



Classification des vaccins et technologies vaccinales

Mode de préparation - Evaluation, efficacité et
tolérance - Populations particulières

Pr Odile Launay
DIU Stratégies thérapeutiques et préventives
13 décembre 2024

Déclaration d'intérêts 2020-2024

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Intervention ponctuelles :
 - Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer, AstraZeneca, Moderna
 - Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Advisory Boards/DSMB : Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer, Moderna
 - Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur, AstraZeneca
- Intérêts indirects : aucun



History of vaccination

Stanley Plotkin¹

Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104

Table 1. Outline of the development of human vaccines

Live attenuated	Killed whole organisms	Purified proteins or polysaccharides	Genetically engineered
18th Century			
Smallpox (1798)			
19th Century			
Rabies (1885)	Typhoid (1896) Cholera (1896) Plague (1897)		
Early 20th Century, first half			
Tuberculosis (bacille Calmette–Guérin) (1927) Yellow fever (1935)	Pertussis (1926) Influenza (1936) <i>Rickettsia</i> (1938)	Diphtheria toxoid (1923) Tetanus toxoid (1926)	
20th Century, second half			
Polio (oral) (1963)	Polio (injected) (1955)	Anthrax secreted proteins (1970)	Hepatitis B surface antigen recombinant (1986)
Measles (1963) Mumps (1967)	Rabies (cell culture) (1980) Japanese encephalitis (mouse brain) (1992)	Meningococcus polysaccharide (1974) Pneumococcus polysaccharide (1977)	Lyme OspA (1998) Cholera (recombinant toxin B) (1993)
Rubella (1969)	Tick-borne encephalitis (1981)	<i>Haemophilus influenzae</i> type B polysaccharide (1985) <i>H. influenzae</i> type b conjugate (1987)	
Adenovirus (1980) Typhoid (<i>Salmonella</i> TY21a) (1989) Varicella (1995)	Hepatitis A (1996) Cholera (WC-rBS) (1991) Meningococcal conjugate (group C) (1999)	Typhoid (Vi) polysaccharide (1994) Acellular pertussis (1996)	
Rotavirus reassortants (1999) Cholera (attenuated) (1994) Cold-adapted influenza (1999)		Hepatitis B (plasma derived) (1981)	
21st Century			
Rotavirus (attenuated and new reassortants) (2006) Zoster (2006)	Japanese encephalitis (2009) (Vero cell) Cholera (WC only) (2009)	Pneumococcal conjugates* (heptavalent) (2000) Meningococcal conjugates* (quadrivalent) (2005) Pneumococcal conjugates* (13-valent) (2010)	Human papillomavirus recombinant (quadrivalent) (2006) Human papillomavirus recombinant (bivalent) (2009) Meningococcal group B proteins (2013)

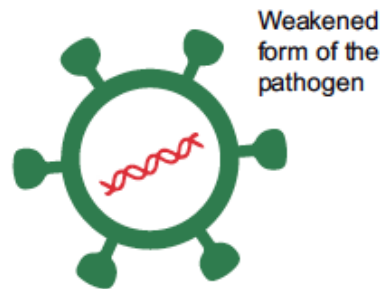
Vaccins à vecteurs viraux :

- 2018: Dengue : vaccin chimérique YFV
- 2020 : Ebola
- 2021: Covid-19
- 2022: Dengue, vaccin chimérique, serotype 2 atténué

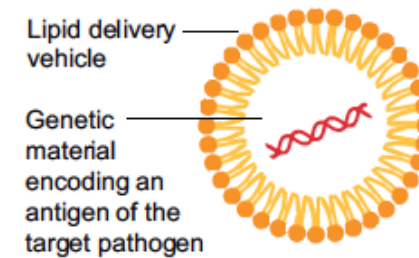
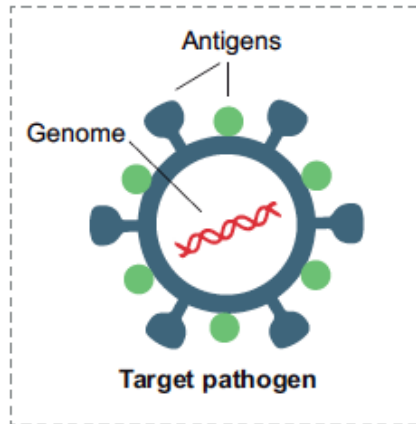
Vaccins ‘acides nucléiques’:

- 2020: vaccins ARNm Covid 19
- 2024: vaccine ARNm VRS

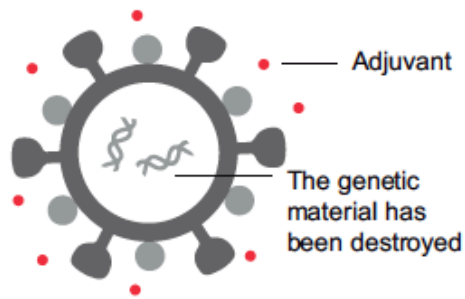
Principales 'plateformes vaccinales'



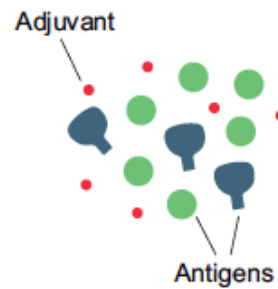
A Live attenuated vaccine



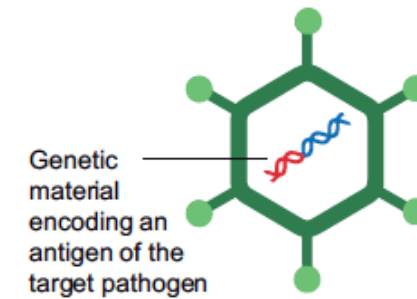
E Nucleic acid vaccine



B Inactivated vaccine



C Subunit vaccine



D Vector-based vaccine

Histoire de la vaccination

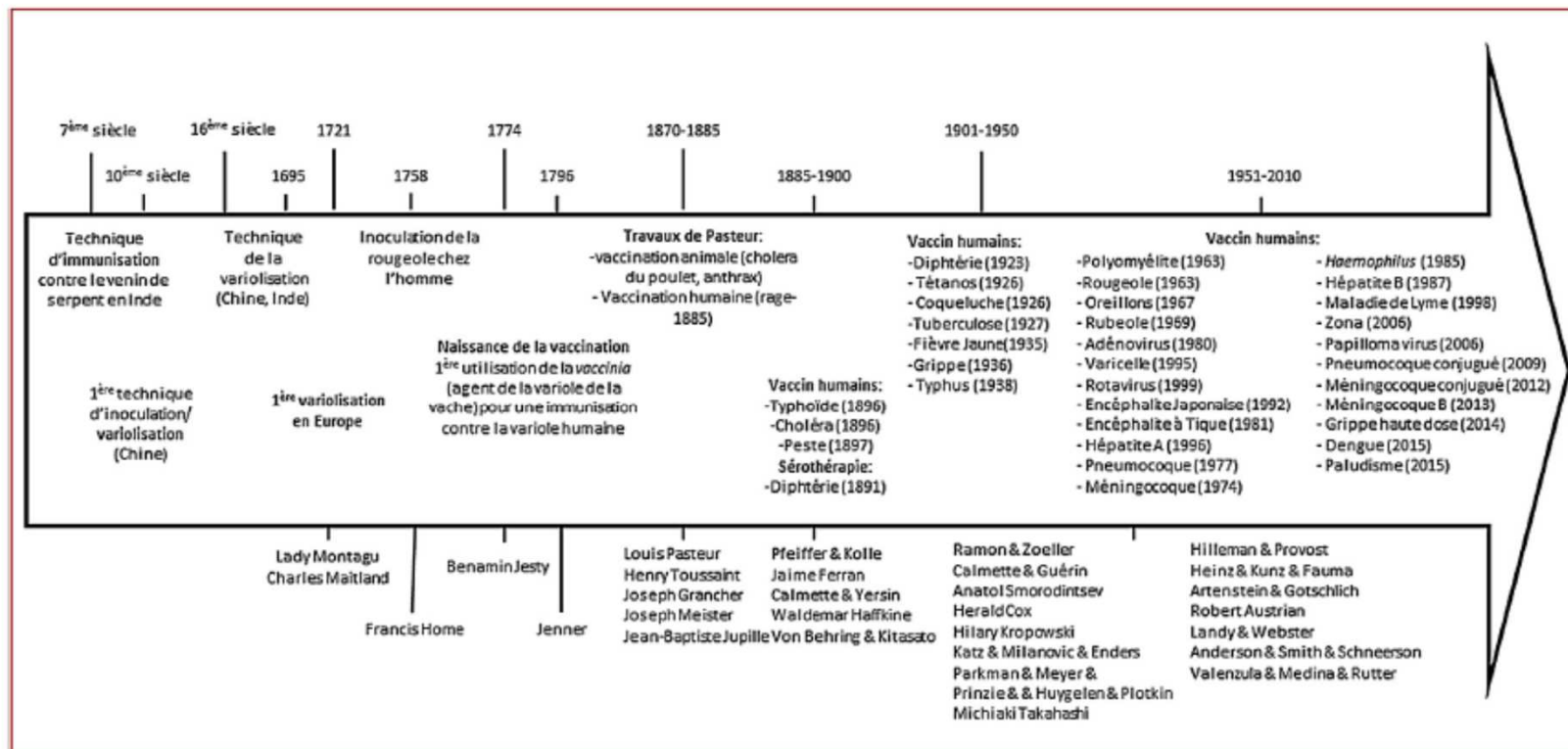


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.

Histoire de la vaccination

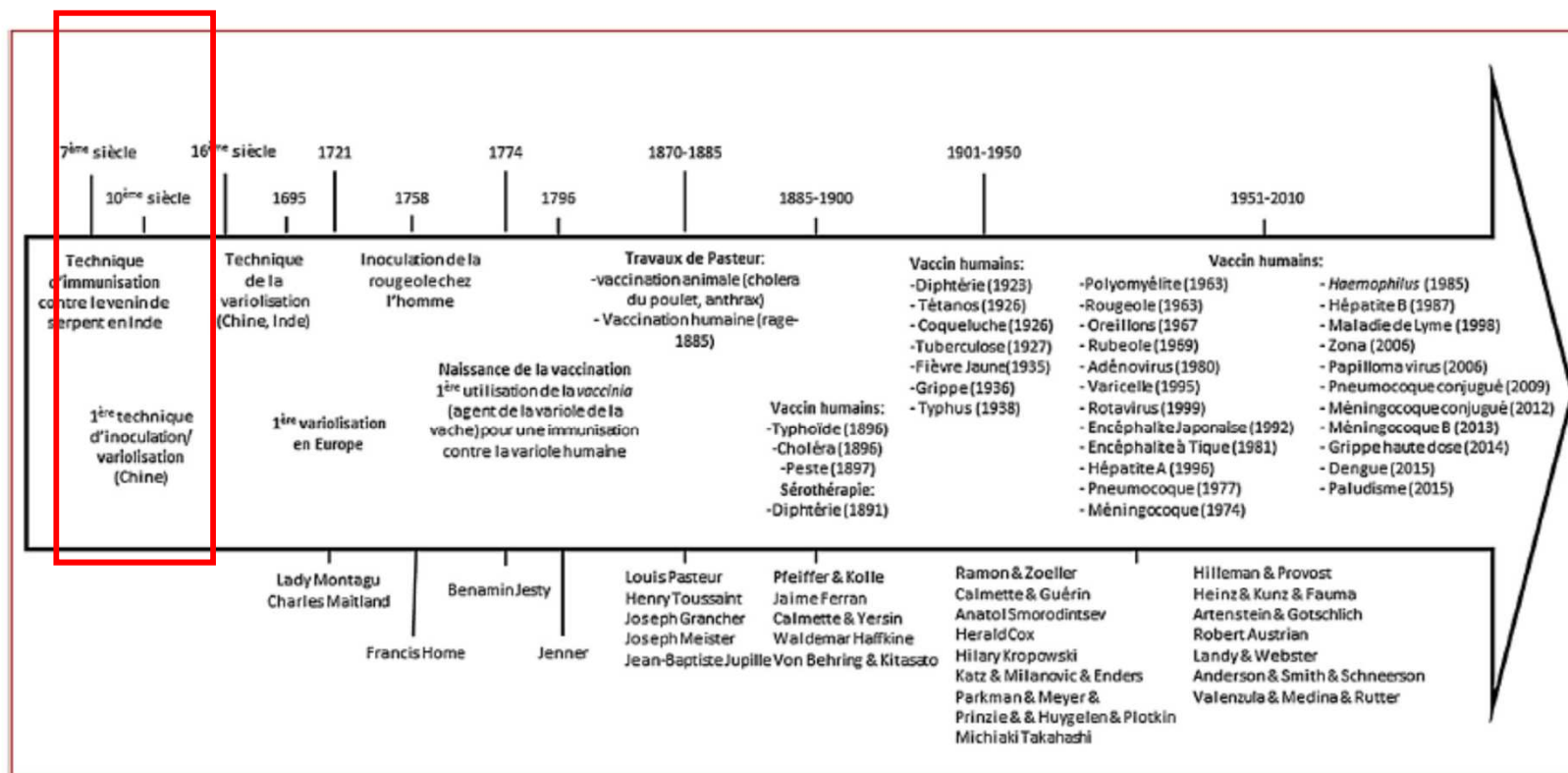


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.

Histoire de la vaccination

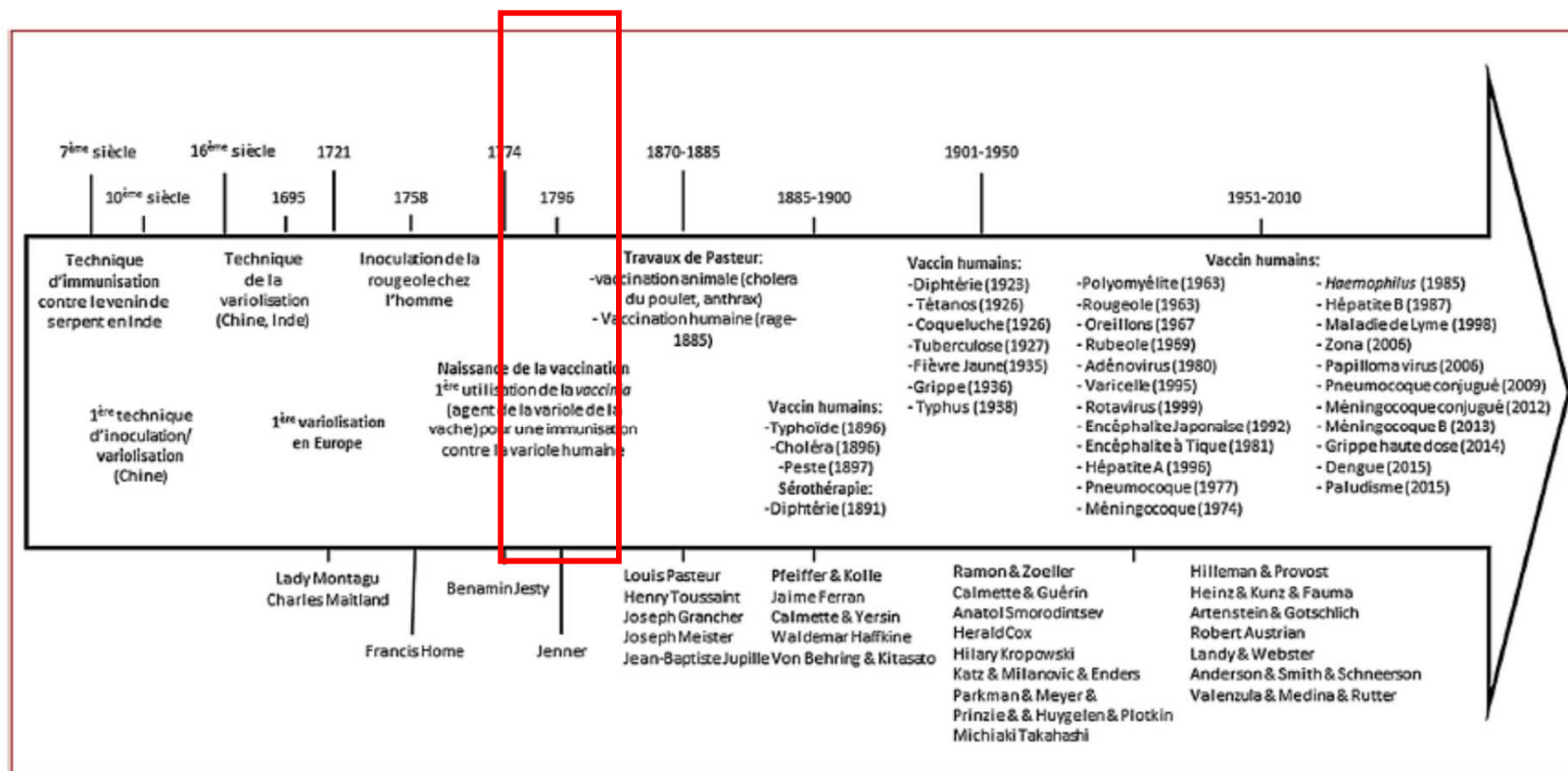


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.

Vaccins - Historique

- Vaccin – du Latin « Vacca » –
« Vache »
- 1789 : découverte du vaccin contre
la variole
- **Edward JENNER**
 - observation :
la vaccine protège contre la
variole
 - démonstration expérimentale :
l'administration de pulpe
vaccinale à des enfants les
protège contre une inoculation
ultérieure de virus



Histoire de la vaccination

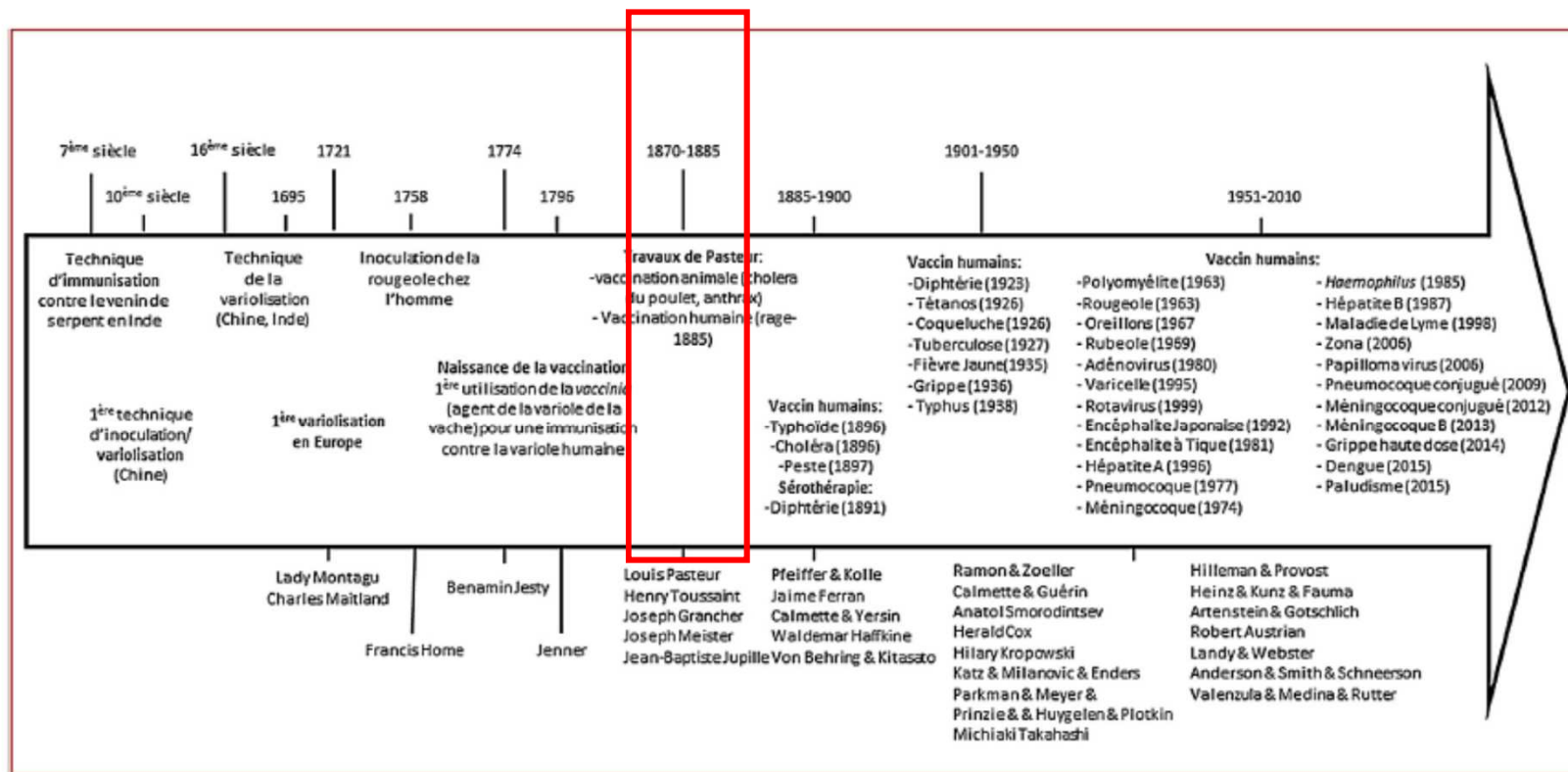


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.

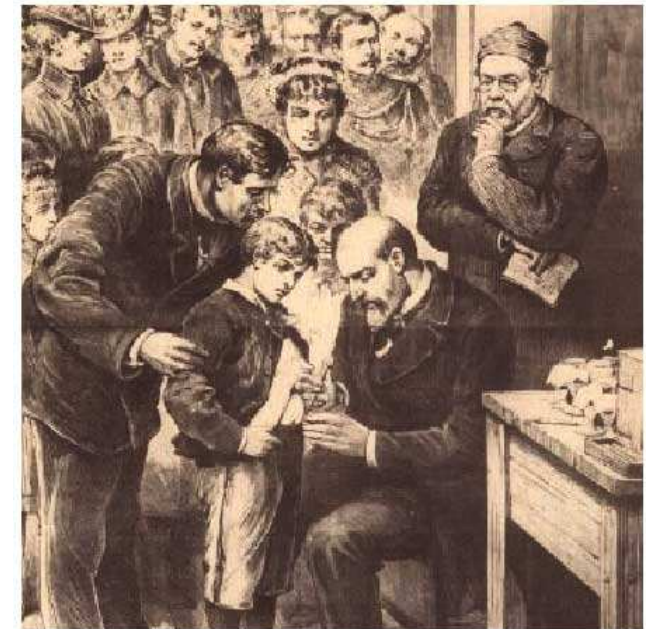
Fin du 19^{ème} siècle



Louis PASTEUR
établit scientifiquement
le principe général de la
vaccination

Pasteur : principe général de la vaccination

- 1 dose de culture vieillie de *P. multocida* ne tue pas les poules (cholera de la poule)
- l'administration ultérieure d'une dose de culture fraîche, mortelle chez des poules témoins, ne tue pas les poules ayant reçu préalablement la préparation
- application de ce principe à la rage = 1^{ère} vaccination anti-rabique humaine administrée avec succès à l'enfant Joseph MEISTER le 6 juillet 1885



Histoire de la vaccination

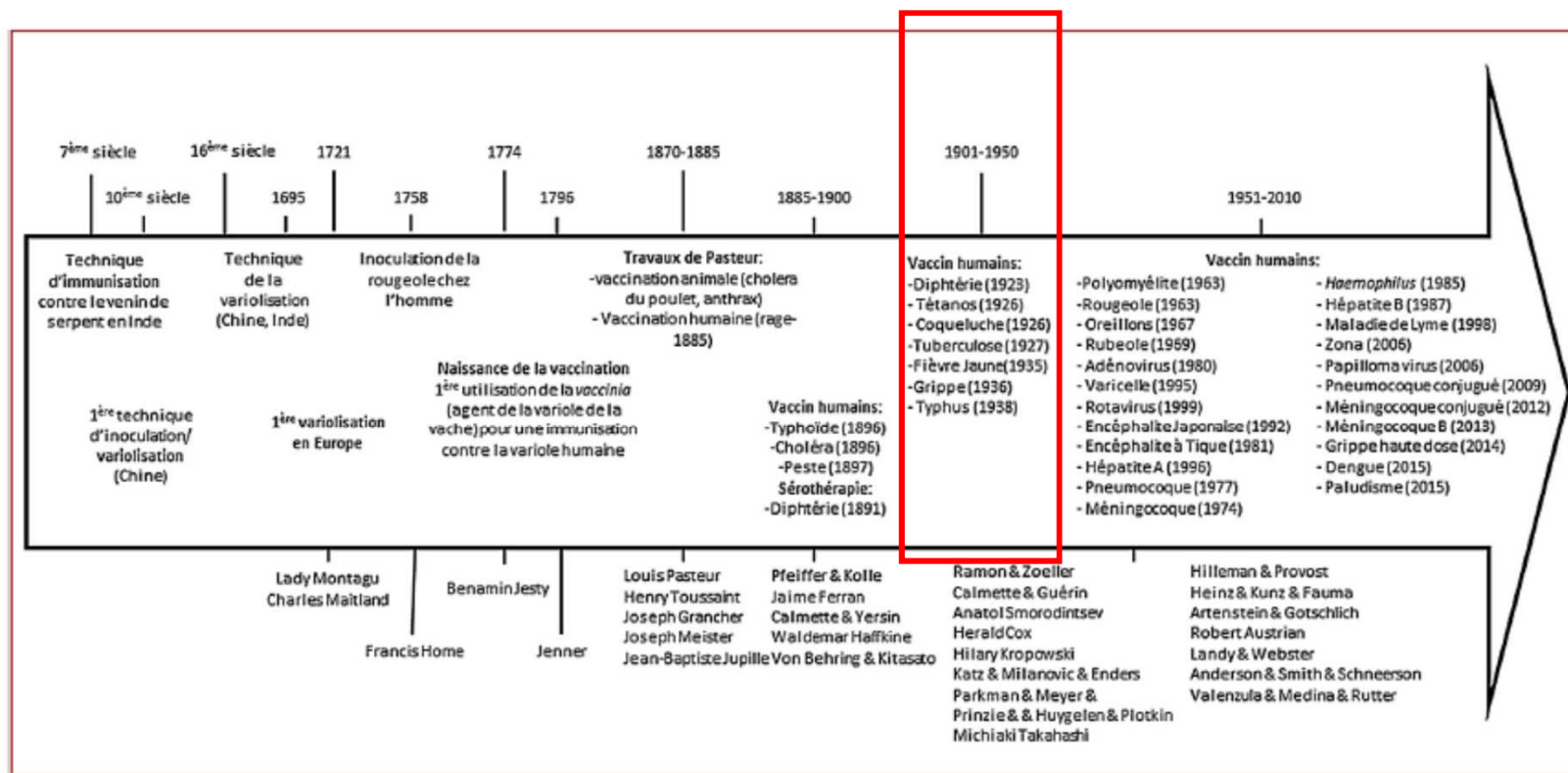


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.

Gaston RAMON

Mise au point des **anatoxines**

- diphtériques (**1923**)

- tétaniques (**1926**)

par transformation des toxines sous l'effet du formol et de la chaleur

(travaux développés simultanément au Royaume Uni par A. GLENNY et B. HOPKINS)

Atténuation par culture en série

- Calmette et Guérin : le **BCG (1927)**
- Theiler : la souche 17D du virus de la **fièvre jaune** par passages sur cerveau de souris puis sur œuf embryonné de poule (**1936**)

Atténuation par passage sur cultures cellulaires

En **1948** : maîtrise des cultures cellulaires *in vitro*

Possibilité de cultiver les virus en dehors d'un hôte vivant

→ technique mise à profit pour la première fois par J. SALK pour préparer un vaccin (vaccin trivalent contre la poliomyélite : **1954**)

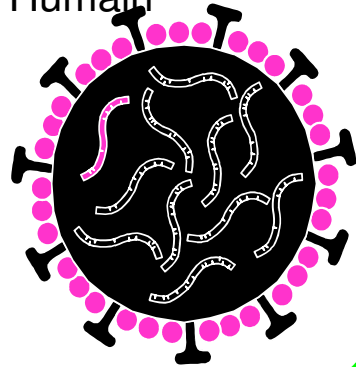
De nombreux autres vaccins seront ensuite préparés sur cultures cellulaires : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle

Vaccins vivants atténués par réassortiment ou réarrangement

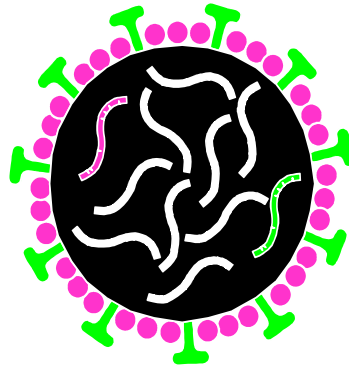
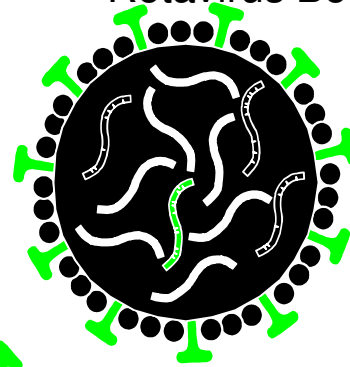
- Réassortiment génétique lors de co-infection en culture cellulaire entre :
 - le virus atténué
 - le virus sauvage apportant le(s) gène(s) codant pour les antigènes induisant une réponse immunitaire protectrice
- Application à des vaccins contre des virus à ARN segmenté
ex: rotavirus, grippe

Vaccin viral réassortant rotavirus Rotateq

Rotavirus Humain



Rotavirus Bovin (WC3)



Réassortant Humain-Bovin

Vaccins viraux vivants atténués thermosensibles

Virus capables de se multiplier à une température différente de 37C

- mutants thermosensibles adaptés au froid après passages successifs en culture cellulaire à basse température et réplication très réduite à 37C

Ex: vaccin contre la grippe

Vaccin grippal vivant atténué

Pour chaque type de virus grippal inclus dans le vaccin

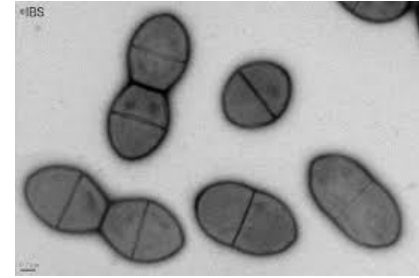
Virus vaccinal obtenu par réassortiment

- souche « mère » atténuée : réplication réduite à 37° et multiplication au niveau de la muqueuse nasale
- souche sauvage apportant les gènes codant pour HA et NA spécifiques de chaque recommandation annuelle

Administration par **voie intranasale**

réponse immunitaire locale (muqueuse: IgAs et CTL)
et systémique (Ac neutralisants anti-HA et anti-NA)

Les vaccins polysidiques

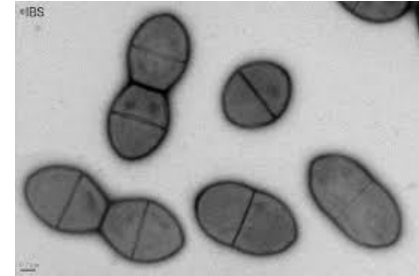


- **1970 : E.C. Gotschlich** : capsule des bactéries constituées de sucres (polyosides)

Méningo A, C, Pneumo, *S. typhi*, *H. influenzae b*

- Antigène **thymo-indépendant** → prolifération des LB spécifiques et différenciation en cellules productrices d'anticorps **sans le concours des LT auxiliaires**
- **Pas de mise en place de la mémoire immunitaire**
- Stimulation +++ → **déplétion en LB (hypo-réponse)**
- **Réponse anticorps insuffisante avant l'âge de 2 ans**

Les vaccins polysidiques



- **1970 : E.C. Gotschlich** : capsule des bactéries constituées de sucres (polyosides)

Méningo A et C, Pneumo, *S. typhi*, *H. influenzae b*

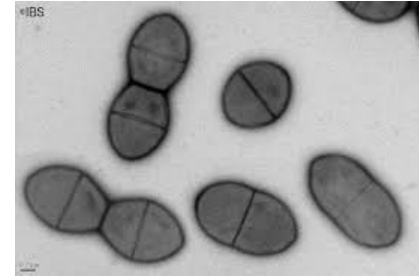
- Antigène **thymo-indépendant** → prolifération des LB spécifiques et différenciation en cellules productrices d'anticorps sans le concours des LT auxiliaires
- **Pas de mise en place de la mémoire immunitaire**
- Stimulation +++ → **déplétion en LB (hypo-réponse)**
- **Réponse anticorps insuffisante avant l'âge de 2 ans**

- **1980 : R. Schneerson et J. Robins**: conjugaison des polyosides capsulaires à une protéine « porteuse »

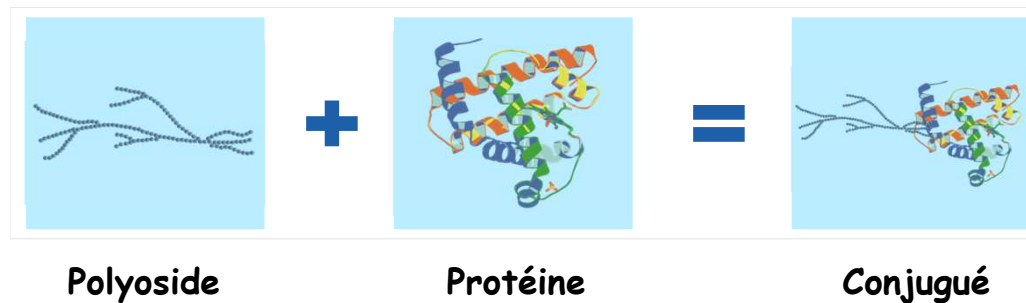
- **Réponse anticorps dès l'âge de 6-8 semaines**
- Réponse mémoire
- Anticorps de meilleure activité fonctionnelle et avidité
- **Réponse immune au niveau des muqueuses** avec réduction du portage rhino-pharyngé ++ : **immunité de groupe**

D'après Clutterbuck et al., JID 2012

Principe d'un vaccin polysidique conjugué



- Le polysaccharide est lié chimiquement (“conjugué”) à une protéine transporteuse (anatoxine diphtérique, tétanique, toxine diphtérique modifiée CRM)



- La conjugaison d'un polysaccharide à une protéine de transport transforme la réponse immunitaire en une réponse dépendante des cellules T, ce qui permet de générer :
 - des anticorps de plus haute affinité,
 - une mémoire immunologique
 - un effet rappelNombreuses applications vaccinales : pneumo, *H Influenza b*, méningo A, C, Y, W, *S typhi*

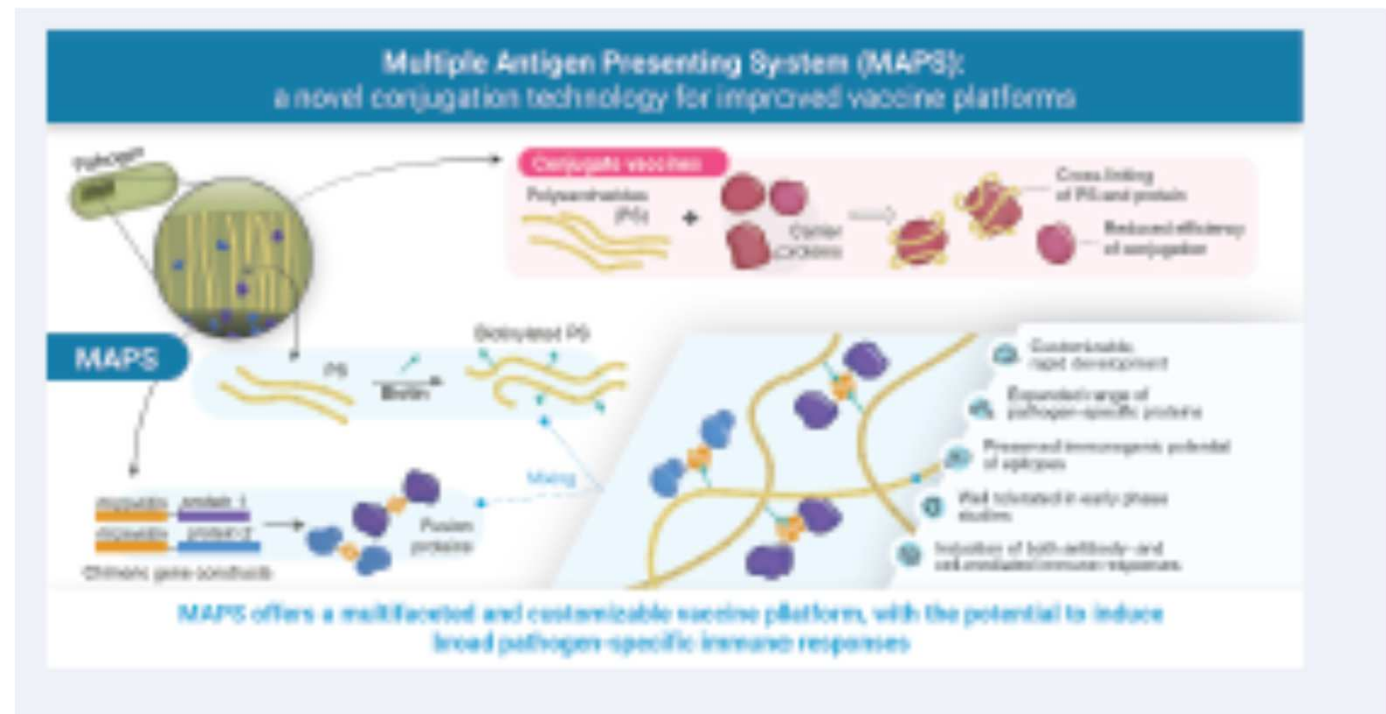
Vaccins polyosidiques conjugués: perspectives



Multiple antigen presenting system (MAPS): state of the art and potential applications

Richard Malley, Ying-Jie Lu, Shite Sebastian, Fan Zhang & David O. Willer

- MAPS: 'Multi antigen presenting system'
- Conjugaison des polyosides avec des protéines spécifiques du pathogène
- Permet d'induire une réponse contre les différentes composantes et d'élargir la protection



MAPS: 'Multi antigen presenting system'

- Essais cliniques pneumo 24 valent
- Nombreux développements précliniques:
 - *St aureus*, *Shigella flexneri*, *sonnei*,
Salmonelle, *M tuberculosis*, *SARS CoV-2*

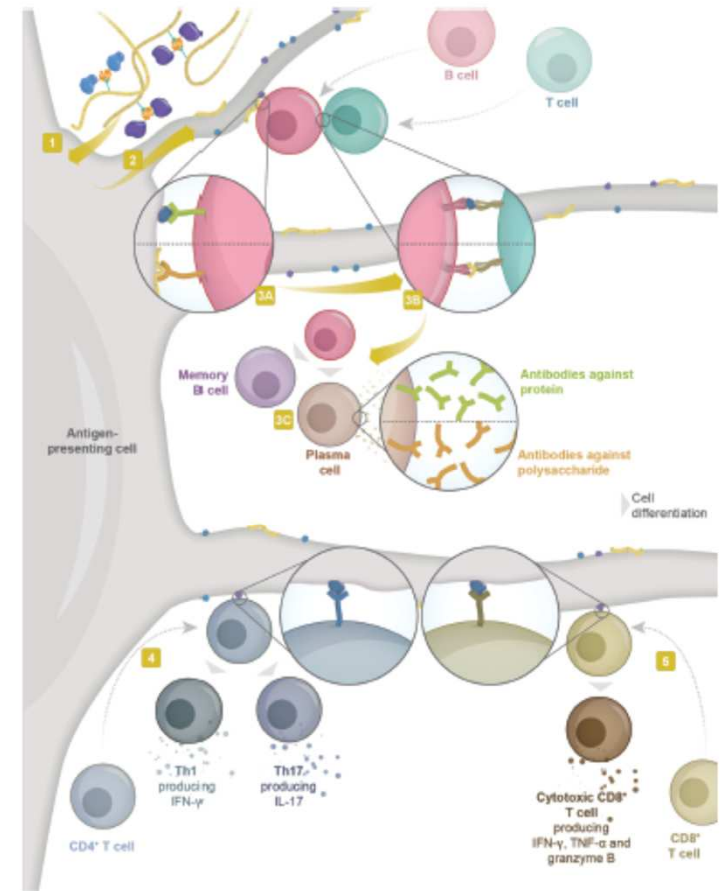
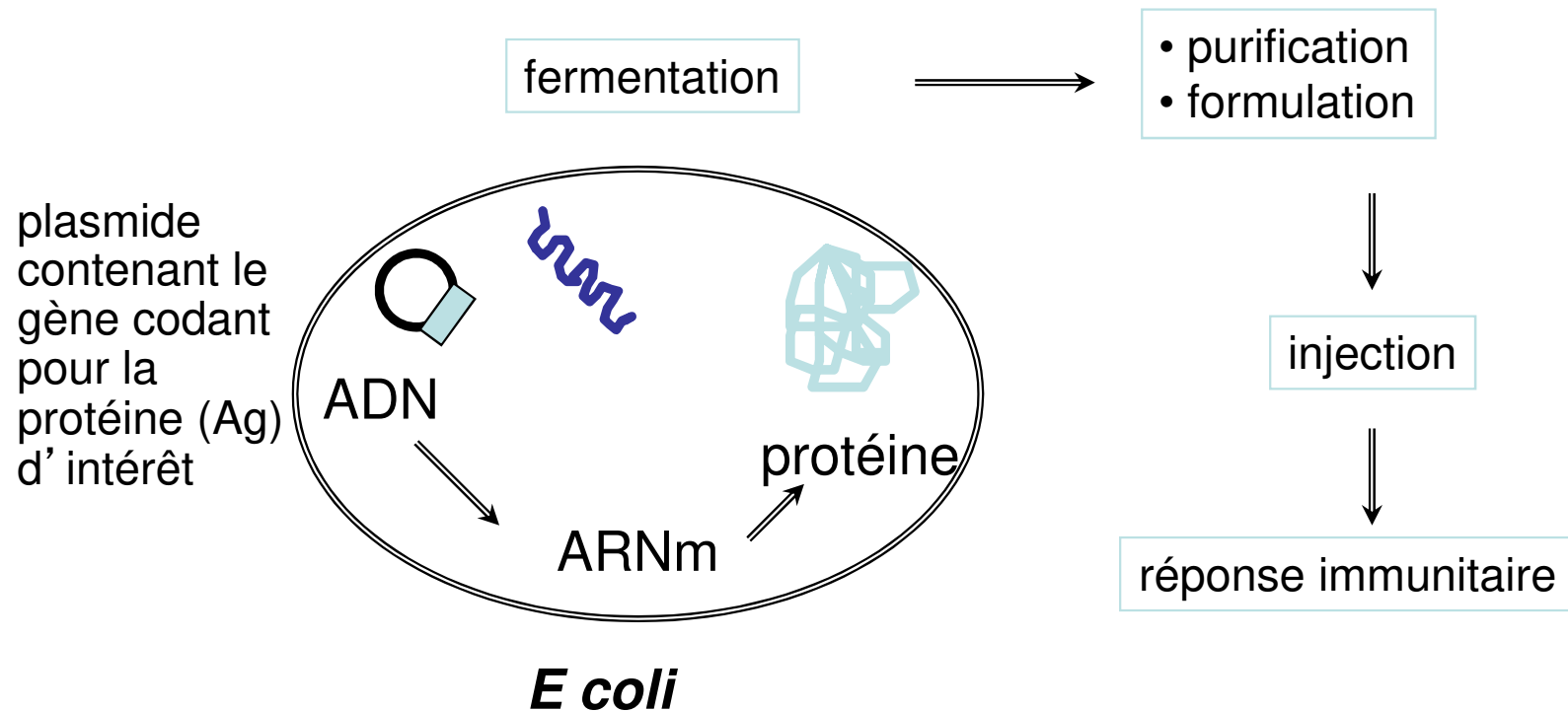


Figure 1. Schematic representation of MAPS-induced immune responses to polysaccharide and protein antigens (largely based on [43]).
1 MAPS complexes are bound and internalized by antigen-presenting cells, 2 which in turn process MAPS components and present the relevant epitopes to lymphocytes; 3A Both the polysaccharide- and protein-derived epitopes are presented to B cells, inducing B-cell activation and 3B presentation of epitopes to T cells; 3C Interaction of B cells with antigen-presenting and T cells leads to B-cell differentiation into memory and antibody-producing plasma cells; 4 and 5 Presentation of MAPS-derived protein epitopes by activated antigen-presenting cells (with secretion of various cytokines and chemokines) to CD4+ or CD8+ T cells leads to their differentiation into Th1, Th17 or cytotoxic CD8+ T cells; CD4+ and CD8+, cluster-of-differentiation -4- and -8-presenting; IFN- γ , interferon gamma; IL-17, interleukin-17 and 17A; MAPS, Multiple Antigen Presenting System; Th1 and Th17, T helper cells 1 and 17; TNF- α , tumor necrosis factor-alpha.

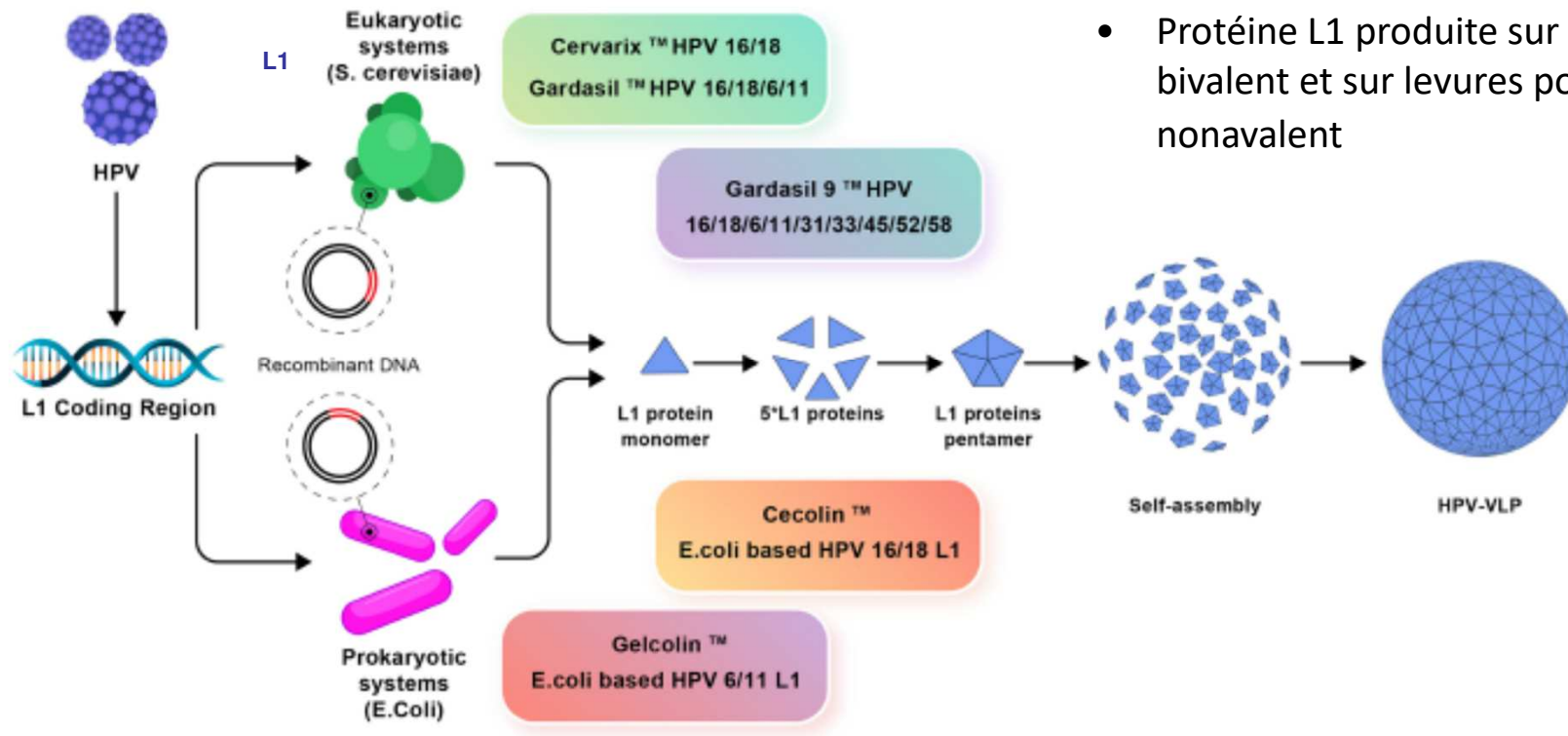
Vaccins sous-unitaires: protéines recombinantes

- Vaccins sous-unitaires à base de protéine :
stratégie de choix lorsque la protéine porte les épitopes protecteurs
- Protéine recombinante : insertion du plasmide contenant le gène codant pour la protéine d'intérêt dans un système d'expression cellulaire (levure, bactérie, baculovirus, eucaryote) permettant l'expression « *in vitro* » de la protéine
- Applications:
 - **vaccins viraux: HBV : protéine AgHBs, HPV : protéine L1, grippe : HA, SARS CoV-2: protéine Spike, zona: protéine gE , VRS: protéine F**
 - **vaccins bactériens (plusieurs protéines): méningo B, coqueluche**
 - paludisme
 - autres: VHE, Lyme, E coli...

Production d'une protéine recombinante



Vaccins HPV : vaccins de type **pseudo particules virales VLP** (virus like particles) protéine L1 de capside produite par génie génétique: protéine recombinante



- Protéine L1 produite sur baculovirus pour le vaccin bivalent et sur levures pour le vaccin quadri et nonavalent

- Capside virale 'de synthèse' par **auto-assemblage de la protéine d'enveloppe L1** des différents génotypes d'HPV
- Ajuvanté : **hydroxyphosphate d'aluminium (Gardasil)**, **AS04 (MPL+Al(OH)₃) (Cervarix)**

D'après Yousefi Z et al, Frontiers in Immunology, 2022

Vaccinologie inverse, ex: vaccin contre le méningo B

- **Pour le vaccin méningo B, pas de possibilité de vaccin polysidique**_(mimétisme avec des polysides du soi)
- Vaccins de ‘première génération’ à base de protéines PorA et/ou Por B: immunogénicité limitée_à la souche dont elles proviennent (Cuba, Norway, New-Zealand)
- Développement d’une nouvelle méthodologie, la ‘**vaccinologie inverse**’ (*reverse vaccinology*, Rino Rappuoli):
 - identifier, dans la **séquence du génome** de la bactérie pathogène, les gènes qui pourraient coder pour des protéines de membrane;
 - les cloner individuellement dans des systèmes d’expression génétique;
 - tester chez la souris l’immunogénicité de leur produit purifié;
 - identifier ainsi les gènes qui codent pour des protéines capables d’induire des anticorps bactéricides;
 - sélectionner parmi ces gènes ceux qui sont conservés chez toutes les souches de *N meningitidis* B

Vaccins méningocoque B

Bexsero : 4 antigènes

- Protéine de fusion recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H) de *Neisseria meningitidis* groupe B (sous famille A) (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Protéine de fusion recombinante NHBA (antigène de liaison à l'héparine) de *Neisseria meningitidis* groupe B (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Protéine recombinante NadA (adhésine A) de *Neisseria meningitidis* groupe B (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B, souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4 (2) : 25 microgrammes.

(1) produite dans des cellules d'*E.coli*, par la technique de l'ADN recombinant.

(2) adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al³⁺).

(3) NHBA (antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*), NadA (adhésine A de *Neisseria*), fHbp (protéine de liaison du facteur H).

Vaccins méningocoque B

Bexsero : 4 antigènes

- Protéine de fusion recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H) de *Neisseria meningitidis* groupe B (sous famille A) (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Protéine de fusion recombinante NHBA (antigène de liaison à l'héparine) de *Neisseria meningitidis* groupe B (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Protéine recombinante NadA (adhésine A) de *Neisseria meningitidis* groupe B (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B, souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4 (2) : 25 microgrammes.

(1) produite dans des cellules d'*E.coli*, par la technique de l'ADN recombinant.

(2) adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al³⁺).

(3) NHBA (antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*), NadA (adhésine A de *Neisseria*), fHbp (protéine de liaison du facteur H).

Trumemba: 2 antigènes

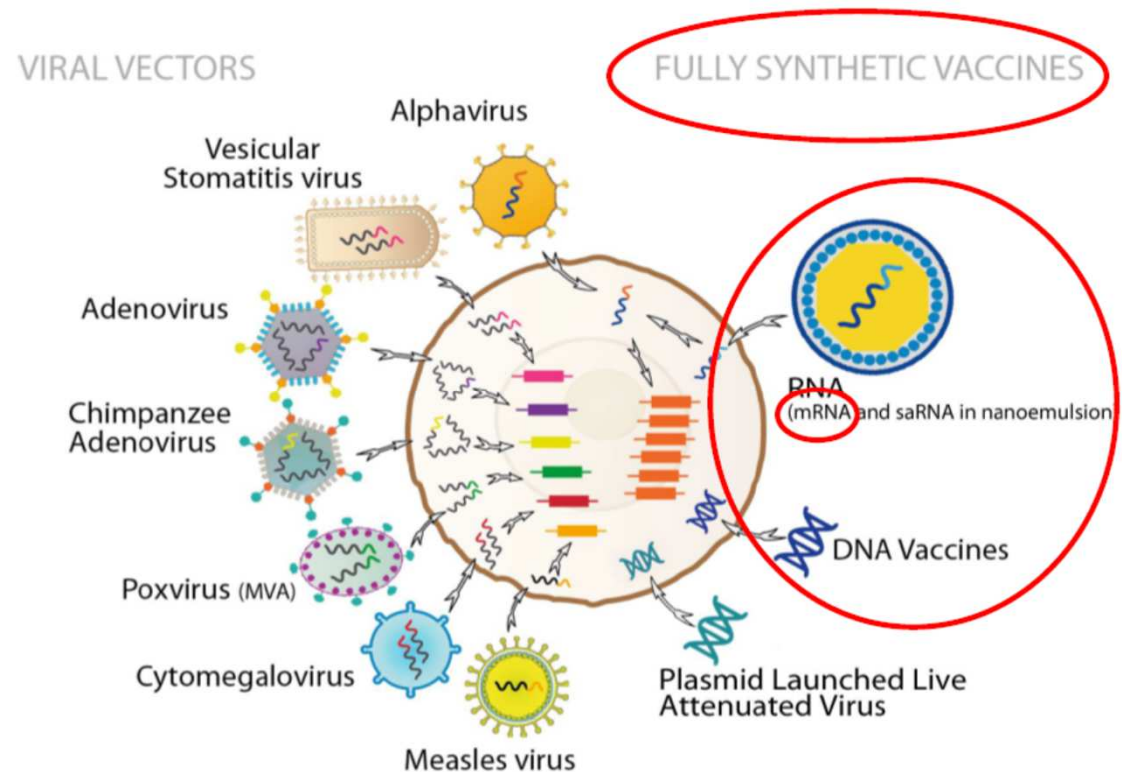
- Protéine de fusion recombinante fHbp (1, 2) (protéine de liaison du facteur H) de *Neisseria meningitidis* groupe B (sous famille A) : 60 microgrammes
- Protéine de fusion recombinante fHbp (1, 2) (protéine de liaison du facteur H) de *Neisseria meningitidis* groupe B (sous famille B) : 60 microgrammes

(1) produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant ;

(2) adsorbée sur du phosphate d'aluminium (0,25 milligramme d'aluminium par dose).

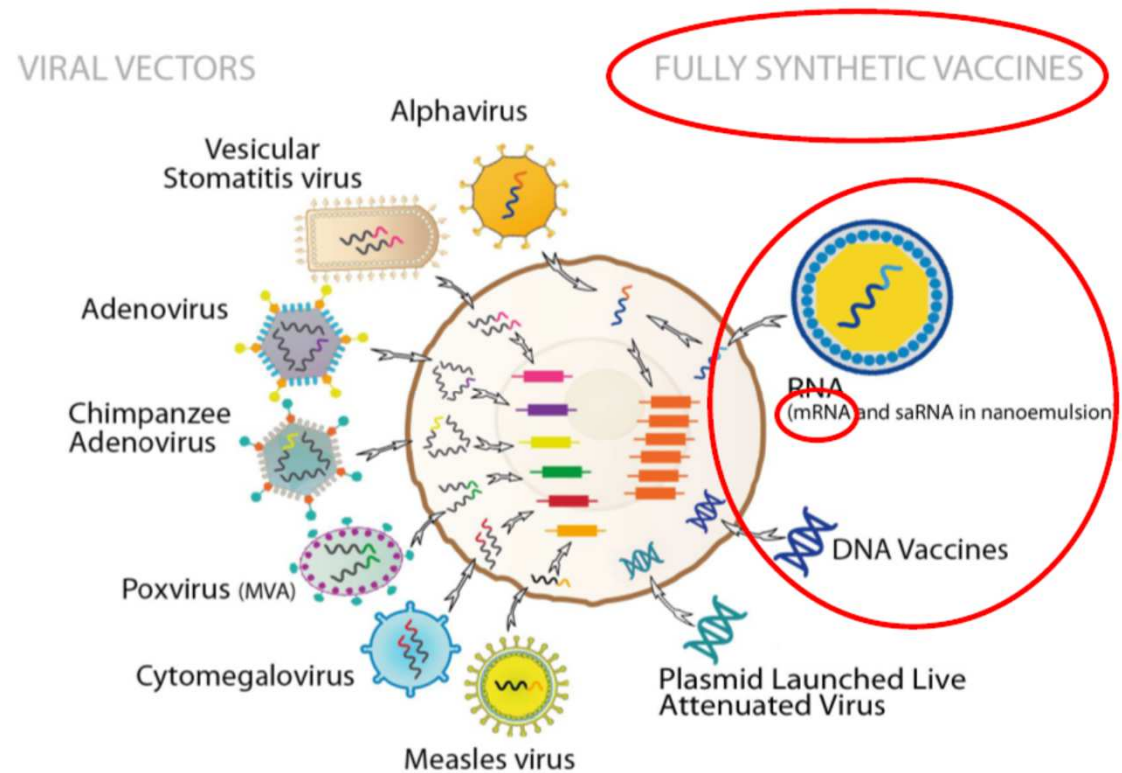
Vaccins 'génériques'

- Vaccins acides nucléiques (ARNm, ADN): innovation majeure avec le passage
 - de vaccins '**médicaments biologiques**'
 - à des vaccins '**médicaments synthétiques**'
- Vaccins vectorisés



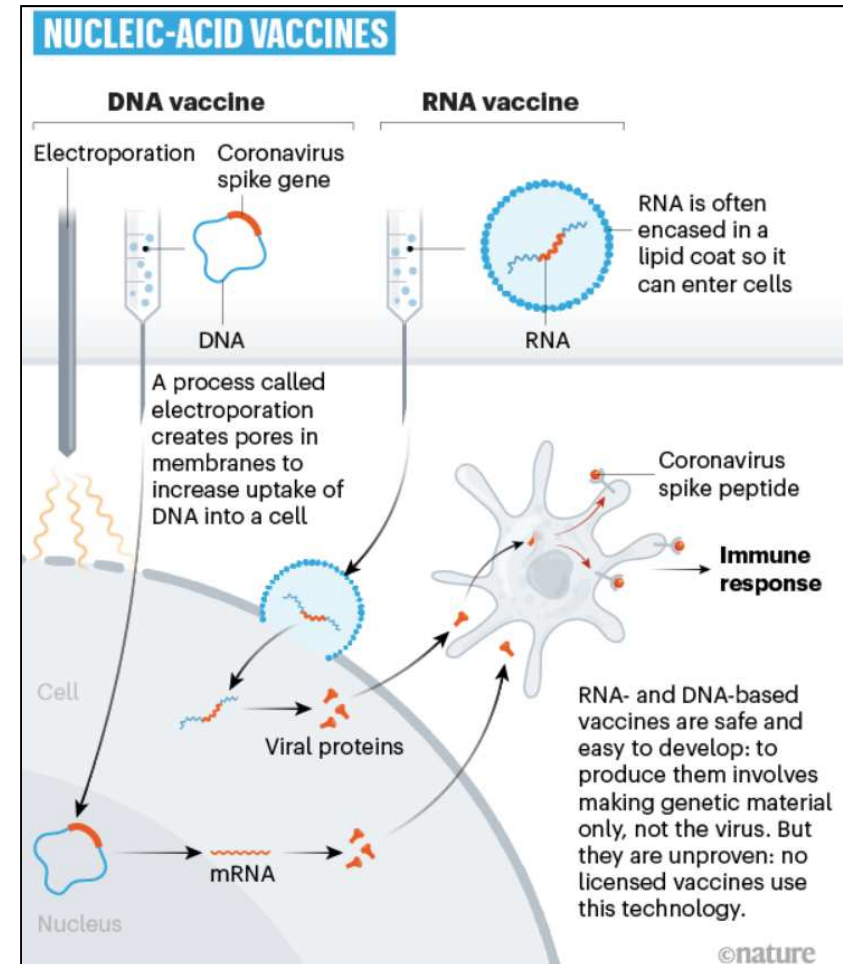
Vaccins 'génériques'

- Vaccins acides nucléiques (ARNm, ADN): innovation majeure avec le passage
 - de vaccins 'médicaments biologiques'
 - à des vaccins 'médicaments synthétiques'
- Vaccins vectorisés

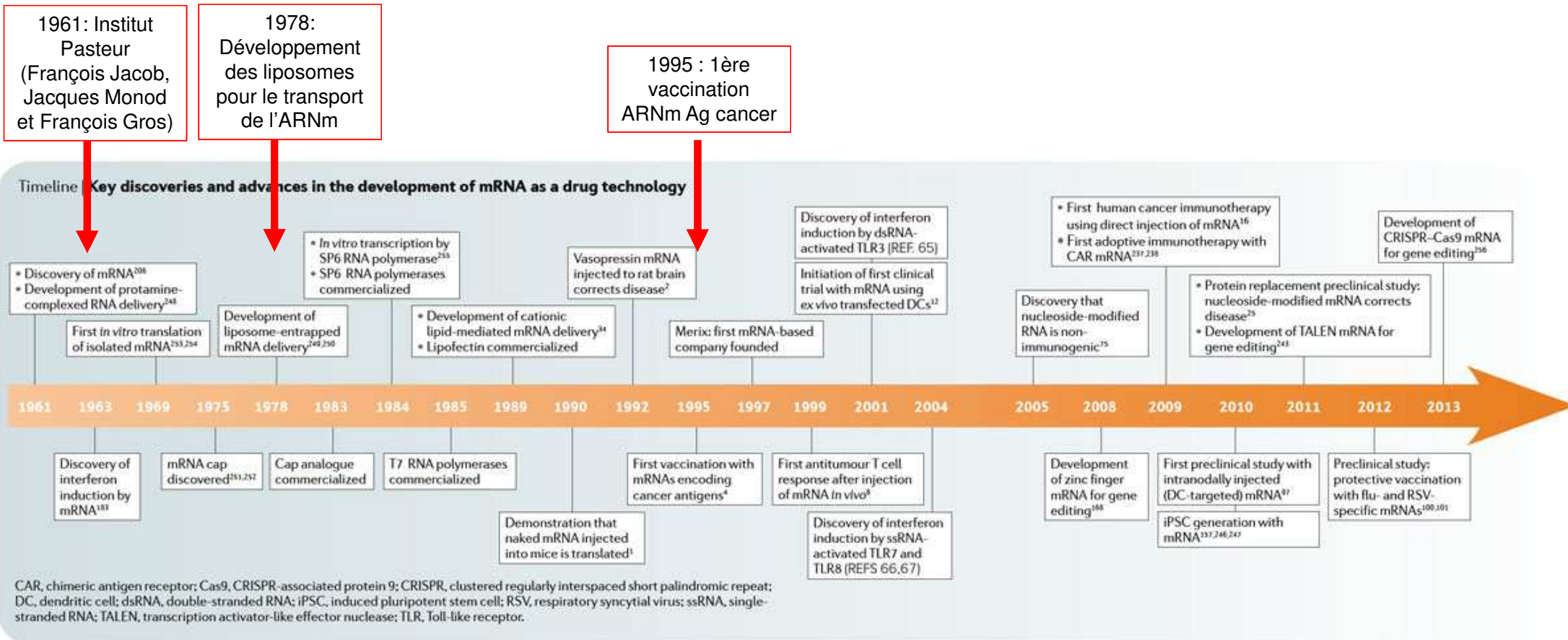


Vaccins 'acides nucléiques': ARNm et ADN

- Développement et mise au point rapide
- Facilité de production
- 2 types:
 - ARNm non replicatif
 - ARNm « Self-amplifying »
- Développement de nombreux vaccins ARNm (COVID-19, grippe, VRS, *hMPV*, *CMV*, *Zika*, *Chik*, *EBV*, *VIH*, *rage*, ...)
- **En 2024: 2 vaccins autorisés: COVID-19 et VRS**
- Vaccin ADN: nécessité d'administration par électroporation pour augmenter l'entrée dans la cellule et l'immunogénicité



De la découverte de l'ARNm à la vaccination COVID-19



Sahin, Kariko and Türeci, *Nature Drug Discovery* (2014)

De la découverte de l'ARNm à la vaccination COVID-19

- **1995**: démonstration d'une immunité induite par ARNm chez l'homme (production d'une protéine active ou immunogène)
- **Mais**
 - réponse inflammatoire intense (TLR)
 - fragilité de l'ARNm
- **2008**: modification chimique de l'ARNm: remplacement de l'uridine phosphate par une pseudouridine

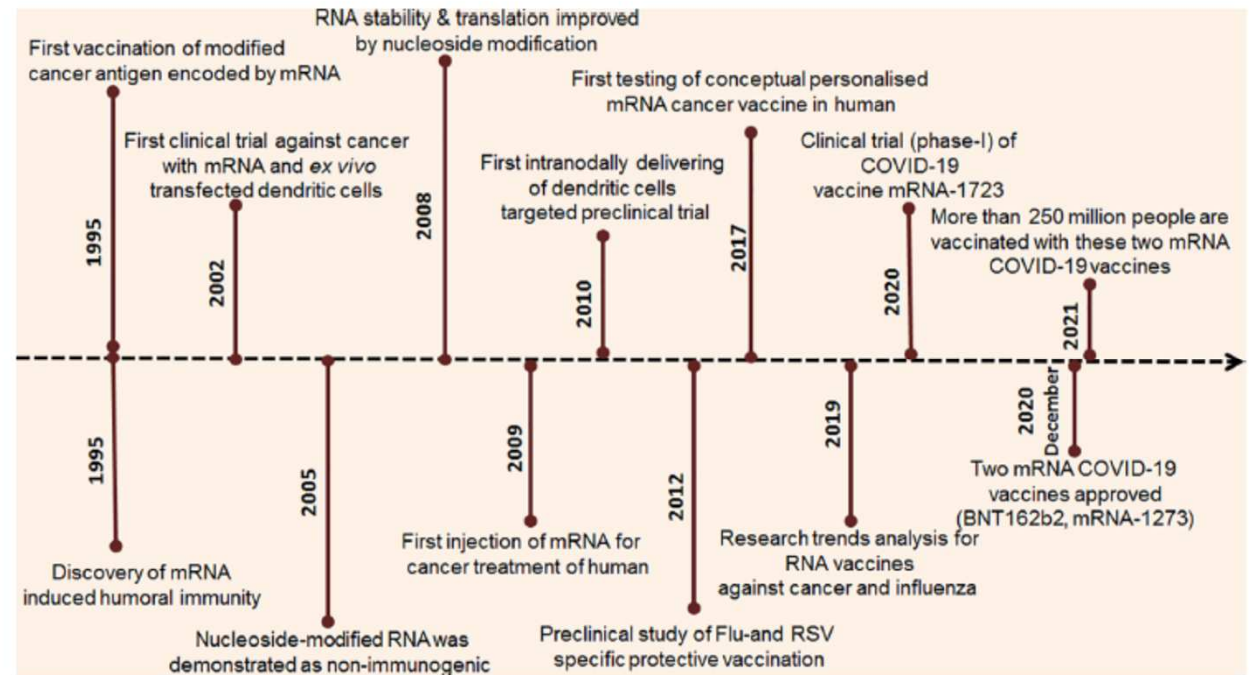
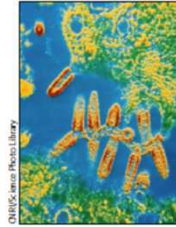


FIGURE 2 | Timeline of the research breakthrough and progression of mRNA vaccine.

Preuve de concept d'une immunité vaccinale chez l'homme

15:1145-55.

W Is there a future for mRNAs as viral vaccines?



Published Online
July 25, 2017

The first trial of an mRNA vaccine in human beings against an infectious disease is reported by Martin Alberer and colleagues¹ in *The Lancet*. Similar mRNA vaccines have been found to induce some immunity against tumour antigens when tested in patients with melanoma or prostate cancer.^{2,3}

In Alberer and colleagues' phase 1 clinical trial, three doses (ranging from 80 µg to 640 µg) of an mRNA encoding rabies virus glycoprotein (CV7201) were injected intradermally or intramuscularly either by conventional syringe and needle (18 intradermally

the most effective protection against disease. Rabies was chosen for this study as a novel antigen to induce a primary immune response.

The main objective in this proof-of-concept trial was safety and tolerability. In the 7 days after vaccination, local reactions were elicited from 60 (94%) of the 64 intradermal vaccine recipients and 36 (97%) of the 37 intramuscular vaccine recipients, with systemic adverse events occurring in 79 (78%) of 101 participants who had received either the intramuscular or intradermal vaccine. The number of adverse reactions

Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial



Martin Alberer, Ulrike Gnad-Vogt, Henoeh Sangjoon Hong, Keyvan Tadjalli Mehr, Linus Backert, Greg Finak, Raphael Gottardo, Mihai Alexandru Bica, Aurelio Garofano, Sven Dominik Koch, Mariola Fotin-Mleczek, Ingmar Hoerr, Ralf Clemens, Frank von Sonnenburg

Summary

Background Vaccines based on mRNA coding for antigens have been shown to be safe and immunogenic in preclinical models. We aimed to report results of the first-in-human proof-of-concept clinical trial in healthy adults of a prophylactic mRNA-based vaccine encoding rabies virus glycoprotein (CV7201).

Lancet 2017; 390: 1511-20

Published Online

July 25, 2017

<http://dx.doi.org/10.1016/>

Courtesy M Fotin-Mleczek



Katalin Karinko



- Chercheuse hongroise jusqu'en 1985 puis aux USA
- Brevet en 2005 de l'ARNm modifié
- Prix Albert Lasker pour la recherche clinique en médecine en 2021
- Prix Nobel de médecine en 2023



Özlem Türeci (left) and Uğur Şahin (right) co-founded the mRNA vaccine firm BioNTech.





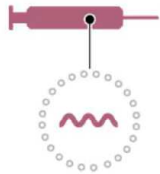
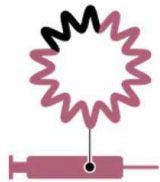
2 octobre 2023

**Le prix Nobel de médecine
décerné à Katalin Kariko et
Drew Weissman pour leur
contribution au vaccin à
ARN messenger**

Vaccins Covid 19: plateformes ARNm/ADN

DNA vaccine

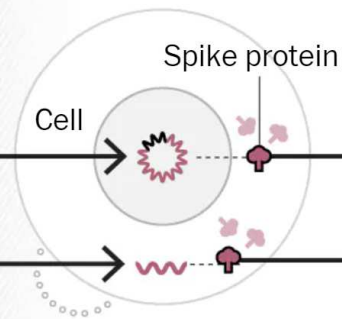
Spike gene on DNA



RNA vaccine

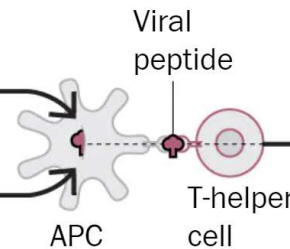
mRNA in lipid shell

An electric pulse allows DNA into the cell's nucleus where it forms mRNA, then creates spike proteins

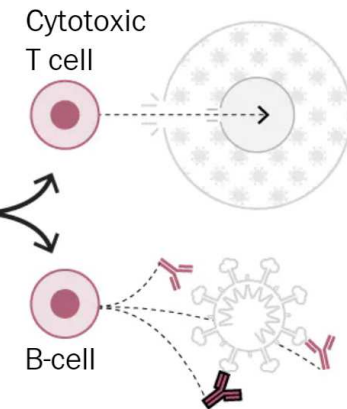


A lipid shell delivers mRNA into the cell, where it is used to produce proteins

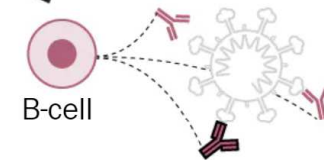
Antigen-presenting cells (APCs) consume the viral proteins and pass viral peptides to T-helper cells



Cytotoxic T cells may eliminate virus-infected cells



Antibodies from B-cells may block the virus



The Washington Post
Democracy Dies in Darkness

By **Aaron Steckelberg**, **Carolyn Y. Johnson**,
Gabriel Florit and **Chris Alcantara**

Vaccins ARNm Covid 19

INSIDE AN MRNA COVID VACCINE

COVID-19 vaccines made from messenger RNA use lipid nanoparticles — bubbles of fats — to carry the molecules into cells. The mRNA contains the code for cells to produce the 'spike' protein that the coronavirus SARS-CoV-2 uses to enter cells. Here are key innovations in the design of these vaccines.

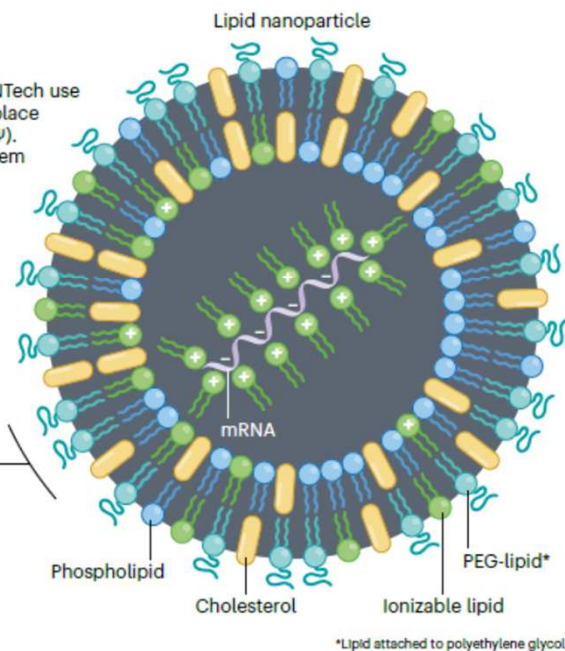
mRNA
...CGAGΨCGΨGΨΨAA...

The vaccines made by Moderna and Pfizer-BioNTech use mRNA that has been chemically modified to replace the uridine (U) nucleotide with pseudouridine (Ψ). This change is thought to stop the immune system reacting to the introduced mRNA.

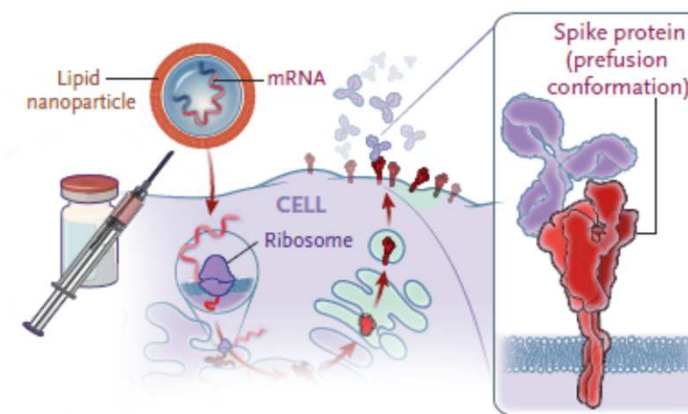
To help the body mount an effective immune response to later SARS-CoV-2 infections, the mRNA sequence is adapted to stabilize the spike protein in the shape it uses when fusing with human cells.

Lipids

The fatty nanoparticle around the mRNA is made of four types of lipid molecule. One of these is 'ionizable': in the vaccine, many of these molecules have a positive charge and cling to negatively charged mRNA, but they lose that charge in the more alkaline conditions of the bloodstream, reducing toxicity in the body.



- Protéine Spike composée de 1273 aa
- Isolement du gène codant pour la protéine Spike
- Réplique ADN pour production de l'ARNm
- **Adaptation des vaccins à l'émergence des variants:** souche originale, bivalent Omicron BA1, BA5, puis monovalent XBB 1.5 ...



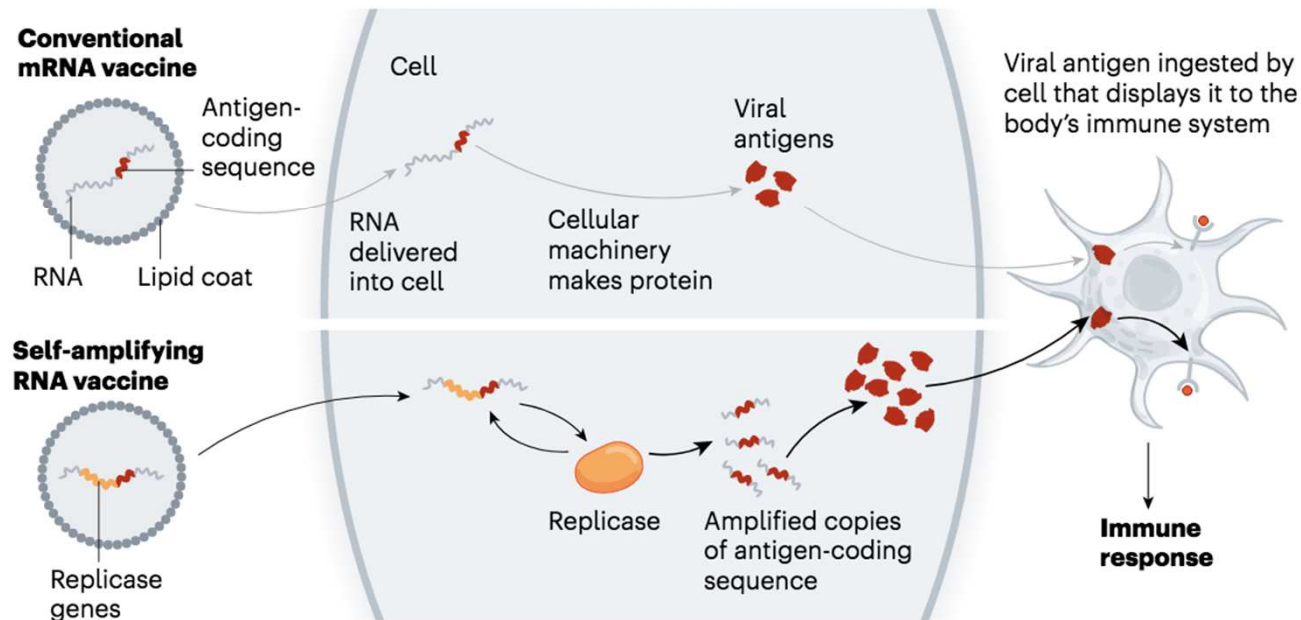
Vaccines ARNm 'auto-amplifiant'

News in focus

SELF-COPYING RNA VACCINE WINS APPROVAL: WHAT'S NEXT?

SELF-AMPLIFYING RNA

Presented with an RNA vaccine, the body's cells produce antigens — protein sequences normally encoded by the virus the vaccine is targeting — from a set of RNA instructions to prompt an immune response. If these instructions include the recipe for a replicase enzyme, that enzyme, once created, can make more copies of the antigen's RNA sequence. This might mean that a vaccine made using this strategy can be given in smaller doses yet elicit a similar response to conventional RNA vaccines.



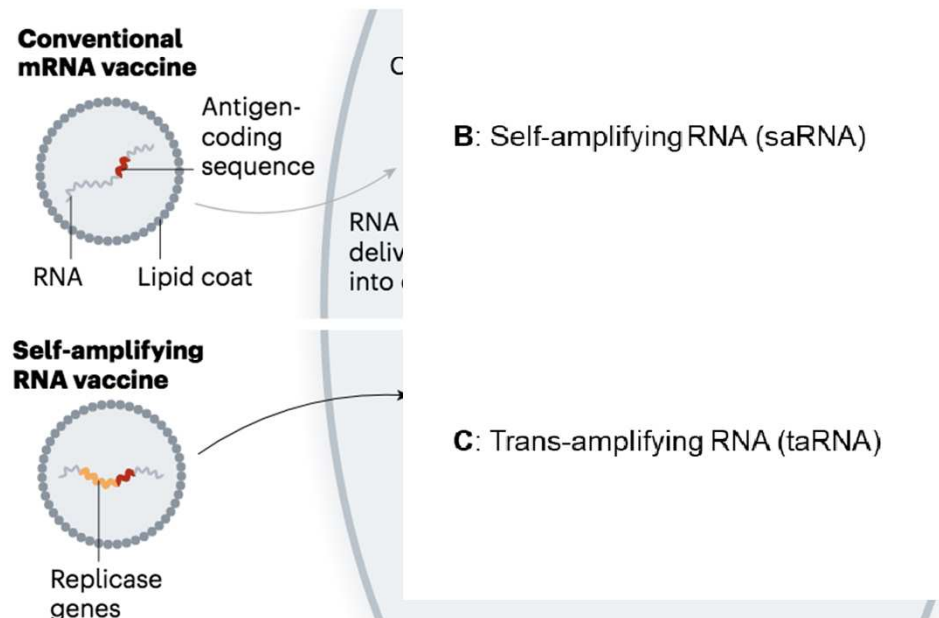
Vaccins ARNm 'auto-amplifiant'

News in focus

SELF-COPYING RNA VACCINE WINS APPROVAL: WHAT'S NEXT?

SELF-AMPLIFYING RNA

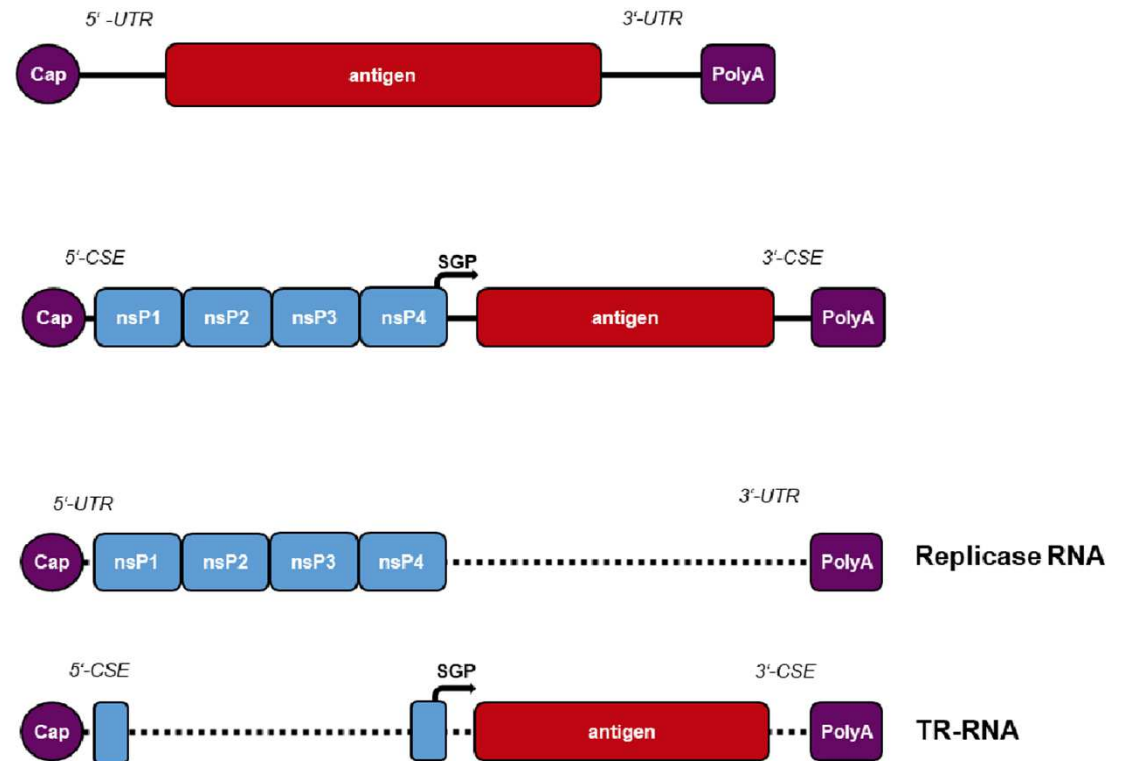
Presented with an RNA vaccine, the virus the vaccine is targeting these instructions include the recopies of the antigen's RNA sequence given in smaller doses yet elicit a



A: conventional mRNA

B: Self-amplifying RNA (saRNA)

C: Trans-amplifying RNA (taRNA)



Schmidt, C.; Schnierle, B.S. *Pathogens* 2023, 12, 138

Vaccins vectorisés

- Développement depuis les années 1980
- Principe: utilisations de virus ADN ou ARN non pathogènes pour l'homme pour induire une réponse immunitaire contre le pathogène d'intérêt
- Insertion du ou des gènes d'intérêt dans le génome du vecteur
- Expression de l'antigène dans le cadre d'une infection virale hétérologue permettant une forte stimulation de l'immunité innée nécessaire à l'induction d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire (adjuvant intrinsèque)
- **Intérêt de ces vecteurs viraux dans le cadre des MIE:** caractéristiques du candidat vaccin (réponse immune, sécurité d'utilisation et fabrication) déterminées par le vecteur lui même
- **Permet la construction rapide de nouveaux candidats vaccins**

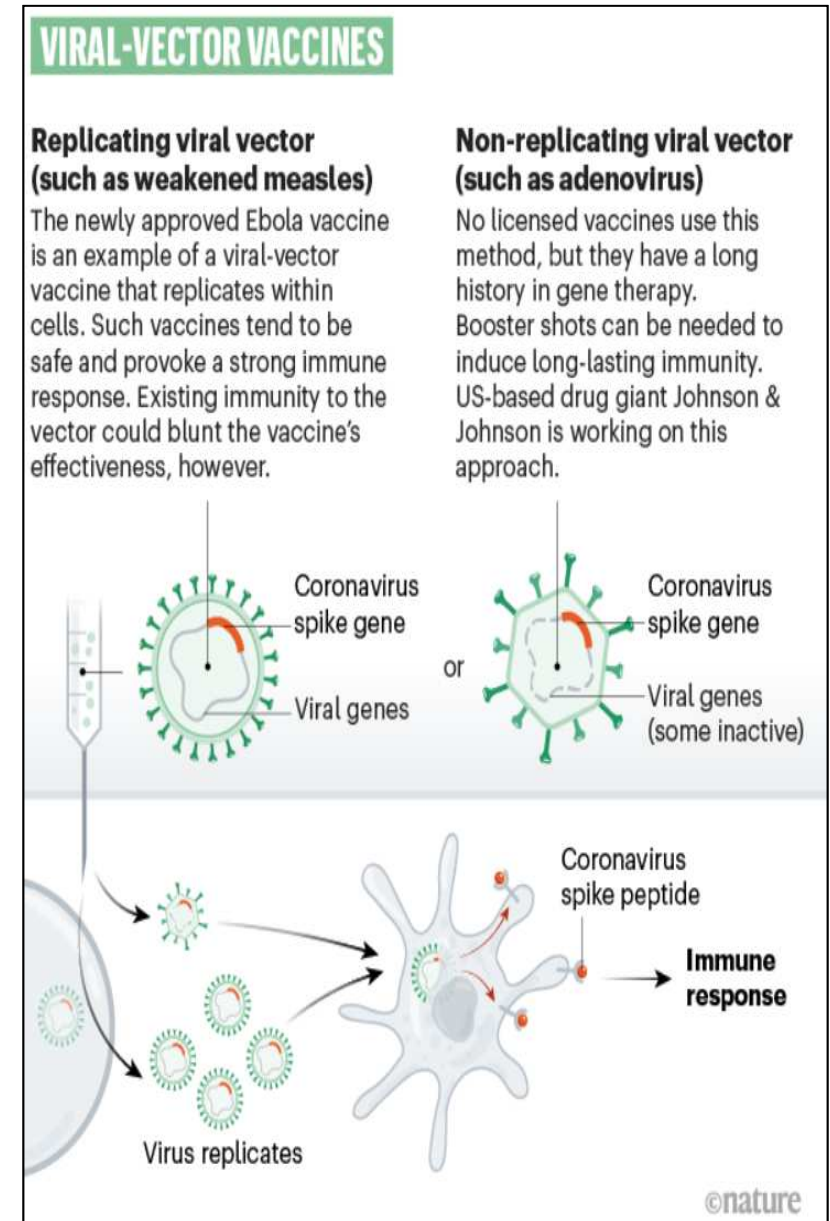
Vaccins vectorisés

1. Vecteurs viraux réplicatifs

- **VSV**: virus de la stomatite vésiculeuse, famille des *Rhabdoviridae* : application: **vaccin Ebola (MSD) VSV Zaire GP (Ervebo@)**
- **Souches vaccinales chimères**
 - virus vaccinal fièvre jaune: Dengue (Dengvaxia@),
 - perspectives : virus vaccinal rougeole : Chik, Zika, Lassa,

2. Vecteurs viraux non réplicatifs

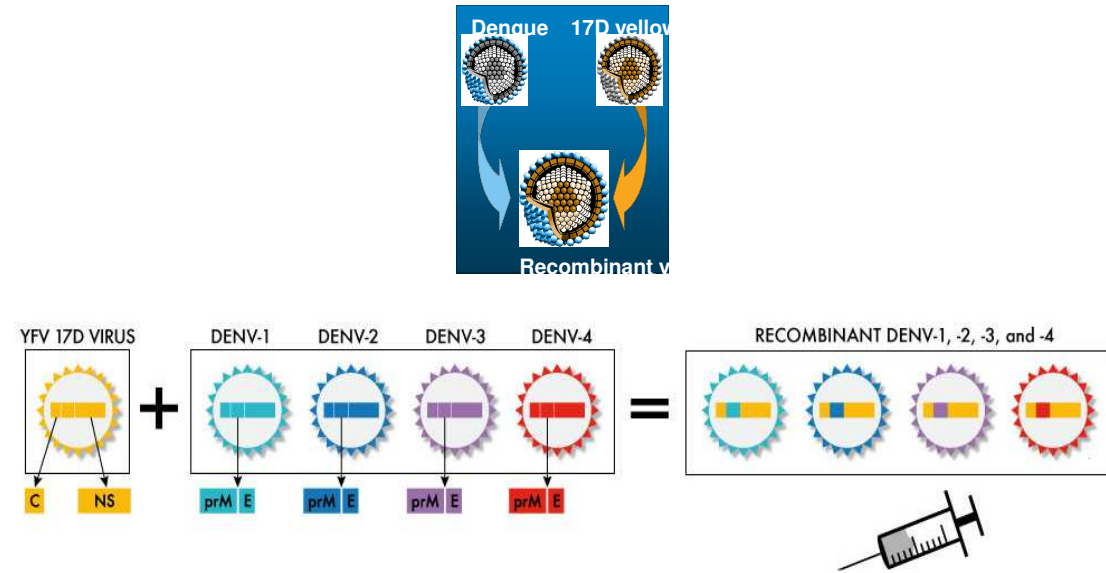
- **adénovirus**: humains (Ad5, Ad26, Ad 75), non humains (ChAd63)
- **poxvirus**:
 - virus de la vaccine: MVA (Mpox), NYVAC
 - canarypox: ALVAC
- **vaccin Ebola (Janssen)** : combinaison Ad26 ZEBOV GP (Zabdeno@) et MVA-BN-Filo (Mvabea@)
- **vaccins COVID-19** (AZ Vaxzevria@ et Janssen Jcovden@)



Vaccins Dengue: exemples de vaccins chimériques

- 2 vaccins ayant une AMM européenne
- Dengvaxia® (Sanofi):
 - Vaccin tétravalent vivant atténué valent (vaccin chimérique souche vaccinale FJ)
 - 2018: AMM européenne pour les personnes de 9 à 45 ans ayant un antécédent de dengue documentée biologiquement (2021: extension 6-8 ans)
- Qdenxa® (Takeda):
 - Vaccin tétravalent vivant atténué (vaccin chimérique à partir du virus atténué serotype2)
 - Décembre 2022: AMM européenne à partir de l'âge de 4 ans quelque soit le statut sérologique vis à vis de la dengue

2 doses à 3 mois d'intervalle



Adjuvants

- Le mot adjuvant vient du mot latin « **Adjuvare** » qui signifie **aider, assister**.
- Un adjuvant est défini comme toute **substance capable d'accélérer, d'améliorer ou de prolonger la réponse immune dirigée contre un antigène, administré simultanément**
- Un adjuvant est un agent capable de stimuler le système immunitaire et d'augmenter la réponse d'un vaccin, sans avoir aucun effet spécifique en soi.
- Effets de l'adjuvant: augmenter et orienter la réponse immunitaire
 - **renforcement des réponses immunitaires** : augmentation des taux d'anticorps et des réponses T cellulaires, induction d'une réponse immunitaire persistante et prolongée dans le temps, diminution du besoin de rappels, augmentation du nombre d'épitopes reconnus
 - **orienter la réponse immunitaire**: changements de profil de l'isotype des anticorps, induction d'une réponse Th1, T-cytotoxique et anticorps

Adjuvants

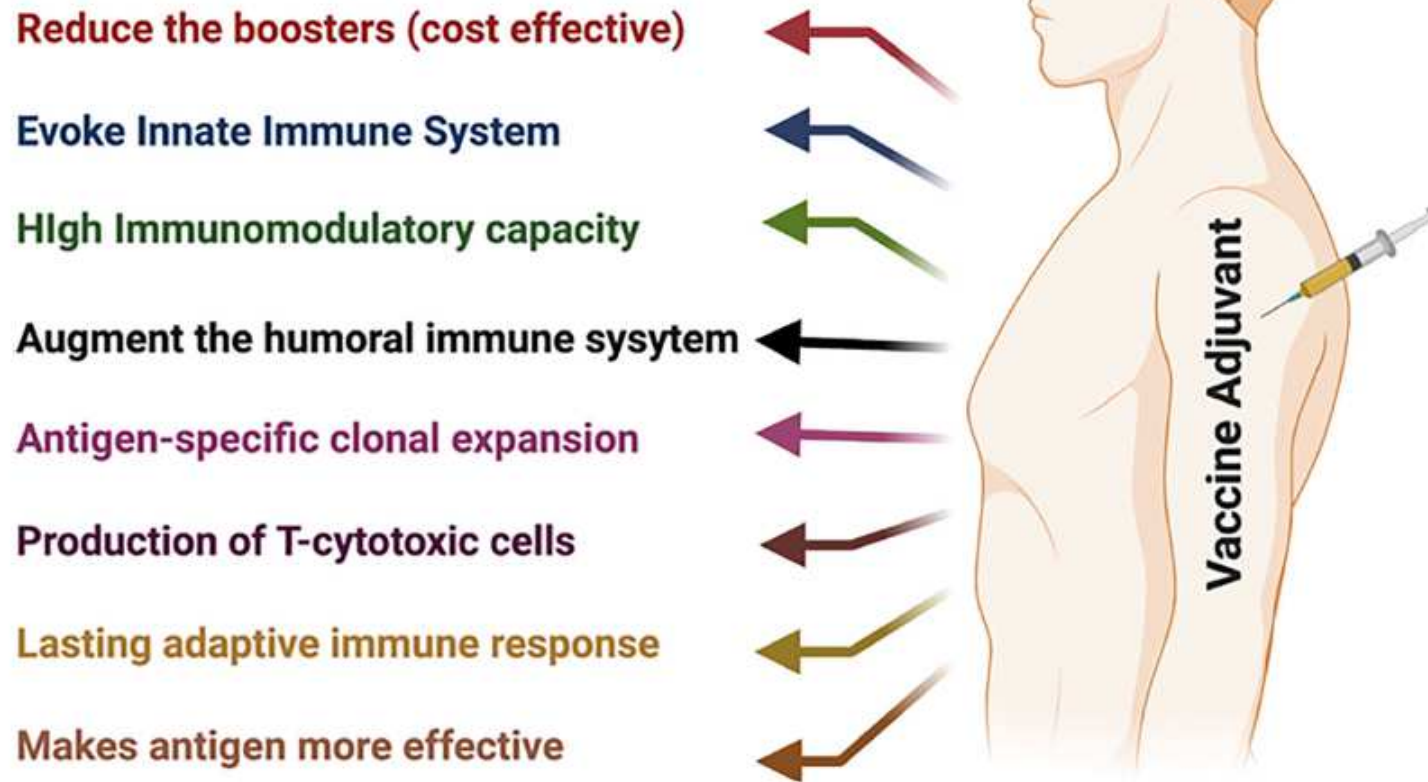


FIGURE 1
Schematic representation of vaccine adjuvants and their benefits.

Verma SK, et al, Front Immunol, 2023

Classification des vaccins

Classification des Vaccins

vaccins vivants (atténués)/inertes

vaccins vivants: agents vivants atténués



infection asymptomatique ou à peine apparente

- protection proche de celle qui succède à une infection naturelle
- rapidement obtenue (< 14 j après vaccination)
- et prolongée (dose unique souvent suffisante)

MAIS responsables dans certains cas maladie infectieuse vaccinale notamment sur des terrains à risque (immunodépression, grossesse,...)

Vaccins- Rappels

vaccins vivants (atténués)/inertes

Vaccins inertes: dépourvus de tout pouvoir infectieux

1. *vaccins inactivés complets ou entiers*: bactéries ou virus inactivés/ procédés physiques ou chimiques (chaleur, formol, bêtapropionolactone)

immunogènes mais effets indésirables fréquents (ex : vaccin coquelucheux à germe entier)

2. *vaccins constitués de fractions antigéniques ou de sous-unités*

- toxines détoxifiées (anatoxines),
- antigènes capsulaires (polyosides), ou membranaires (protéines)

Les sous-unités immunogènes permettent d'induire une stimulation immunitaire plus ciblée et une meilleure tolérance

Immunogénicité souvent moindre et de plus courte durée nécessitant:

- une **primo-vaccination comportant plusieurs doses puis des rappels réguliers**
- pour les vaccins sous unitaires, l'ajout d'un **adjuvant de l'immunité** (sels d'aluminium),

3. *Vaccins 'géniques'*: administration du gène codant pour la protéine d'intérêt sous forme d'ARNm ou dans le génome d'un virus vecteur (vaccins vectorisés)

Vaccins disponibles en France en 2024: vaccins viraux

Vaccins viraux inertes -Entiers inactivés -Protéines recombinantes -ARNm -Vecteurs viraux	Grippe injectable Polio injectable Hépatite A Rage Encéphalite japonaise Encéphalite à tiques VHB, HPV, (<i>grippe</i>), (<i>SARS Cov-2</i>), VRS, Zona SARS-Cov-2, VRS Ebola, (<i>SARS-Cov-2</i>)
Vaccins viraux vivants*	Rougeole, Oreillons, Rubéole (ROR) Rotavirus Varicelle, (<i>Zona</i>) Fièvre jaune **, Mpox (<i>Grippe</i>)

*contre-indiqués en cas d'immunodépression sauf vaccin Mpox, **centres agréés

Vaccins disponibles en France en 2024: Vaccins bactériens

Vaccins bactériens inertes	
<u>Vaccins complets</u>	Leptospirose, Choléra
<u>Vaccins fractionnés</u>	
Anatoxines	Tétanos, Diphtérie
Vaccins polysidiques -non conjugués	Pneumocoque (23 valences), Typhoïde
-conjugués	Pneumocoque (13, 15, 20 valences) <i>Haemophilus influenzae</i> type b Méningo C, Méningo ACYW
Vaccins protéiques	Coqueluche acellulaire, méningo B
Vaccin bactérien vivant*	BCG

Table 2. Recommended use of selected licensed vaccines and potential impact on AMR

Vaccine	WHO recommendation	Global coverage in 2018 ^a	WHO coverage target ^b	Vaccine impact on AMR
PCV	All children, through routine immunization.	47%	90% nationally, 80% at district level.	Reduces resistant and non-resistant pneumococcal disease; reduces antibiotic use in children. ^c
TCV	In endemic countries, programmatic delivery to children 9 months old or in the second year of life and catch-up campaign in children up to 15 years of age.	NA	Access to be prioritized in settings with high endemicity and high levels of AMR.	Modelling suggests vaccine use will proportionally reduce incidence of resistant and non-resistant typhoid, including number of chronic typhoid carriers. ^d
Hib vaccine	All children, through routine immunization.	72%	90% nationally, 80% at district level.	Reduces resistant and non-resistant Hib disease; may have reduced overall proportion of resistant strains. Some evidence that Hib introduction modestly reduced antibiotic prescriptions among children <5 years. ^e
Influenza vaccines	All pregnant women, children 6-59 months, adults >65 years, people with chronic medical conditions and health-care workers.	NA	Varies according to risk group.	Good evidence that influenza vaccine reduces antibiotic use by reducing misuse of antibiotics and treatment of secondary bacterial infections. ^e
Rotavirus vaccine	All children, through routine immunization.	35%	90% nationally, 80% at district level.	Expected to reduce antibiotic use but no confirmatory data available.
Measles vaccine	All children, through routine immunization.	69%	90% nationally, 80% at district level	Expected to reduce antibiotic use against secondary bacterial complications, but no confirmatory data available.

NA: not available; PCV: pneumococcal conjugate vaccine; TCV: typhoid conjugate vaccine; WHO: World Health Organization.

<https://www.who.int/publications/m/item/leveraging-vaccines-to-reduce-antibiotic-use-and-prevent-antimicrobial-resistance>

Priorités de l'OMS en terme de développement vaccinal pour réduire l'antibiorésistance

- Tuberculose
- Gonocoque
- Paludisme
- (RSV)
- E coli enterotoxigène (ETEC) et Shigella

Table 3. Selected WHO priority disease areas for which vaccines are critically needed and available evidence supports a favourable technical feasibility assessment and potential impact on AMR

Target pathogen and disease	Burden	AMR-related impact	Vaccine outlook
<i>M. tuberculosis, tuberculosis (TB)</i>	A quarter of global population latently infected; ^a in 2019, 10 million people fell ill with TB and 1.4 million died. ^b	Resistant TB rising sharply. There were 465,00 rifampicin-resistant diagnoses in 2019, 78% of which were resistant to more than one drug; 182 000 people died from drug-resistant TB infections. ^b	A highly effective vaccine is feasible: most infected people do not develop disease and the existing BCG vaccine protects children against severe disease. Recent phase 2B trial of candidate M72/AS01 in adults with latent infection reduced progression to active pulmonary TB by around 50% over 3 years follow-up. ^c
<i>N. gonorrhoeae, pelvic inflammatory disease, infertility</i>	78 million new cases per year among people aged 15-49 years; ^d can cause infertility and other severe sequelae.	Once universally susceptible to antibiotics, strains resistant to every current class of antibiotic have emerged; complete treatment failure has been reported. ^e	<i>N. gonorrhoeae</i> shares 80-90% of its genetic sequence with <i>N. meningitidis</i> , a common cause of meningitis. There is some evidence that type B <i>N. meningitidis</i> vaccine partially protects against some <i>N. gonorrhoeae</i> , suggesting a vaccine is feasible. ^f
<i>Plasmodium falciparum, malaria</i>	228 million cases worldwide in 2018, 405 000 deaths. ^g Important driver of antibiotic use for non-specific febrile illness in high endemicity areas.	Artemisinin resistance emerged in South-East Asia in early 2000s; several artemisinin combination therapies now failing. ^g Potential to reduce malaria-driven antibiotic use.	RTS,S/AS01 vaccine provides partial protection in young children, showing that a vaccine is feasible. ^h RTS,S/AS01 is in pilot implementation through routine immunization programmes in Ghana, Kenya and Malawi. Other candidates continue to be developed.
RSV, respiratory disease	A very common respiratory tract infection that affects all ages; most severe in early childhood. Important driver of antibiotic use for undocumented respiratory illness globally.	Potential to reduce RSV-driven antibiotic use.	Proof of concept is established for the potential of vaccines delivered to pregnant women to prevent severe RSV disease early in life. RSV vaccine candidates aiming to provide longer protection to children and adults are in the pipeline.
<i>Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) and Shigella</i> Gastroenteritis	ETEC caused 51 186 deaths globally including 18 669 deaths in children under 5 years old in 2016. ⁱ <i>Shigella</i> caused 212 438 deaths globally including 63 713 in children under 5 years old in 2016. ⁱ Contributors to long-term morbidity such as malnutrition and stunting.	High and growing rates of multidrug resistance.	Several candidate vaccines are in development. Controlled human infection models may be able to accelerate clinical development.

<https://www.who.int/publications/m/item/leveraging-vaccines-to-reduce-antibiotic-use-and-prevent-antimicrobial-resistance>

Vaccins et antibiorésistance

Table 2 Vaccine candidates in clinical development with the potential to prevent diseases caused by pathogens highlighted in this review

Vaccine	Composition	Latest trials
<i>C. difficile</i>		
PF-06425090 (Pfizer) ⁵⁸	Genetically/chemically inactivated <i>C. difficile</i> toxins A and B ClinicalTrials.gov identifier NCT03090191	Phase 3
ACAM-CDIFF (Sanofi) ⁸⁶	Formalin-inactivated wild-type toxoid (A and B) ClinicalTrials.gov identifier NCT01887912	Phase 3
VLA84 (Valneva) ⁸⁷	Recombinant fusion protein consisting of truncated toxin A and B ClinicalTrials.gov identifier NCT02316470	Phase 2
<i>S. aureus</i>		
SA4Ag (Pfizer) ⁸⁸	CP5/CP8-CRM ₁₉₇ , P-Y variant ClfA, MntC ClinicalTrials.gov identifier NCT02388165	Phase 2b
4C-Staph (GSK) ⁸⁹	Csa1A (Sur2), FhuD2, EsxA/EsxB, HIAH35L ClinicalTrials.gov identifier NCT01160172	Phase 1
Group B <i>Streptococcus</i>		
Trivalent GBS vaccine (GSK) ⁹⁰	Capsular epitopes of GBS serotypes Ia, Ib and III conjugated to CRM197 ClinicalTrials.gov identifier NCT02270944	Phase 2
Bivalent GBS protein vaccine (Minervax) ⁹¹	N-terminal domains of the Rib and alpha C surface proteins	Phase 1
<i>E. coli</i>		
EcoXyn-4V (GlycoVaxyn) ⁹²	<i>E. coli</i> bioconjugate vaccine ClinicalTrials.gov identifier NCT02289794	Phase 1
FimH adhesin vax ⁹³ (Sequoia)	Protein-based vaccine	Phase 1
JNJ63871860 (Janssen) ⁹⁴	<i>E. coli</i> bioconjugate vaccine	Phase 2

Vaccination ARNm une nouvelle ère en vaccinologie

REVIEWS

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

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

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

Table 1 | Clinical trials of mRNA vaccines against infectious diseases beyond COVID-19

Funding source	Name	Target	Vaccine type	Route of administration	Clinical trial phase	Clinical trial identifier
Moderna	mRNA-1647	CMV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase II	NCT04232280, NCT03382405
Moderna	mRNA-1443	CMV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03382405
Moderna	mRNA-1893	Zika	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT04064905
Moderna	mRNA-1325	Zika	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03034089
Moderna	mRNA-1653	hMPV/PIV3	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT04144348, NCT03392389
Moderna	mRNA-1345	RSV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT04528719
Moderna, Merck	mRNA-1777 (V171)	RSV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	Unregistered
Moderna, Merck	mRNA-1172 (V172)	RSV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	Unregistered
Moderna	mRNA-1851 (VAL-339851)	Influenza A (H7N9)	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03345043
Moderna	mRNA-1440 (VAL-506440)	Influenza A (H10N8)	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03076385
Moderna	mRNA-1010	Influenza A (H1N1, H3N2), influenza B (Yamagata lineage, Victoria lineage)	Unknown	Intramuscular	Phase I/II	NCT04956575
Translate Bio, Sanofi	MRT5400	Influenza A (H3N2)	Unknown	Intramuscular	Phase I	Unregistered
Translate Bio, Sanofi	MRT5401	Influenza A (H3N2)	Unknown	Intramuscular	Phase I	Unregistered
Moderna	mRNA-1944	Chikungunya	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03829384
Moderna	mRNA-1388 (VAL-181388)	Chikungunya	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03325075
CureVac	CV7201	Rabies	Unmodified mRNA complexed in RNA active	Intradermal, intramuscular	Phase I	NCT02241135
CureVac	CV7202	Rabies	Unmodified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03713086
GSK	CSK3903133A	Rabies	Self-amplifying mRNA in cationic nanoemulsion	Intramuscular	Phase I	NCT04062669

CMV, cytomegalovirus; GSK, GlaxoSmithKline; HIV, human immunodeficiency virus; hMPV, human metapneumovirus; LNP, lipid nanoparticle; PIV 3, parainfluenza virus type 3; RSV, respiratory syncytial virus.

Technologies vaccinales: perspectives

- **Nouvelles voies d'administration**
 - intranasale (grippe), aérosol (rougeole, rubéole)
 - transcutanée, ID
 - orale
 - rectale (IST)

Vaccination COVID 19 par voie nasale

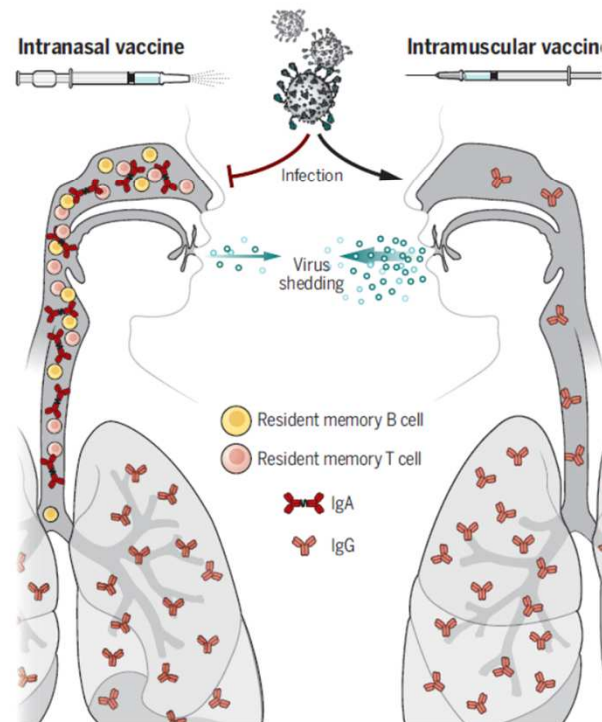
- **Vaccination nasale:**

Ig A et cellules T et B mémoires dans le nez et les voies aériennes supérieures

Prevention de l'infection et réduction de l'excrétion virale

- **Vaccination IM:**

igG seriques, protection infection pulmonaire par transsudation au niveau pulmonaire mais n'empêche pas l'infection nasale et l'excrétion virale



VIEWPOINT: COVID-19

Scent of a vaccine

Intranasal vaccination should block SARS-CoV-2 transmission at the source

By Frances E. Lund¹ and Troy D. Randall²

Scent of a vaccine

Frances E. Lund and Troy D. Randall

Science 373 (6553), 397-399.
DOI: 10.1126/science.abg9857

Développement clinique d'un nouveau vaccin

- **Objectif**
constituer la documentation clinique concernant:
 - la sécurité,
 - l'efficacité
 - et les conditions d'administration d'un candidat-vaccinen vue d'un enregistrement
- **Repose sur la réalisation d'études cliniques réalisées selon un plan séquentiel**

Le vaccin: un médicament particulier

Le vaccin est un **médicament particulier** par 4 aspects principaux :

1. son mécanisme d'action
2. son processus de fabrication
3. ses indications d'utilisation
4. L'impact de son utilisation

Ces spécificités vont influencer sur les essais à mettre en place

Les particularités du vaccin (1)

1. Mécanisme d'action

Différent d'un médicament classique :

une administration induit un effet prolongé sur le système immunitaire

2. Processus de fabrication

- **médicament biologique** (à l'exception des vaccins ARNm): procédés de haute technologie, de production complexe, savoir-faire « artisanal », réglementation exigeante

- **tout changement même minime dans le procédé de fabrication, changement de fournisseur d'excipient, changement d'adjuvant peut provoquer des modifications du produit final, de sa stabilité voir de son efficacité**

Les particularités du vaccin (2)

3. Indications d'utilisation

le plus souvent administré **en prévention** chez des sujets sains

indications d'AMM et recommandations officielles par les autorités de santé

4. Impact de son utilisation

- protection **individuelle et collective**
- **modifie l'épidémiologie** de la maladie

Les différentes phases cliniques pour le vaccin

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

Essais de Phase I

SPECIFICITES :

Protocole qui comporte une augmentation progressive de la dose d'antigène (« escalades de doses »)

→ dose maximale tolérée

→ dose maximale envisagée pour le développement ultérieur

Même si le vaccin est destiné au nourrisson, la 1ère administration d'un nouvel antigène a toujours lieu chez l'adulte

Études de Phase II

Evaluation de l'immunogénicité

- **Nombre de doses nécessaires** pour une réponse anticorps biologiquement active vis à vis des “endpoints” cliniques
- **Cinétique de la réponse anticorps** en lien avec le pic d' incidence de la maladie ciblée par le vaccin
 - Titres atteints après chaque dose (pourcentage de séro-répondants, pourcentage de séro-protection, GMT)
 - Persistance des anticorps
- Évaluer le besoin de **doses de rappel**
- **Mémoire immunitaire**
 - Évaluer l' induction d' une mémoire
 - Cinétique de la réactivation de la mémoire des cellules B

Essais de Phase II : questions posées

- **Formulation optimale du vaccin**
 - Contenu antigénique : effet dose
 - Nécessité d' un adjuvant?
 - Age de la vaccination et schéma
 - Voie d' administration :
 - Parentérale (IM / SC / ID)
 - Muqueuse : orale, intranasale
- **Influence d' une immunité pré-existante**
 - Anticorps maternels
 - Autre (ex : Dengue)
- **Administration simultanée** (autres vaccins déjà recommandés au même âge)

Etudes cliniques de phase IIb

‘Challenge humain’ ou CHIM

- Permet d'évaluer l'efficacité d'un candidat vaccin
 - Provoquer la pathologie chez des volontaires sains
 - Nécessité d'une réversibilité de la situation : traiter la pathologie
 - Compare le **taux d'attaque** de la maladie chez les **vaccinés** et les **non vaccinés**
- Pas toujours possible
- Problème : ne reflète pas la vie réelle

Essais de phase II / III

Etudes de « consistency » ou consistance de lots

- **Contexte : production de vaccin = production biologique**
 - Production = constante, Biologie = variations
- **Principe : démontrer**
 - La reproductibilité de la production des lots post-cliniques
 - Contrôles pharmaceutique ++
 - Clinique : efficacité, tolérance
 - Sur au **moins 3 lots consécutifs**
- **Contraintes industrielles**
 - Outil de production développé // Essais cliniques : investissements risqués
 - Contrôles pharmaceutiques
 - Importance d' un substitut d' efficacité
- **Réglementaire ++**
 - Conditionne l' AMM et la libération des lots

Etudes Phase III :

Evaluation de la protection clinique

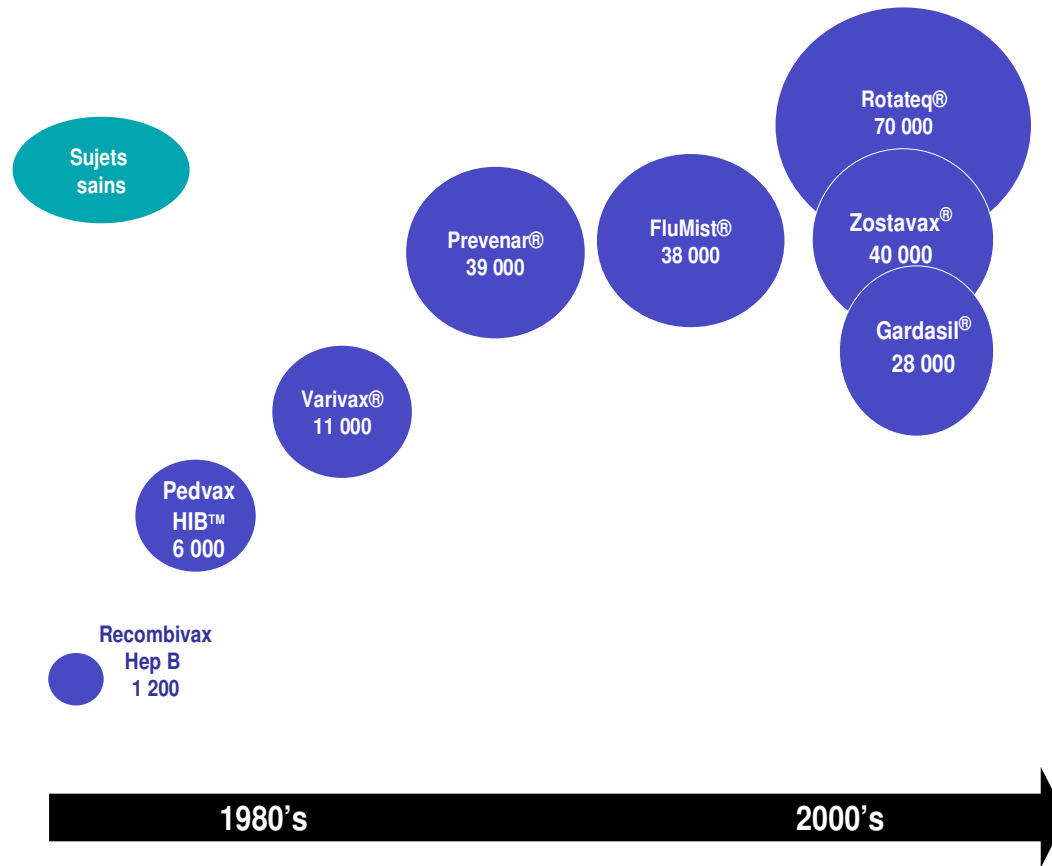
- En l'absence d'un corrélat biologique (immunitaire) de protection, l'objectif premier "primary endpoint" est clinique
- **"Gold standard" du dessin de l'essai**
 - Étude clinique prospective, randomisée, contrôlée, en double-aveugle
 - Efficacité du vaccin démontrée par la réduction de la maladie ciblée par le vaccin parmi les vaccinés comparés aux témoins
 - Efficacité **absolue** (versus placebo)
 - Efficacité **relative** (versus une première génération de vaccin)
 - Établir un substitut d'efficacité = "surrogate" marqueur biologique/immunitaire
 - Études cas-témoins ou de cohortes possibles
- Étude d'intervention

Effacité - Etudes Phase III

Vaccination du groupe témoin

- En l'absence d'un vaccin existant ou recommandé => placebo
 - Vrai
 - Utilisation d'un autre vaccin, sans impact sur l'agent causal cible, qui confère une protection du groupe témoin
 - Difficile à identifier
 - Peut compromettre le double-aveugle
- En cas d'un vaccin existant ou recommandé
 - Il n'est pas possible éthiquement d'avoir un groupe témoin placebo
 - Évaluation de l'efficacité relative (pas d'efficacité absolue)

Innocuité - Etudes Phase III



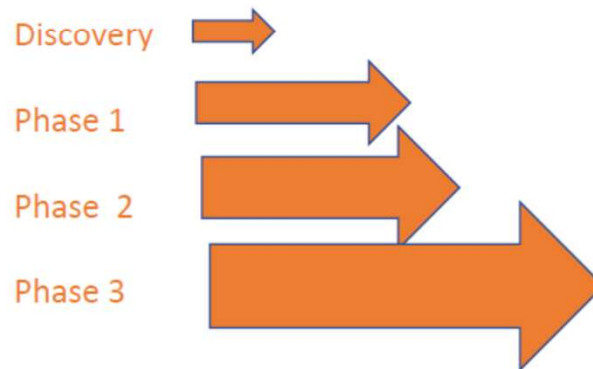
Vaccin Covid 19: un développement accéléré

Investment > 15 billion investment from the public sector (>10 billion USA alone) in vaccine Development and Manufacturing allowed at risk development (parallel investment in discovery, early and late development)



Pre-Covid Vaccines

10-20 years



Covid Vaccines

10 months

Surveillance post-AMM des vaccins

Quels objectifs?

1. Evaluer **innocuité** à long terme sur un nombre important d'individus vaccinés
2. Efficacité vaccinale en vie réelle (populations particulières, rôle des variants)
3. Surveiller l'**impact épidémiologique**
 - incidence et/ou mortalité
 - réceptivité de la population à la maladie

Evaluer l'innocuité des vaccins (1)

Inconvénients liés à la méthodologie des essais cliniques :

- nombre limité de sujets, critères d'inclusion stricts :
 - population générale?
 - effets indésirables rares?
 - interactions?
- études limitées dans le temps : risque à moyen, long terme?

Nécessité de surveillance post-AMM des effets indésirables

évaluation du rapport bénéfice/risque

Evaluer l'innocuité des vaccins (2)

Systemes de surveillance et d'information: recueil des données de pharmacovigilance

- **En France:** comme pour tout médicament, déclaration obligatoire de tous les EI et événements inattendus après vaccination en pharmacovigilance

Depuis juin 2011: déclaration par les patients également

- Aux USA: système de surveillance spécifique de relevé des EI des vaccins organisé par le CDC et la FDA (VAERS: Vaccine Adverse Event Reporting System)
professionnels de santé et les sujets vaccinés

Impact épidémiologique de la vaccination

- Mesure de l'impact à long terme de la protection conférée par un vaccin
 - incidence et mortalité de la maladie à prévention vaccinale dans la population générale
 - réceptivité de la population aux agents infectieux
- Permet de vérifier l'adéquation de la sélection des souches du vaccin avec les souches circulantes

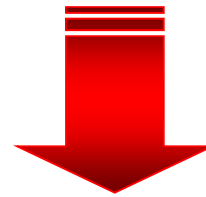
Politique vaccinale

Apport des données de pharmacovigilance

PHARMACOVIGILANCE



EPIDEMIOLOGIE



Comission Technique
des Vaccinations

Haute Autorité de Santé

Recommandations vaccinales sous la responsabilité du ministère de la santé

Développement vaccinal

Conclusions

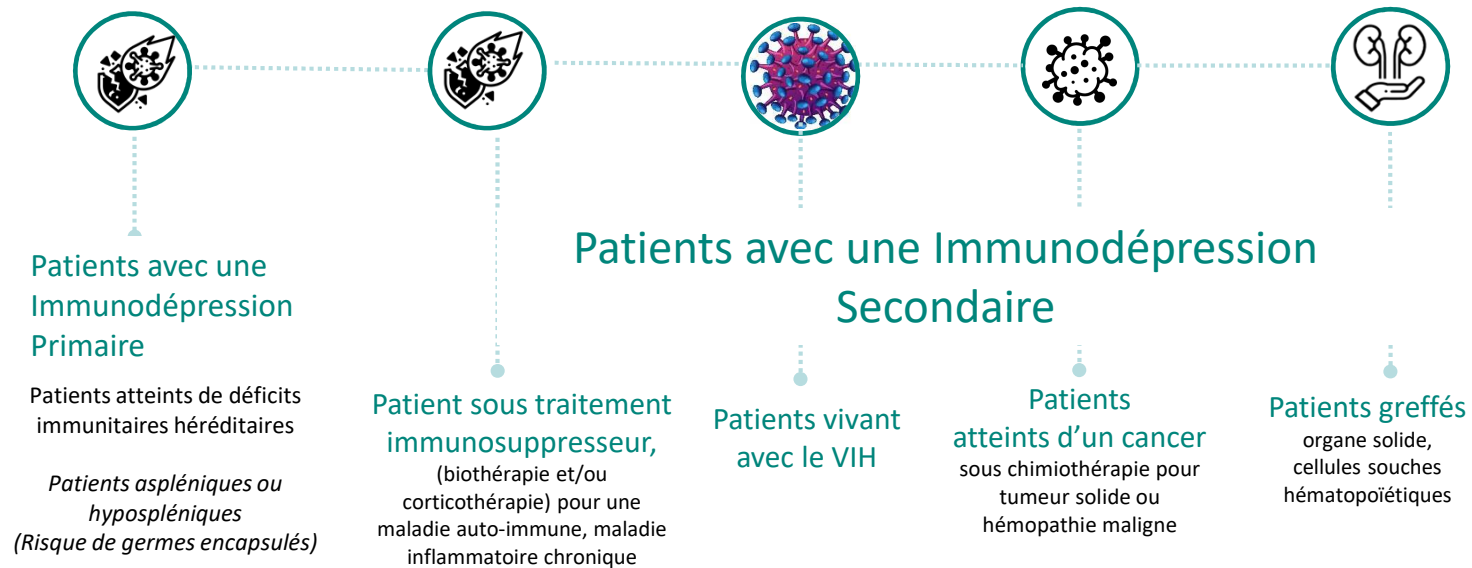
- **Vaccins: médicaments biologiques (sauf ARNm) administrés en prévention**
- **Son développement prend en compte l'évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque**
- **Stratégies d' utilisation font appel à des compétences multiples**
- **Nécessité d' une surveillance épidémiologique attentive en post-AMM**
 - efficacité du vaccin
 - modifier le calendrier vaccinal,
 - proposer des rappels supplémentaires
 - adapter la composition des vaccins

Vaccination et populations particulières

Vaccination et populations particulières

- Populations particulières: immunodéprimés, sujets âgés, femmes enceintes
- Risque infectieux parfois augmenté: grippe, Covid, VRS, pneumo, zona.....
- Populations non incluses dans les essais cliniques
- Nécessité de données spécifiques
 - Efficacité
 - Sécurité

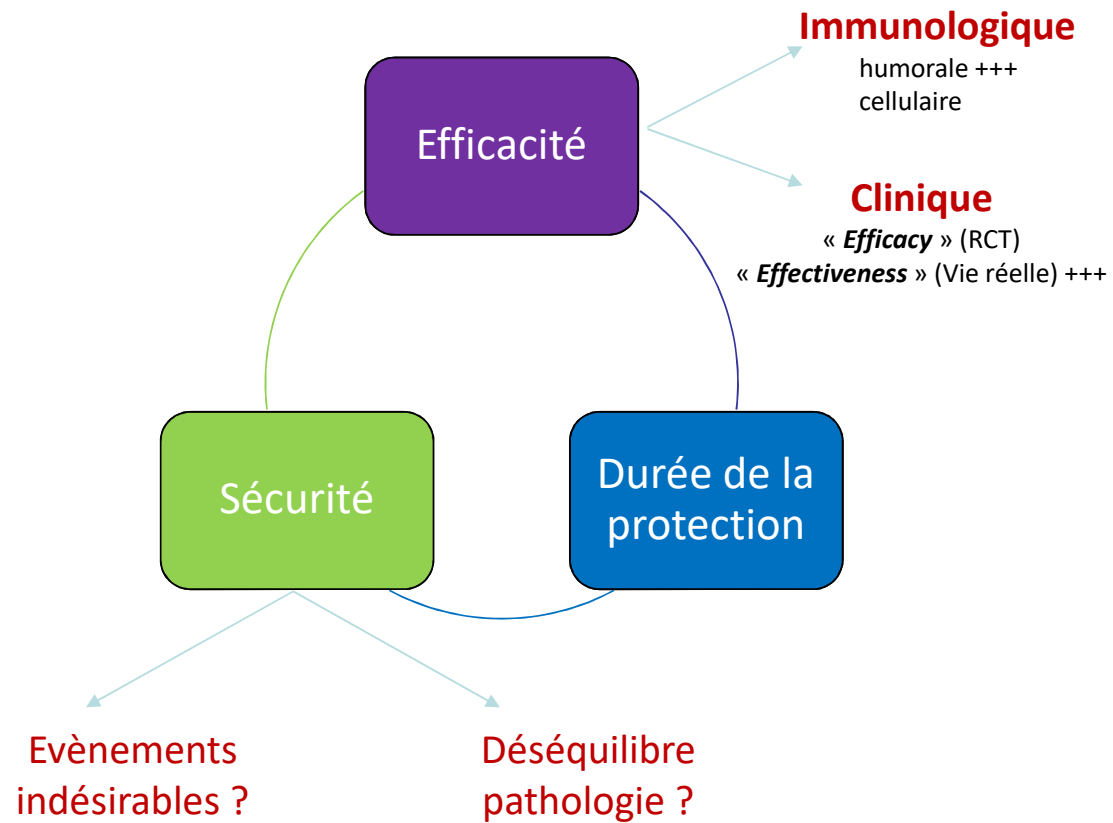
Quels patients immunodéprimés ?



Aspléniques ou hypospléniques: drépanocytoses, splénectomisés

ne sont pas immunodéprimés mais population à risque d'infections sévères à bactéries encapsulées

Vaccination et population particulière



Conclusion

- Les progrès en immunologie et microbiologie ont permis des avancées majeures dans le développement de nouveaux vaccin/adjuvants
- La vaccination par voie muqueuse (nasale) constitue une possibilité d'augmenter l'immunité muqueuse et l'effet sur la transmission
- La pandémie COVID -19 a permis la preuve de concept de l'ARNm et ouvre de nombreux développements pour la mise au point de vaccins préventifs mais aussi en immunothérapie spécifique (pancréas, mélanome)