26es JNI 2025 TOURS
et la région Centre - Val de Loire VINCI
Journées Nationales d'infectiologie
du mercredi 11 juin 2025 au vendredi 13 juin 2025
Journée Nationale de Formation
des Paramédicaux en Infectiologie
Jeudi 12 juin 2025

Vers l'avenir : Les plateformes vaccinales comme opportunité de réponse aux nouveaux défis infectieux

Liem Binh Luong Nguyen
Hôpital Cochin Port-Royal, Paris

Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne souhaite pas répondre ☐

- **Intervenant** : Liem Binh Luong
- **Titre** : Vers l'avenir : les plateformes vaccinales comme opportunité de réponse aux nouveaux défis infectieux

	☐ OUI	☑ NON
• Consultant ou membre d'un conseil scientifique		
• Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents	☐ OUI	☑ NON
• Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations	☑ OUI	☐ NON
• Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique	☐ OUI	☑ NON

Plan de la présentation

- Les enjeux de la vaccinologie en contexte d'émergence
  - Principes généraux de la vaccination
  - Est-ce possible d'avoir un vaccin en 100 j ?
- Les plateformes vaccinales
  - Vaccins ARNm
  - Vecteurs Viraux
- Conclusions
  - Une prouesse technologique nécessaire mais pas suffisante
  - Les défis de l'implémentation

Plan de la présentation

- Les enjeux de la vaccinologie en contexte d'émergence
  - Principes généraux de la vaccination
  - Est-ce possible d'avoir un vaccin en 100 j ?
- Les plateformes vaccinales
  - Vaccins ARNm
  - Vecteurs Viraux
- Conclusions
  - Une prouesse technologique nécessaire mais pas suffisante
  - Les défis de l'implémentation

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Médicament
- Immuno-modulateur
- Prophylactique
- Longue durée d’action
- En population

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Médicament ➔ Développement clinique et circuit réglementaire
- Immuno-modulateur
- Prophylactique
- Longue durée d'action
- En population

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Médicament ➔ Développement clinique et circuit réglementaire
- Immuno-modulateur ➔ Effet dépend du système immunitaire de la personne
- Prophylactique
- Longue durée d'action
- En population

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Médicament ➔ Développement clinique et circuit réglementaire
- Immuno-modulateur ➔ Effet dépend du système immunitaire de la personne
- Prophylactique ➔ Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- Longue durée d'action
- En population

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Médicament ➔ Développement clinique et circuit réglementaire
- Immuno-modulateur ➔ Effet dépend du système immunitaire de la personne
- Prophylactique ➔ Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- Longue durée d'action ➔ Surveillance à long terme sur l'efficacité et les effets secondaires, nécessité de rappel ?
- En population

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Médicament ➔ Développement clinique et circuit réglementaire
- Immuno-modulateur ➔ Effet dépend du système immunitaire de la personne
- Prophylactique ➔ Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- Longue durée d'action ➔ Surveillance à long terme sur l'efficacité et les effets secondaires, nécessité de rappel ?
- En population ➔ Outil de santé publique, modifie l'épidémiologie, nécessite des campagnes de vaccination et mobilisation des autorités de santé publique

Les différentes phases cliniques du développement vaccinal

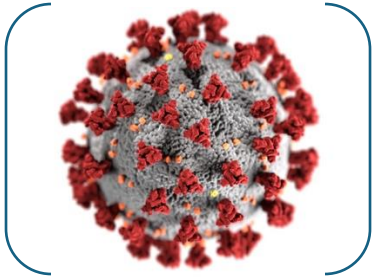
Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Sécurité Immunogénicité	Immunogénicité Sécurité +/- challenge	Efficacité Sécurité	Pharmaco-épidémiologie
1re administration chez l'homme	Définition de dose et du calendrier	Études « pivot » pour le dossier d'enregistrement	Études post-AMM
N = dizaines	N = centaines	N = milliers	N > 10 000

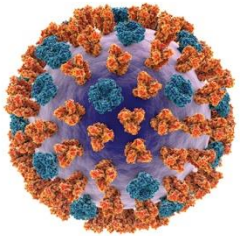
https://www.covireivac.fr/les-essais-en-cours/les-roles-dans-la-realisation-dun-essai/les-essais-lances/cest-quoi-un-essai-clinique/.

Qu’est ce qu’une maladie émergente?

Qu’est ce qu’une maladie émergente?

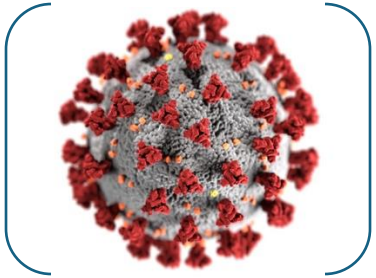
Nouvellement identifiée

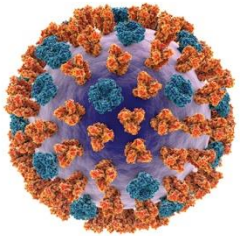




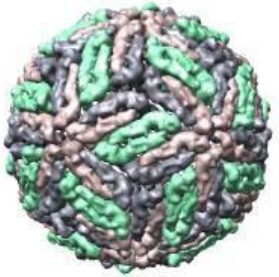
Qu’est ce qu’une maladie émergente?

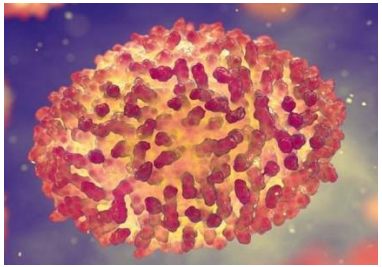
Nouvellement identifiée





Déjà connue avec une augmentation de l’incidence

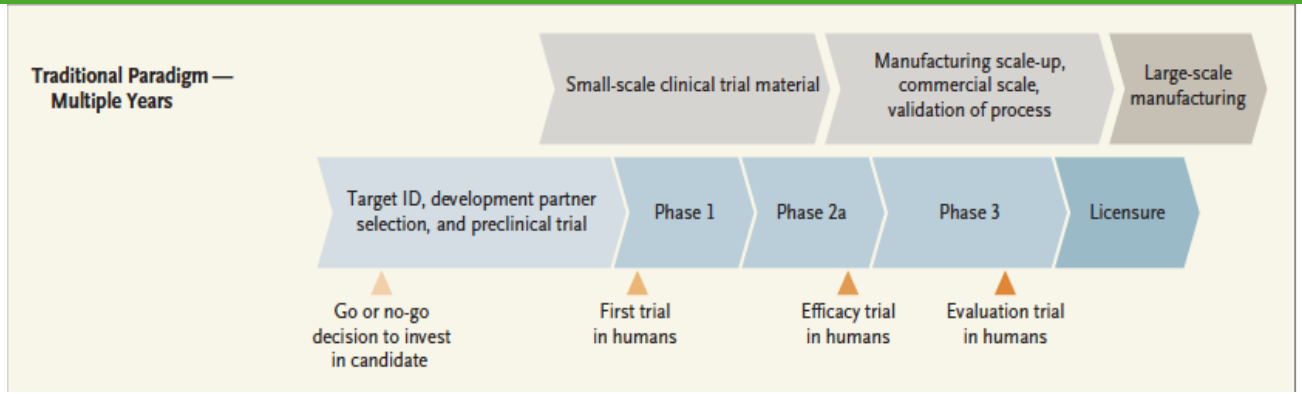




Les enjeux du développement vaccinal dans les maladies émergentes

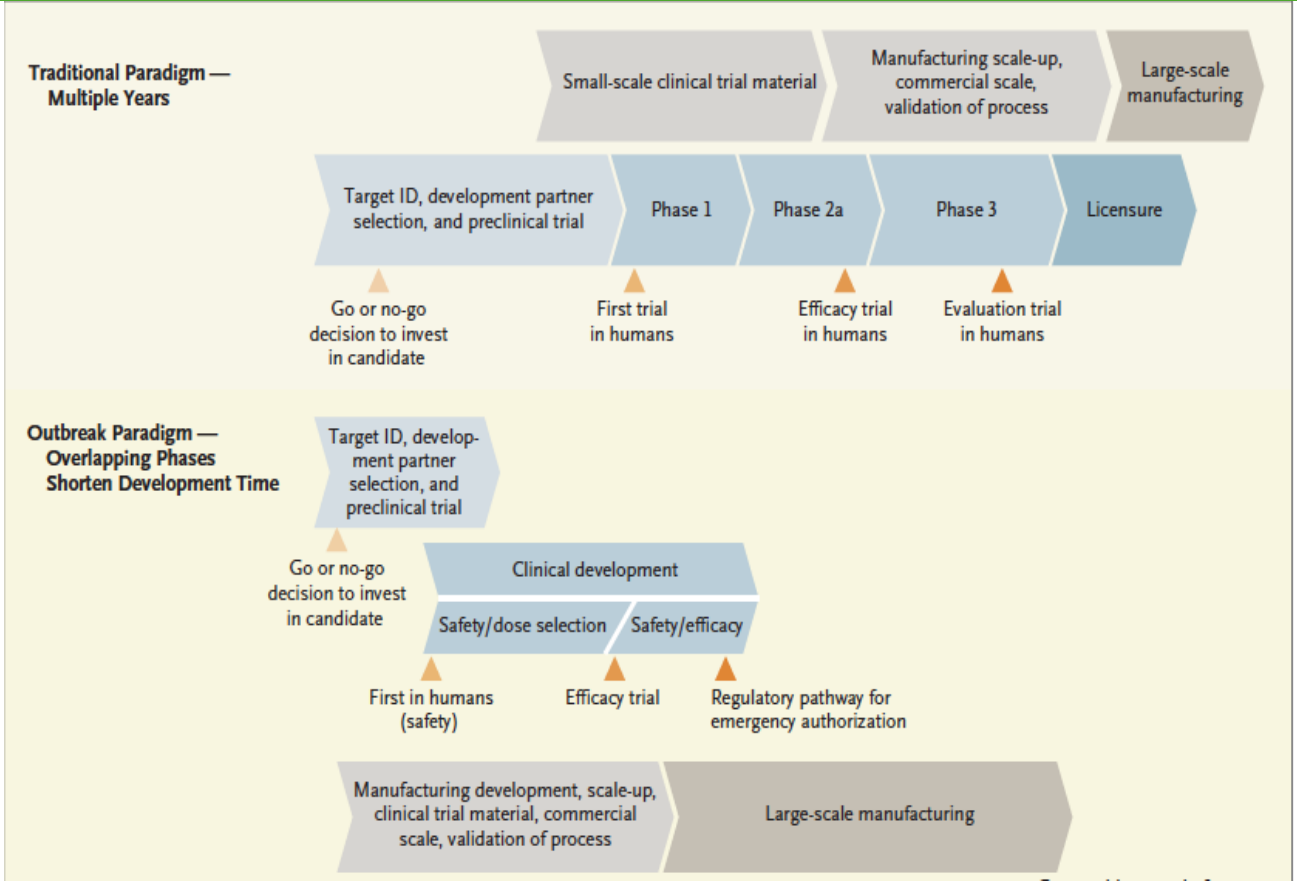
- Rapidité
  - Dans le développement et la validation scientifique
  - De la mise à disposition
- Adaptabilité
  - Incertitudes
  - Données en vie réelles (efficacité et sécurité)
  - Nouveaux variants
  - Nouvelles recommandations
- Fiabilité
  - Production à large échelle
  - Circuit réglementaire
  - Hésitation vaccinale

Accélération du développement vaccinal



Lurie, NEJM, 2020

Accélération du développement vaccinal



Lurie, NEJM, 2020

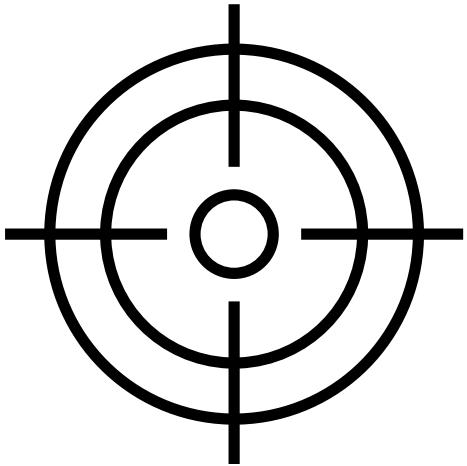
DIAGRAM 1 | The 100 Days Mission
100 DAYS MISSION
to respond to future pandemic threats
Availaible, Safe, Effective, Affordable
Accurate and approved rapid **diagnostic** tests
An initial regimen of **therapeutics**
Vaccines ready to be produced at scale

CEPI

Plan de la présentation

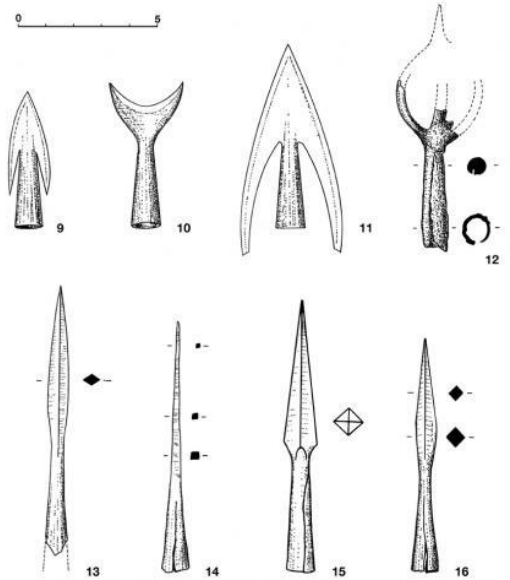
- Les enjeux de la vaccinologie en contexte d'émergence
  - Principes généraux de la vaccination + Développement clinique
  - Est-ce possible d'avoir un vaccin en 100 j ?
- Les plateformes vaccinales
  - Vaccins ARNm
  - Vecteurs Viraux
- Conclusions
  - Une prouesse technologique nécessaire mais pas suffisante
  - Les défis de l'implémentation

Qu’est ce qu’un vaccin ?



Cible
« antigénique »

+



Technologie
« Immunogène »

Les plateformes vaccinales

Technologies traditionnelles

- Produits biologiques (bioréacteurs)
  - Cultures du pathogène
  - Synthèse protéique
- Présentation d'antigène(s)
- Production spécifique, longue et coûteuse

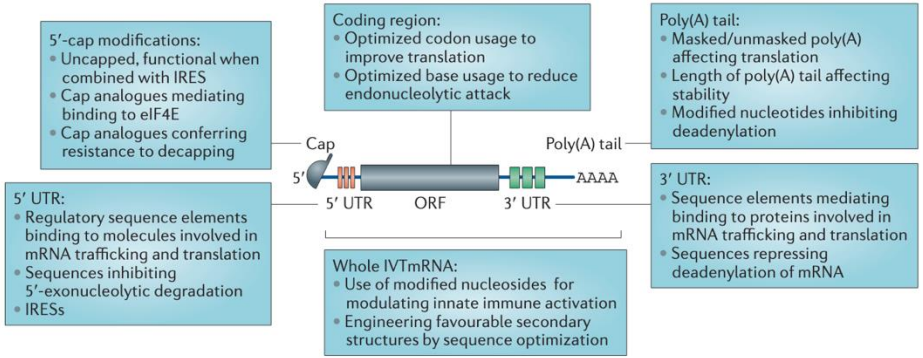
Plateformes vaccinales

- Nécessite la séquence génomique
  - Vaccinologie inverse
  - Intelligence artificielle
- Synthèse d'antigène(s)
- Production versatile, rapide et versatile
  - Différentes voies d'administrations

Les vaccins ARNm

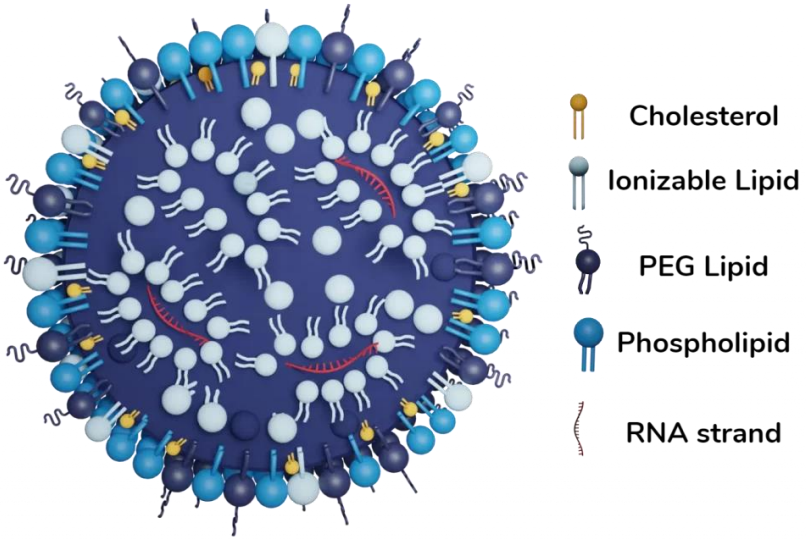
ARNm

- Optimisé
  - Baisse de l'immunogénicité
  - Augmentation efficience
- Modifications
  - CAP : protection
  - 5' UTR : traduction
  - Nucléosides : stabililité
  - 3' UTR : traduction
  - Queue PolyA : stabilité



Amirloo, 2022, Pharmaceutical Journal

Les vaccins ARNm

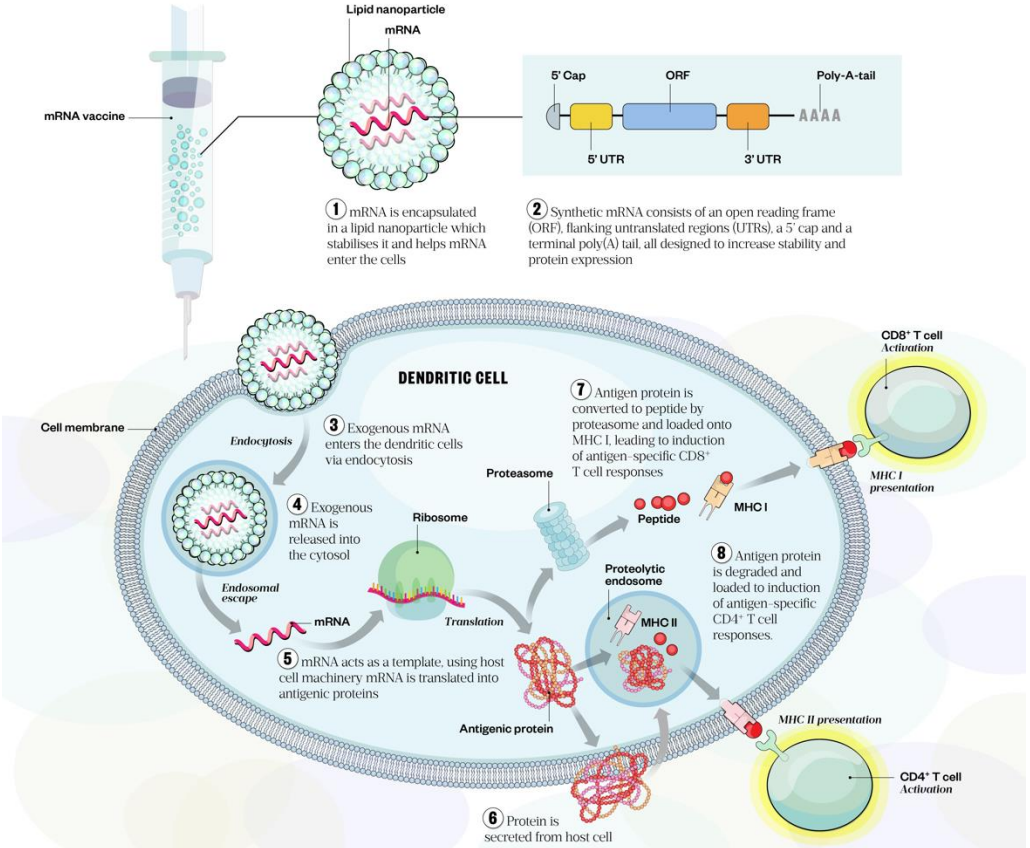


Particule nano-lipidique

- Monocouche lipidique
- Protection de l'ARNm
  - Stabilisation
  - Dégradation enzymatique
- Adjuvant
  - Améliore le recrutement des cellules effectrices
- Permet l'entrée dans la cellule dendritique
  - Routage cellulaire

Amirloo, 2022, Pharmaceutical Journal

Les vaccins ARNm



Amirloo, 2022, Pharmaceutical Journal

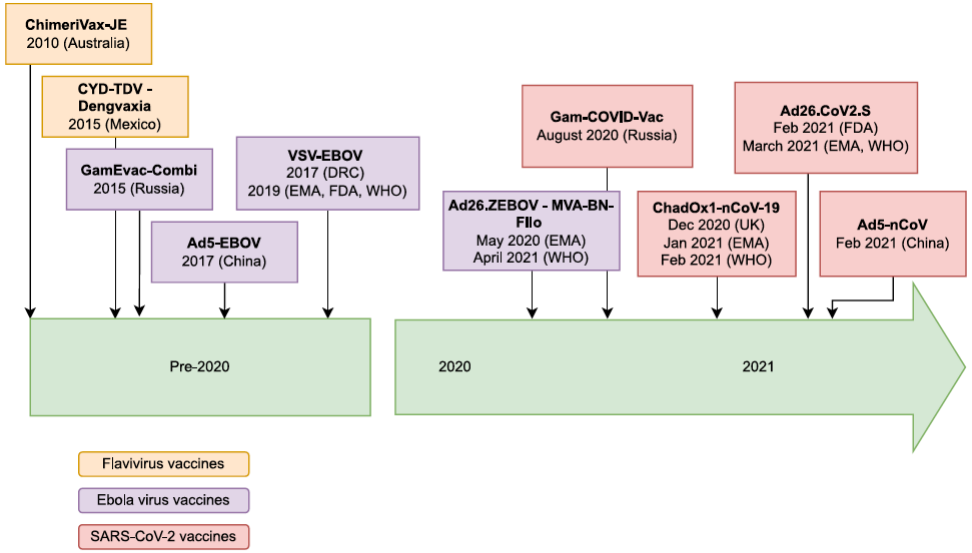
Utilisation de la plateforme ARN

- Un succès total : COVID-19
  - Premiers vaccins efficaces sur COVID-19
  - Adaptable aux variants
- Une alternative : VRS
  - Efficacité similaire (voire inférieure?) aux vaccins protéiques
- Des candidats vaccins prometteurs : mpox
  - Deux candidats vaccins actuellement
- Limites
  - Répertoire immunogène limité
  - Utilisation dans les pays à ressources faibles et limitées ?

Vecteurs viraux

- Utilisation de virus comme moyen d'internalisation et de présentation d'antigène
  - Humain / Animal
  - Réplicatif / non réplicatif

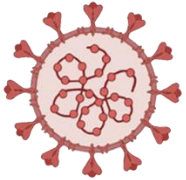
- Utilisés largement en médecine vétérinaire



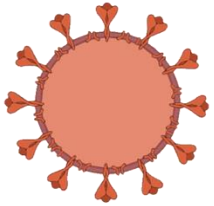
Current Opinion in Immunology

VLP vs Vaccin vivant atténué vs Vecteur viral

Pathogène



VLP



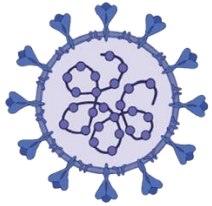
Structure pseudo-virale

Micelle + Protéines

Pas de matériel génétique

Immunité B > T

Vaccin vivant atténué



Virus altéré

Risque de maladie vaccinale

Très immunogène

Vecteur viral

Structure virale

Insertion de séquence

Peut être réplicatif

Très immunogène

D'après Mijanur Rahman, Virus Di

Qu'est ce qu'un bon vecteur viral?

- Bonne connaissance du vecteur
  - Quels éléments à conserver/modifier/enlever
- Capacité génomique
- Immunogénicité
- Sécurité : pas de pouvoir infectieux, pas d'intégration dans le génome, pas de persistance
- Exemples
  - MVA
  - Adénovirus : Ad5, Ad18, ChAdox (chimpanzé)
  - Virus Stomatite vésiculaire (VSV)

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 Hossmann, Sara Viksmoen Watle, Mandy Kader Kondé, Sakoba Kéïta, Souleymane Kone, Eewa Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Thomas Mauget, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, John-Arne Røttingen, Marie-Paule Kieny**

- Essai de phase 3 en anneau chez des adultes et enfants
- Vaccin vecteur viral, en 1 injection
- Randomisation en cluster de deux anneaux (contact et contact de contact) : vaccination immédiate ou retardée (21j)
- Analyses en per protocole
  - Cas si > 10 jours post vaccination
  - Selon le statut vaccinal
  - Confirmation virologique
- 117 cas index, 105 cas secondaires analysés

	All clusters*				Randomised clusters†			
	1	2	3	4	5	6	7	8
	All vaccinated in immediate (group A) *vs* all contacts and contacts of contacts in delayed plus all never-vaccinated in immediate or non-randomised (group B)	All vaccinated in immediate (group A) *vs* all eligible in delayed plus all eligible never-vaccinated in immediate (group B)	All contacts and contacts of contacts in immediate (group A) *vs* delayed (group B)	All vaccinated in immediate (group A) *vs* all eligible never vaccinated in immediate (group B)	All vaccinated in immediate (group A) *vs* all eligible and consented on day 0 visit in delayed (group B)	All vaccinated in immediate (group A) *vs* all eligible in delayed (group B)	All eligible in immediate (group A) *vs* all eligible delayed (group B)	All contacts and contacts of contacts in immediate (group A) *vs* all contacts and contacts of contacts in delayed (group B)
Group A								
Number of individuals (clusters)	3775 (70)	3775 (70)	7241 (70)	3775 (70)	2108 (51)	2108 (51)	3212 (51)	4513 (51)
Cases of Ebola virus disease (clusters affected)	0 (0)	0 (0)	12 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4)	10 (5)
Attack rate	0%	0%	0·17%	0%	0%	0%	0·22%	0·22%
Group B								
Number of individuals (clusters)	7995 (116)	4507 (104)	4529 (47)	1432 (57)	1429 (46)	3075 (47)	3075 (47)	4529 (47)
Cases of Ebola virus disease (clusters affected)	34 (15)	23 (11)	22 (8)	7 (4)	10 (4)	16 (7)	16 (7)	22 (8)
Attack rate	0·43%	0·51%	0·49%	0·49%	0·7%	0·52%	0·52%	0·49%
Vaccine effect								
Vaccine efficacy/ effectiveness‡ (%, 95% CI)	100% (77·0 to 100·0)	100% (79·3 to 100·0)	70·1% (−4·9 to 91·5)	100% (−51·5 to 100·0)	100% (63·5 to 100·0)	100% (68·9 to 100·0)	64·6% (−46·5 to 91·4)	64·6% (−44·2 to 91·3)
p value§	0·0012	0·0033	0·2759	0·125	0·0471	0·0045	0·344	0·3761

*Randomly assigned and non-randomly assigned individuals who were allocated to immediate vaccination were combined. †Non-randomised immediate clusters are excluded from this analysis. ‡From fitting a β-binomial distribution to the cluster-level numerators and denominators and using an inverted likelihood ratio test to identify the lower bound for vaccine efficacy (columns 1, 2, 5, and 6); from a Cox proportional hazards model (column 3, 7, and 8); from signed test (two-sided): probability of observing endpoints in control groups among treatment–control mismatched pairs and under the null hypothesis that the vaccine has no efficacy (column 4). §From Fisher's exact test (two-sided), which is approximate for columns 1 and 2. From signed test (two-sided): probability of observing endpoints in control groups among treatment–control mismatched pairs and under the null hypothesis that the vaccine has no efficacy (column 4).

***Table 3*: Effect of vaccine on cases of Ebola virus disease in different study populations**

Données de sécurités

Vaccins à ARNm

- Toxicité cardiaque : myocardite et pericardite
  - 2,13 cas /100 000
  - Dans les 10 premiers jours (2e dose)
  - FDR : Moderna, hommes (x10), 18-25 ans (homme jeunes: >1 /10 000)
- Adénopathies

Witberg et al, NEJM, 2021
Mevorach et al., NEJM, 2021
ACIP

Vaccins à vecteurs viraux

- Syndromes thrombotiques & thrombocytémiques (TTS)
  - 1/100 000 à 1/1 000 000 (Janssen) à 1/100 000 (AZ)
  - Dans les 30 premiers jours (1ere dose)
  - FDR : Femmes, <60 ans
  - Physiopathologie analogue à TIH
- Toxicité neuromusculaire (Guillain barré)

Greinacher et al, NEJM, 2021
EMA, ACIP

Plan de la présentation

- Les enjeux de la vaccinologie en contexte d'émergence
  - Principes généraux de la vaccination + Développement clinique
  - Est-ce possible d'avoir un vaccin en 100 j ?
- Les plateformes vaccinales
  - Vaccins ARNm
  - Vecteurs Viraux
- Conclusions
  - Une prouesse technologique nécessaire mais pas suffisante
  - Les défis de l'implémentation

Conclusion

- Les plateformes vaccinales ont démontré leurs intérêts dans les pathologies émergentes
  - Bonne efficacité
  - Production rapide
- Les conditions nécessaires à leur succès
  - Identification d'une cible antigénique
  - Un développement clinique rigoureux + design d'études spécifiques
- Les facteurs contribuant au succès de leur déploiement
  - Instruments financiers et réglementaires adéquat
  - Clarté des objectifs de la campagne vaccinale
  - Système de surveillance de l'efficacité et de la sécurité
  - Efficacité de la campagne de communication

Merci de votre attention !

Liem.luong@aphp.fr