

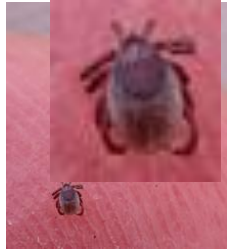
Espoirs vaccinaux

Pr D Hober

Laboratoire de Virologie EA3610
Université Lille 2, Faculté de Médecine, CHRU Lille

Les vaccins existants

Virus de la famille des Flaviviridae



Virus de l'Encéphalite à tiques

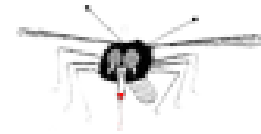


Virus de l'Encéphalite japonaise

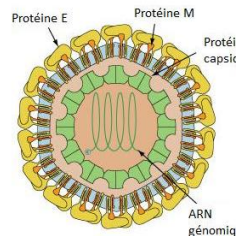
Virus de la Fièvre jaune

Virus de la famille des Togaviridae

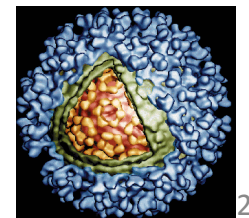
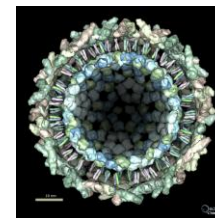
Espoirs vaccinaux



Virus de la dengue



Virus du Chikungunya



Projet de vaccin USA

Virus du Chikungunya

Vaccin à pseudo-particules virales (VLP virus like particles)

Phase I 25 volontaires sains de 18 à 50 ans 3 injections 10 ug, 20 ug et 40 ug

Résultats: bonne tolérance immunogène

Chang et al. Lancet. 2014 Dec 6;384(9959):2046-52.

Projet de vaccin France

Institut Pasteur Paris, licence Themis Biosciences (Autriche).

Vaccin recombinant rougeole-chikungunya

Phase I 42 volontaires sains entre 18 à 45 ans

Résultats bonne tolérance immunogène

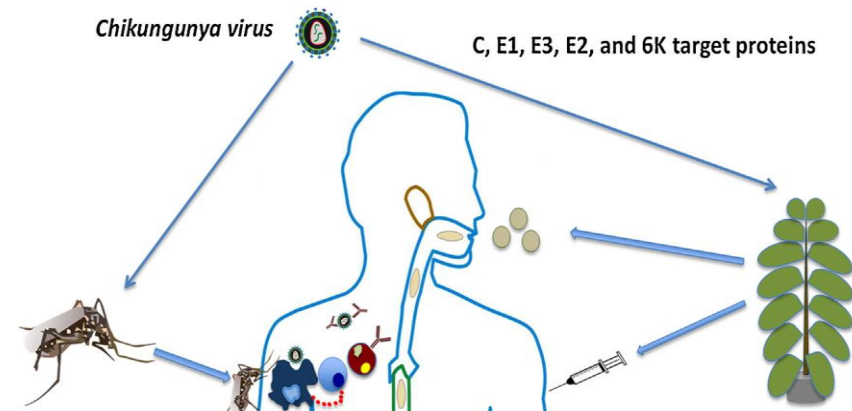
Ramsauer et al Lancet Infect Dis 2015 May;15(5):519-27

Projets de vaccins

Précliniques

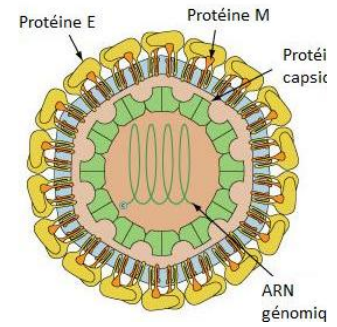
Vaccin élaboré à l'aide de plantes

J.A. Salazar-González et al. Vaccine 33 (2015) 3650–3658



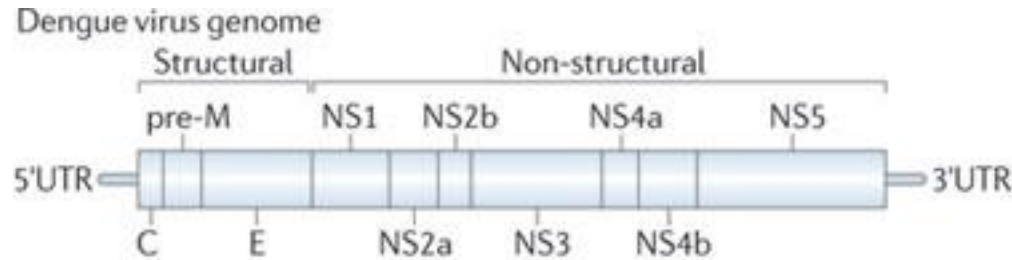
Virus de la dengue

128 pays

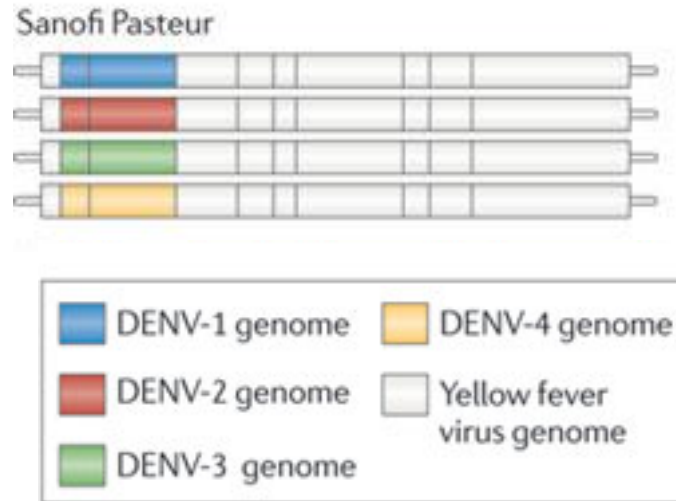


Vaccin

4 sérotypes



Sanofi Pasteur



vaccin chimérique fièvre jaune YF-17D204 et DENV (CYD)

protéines pre M et E de chacun des 4 sérotypes de DENV

vaccin vivant atténué tétravalent

Vaccin Sanofi Pasteur



Phase IIb 4002 enfants 4-11 ans Thaïlande

Bonne tolérance Efficacité 30,2 % (DENV1 55,6% **DENV2 9,2 %**; DENV3 75,3%; DENV4 100%)

Sabchareon A, et al. Lancet 2012;380(9853):1559–67.

Phase III 31150 volontaires

3 doses de vaccin 0, 6, and 12 mois

Essai en Asie 10275 Enfants 2-14 ans

Efficacité 56,5% (50%; **35%**; 78,4%; 75,3%)

Capeding et al Lancet 2014;384:1358-65.

Essai en Amérique Latine

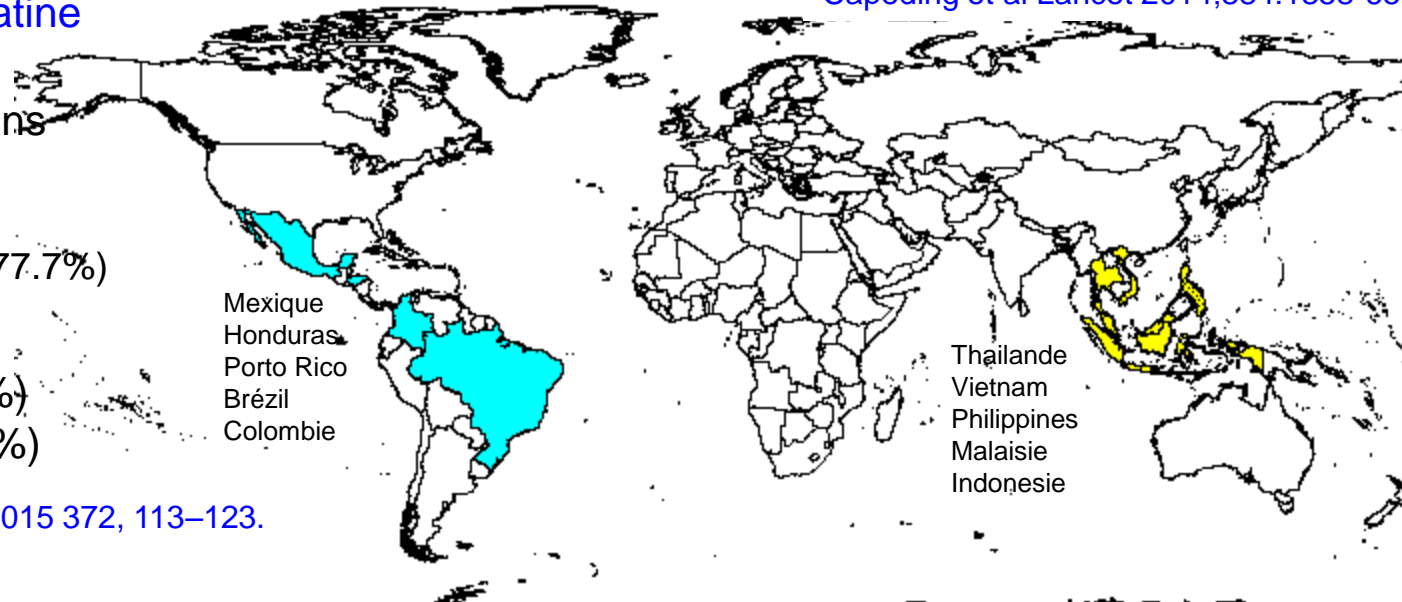
20875 enfants 9-16 ans

Efficacité 60,8%

(50.3%, **42.3%**, 74.0%, 77.7%)

Protection:
hospitalisation (80,3%)
dengue sévère (95,5%)

Villar et al N. Engl. J. Med. 2015 372, 113–123.



Vaccin Sanofi Pasteur

- Protection varie selon le sérotype 35%–78% [Villar et al N. Engl. J. Med. 2015 372, 113–123.](#)
- Titres en Anticorps Neutralisants non corrélés à la protection
- Vaccin bénéfique pour les sujets déjà exposé au virus de la dengue
Active l'immunité croisée naturelle ?
- Encourageant: réduction de la sévérité de la maladie et des hospitalisations
- Pas de protection des sujets sans anticorps préexistants
Utilité du vaccin pour les voyageurs et les militaires ?

Objectif de l'OMS pour 2020 diminuer la morbidité de 25% et la mortalité de 50%

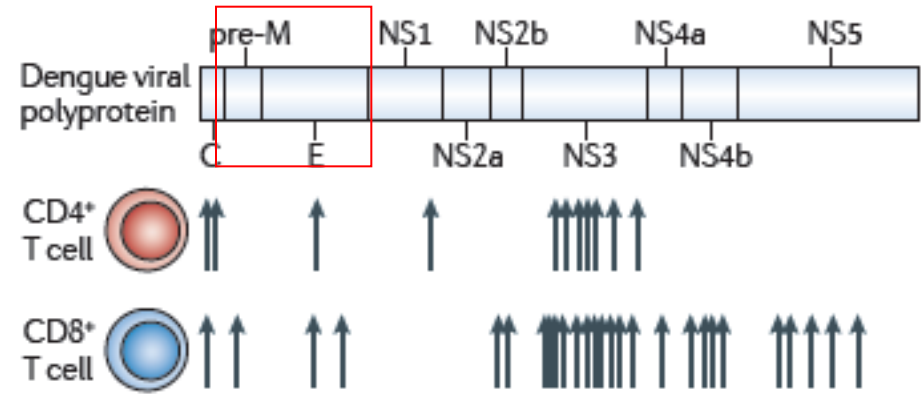
Vaccin Sanofi Pasteur

Faible protection vis-à-vis de **DENV2** malgré les titres en Ac Neutralisants **Pourquoi ?**

Pas de réponse T protectrice

Pas de protéine non structural (NS)

Pas/peu d'épitope T



Diamond and Pierson Cell 2015

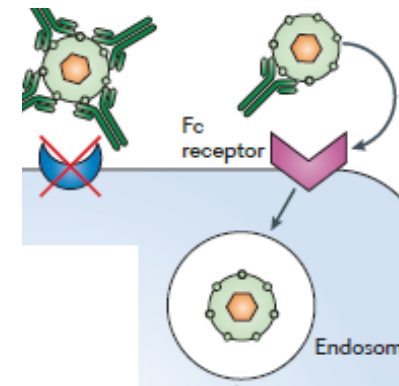
Genotype DENV2 du vaccin

Genotypes différents d'un même sérotype cocirculent

Capacité réduite des Ac induits par le vaccin à neutraliser le virus circulant

Les Ac provoquent une infection accrue (dépendante d'anticorps) ?

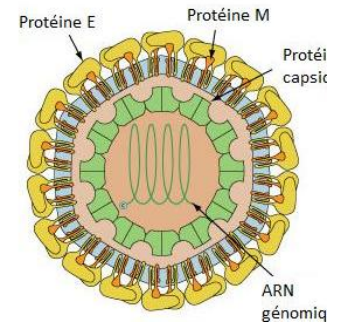
Faible protection contre DENV2 dans l'essai de phase IIb en Thaïlande
genotype vaccinal et génotype circulant



Surveillance étroite et prédiction des génotypes circulants

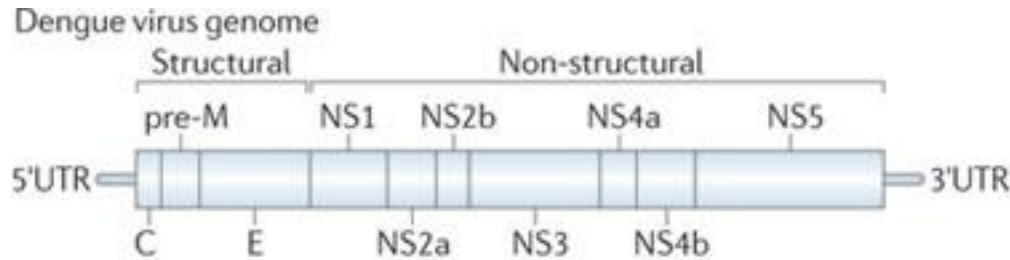
Reformulation annuelle du vaccin ?

Virus de la dengue



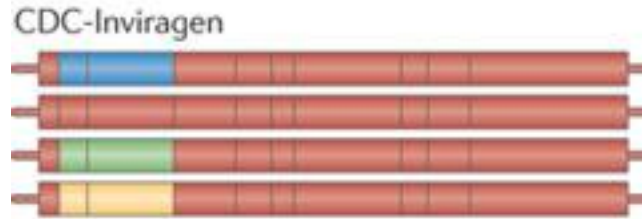
Vaccins

4 sérotypes

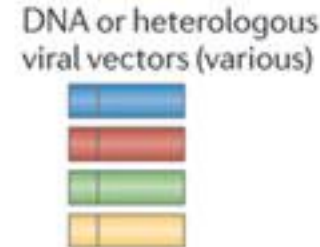
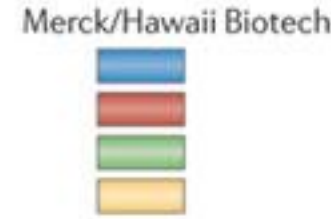
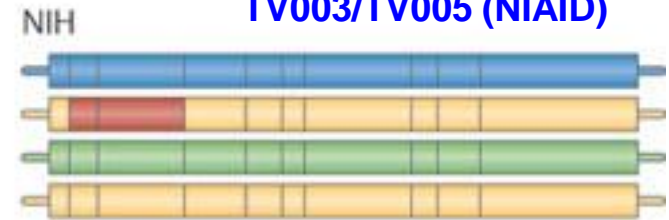


CYD Sanofi Pasteur

Chimère v fièvre jaune
v dengue



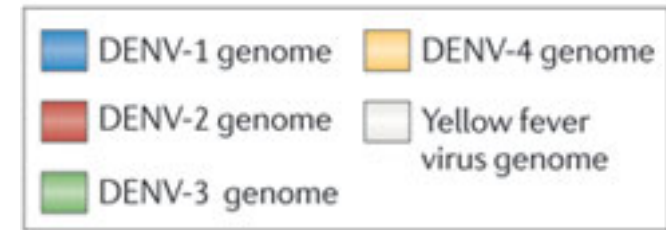
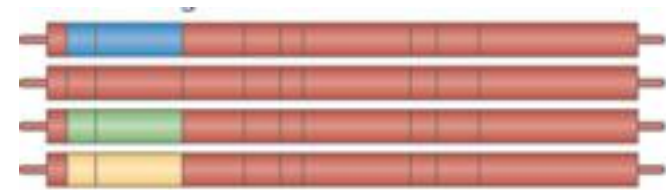
NIH TV003/TV005 (NIAID)



Vaccin DENVax Takeda Pharmaceuticals

DENV-2 atténué

3 chimères DENV-2 et gènes des autres sérotypes



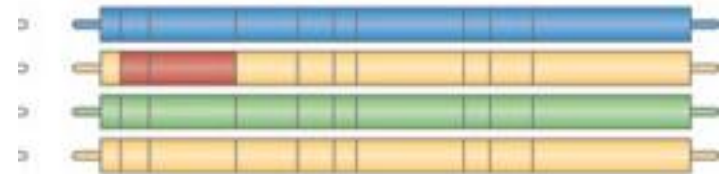
Phase II

2 doses induisent une réponse tétravalente d'Ac Neutralisants chez 44-80% des sujets

[George et al. J. Infect.Dis. 2015.](#)

Vaccin TV005 NIAID

Phase II



1 dose induit des Ac Neutralisants contre les 4 serotypes chez 90 % des sujets

[Kirkpatrick et al. J. Infect. Dis. 2015.](#)

Vaccin et /ou autres moyens de lutte ?

Antiviraux

Préclinique

Whitehorn et al PLoS Negl. Trop. Dis. 8 (2014), e3025.

Résistances ?

Cibler des molécules de l'hôte

impliquées dans l'infection par le virus

impliquées dans la pathogénèse

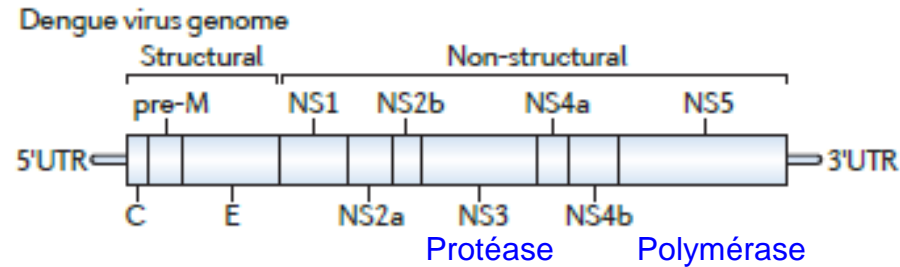
Krishnan and Garcia-Blanco (2014). Viruses 6 (2014), 683–708.

Lutter contre l'infection des moustiques

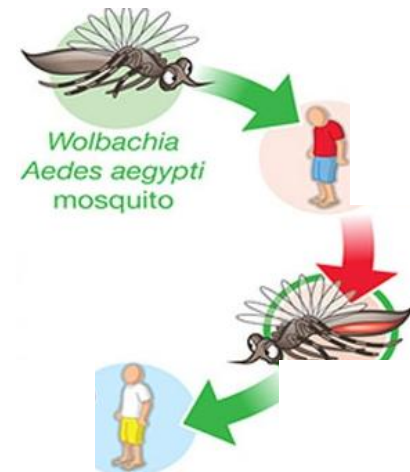
Bactérie: Wolbachia

Ferguson et al Sci. Transl. Med. 7 (2015)

Hoffmann et al .PLoS Negl. Trop. Dis. 8 (2014) e3115.



Inhibiteurs de l'activation plaquettaire
Inhibiteurs de la dégranulation des mastocytes





Merci de votre attention