

# **"Développement d'un vaccin combiné contre la rougeole et les flaviviroses: futur vaccin pédiatrique?"**

Cours International Francophone de Vaccinologie 2011  
Diplôme Universitaire

**Sandrine GILHET-MAILFAIT**

1

## **Plan**

- 1. Pourquoi utiliser le vaccin contre la rougeole comme vecteur?**
- 2. Clonage de la souche vaccinale Schwarz du virus de la rougeole**
- 3. Virus vivant atténué recombinant rougeole - VIH**
- 4. Pourquoi un vecteur vivant atténué rougeole-flavivirus?**
- 5. Immunisation concomitante contre la rougeole et la fièvre du Nil occidental**
- 6. Immunisation concomitante contre la rougeole et la dengue**
- 7. Conclusion**

2

## Pourquoi utiliser le vaccin contre la rougeole comme vecteur? (1/3)

### Vaccin contre la rougeole

- Vaccin efficace, très stable, réversion jamais observée, aucune recombinaison démontrée parmi les paramyxovirus
- Réponse immunitaire à médiation à la fois humorale et cellulaire: production de lymphocytes T CD4+ et T CD8+
- Réactions indésirables: bénignes et passagères, réactions anaphylactiques rares (50 ans de recul)
- Production à grande échelle dans la plupart des pays et distribution à faible coût.



### Infection rougeoleuse

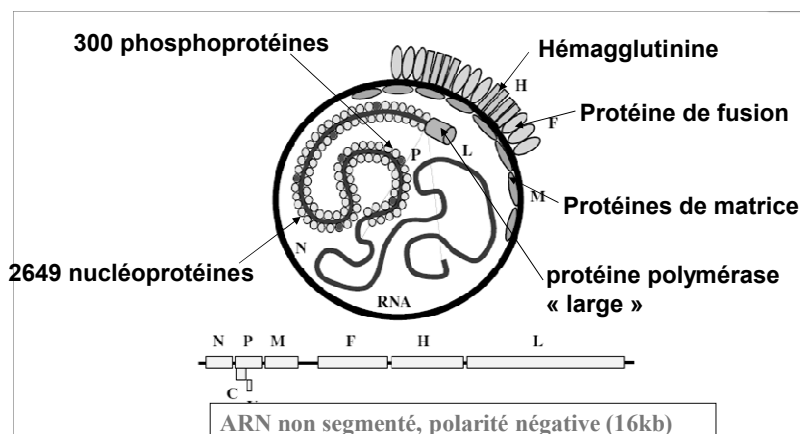
- Virus de la rougeole (VR) très contagieux
- Gravité augmentée dans les pays en voie de développement
- Taux de létalité de 5 à 10% chez les jeunes enfants dans les pays en développement
- VR ne code qu'un nombre restreint de protéines : pas de réponses immunes inutiles contre un grand nombre d'Ag du vecteur



## Pourquoi utiliser le vaccin contre la rougeole comme vecteur? (2/3)

### Virus de la rougeole: Morbillivirus de la famille des *Paramyxoviridae*

- infecte les macrophages et les cellules dendritiques: Ag délivrés directement dans les cellules présentatrices d'Ag les plus efficaces
- Abondante progénie virale
- Pas d'intégration du génome viral



## Pourquoi utiliser le vaccin contre la rougeole comme vecteur? (3/3)

Travail pionnier de l'équipe de M. Billeter:

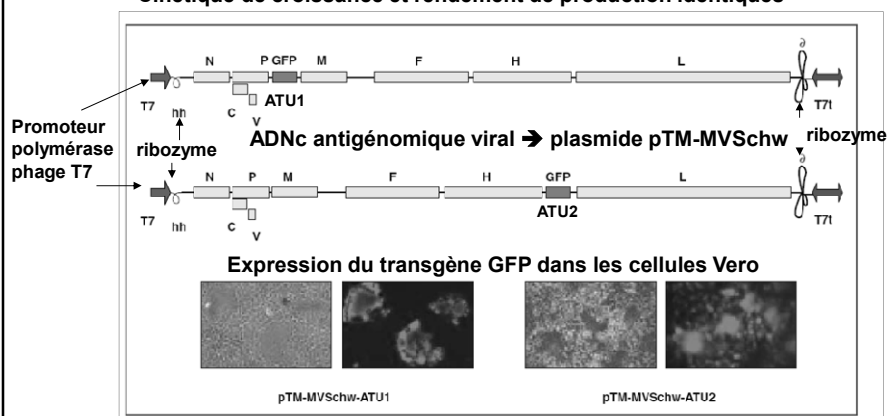
- Clonage de l'ADNc infectieux correspondant à l'antigénome de la souche Edmonston B du virus de la rougeole (1<sup>ère</sup> souche isolée)
  - Procédé de génétique inverse permettant de produire le virus correspondant.
  - Expression stable une variété de gènes ou de combinaisons de gènes de grande taille pendant plus de 12 passages. .

5

## Clonage de la souche vaccinale Schwarz

- F. Tangy et *al.*: Clonage ADNc infectieux souche Schwarz/Moraten  
➔ vecteur dérivé du vaccin contre la rougeole

- Après passages sur cellules humaines T *helper*: pas de mutation
- Cinétique de croissance et rendement de production identiques



- Immunogénicité évaluée chez le macaque cynomolgus : développement d'Ac anti-MV + réponses cellulaires spécifiques

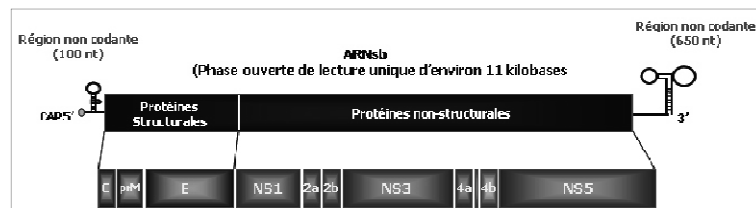
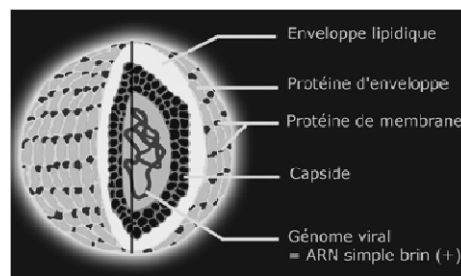
## Virus vivant atténué recombinant rougeole-VIH

- Objectif: vérifier que la vaccination était possible chez des individus ayant une pré-immunité (travaux de Tangy et *al.*)
- VR et VIH: même capacité d'infecter les monocytes, macrophages, cellules dendritiques et d'induire la suppression immunitaire
- VR recombinants → VR-EnvHIV89.6 :
  - expression de différentes formes des glycoprotéines d'enveloppe du VIH : gp160 (forme membranaire) et gp140 (forme soluble)
    - Stabilité d'expression, rendement de production identique
  - Suppression des régions hypervariables V1, V2 et V3 de la gp160 et de la gp140 du VIH89.6 (isolat primaire de clade B)
    - élimination des « leures immunologiques » et exposition des épitopes enfouis conservés pour favoriser l'induction d'Ac neutralisants
- Immunogénicité des virus VR-EnvHIV89.6 évaluée chez des souris génétiquement modifiées et des macaques déjà immuns:
  - Taux élevés d'Ac anti-VR et VIH et de cellules T CD4+ et CD8+
- Investigations complémentaires restent à mener, notamment mieux comprendre les corrélats de protection immunitaire contre le VIH

7

## Pourquoi un vecteur vivant atténué rougeole-flavivirus? (1/2)

Flavivirus: virus hétérologue au VR (ARN monocaténaire)

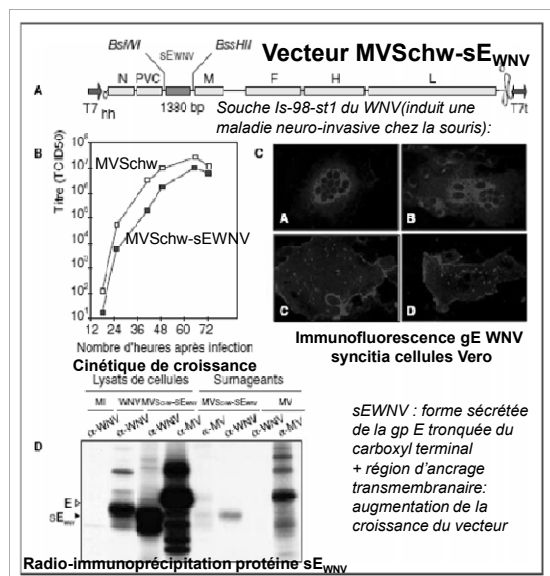


## Pourquoi un vecteur vivant atténué rougeole-flavivirus? (2/2)

- **Flaviviroses:**
  - Maladies humaines aiguës associées à des manifestations hémorragiques ou des syndromes méningo-encéphaliques liés aux flavivirus et qui entraînent une forte létalité surtout chez les enfants notamment dans les pays en voie de développement.
- **Exemples de flaviviroses:**
  - L'encéphalite japonaise - Pas de vaccin
  - La fièvre jaune - Vaccin anti-amaril vivant atténué depuis 1986 (souche 17D-204) protection durable et efficace contre la fièvre jaune avec une efficacité d'au moins 99%.
  - Les infections au Virus du Nil Occidental (West Nile Virus: WNV) – pas de vaccin
  - La dengue – vaccins en cours de développement

9

## Immunisation concomitante contre la rougeole et la fièvre du Nil occidental (Tangy et al.)



Efficacité évalué chez des souris génétiquement modifiées:

- Protection dès 8 jours
- Taux élevés d'Ac neutralisants
- Diminution de la létalité
- Protection pendant 6 mois
- Confirmation chez le singe écreuil: réduction de la charge virale de 99,85%

➢ Complète protection

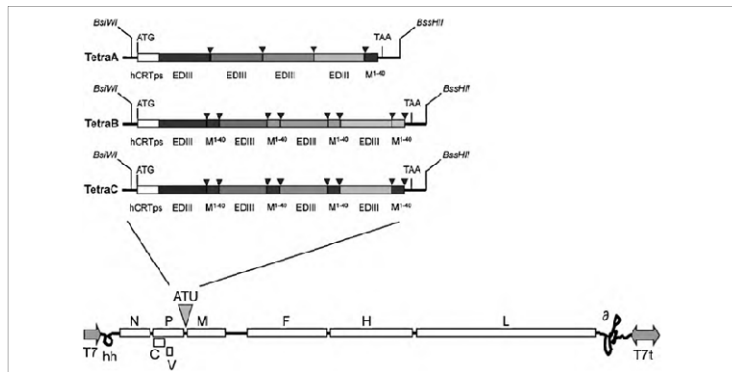
10

## Vecteur recombinant rougeole – dengue (Tangy et al.)

Besoin de protéger contre les 4 sérotypes de la dengue (éviter le mécanisme de facilitation)

Ectodomaine de la gp E: 3 domaines I, II, III  
EDIII: épitopes générant les Ac neutralisants = Ag de choix

Construction de 3 Ag tétravalents du virus de la dengue permettant l'expression de l'EDIII  
chacun des 4 sérotypes de la dengue comme des Ag individuels



## Immunisation concomitante contre la rougeole et la dengue (Tangy et al.)

- Détection des Ag intracellulaires du virus de la dengue par immunofluorescence:

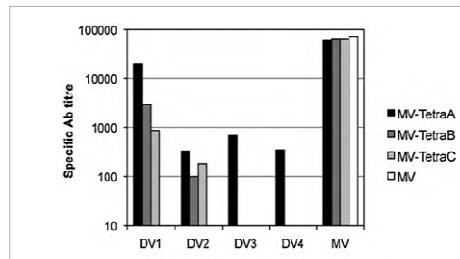
➤ production de l'EDIII des 4 sérotypes par les 3 vecteurs recombinants

- Réplication des virus recombinants: diminution de la croissance pour les

VR-TetraB et VR-TetraC → accumulation de protéine ectoM et augmentation apoptose

- Immunogénicité chez la souris: Ac contre les 4 sérotypes uniquement avec le

-vecteur VR-TetraA



-VR-TetraA:

-- Capable d'induire des Ac neutralisants contre les 4 sérotypes

-- Réactivation des Ac neutralisants mémoires après inoculation de l'un des VD

- vivant

-Corrélation Ac neutralisants et protection → protection par vaccination

-sans augmentation de l'infection Ac-dépendante

## Conclusion

- **Nombreux avantages à utiliser le VR comme vecteur de vaccination**
- **La capacité des vecteurs rougeole à induire une immunité contre des protéines additionnelles chez des adultes déjà vaccinés contre la rougeole reste à évaluer**
- **Des essais cliniques de phase I devront être réalisés pour évaluer la sûreté des vecteurs rougeole**
- **Peut-on envisager de remplacer dans certaines régions du monde le vaccin contre la rougeole standard par un vaccin recombinant capable d'immuniser également contre le VIH ou contre les maladies à flavivirus?**
  - **Oui, si le nouveau vaccin protège aussi efficacement de la rougeole que le vaccin original et induit une immunité utile à la protection contre une autre maladie virale telle que la dengue ou les fièvres hémorragiques.**
- **Seuls des essais cliniques permettront d'évaluer la sûreté et l'efficacité de cette approche.**
  - **Nous aurons la réponse dans quelques années!**

13