

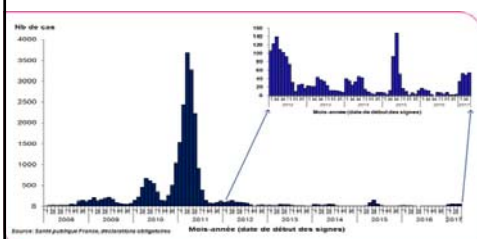
Maladies émergentes et ré émergentes: les défis de la vaccination

Daniel Floret
Université Claude Bernard Lyon1

Séminaire aDea- Cambo les Bains 29 Septembre 2017

Le paradoxe du vaccino scepticisme

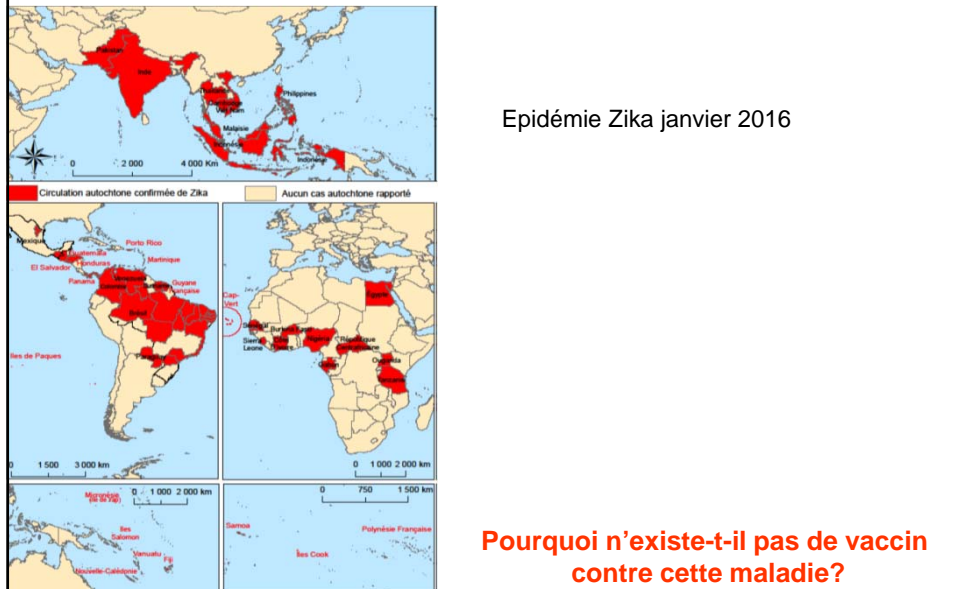
La rougeole en France



<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Rougeole/Points-d-actualites>



Le paradoxe du vaccino scepticisme



Arrêter l'épidémie d'une maladie émergente

- C'est le triomphe de la vaccination, mais beaucoup d'exigences:
 - Vaccin rapidement disponible après le déclenchement de l'épidémie
 - Protection rapidement acquise (idéalement après 1 seule dose)
 - Bonne acceptabilité du public:
 - Évalué et efficace
 - Évalué bien toléré
 - Perception d'une balance bénéfique/risques positive
- Considérations logistiques non abordées

Mission quasi impossible...

- La compression du temps de production des vaccins a forcément des limites
- Il est rare qu'un individu « vierge » soit protégé après 1 seule dose (sauf vaccin vivant)
- L'évaluation du vaccin dans une situation d'urgence (efficacité et tolérance) porte nécessairement sur une population limitée
- Les leçons de la pandémie grippale

Ce que nous a appris la pandémie grippale

- La stratégie du « prime-boost »:
 - En vue d'une épidémie H5N1
 - pré-immuniser la population avec un vaccin peu efficace mais large spectre doté d'un adjuvant
 - Compléter l'immunisation avec un vaccin préparé avec le virus pandémique dès que connu
- Stratégie reprise pour d'autres vaccins (EBOLA) mais pose problème:
 - Quand déclencher le priming?
 - Quelle population?

Les effets collatéraux

- L'UE a adopté les « mockups »: vaccin H5N1 pré enregistré (AH5N1 avec adjuvant) avec l'idée de remplacer la souche du mockup par la souche pandémique dès que connue
- Dès juillet 2009, on a su que le virus pandémique A(H1N1)2009pdm se comporterait comme un virus saisonnier. Les USA, la Chine ont préparé des vaccins sans adjuvant mais l'EMA a maintenu sa position
- Utiliser un vaccin produit selon les mêmes procédés que les vaccins saisonniers aurait sans doute créé moins de polémiques

Réflexions pour le futur

- Une épidémie à partir d'un germe émergent (ou une pandémie) est habituellement une période de grande incertitude scientifique
- Vaccination de masse avec un vaccin innovant:
 - Une aubaine pour les scientifiques (et l'industrie)
 - Un cauchemar pour les autorités de santé (et les experts)
- Devant des divergences les experts doivent-ils se taire ou s'exprimer quitte à aggraver les polémiques?
- Pandémie: vaccins sans adjuvants (juillet 2009)
1 dose (octobre 2009)

Maladie ré émergente sans vaccin disponible: ex EBOLA



Virus EBOLA (EBOV) connu depuis 1976
 Nombreuses épidémies en Afrique
 5 Souches actuellement connues (Zaïre-Soudan- Taï Forest- Reston- Bundibuguyo)
 Épidémie de 2014 en Afrique de l'Ouest (Guinée, Libéria, Sierra Léone): près de 28 000 cas et plus de 11 000 décès)

Aucun vaccin EBOLA enregistré à ce jour
 Faible intérêt industriel
 Epidémies limitées dans le temps et l'espace

La volonté de mettre au point un vaccin est née de la gravité de la récente épidémie, de son risque d'extension et surtout du risque d'utilisation du virus EBOLA dans le cadre du bioterrorisme

Marzi A & al. Ebola virus vaccines: an overview of current approaches. *Exp Rev Vaccines* 2014; 13: 521-31

Les candidats vaccins

Comparison of immune responses induced in NHPs.

Vaccine candidate	ZEBOV antigen(s)	Vaccine doses (n)	Time to challenge (days)	Survival rate (%)	T cell response	Humoral response	Ref.
Inactivated virus	Whole virus	3	78	25	n.a.	+	[8]
Virus-like particles	GP, NP, VP40	3	126	100	+	+++	[13]
Alphavirus replicon	GP	1	28	100	n.a.	++	[21]
DNA + rec. Adenovirus	GP	4	224	100	++	++	[29]
rec. Adenovirus	GP	1	28	100	+++	++	[46]
rec. Vaccinia virus	GP	3	98	0	n.a.	+	[8]
rec. Paramyxovirus	GP	2	67	100	+	++	[56]
rec. Vesicular stomatitis virus	GP	1	28	100	+/-	+++	[72]
rec. Rabiesvirus	GP	1	75	100	+/-	+++	[77]

+ : Contributing to protection; ++: Important for protection; +++: Critical for protection; +/-: Not conclusive; n.a.: Not analyzed.

Développés à partir du modèle primates non humains

Marzi A & al. Ebola virus vaccines: an overview of current approaches. *Exp Rev Vaccines* 2014; 13: 521-31

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 Kéita, Souleymane Kane, Eewa Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Thomas Mauget, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, John-Arne Ratttingen*, Marie-Paule Kieny*

Lancet 2017; 389: 505-18

Vaccin vivant recombinant virus de la stomatite vésiculeuse exprimant la GP des ZEBOV
 A pu être évalué en matière d'efficacité sur le terrain lors de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest

La stratégie de vaccination en anneau a été testée pour la 1° fois dans un essai clinique
 Vaccination immédiate ou différée (21j) des contacts et contacts de contacts de cas d'EBOLA documentés

5337 vaccinés (194 enfants)- 0 cas chez vaccinés immédiatement/ 23 chez différés ou non vaccinés. EV: 100% (79,3; 100,0 p= 0,0033)

Pas de signal inquiétant de pharmacovigilance (53,9% d'EI, la plupart bénins, 80EIG dont 2±1 attribuables au vaccin, tous régressifs)

MAIS Durée de protection non connue
 Efficacité sur les souches autres que Zaïre?
 Peu d'enfants



Les données sont-elles suffisantes pour convaincre les agences réglementaires et permettre l'enregistrement?

SCIENCE
 18 SEPTEMBER 2015 • VOL 349 ISSUE 6254

CLINICAL TRIALS

Ebola vaccines face daunting path to approval

Triumph in a clinical trial is no guarantee a vaccine stock will be available in the next outbreak

By Jon Cohen and Martin Enserink | enough for widespread use. The Merck vac-

from www.sciencemag.org on November 5, 2015

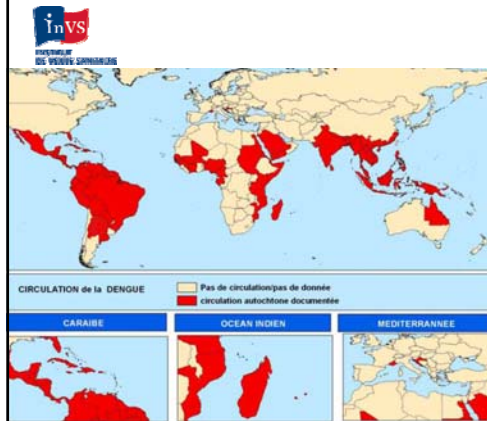
Et les autres candidats vaccins?

- N'ont pas fait l'objet d'études d'efficacité sur le terrain
- Comment évaluer l'efficacité d'un vaccin sur un virus qui ne circule plus (ou presque)?
- Comment sont évalués ces vaccins?
 - Vaccination de primates non humains puis challenge avec souche virulente d'EBOLA
 - Taux de survivants
 - Réponse immune cellulaire et (surtout) humorale
 - Corrélat de protection: niveau de réponse permettant une survie de 100%
 - Extrapolation à l'homme: efficacité si le vaccin permet d'atteindre le niveau d'immunité corrélé à 100% de protection chez le PNH
 - Acceptable?

Alternatives?

- Certains réfléchissent à introduire, pour évaluer les vaccins (notamment ZIKA) dans ce type de situation (impossibilité de mener des études d'efficacité sur le terrain) le **challenge humain** (Pasteur l'avait fait avec J.Meister...)
- Pose à notre sens un problème éthique majeur

Les vaccins peuvent ne pas atteindre les objectifs espérés: la dengue



4 sérotypes responsables de vagues épidémiques successives

- La vaccination: un enjeu majeur:
 - Larges territoires de diffusion (dont français)
 - Incidence en hausse: cas notifiés à l'OMS: 0,4M en 1996, 3,2M en 2015
 - Morbidité/ mortalité lourdes: estimation 2013: 3,2M de formes graves, 9000 décès

OMS- Relevé Epidémiologique Hebdomadaire- 29 Juillet 2016

Immunité contre la dengue

- 4 sérotypes (1 à 4)
- L'infection par un premier sérotype entraîne la production d'AC neutralisants
 - Homotypique vis-à-vis du sérotype en cause.
Protection prolongée
 - Hétérotypique: **protection croisée** vis-à-vis des autres sérotypes. Durée de protection de l'ordre de 2 ans.
- Il est généralement admis qu'après baisse des AC hétérotypiques le risque de contracter une forme plus sévère de dengue est plus élevé lors d'une 2^e infection

Le vaccin Dengvaxia®

- Vaccin vivant sérotypes 1,2,3,4
- Chaque sérotype obtenu par recombinaison génétique entre virus vaccinal FJ (17D) et sérotypes sauvages du virus de la dengue
- Schéma vaccinal: 3 doses espacées de 6 mois (donc peu adapté à une situation épidémique)
- Efficacité évaluée dans 2 études pivot:
 - Asie: enfants/ ado de 2 à 14 ans (CYD 14)
 - Amérique latine: enfants/ ado de 9 à 16 ans (CYD 15)

En résumé

- Ce vaccin recombinant protège surtout contre la dengue sévère.
- Il simule une infection secondaire atténuée par le virus de la dengue.
- Il est plus efficace
 - Pour les sujets âgés de plus de 9 ans
 - Pour les sujets déjà séropositifs pour la dengue
 - Contre DEN 1, DEN3 et DEN4 que vis-à-vis de DEN2
- Il est associé à un risque accru de dengue sévère chez les jeunes enfants de 2 à 5 ans après un suivi de 3 à 5 ans

Modélisation

- La vaccination dans des zones de faible transmission augmente le risque de survenue de formes plus sévères de la maladie et d'être hospitalisé.
- Dans les zones de transmission intermédiaire, l'impact de la vaccination est favorable mais avec un risque majoré d'hospitalisation des personnes vaccinées alors qu'elles sont séronégatives.
- Dans les zones de transmission élevée, la vaccination profite à la fois à la population globale et aux vaccinés séronégatifs

*Ferguson NM, Rodríguez-Barraquer I, Dorigatti I, Mier-y-Teran-Romero L, Laydon DJ, Cummings D
Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment.
Science 2016 ; 353 : 1033-6*

Les recommandations de SAGE validées par l'OMS

- Introduire la vaccination uniquement dans les contextes géographiques (nationaux ou infranationaux) où les données épidémiologiques indiquent une forte charge de morbidité de la dengue.
- populations à cibler: celles où la présence d'une infection préalable par un virus de la dengue de n'importe quel sérotype, mesurée par la séroprévalence, de 70% ou plus dans la tranche d'âge ciblée.
- La vaccination de populations dont la séroprévalence est comprise entre 50% et 70% est acceptable, mais l'impact du programme de vaccination pourra s'avérer plus faible.
- Ce vaccin n'est pas recommandé dans les contextes de séroprévalence inférieure à 50 % dans la tranche d'âge visée

OMS. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue- Juillet 2016.

<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf>

Taux de séroprévalence à la dengue dans les territoires français concernés

- La Réunion:
 - donneurs de sang: 3,2%
 - > 50 ans: 8,8%
- Mayotte:
 - 22,7%
 - > 50 ans: 28,4%

Sero-prevalence of anti-dengue IgG in adult blood donors in Martinique and Guadeloupe according to age and birthplace in 2011 (N = 783)

	Sero-prevalence % (n/N)	Confidence intervals (95%) (exact method)
18-70 years	93.5% (732/783)	[91.5; 95.1]
18-19 years	86.7% (26/30)	[69.3; 96.2]
20-29 years	91.7% (176/192)	[86.8; 95.2]
30-39 years	90.0% (171/190)	[84.8; 93.9]
40-49 years	96.9% (188/194)	[93.4; 98.9]
50-59 years	96.6% (142/147)	[92.2; 98.9]
60-70 years	96.7% (29/30)	[82.8; 99.9]
Born in the French West Indies	97.4% (551/566)	[95.7; 98.5]
Born in Continental France	82.2% (152/185)	[75.9; 87.4]

IgG = immunoglobulin G.

Guyane 2005- 2006, 6 maternités:
92%+ pour un **Flavivirus**

En définitive

- Ce vaccin dont on espérait qu'il mettrait fin aux épidémies de dengue ne le fera (au mieux) qu'à terme dans les zones où la maladie sévit (avec forte séroprévalence) en augmentant le niveau d'immunité de base de la population
- D'où les avis du HCSP:
 - Pas de vaccination à la Réunion et Mayotte
 - Pour les TFA: attendre l'AMM



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la vaccination contre la dengue dans les territoires français d'Amérique et à La Réunion et Mayotte

22 juin 2016



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à un accès précoce avant l'AMM du vaccin contre la dengue dans les Territoires français d'Amérique (TFA)

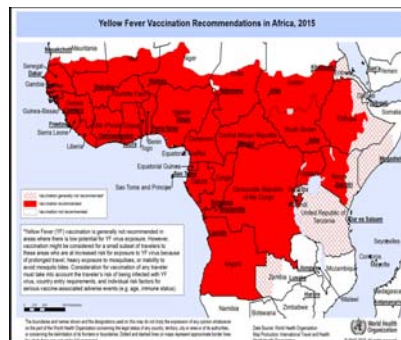
7 octobre 2016

Maladie ré émergente avec vaccin disponible: la Fièvre Jaune

Situation géographique de la fièvre jaune

Existe à l'état endémique en Afrique sub-saharienne et en Amérique du Sud tropicale, avec épidémies intermittentes.

Angola, RDC, Pérou, Colombie, **Brésil**



Le problème des vecteurs

Principal vecteur de la fièvre jaune : *Aedes aegypti*

Présent dans les départements français d'Amérique (DFA) et à Mayotte ;

très peu à La Réunion.



Aedes albopictus: peut **théoriquement** transmettre le virus de la FJ
Implanté dans 40 départements de la métropole

Vaccin et stratégies vaccinales

- Vaccin vivant atténué, souche 17D
 - hautement immunogène : 1 seule dose procure une protection de durée prolongée, probablement à vie, chez la plupart des personnes
 - généralement bien toléré, mais rares effets indésirables graves :
 - accidents anaphylactiques
 - Atteinte neurologique
 - Atteinte viscérotrope: mortalité 60%
- Stratégies vaccinales utilisées:
 - Vaccination de routine dans les pays d'endémie
 - Campagnes de vaccination de masse, pour améliorer la couverture vaccinale dans des zones à risque, ou dans un contexte épidémique, afin d'augmenter rapidement les taux de couverture vaccinale.

Vaccination en cas de survenue de cas sur le territoire national?

- Cas importé: pas de vaccination tant que pas de preuve de transmission
- Cas autochtone(s):
 - Il faudra vacciner
 - Vaccination de masse dans les zones où les vecteurs sont présents?
 - Vaccins en rupture d'approvisionnement
 - Combien de morts liés à la vaccination peut on accepter? Risque majoré en primo vaccination

L'expérience du Brésil

- Épidémie Rio Grande del Sul et Rio (zones non vaccinées) 2008-2009
- 49 cas, 20 décès
- Vaccination de masse: 5,5M de doses administrées
 - 6 décès par atteinte viscérotrope
 - 45 atteintes neurologiques



Modélisation pour les régions du Brésil dans lesquelles la vaccination n'était pas recommandée, intégrant le risque de décès par la maladie ou due au vaccin, le risque d'épidémie => **taux de couverture vaccinale souhaitable**

Romano APM & al. Plos Neglected Tropical Diseases. Mars 2014 vol 8, Issue 3 e 2740

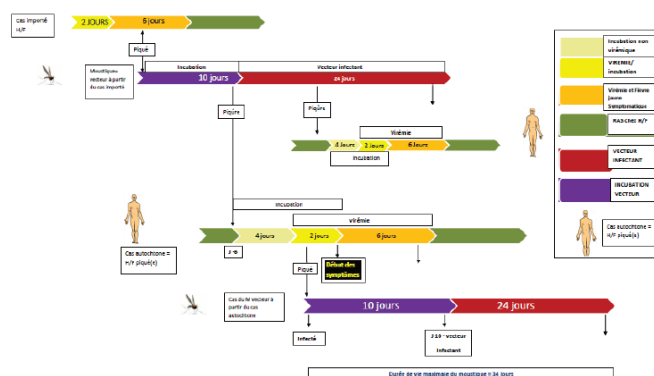
Freitas Riberro A & al.

Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 110(2): 230-234, April 2015

Et en France?

Haut Conseil de la santé publique
AVIS
 relatif à la conduite à tenir devant un cas importé ou autochtone de fièvre jaune
 10 février 2017

Transmission de la fièvre jaune d'un cas importé aux vecteurs et aux cas autochtones



Vaccination en anneau
 Rayon de 200m
 Contact entre 2 jours avant et 40 jours après le début de la maladie du sujet index
 Zones où le vecteur est présent



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la révision du plan variole

21 décembre 2012

- Si la ré émergence de la variole devait amener à primo vacciner des personnes avec le vaccin de 1^o génération, la question à se poser serait : **combien de décès liés à la vaccination pouvons nous accepter?**



Pour les vaccins, il faudra
**avoir les bons
les utiliser au bon moment!!!**

Surgeon General Dr. Leroy E. BURNEY
Meeting of the Association of State and Territorial Health
Officers **August 28, 1957**



Surgeon General Dr Leroy E. BURNEY speaking during
the influenza epidemic

“I am sure that what any of us do, we will be criticized either for doing too much or for doing too little.... If an epidemic does not occur, we will be glad. If it does, then I hope we can say... that we have done everything and made every preparation possible to do the best job within the limits of available scientific knowledge and administrative procedure”

31