



## *Actualités en infectiologie*

**Les nouveaux vaccins  
dengue, Ebola, VIH  
où en est-on ?**

Yves BUISSON

# OMS : les 10 menaces majeures pour 2019

1. La pollution atmosphérique et le changement climatique
2. Les maladies non transmissibles (obésité, diabète, maladies cardiaques)
3. Pandémie mondiale de grippe
4. Les conflits et les crises
5. La résistance aux antibiotiques
6. Ebola et autres agents pathogènes à haut risque
7. Le manque de soins de santé de première ligne
8. L'hésitation face à la vaccination
9. La dengue
10. Le VIH

# Trois bonnes raisons de vacciner

## Dengue



- 3,9 milliards de personnes exposées, réparties dans 128 pays
- 390 millions infections par an, dont 96 millions symptomatiques
- 500 000 hospitalisations, 20 000 décès

## Ebola



- 1995 - 2007 : 1590 morts en RDC, Uganda, Congo
- 2014 - 2016 : >28000 cas déclarés en Guinée, Libéria et Sierra Leone dont >11000 décès
- 2018 – 2019 : 10<sup>ème</sup> épidémie en RDC >3500 cas, 2200 morts

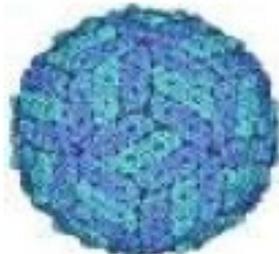
## VIH / SIDA



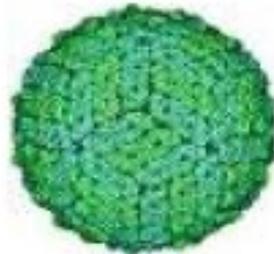
- depuis 35 ans : 75 millions de personnes infectées  
32 millions de décès
- en 2018 : 38 millions de PVVIH (1,7 millions nouveaux infectés)  
24 millions ayant accès aux ARV  
770 000 décès



# DENGUE



CYD1



CYD2



CYD3



CYD4

# Le vaccin Dengvaxia® Sanofi Pasteur

- ▶ vaccin atténué, chimérique (souche amarile 17D)
- ▶ 4 virus recombinants réunis en une formulation tétravalente

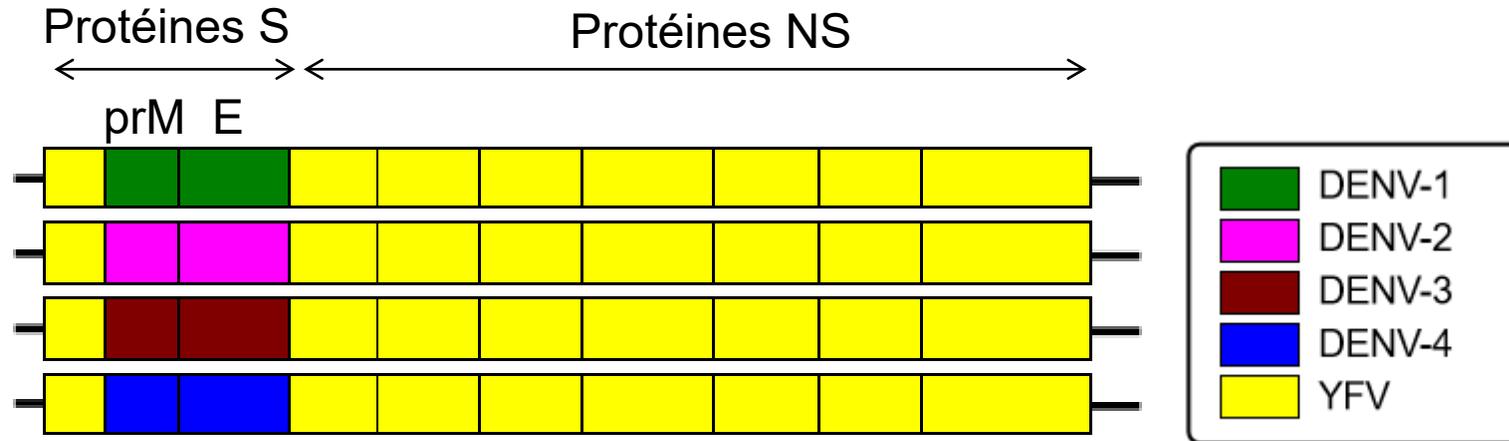


Schéma vaccinal : M0 – M6 - M12

## Efficacité vaccinale déterminée par 3 études :

- CYD23 (phase 2b) en Thaïlande
- CYD14 en Asie (Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam)
- CYD15 en Amérique Latine (Brésil, Colombie, Honduras, Mexique, Porto Rico)
  - ▶ EV (dengue virologiquement confirmée) = **63%**
  - ▶ EV (dengue confirmée + hospitalisation) = **79,7%**

# Importance du statut sérologique avant vaccination

| Statut<br>prévaccinal | EV (dengue symptomatique confirmée) |           |
|-----------------------|-------------------------------------|-----------|
|                       | 9 – 16 ans                          | 2 – 8 ans |
| séropositif           | 81,9%                               | 70,1%     |
| séronégatif           | 52,5%                               | 14,4%     |

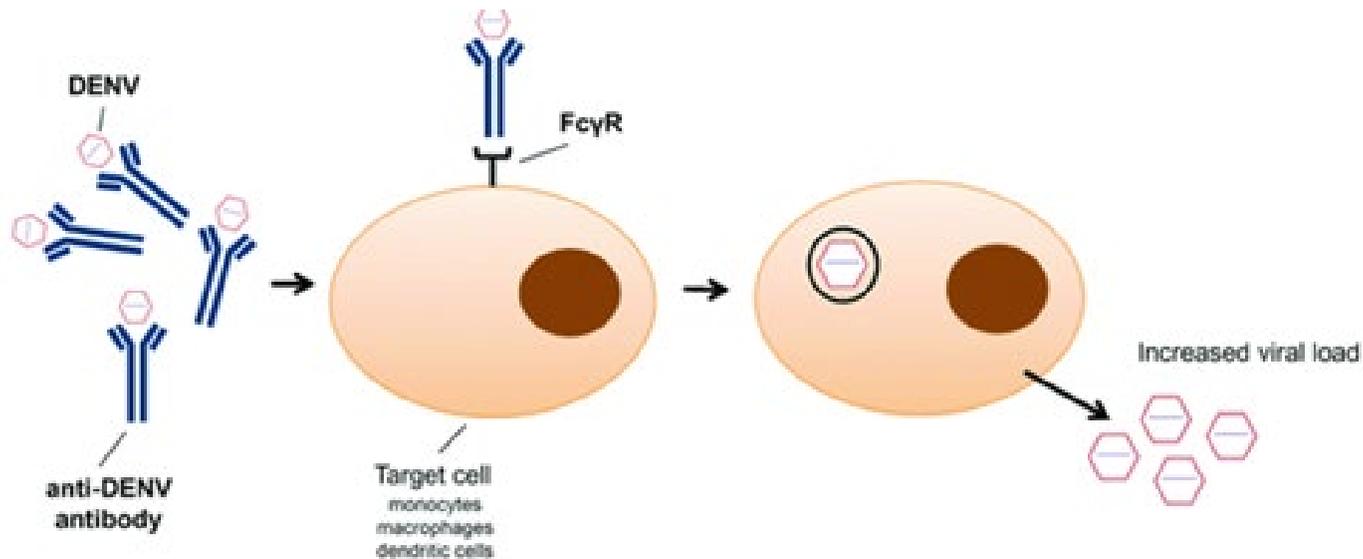
| Statut<br>prévaccinal | Risque Relatif de dengue sévère |           |
|-----------------------|---------------------------------|-----------|
|                       | 9 – 16 ans                      | 2 – 8 ans |
| séropositif           | 0,16                            | 0,58      |
| séronégatif           | 1,41                            | 3,31      |

# Facilitation de l'infection par les anticorps

1<sup>ère</sup> infection ⇒ production d'anticorps contre le sérotype en cause

2<sup>nde</sup> infection par un autre sérotype : incapables de neutraliser le nouveau sérotype, les anticorps facilitent au contraire sa multiplication dans les monocytes

⇒ réaction inflammatoire intense avec un risque accru d'hémorragie



▲ chez un sujet naïf, le vaccin stimulerait une réponse immunitaire similaire à celle suscitée par une infection primaire naturelle



Philippines : 837 000 écoliers vaccinés  
→ 10 mortels chez des enfants vaccinés  
⇒ arrêt du programme fin 2017



OMS : risque accru de dengue cliniquement sévère et d'hospitalisation chez les personnes n'ayant pas d'antécédent d'infection par un DENV

## 2 stratégies vaccinales

→ dépistage pré-vaccinal

→ % séroprévalence >80% chez les enfants de 9 ans

## HAS 2019 :

- non recommandé pour les voyageurs d'une zone non endémique vers une zone endémique
- non recommandé pour les résidents de La Réunion et de Mayotte
- peut être proposé pour les personnes âgées de 9 à 45 ans vivant aux Antilles ou en Guyane et pouvant fournir la preuve documentée d'une infection confirmée virologiquement

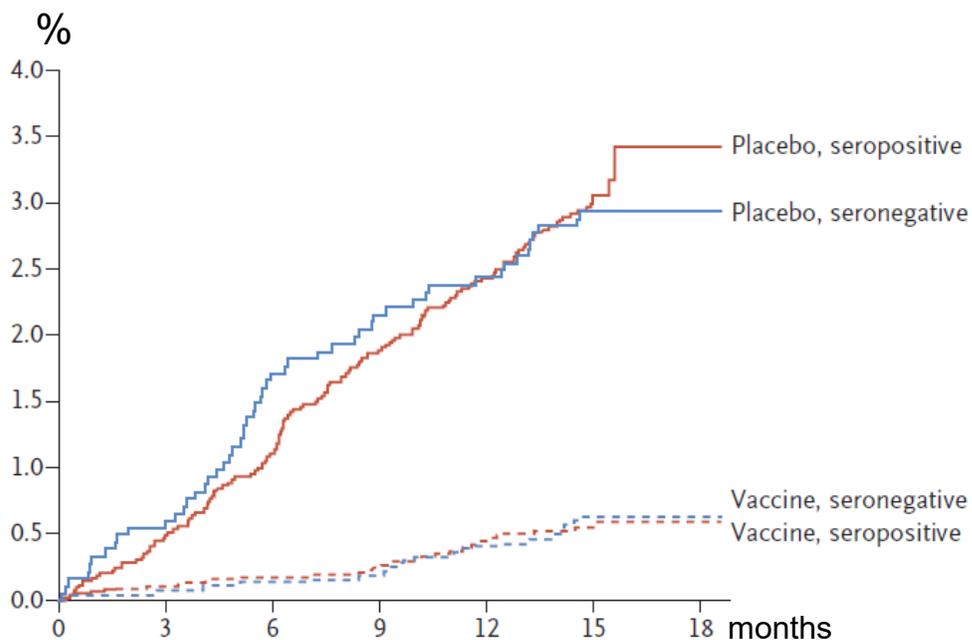
# Vaccins contre la dengue

| Vaccins (fabricants)                          | Constitution  | Phase de développement                         |
|---|---|--|
| CYD – TVD<br>Dengvaxia®<br>Sanofi Pasteur     | vivant atténué chimérique<br>protéines prM/E DENV1-4 clonées<br>dans le vaccin FJ 17D | 1 <sup>ère</sup> mise sur le<br>marché en 2015 |
| TAK – 003<br>Takeda                           | vivant atténué chimérique<br>protéines prM/E DENV1,3,4 clonées<br>dans DENV2 atténuée | 3  |
| TV003/TV005<br>NIH/NIAID/Institut<br>Butantan | vivant atténué DENV1,3,4<br>+ chimère : protéines prM/E DENV2<br>clonées dans DENV4   | 3  |
| TDEN<br>GSK/WRAIR                             | virus entiers DENV1-4 inactivés et<br>purifiés  | 2  |
| V180<br>Merck                                 | subunités recombinantes DENV1-4<br>protéine E tronquée                                | 1  |
| TDVD<br>NMRC                                  | ADN plasmidique codant les<br>protéines prM/E DENV1-4                                 | 1  |

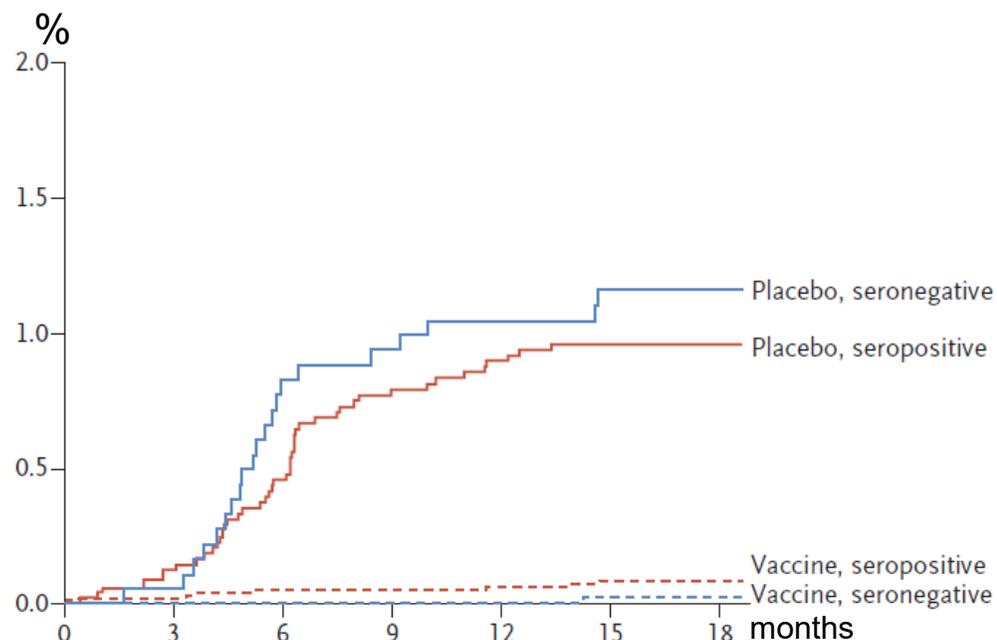
# Effacité du vaccin Takeda

chez 20.000 enfants et adolescents de 4 à 16 ans.  
(étude randomisée phase 3 en Asie et Amérique latine)

Dengue virologiquement confirmée  
EV = 80,2%

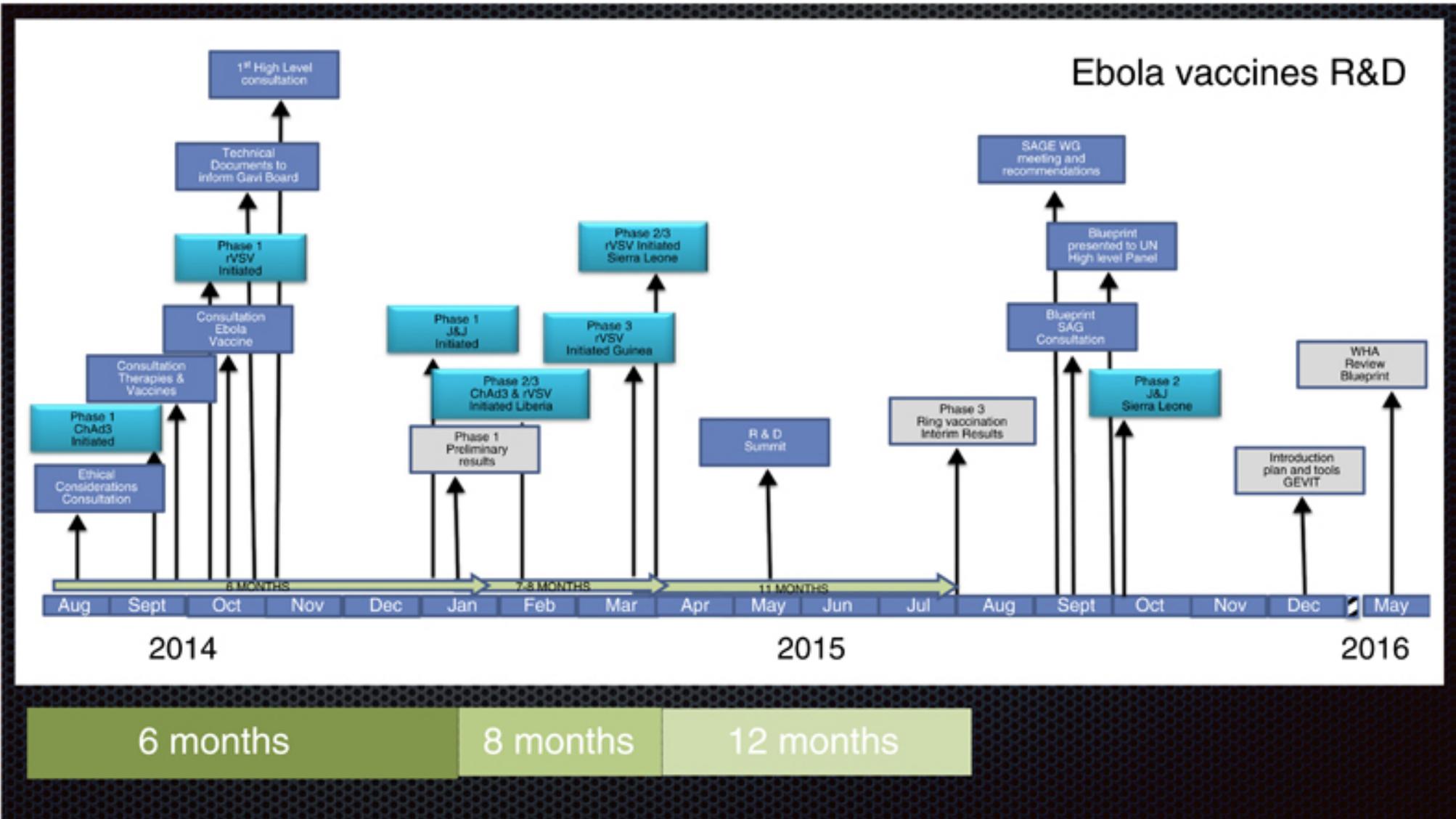


Dengue confirmée avec hospitalisation  
EV = 95,4%





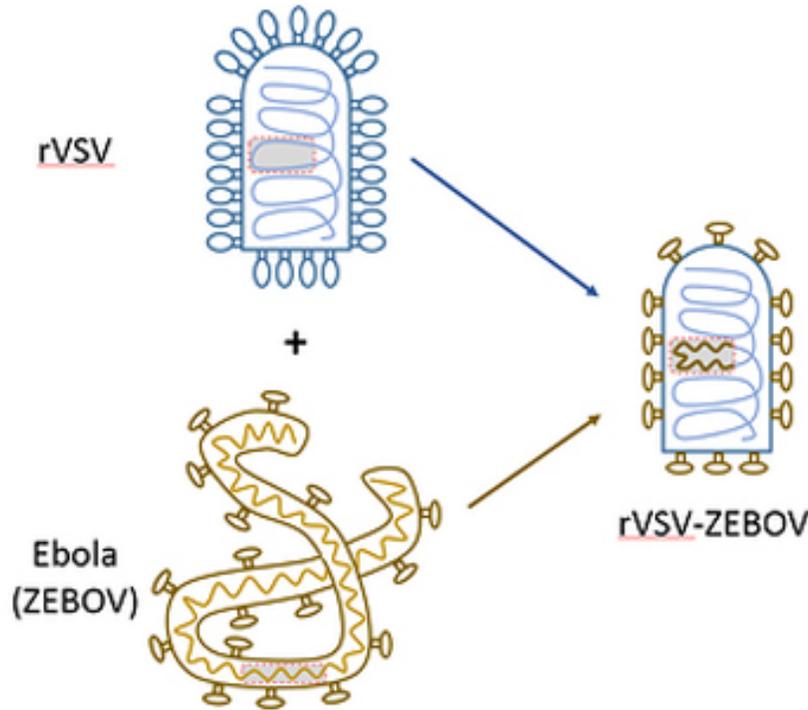
# Épidémie 2014 – 2016 ⇒ intensification des efforts de recherche & développement pour la vaccination



# Vaccins Ebola en développement

|                                    | Vaccin  | Antigène                                    | Vecteur      | phase    |
|------------------------------------|---|---|--------------|----------|
| vecteurs viraux<br>réplicatifs     | rVSV-ZEBOV                                    | gp 1,2 EBOV                                 | VSV          | 3        |
|                                    | Vesiculovax                                   | gp 1,2 EBOV                                 | VSV          | 1        |
|                                    | HPIV3-EBOVZ GP                                | gp 1,2 EBOV                                 | HPIV-3       | 1        |
|                                    | RABV  | gp 1,2 EBOV                                 | RABV         | pré-clin |
|                                    | CMV   | gp 1,2 EBOV                                 | CMV          | pré-clin |
| vecteurs viraux<br>non réplicatifs | ChAd3-EBOZ (amorce)<br>+ MVAEbolaZ (rappel)   | gp 1,2 EBOV                                 | ChAd3<br>MVA | 3        |
|                                    | Ad26.ZEBOV (amorce)<br>+ MVABN-Filo (rappel)  | gp 1,2 EBOV + SUDV +<br>MARV & nucléop TAFV | Ad26<br>MVA  | 3        |
|                                    | Ad5-EBOV                                      | gp 1,2 EBOV                                 | Ad5          | 2        |
|                                    | VEEV  | gp 1,2 EBOV<br>et/ou NP EBOV                | VEEV         | pré-clin |
|                                    | KUNV  | gp 1,2 EBOV                                 | KUNV         | pré-clin |
| autres                             | Vaccins à ADN INO-4201,<br>INO-4202, INO-4212 | gp 1,2 EBOV                                 |              | 1        |
|                                    | Vaccin sous-unitaire<br>adjuvanté             | gp 1,2 EBOV                                 |              | 1        |

# Vaccin rVSV-ZEBOV



vaccin vivant atténué recombinant utilisant le vecteur répliquatif VSV (virus de la stomatite vésiculaire) → substitution du gène codant la glycoprotéine d'enveloppe (GP) par celui du virus Ebola ZEBOV (virus Ebola souche Zaïre)

## ➤ Indications :

- flambée épidémique fièvre Ebola ou contamination de laboratoire
- personnes âgées  $\geq 18$  ans

➤ **Stratégie** : vaccination "en anneau" (contacts + contacts de contacts)

➤ **Efficacité** : 80 à 100%

▶ 12 novembre 2019 : l'OMS « *préqualifie* » le vaccin rVSV-ZEBOV commercialisé par MSD sous le nom d'Ervebo®



## 17 juillet 2019 : l'OMS déclare que l'épidémie d'Ebola en RDC constitue une urgence de santé publique de portée internationale

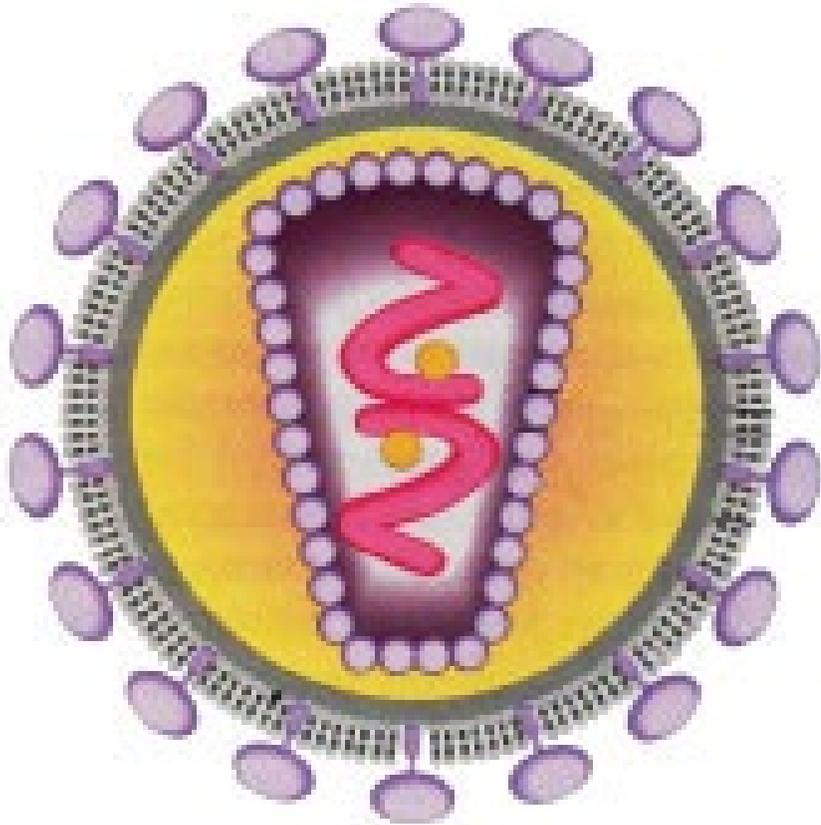
### Situation actuelle :

- mi-octobre, 240 000 personnes ont été vaccinées
- stratégie d'immunisation en anneau : efficace pour casser la chaîne de transmission
- le rVSV-ZEBOV (MSD) est le vaccin le plus utilisé mais  $\Rightarrow$  protection  $\leq$  2 mois
- le vaccin Ad26-ZEBOV (Johnson & Johnson) est maintenant agréé en RDC :  
2 doses à 56 jours d'intervalle  $\Rightarrow$  durée de protection plus longue
- le vaccin ChAd3-EBO (GSK) nécessite également une dose de rappel

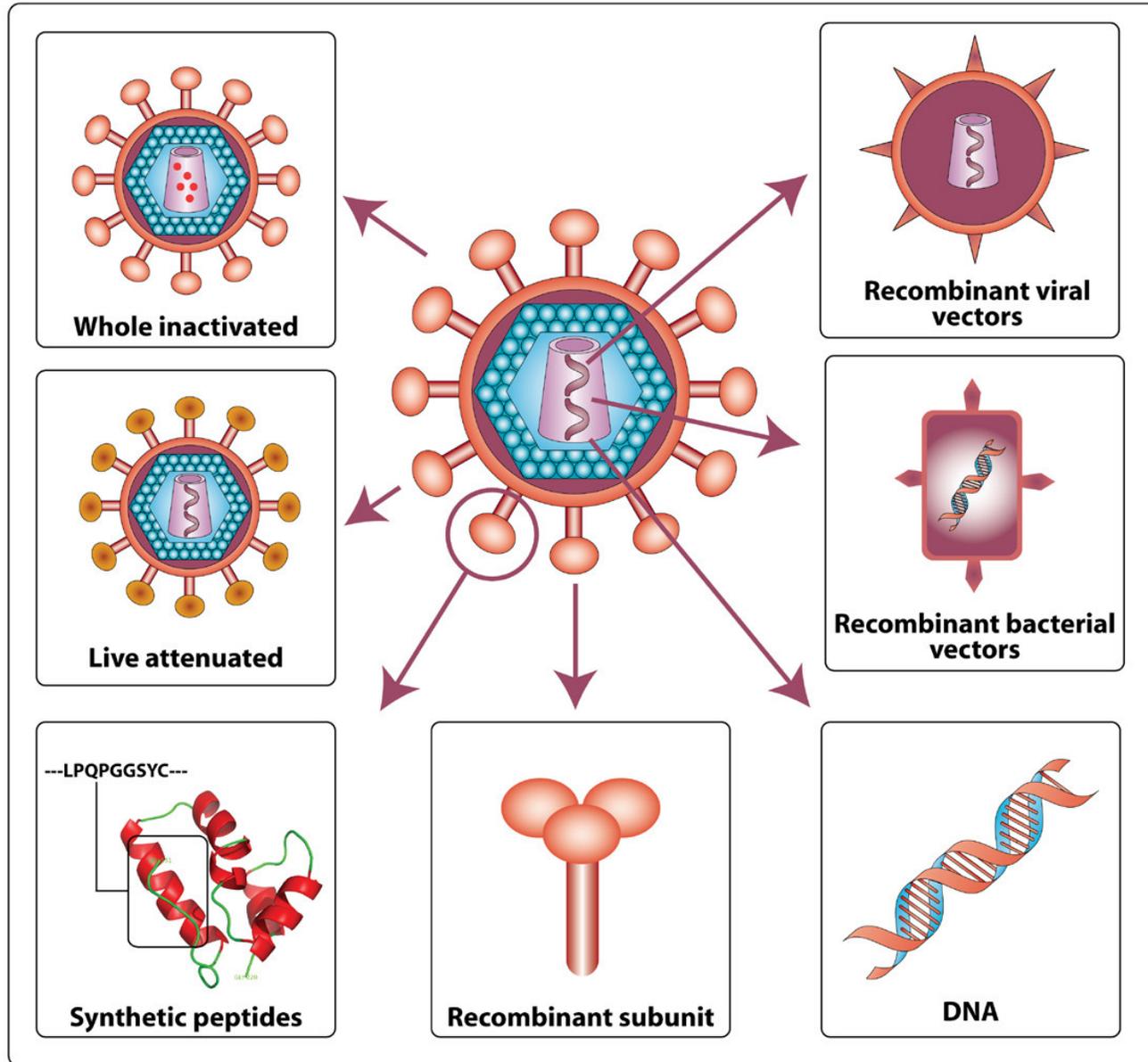
### Questions en suspens :

- efficacité et innocuité chez l'enfant
- efficacité et innocuité chez la femme enceinte
- efficacité et innocuité chez l'immunodéprimé
- protocoles post-exposition  $\neq$  pré-exposition

# Vaccin contre le sida : une quête > 30 ans



# Différentes approches pour un vaccin contre le VIH



# Essais de vaccination (phase 3) contre le VIH

**1998 - 2002** : Vax004/Vax003 >7 000 participants Amérique du Nord, Pays-Bas, Thaïlande  
AIDSVAX® (forme monomérique de la protéine d'enveloppe gp120)  
▶ inefficace

**2003 - 2009** : essai RV144 en Thaïlande > 16 400 participants  
1. ALVAC®-HIV (vecteur canarypox : gag-pol B + Env E)  
2. ALVAC®-HIV + AIDSVAX® (gp120 B/E))  
▶ efficacité 31,2% à 3,5 ans, de courte durée, limitée à 1 sous-type

**2017 – 2022** : essai HVTN702 en Afrique du Sud → 5400 participants  
1. ALVAC®-HIV (vecteur canarypox : gag + pol + Env C)  
2. ALVAC®-HIV + AIDSVAX® (gp120 C)  
3. injection supplémentaire à 1 an  
▶ efficacité ≈ 50% ?

**2018 – 2022** : essai HVTN705/HPX2008 en Afrique du Sud → 2 600 femmes  
1. Ad26.Mos4.HIV (vecteur adenoV : mosaïque quadrivalent gag + pol + nef)  
2. Ad26.Mos4.HIV + gp140 C  
▶ efficacité ≈ 50% ?

▶ Effet protecteur : un vaccin efficace à 50% et couvrant seulement 30% de la population cible pourrait éviter jusqu'à un tiers des infections à VIH

# Anticorps neutralisants à large spectre (bNAbs)

## Définition

- présents chez 5 à 20% des personnes HIV+
- variabilité due aux mutations somatique dans les gènes codant les paratopes
- produits par des lymphocytes B après activation 1<sup>aire</sup> des cellules germinales
- neutralisent in vitro jusqu'à 95% des souches de HIV
- protègent le singe contre le SIV et la souris humanisée contre le HIV

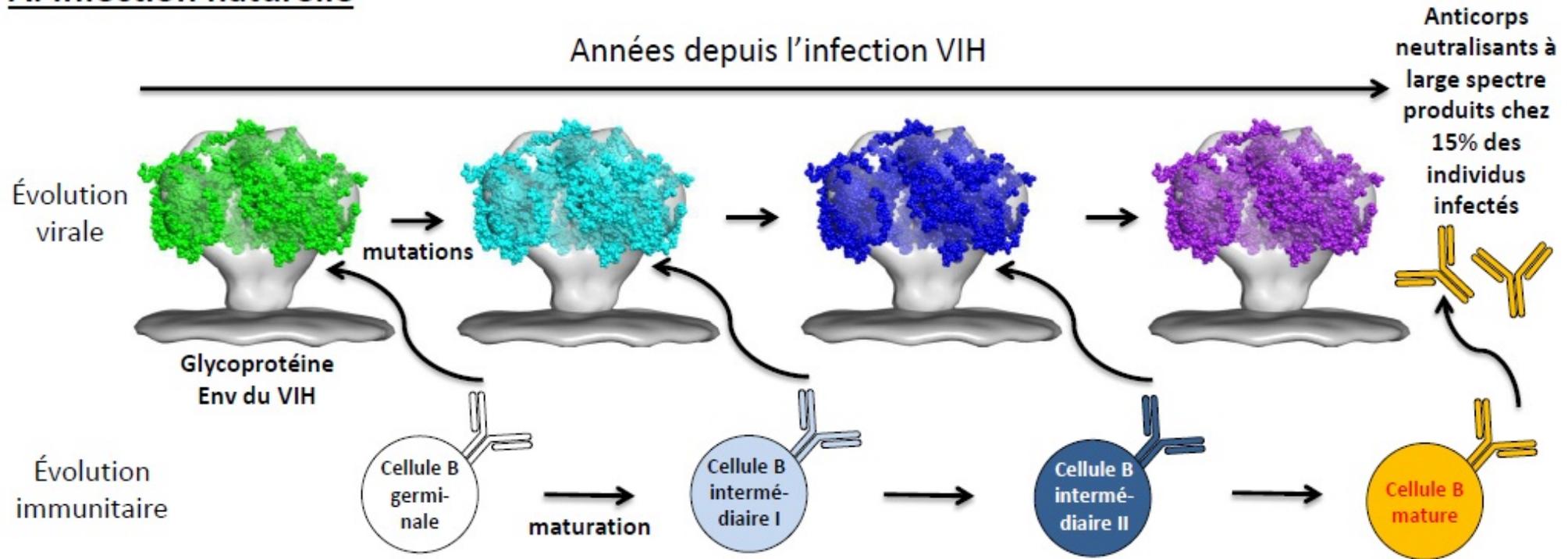
## Histoire naturelle

- les bNAbs apparaissent tardivement, après mutations du HIV
- les lymphocytes B qui les produisent rencontrent le virus avant qu'il mute
- les gènes codant les bNAbs mutent et co-évoluent avec le HIV
- leur production dépend de 4 paramètres: durée d'infection, diversité virale, charge virale et origine ethnique des individus

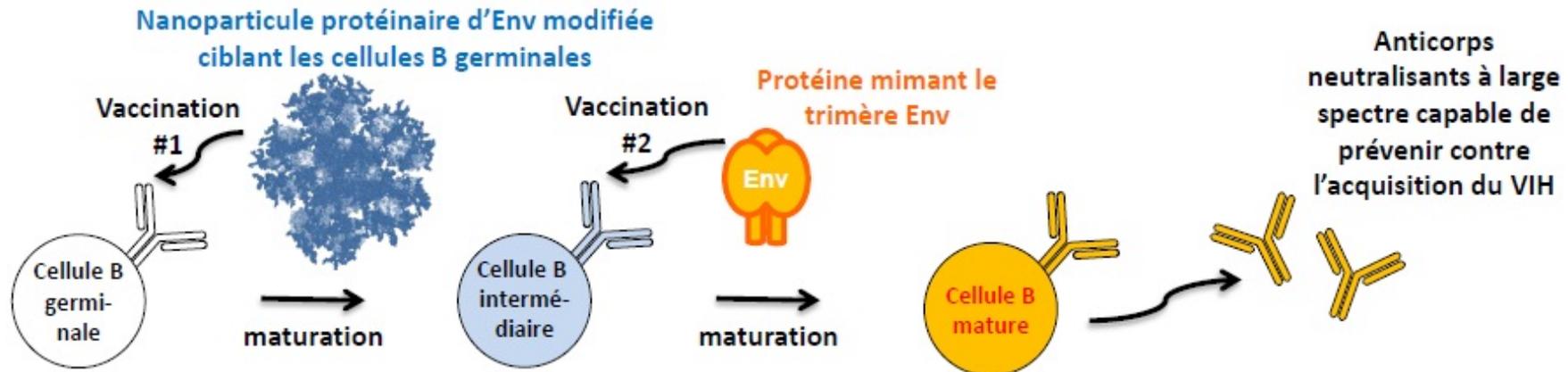
## Stratégie vaccinale

- injection de pseudovirus : nanoparticules portant une protéine d'enveloppe optimisée pour être reconnue par les précurseurs (cellules B germinales)
- utiliser une série d'immunogènes d'Env sous forme trimérique native
- une molécule trimérique soluble est testée comme candidat vaccin

## A. Infection naturelle

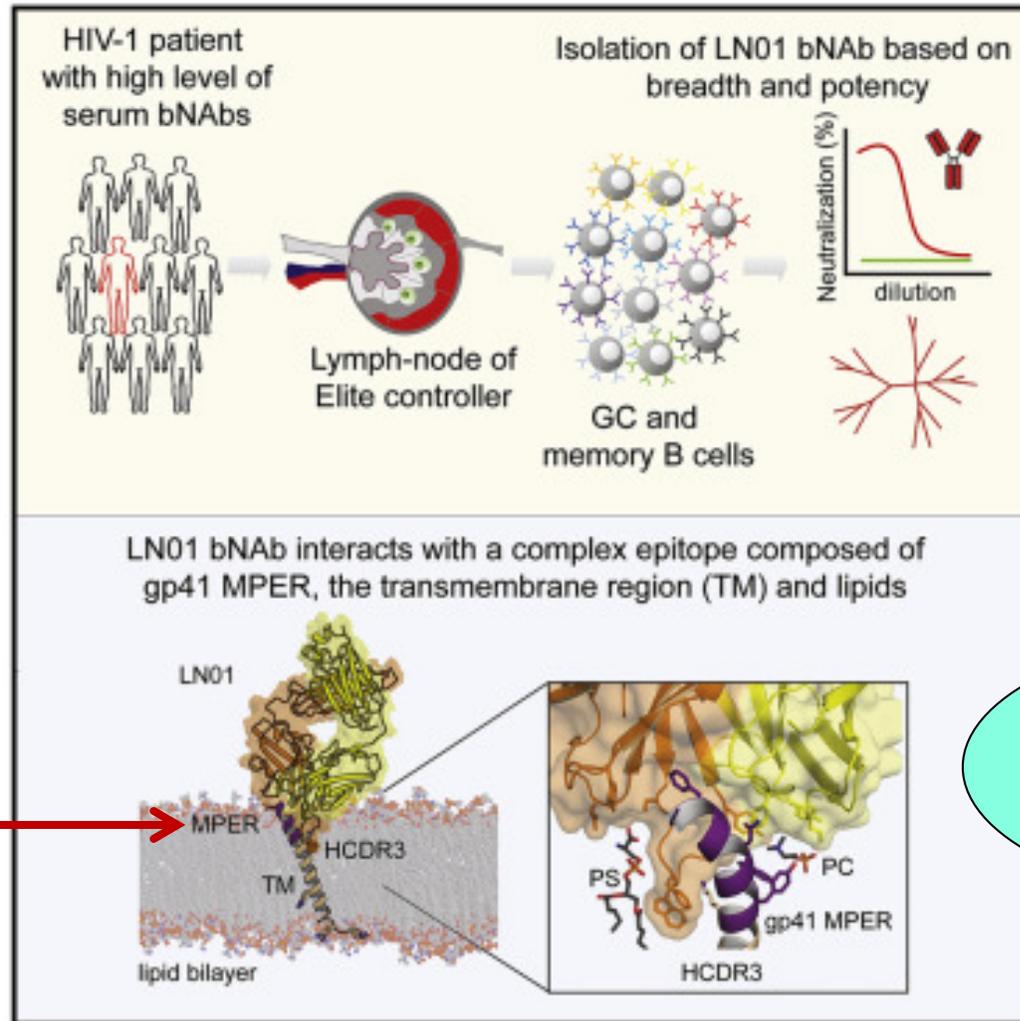


## B. Stratégie de vaccination



(d'après JP Julien)

# bNAbs : une piste prometteuse ?

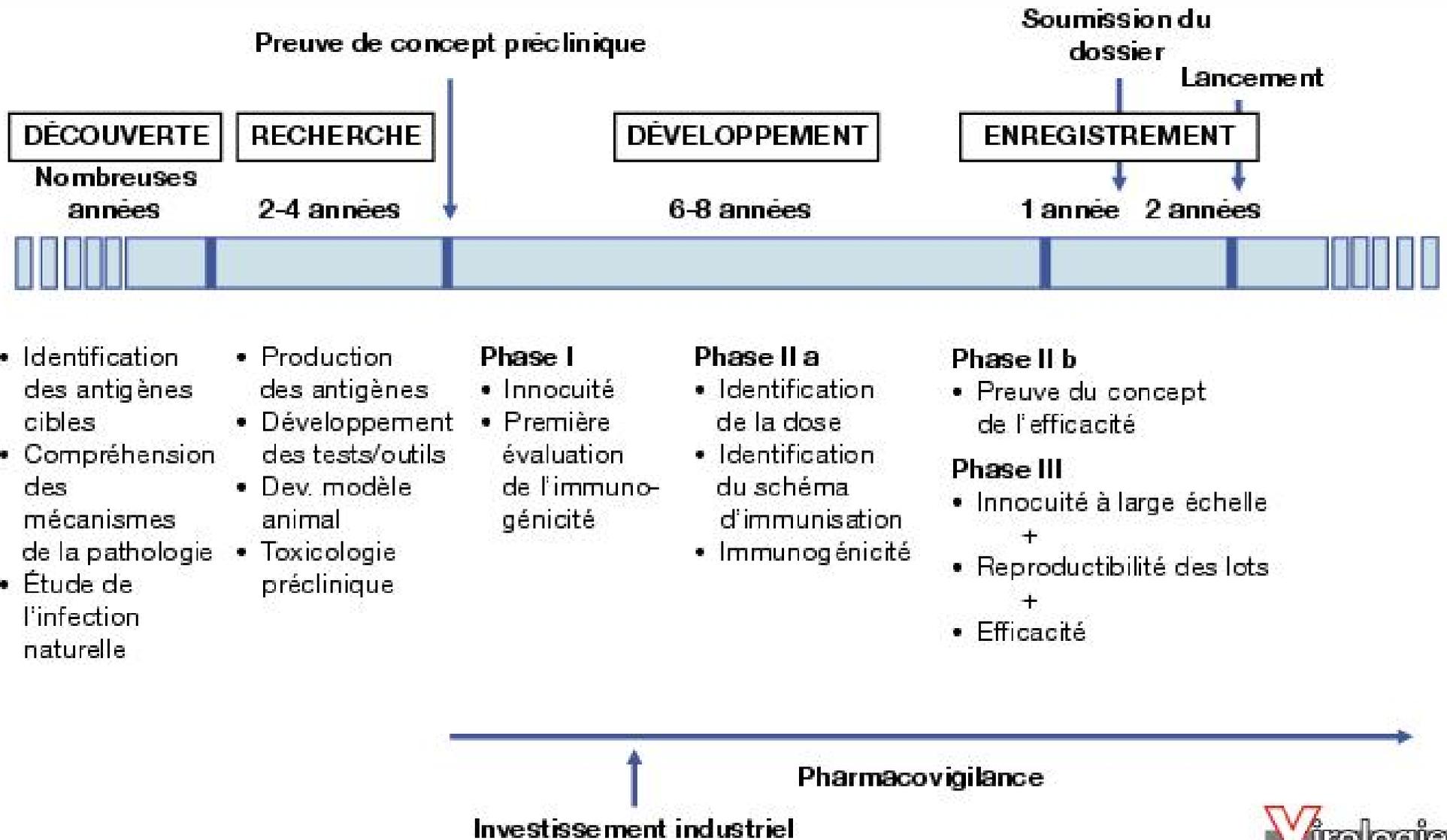


LN01 : bNAbs isolés de cellules germinales B de ganglions lymphatiques d'un contrôleur d'élite

Cible : MPER région externe proximale hautement conservée de la protéine membranaire gp41

neutralisent 92% d'un panel de 118 souches de HIV

# Développement d'un nouveau vaccin : 10 à 15 ans



# Conclusions

## *Les nouveaux vaccins : où en est-on ?*

- **Ebola** : la mobilisation mondiale a porté ses fruits
- **Dengue** : une grande déception, mais un espoir
- **VIH** : le bout du tunnel n'est toujours pas en vue