


## Problématique des vaccins contre les infections émergentes

Professeur Pierre SALIOU  
Membre de l'Académie des Sciences d'Outre-mer


Vientiane janvier 2010 1



## Origine du concept d'infections émergentes

- Stephen.S MORSE lors d'une conférence aux États Unis en 1989, consacrée aux virus apparus récemment dans le monde en provoquant des épidémies.
- Exemple type:le SIDA


2



## Définition OMS: 1996

- « Les maladies transmissibles émergentes et réémergentes sont des infections nouvelles ou réapparues ou devenues résistantes aux médicaments ou dont l'incidence a augmenté au cours des dix dernières années ou risque d'augmenter au cours dans un proche avenir »  
=Concept très (sans doute trop) élargi!


3



## Définition restrictive de la présentation

= Problématique des vaccins contre les maladies transmissibles d'apparition spontanée, soudaine ou progressive, dues à un agent pathogène apparemment nouveau et doué d'une forte invasivité et/ou létalité.  
= Exemples significatifs sans souci d'exhaustivité


4



## Infections émergentes très nombreuses depuis la fin des années 1970

- Quasi exclusivement d'origine virale (hormis Légionellose et maladie de Lyme)
- Certaines ont une propension à être pandémique: recherche vaccinale très active
- D'autres ne se manifestent seulement que dans les pays du Sud: R et D d'un vaccin ne suscitant que peu d'intérêt


5



## Viroses à potentialité pandémique (1)


- Recherche et développement aboutissant rapidement (ou potentiellement) à un vaccin efficace.
- Exemples:  
=SRAS  
=Grippes A (H5N1) et (H1N1)v2009  
=Virose à West Nile

6

 **SRAS**


- Émergence fin 2002 en Chine: poussée épidémique occultée jusqu'en mars 2003: épidémie à Hongkong puis dans 33 pays de mars à juillet (8422 cas dont 916 morts)
- Collaboration internationale exemplaire: identification du virus en une semaine (Véro) = nouveau Coronavirus
- Protéines S (« spike ») formant une couronne à la surface induisent des anticorps protecteurs
- Vaccins recombinants prêts à être développés

7

 **Grippe H5N1 (1)**


- 1997 Hongkong: épizooties chez les poulets avec cas humains chez sujets contacts sans cas secondaires: létalité++  
-Abattage de 1 500 000 poulets!
- 2001: reprise des épizooties qui s'étendent dans le monde: accumulation de cas humains par franchissement de la barrière d'espèce toujours sans cas secondaires

8

 **Grippe H5N1 (2)**

- Danger d'adaptation du virus à l'homme par mutation: crainte de pandémie
- Mobilisation extraordinaire: moyens scientifiques et financiers mis en œuvre
  - pour l'adaptation du virus à l'œuf (génétique inverse)
  - pour le développement de vaccins prototypes


9

 **Grippe H5N1 (3)**

- Développement clinique complet de vaccins adjuvés, jusqu'à l'AMM  
= bonne tolérance  
= bonne immunogénicité après 2 injections


Si pandémie due à un sous-type différent survenait: procédure accélérée d'enregistrement admise

10

 **Grippe H1N1v 2009 (1)**

- Émergence au Mexique et en Californie en mars-avril
- Réassortant chez le porc de plusieurs virus porcins (peu d'homologie avec H1N1 humain saisonnier)
- Évolution pandémique
- Faible létalité

11

 **Grippe H1N1v 2009 (2)**

- Grande réactivité de l'OMS pour la mise à disposition de la souche vaccinale et des industriels pour la fabrication de vaccins
- Rectificatif d'AMM pour les vaccins adjuvés: disponibles fin septembre
- Développement complet pour le vaccin non adjuvé: disponible fin novembre  
= bonne immunisation en 1 seule injection

12

## Virose West Nile (1)

- Virus connu depuis 1937 en Ouganda
- Arbovirus (Flavivirus)
- Neurotropisme rare, mais sévère
- Épidémie de Camargue: 1962-1963
- Épidémie massive à Bucarest: 1996
- Août 1999: émergence à New York! Panique...
- Encéphalite de Saint Louis?
- En fait: virus West Nile

13

## Virose WestNile (2)

- Propagation dans de nombreux États
- Épidémies verno-estivales: plusieurs milliers de cas et plusieurs centaines de morts
- Vaccin en développement= vaccin chimérique (souche 17D délétée avec insertions de gènes du WestNile codant pour antigènes induisant des AC protecteurs)

NB: vaccin pour les chevaux déjà disponibles!

14

## Viroses à potentialité pandémiques (2)

- Recherche et développement d'un vaccin en échec malgré la mise en œuvre de moyens importants voire considérables
- Exemples:
  - =SIDA
  - =Hépatite C

15

## SIDA

- 25 ans de recherches: désillusions!
- La dernière: échec de l'étude d'efficacité en Thaïlande
- Le VIH infecte le système immunitaire: 3 ordres d'obstacles

16

## Obstacle 1

- Le VIH pénètre à travers les muqueuses en utilisant les cellules dendritiques (cellules immunitaires!) qui le conduisent au tissu lymphoïde pour infecter les CD4
- Il s'intègre dans les gènes: provirus invisible aux défenses immunitaires d'où il peut s'activer en libérant des milliards de virus!

17

## Obstacle 2

- Faible efficacité des anticorps neutralisants
- = accès limité aux régions conservées (fixes) du virus qui sont les sites de liaison du VIH à ses récepteurs des CD4

18

## Obstacle 3

- Variabilité génétique+++

= virus ARN donnant lieu à de nombreuses erreurs d'erreurs de copies

19

## Hépatite C (1)

- Virus mis en évidence à partir du génome en 1989
- Environ 170 millions de personnes infectées dans le monde
- Virus ARN non cultivable, mutations fréquentes Gènes codant pour antigènes induisant des anticorps protecteurs non identifiés
- Importance de l'immunité à médiation cellulaire: AC cyto-toxiques

20

## Hépatite C (2)

- Candidats vaccins
  - = antigènes exprimés in vivo par un vecteur (poxvirus) induisant des anticorps cyto-toxiques (vaccin vivant recombiné)
  - Peu d'espoir de vaccin préventif
  - Vaccin thérapeutique en développement (expression de protéines non structurales entraînant une forte RI contre les cellules hépatiques infectées)

21

## Viroses ne se manifestant que dans les pays du Sud (1)

Exemples:

= Fièvres hémorragiques africaines (Marburg, Lassa, Ebola): pas de vaccin en R et D

= Encéphalite à virus Nipah: épidémie à partir du porc en Malaisie en 1998 puis à Singapour, au Bangladesh et en 2001 au Bengale oriental Plusieurs centaines de cas (léthalité++)

Paramyxovirus; candidat vaccin (P4 Lyon): non développé

22

## Viroses ne se manifestant que dans les pays du Sud (2)

Exemples (suite)

= Fièvre de la vallée du Rift: extension en Mauritanie en 1987

= Virose à Chikungunya: épidémie à la Réunion en 2005-2006

Plusieurs pistes vaccinales non développées

23

## Constat (1)

- La recherche permettrait d'espérer des vaccins contre certaines de ces maladies.
- L'industrie bio-médicale montre peu d'intérêt pour les développer
  - difficultés techniques pour satisfaire aux normes réglementaires actuelles
  - coût très élevé avant l'obtention de l'AMM compromettant le retour sur investissement

24

**SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE**

Idéalement, le développement de tous les nouveaux vaccins possibles devrait être pris en compte par la Vaccinologie

25


**SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE**

## Vaccinologie

Concept né dans le milieu des années 70



Charles MERIEUX



Jonas SALK

Vaccinology :  
Première apparition du mot *in Science* 1977 n° 195

26

**SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE**

## Vaccinologie

Une définition opérationnelle :

- Étude de tous les aspect biologiques, épidémiologiques, bio-industriels, logistiques, socio-économiques, éthiques, éducatifs et médiatiques qui concourent à l'amélioration de la protection vaccinale de la population mondiale.

27

**SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE**

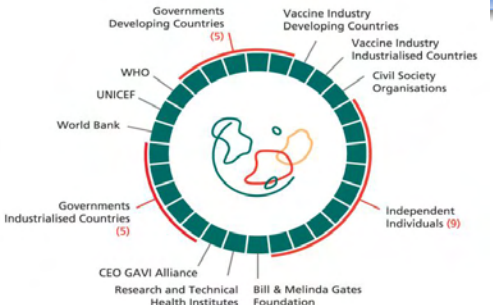
## Constat (2)

- La bio-industrie est souvent mise en accusation pour sa frilosité à développer des vaccins « peu rentables »
- Les responsabilités sont sans doute à partager et des mécanismes de financement publics ou privés sont à trouver pour développer ce type de vaccins

28

**SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE**

## The GAVI Alliance Board, structure 2009



29

**SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE**

## BUTS

- Faciliter les programmes de vaccination dans les pays les plus défavorisés (pays éligibles: PIB < 1000\$/habitant/an)
- Permettre l'accès plus rapide aux nouveaux vaccins
- Assurer un financement prédictible à long terme des programmes par des mécanismes financiers innovants
- Mais le financement de développements cliniques n'est pas à l'ordre du jour...

30

## Conclusion

- Contre les maladies émergentes menaçant le monde entier:efforts considérables (scientifiques, financiers) aboutissant ou pas à un vaccin en fonction des difficultés.
- Contre des menaces locales ou loco-régionales, même graves: peu d'engouement... Le problème est loin d'être résolu.

31

## Deux livres à lire

- Claude Chastel  
« Virus émergents: vers de nouvelles pandémies? »  
Vuibert ADAPT 2006
- Jean-François SALUZZO  
« A la conquête des virus »  
Belin 2009

32