

Vaccins adultes: Quels apports des nouvelles technologies vaccinales ?

Behazine Combadière, PhD

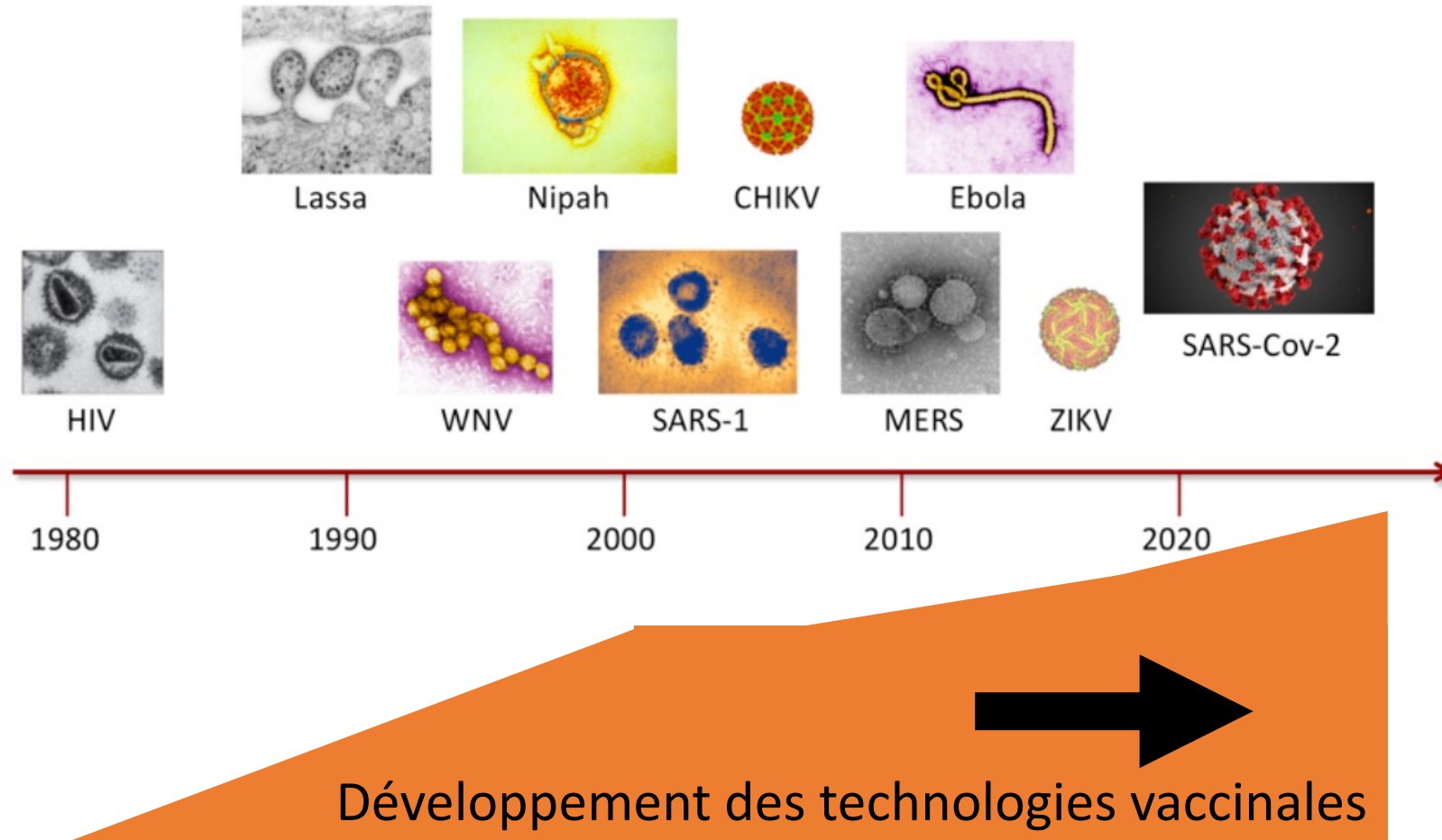
Liens d'intérêt :

Participation à des conférences : Pfizer, GII, GEIG

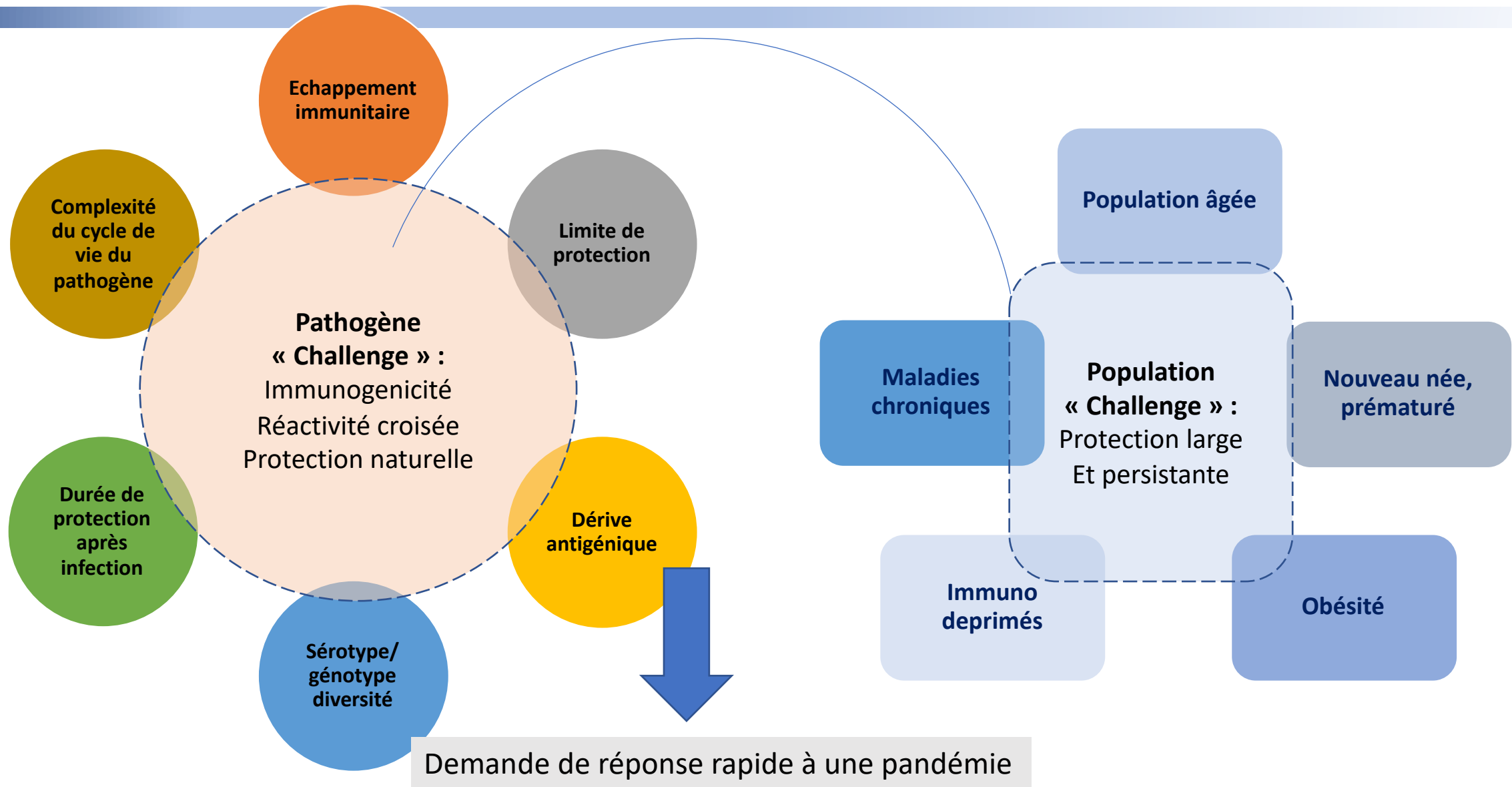
Comités scientifiques : AstraZeneca, Osivax, Sanofi, GII, GEIG

Endémies / Epidémies / Pandémies

Mondialisation, augmentation de la population, voyages, réchauffement climatique



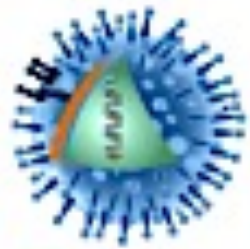
Pathogène et Populations cibles



Histoire vaccinale : Premiers vaccins

Pas de connaissance
du pathogene

Empirique

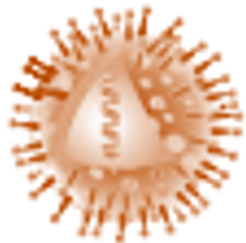


Variolisation
« Jenner »

Variolisation 900
Smallpox vaccine 1796



Non-replicative
inactivation



Replicative Atténuation

Fowl cholera : 1880
Rage : 1885



Fragments
(toxoiide, virus splité)

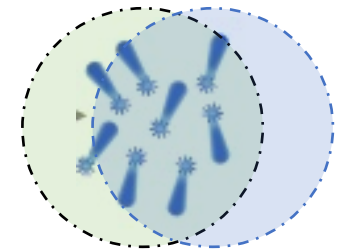
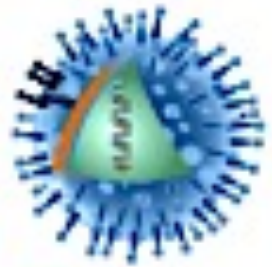
Split influenza vaccine : 1945
Subunit vaccine : acellular pertusis 1992



Protéine purifiée

Histoire vaccinale : Premiers vaccins

« tous inclus » (adjuvant endogene)



Immunogenicit , réactogénicité

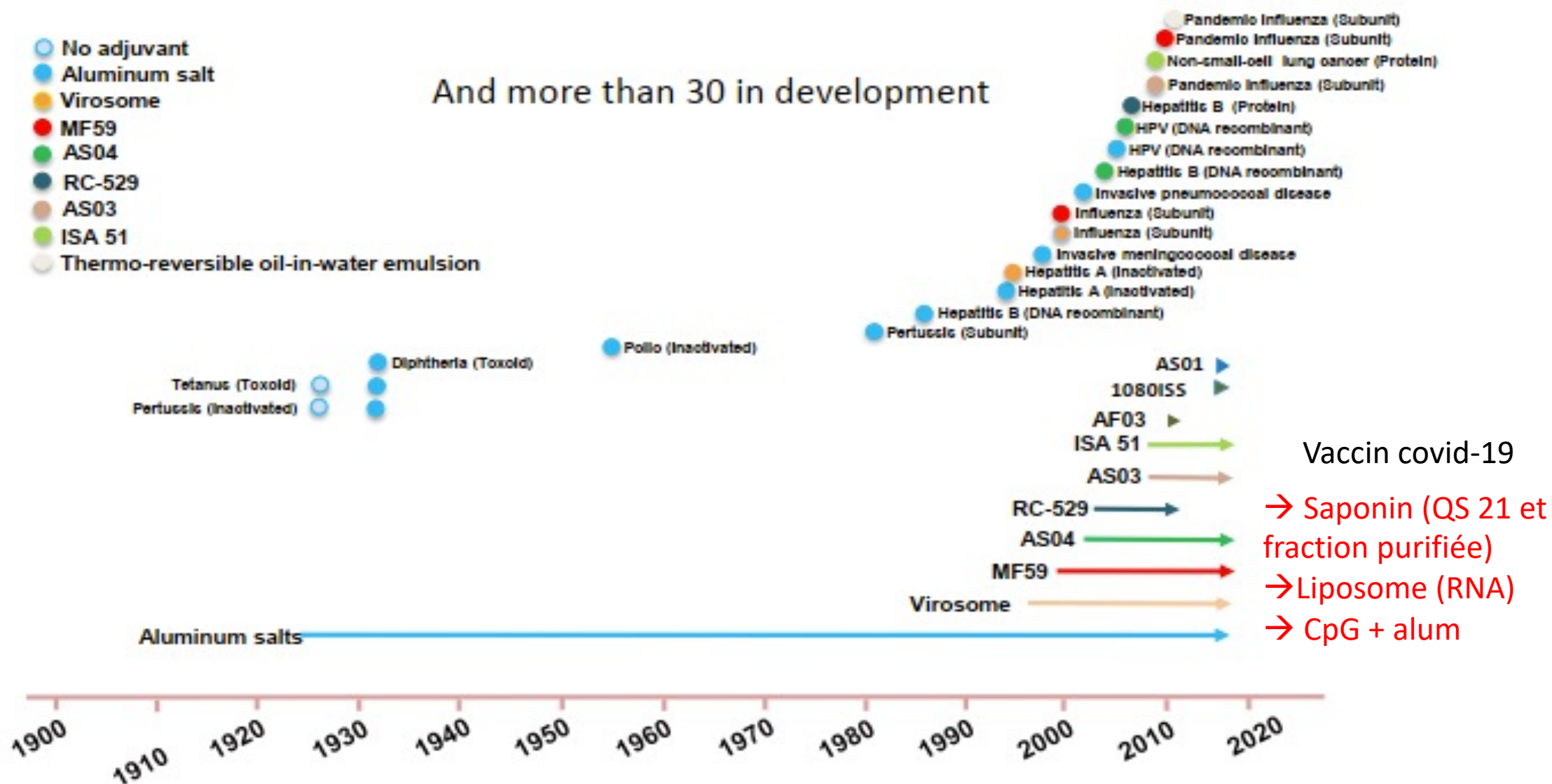
Innocuité, tolérance

Protéine virale
Peptide(s)
Polysaccharide
±
protéine porteuse (exemple: CRM197)

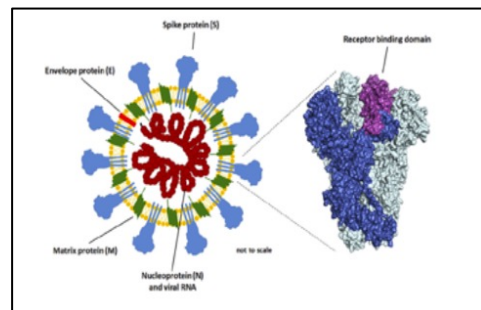
Mono-adjuvant
Combinaison d'adjuvants

Besoin d'adjuvants

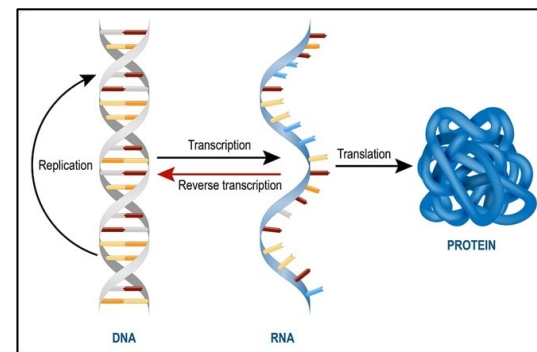
Plateformes technologiques : adjuvants



Plateformes technologiques



Code
génétique

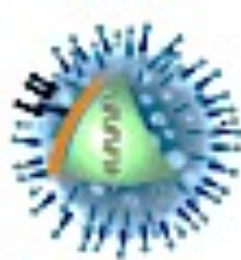


inactivation

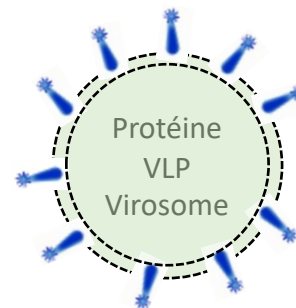
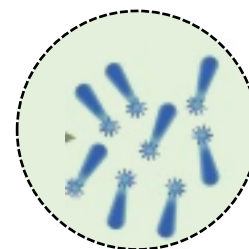


Fragmentation
du pathogène

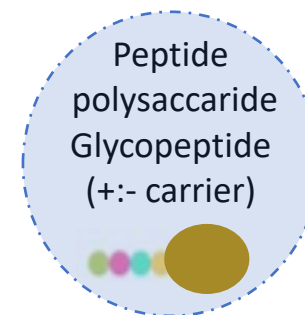
± adjuvants



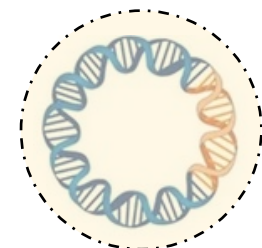
Virus Recombinant
Exemple
Adenovirus, VZV, YF
MVA, rougeole



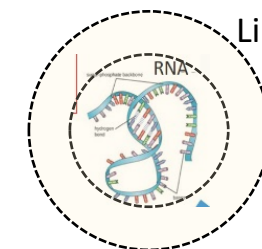
Protéine
VLP
Virosome



Peptide
polysaccharide
Glycopeptide
(+/- carrier)



ADN
Nu ou
Liposome



ARN
Liposome

Efficacité clinique et sécurité :

Influenza, SARS-Cov2

Malaria, HIV, TB, Influenza, Ebola,
Zika, chikunkunia

Pneumo
Meningo

HIV, Cancers
SARS-Cov2

Plateformes technologiques

VIRUS

DNA virus

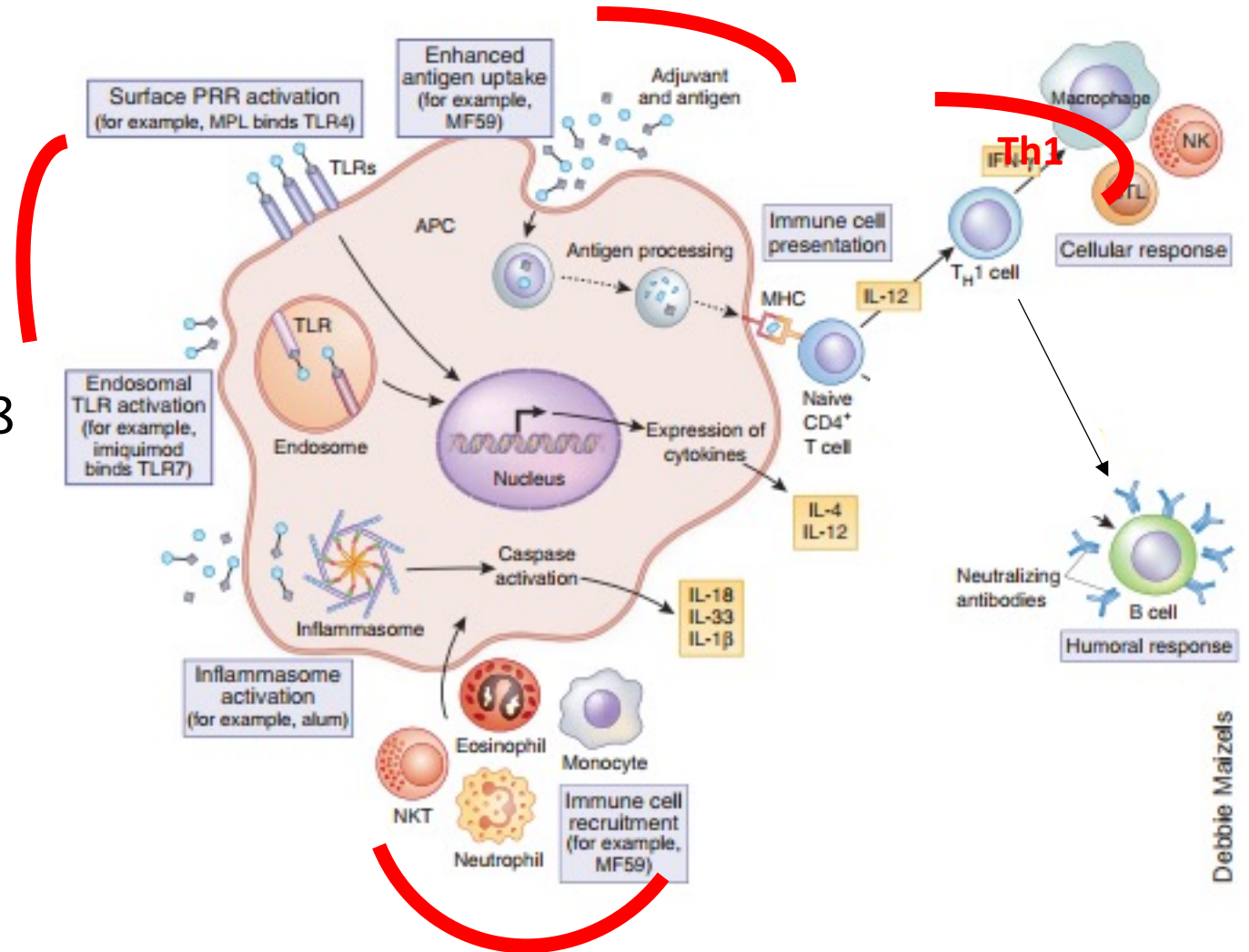
- Poxvirus: Vaccinia, MVA, ALVAC, NYVAC
- Adenovirus (Ad5, Ad26, Ad35, ChAd)
- Adeno-Associated Virus (AAV)
- Herpes virus 1 and 2, VZV, CMV
- HBs particles

RNA virus

- Alphavirus: Venezuelan Equine Encephalitis Virus replicons, Sindbis Virus, Semliki Forest Virus
- Picornavirus: Poliovirus, Mengovirus, Rhinovirus
- Flavivirus: Yellow Fever Virus, Dengue 4
- Negative RNA virus: Measles, VSV, Influenza, Rabies
- Retro-lenti-viruses

Adjuvants incluant les formulations liposomes et particules

- Augmenter l'immunogénicité
- Réponse rapide
- Diminution des doses
- Diminution du nombre d'injection
- Induction de réponses cellulaires T CD8
- Réactivité croisée

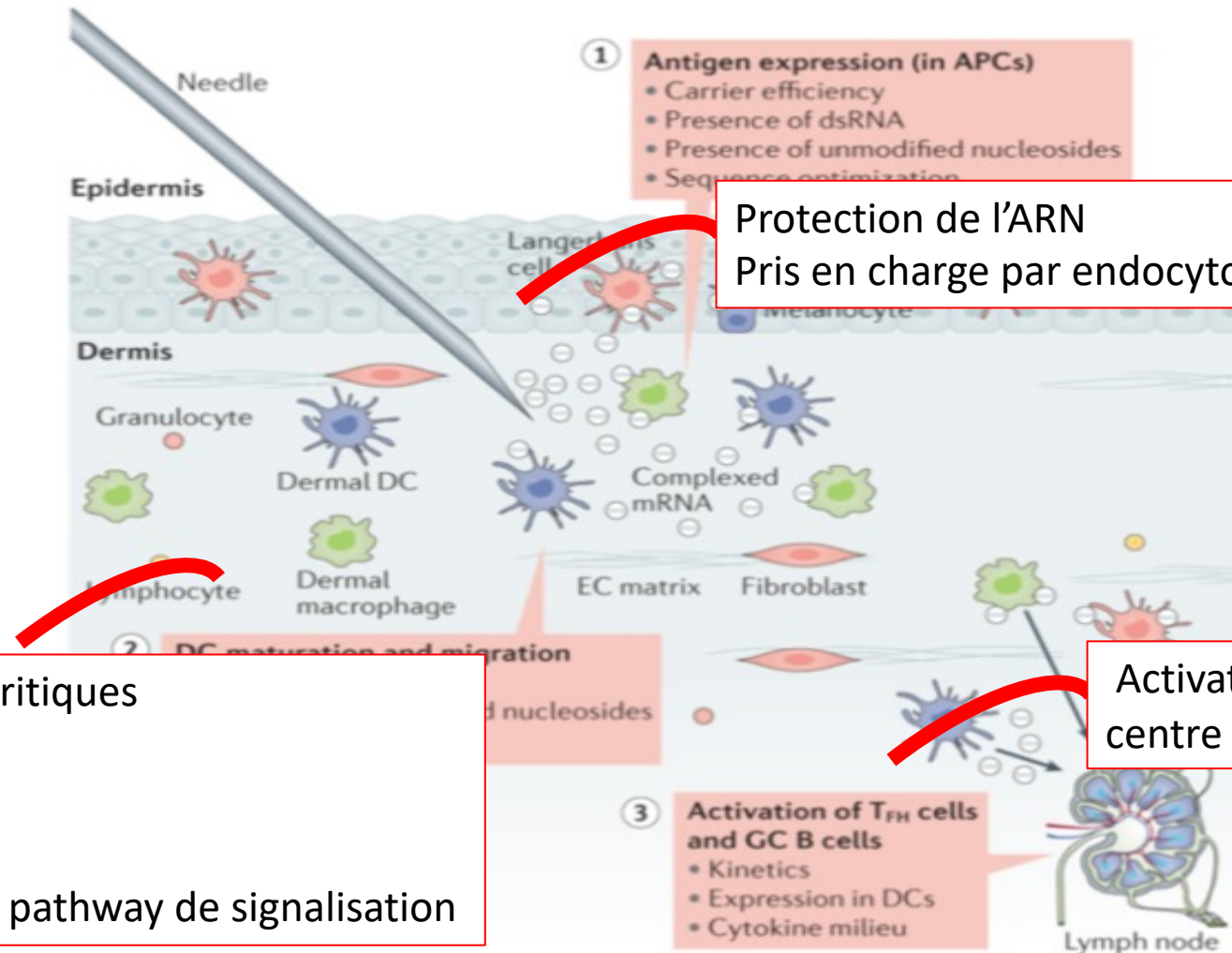
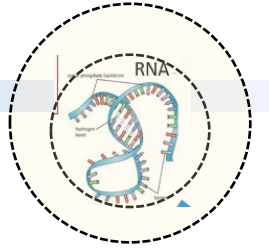


NATURE MEDICINE VOLUME 19 | NUMBER 12 | DECEMBER 2013

Debbie Maizels

Technologies mRNA-liposome : mode d'action

ARN
Liposome

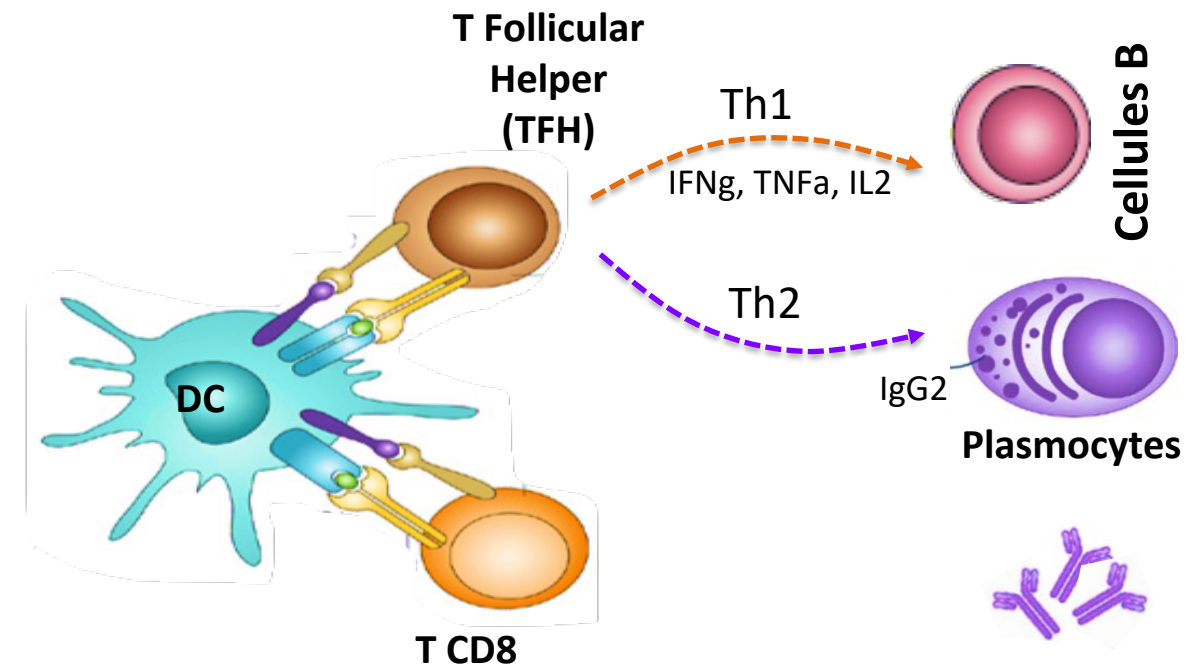


Protection de l'ARN
Pris en charge par endocytose

Maturation de cellules dendritiques
DC de type 1
Activation des monocytes
Neutrophiles
→ Favorise les réponses IFN pathway de signalisation

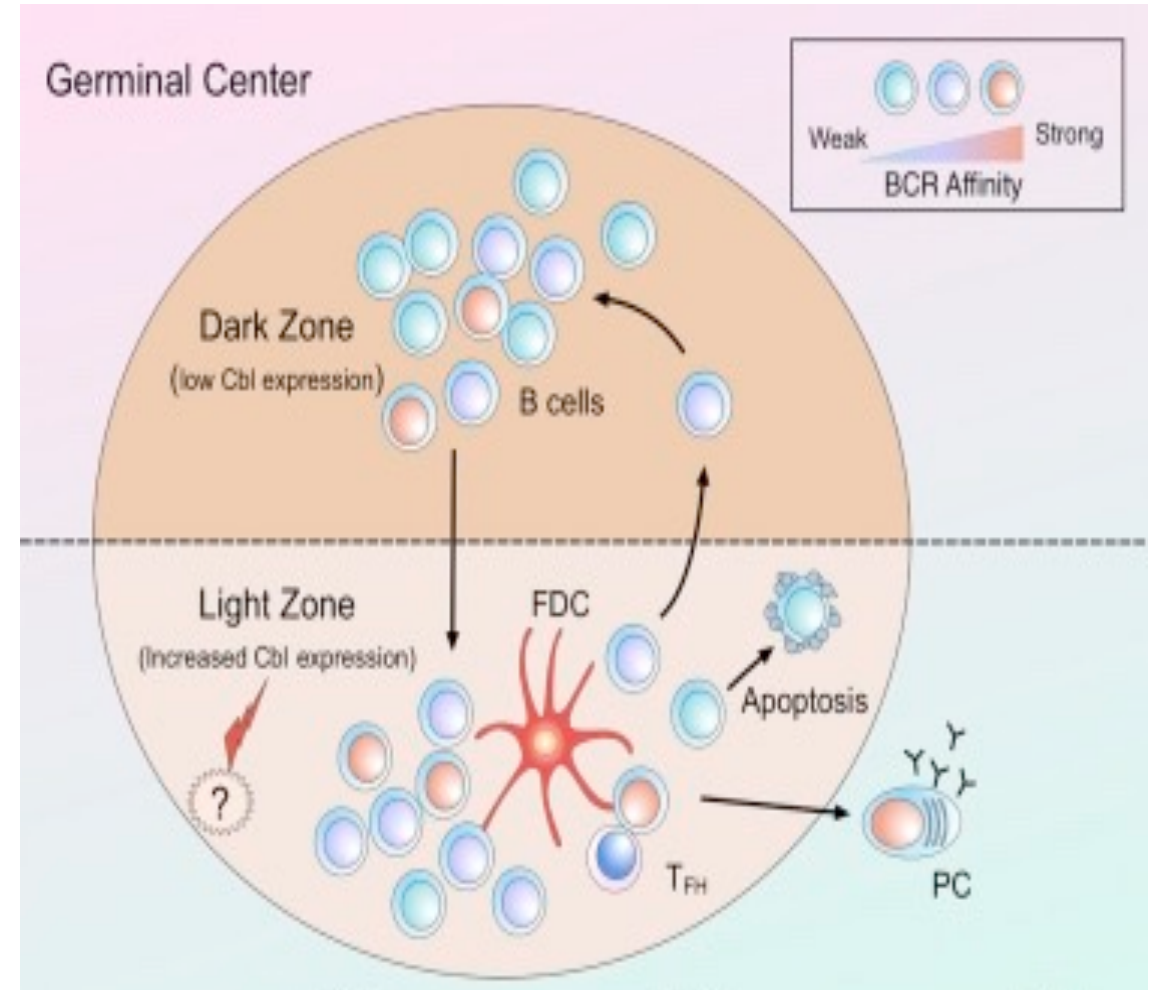
Activation des réponses B du
centre germinatif → NAbs

Mécanismes immunitaires

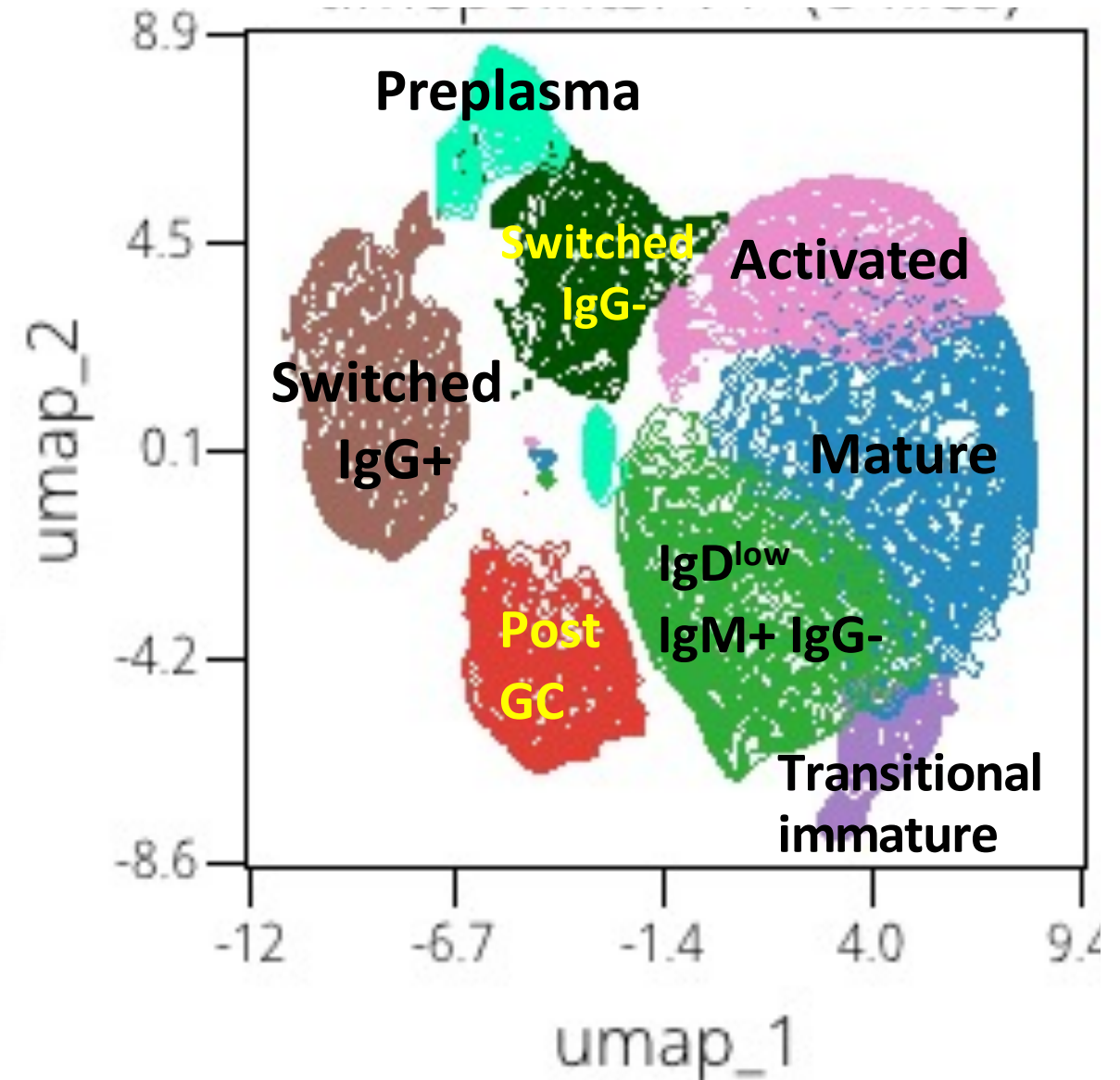
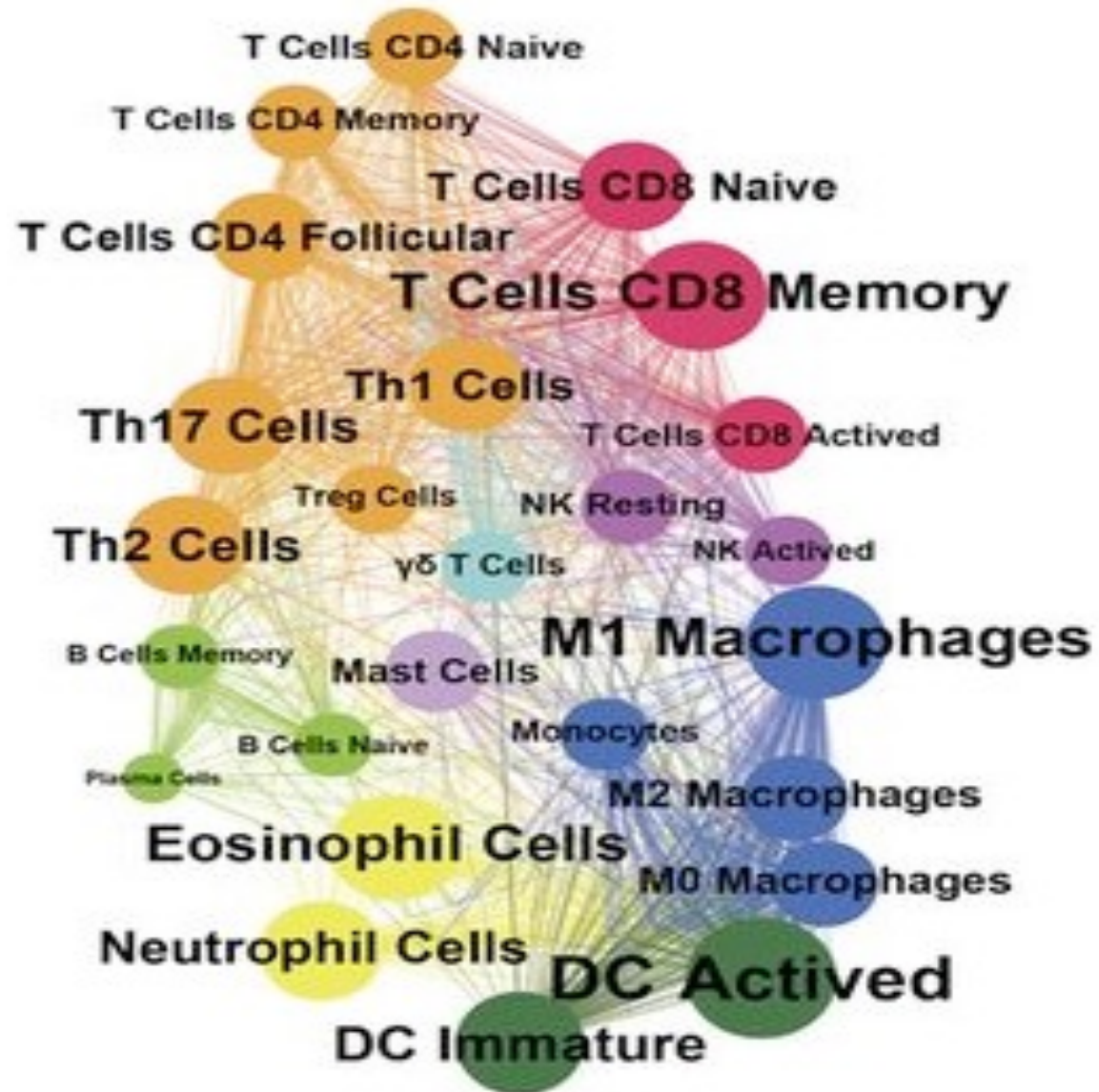


Objectifs :

- B produisant des Ac de haute affinité à large spectre
- Plasmocytes à longue durée de vie
- Mémoire immunitaire
- Réponse CD8



Immunomonitoring



Immunomonitoring

Strategies for Immunomonitoring after Vaccination and during Infection *Adam & Combadiere 2021 Vaccines*

Target population



Pathogen-specific responses

Correlates and co-correlates of protection

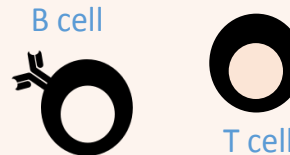
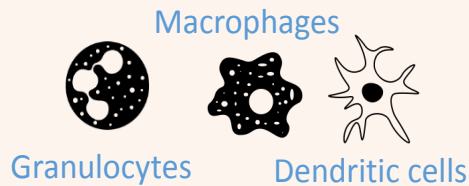


Cell functions (ELISPOT, flow cytometry)
Ab functions (ADCC, opsonization...)
Epitope mapping

ELISA

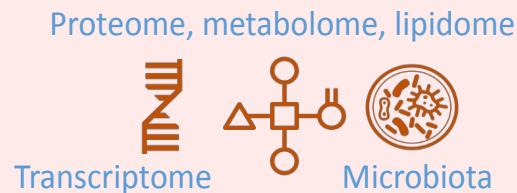
Neutralisation assays

Immune cell Phenotype and function



Flow Cytometry
CyTOF
Spectral Cytometry

Omics approaches



RNA-Seq
Single-cell Genomics
Microfluidics
Sequencing

Data Integration

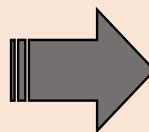
Data base



Insights



Modelization



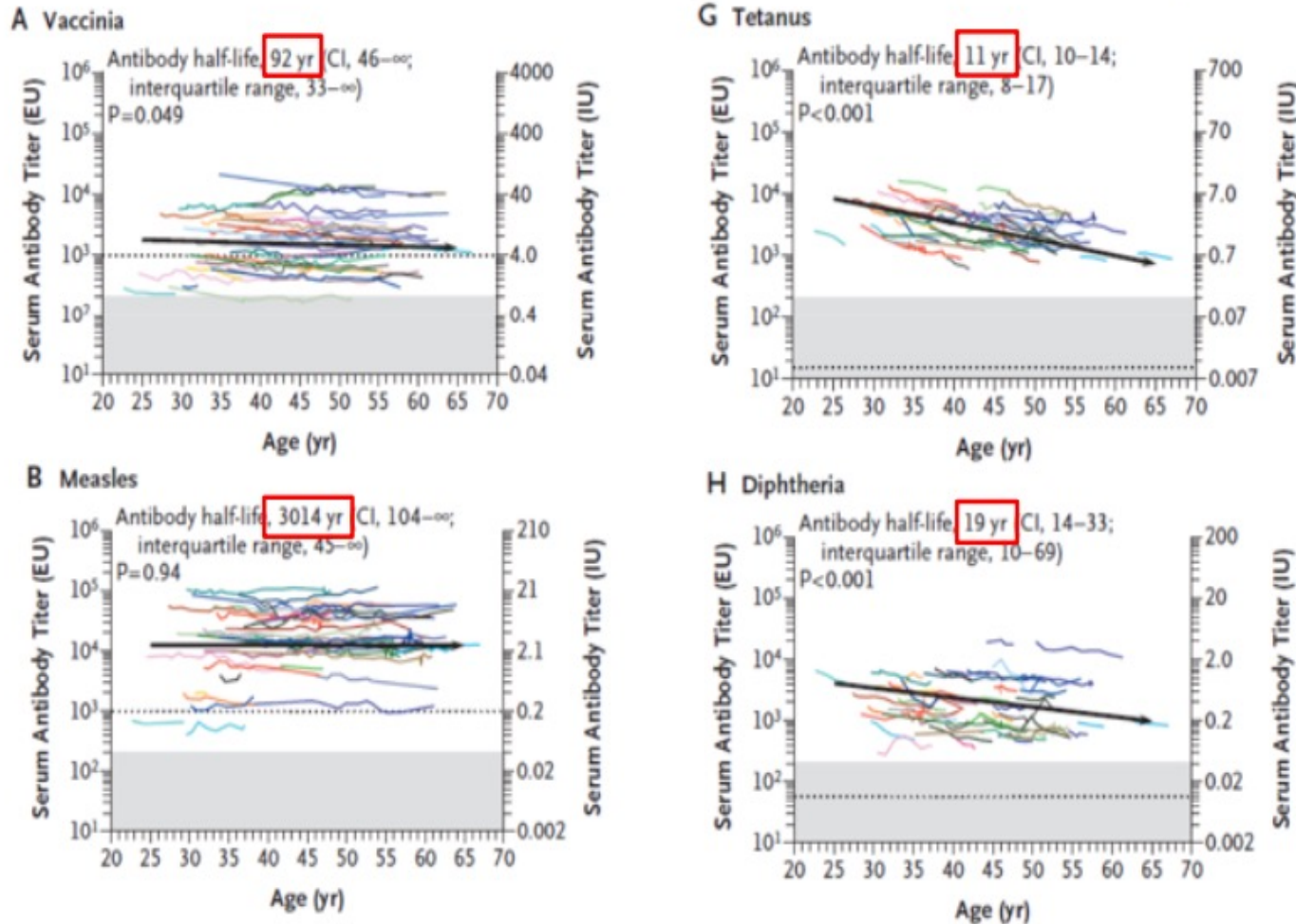
Predictive biomarkers
Immune mechanisms

- ✓ Recherche de corrélats et de substituts (surrogates) de protection
- ✓ Déterminer la rapidité de la réponse innée → adaptative
- ✓ Prédire les répondeurs versus les faibles répondeurs

Immune-monitoring complexity

Mémoire immunitaire

Les taux d'anticorps sériques ont été mesurés sur une série d'échantillons recueillis sur une période de plusieurs années

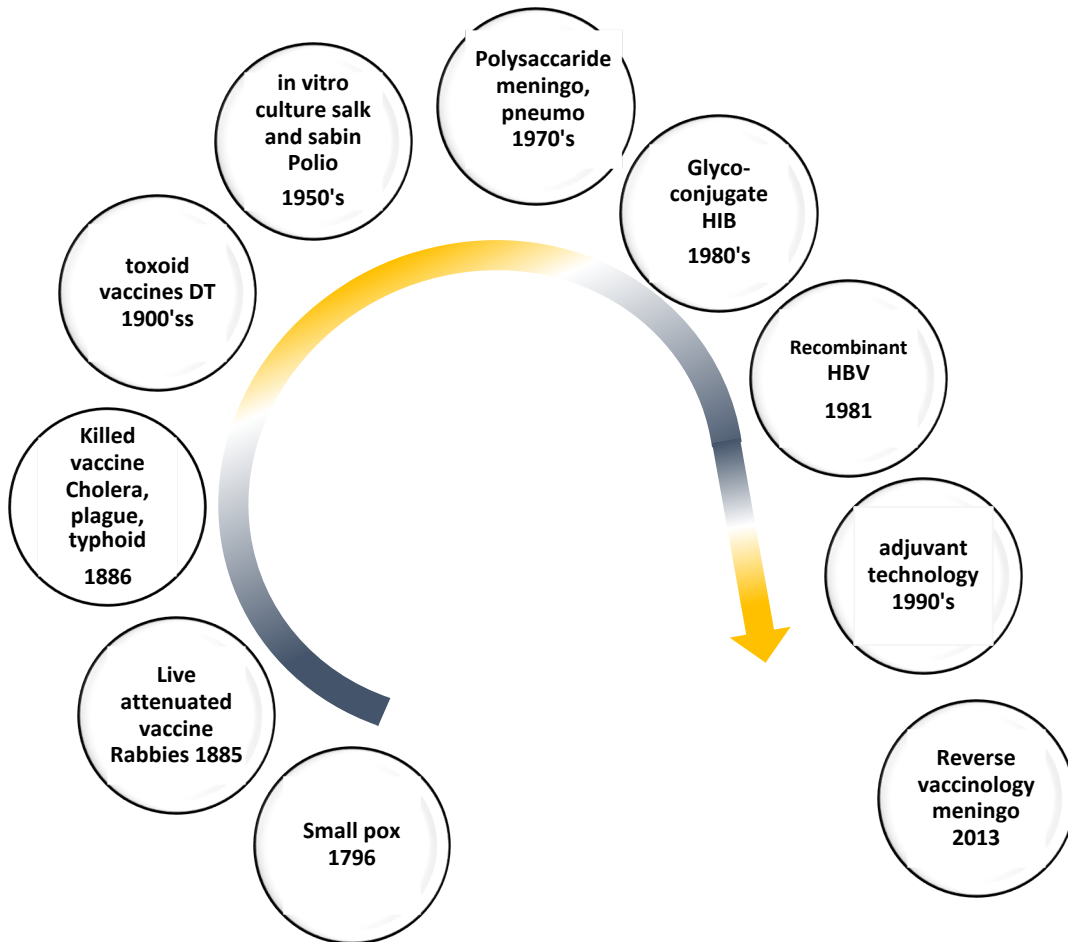


Variabilité dans la persistance de la mémoire immunitaire

- ✓ Mémoire immunitaire après infection naturelle?
- ✓ Cible (protéine d'immunogenécité variable)
- ✓ prime/boost
- ✓ Distance entre les injections
- ✓ Formulation !
- ✓ Population
- ✓ Circulation du pathogène et des variants

Avancées technologiques en vaccination

HISTOIRE

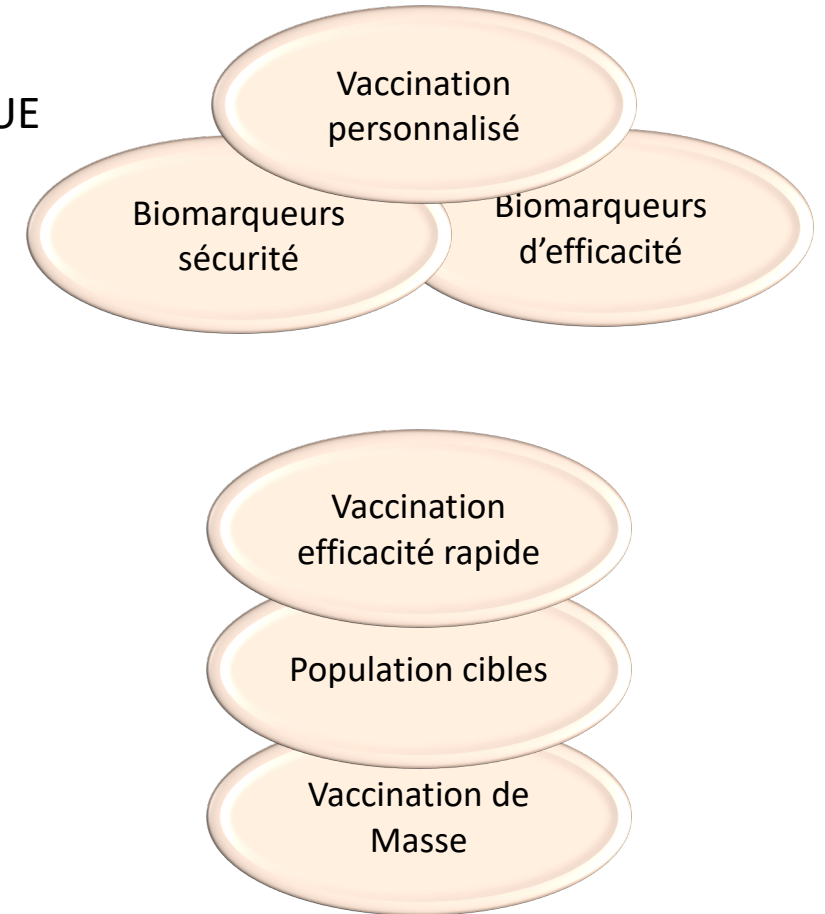


AVANCÉES TECHNOLOGIQUE

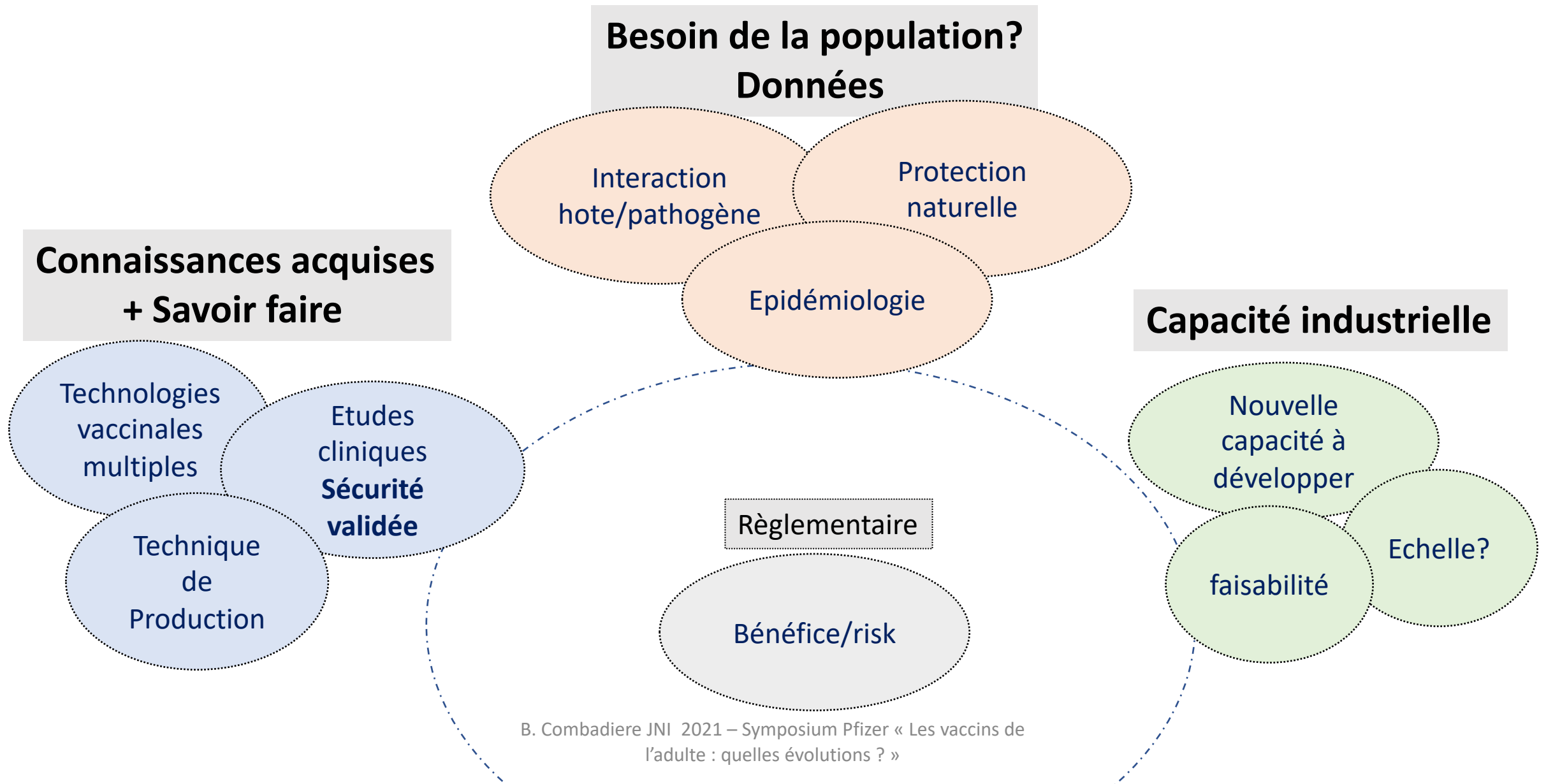


Lutte contre
les maladies émergentes

PROGRÈS



Conclusions : décisions multiparamétriques



Conclusions

QUESTIONS

- ✓ Comprendre l'impact des nouvelles technologies
 - l'immunité innée → immunité adaptative ?
- ✓ Réduire la réactogénicité locale
 - Peut-on maintenir une immunogénicité forte?
- ✓ Augmenter les connaissances
 - Big data or smart data?
 - Naïve / vacciné / infecté

BESOINS

Recherche fondamentale
et clinique

Recherche
pharmaceutique

Recherche intégrée
multiparamétrique
Echantillons humains