Un autre exemple de vaccin viral atténué : la rougeole

- Isolement du virus à partir d'un jeune garçon, David Edmonston
- Atténuation du virus par passages successifs sur cellules en 1963



Varicelle

Un autre exemple de vaccin viral atténué : la varicelle

- Isolement du virus à partir d'un jeune garçon (Oka)
- Cultures
 - Sur cellules pulmonaires embryonnaires humaines
 - Puis sur cellules embryonnaires de cobaye,
 - Puis sur lignée cellulaire diploïde humaine dérivée de tissu fœtal

Preliminary Communications

LIVE VACCINE USED TO PREVENT THE SPREAD OF VARICELLA IN CHILDREN IN HOSPITAL

MICHIAKI TAKAHASHI TERUMASA OTSUKA
YOSHIOMI OKUNO

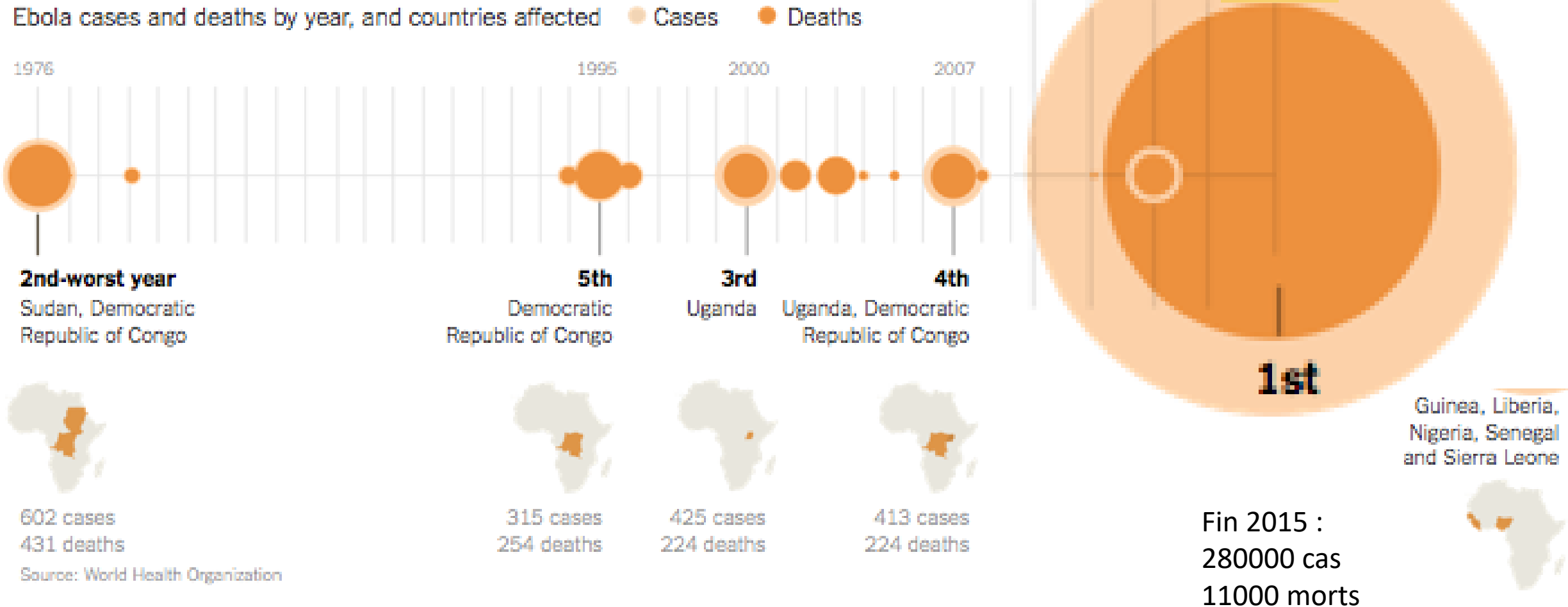
*Research Institute for Microbial Diseases, Osaka
University, Osaka, Japan*

YOSHIZO ASANO TAKEHIKO YAZAKI
*Department of Pædiatrics, Chukyo Hospital,
Nagoya, Japan*

SHIN ISOMURA
*Department of Pædiatrics, Nagoya University School of
Medicine, Nagoya, Japan*

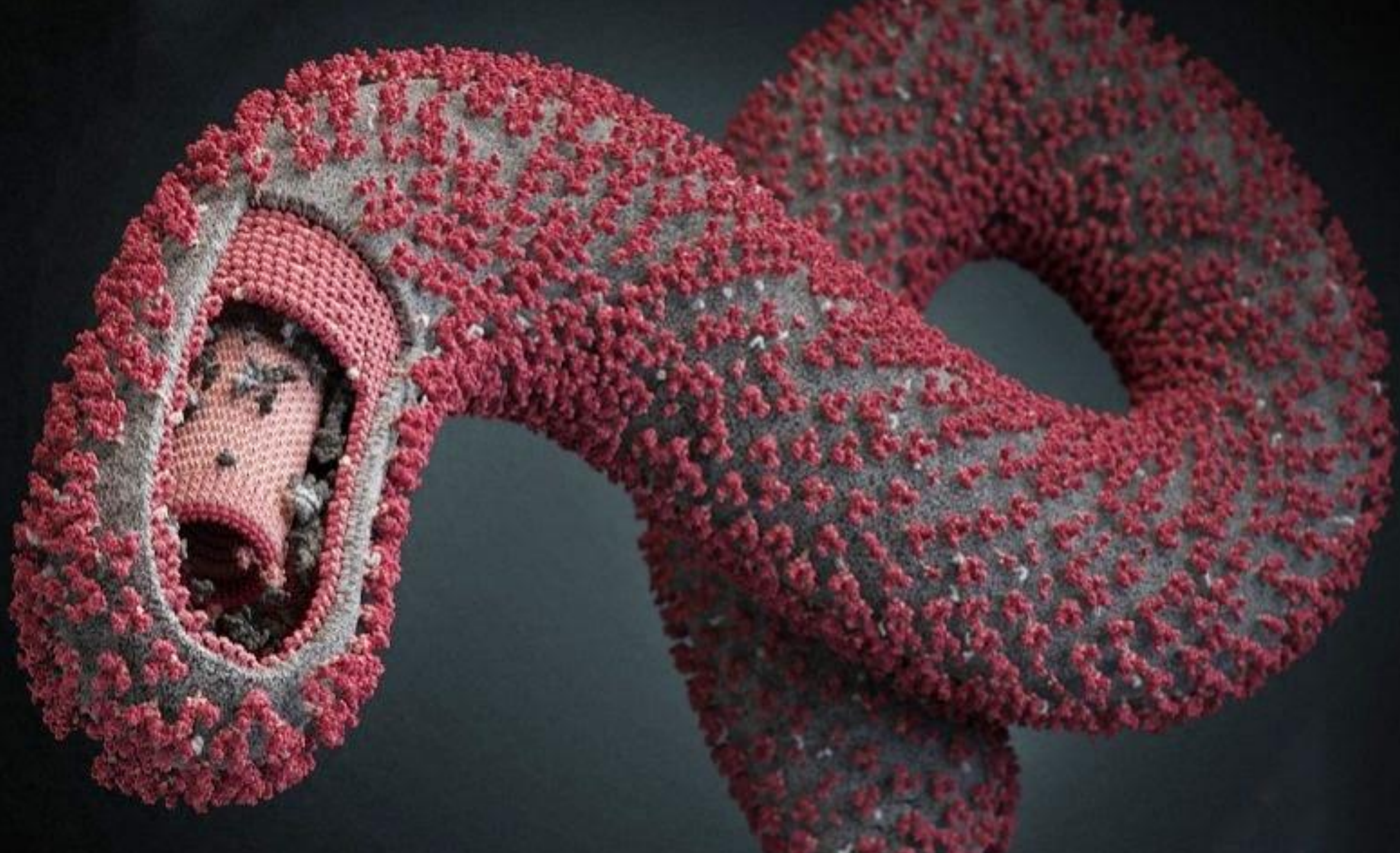
L'épidémie d'Ebola de 2014-2015 a vu aboutir le développement d'un vaccin basé sur un vecteur viral

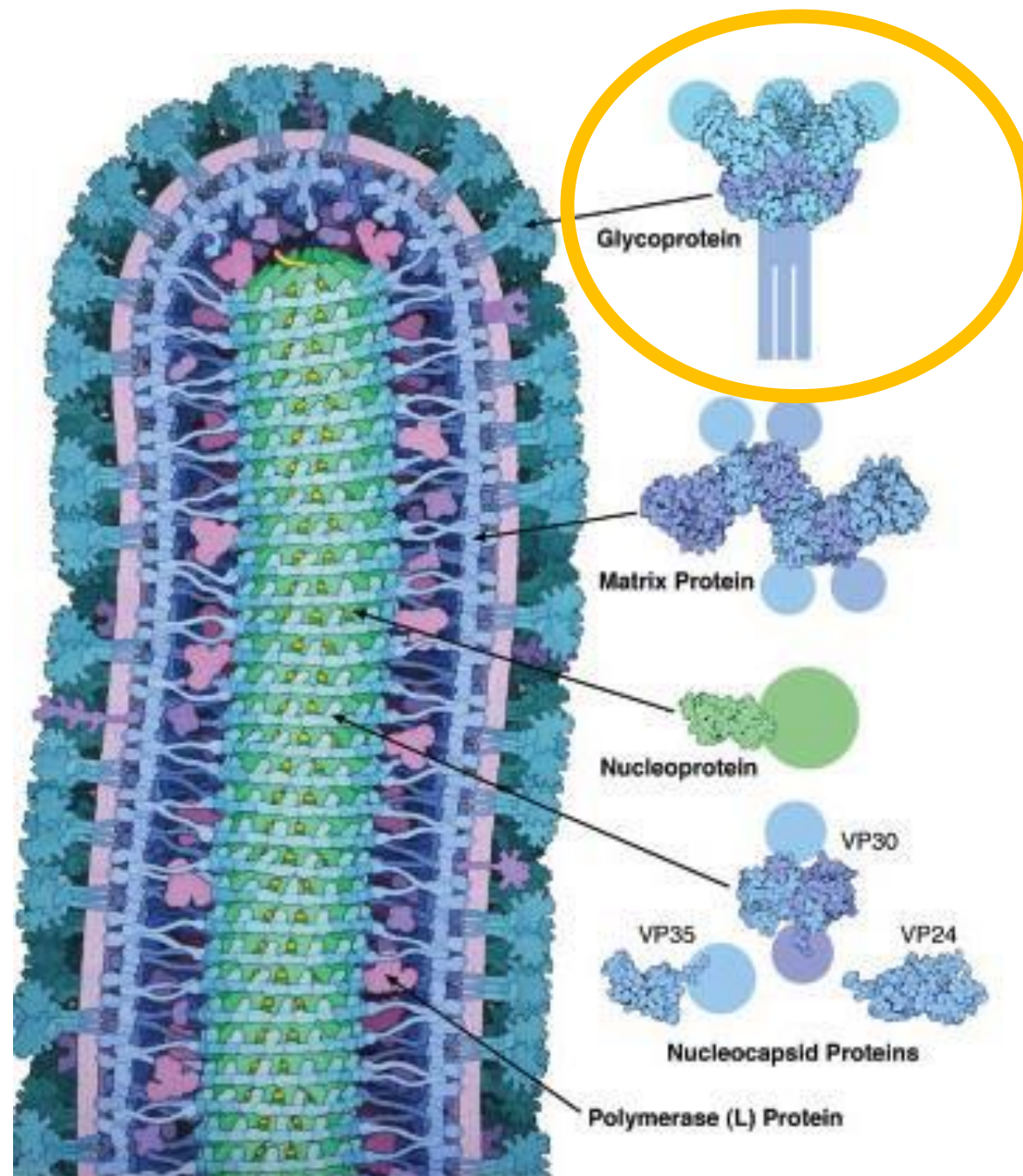
Virus Ebola



NY Times, 24/10/14



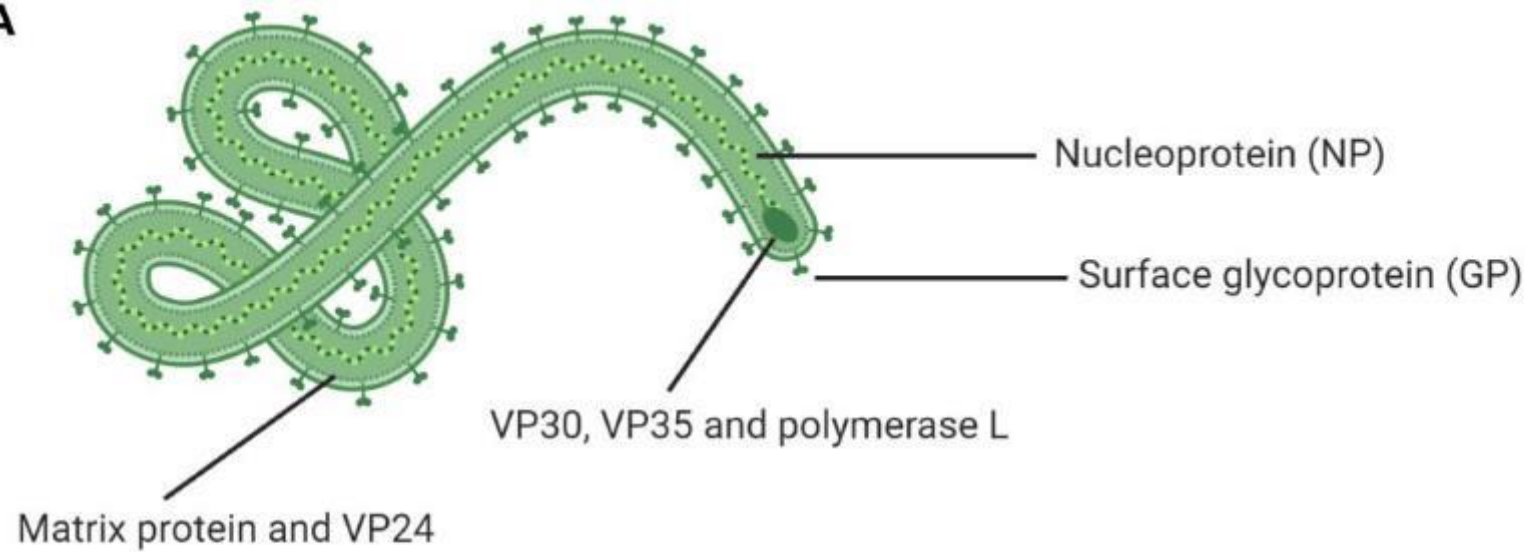




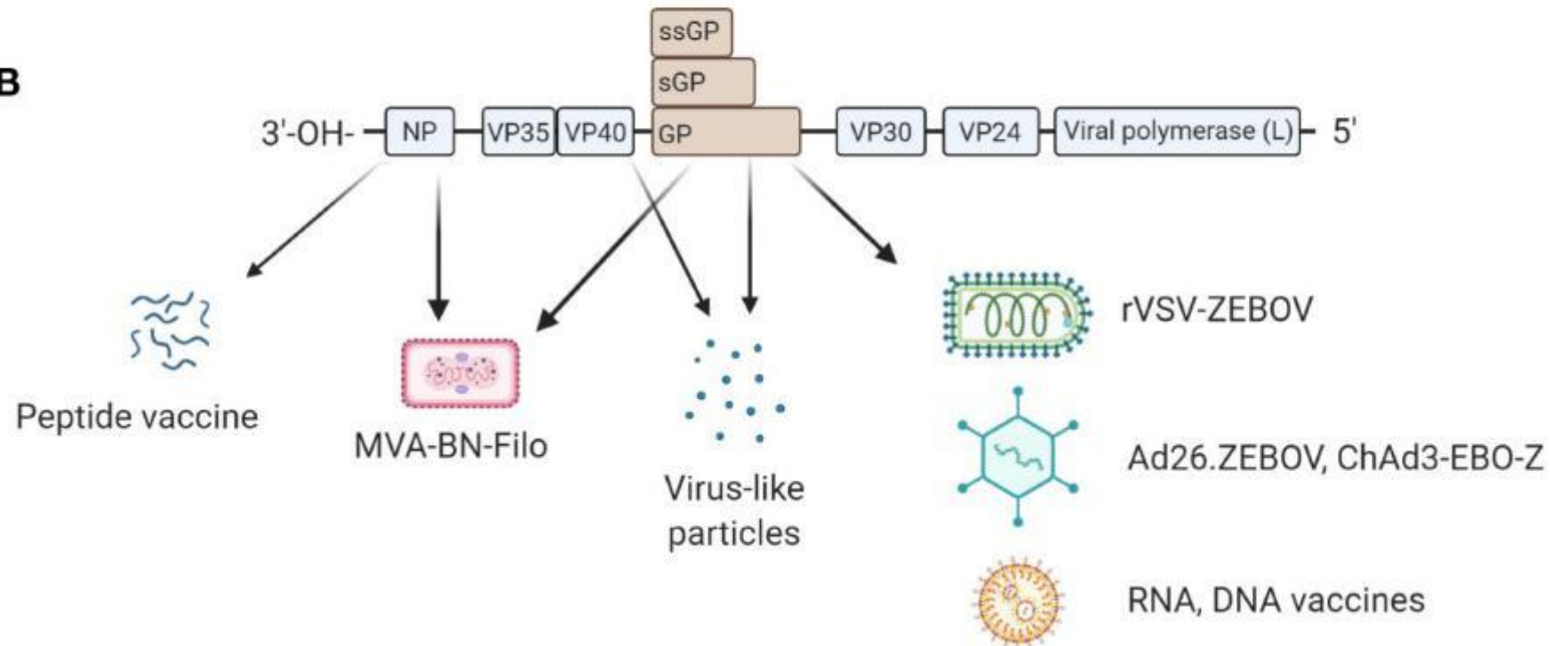
La glycoprotéine de surface du virus Ebola est une cible efficace pour des anticorps neutralisants

Plusieurs vaccins basés sur des vecteur viraux (VSV, adénoV, MVA) ont été mis au point, en introduisant les gènes des cibles d'Ebola dans le génome du vecteur viral

A



B



Ebola ça suffit

Cet essai clinique de vaccination en anneau (on vaccine les contacts des cas et les contacts des contacts) a montré d'efficacité du vaccin basé sur le vecteur viral VSV (virus de la stomatite vésiculeuse)



**Ebola vaccine
Phase 3 trial,
Guinea**

**on behalf of Ebola ça
suffit: Ring vaccination
trial Consortium**

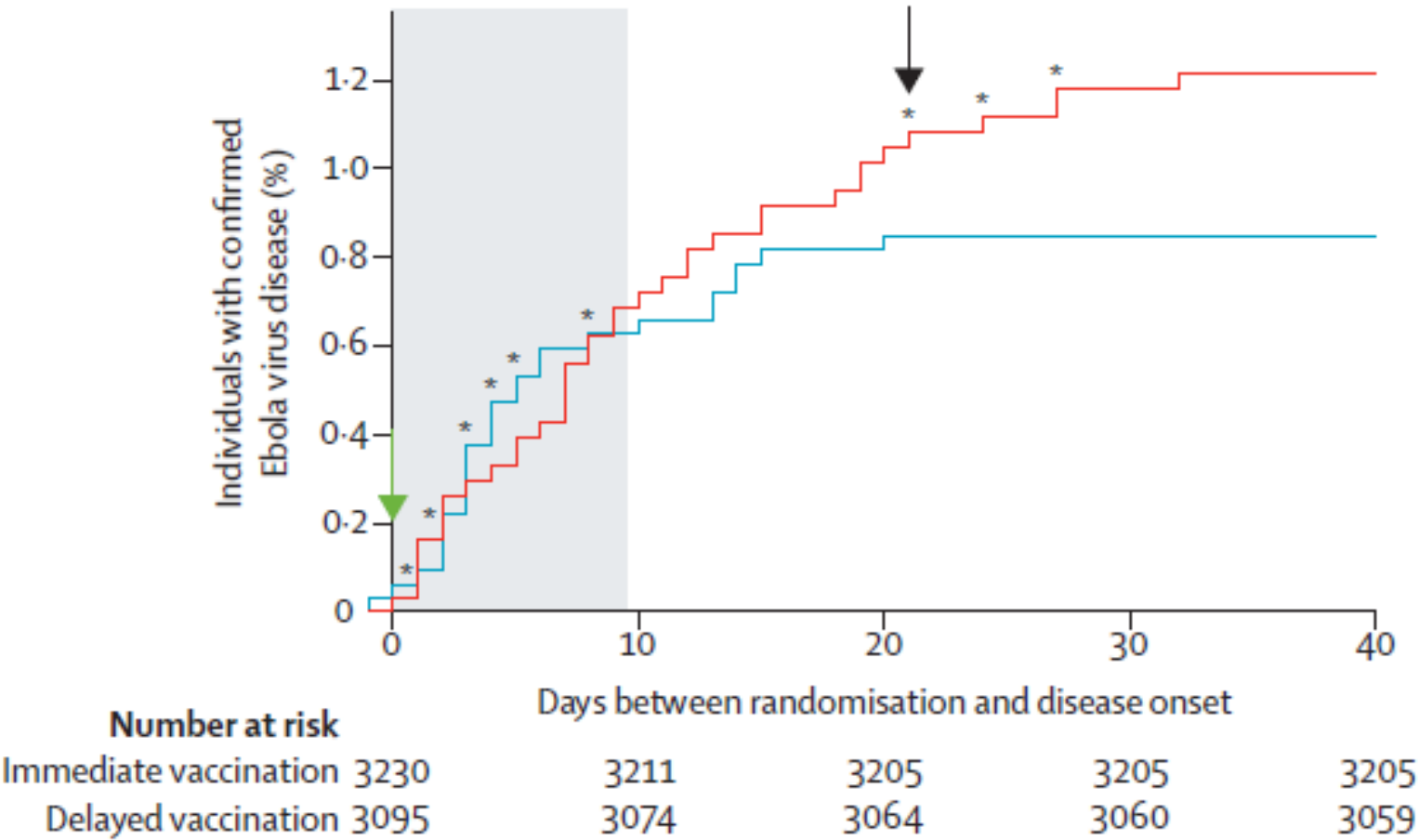
Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!)

Ana Maria Henao-Restrepo, Anton Camacho, Ira M Longini, Conall H Watson, W John Edmunds, Matthias Egger, Miles W Carroll, Natalie E Dean, Ibrahima Diatta, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Pierre-Stéphane Gsell, Stefanie Hassmann, Sara Viksmoen Watle, Mandy Kader Kondé, Sakoba Kéita, Souleymane Kone, Eewa Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Thomas Mauget, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, John-Arne Rettingen*, Marie-Paule Kiery*

2017



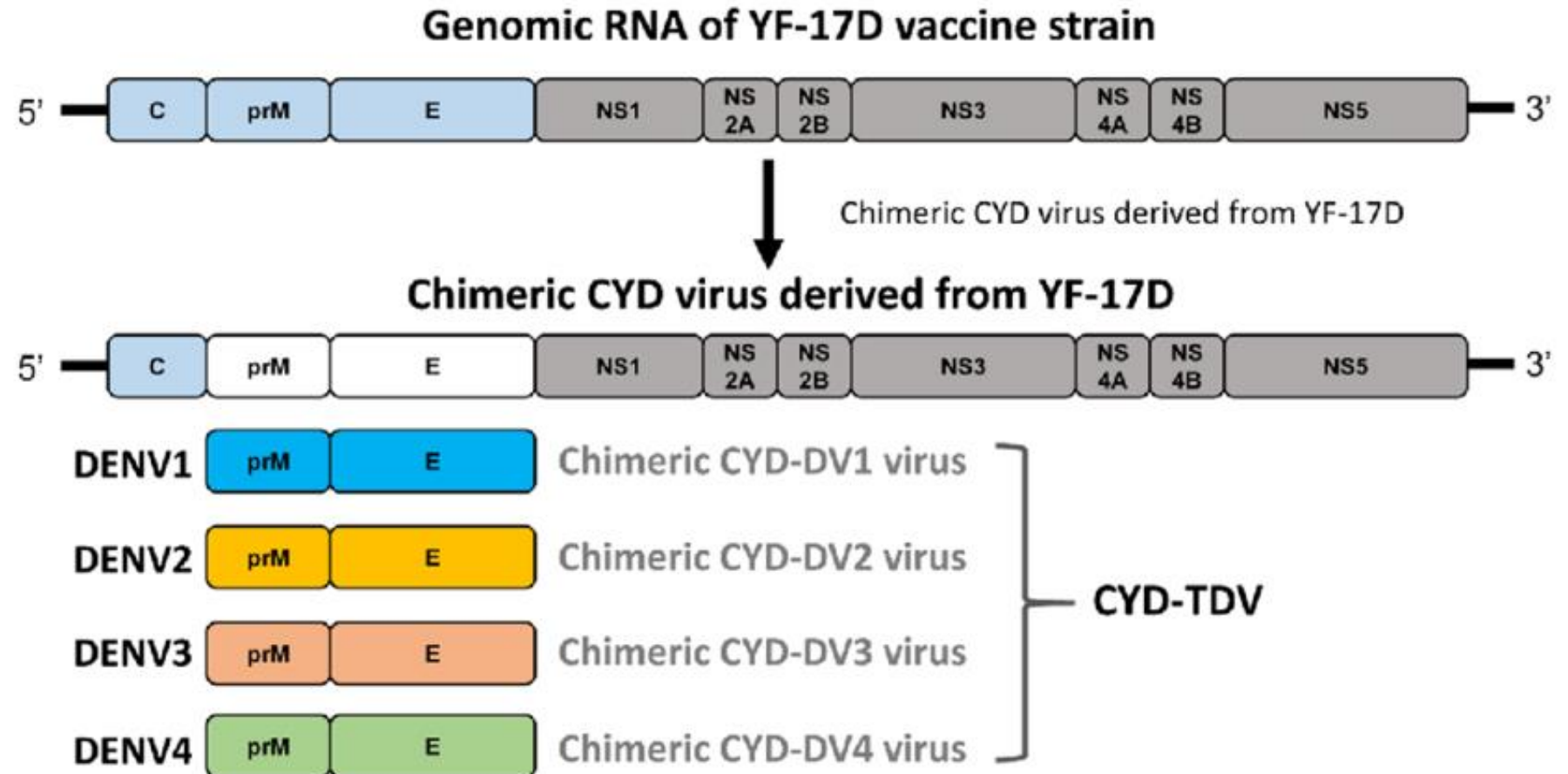
All eligible in immediate (A) vs delayed (B)



Dengue



Le vaccin dengue de Sanofi (dengvaxia®) :
utiliser le virus du vaccine de la fièvre jaune
comme vecteur





Ce vaccin dengue a été très utilisé aux Philippines

World's first dengue fever vaccine launched in the Philippines

By Susie East, for CNN

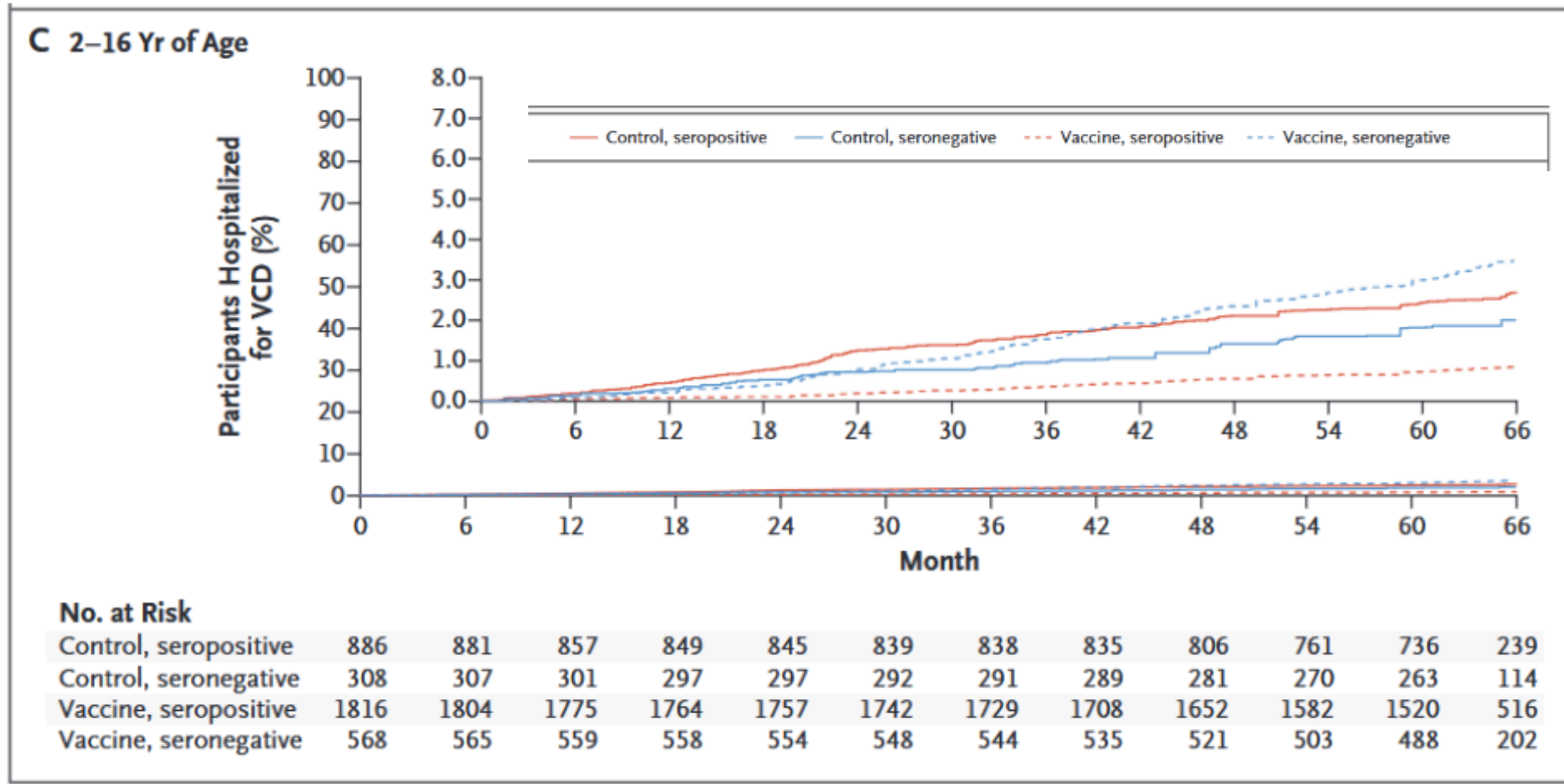
🕒 1 minute read · Published 9:47 AM EDT, Wed April 6, 2016



Le vaccin dengvaxia a probablement généré des anticorps facilitants : les personnes qui n'avaient jamais fait de dengue ont été plus à risque de forme grave que les non-vaccinées

Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy

S. Sridhar, A. Luedtke, E. Langevin, M. Zhu, M. Bonaparte, T. Machabert, S. Savarino, B. Zambrano, A. Moureau, A. Khromava, Z. Moodie, T. Westling, C. Mascareñas, C. Frago, M. Cortés, D. Chansinghakul, F. Noriega, A. Bouckennooghe, J. Chen, S.-P. Ng, P.B. Gilbert, S. Gurunathan, and C.A. DiazGranados



Sanofi updates information on dengue vaccine

- * New analysis of long-term Dengvaxia[®] data found differences in vaccine performance based on prior dengue infection
- * Company will ask regulators to update product label to reflect new information

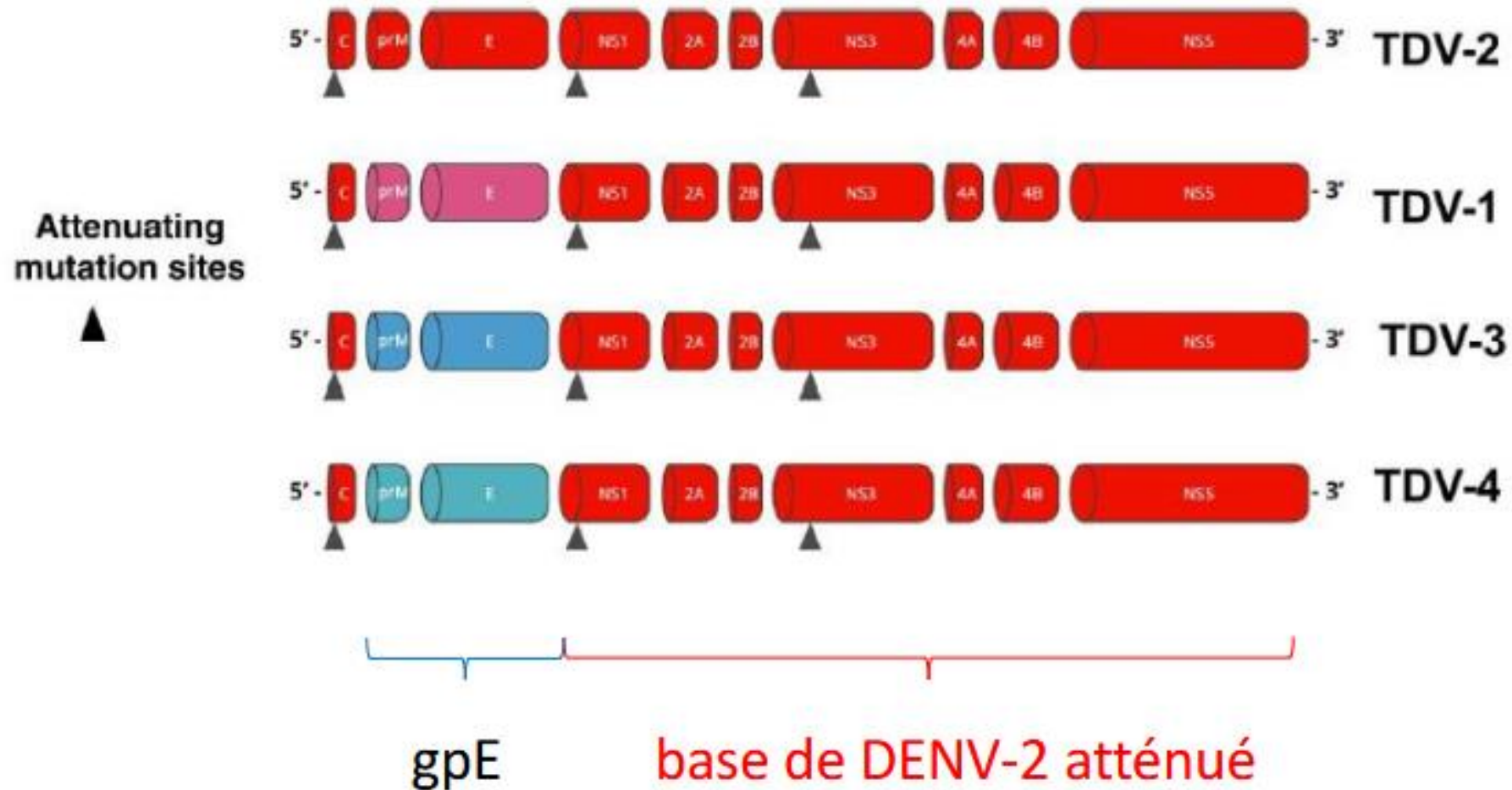
PARIS, FRANCE – November 29, 2017 – Sanofi will ask health authorities to update information provided to physicians and patients on its dengue vaccine Dengvaxia[®] in countries where it is approved. The request is based on a new analysis of long-term clinical trial data, which found differences in vaccine performance based on prior dengue infection.

Based on up to six years of clinical data, the new analysis evaluated long-term safety and efficacy of Dengvaxia in people who had been infected with dengue prior to vaccination and those who had not. The analysis confirmed that Dengvaxia provides persistent protective benefit against dengue fever in those who had prior infection. For those not previously infected by dengue virus, however, the analysis found that in the longer term, more cases of severe disease could occur following vaccination upon a subsequent dengue infection.

Et les manifestations aux Philippines.



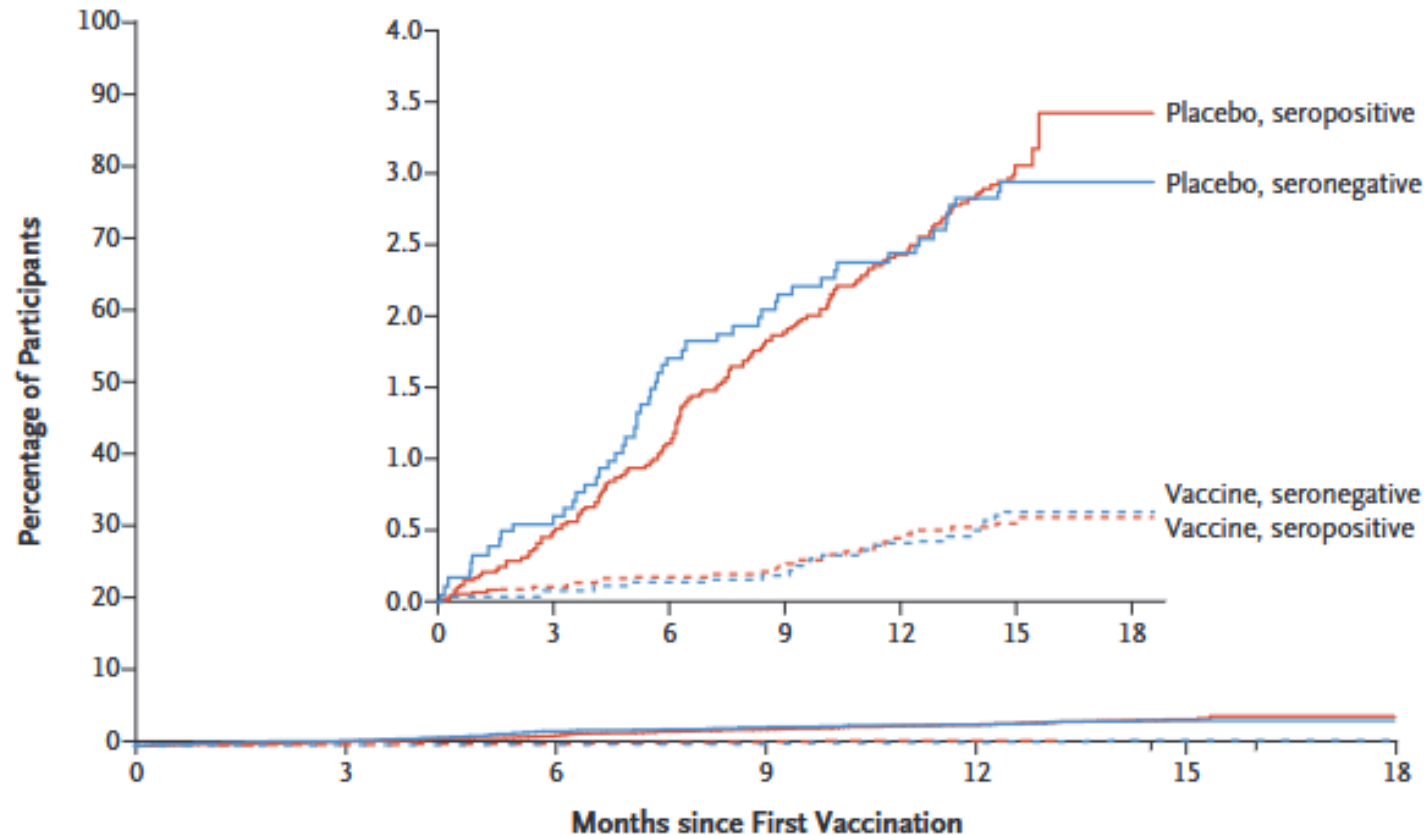
Utilisation d'un des sérotypes, atténué, pour faire un vecteur pour les 3 autres : qdenga®



Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents

Shibadas Biswal, M.D., Humberto Reynales, M.D., Ph.D.,
 Xavier Saez-Llorens, M.D., Pio Lopez, M.D., Charissa Borja-Tabora, M.D.,
 Pope Kosalaraksa, M.D., Chukiat Sirivichayakul, M.D.,
 Veerachai Watanaveeradej, M.D., Luis Rivera, M.D., Felix Espinoza, M.D.,
 LakKumar Fernando, M.D., Reynaldo Dietze, M.D., Kleber Luz, M.D.,
 Rivaldo Venâncio da Cunha, M.D., José Jimeno, M.D.,
 Eduardo López-Medina, M.D., Astrid Borkowski, M.D., Ph.D., Manja Brose, M.Sc.,
 Martina Rauscher, Ph.D., Inge LeFevre, M.D., Svetlana Bizjajeva, Ph.D.,
 Lulu Bravo, M.D., and Derek Wallace, M.B., B.S., for the TIDES Study Group*

A Virologically Confirmed Dengue



No. of Participants

Placebo						
Seronegative	1832	1817	1755	1744	94	7
Seropositive	4852	4805	4637	4607	218	6
Vaccine						
Seronegative	3714	3690	3625	3615	157	10
Seropositive	9661	9591	9412	9391	417	10

Le vaccin qDenga ne semble pas créer de facilitation chez les séronégatifs ... on attend les données brésiliennes : car grosse épidémie depuis 1 an, et grande campagne de vaccination en cours.

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK

Meryl Voysey*, Sue Ann Costa Clemens*, Shuhir A Madhi*, Lily Y Wee*, Pedro M Falegaot*, Parvinder K Aley, Brian Angus, Vicky L Baillie, Shaun L Bernabes, Qasim E Bhorat, Sagida Bibi, Cormen Briner, Paola Cicconi, Andrea M Collins, Rachel Colin-Jones, Clare L Cutland, Thomas C Darton, Keertan Dheeda, Christopher J A Duncan, Katherine R W Emery, Katie J Ewer, Lee Fairlie, Saul N Faust, Shuo Feng, Daniela M Ferreira, Adam Finn, Anna L Goodman, Catherine M Green, Christopher A Green, Paul T Heath, Catherine Hill, Helen HRI, Ian Hirsch, Suzanne H C Hodgson, Alane Inu, Susan Jackson, Daniel Jenkins, Larina C D Joe, Simon Kenridge, Anthonet Koen, Gaurav Kwarra, Rajala I azanus, Alison M Lawrie, Alice Lellatt, Vincenzo Libri, Patrick J Lillie, Raburn Malloy, Ana V A Mendes, Evaine P Milan, Angela M Minassian, Nastak McGregor, Hazel Morrison, Yama F Mujadidi, Anusha Nana, Peter J O'Reilly, Sherman D Padayachee, Ana Pittella, Emma Plested, Katrina M Pollock, Maheshi N Ramasamy, Sarah Bhead, Alexandre V Schwarzbald, Nisha Singh, Andrew Smith, Rina Song, Matthew D Srope, Eduardo Sprinz, Rebecca K Sutherland, Richard Tarrant, Emma C Thomson, M Estée Tokik, Mark Toshner, David P J Turner, Johan Vekemans, Tonya L Viljoana, Marion E E Watson, Christopher J Williams, Alexander D Douglas*, Adrian V S Hill*, Teresa Lamb*, Sarah C Gilbert*, Andrew J Pollard* on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group

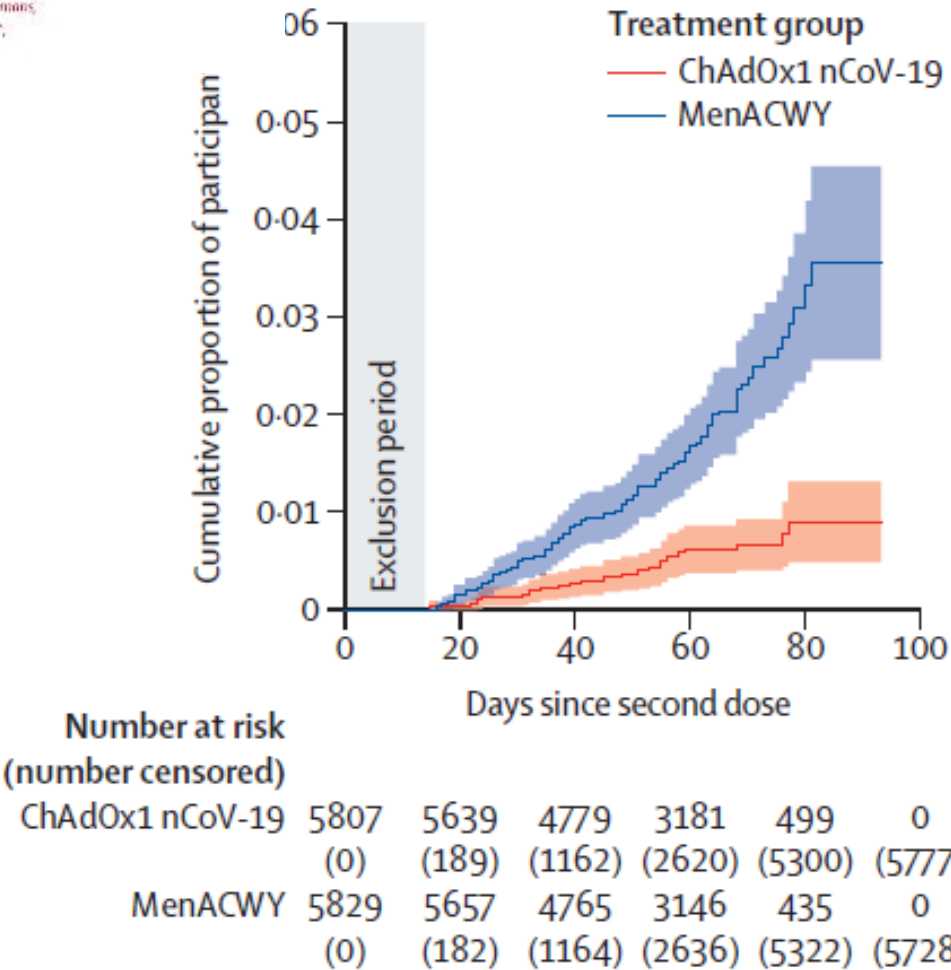


8/12/2020

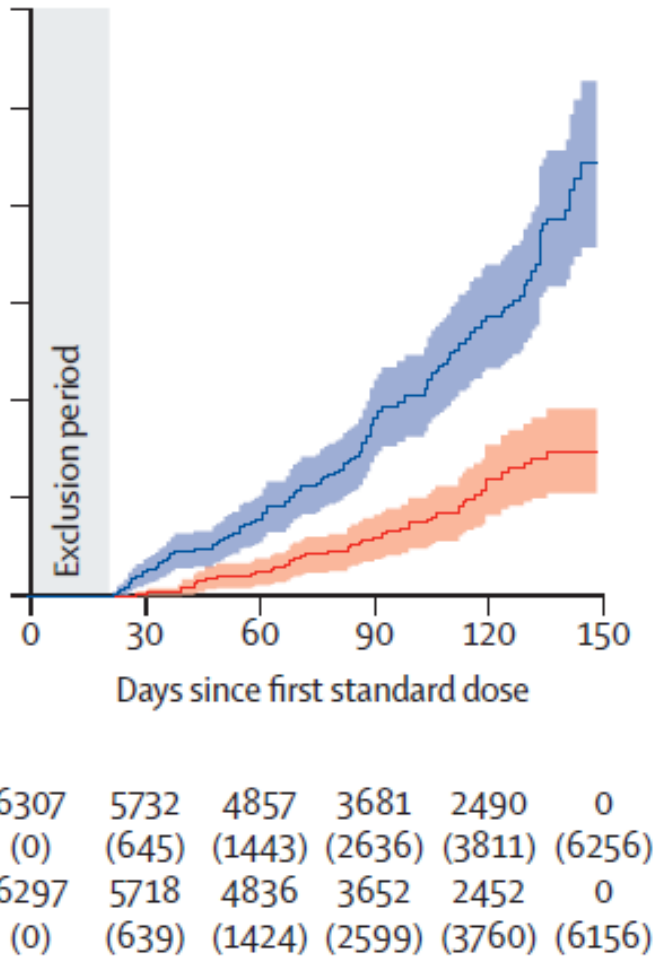
Le vaccin contre le SARS-CoV-2 développé par Astra-Zeneca était basé sur le vecteur adénovirus

Phase 3 AstraZeneca

Primary efficacy analysis: SD/SD or LD/SD vaccination



Secondary efficacy analysis: first standard dose



Encéphalite
japonaise

Coqueluche
cellulaire

De la rage

Vaccins inactivés

Hépatite A

Poliomyélite

D'où vient-on ?



Pasteur et ses lapins (qui étaient utilisés pour déterminer si un humain ou un animal avait la rage : on injectait à 2 lapins des extraits de cerveau des morts ...)

Des extraits de SNC de lapin
malades transmettent par
ailleurs la rage ...



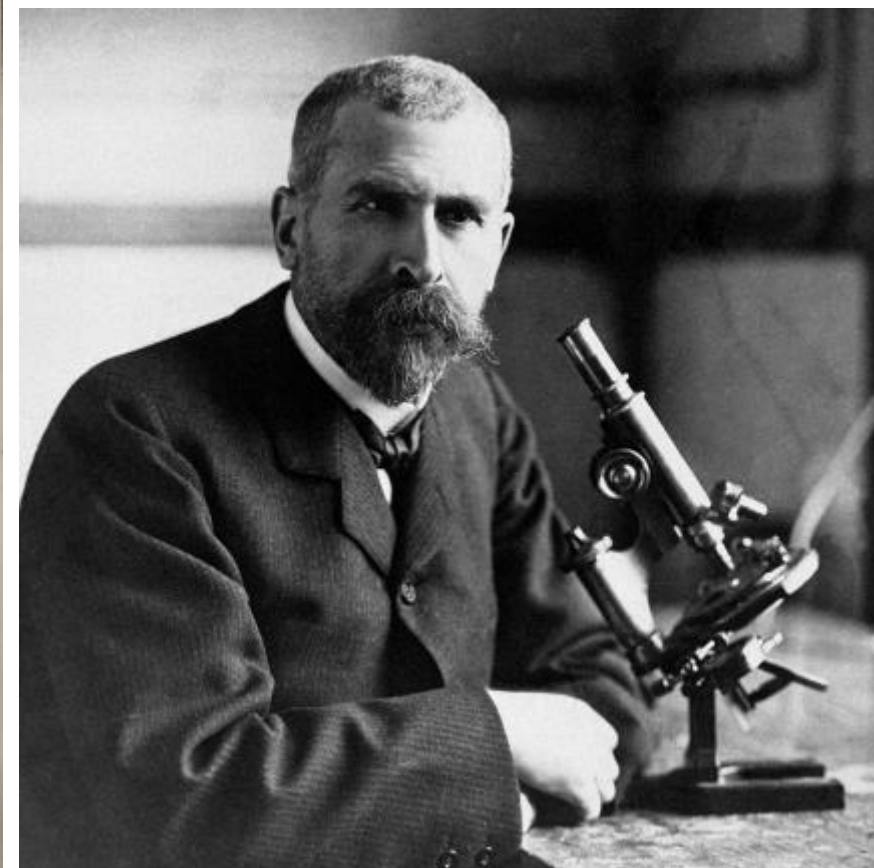
L'Univers Illustré, 1885



Louis Pasteur
Aquarelle de Renouard, 1887



Et Emile Roux a l'idée de
faire dessécher de la
moelle de lapin pour s'en
servir comme vaccin



Emile Roux

Musée de Dôle



Pasteur lui écrira ensuite à plusieurs reprises

A JOSEPH MEISTER.

Paris, ce 14 janvier 1886.

Mon cher petit Meister,

Comment vas-tu? Comment se porte toute ta famille? J'ai reçu tes dernières lettres avec grand plaisir, parce que

j'ai constaté que, pour l'écriture, pour l'orthographe et pour le raisonnement, tu as fait des progrès très marqués.

Et comme tu m'as parlé de la gêne de tes parents je veux contribuer à l'éloigner en t'envoyant pour tes étrennes une petite somme qui les aidera à se tirer momentanément d'affaire.

Tu trouveras, sous ce pli, un mandat-poste de cent francs.

Conduis-toi toujours bien et que, par ton travail et ton obéissance à écouter les conseils de tes parents et de tes maîtres, tu les rendes tous heureux.

Adieu. Bonjour et bonne santé pour toi et tous les membres de ta famille.

L. PASTEUR.

Ne mets pas de retard à me répondre que tu as reçu ma lettre et le mandat qu'elle contient.

Tu n'oublieras pas de me rappeler au souvenir de M. le Dr Weber quand tu en auras l'occasion.

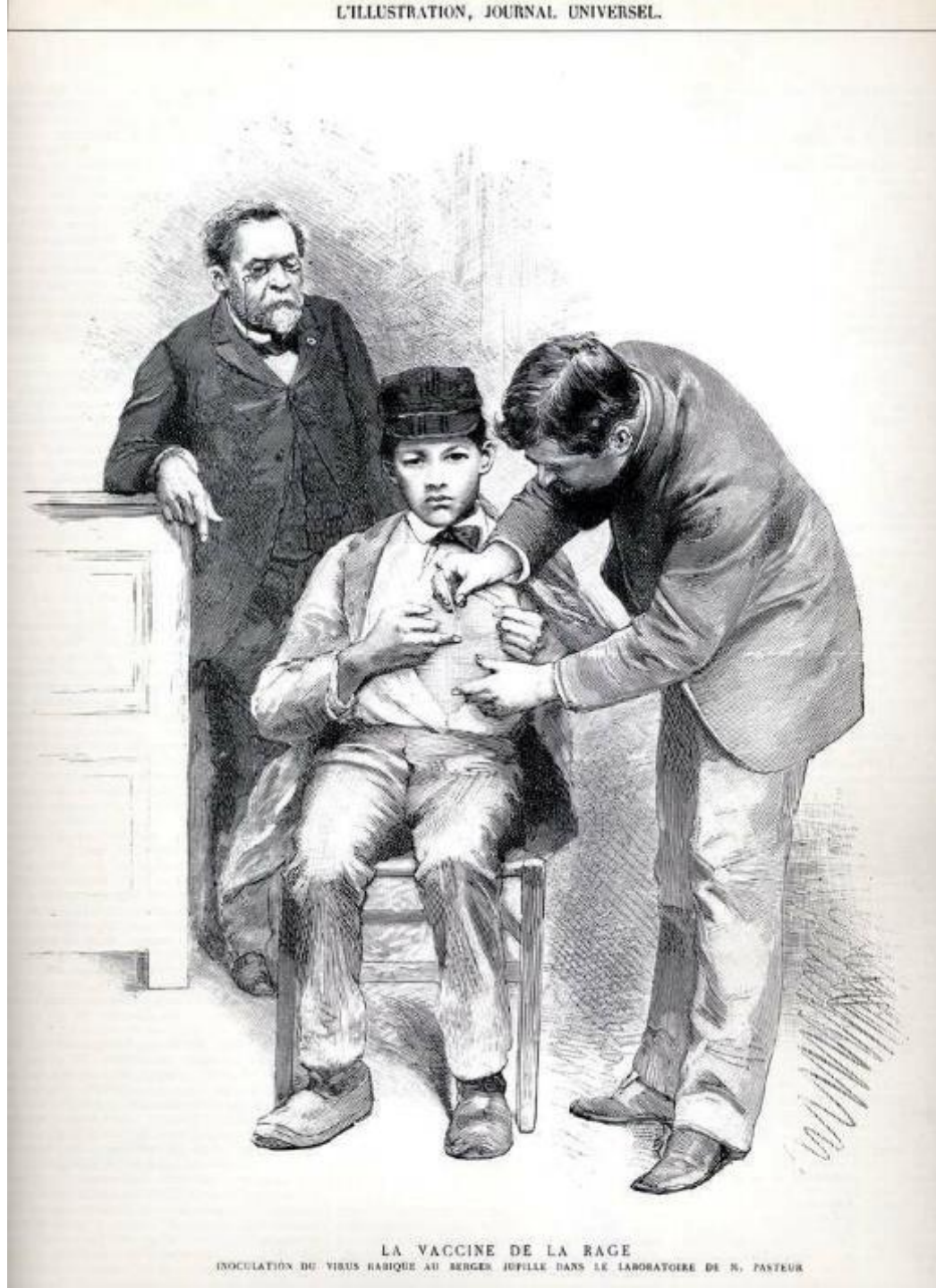
Après qu'il ait été mordu par un chien probablement enragé, le jeune Joseph Meister reçoit en 1886 par Pasteur de multiples injections de moelle de lapin dessiquée ...
Et ne développera pas la rage

Et Joseph Meister
sera encore vivant
50 ans plus tard



Joseph Meister filmé pour le cinquantième anniversaire de la première guérison par le sérum antirabique. Il a été le premier bénéficiaire de ce vaccin qui lui a été administré en 1885. Film diffusé le 5 juillet 1935. Gaumont (Journal Gaumont) Journal Actualité. Crédit : GP archives.

Le jeune Jupille,
mordu lui aussi par
un chien enragé,
reçoit aussi des
injections de moelle
de lapin ... et ne
développe pas la
rage.



Et pasteur lui
écrivra aussi
ensuite

A JUPILLE.

Paris, ce 14 janvier 1886.

Mon cher Jupille,

J'ai bien reçu toutes tes lettres. Les nouvelles que tu me donnes de ta bonne santé me font grand plaisir. M^{me} Pasteur te remercie de ton souvenir. Avec moi elle souhaite, et tout le monde au laboratoire, que tu ailles toujours bien et que tu fasses le plus de progrès possible en lecture, en écriture et en calcul. Ton écriture est déjà bien meilleure que par le passé. Mais fais beaucoup d'efforts pour apprendre l'orthographe. Où vas-tu en classe? Qui te donne des leçons? Travailles-tu chez toi autant que tu le peux? Tu sais que Joseph Meister, le premier vacciné, m'écrit souvent. Or, je trouve, quoiqu'il n'ait que dix ans, qu'il fait des progrès bien plus rapides que toi. Applique-toi donc le plus que tu pourras. Perds peu de temps avec les camarades et suis en toutes choses les avis de tes maîtres et les conseils de ton père et de ta mère.

L'institut Pasteur vaccine avec de la moelle de lapin enragé des milliers de personnes mordues, et ça marche.
Pasteur et son équipe se rendra compte que le vaccin est inactivé.

LA RAGE ET L'INSTITUT PASTEUR.

Dans la séance du 2 novembre 1886, M. Pasteur a communiqué à l'Académie des sciences le relevé des personnes traitées par sa méthode préventive pendant l'année qui s'est écoulée depuis le 26 octobre 1885 jusqu'au 31 octobre 1886.

1^{er} TABLEAU. — *Statistique des personnes françaises et étrangères traitées à l'Institut Pasteur jusqu'au 31 décembre 1886.*

	RAGE PROUVÉE.	RAGE PRÉSUMÉE.	TOTAL.
Personnes mordues et traitées .	2,164	518	2,682
Morts	29	2	31
Mortalité	1.34 p. 100	0.38 p. 100	1.15 p. 100

Et cela donnera du grain à moudre pour
une pour une autre endémie : la
poliomyélite.



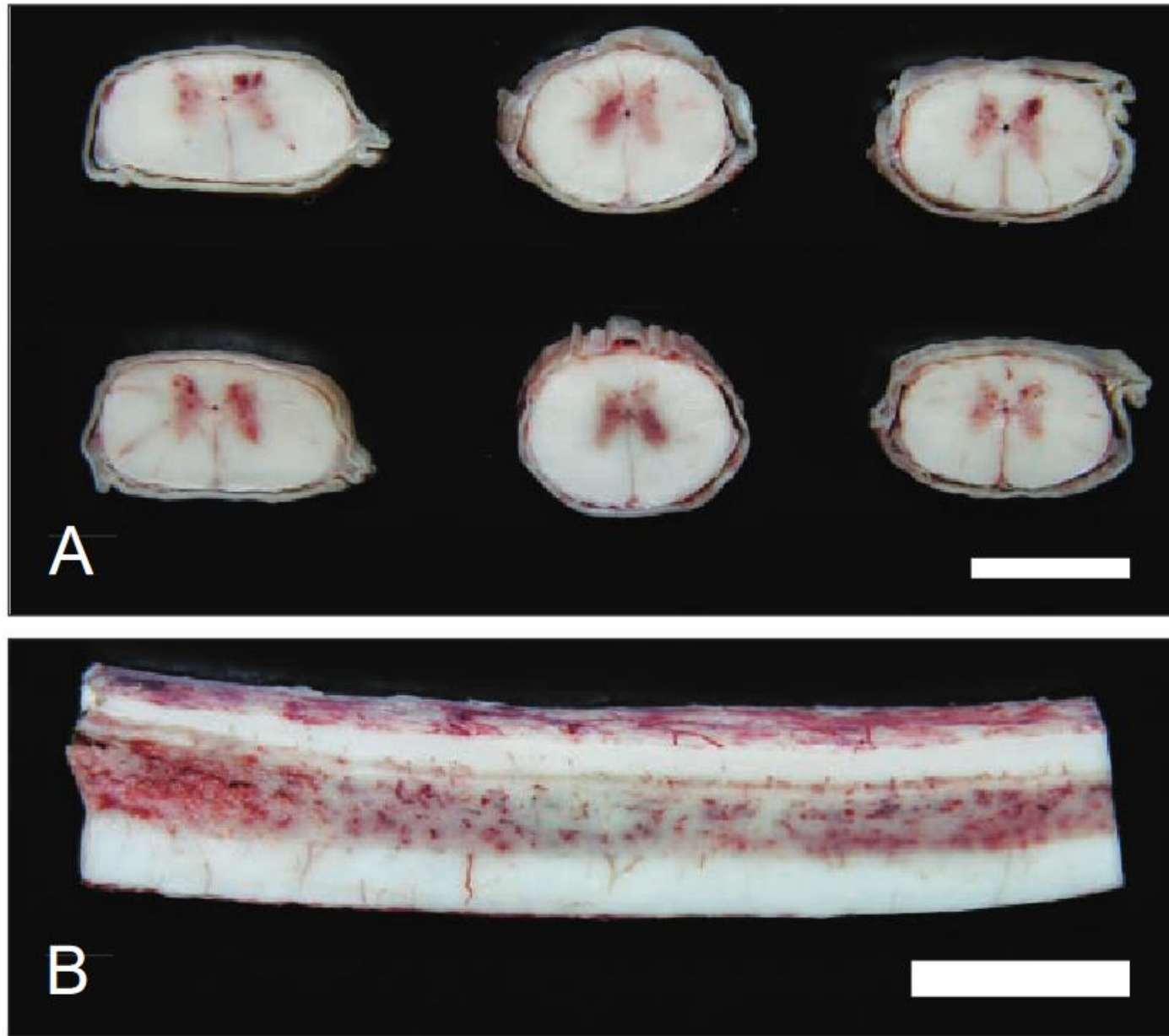
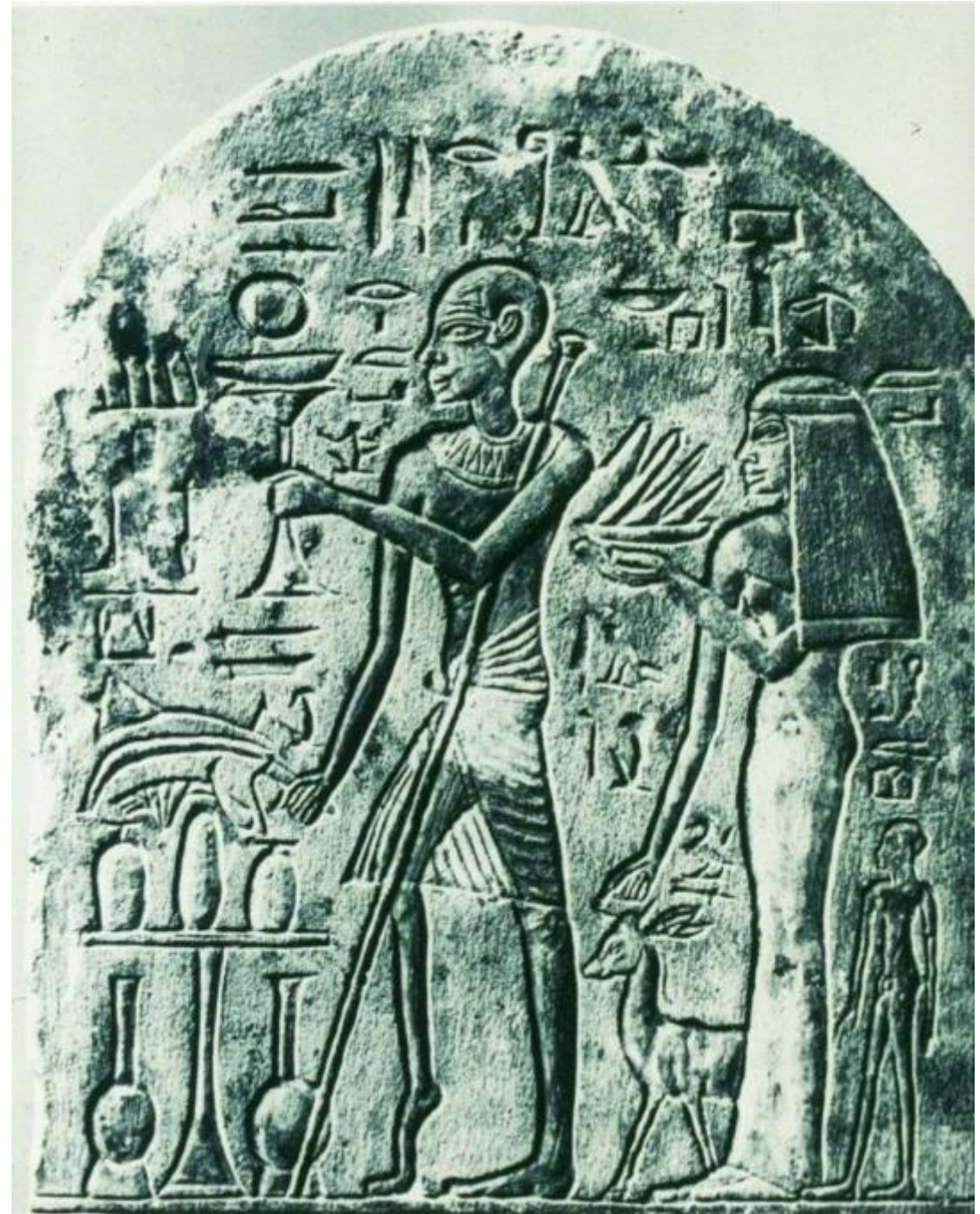


Figure 1—Photograph of transverse spinal cord sections (A) and a longitudinal section of the lumbar portion of the spinal cord (B) of a horse that had apparently normal mentation, a flaccid tail, pelvic limb paresis, and urinary bladder atonia. In panel A,

La poliomyélite est une infection souvent asymptomatique ... mais 0,5-1% des personnes font une myélite et une paralysie

La poliomyélite
est une infection
probablement
présente chez
Homo sapiens
depuis des
millénaires

Stèle égyptienne, XVIII^{ème} dynastie
(1403-1365 av. J.-C.).

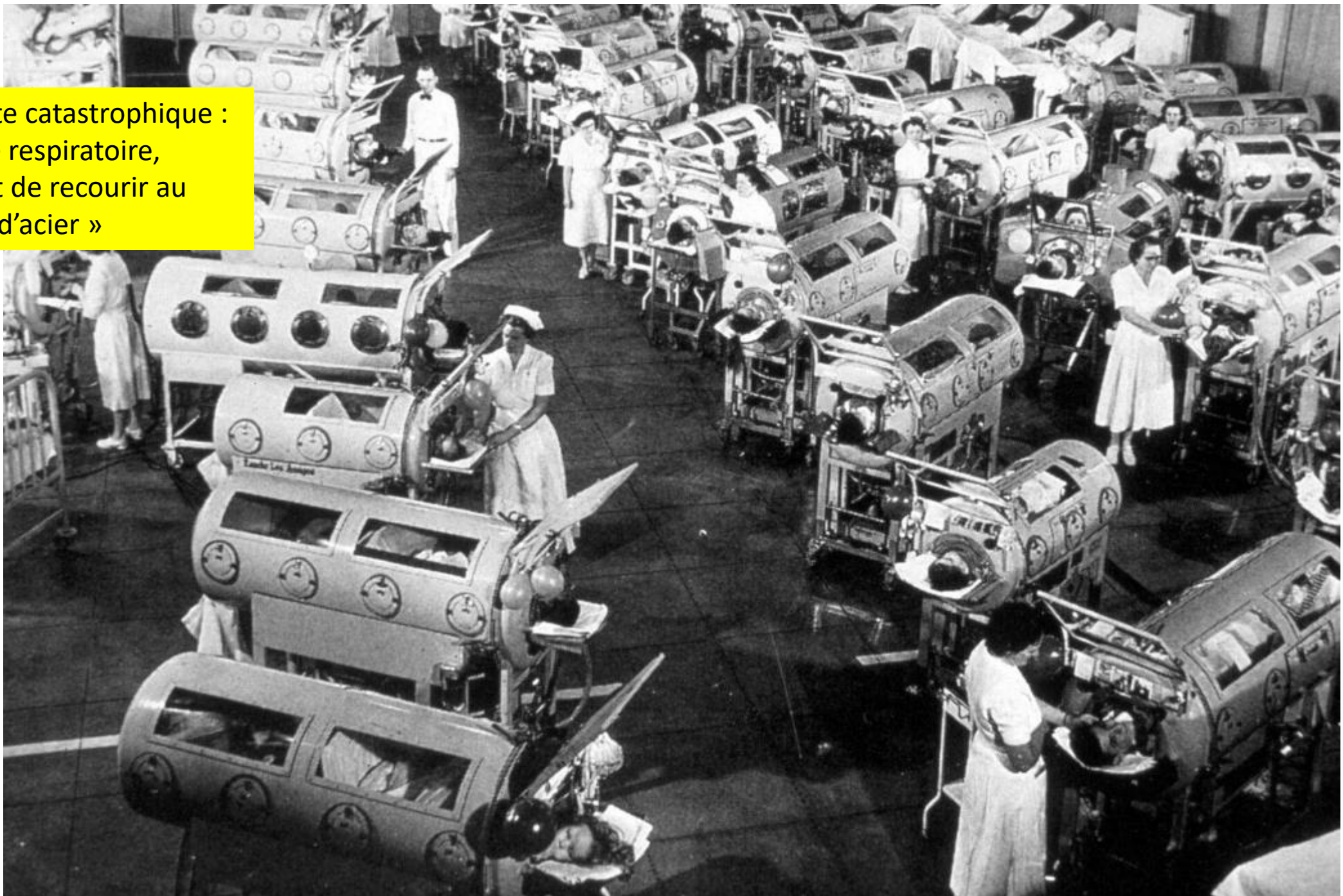




La poliomyélite a été responsable de centaines de milliers de paralysie souvent définitive



Une atteinte catastrophique :
la paralysie respiratoire,
nécessitant de recourir au
« poumon d'acier »





ACTIVE IMMUNITY IN EXPERIMENTAL POLIOMYELITIS¹

H. L. ABRAMSON AND HERMAN GERBER

From the Bureau of Laboratories, Department of Health, New York

Received for publication March 29, 1918

MODIFICATION OF POLIO VIRUS BY CONTACT WITH 0.5 PER CENT FORMALDEHYDE

Cummings devised a method of anti-rabic treatment in which he put a 2 per cent emulsion of fixed rabic virus in contact with 0.5 per cent formaldehyde for four hours in the ice-box. At the end of this time, he dialyzed the formalin from the mixture through collodion sacs into distilled water until the cord emulsion failed to give test for formalin. The material was then inoculated daily into the rabbits to be protected in increasing doses.

We applied this method in our attempt to chemically modify polio virus. We used a 10 per cent emulsion of the cords and brains of monkeys dead of highly virulent poliomyelitis virus and made it up fresh for each injection. This 10 per cent emulsion was kept in contact with 0.5 per cent formaldehyde for four hours. It was assumed that this contact would kill the polio virus. However, our experience proved to us without any chance for doubt, that it did not kill the virus. The protocol follows:

Une tentative d'inactivation
du virus de la poliomyélite
par le formaldéhyde a été
réalisée dans les 1ères
décennies du XXème
siècle...

Active Immunization Against Poliomyelitis*

1935

MAURICE BRODIE, M.D.

*Bureau of Laboratories, Department of Health, City of New York, and
Department Bacteriology, New York University and Bellevue
Hospital Medical School, New York, N. Y.*

Mais l'atténuation a été
incomplète, et le vaccin
déclenchait une infection,
parfois paralysante.

POLIOMYELITIS FOLLOWING VACCINA- TION AGAINST THIS DISEASE†

*By J. P. LEAKE, M.D.**

1936

During the past year in the United States, several thousand individuals, mostly children, have received subcutaneous and intracutaneous injections of treated poliomyelitis virus in the hope of acquiring immunity against the natural disease. The two different forms of treatment to which the virus was subjected were intended to render it innocuous when thus used as a vaccine. Through those responsible for the production of these vaccines, through several health officers and through others, word has come

Vaccin antipoliomyélitique inactivé de Salk (injectable) 1955



Jonas Salk, 1914-1995



On April 12, 1955, Edward R. Murrow asked Jonas Salk who owned the patent to the polio vaccine.

“Well, the people, I would say,” Salk responded.

“There is no patent. Could you patent the sun?”

D'où vient-on ?

Vaccins ARNm

Des toxines bactériennes

Tétanos

Vaccins subunitaires

Pneumocoque

Hépatite B

Diphtérie

Méningocoque

Grippe

HPV

H. influenzae

C. difficile

Les pasteuriens découvrent l'importance des toxines bactériennes ...

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

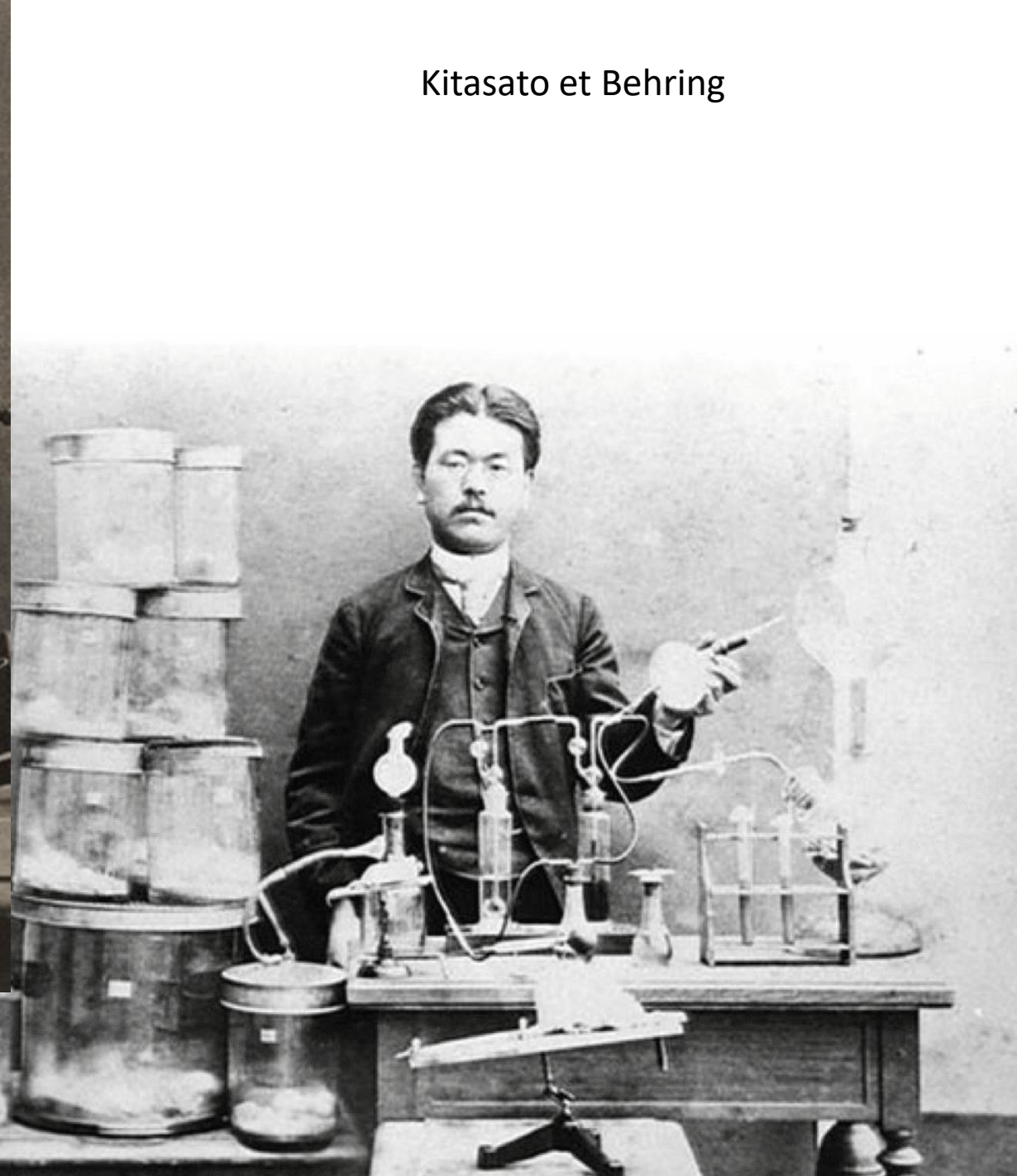
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA DIPHTÉRIE

(2^e MÉMOIRE),

PAR E. ROUX ET A. YERSIN.



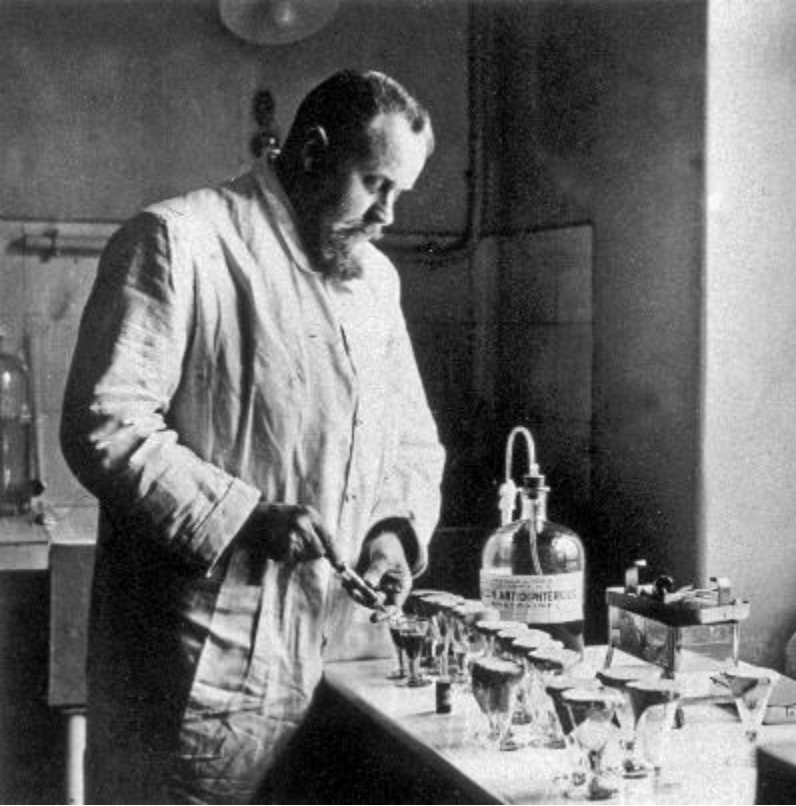
Kitasato et Behring



L'école allemande montre que l'injection de ces toxines déclenche des anticorps chez l'animal, dont on peut se servir en thérapeutique

Behring sera représenté en boutiquier de sérum ...





Gaston Ramon (1886-1963)

Ramon en France étudie comment l'injection d'anatoxine peut améliorer la production d'anticorps chez le cheval





ORIGINAL

**PREPARATION OF
ALUM-PRECIPITATED TOXOID
FOR USE AS AN IMMUNISING AGENT**

M. BARR,
M.SC. LOND., A.I.C.

C. G. POPE,
D.SC. BRIST.

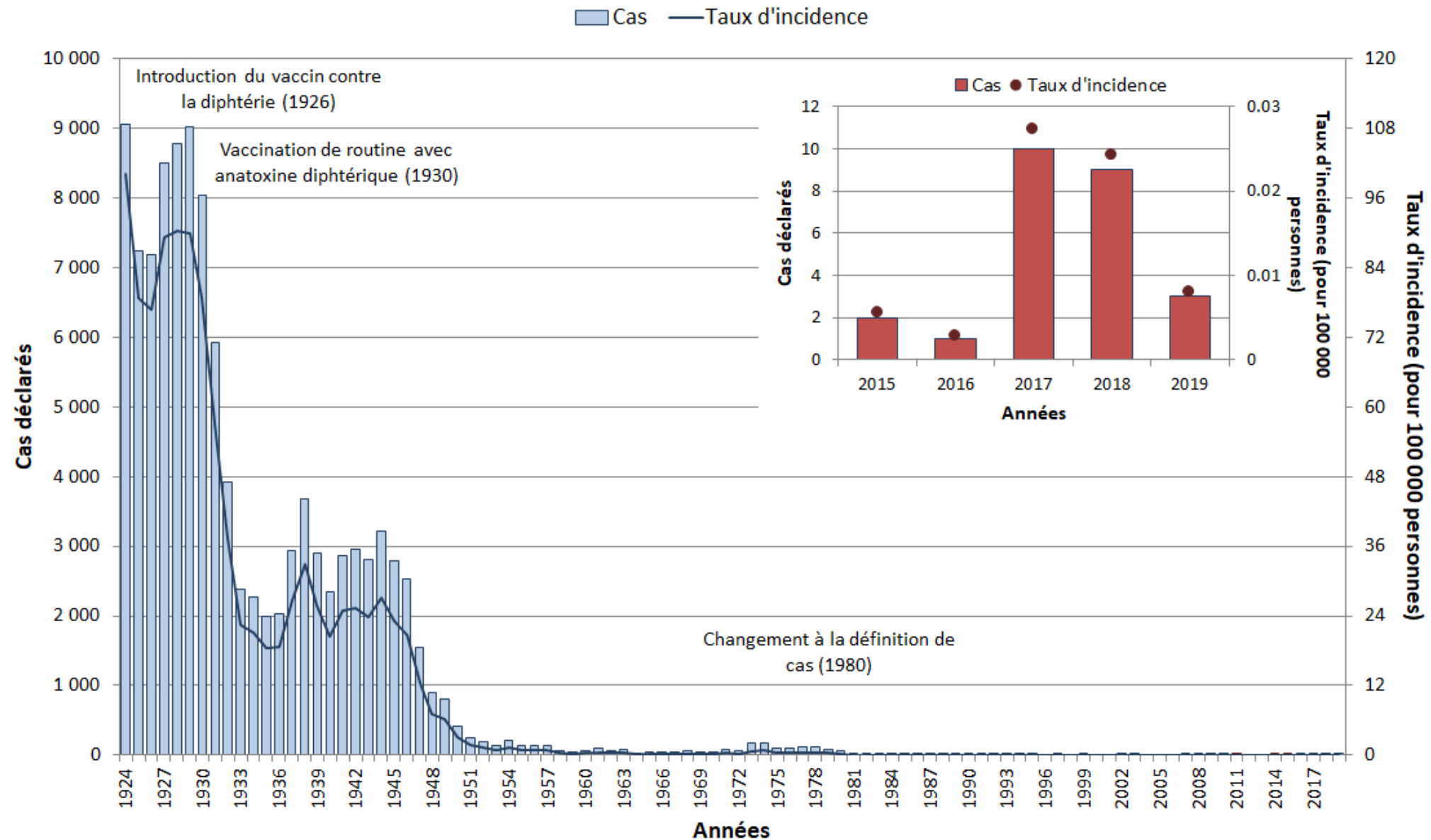
A. T. GLENNY,
B.SC. LOND.

F. V. LINGGOOD,
B.SC., PH.D. LOND., A.R.C.S.

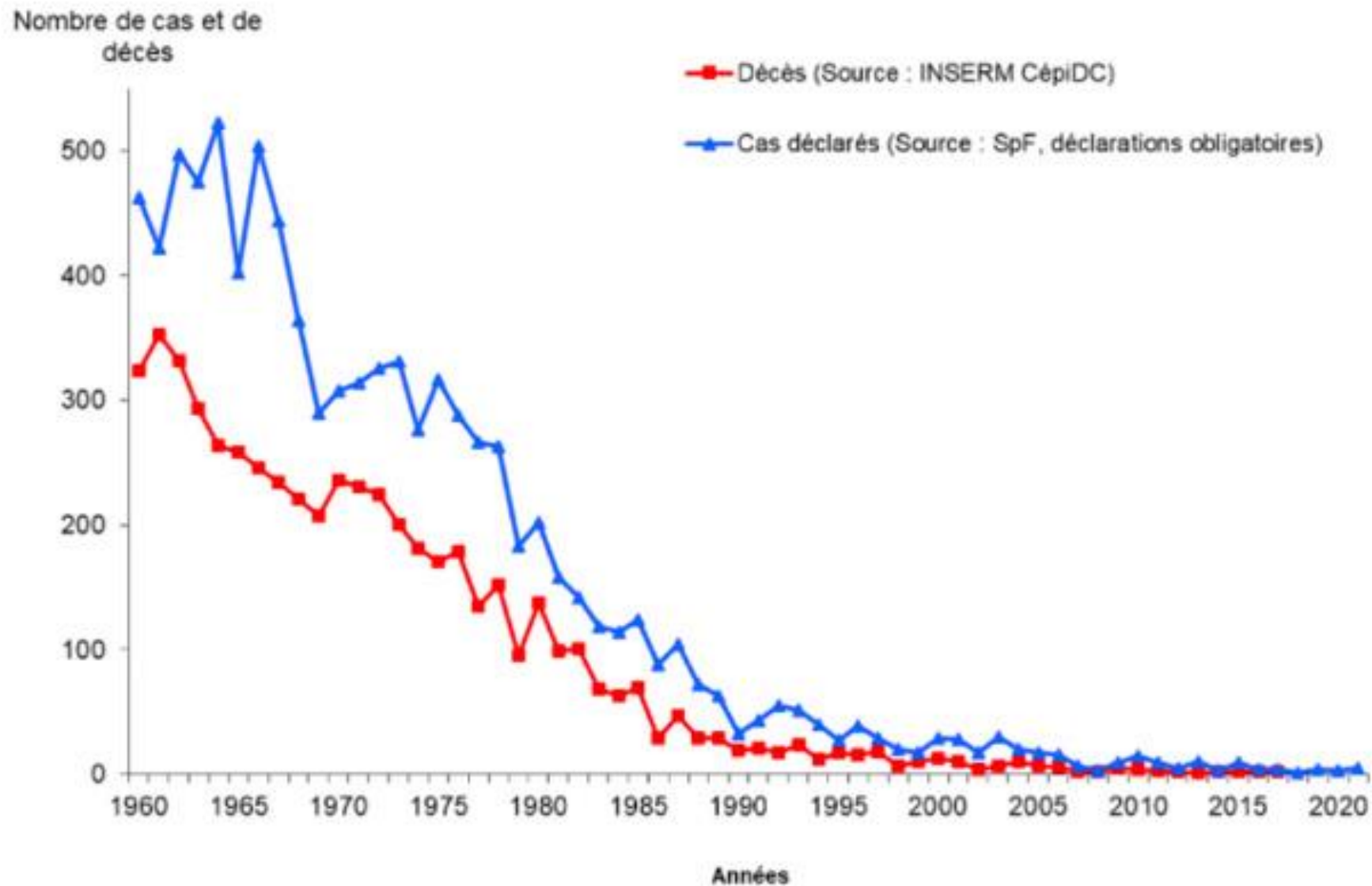
(Wellcome Physiological Research Laboratories)

Diphtérie au Canada

L'utilisation d'aluminium est suffisant *safe* pour passer à l'immunisation chez l'humain, avec succès



Tétanos en France



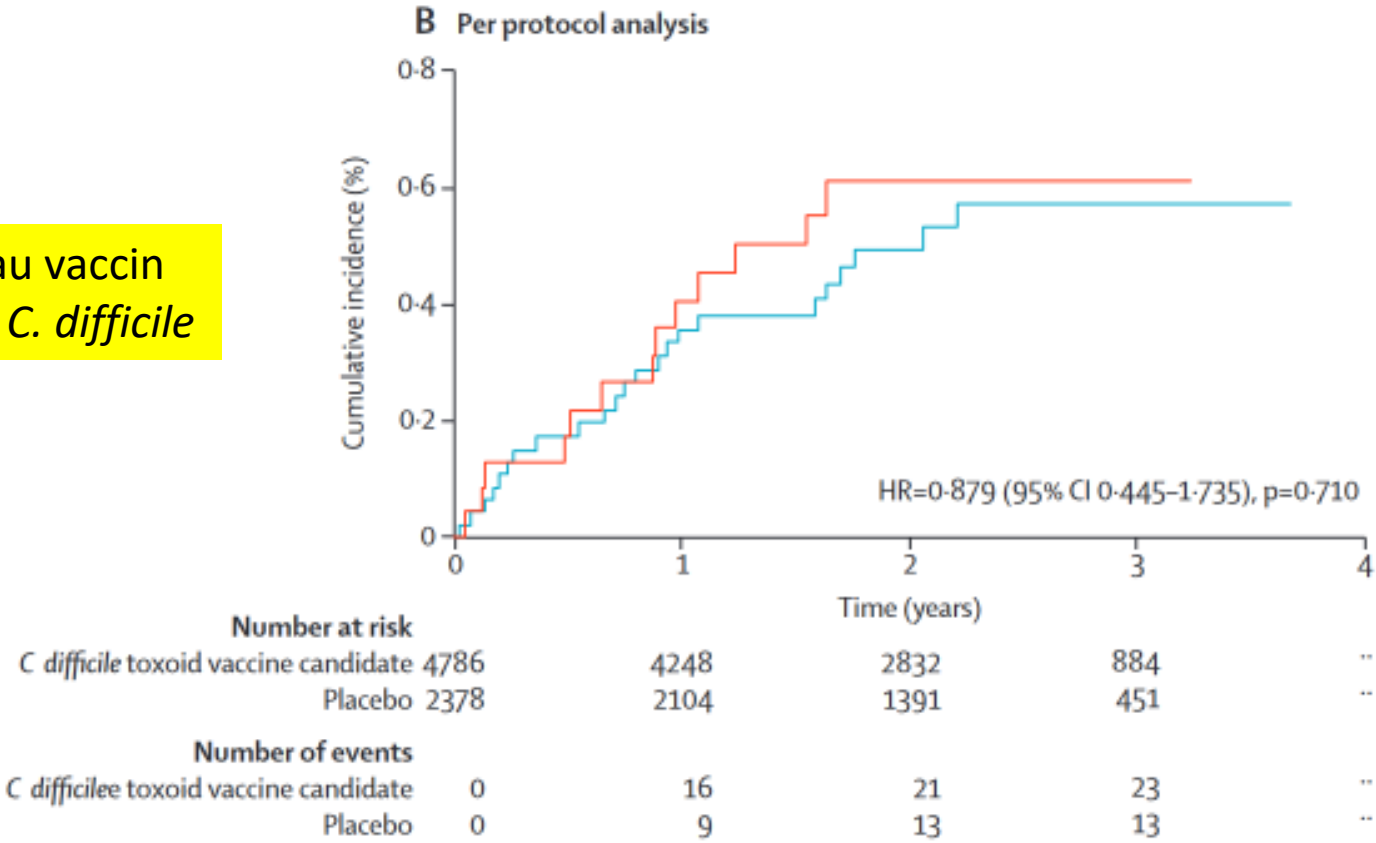
Safety, immunogenicity, and efficacy of a *Clostridioides difficile* toxoid vaccine candidate: a phase 3 multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial



2021

Guy de Bruyn, David L Gordon, Theodore Steiner, Paul Tambyah, Catherine Cosgrove, Mark Martens, Ehab Bassily, Eng-Soon Chan, Dhaval Patel, Josh Chen, Julian Torre-Cisneros, Carlos Fernando De Magalhães Francesconi, Richard Gesser*, Robert Jeanfreau, Odile Launay, Thelma Laot, Rayo Morfin-Otero, Ernesto Oviedo-Orta, Yoon Soo Park, Franco M Piazza, Christine Rehm, Enrique Rivas, Steve Self, Sanjay Gurunathan

On a essayé récemment un nouveau vaccin anti-toxine : contre les infections à *C. difficile*



Clinical Infectious Diseases

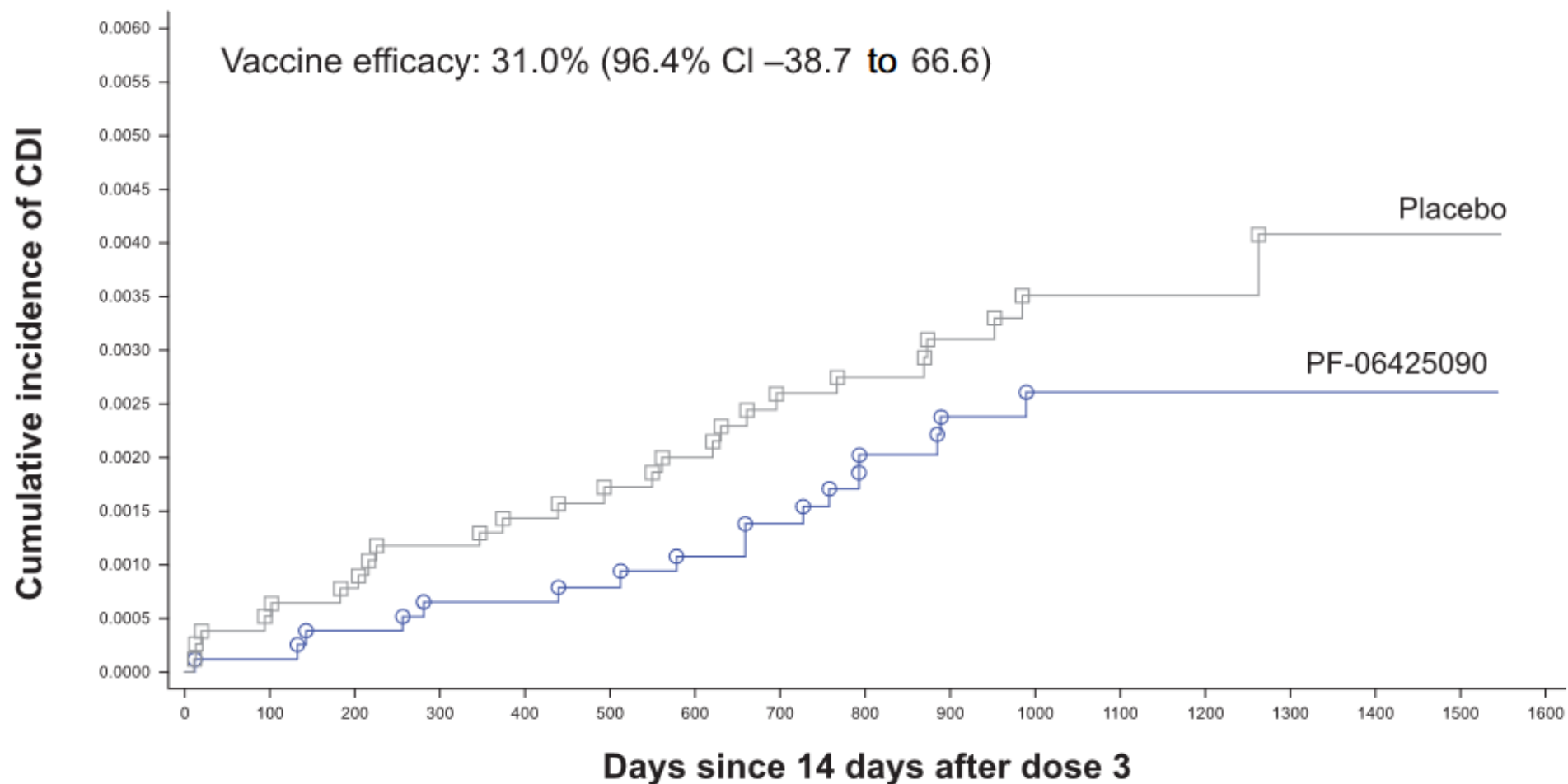
MAJOR ARTICLE



OXFORD

CLOVER (CLOstridium difficile Vaccine Efficacy tRial) Study: A Phase 3, Randomized Trial Investigating the Efficacy and Safety of a Detoxified Toxin A/B Vaccine in Adults 50 Years and Older at Increased Risk of *Clostridioides difficile* Infection

Curtis J. Donskey,¹ Erik R. Dubberke,² Nicola P. Klein,³ Elizabeth G. Liles,⁴ Katarzyna Szymkowiak,⁵ Mark H. Wilcox,⁶ Jody Lawrence,⁷ Salim Bouguermouh,⁸ Haiying Zhang,⁷ Kenneth Koury,⁸ Ruth Bailey,⁹ Helen M. Smith,⁹ Stephen Lockhart,⁹ Erik Lamberth,⁷ Warren V. Kalina,⁸ Michael W. Pride,⁸ Chris Webber,⁹ Annaliesa S. Anderson,⁸ Kathrin U. Jansen,⁸ William C. Gruber,⁸ and Nicholas Kitchin⁹; on behalf of the CLOVER (CLOstridium difficile Vaccine Efficacy tRial) Study Group



Number of participants at risk for CDI

PF-06425090	7707	7628	7495	7370	7203	7017	6776	6492	6186	5368	4321	3361	2301	1410	548	60	0
Placebo	7805	7724	7586	7462	7302	7103	6882	6582	6277	5465	4435	3407	2358	1416	549	69	0

Confirmed CDI

PF-06425090	0	1	3	5	5	6	8	10	14	16	17	17	17	17	17	17	17
Placebo	0	4	6	9	11	13	15	19	20	22	24	24	24	25	25	25	25

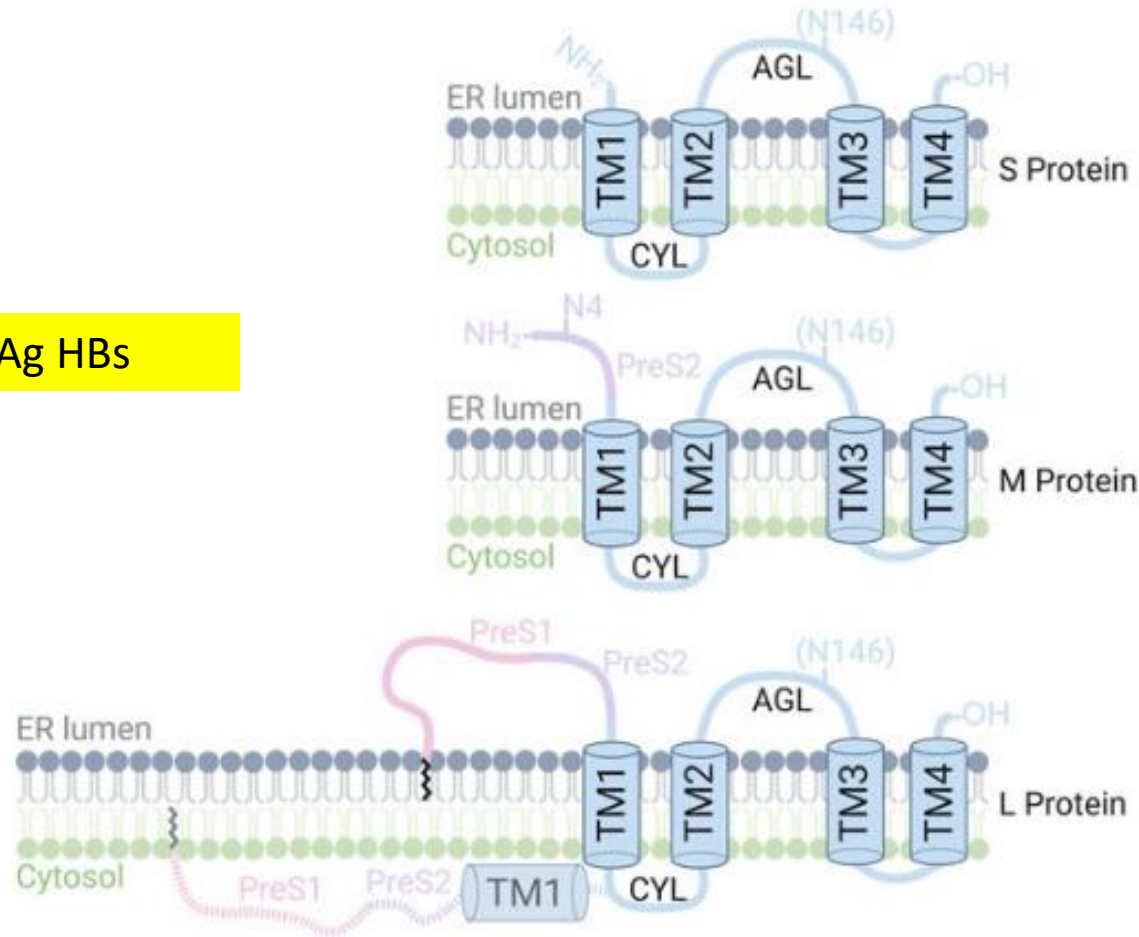
Vaccins protéiques, au-delà des anatoxines

- Grippe
- Zona
- Coqueluche acellulaire
- *Sub-viral particle* : Hépatite B
- *Viral-like particle* : human papillomavirus (HPV)

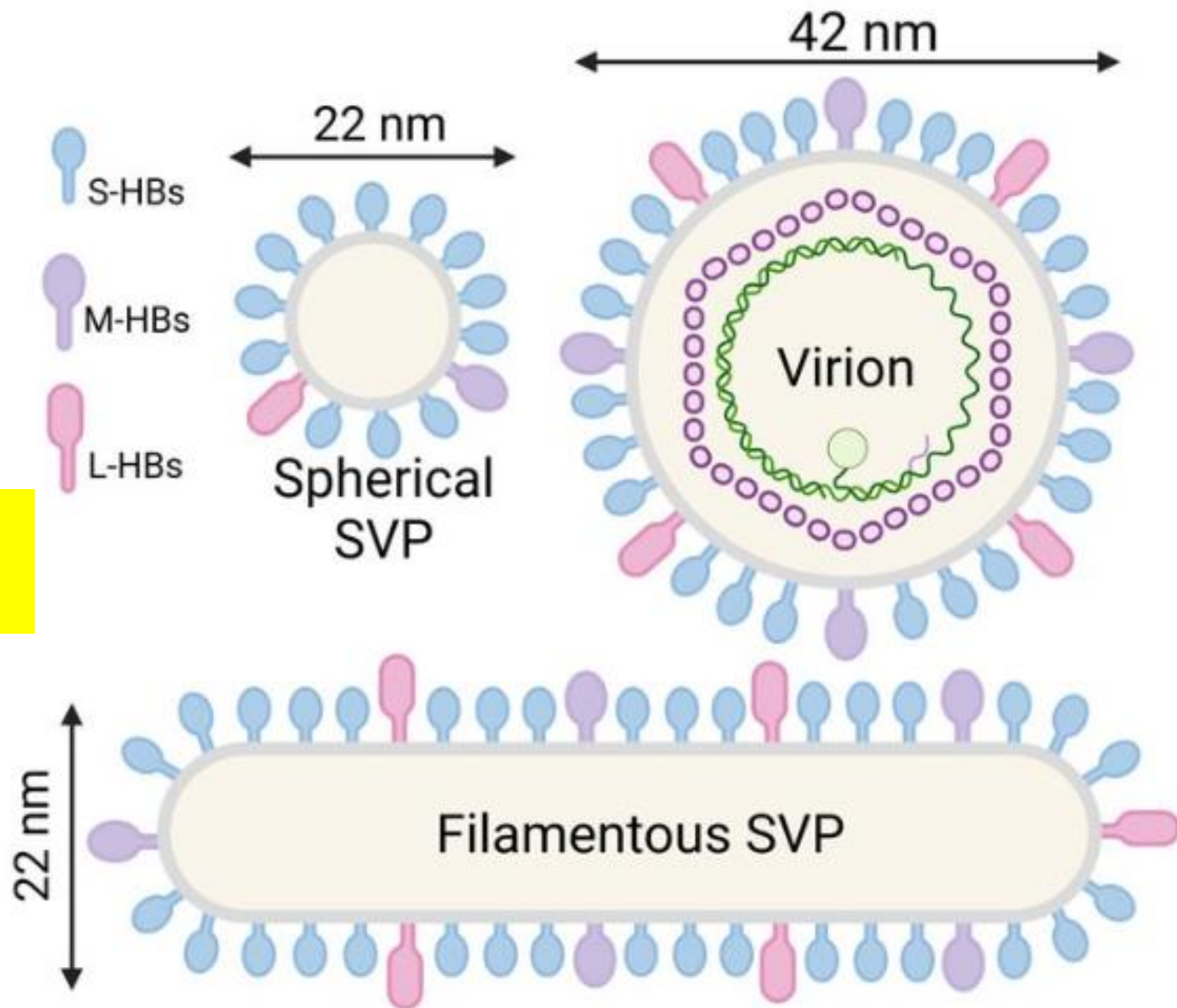
HBV

Cible vaccinale :
un groupe de protéines de surface, l'antigène HBs

Il existe plusieurs forme de l'Ag HBs

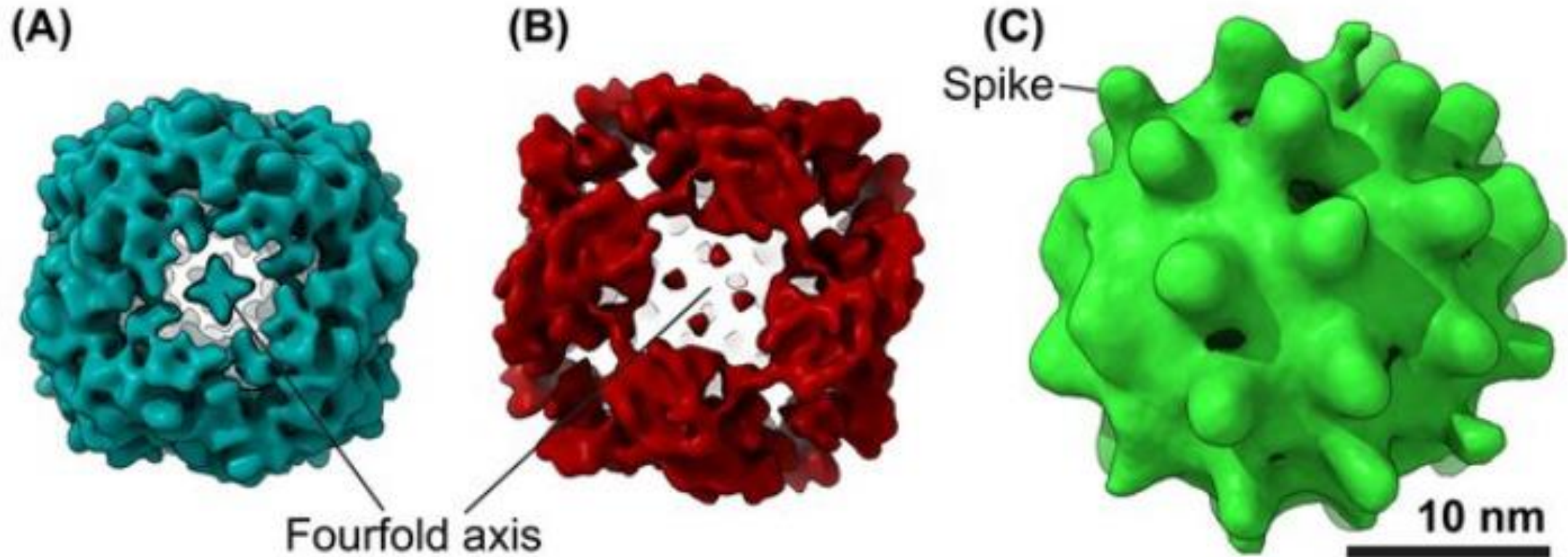


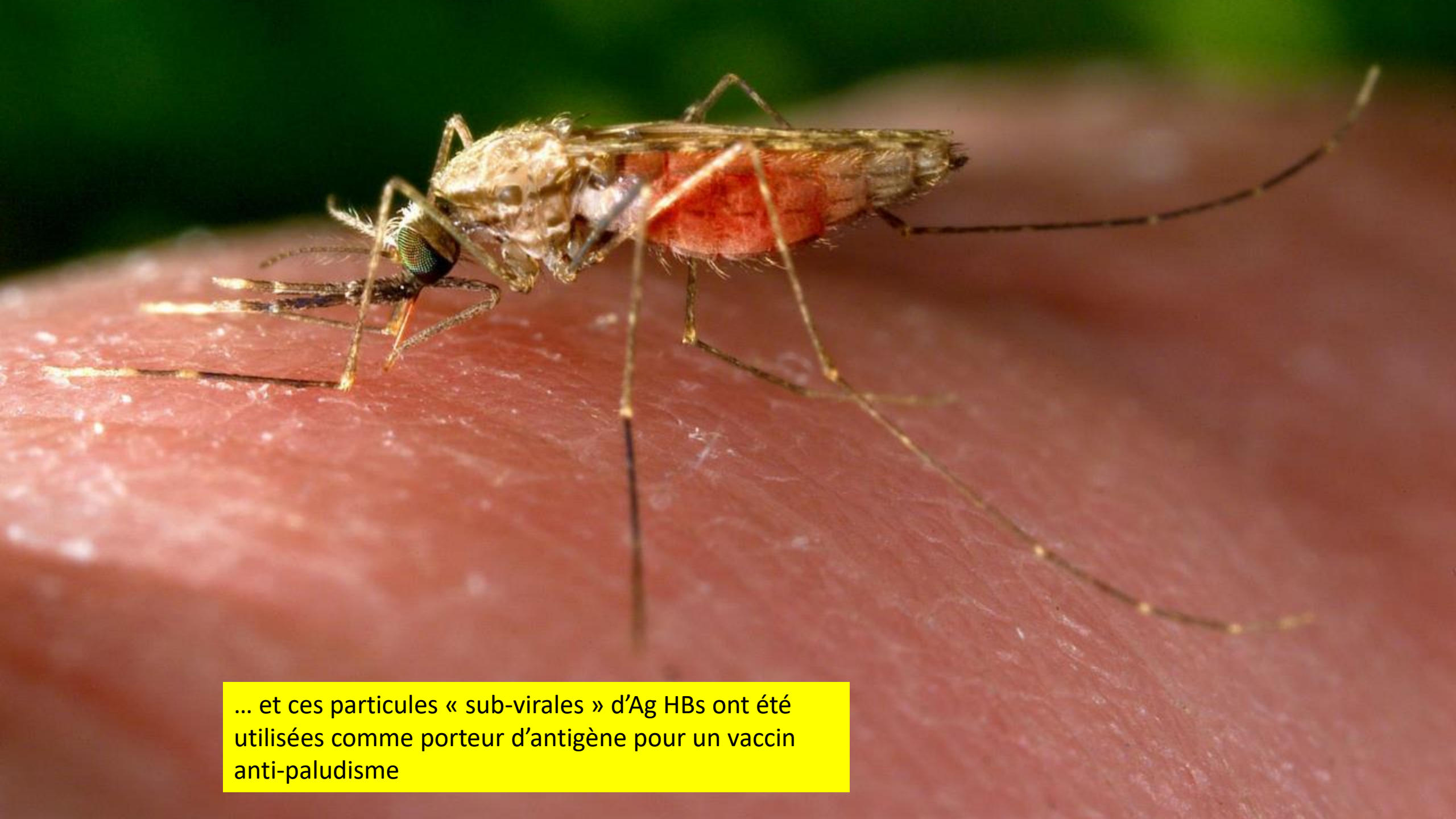
Auto-assemblage des
particules d'antigènes HBs
dans des micelles lipidiques



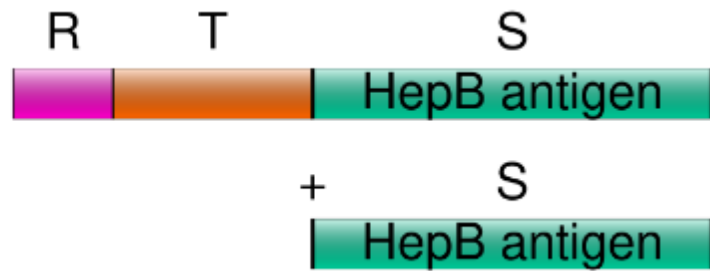
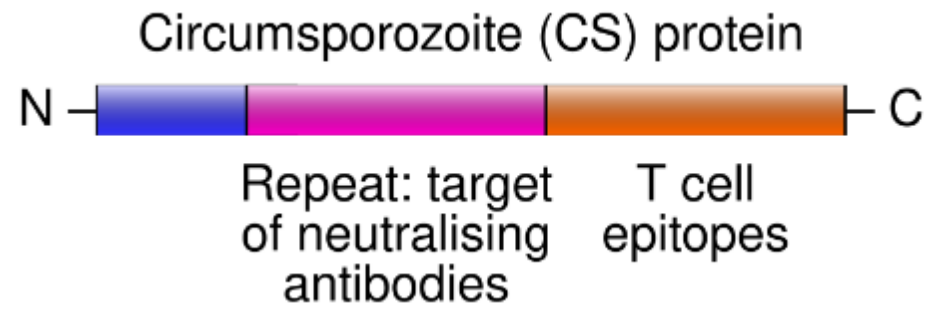
La production en levures d'Ag HBs permet d'obtenir des particules « sub-virales », très immunogènes

Sub-viral particle d'Ag HBs

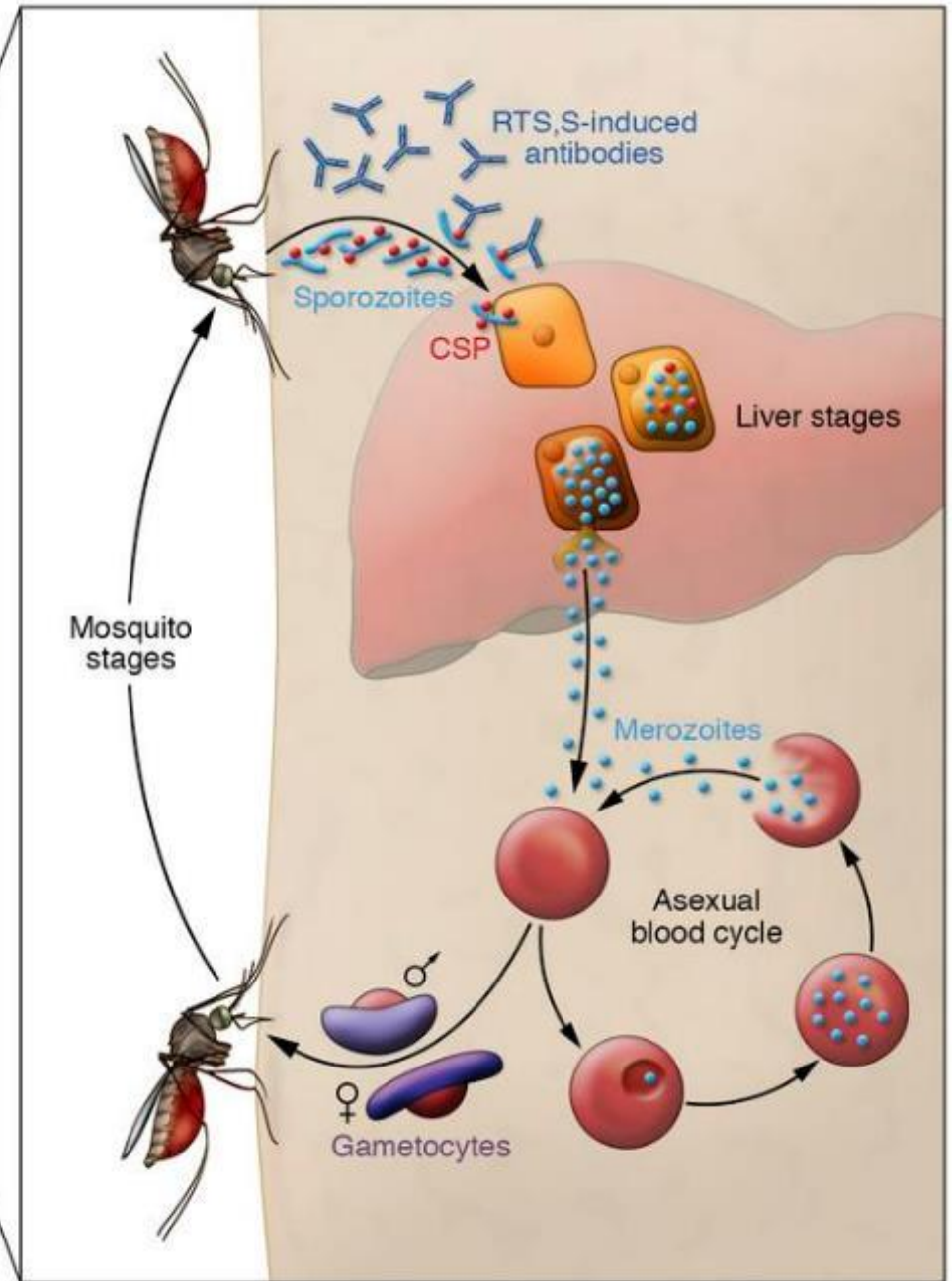
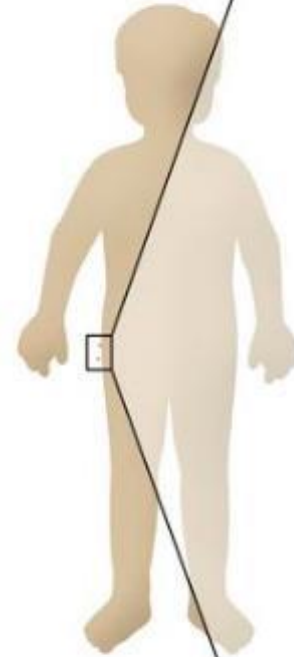
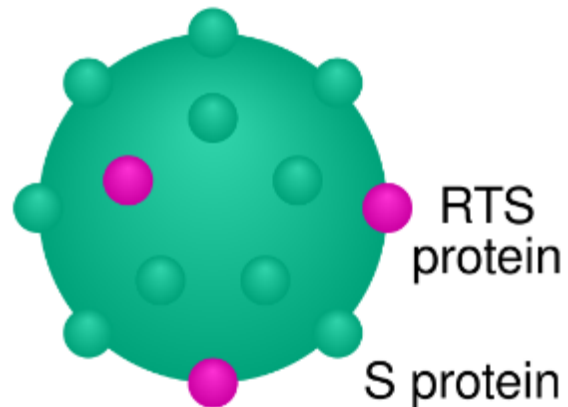




... et ces particules « sub-virales » d'Ag HBs ont été utilisées comme porteur d'antigène pour un vaccin anti-paludisme



Co-expression of **RTS** (fusion protein) and **HBs** protein that assemble into mixed particles, in *S. cerevisiae*



Efficacy of RTS,S/AS01E Vaccine against Malaria in Children 5 to 17 Months of Age

Philip Bejon, Ph.D., John Lusingu, Ph.D., Ally Olotu, M.B., Ch.B., Amanda Leach, M.R.C.P.C.H., Marc Lievens, M.Sc., Johan Vekemans, Ph.D., Salum Mshamu, M.D., Trudie Lang, Ph.D., Jayne Gould, Ph.D., Marie-Claude Dubois, M.Sc., Marie-Ange Demoitié, M.Sc., Jean-Francois Stallaert, B.Sc., Preeti Vansadia, M.H.S., Terrell Carter, M.H.S., Patricia Njuguna, M.D., Ken O. Awuondo, H.N.D., Anangisye Malabeja, M.D., Omar Abdul, M.D., Samwel Gesase, M.D., Neema Mturi, M.R.C.Paed., Chris J. Drakeley, Ph.D., Barbara Savarese, R.N., Tonya Villafana, Ph.D., W. Ripley Ballou, M.D., Joe Cohen, Ph.D., Eleanor M. Riley, Ph.D., Martha M. Lemnge, Ph.D., Kevin Marsh, F.R.C.P., and Lorenz von Seidlein, Ph.D.

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 11, 2008

VOL. 359 NO. 24

Ce vaccin anti-paludisme avec comme base les particules sub-virales d'Ag HBs a montré son efficacité

B Intention-to-Treat Cohort

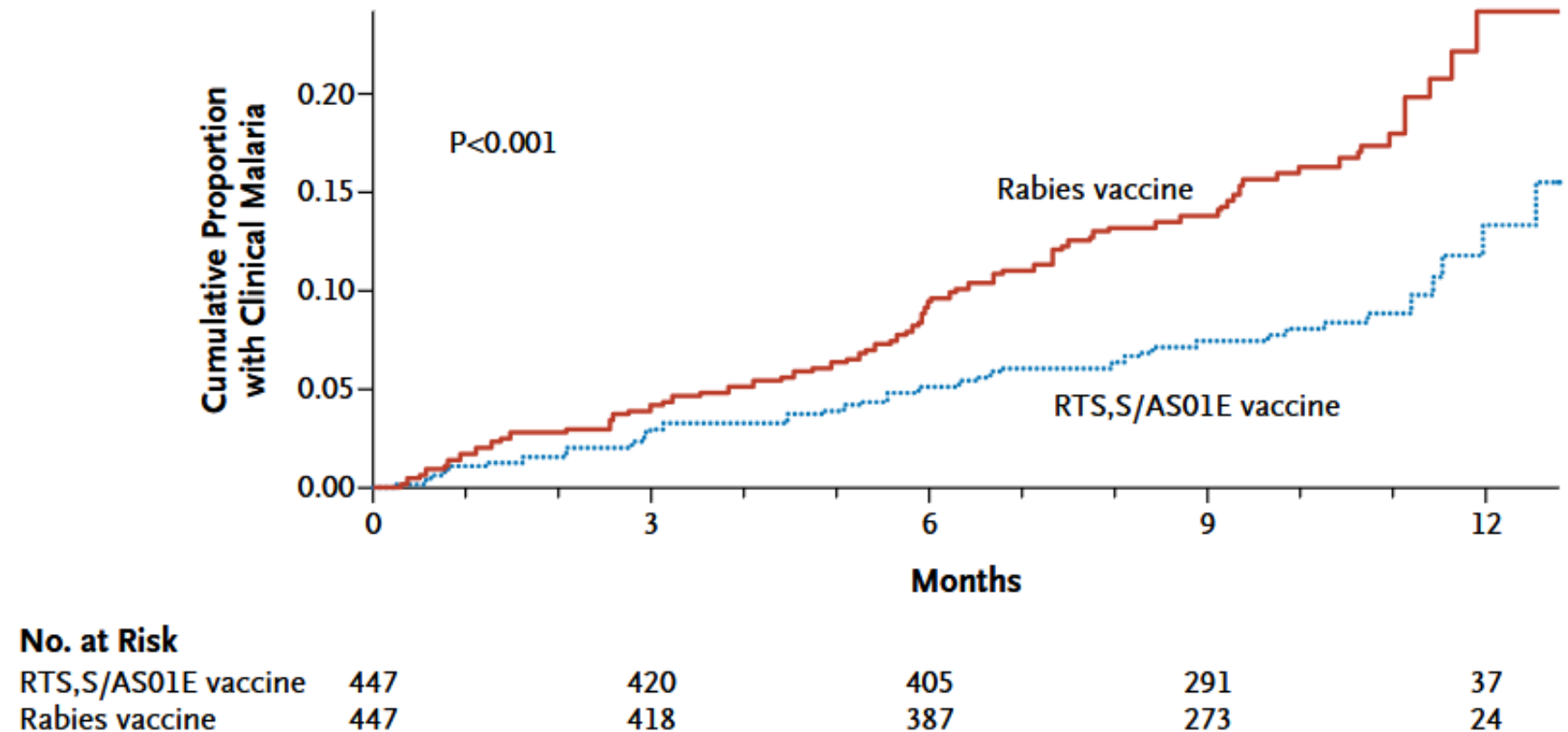
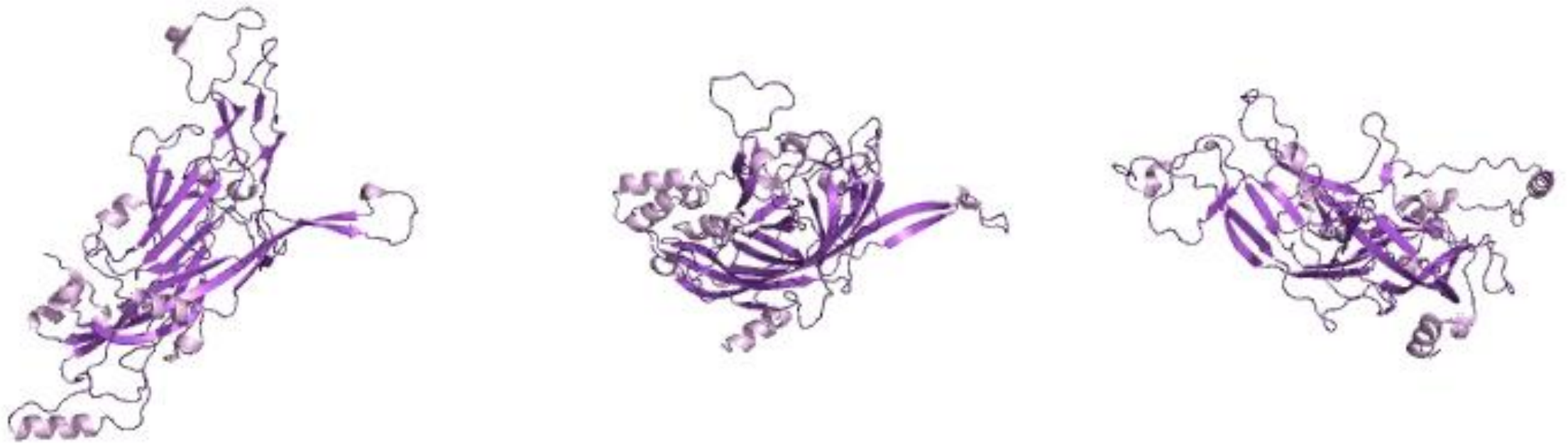


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Time to the First or Only Episode of Clinical Malaria.

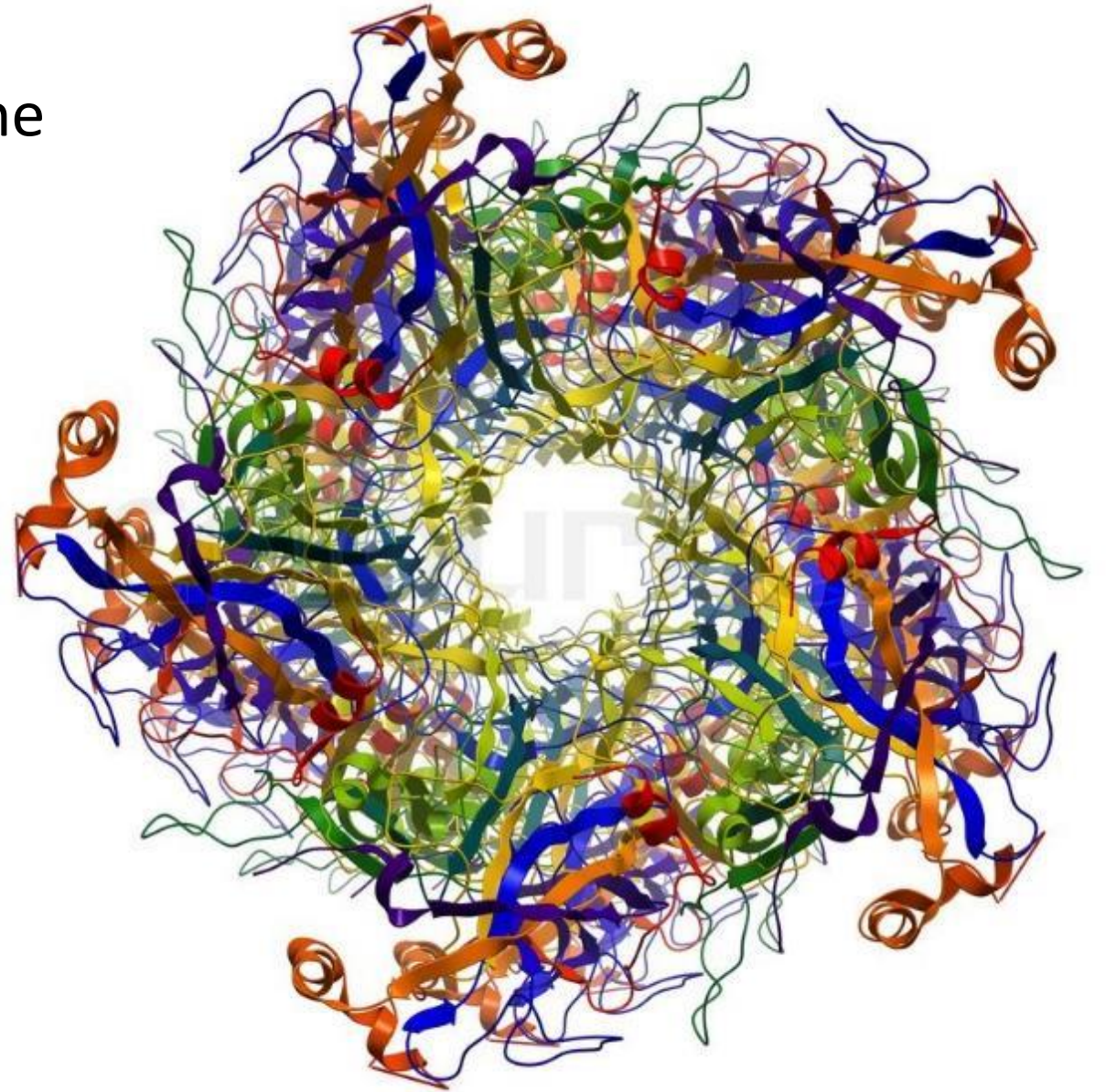
HPV

Cible vaccinale :
une protéine de la capside virale, **L1**

Un autre antigène d'intérêt : la protéine de
capside des HPV

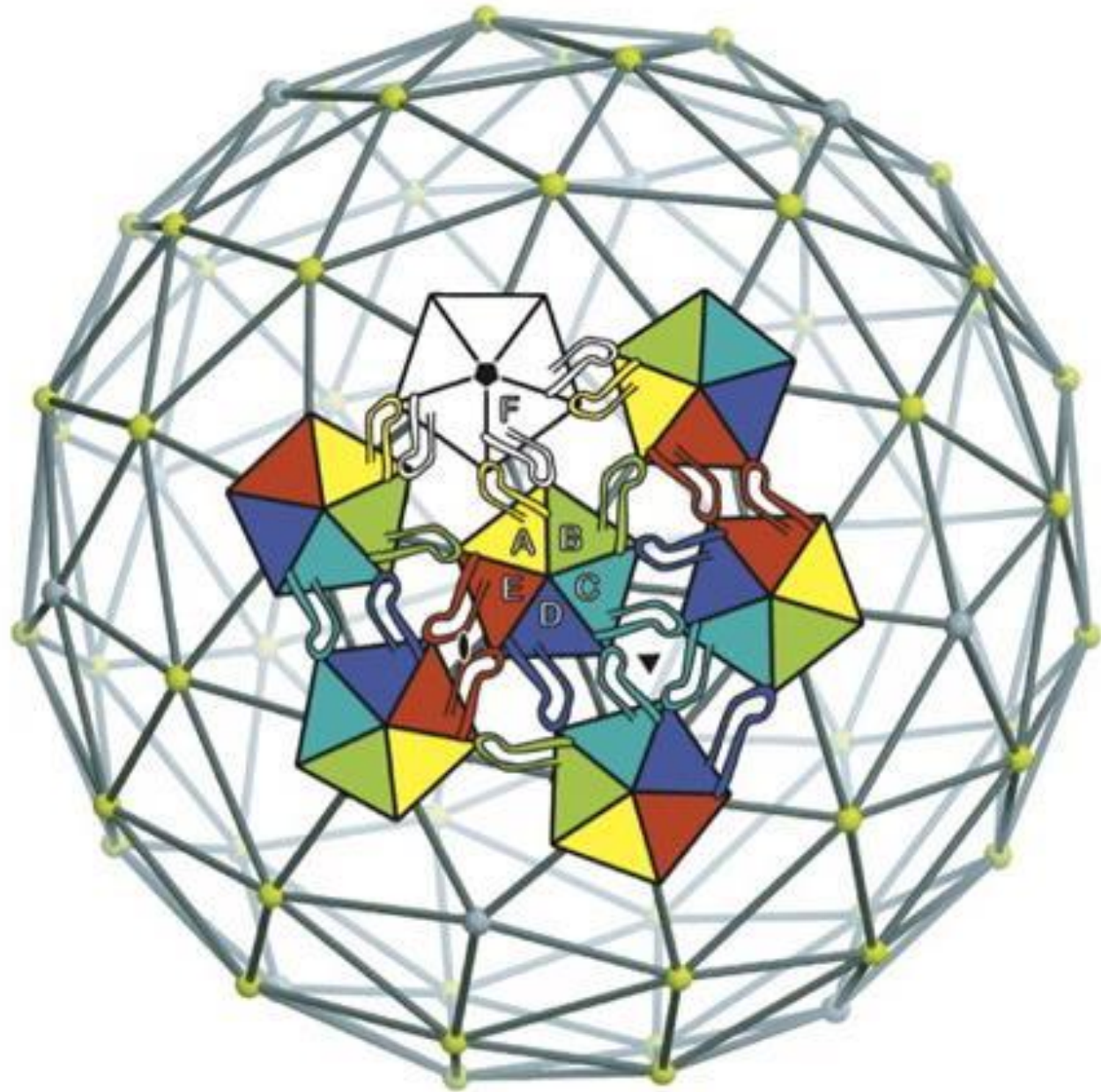


Après production *in vitro*, cette protéine s'auto-assemble en pentamère

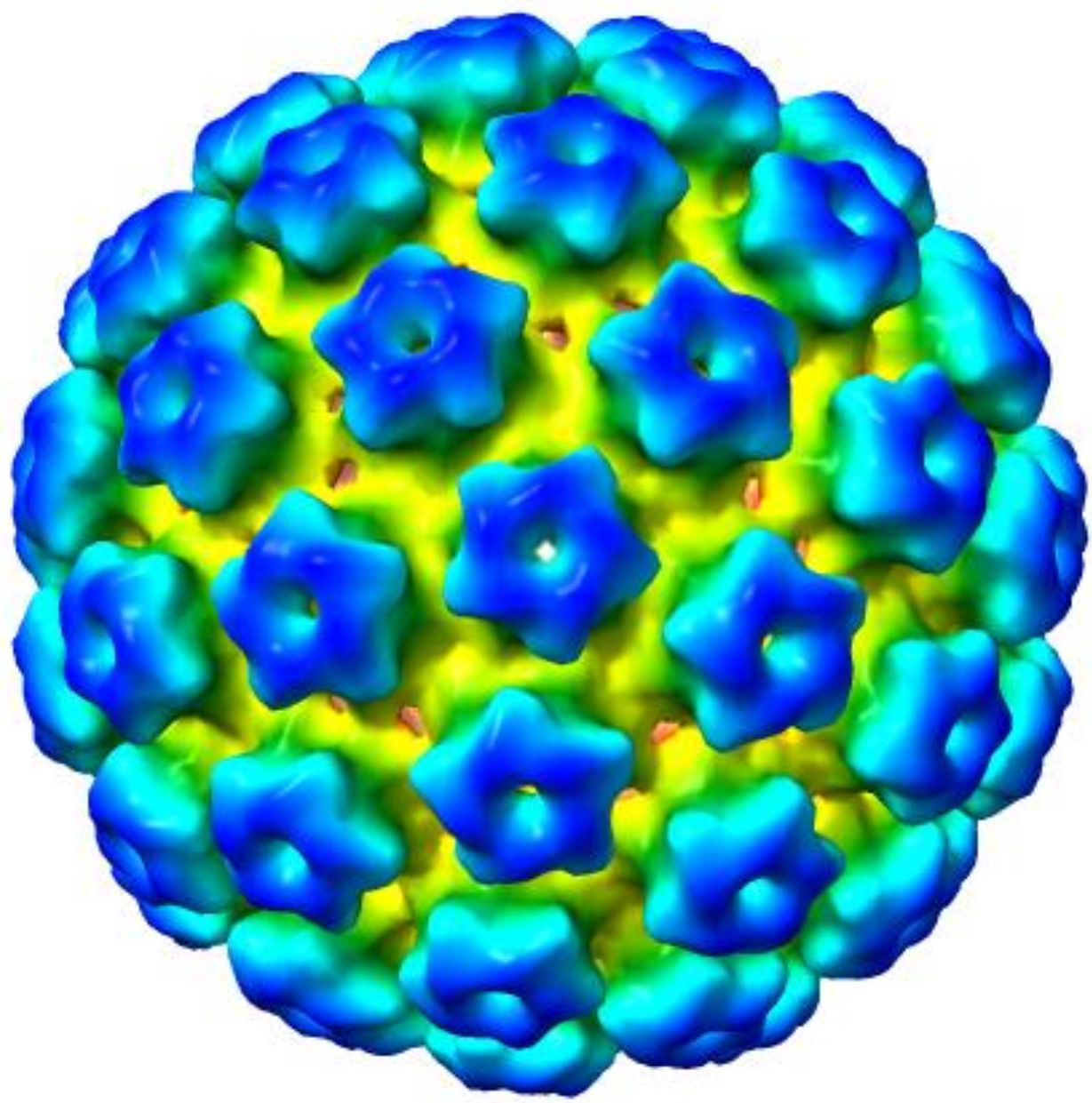


Et ces pentamères s'auto-assemblent
pour former la capside virale :

Virus-like particle



papillomaviruses



ORIGINAL ARTICLE

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D.,
Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D.,
Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D.,
and Pär Sparén, Ph.D.

L'efficacité sur les cancers
du col de l'utérus est
éclatante

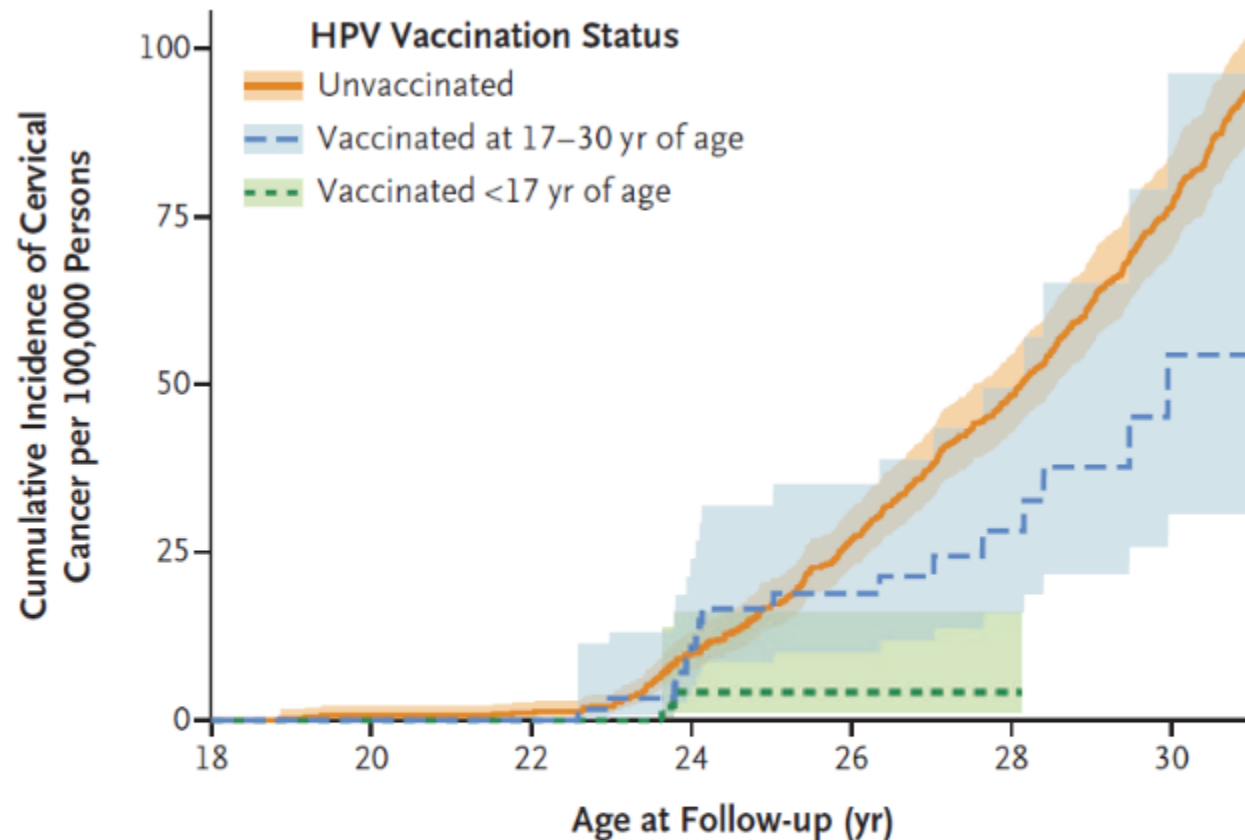


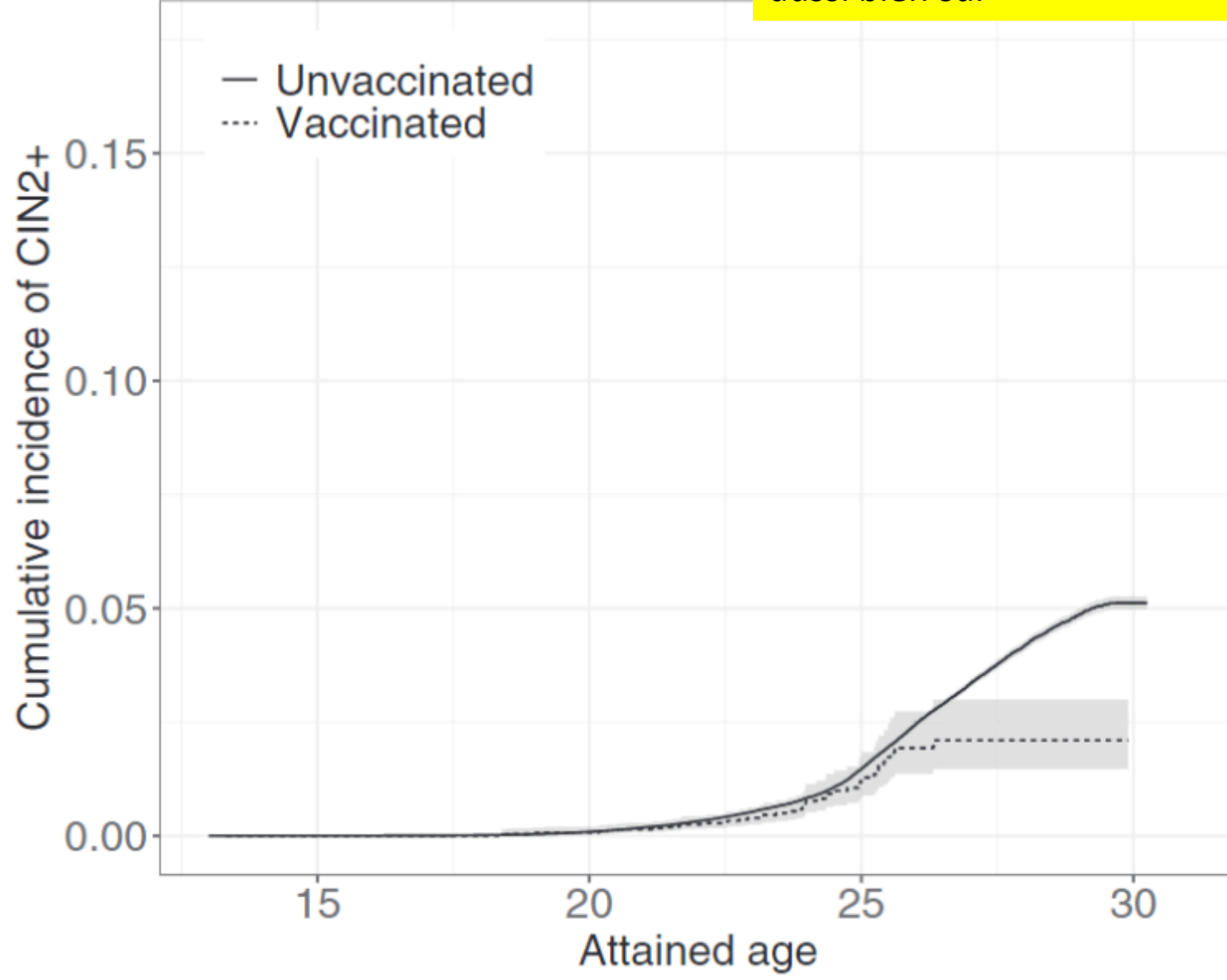
Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

Real-world effectiveness of HPV vaccination against cervical neoplasia among birth cohorts ineligible for routine vaccination

Li Dong^{1,2} | Mari Nygård¹ | Nathalie C. Stør^{1,3} | Ole Klungsoyr⁴ |
Bo T. Hansen^{1,5}

(A) Vaccination age <20



Et sur les lésions préneoplasiques
aussi bien sûr

Pneumocoque et sa capsule

Un autre antigène d'intérêt : les polysaccharides capsulaires



Sérotype 3

Le polysaccharide du sérotype 3 ...

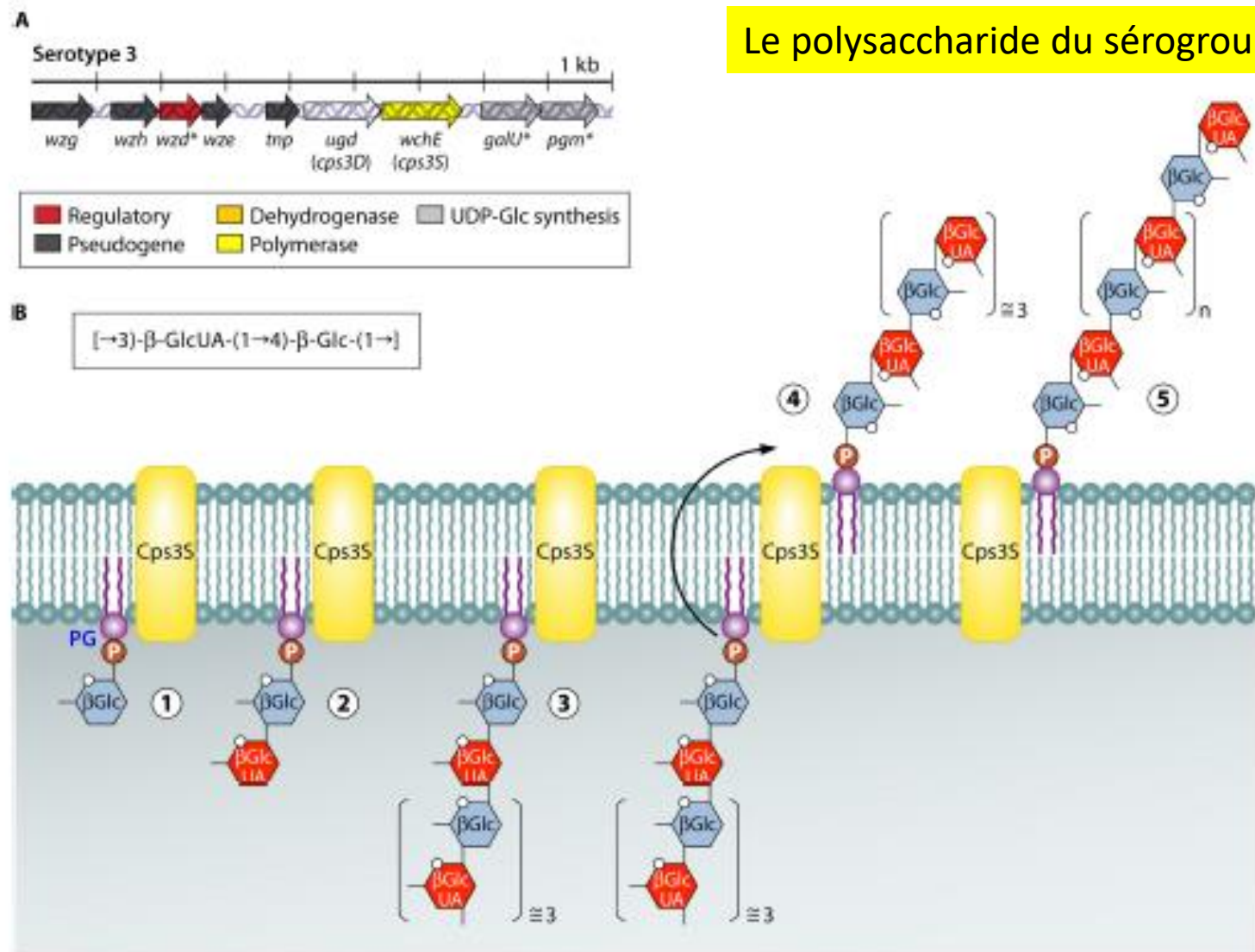
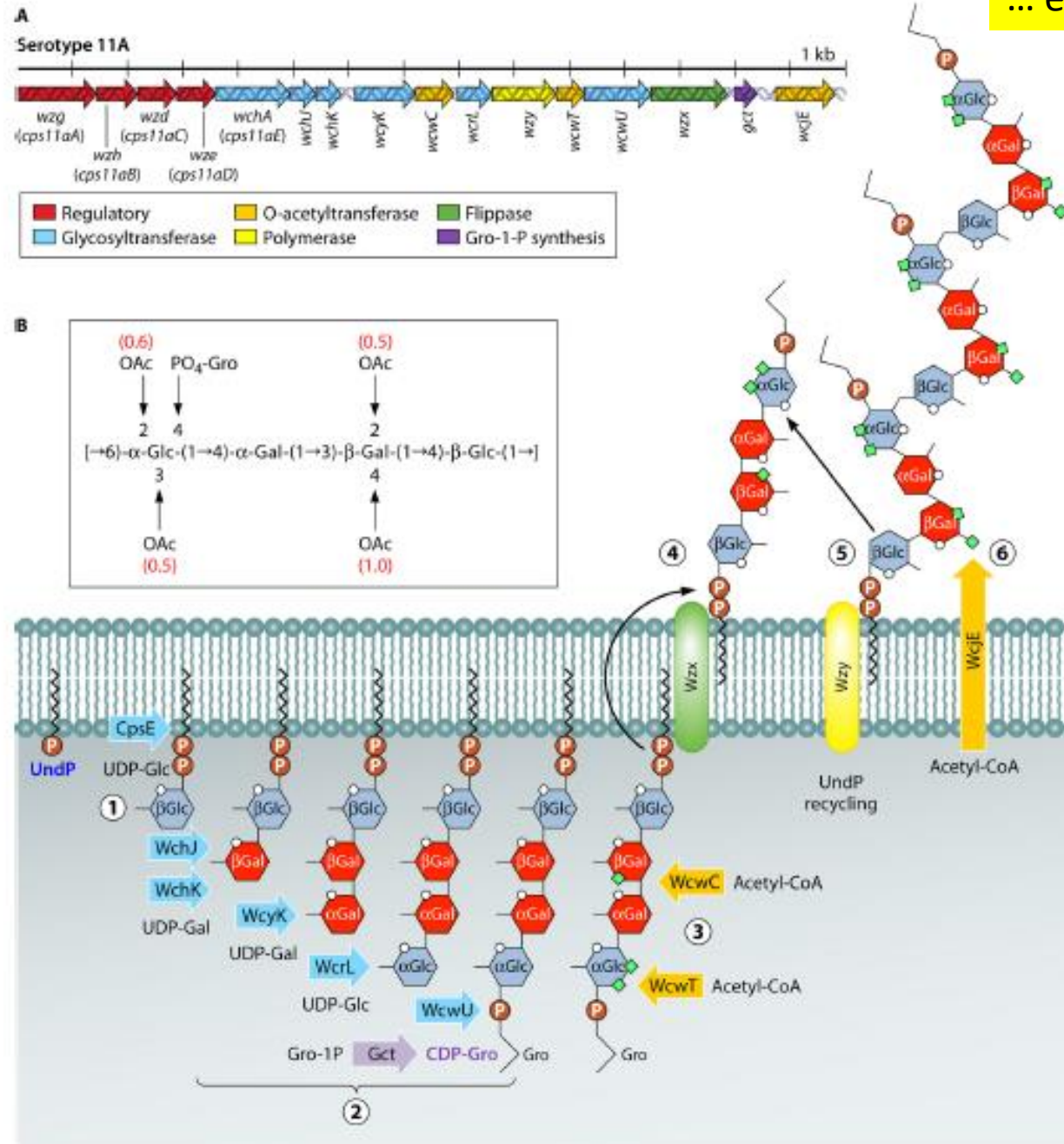


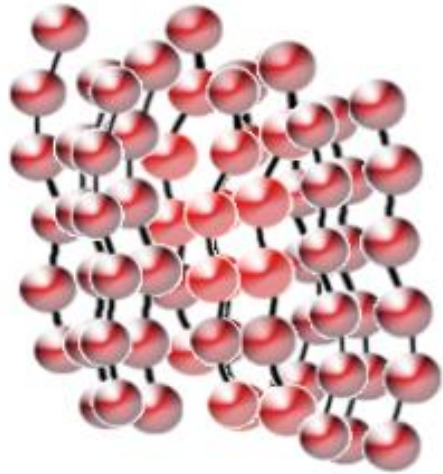
FIG 2 Serotype 3 has a divergent *cps* locus and utilizes synthase-dependent assembly. (A) The serotype 3 *cps* locus (based on GenBank accession no. CR931634.2). The *cps* locus occurs between *lexB* and *aliA* on the chromosome. Note that *ugd* (*cps3D*) and *wchE* (*cps3S*) are necessary for capsular synthesis, and *wzd*, *galU*, and *pgm* (*) are dispensable (66, 73, 74, 275, 276). (B) The Cps3S synthase synthesizes serotype 3 PS (structure shown in the inset). Cps3S initiates synthesis by transfer of glucose (Glc) from UDP-glucose to a phosphatidyl glycerol (PG) acceptor (1), transfers glucuronic acid (GlcUA) from UDP-GlcUA to the PG-linked Glc (2), and extends the capsule to approximately an octosaccharide (3). Under favorable conditions (i.e., relatively high [GlcUA]), Cps3S translocates the PS chain to the external face of the membrane (4) and increases chain length by a processive capsular synthesis mechanism (5). PS is thought to be released when [GlcUA] becomes insufficient to fill the second-sugar binding site of Cps3S before the PS chain advances without a new sugar to bind in the first binding site.

Sérotype
11A

... est très différent, par ex, du 11



Vaccin polysaccharidique

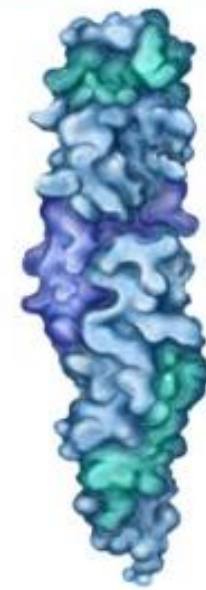


**Polysaccharide
antigens**

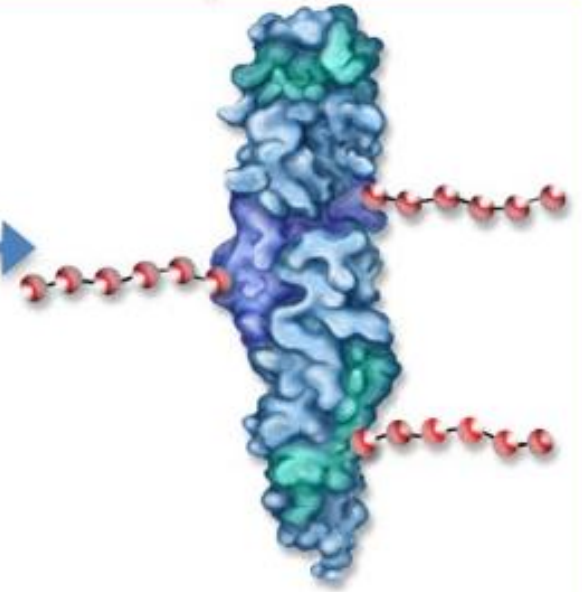
Conjugaison liaison covalente,



**Polysaccharide
antigens**

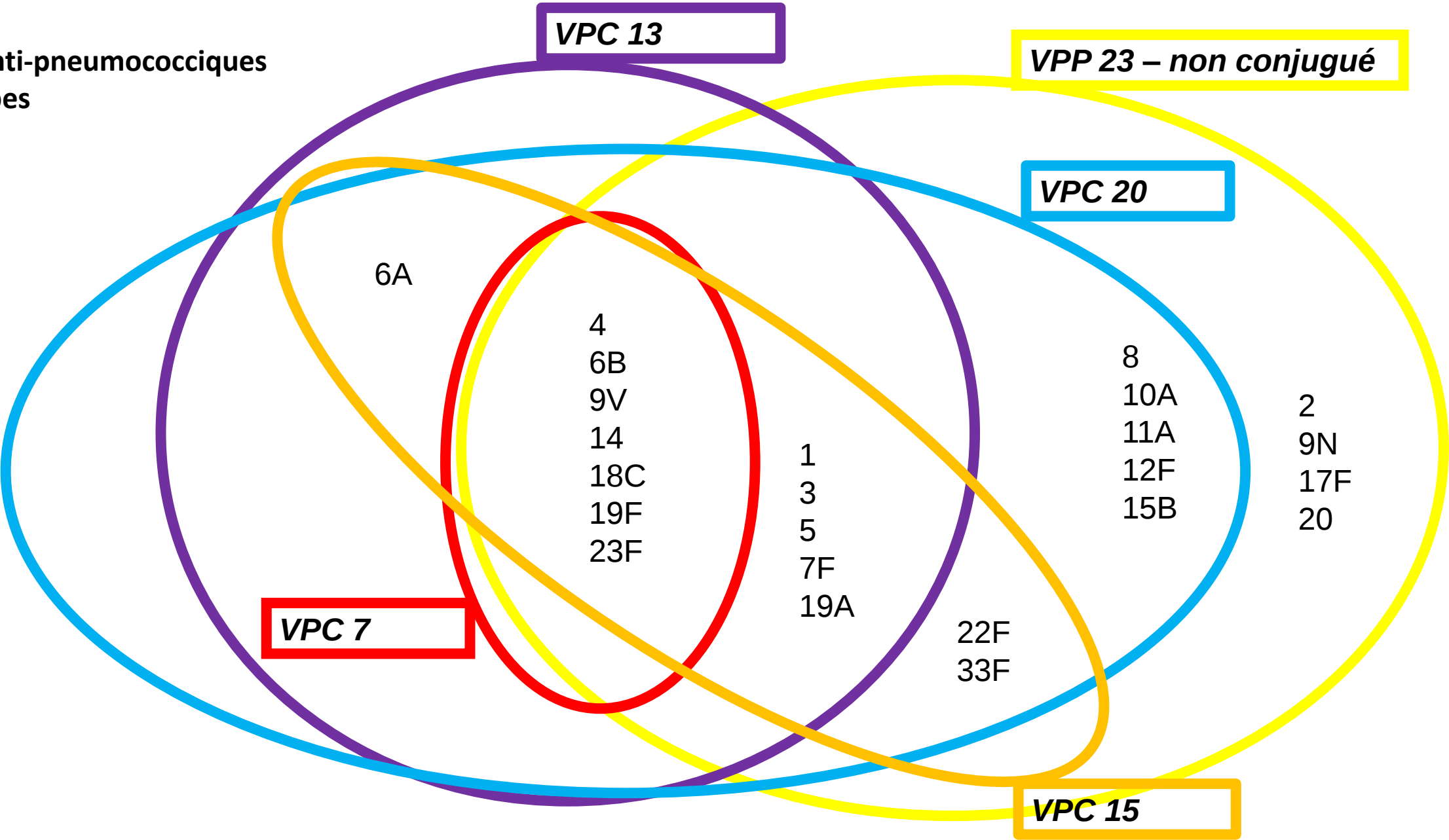


**Immunogenic
carrier protein**

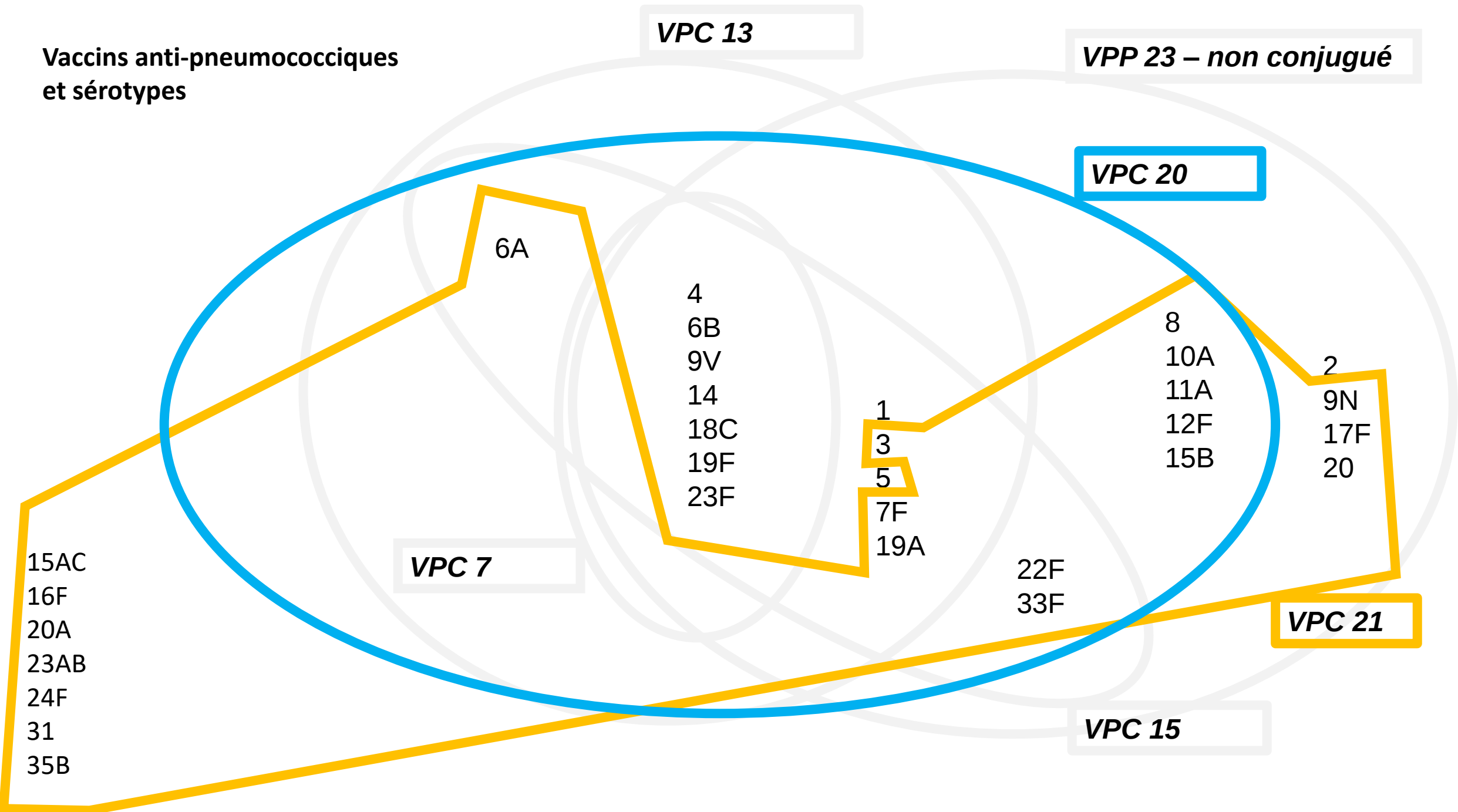


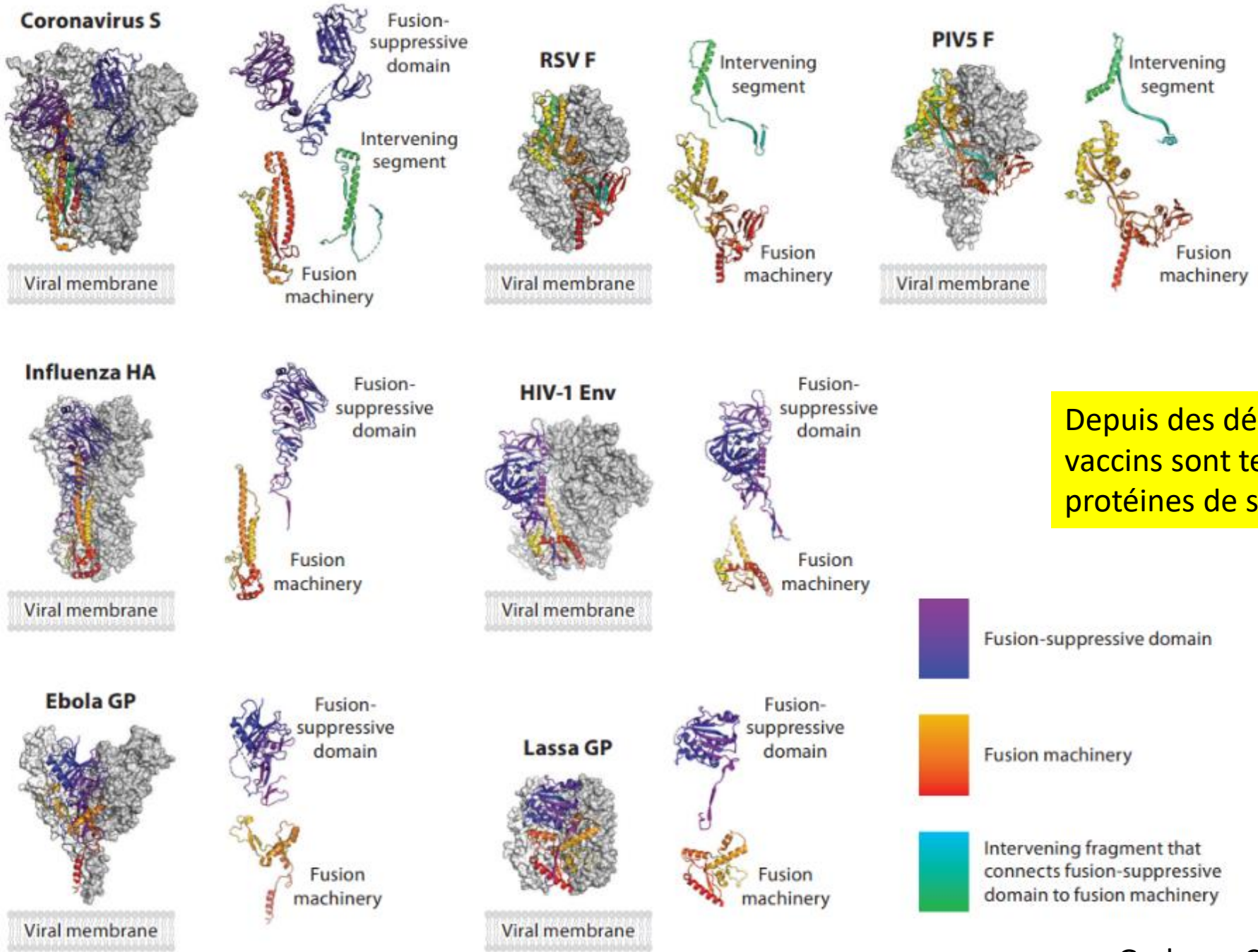
**Conjugated
vaccine**

Vaccins anti-pneumococciques
et sérotypes

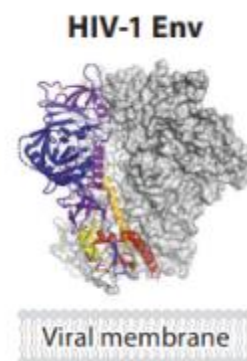


Vaccins anti-pneumococquiques
et sérotypes

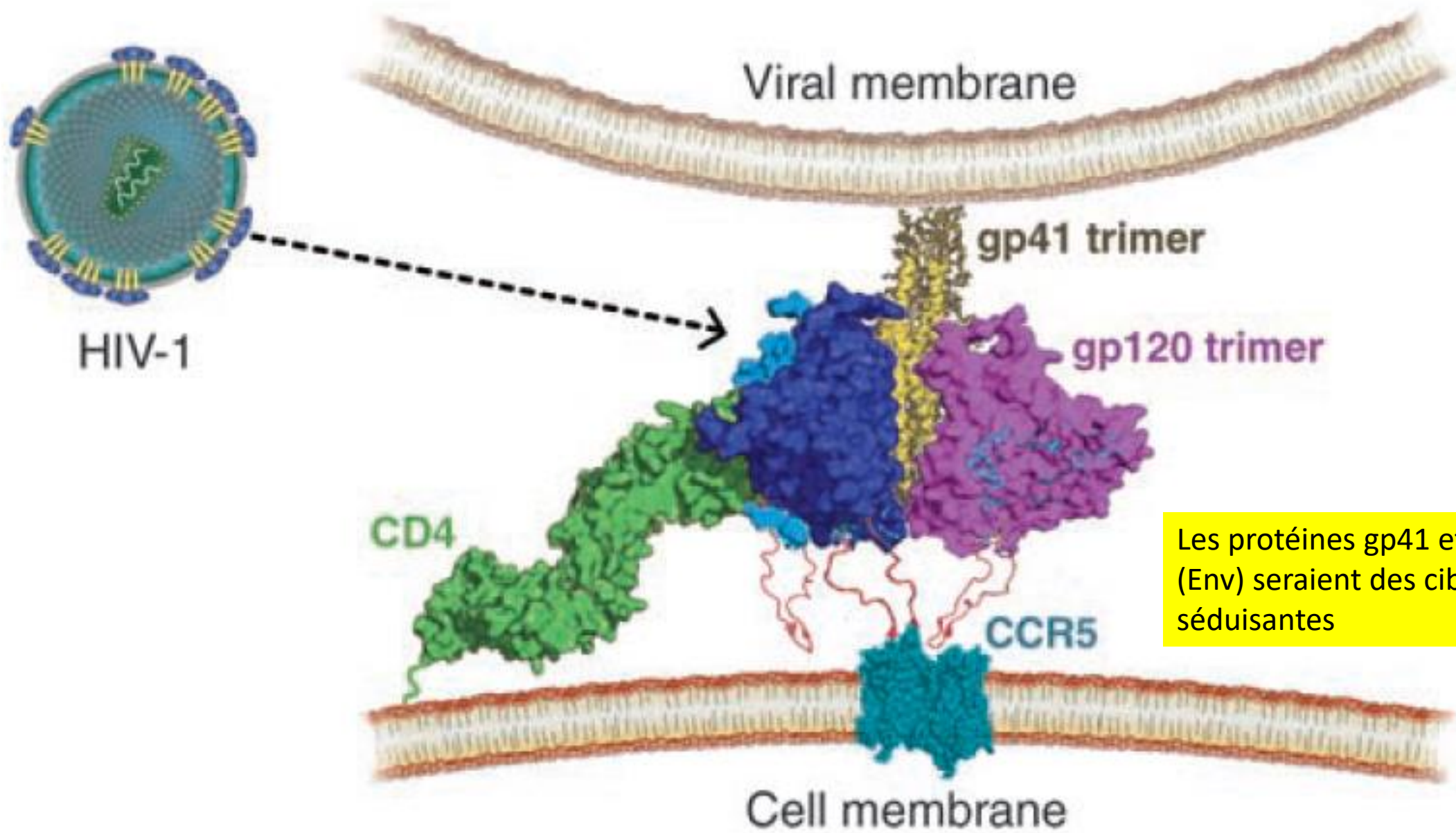




Depuis des décennies, des vaccins sont tentés contre des protéines de surface virales



En particulier contre le VIH

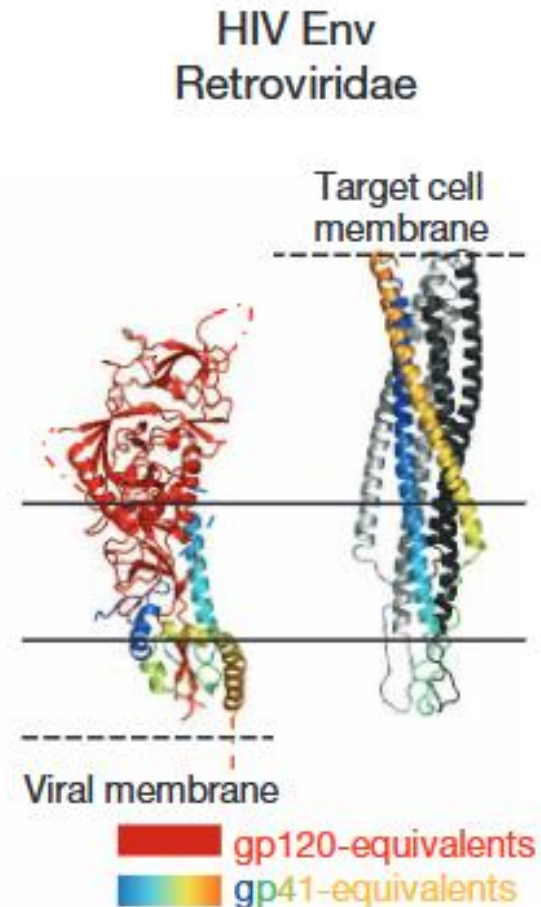


Les protéines gp41 et gp120 (Env) seraient des cibles très séduisantes

Structure and immune recognition of trimeric pre-fusion HIV-1 Env

Marie Pancera¹, Tongqing Zhou¹, Aliaksandr Druz¹, Ivelin S. Georgiev¹, Cinque Soto¹, Jason Gorman¹, Jinghe Huang², Priyamvada Acharya¹, Gwo-Yu Chuang¹, Gilad Ofek¹, Guillaume B. E. Stewart-Jones¹, Jonathan Stuckey¹, Robert T. Bailer¹, M. Gordon Joyce¹, Mark K. Louder¹, Nancy Tumba³, Yongping Yang¹, Baoshan Zhang¹, Myron S. Cohen⁴, Barton F. Haynes⁵, John R. Mascola¹, Lynn Morris^{3,6,7}, James B. Munro⁸, Scott C. Blanchard⁹, Walther Mothes⁸, Mark Connors² & Peter D. Kwong¹

a Pre-fusion versus post-fusion conformations



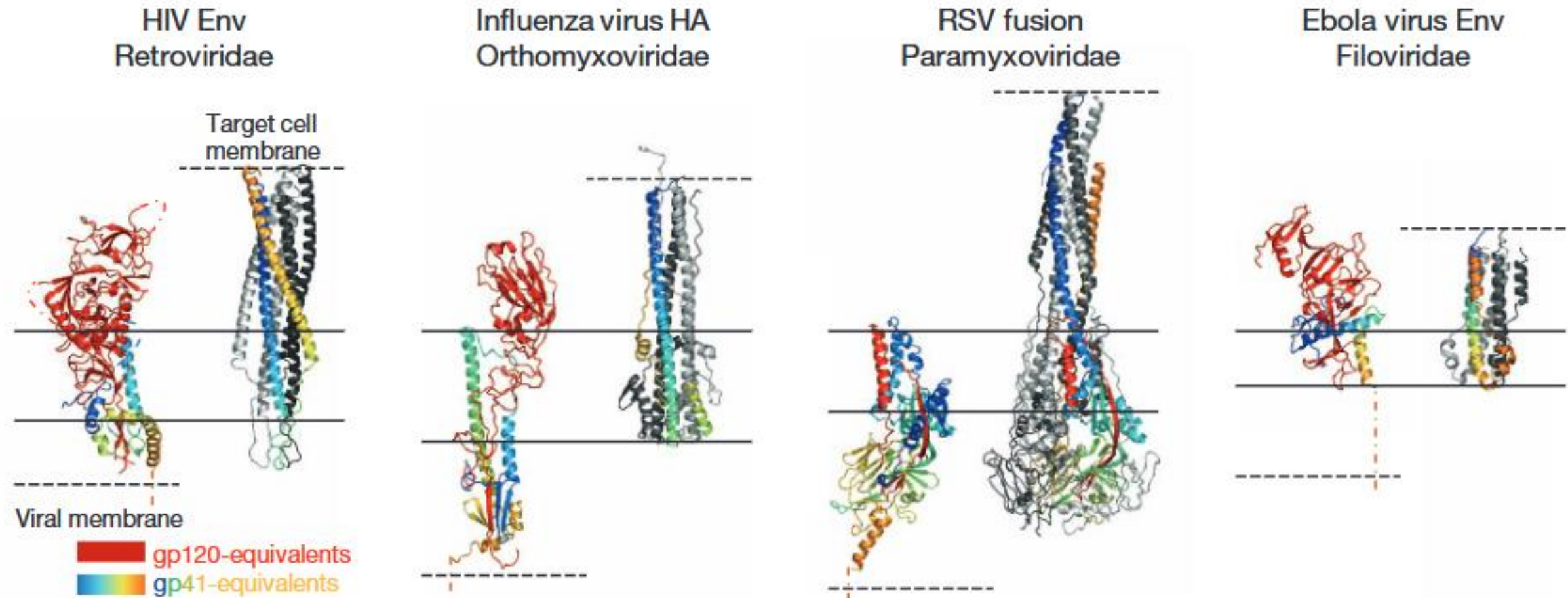
Un autre fait à considérer : les protéines de surface virales sont dynamiques, leur forme change si elles se lient au récepteur cellulaire, et déclencher des anticorps contre la forme dite « préfusion » est plus efficace : on s'en est rendu compte avec le VIH

Structure and immune recognition of trimeric pre-fusion HIV-1 Env

Mais cela est vrai aussi pour la grippe, le VRS ...

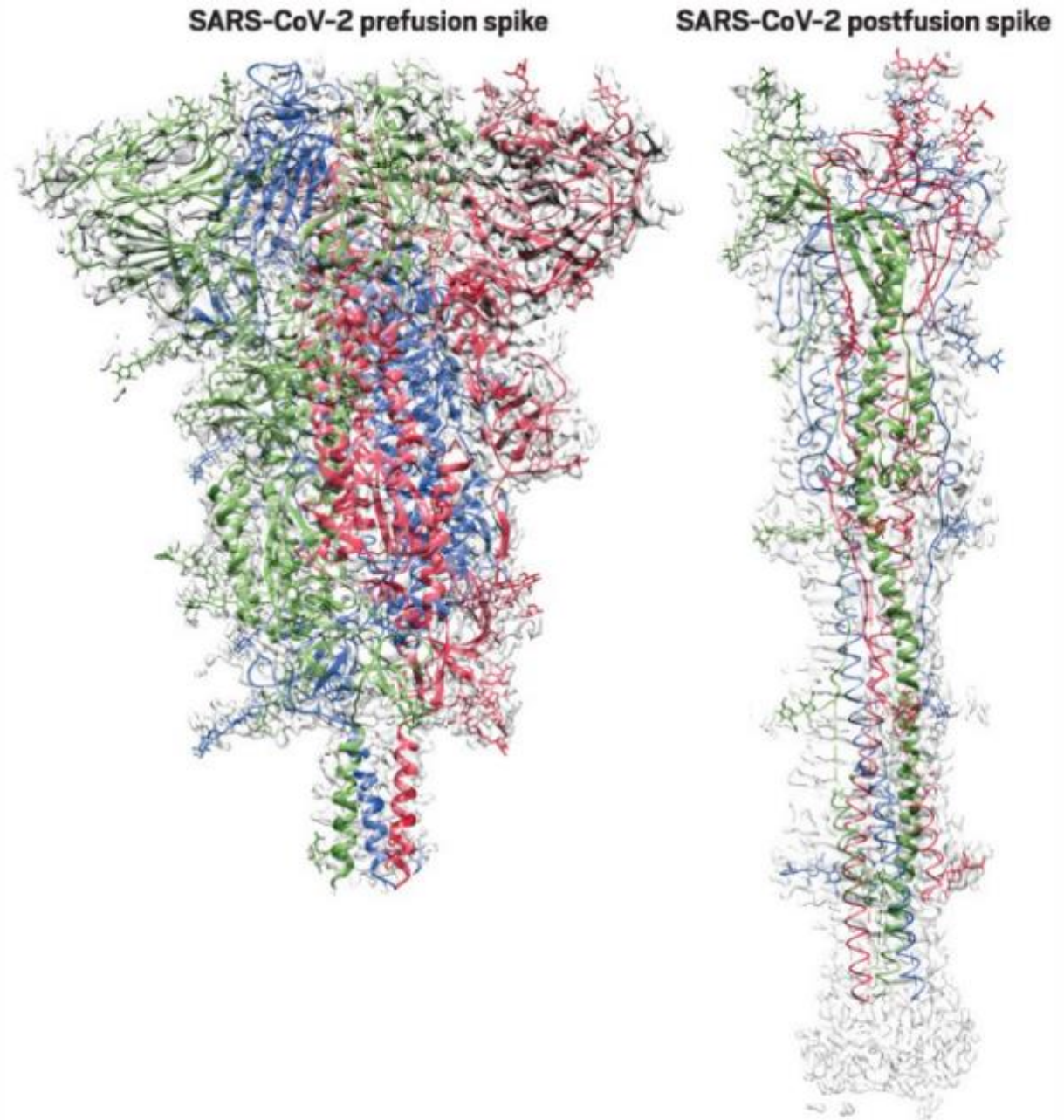
Marie Pancera¹, Tongqing Zhou¹, Aliaksandr Druz¹, Ivelin S. Georgiev¹, Cinque Soto¹, Jason Gorman¹, Jinghe Huang², Priyamvada Acharya¹, Gwo-Yu Chuang¹, Gilad Ofek¹, Guillaume B. E. Stewart-Jones¹, Jonathan Stuckey¹, Robert T. Bailer¹, M. Gordon Joyce¹, Mark K. Louder¹, Nancy Tumba³, Yongping Yang¹, Baoshan Zhang¹, Myron S. Cohen⁴, Barton F. Haynes⁵, John R. Mascola¹, Lynn Morris^{3,6,7}, James B. Munro⁸, Scott C. Blanchard⁹, Walther Mothes⁸, Mark Connors² & Peter D. Kwong¹

a Pre-fusion versus post-fusion conformations



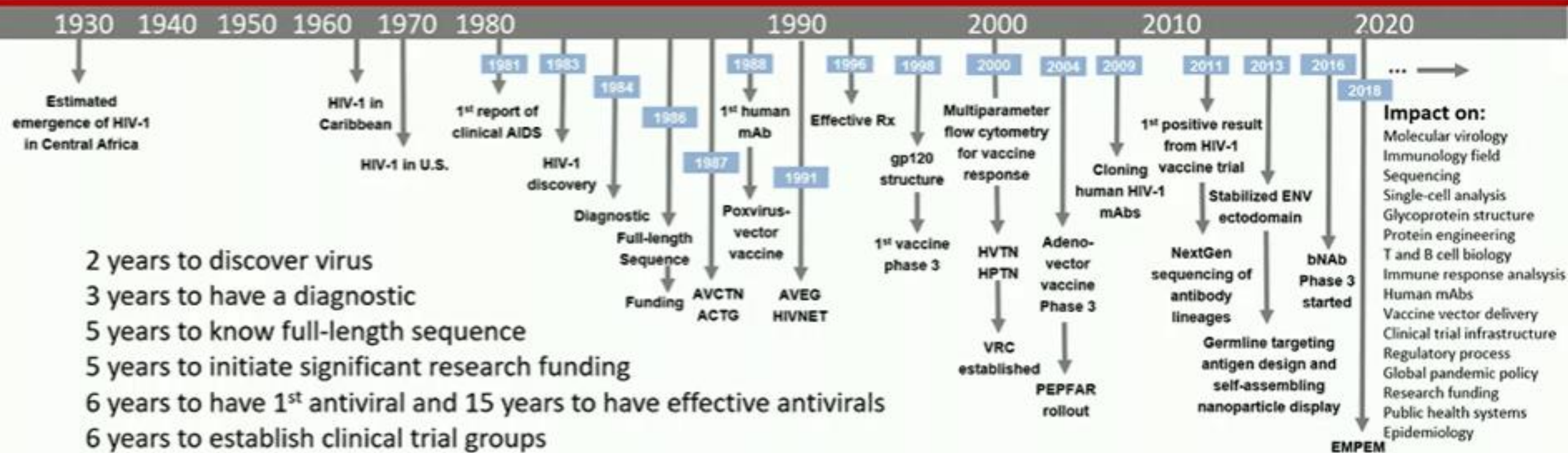
Spike de SARS-CoV-2

Et bien sûr le SARS-CoV-2 : les formes pré- et post-fusion de spike sont très différentes



Credit: Bing Chen

EMERGENCE AND RESPONSE TO HIV AND AIDS

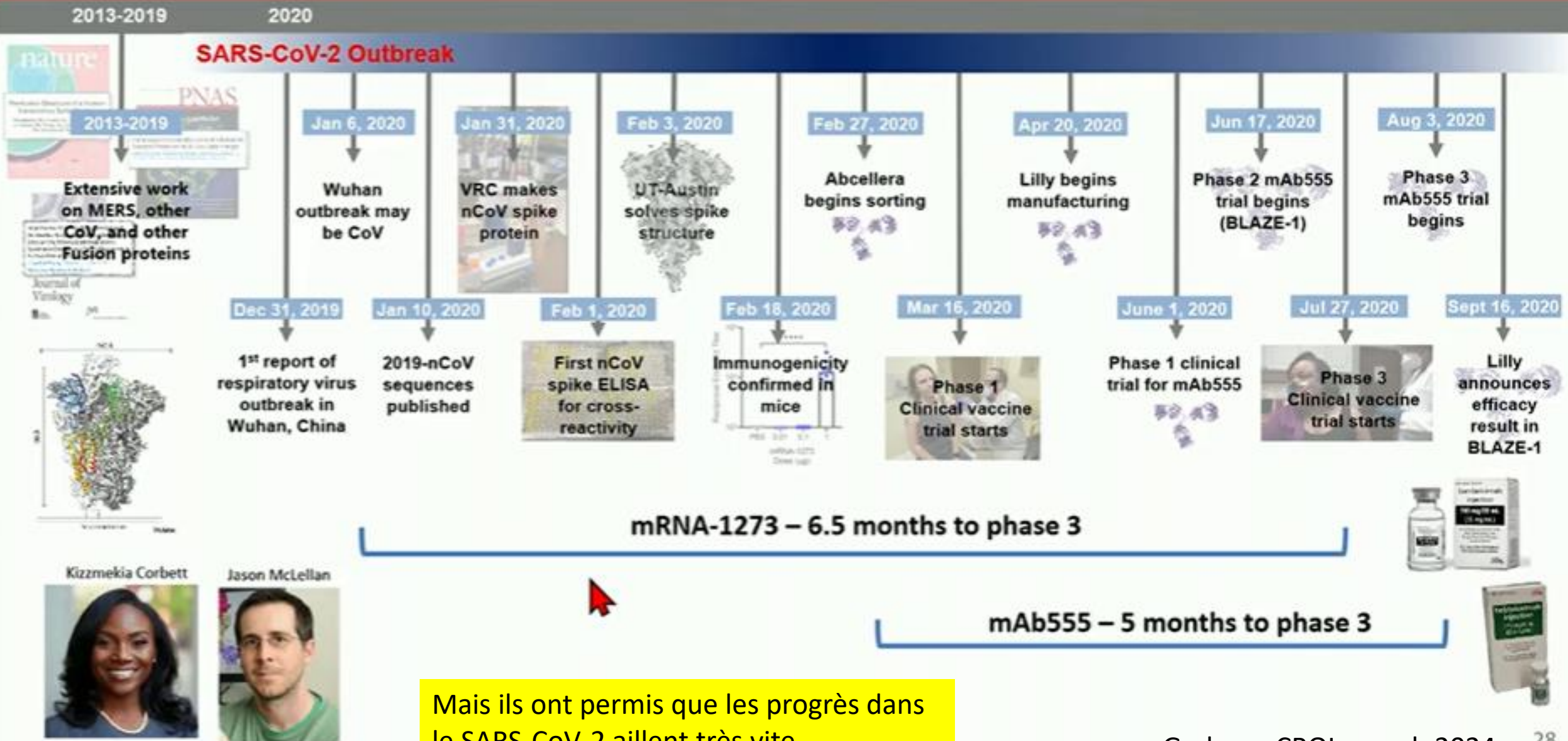


- 2 years to discover virus
- 3 years to have a diagnostic
- 5 years to know full-length sequence
- 5 years to initiate significant research funding
- 6 years to have 1st antiviral and 15 years to have effective antivirals
- 6 years to establish clinical trial groups
- 7 years after effective ARVs to deploy internationally
- 7 years to isolate 1st human mAb
- 17 years to know gp120 core structure
- 17 years to initiate 1st phase 3 vaccine trial
- 27 years to clone broad, potent human mAbs
- 35 years to initiate 1st phase 3 study of passive antibody

~559,000 HIV/AIDS publications in PubMed

Les progrès dans le VIH ont été lents ...

COVID-19 VACCINE & MAB DEVELOPMENT



Mais ils ont permis que les progrès dans le SARS-CoV-2 aillent très vite

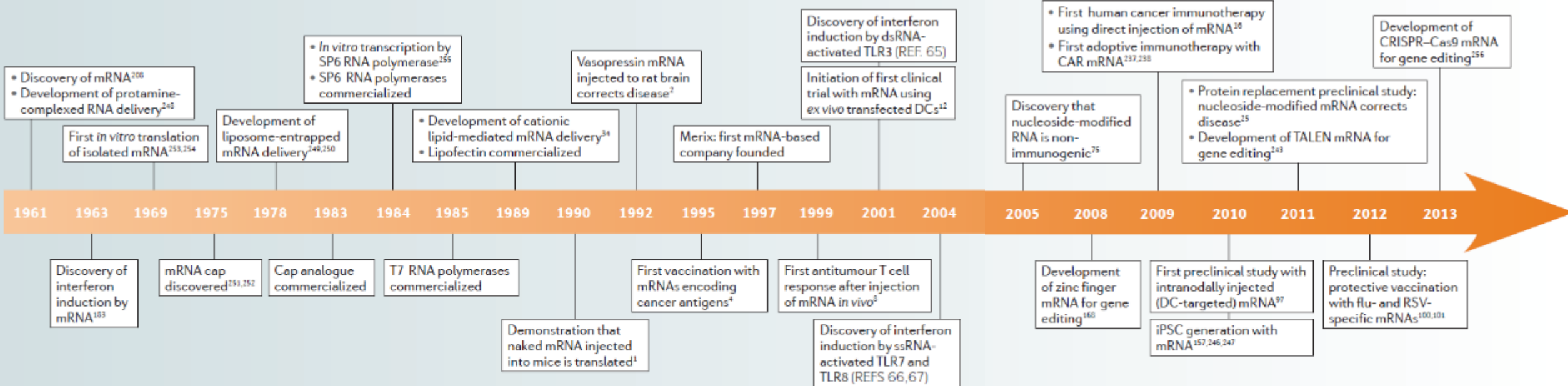
mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs

Ugur Sahin^{1,2}, Katalin Karikó^{2,3} and Özlem Türeci¹

2014

La recherche sur l'ARN a été elle-même une recherche du temps long ...

Timeline | Key discoveries and advances in the development of mRNA as a drug technology

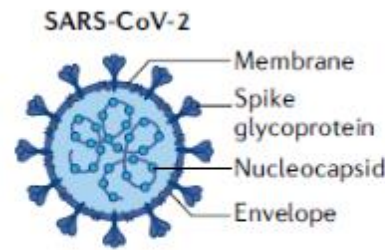


CAR, chimeric antigen receptor; Cas9, CRISPR-associated protein 9; CRISPR, clustered regularly interspaced short palindromic repeat; DC, dendritic cell; dsRNA, double-stranded RNA; iPSC, induced pluripotent stem cell; RSV, respiratory syncytial virus; ssRNA, single-stranded RNA; TALEN, transcription activator-like effector nuclease; TLR, Toll-like receptor.

Avant la Covid, de nombreux pathogènes faisaient l'objet de recherches pour un vaccin ARN

mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation

Namit Chaudhary¹, Drew Weissman² and Kathryn A. Whitehead^{1,3}



SARS-CoV-2

Membrane

Spike glycoprotein

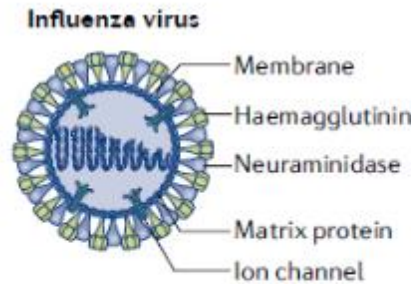
Nucleocapsid

Envelope

Spike protein, spike protein receptor-binding domain

Emerging variants²⁵²

Multivalent booster⁵, pancoronavirus vaccine²¹²



Influenza virus

Membrane

Haemagglutinin

Neuraminidase

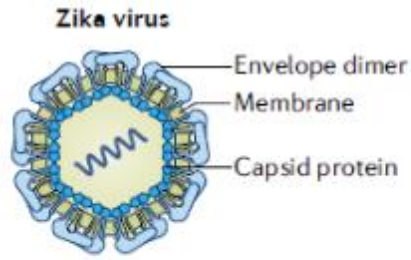
Matrix protein

Ion channel

Haemagglutinin, neuraminidase, nucleoprotein, ion channel

New strains²⁵³, annual vaccine modification

Universal vaccine¹⁴⁹, mosaic vaccine targeting multiple conserved regions⁷



Zika virus

Envelope dimer

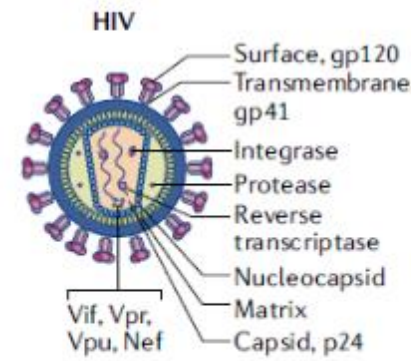
Membrane

Capsid protein

prM-E

Neuromalformations during pregnancy²⁵⁵, antibody-dependent enhancement¹⁵⁶

Maternal vaccination²²⁵, vaccine encoding monoclonal antibody¹⁵⁷



HIV

Surface, gp120

Transmembrane, gp41

Integrase

Protease

Reverse transcriptase

Nucleocapsid

Matrix

Capsid, p24

Vif, Vpr, Vpu, Nef

env

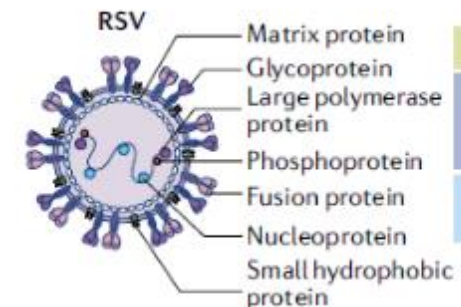
pol

gag

Conserved regions of surface glycoproteins

Rapid mutations²⁵⁶, proteoglycan shielding critical epitopes²⁵⁷

Broadly neutralizing antibodies¹⁶⁹



RSV

Matrix protein

Glycoprotein

Large polymerase protein

Phosphoprotein

Fusion protein

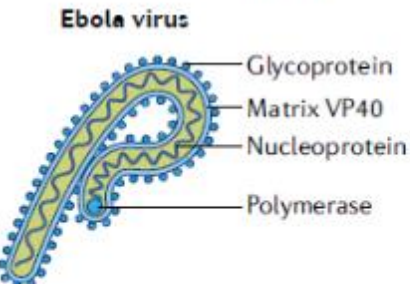
Nucleoprotein

Small hydrophobic protein

Fusion protein

VAED¹⁷³, no approved vaccine, multiple late-stage clinical trial failures¹⁷⁴

Target prefusion F conformation for neutralizing antibodies¹⁷⁹



Ebola virus

Glycoprotein

Matrix VP40

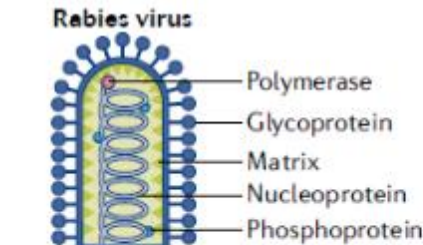
Nucleoprotein

Polymerase

Glycoprotein

Current FDA-approved vaccine requires -80 °C storage²⁵⁴, no mRNA vaccine in clinical development

Thermostable vaccine



Rabies virus

Polymerase

Glycoprotein

Matrix

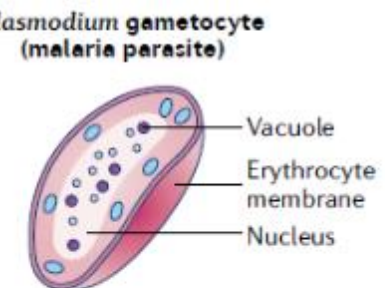
Nucleoprotein

Phosphoprotein

Glycoprotein

Near 100% fatality after infection, setbacks in clinical trials¹⁸⁸

Optimization of delivery vehicles



Plasmodium gametocyte (malaria parasite)

Vacuole

Erythrocyte membrane

Nucleus

PMIF, PfGARP

Lack of surface antigens, complex life-cycle of parasite²⁵⁸

Target infected cells¹⁹³, prevent immune evasion¹⁹²

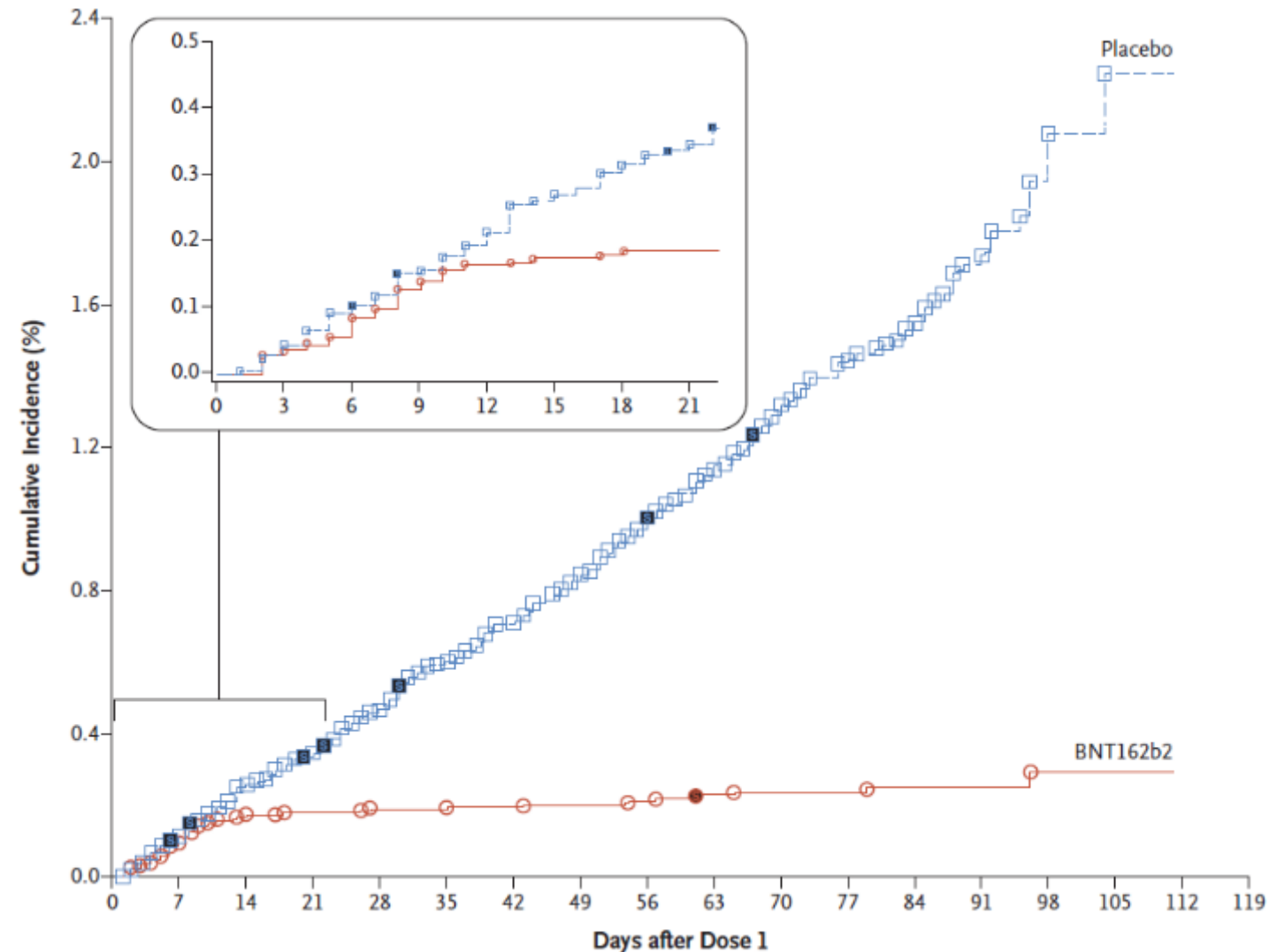
Targets Challenges Strategies

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., Judith Absalon, M.D., Alejandra Gurtman, M.D., Stephen Lockhart, D.M., John L. Perez, M.D., Gonzalo Pérez Marc, M.D., Edson D. Moreira, M.D., Cristiano Zerbini, M.D., Ruth Bailey, B.Sc., Kena A. Swanson, Ph.D., Satrajit Roychoudhury, Ph.D., Kenneth Koury, Ph.D., Ping Li, Ph.D., Warren V. Kalina, Ph.D., David Cooper, Ph.D., Robert W. Frenc, Jr., M.D., Laura L. Hammitt, M.D., Özlem Türeci, M.D., Haylene Nell, M.D., Axel Schaefer, M.D., Serhat Ünal, M.D., Dina B. Tresnan, D.V.M., Ph.D., Susan Mather, M.D., Philip R. Dormitzer, M.D., Ph.D., Uğur Şahin, M.D., Kathrin U. Jansen, Ph.D., and William C. Gruber, M.D., for the C4591001 Clinical Trial Group*

Mais la Covid va concentrer les recherches en termes de vaccin et déboucher sur des succès majeurs et rapides

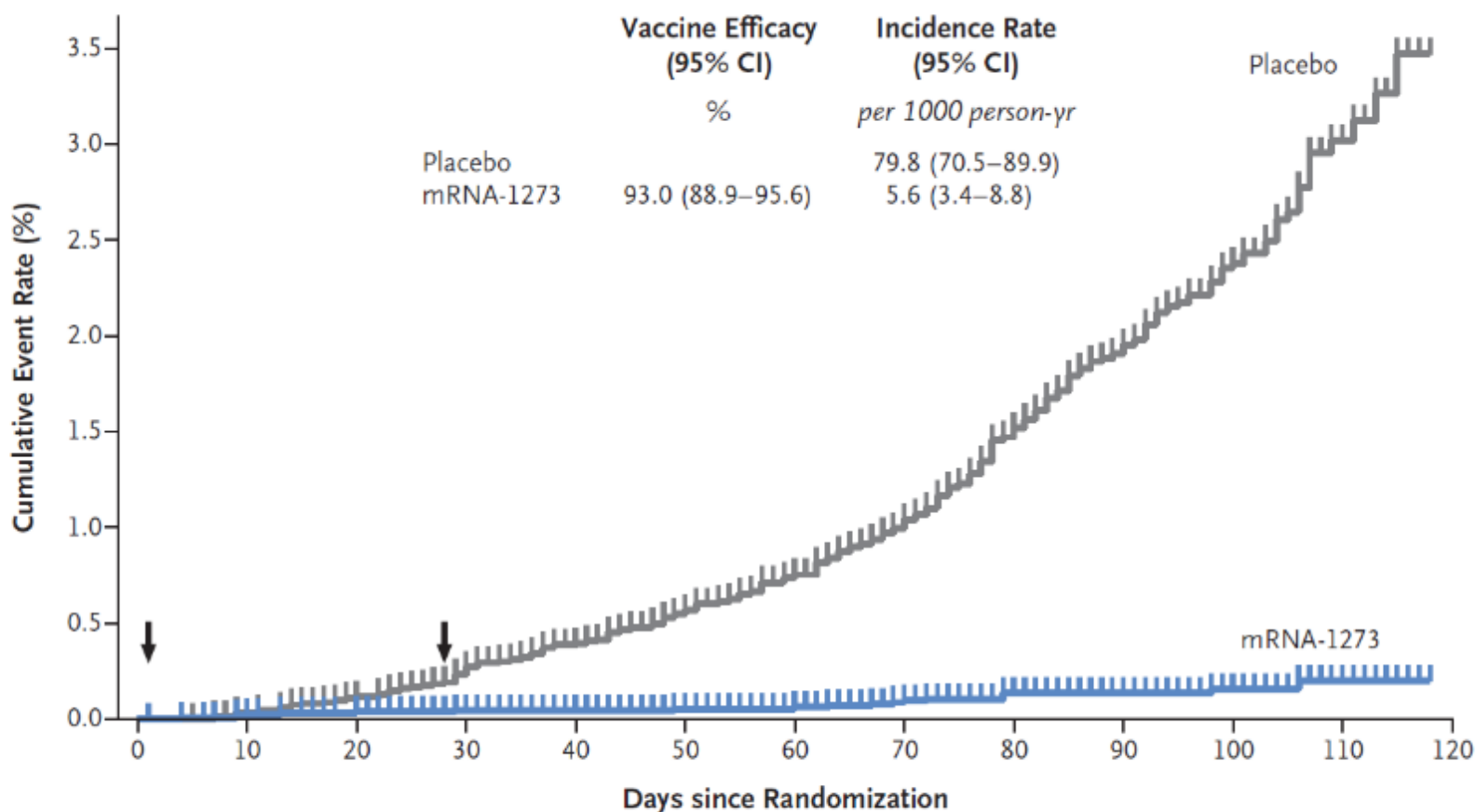


ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, D. Diemert, S.A. Spector, N. Rouphael, C.B. Creech, J. McGettigan, S. Khetan, N. Segall, J. Solis, A. Brosz, C. Fierro, H. Schwartz, K. Neuzil, L. Corey, P. Gilbert, H. Janes, D. Follmann, M. Marovich, J. Mascola, L. Polakowski, J. Ledgerwood, B.S. Graham, H. Bennett, R. Pajon, C. Knightly, B. Leav, W. Deng, H. Zhou, S. Han, M. Ivarsson, J. Miller, and T. Zaks, for the COVE Study Group*

B Modified Intention-to-Treat Analysis



No. at Risk

Placebo	14,598	14,590	14,567	14,515	13,806	12,352	12,694	11,450	9736	6729	4067	1200	0
mRNA-1273	14,550	14,543	14,532	14,504	13,825	13,398	12,791	11,573	9911	6871	4179	1238	0

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK

Meryl Voysey*, Sue Ann Costa Clemens*, Shuhir A Madhi*, Lily Y Wee*, Pedro M Falegaot*, Parvinder K Aley, Brian Angus, Vicky L Baillie, Shaun L Bernabes, Qasim E Bhorat, Sagida Bibi, Carmen Briner, Paola Cicconi, Andrea M Collins, Rachel Colin-Jones, Clare L Cutland, Thomas C Darton, Keertan Dheeda, Christopher J A Duncan, Katherine R W Emery, Katie J Ewer, Lee Fairlie, Saul N Faust, Shuo Feng, Daniela M Ferreira, Adam Finn, Anna L Goodman, Catherine M Green, Christopher A Green, Paul T Heath, Catherine Hill, Helen HRI, Ian Hirsch, Suzanne H C Hodgson, Alane Inu, Susan Jackson, Daniel Jenkins, Larina C D Joe, Simon Kenridge, Anthony Roen, Gaurav Kwarra, Rajala I azanus, Alison M Lawrie, Alice Lellatt, Vincenzo Libri, Patrick J Lillie, Raburn Mallory, Ana V A Mendes, Evaine P Milan, Angela M Minassian, Nastak McGregor, Hazel Morrison, Yama F Mujadidi, Anusha Nana, Peter J O'Reilly, Sherman D Padayachee, Ana Pittella, Emma Plested, Katrina M Pollock, Maheshi N Ramasamy, Sarah Bhead, Alexandre V Schwarzbald, Nisha Singh, Andrew Smith, Rina Song, Matthew D Srope, Eduardo Sprinz, Rebecca K Sutherland, Richard Tarrant, Emma C Thomson, M Estée Tokik, Mark Toshner, David P J Turner, Johan Vekemans, Tonya L Viljoana, Marion E E Watson, Christopher J Williams, Alexander D Douglas*, Adrian V S Hill*, Teresa Lamb*, Sarah C Gilbert*, Andrew J Pollard* on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group

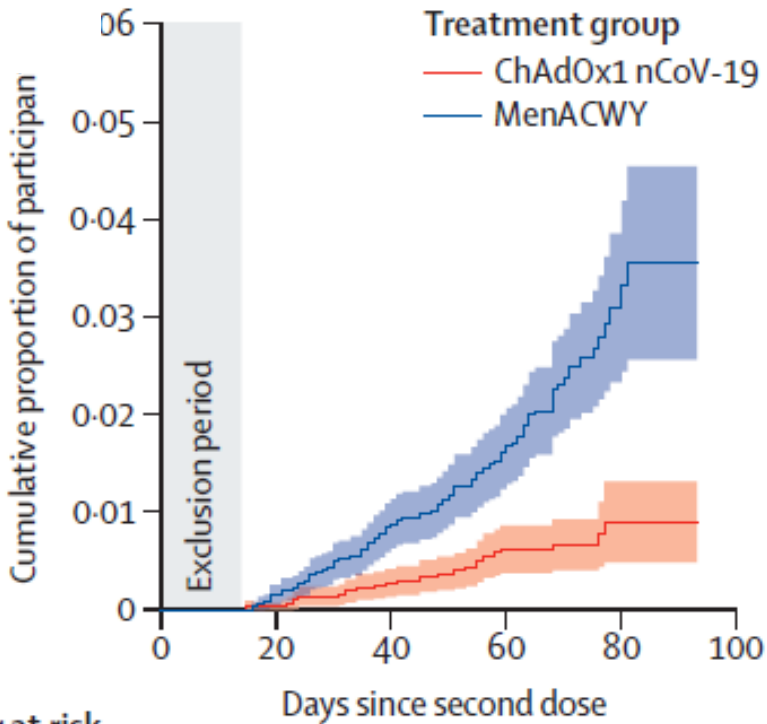


Phase 3 AstraZeneca

8/12/2020

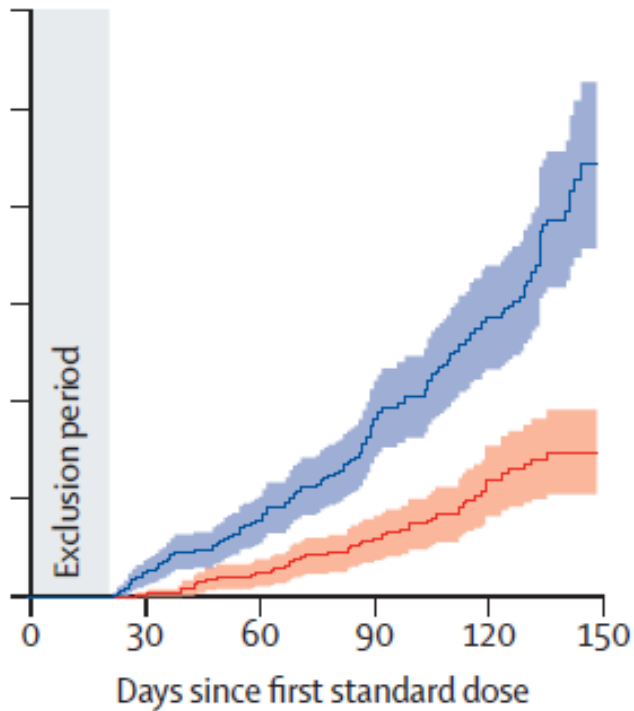
Le vaccin Covid basé sur l'adénovirus d'AZ ne ciblait pas la protéine en forme pré-fusion, ce qui peut expliquer sa moindre efficacité

Primary efficacy analysis: SD/SD or LD/SD vaccination



Number at risk (number censored)						
ChAdOx1 nCoV-19	5807 (0)	5639 (189)	4779 (1162)	3181 (2620)	499 (5300)	0 (5777)
MenACWY	5829 (0)	5657 (182)	4765 (1164)	3146 (2636)	435 (5322)	0 (5728)

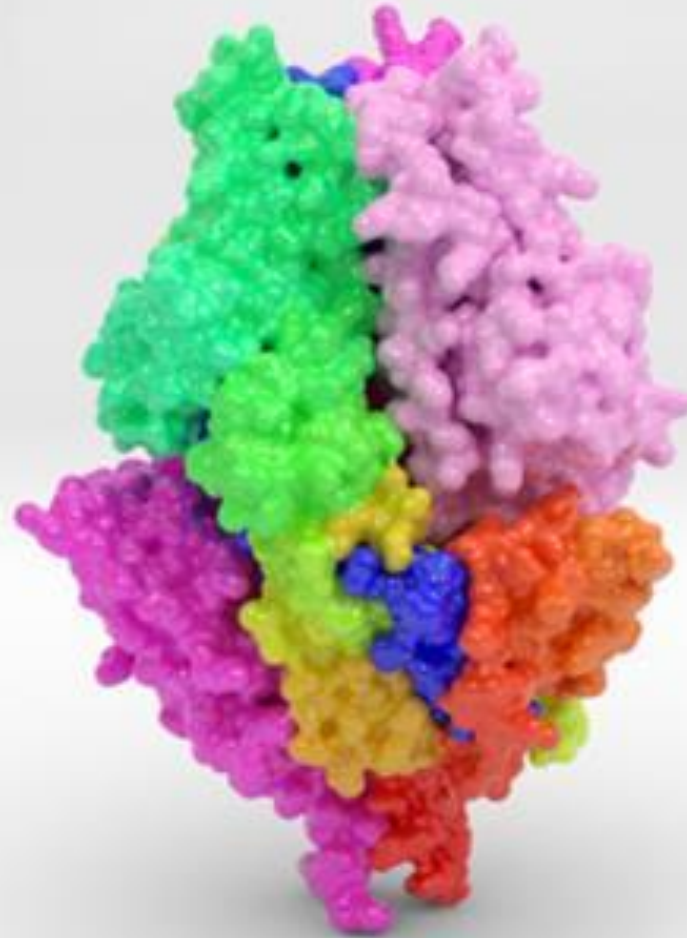
Secondary efficacy analysis: first standard dose



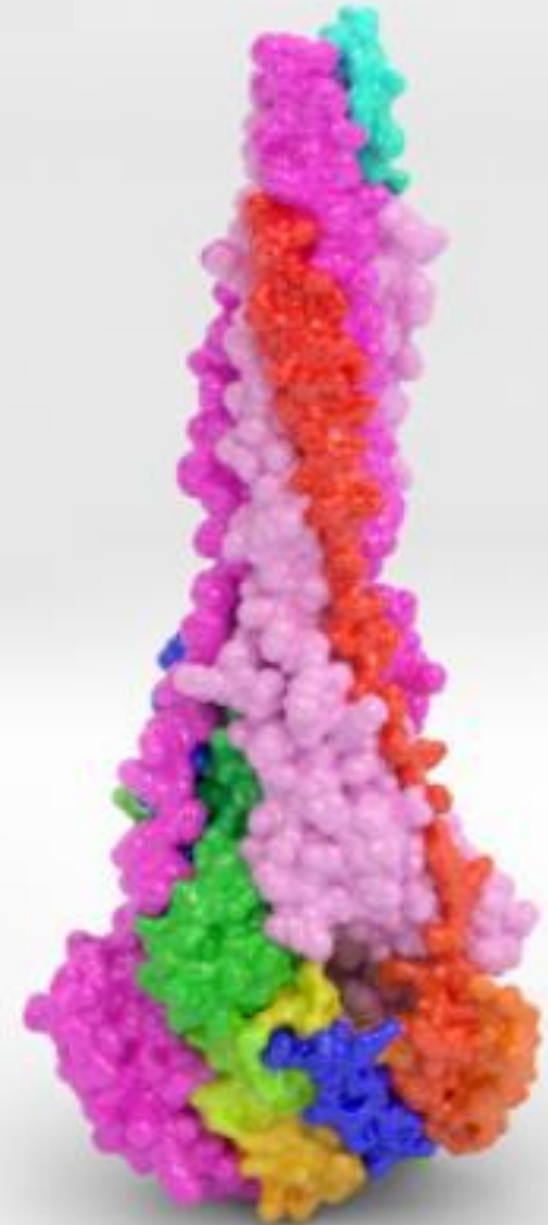
6307 (0)	5732 (645)	4857 (1443)	3681 (2636)	2490 (3811)	0 (6256)
6297 (0)	5718 (639)	4836 (1424)	3652 (2599)	2452 (3760)	0 (6156)

Glycoprotein de fusion F du VRS

Le VRS a lui aussi une protéine de fusion aux
cellules très dynamique en terme de conformation
Et les anticorps anti-préfusion sont plus efficaces
On l'a compris grâce au VIH et au SARS-CoV-2



Prefusion



Postfusion

Arexvy® chez l'adulte (protéique adjuvanté)

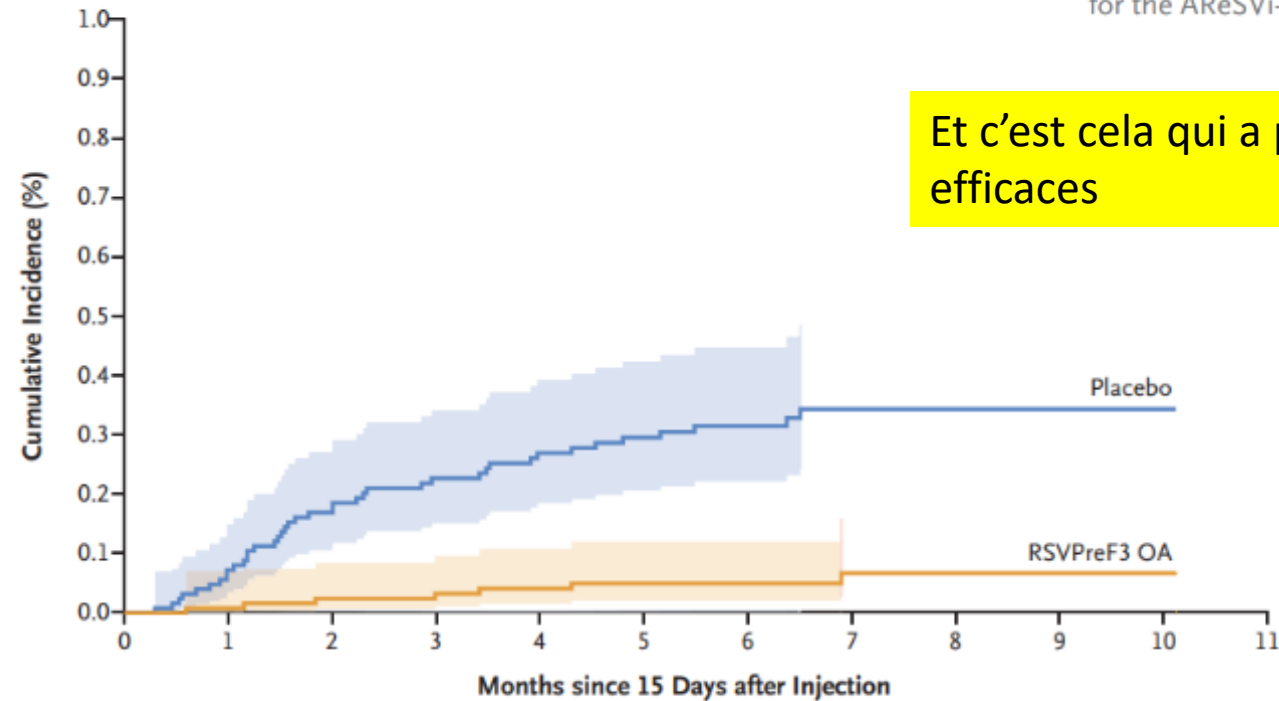
ORIGINAL ARTICLE

Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults

A. Papi, M.G. Ison, J.M. Langley, D.-G. Lee, I. Leroux-Roels, F. Martinon-Torres, T.F. Schwarz, R.N. van Zyl-Smit, L. Campora, N. Dezutter, N. de Schrevel, L. Fissette, M.-P. David, M. Van der Wielen, L. Kostanyan, and V. Hulstrøm, for the AReSVi-006 Study Group*

Et c'est cela qui a permis des vaccins anti-VRS efficaces

A RSV-Related Lower Respiratory Tract Disease



No. at Risk

Placebo	12,494	12,403	12,290	11,887	11,640	11,022	8291	5464	2709	559	2	0
RSVPreF3 OA	12,466	12,392	12,286	11,892	11,655	11,046	8320	5495	2727	571	2	0

**Cumulative No.
of Cases**

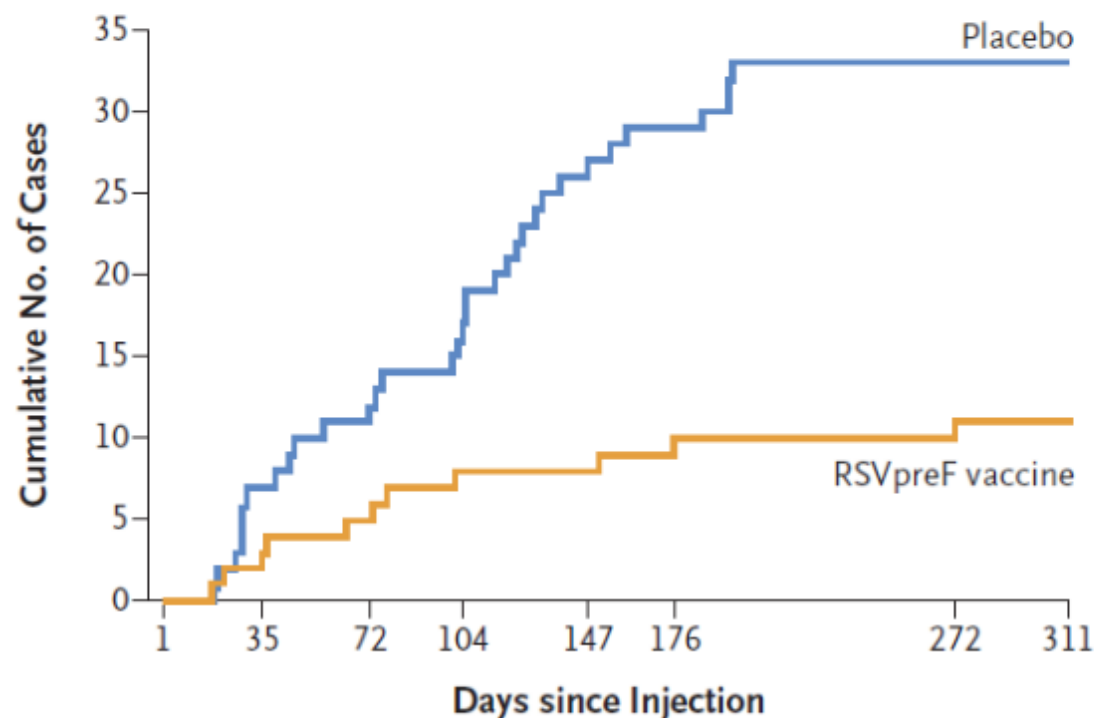
Placebo	0	9	21	28	33	36	38	40	40	40	40	40
RSVPreF3 OA	0	1	3	4	5	6	6	7	7	7	7	7

Abrysvo® chez l'adulte (protéique non adjuvanté)

Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults

E.E. Walsh, G. Pérez Marc, A.M. Zareba, A.R. Falsey, Q. Jiang, M. Patton, F.P. Polack, C. Llapur, P.A. Doreski, K. Ilangovan, M. Rämet, Y. Fukushima, N. Hussen, L.J. Bont, J. Cardona, E. DeHaan, G. Castillo Villa, M. Ingilizova, D. Eiras, T. Mikati, R.N. Shah, K. Schneider, D. Cooper, K. Koury, M.-M. Lino, A.S. Anderson, K.U. Jansen, K.A. Swanson, A. Gurtman, W.C. Gruber, and B. Schmoele-Thoma, for the RENOIR Clinical Trial Group*

A RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness with ≥ 2 Signs or Symptoms



Cumulative No. of Cases

Placebo	0	7	12	17	27	29	33	33
RSVpreF vaccine	0	3	5	8	8	10	11	11

Vaccine Efficacy (96.66% CI)

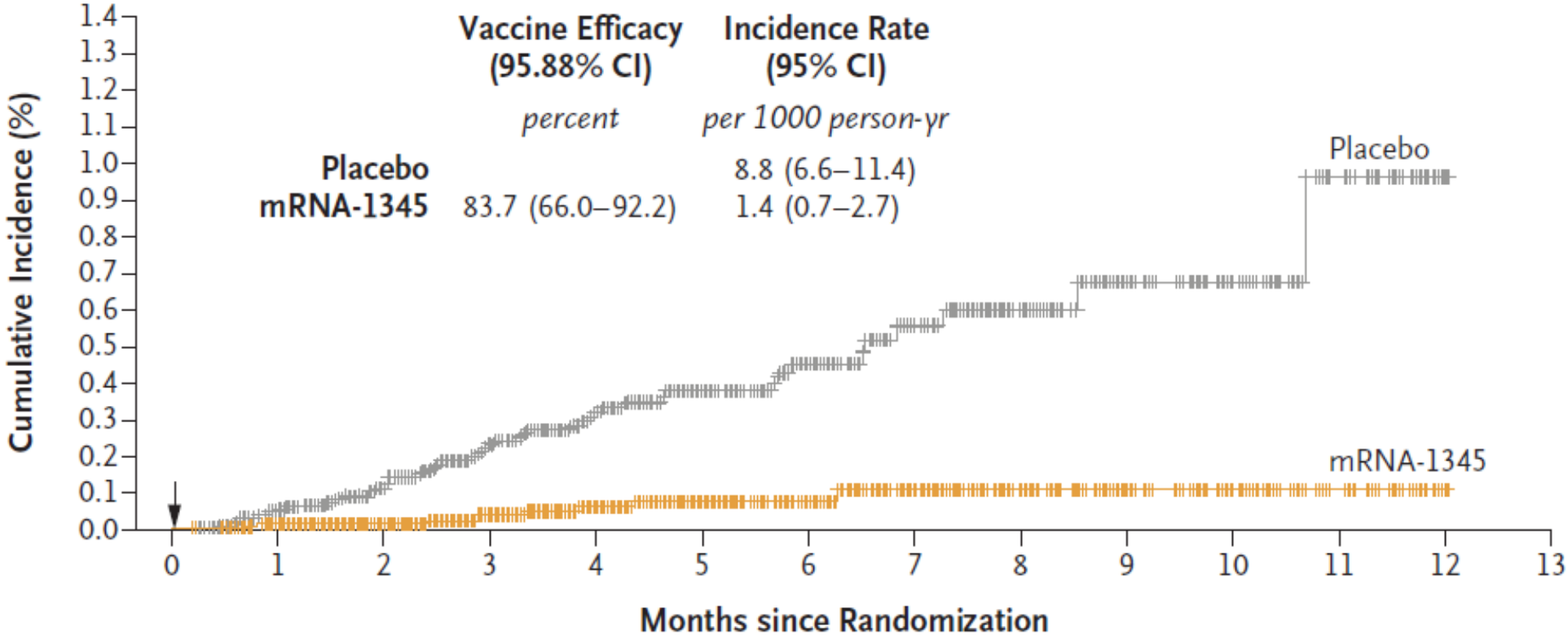
percent

66.7 (28.8–85.8)

Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults

E. Wilson, J. Goswami, A.H. Baqui, P.A. Doreski, G. Perez-Marc, K. Zaman, J. Monroy, C.J.A. Duncan, M. Ujile, M. R  met, L. Pérez-Breva, A.R. Falsey, E.E. Walsh, R. Dhar, L. Wilson, J. Du, P. Ghaswalla, A. Kapoor, L. Lan, S. Mehta, R. Mithani, C.A. Panozzo, A.K. Simorellis, B.J. Kuter, F. Sch  del, W. Huang, C. Reuter, K. Slobod, S.K. Stoszek, C.A. Shaw, J.M. Miller, R. Das, and G.L. Chen, for the ConquerRSV Study Group*

A RSV-Associated Lower Respiratory Tract Disease with ≥ 2 Signs or Symptoms



No. at Risk

Placebo	17,516	17,433	14,735	11,275	7866	5314	3657	2384	1682	1058	629	267	43	0
mRNA-1345	17,572	17,514	14,783	11,293	7892	5333	3648	2389	1694	1062	645	273	47	0

D'où vient-on ?

De la tuberculose

Tuberculose

Vaccin vivant atténué
bactérien

Koch publie l'isolement et la culture du
bacille tuberculeux en 1882

Die Ätiologie der Tuberkulose.¹⁾

(Nach einem in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März 1882
gehaltenen Vortrage.)

Von

Dr. R. Koch,

Regierungsrat im Kaiserl. Gesundheitsamt.

Vaccination anti-tuberculeuse : historique

Les premières tentatives de vaccin sont des échecs

- 1902 : bovo-vaccin de Behring
 - Culture de bacilles pendant 6 ans
puis dessèchement sous vide
 - Échec chez l'animal
 - Déclenche même une forme contagieuse pour l'homme
- « Tauruman » de R. Koch
 - Culture sur milieu glycérimé
 - échec

Bacille (bilié) de Calmette et Guérin

- Obtention

Mais celui-ci sera efficace

- Isolé de lait d'une vache ayant une mastite tuberculeuse
- Culture répétée sur des tranches de pomme de terre cuites dans de la bile de bœuf glycélinée
- Après 35 passages, la souche ne tue plus les animaux
- Après 13 ans et 230 passages, la souche est définitivement atténuée



BACTÉRIOLOGIE. — *Sur quelques propriétés du bacille tuberculeux cultivé sur la bile.* Note de MM. H. CALMETTE et C. GUÉRIN.

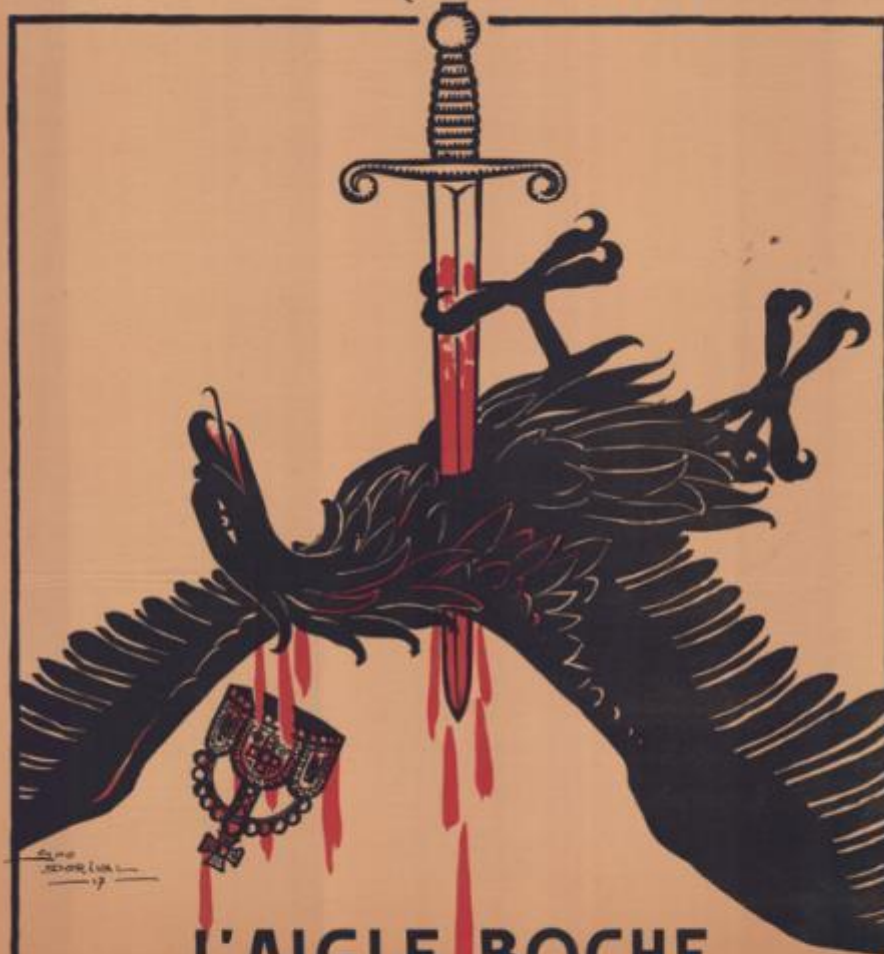


Bacille (bilié) de Calmette et Guérin

I. Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse,
par MM. A. CALMETTE, C. GUÉRIN et B. WEILL-HALLÉ,
avec la collaboration de MM. A. BOQUET et L. NÈGRE, WILBERT,
MARCEL LÉGER, TURPIN.

- Tests en 1921
 - Vaccination de 30 enfants nés dans des familles atteintes
 - Aucun cas observé chez les vaccinés
- 1921-1926 : vaccination de 5000 enfants
 - Mortalité : 1.6% vs 25% (cohorte historique)
 - Avec des polémiques :
 - Les enfants vaccinés sont aussi isolés : accroît l'efficacité
 - La tuberculose n'est pas retrouvée comme cause de décès dans de nombreux cas
 - Lubeck 1929 : erreur de préparation :
 - Vaccination avec un bacille tuberculeux humain isolé récemment
 - 259 enfants, 71 décès, 145 cas de tuberculose chez les survivants

2 FLÉAUX { LE BOCHE
LA TUBERCULOSE



L'AIGLE BOCHE
SERA VAINCU
LA TUBERCULOSE
DOIT L'ÊTRE AUSSI

1918 YSLA

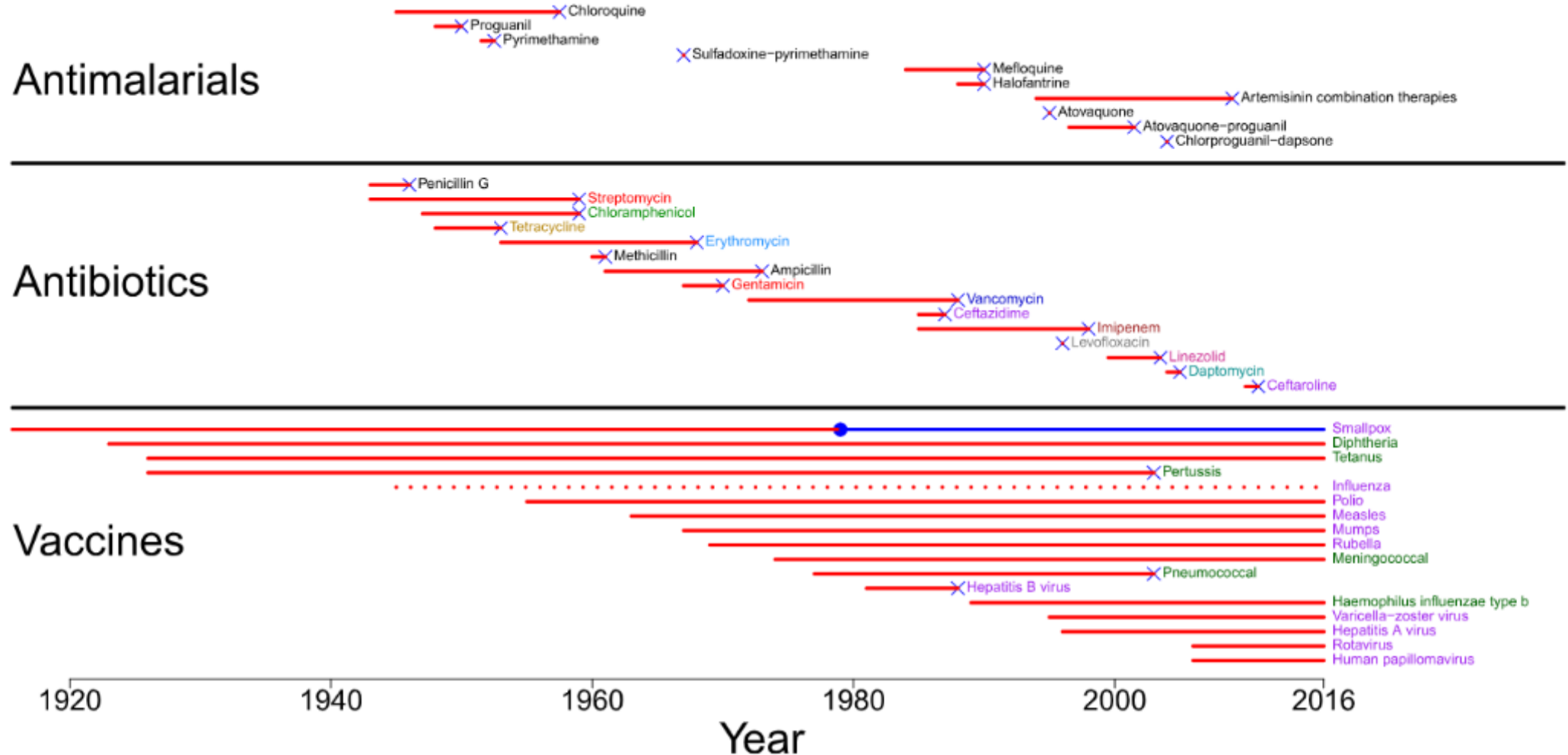
1918 YSLA Affiches "ATLAS"

Commission Américaine de Préservation contre la Tuberculose en France

Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance

David A. Kennedy^{a,1} and Andrew F. Read^a

Les anti-infectieux rencontrent rapidement des résistances ... pas les vaccins



Antimicrobial resistance and the role of vaccines

2018

David E. Bloom^a, Steven Black^b, David Salisbury^c, and Rino Rappuoli^{d,e,1}

Et on découvre de moins en moins d'ATB ... et de plus en plus de vaccins ...

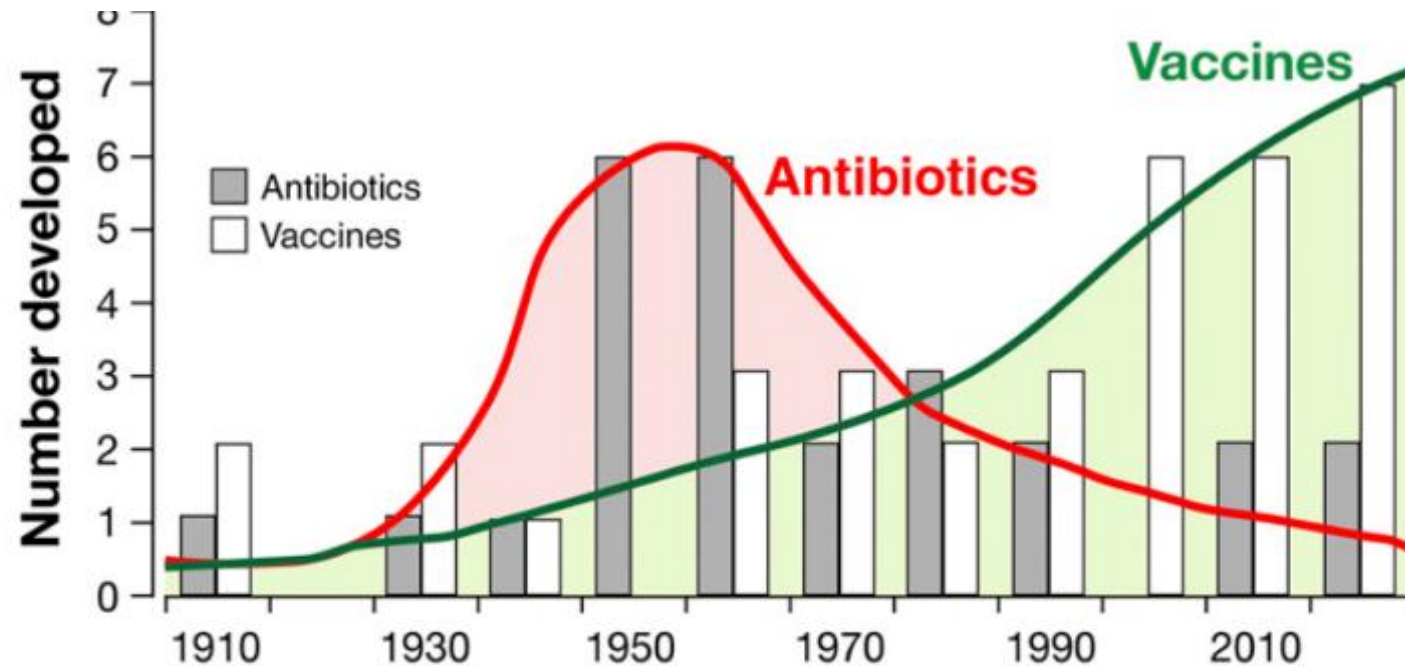


Fig. 4. Vaccines and antibiotics licensed during the last century, showing the golden era of antibiotics in 1950s, the present golden era of vaccines, and the limited pipeline of new antibiotics during the last decades.

De la variole

Vaccins vivants atténués
viraux

Polioméylite

Varicelle

Vecteurs viraux

Rougeole

Dengue

Fièvre jaune

Chikungunya

Coqueluche
cellulaire

Encéphalite
japonaise

De la rage

Vaccins inactivés

Hépatite A

Poliomyélite

D'où vient-on ?

Vaccins ARNm

Des toxines bactériennes

De la tuberculose

Tuberculose

Vaccin vivant atténué
bactérien

Tétanos

Vaccins subunitaires

Pneumocoque

Hépatite B

Diphtérie

Méningocoque

Grippe

HPV

H. influenzae

C. difficile