



Vaccins viraux vivants

Quels enseignements récents ?

Pr LELIEVRE Jean-Daniel

Vaccine Research Institute

UPEC - CHU Henri Mondor

Créteil



Déclaration d'intérêt de 2020 à 2025

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : rédaction articles pour la société Orkyn
- Intérêts indirects : aucun

Vaccins viraux vivants - Quels enseignements récents ?

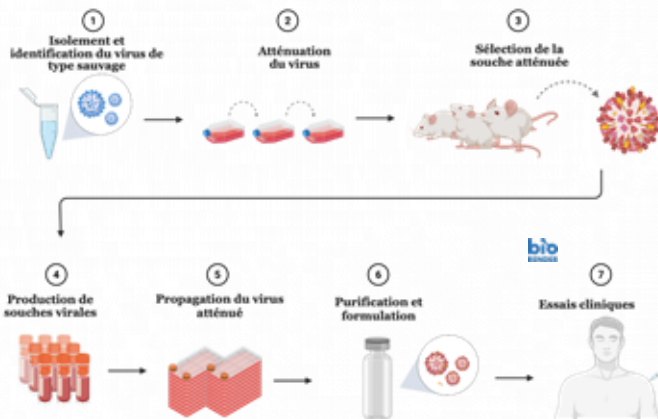
- Avancées technologiques
- Immunité muqueuse/mémoire immunologique
- Immunité entraînée
- Tolérance
- Conclusion

Les vaccins vivants atténués - état des lieux

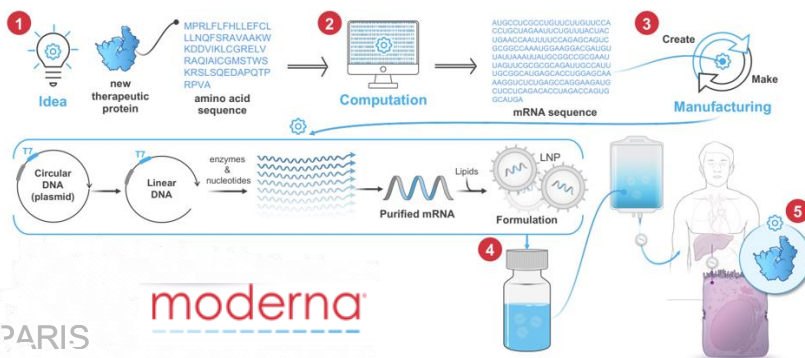
Pathologie ciblée	Spécialité	Administration	Disponible en France	Année de première utilisation
Choléra	Vaxchora	Orale	Oui	2016
Chikungunya	Ixchiq	Parentérale (IM)	Oui	2023
Fièvre jaune	Stamaril	Parentérale (SC)	Oui	1937
Fièvre typhoïde	Vivotif	Orale	Oui	1989
Grippe saisonnière	Fluenz Tetra	Nasale	Oui	2003
Mpox	LC16m8	Percutanée	Non	1975
Poliomyélite	OPV (bOPV, nOPV2)	Orale	Non	1961
Rougeole- Oreillons Rubéole	Priorix®, M-M-RVaxPro	Parentérale (SC)	Oui	1971
Rotavirus	Rotarix	Orale	Oui	2004
Tuberculose	BCG AJVaccines	Intradermique	Oui	1921
Varicelle	Varilrix, Varivax	Parentérale (SC)	Oui	1995
Variole	ACAM2000	Percutanée	Non	2007
Zona	Zostavax	Parentérale (SC)	Non	2006

Production des VVA

VVA



ARNm



Étape	Vaccin vivant atténué	Vaccin ARNm
Identification antigène	Jours à semaines	Jours
Construction candidat	Mois à années	Quelques jours
Mise au point procédé industriel	Longue	Courte
Production lot clinique	Mois	Quelques semaines
Nécessité BSL3	Oui	Non
Temps total jusqu'aux essais cliniques	1–5 ans	1-6 mois

Atténuation classique des VVA

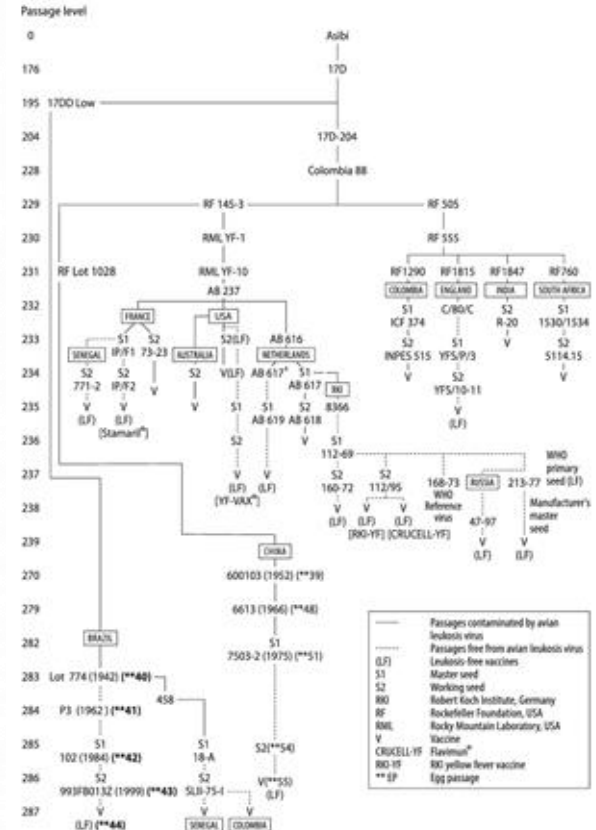
Les vaccins vivants atténués sont classiquement obtenus par des passages répétés en culture in vitro.

Multiples problèmes avec ce type d'atténuation

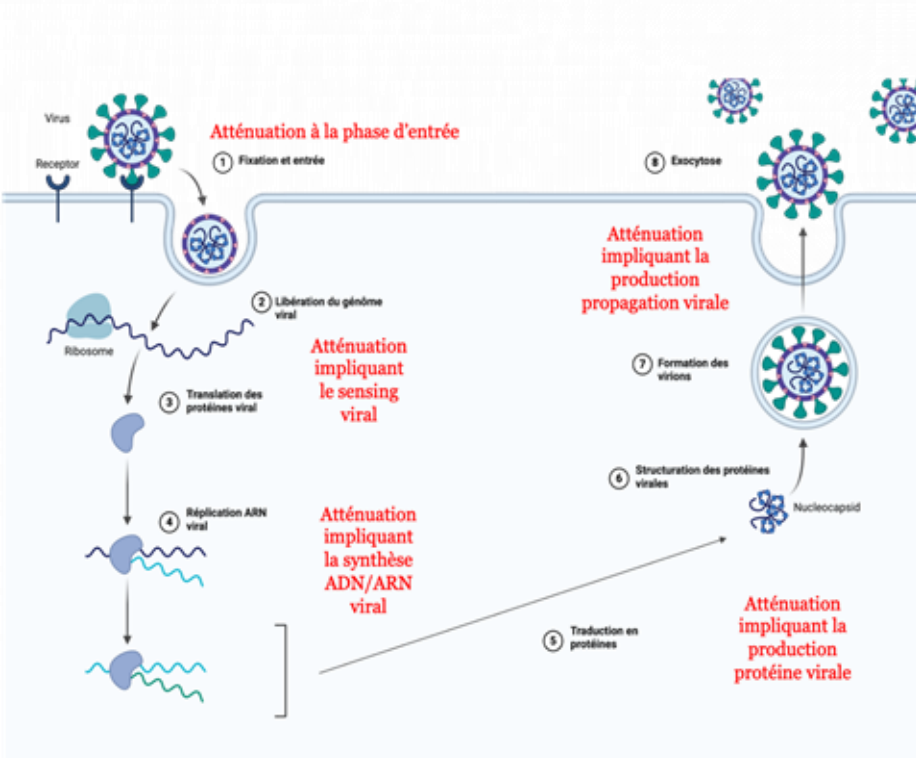
- Diversification des souches, dérivation et diffusion entre laboratoires.
- Réversion/Recombinaison avec retour à la virulence

WHO, TRS N°978, 2013

<https://www.who.int/publications/m/item/yellow-fever-vaccines-live-attenuated-annex-5-trs-no-978>



Cibles d'atténuation dans les vaccins actuels



Stade du cycle viral	Exemples de gènes/protéines	Exemple de vaccins concernés
Entrée virale	H, E, glycoprotéines d'enveloppe	Fièvre jaune 17D (Stamaril), Rougeole (ROR), Chikungunya (Ixchiq)
Évasion de l'immunité innée	NS1, antagonistes IFN, inhibiteurs STAT	Fluenz (grippe vivante atténuée),
Réplication ARN	RdRp, PB1, PB2, PA	Fluenz (grippe), OPV Sabin, Qdenga, Ixchiq
Réplication ADN	TK, RNR, dUTPase	ACAM2000®, LC16m8, Varivax, Varilrix, Zostavax
Traduction	IRES, facteurs d'initiation	Vaccin polio oral
Diffusion cellule-cellule	E2, Spike, protéines de fusion	Qdenga

Nouvelles stratégies atténuation

1. Délétion gènes de virulence

Identification de gènes de virulence sans implication dans l'immunogénicité

Exemple : vaccin contre le virus de la pseudo rage délétion gènes TK et Glycoprotéine E

2. Évolution dirigée des protéines de virulence

On ne délète plus ici l'ensemble de la protéine mais on cherche dissocier les fonctions de réplication et les fonctions pathogènes d'une même protéine virale afin de conserver l'immunogénicité du virus tout en réduisant sa virulence

3. Technologies plus universelles comme Codon Pair Bias (CPB)

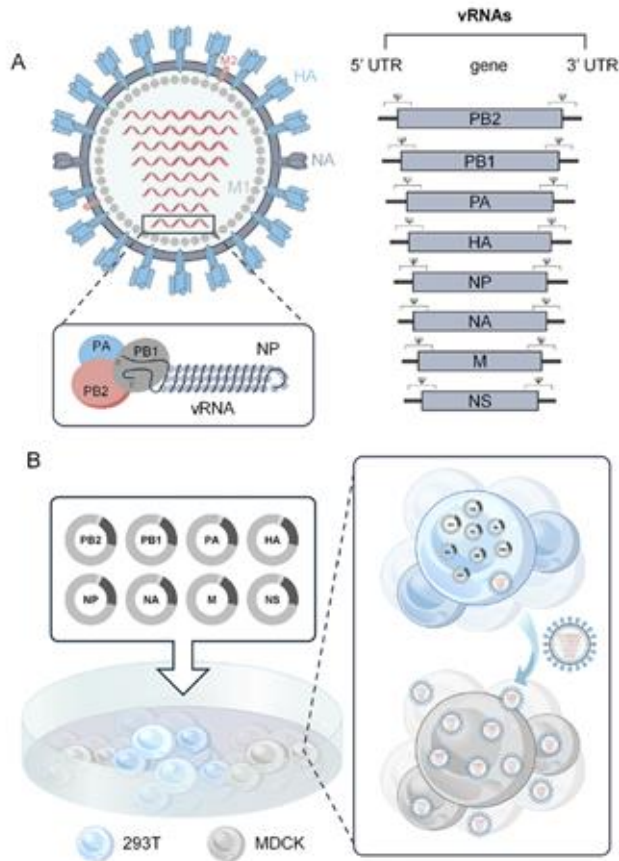
Utile quand on n'a pas identifié les gènes de virulence

Principe : conserver exactement les mêmes protéines ; modifier massivement les codons synonymes

→ traduction moins efficace ; réplication diminuée ; très faible risque de réversion.

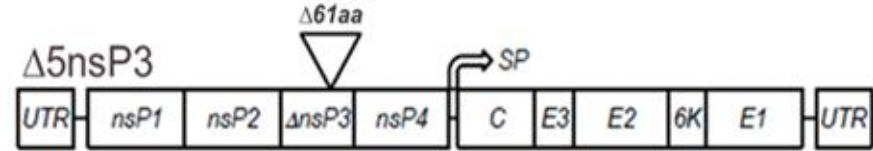
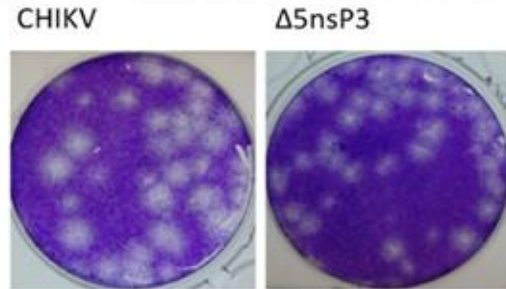
→ Difficulté à produire le vaccin

Nouveaux vaccins contre la grippe



Caractéristique	VVA adapté au froid	VVA génétiquement atténué
Méthode	Sélection empirique	Design rationnel
Mutations	Nombreuses, souvent historiques	Choisies précisément
Mécanisme d'atténuation	Partiellement compris	Connu
Contrôle de la sécurité	Moyen	Élevé
Risque de réversion	Faible mais existant	Très faible
Réponse muqueuse	Excellente	Excellente
Rapidité de développement	Relativement lente	Potentiellement très rapide
Adaptation à une pandémie	Moyenne	Très élevée
Exemple	FluMist®	M2SR, ΔNS1, CodaVax

Vaccin contre le Chikungunya - Ixchiq

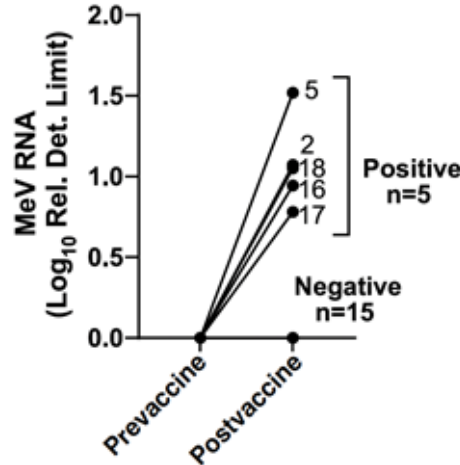
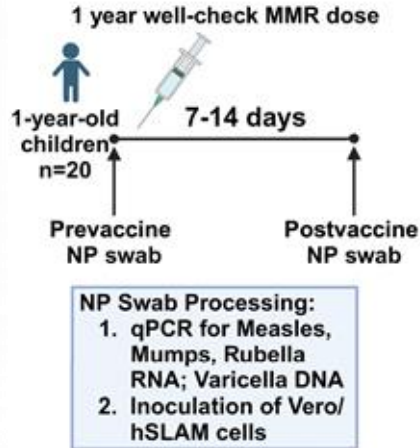


La souche vaccinale (Ixchiq - D5nsP3) du Chikungunya a été initialement mise au point à partir de la souche isolée à La Réunion en 2006 (LR2006-OPY1)

183 nucléotides du gène codant pour la nsP3 ont été supprimés par génétique inverse, ce qui a entraîné une délétion de 61 acides aminés dans la réplicase virale

Hallengård D et al, *J Virol*, 2014
doi: 10.1128/JVI.03453-13

Immunité muqueuse induite par les VVA



La présence du virus vaccinal rougeoleux dans les sécrétions nasales après vaccination parentérale s'explique principalement par le fait que :

1. Le virus de la rougeole est un ***virus respiratoire***

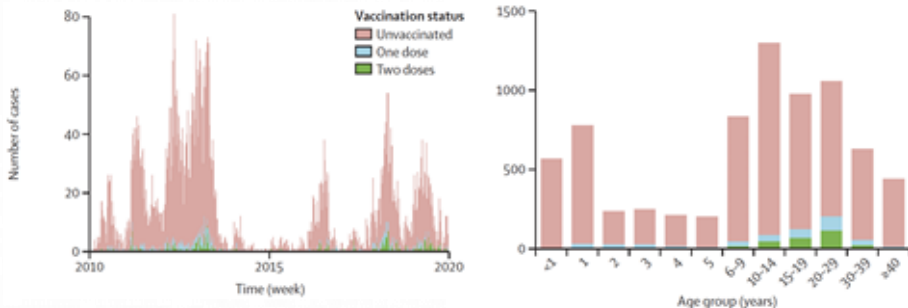
1. la souche vaccinale conserve un ***tropisme résiduel*** pour l'épithélium respiratoire

- Analyse d'écouvillons nasopharyngés chez 20 enfants de 1 an.
- Prélèvements avant vaccination puis entre J7 et J14 après vaccination.
- ARN du virus vaccinal rougeoleux détecté chez 5 des 20 enfants
- Le génotypage a confirmé la présence de la souche vaccinale Moraten (un seul prélèvement)

1. une virémie vaccinale permet un ***"retour" secondaire vers les muqueuses*** propriété moins marquée pour la rubéole et la varicelle (tropisme naturel différent et souches vaccinales plus fortement atténuées)

Durée de la protection avec les VVA

Rougeole



Etude de modélisation menée en Angleterre suggère que ***l'immunité vaccinale contre la rougeole diminue très lentement au cours du temps (environ 0,04 % par an)***, ce qui pourrait contribuer à l'augmentation des cas de rougeole chez les adultes vaccinés depuis plusieurs décennies, tout en maintenant néanmoins une protection globale élevée pendant la majeure partie de la vie

Robert A et al, *Lancet Public Health*, 2024
doi: 10.1016/ S2468-2667(24)00181-6

JNI 2026, PARIS

Fièvre Jaune

Population	Court terme (< 3mois)	Moyen terme (> 3mois 5ans)	Long terme (5 – 10 ans)
Adultes IC	99-100%	97%	71-94%
Enfants < 2ans	99-100%	52%	47%
Adultes ID	92%	86%	61-62%

Kling, CID, méta-analyse 36 études incluant plus de 17 000 participants âgés de 6 mois à 85 ans.

Schnyder LGH, 39 études et près de 2900 personnes vaccinées depuis 10 à 60 ans.

Kling K et al, *CID*, 2022
doi: 10.1093/cid/ciac580

Schnyder JL et al, *Lancet Globa Health*, 2024
doi: 10.1016/ S2214-109X(23)00556-9

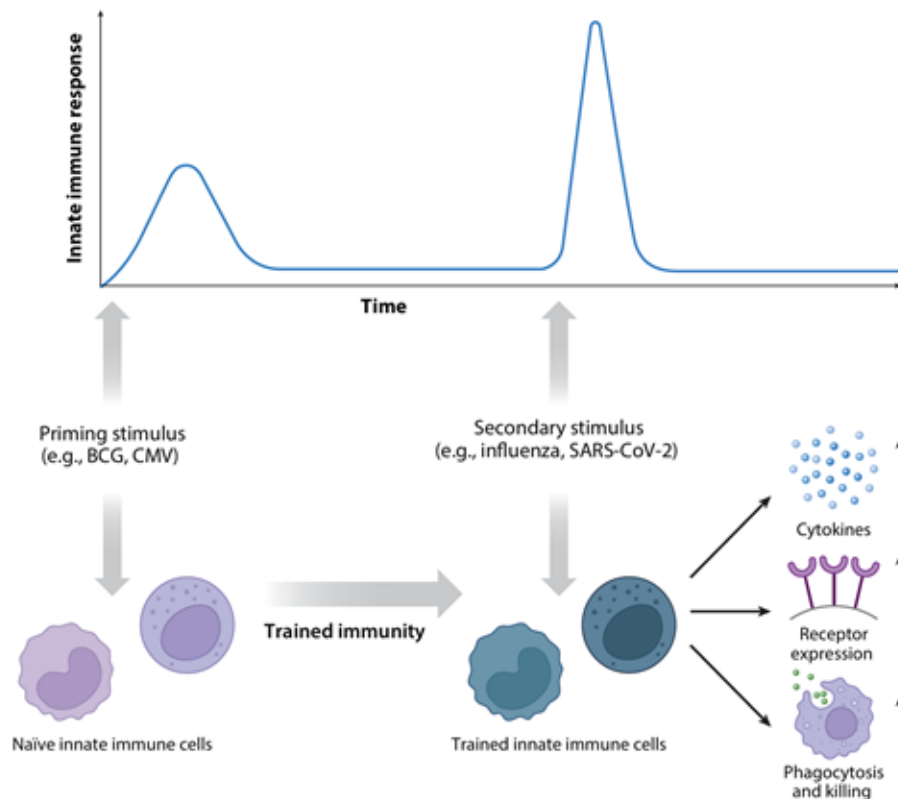
Immunité entraînée

Les cellules innées naïves entraînables, lorsqu'elles sont activées, subissent des **modifications épigénétiques, transcriptionnelles et métaboliques** qui peuvent perdurer à un niveau intermédiaire dans le temps, ce qui définit les cellules mémoires.

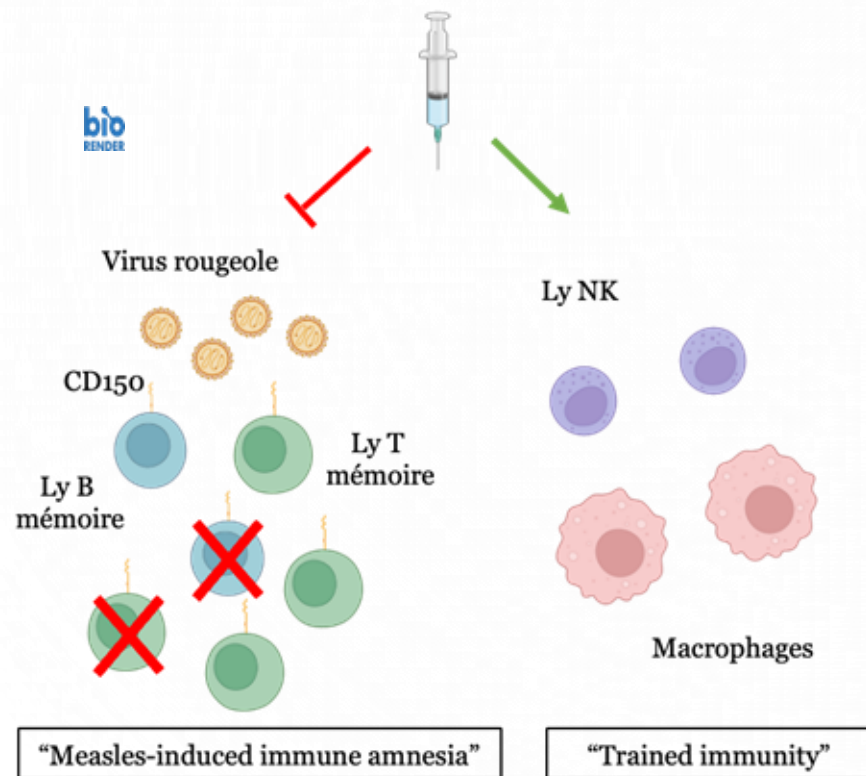
Ces modifications permettent aux cellules entraînées d'avoir une **fonction augmentée en réponse à un deuxième stimulus**.

Il s'agit d'un **effet non spécifique des vaccins** très bien décrit avec le **BCG** qui s'associe notamment chez l'enfant à une baisse de la mortalité infectieuse toute cause confondue

Taks EJM et al, *Annu Rev Virol*, 2022
Doi : 10.1146/annurev-virology-091919072546



Immunité entraînée et vaccin rougeole



TRAINED IMMUNITY VS MEASLES INDUCED IMMUNE AMNESIA

- 7 études communautaires contrôlant le statut vaccinal
→ mortalité à LT **44 % plus faible** que les témoins NI
- 6 essais randomisés et 6 études observationnelles
Réduction de mortalité associée au VR: **54 % (43–63 %)**
Après exclusion des cas de rougeole : **49 % (37–59 %)**
- Plusieurs études réalisées en contexte de circulation quasi nulle du virus rougeoleux --> Réduction de mortalité maintenue : **≈ 55 % (40–67 %)**

TRAINED IMMUNITY INDUIT PAR VIRUS ROUGEOLE

- Pas de trained immunity monocyttaire significative
- Reprogrammation transcriptomique des **lymphocytes T $\gamma\delta$**
- Augmentation de la production de TNF et d'IFN- γ
- Reprogrammation métabolique durable des **cellules V δ 2**

Benn C et al, *J Infection*, 2023doi:10.1016/j.jinf.2023.07.010

Röring RJ et al, *JCI*, 2024doi: 10.1172/JCI170848.

Immunité entraînée induite par les VVA viraux

Pathogène	Cellules impactées	Impact clinique décrit
Choléra	Macrophages cellules myéloïdes intestinaux	Pas de données solides
Fièvre jaune	Monocytes, cellules dendritiques, NK, T CD8	Pas de preuve robuste d'effet non spécifique clinique
Grippe	Macrophages muqueux, NK, cellules dendritiques respiratoires	Quelques données suggérant une diminution d'autres infections respiratoires
Mpox (LC16m8)	Données limitées	Données cliniques insuffisantes
Poliomyélite	Monocytes, macrophages, NK	Réduction de mortalité infantile ; diminution d'infections respiratoires ; effet protecteur transitoire contre divers virus respiratoires
Rotavirus	Monocytes, macrophages intestinaux	Pas de preuve clinique
Rougeole	NK, monocytes, T $\gamma\delta$	Réduction de mortalité infantile
Varicelle	Données limitées	Aucun effet non spécifique démontré
Variole	NK, monocytes, macrophages	Réduction de mortalité toutes causes, rapportée dans certaines cohortes historiques

Tolérance – Réversion/Réassortiment

Caractéristique	Risque de réversion	Risque de recombinaison
Réplication importante chez l'hôte	+++	+++
Excrétion prolongée	+++	+++
Atténuation fondée sur peu de mutations	+++	+
Forte plasticité génétique	+++	+++
Co-circulation avec virus sauvages apparentés	+	+++
Co-infection fréquente des mêmes cellules	+	+++
Génome ARN	++	++
Génome segmenté	+	+++
Vaccination de masse dans zones endémiques	++	+++

Vaccins humains

(rougeole, rubéole, fièvre jaune) :

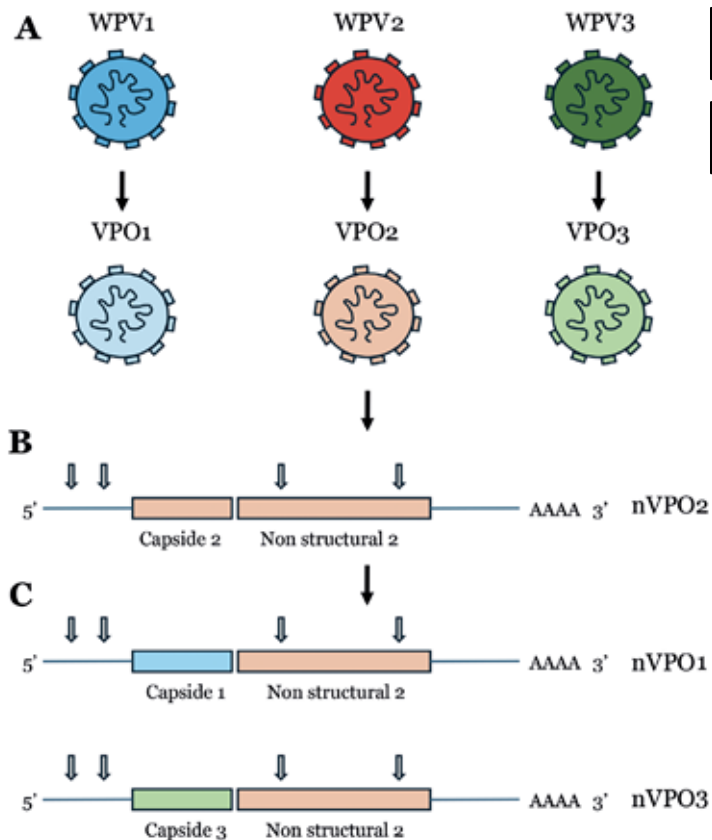
- génétiquement très stables
- avec faible propension à recombinaison.

Vaccins vétérinaires

(ILTV, PRRSV, PRV, newcastle) :

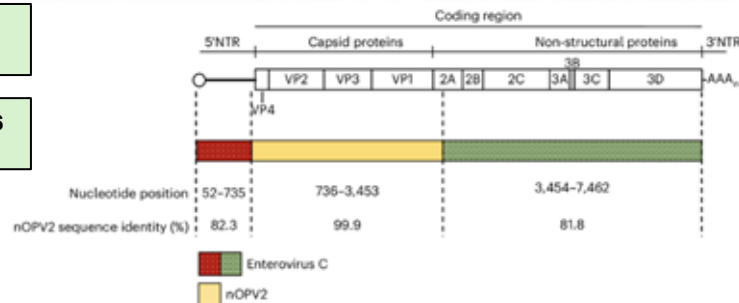
- génétiquement peu stables
- avec forte propension à recombinaison.
- circulant intensément dans des élevages à forte densité où coexistent virus sauvages, virus vaccinaux et autres virus proches.

Tolérance – Vaccin polio



Lelièvre JD, *RFL*, 2025
doi:10.1016/S1773-035X(25)76352-2

Tushabe P et al, *Nature Microbiol*, 2026
doi:10.1038/s41564-025-02219-w

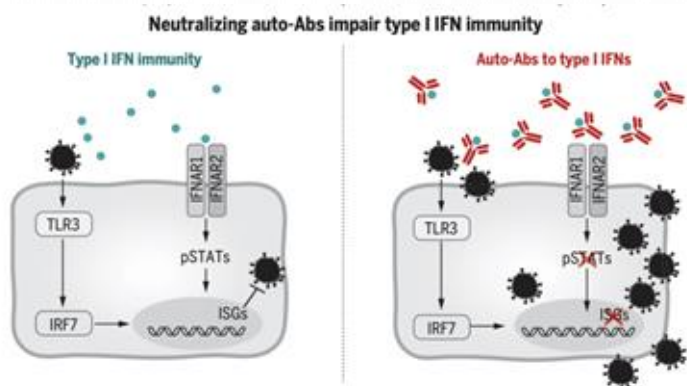


231 isolats nVP02 analysés en Ouganda après campagnes vaccinales
93,9 % conservaient intactes les modifications génétiques d'atténuation.
Aucun VDPV2 dérivé du nOPV2 et aucune transmission prolongée détectés

Identification d'un double recombinant nVPO2–entérovirus C dans les eaux usées, ayant perdu les mécanismes de stabilisation introduits dans le vaccin
Neurovirulence proche d'un poliovirus sauvage dans le modèle murin
 Malgré cette réversion fonctionnelle, **aucune diffusion communautaire n'a été observée**, probablement grâce à la forte couverture vaccinale

→ nOPV2 reste associé à une réduction estimée de **76 % du risque d'émergence de VDPV2** par rapport au mOPV2 mais surveillance des risques de recombinaison

Tolérance – Auto-anticorps anti-cytokines



Campagne vaccinale 2025 à La Réunion chez les sujets ≥ 65 ans
Plusieurs événements indésirables graves parfois fatals

Résultats

5 patients âgés de 82 à 88 ans présentant des EIG

3 patients ont développé une encéphalite post-vaccinale

3 patients avec encéphalite: **auto-anticorps neutralisants anti-IFN- α et/ou IFN- ω**

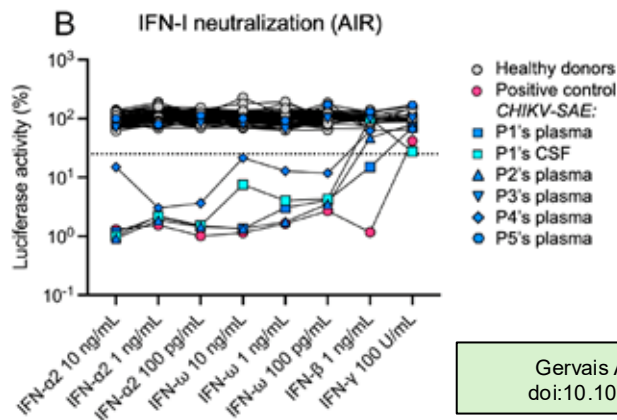
Implications pratiques

Prévalence des auto-anticorps anti-IFN-I augmente avec l'âge

5 % des sujets de plus de 80 ans seraient porteurs

Confirmation d'un **facteur de risque biologique majeur** des complications neurologiques des vaccins vivants atténués

Résultats similaires déjà observés avec : COVID-19 sévère grippe sévère encéphalites arbovirales complications du vaccin fièvre jaune 17D



Gervais A et al, *PNAS*, 2026
doi:10.1073/pnas.2532212123

Nécessité d'une approche vaccinale personnalisée chez les sujets âgés avec autres plateformes vaccinales

Conclusion

Les vaccins vivants atténués (VVA) constituent historiquement l'une des plateformes vaccinales **les plus performantes**, mais également l'une des plus complexes à développer et à produire

Ils sont associés à des **problèmes de tolérance** 1) réversion vers la virulence (exemple historique de l'OPV), recombinaison avec des souches sauvages ou vaccinales 2) facteurs liés à l'hôte (ID, auto-anticorps neutralisants anti-interférons de type I,)

Malgré ces limites, les VVA demeurent associés à une **efficacité clinique remarquable**, comme en témoignent les deux seules maladies virales éradiquées grâce à la vaccination : la variole en médecine humaine, la peste bovine en médecine vétérinaire. Les VVA induisent généralement une réponse immunitaire plus complète que les vaccins non réplicatifs, associant : immunité humorale, immunité cellulaire, immunité muqueuse pour certaines plateformes, et une persistance souvent exceptionnelle de la protection, parfois durant plusieurs décennies.

Des données récentes suggèrent que certains VVA exercent également des effets non spécifiques bénéfiques, via des mécanismes de **trained immunity et d'immunité hétérologue**, notamment pour le vaccin rougeoleux, l'OPV

Les progrès récents de la biologie synthétique permettent désormais de développer des **VVA plus sûrs et plus stables**. Ces évolutions surviennent alors que la place relative des VVA dans le développement vaccinal diminue progressivement. Cette diminution ne doit cependant pas conduire à leur abandon. Les VVA conservent des caractéristiques immunologiques uniques qui **justifient leur maintien dans le portefeuille vaccinal moderne**.