



université
PARIS-SACLAY

Inserm

Les moyens de lutte et leur efficacité : stratégies de recherche et thérapies innovantes

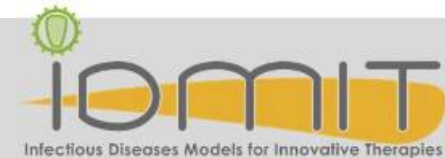


Université Populaire d'Antony

27 Janvier 2022

Roger LE GRAND

UMR1184 –ImVA-HB - IDMIT / Institut François Jacob, CEA, Fontenay-aux-Roses

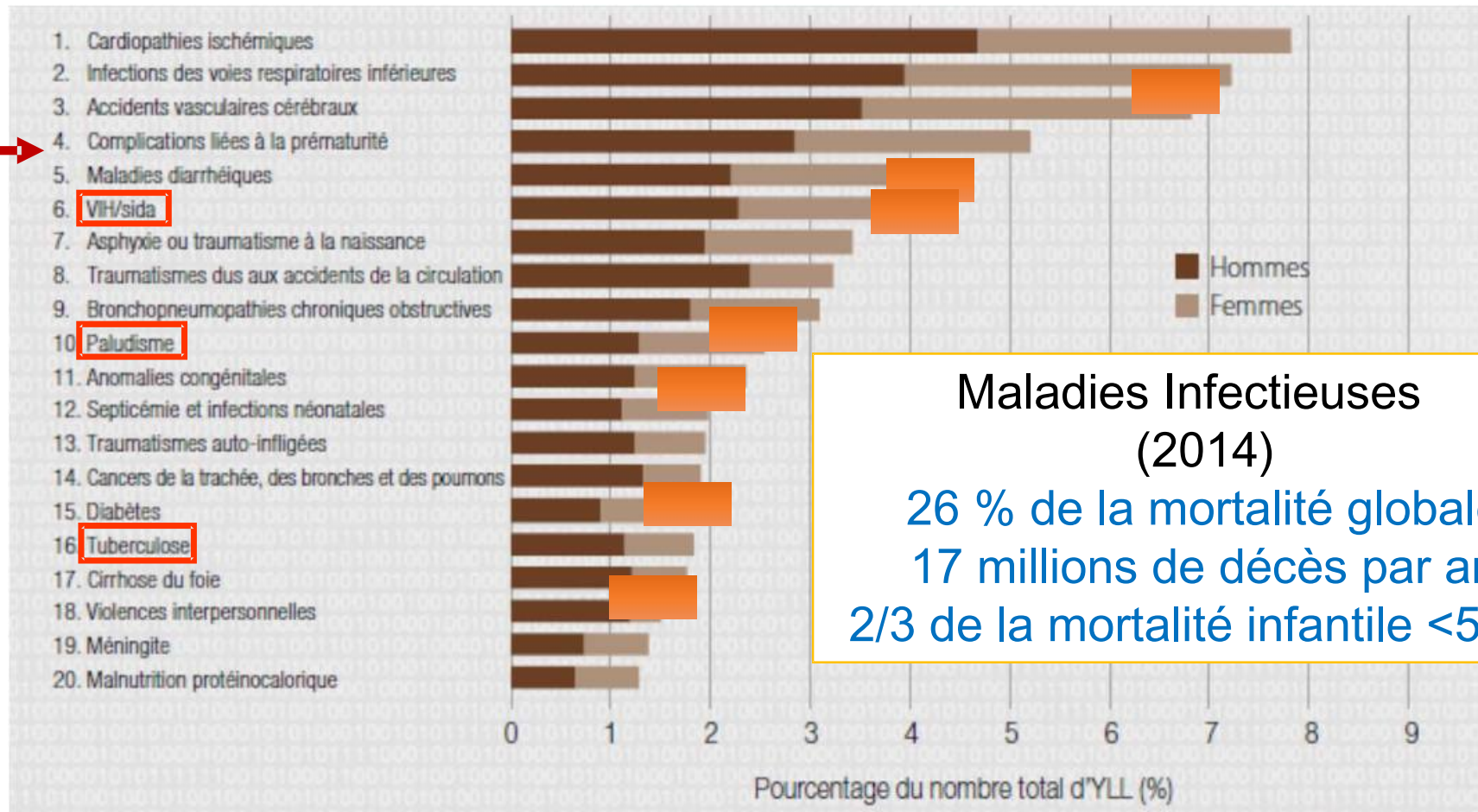


Impact des Maladies Infectieuses - Statistiques sanitaires mond



20 Premières causes de décès prématurés

COVID-19



**Maladies Infectieuses
(2014)**
26 % de la mortalité globale
17 millions de décès par an
2/3 de la mortalité infantile <5ans

Lutte contre les maladies infectieuses

- Mesures sanitaires

- Confinement - « Distanciation » - Gestes barrières
- Dispositifs de prévention : Masques –préservatifs



- Traitements

- Antibiotiques
- Antiparasitaires
- Antiviraux
- Immunothérapies



- Prophylaxie médicale

- Antipaludéens
- Recherche de molécules de « repositionnement » en cas de crise sanitaire

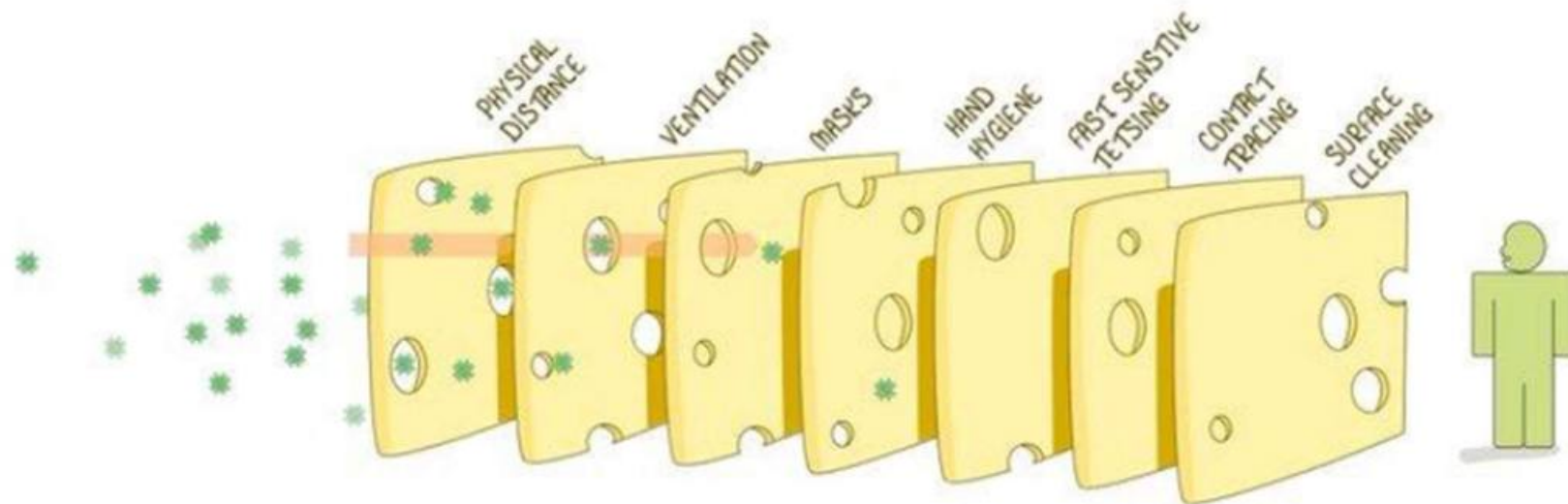
- Vaccination



Gestes barrières : aucun n'est parfait, il faut les combiner

THE SWISS CHEESE RESPIRATORY VIRUS DEFENCE

RECOGNISING THAT NO SINGLE INTERVENTION IS PERFECT

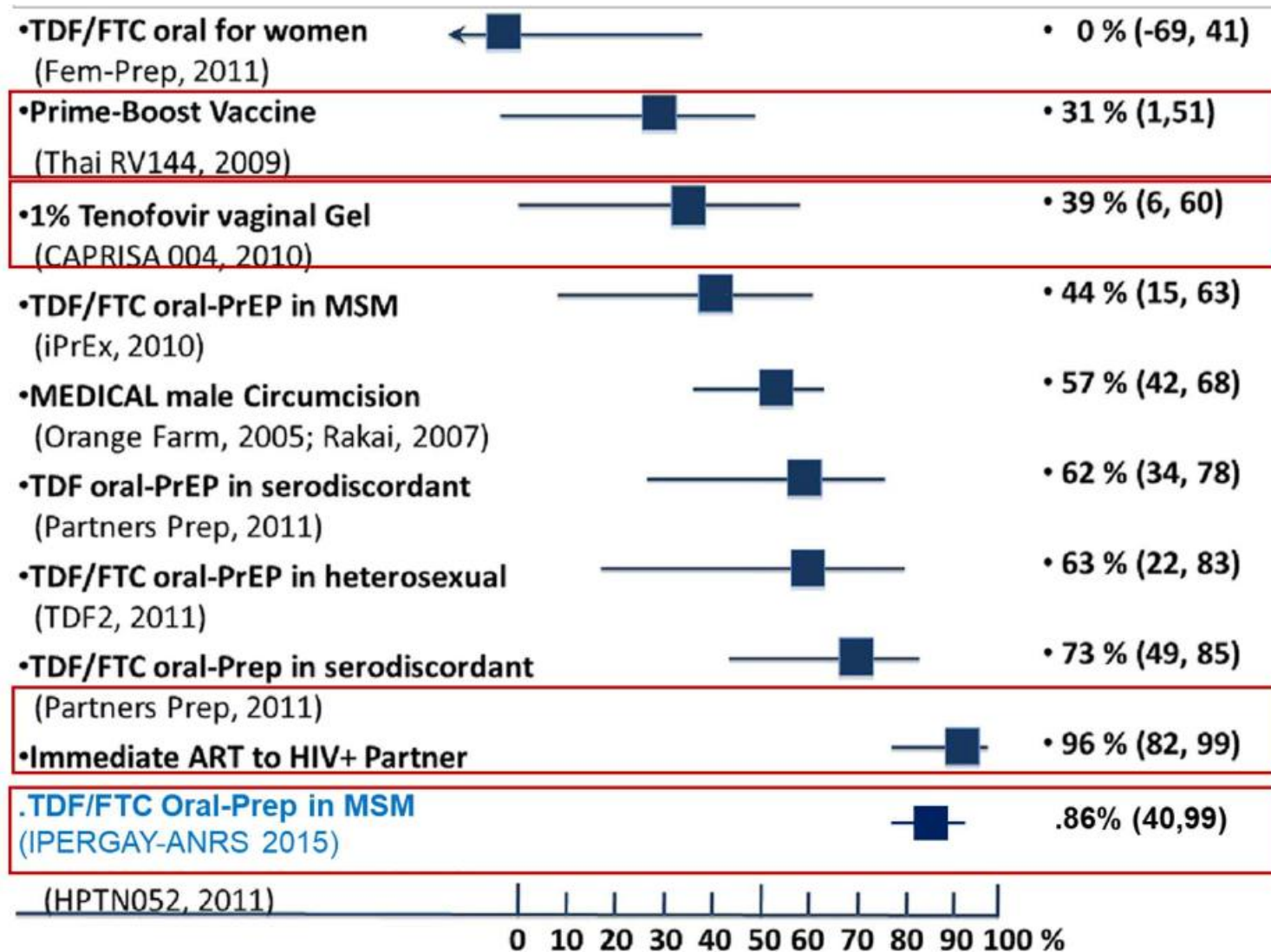


EACH INTERVENTION (LAYER) HAS FAILINGS (HOLES).
MULTIPLE LAYERS REDUCE THEIR IMPACT.

Jan 05 09:25:27
VIRUSOLOGYDOWNLOADER.COM
CREATED FROM @SECTORPLANNING
VERSION 1.0
UPDATE: 11oct2020

En combinant 4 stratégies, chacune efficace à 70 %
Plus de 99 % de diminution du risqué d'infection ($0.3 \times 0.3 \times 0.3 \times 0.3 = 0.008$: soit moins de 1 % !!!)

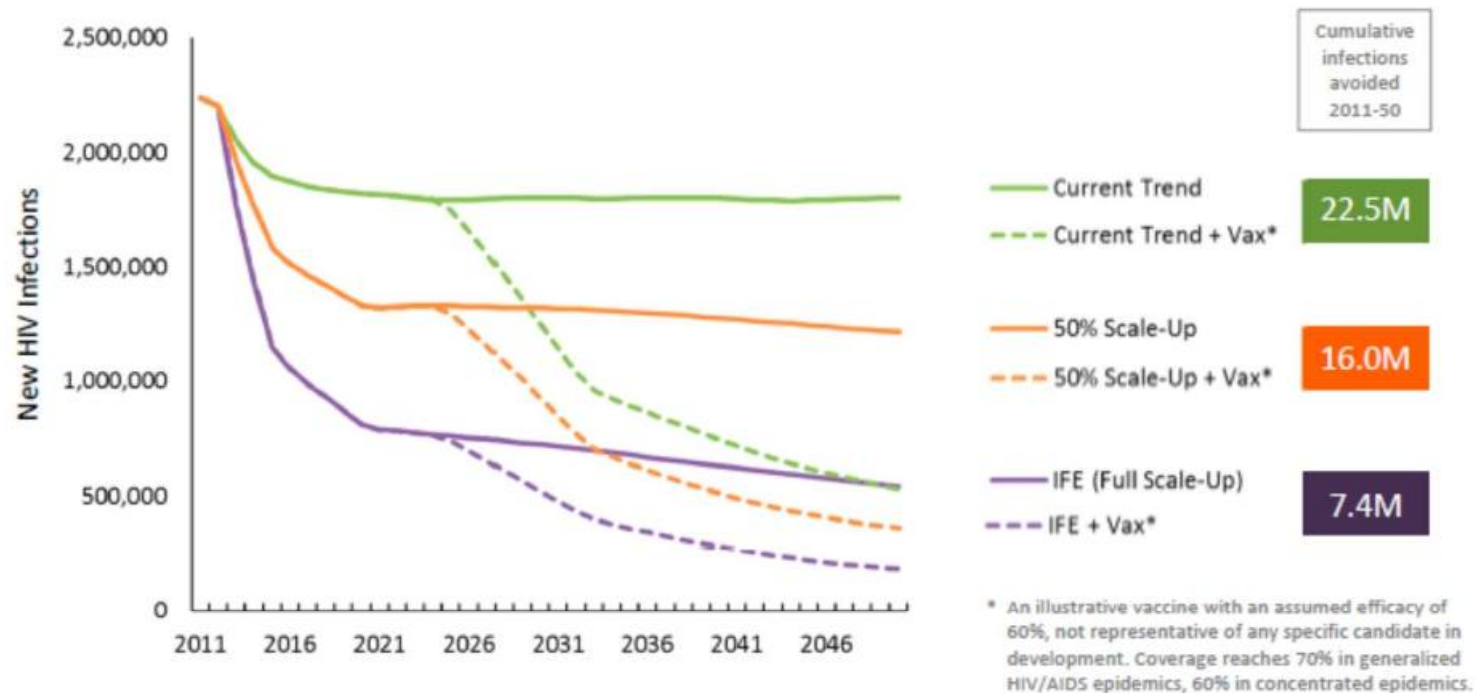
Lutte contre le VIH/SIDA



Combiner les stratégies est la règle pour contrôler la dissémination des pathogènes

Lutte contre le VIH/SIDA

A Vaccine Is Needed to “Get Close to Zero”



Potential impact of an AIDS vaccine as part of the UNAIDS Enhanced Investment Framework, IFE
Modeling project – UNAIDS, Futures Institute, IAVI, AVAC [funded by USAID]

Les vaccins sont d'excellents alliés de la santé publique pour combattre les maladies infectieuses

Comparaison de la morbidité annuelle au 20^e siècle et en 2019 aux États Unis

	Morbidité Annuelle au 20 ^e siècle	Cas en 2019	
Rougeole	530217	1287	>99%
Coqueluche	200752	15662	92%
Oreillons	162344	3509	98%
Rubéole	47745	3	>99%
Variole	29005	0	100%
Diphtérie	21053	2	>99%
Poliomyélite	16316	0	100%

US Centers for Disease Control and Prevention

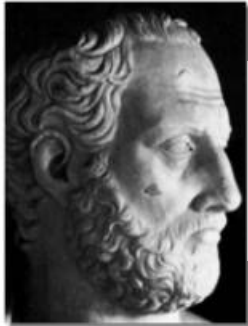
Les atouts de la vaccination

- Intervention préventive
- Protection individuelle contre la maladie et ses séquelles
- Protection de groupes en empêchant les pathogènes de circuler entre les individus
- Prévention de masse à un coût abordable



OMS: « Les vaccins sauvent 2 à 3 millions de vies chaque année »
(Données avant la COVID-19)

Un peu d'histoire



ὑπο τοῦ πολλοῦ κακοῦ νικώμενοι. (ε) Ἐπι πλέον δ' ὁμοίως οἱ διαπεφευγότες τὸν τε θνήσκοντα καὶ τὸν πονούμενον ἠσπιζόντο διὰ τὸ προειδέναι τε καὶ αὐτοὶ ἤδη ἐν τῷ θάραλλέῳ εἶναι δις γὰρ τὸν αὐτόν, ὥστε καὶ κτείνεσθαι, οὐκ ἐπέλαμβανεν. Καὶ ἐμαχαρίζοντό τε ὑπὸ τῶν ἄλλων, καὶ αὐτοὶ τῷ παραχρῆμα περιχαρεῖ καὶ ἐς τὸν ἔπειτα χρόνον ἐλπίδος τι εἶχον κούφης μὴδ' ἂν ὑπ' ἄλλου νοσήματός ποτε ἐτι διαφθαρήναι.

En 431 av. J.-C. Thucydide décrit la peste d'Athènes dans Guerre du Péloponnèse

« La peste n'attaque jamais deux fois le même homme (...) »



Le 14 mai 1796 Edward Jenner réalise la première vaccination contre la variole avec le virus de la vaccine



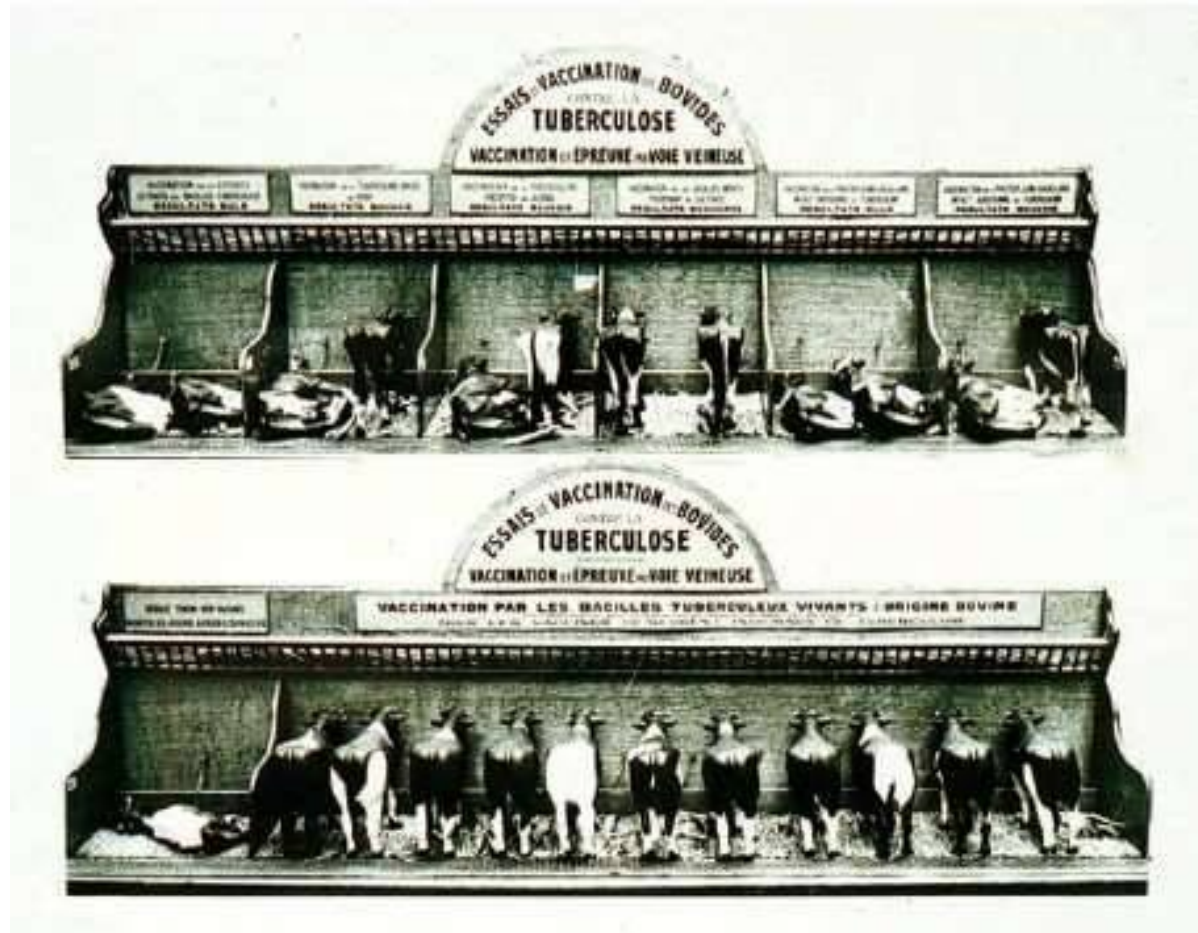
Le 6 juin 1885 Louis Pasteur vaccine Joseph Meister contre la rage

Bacille de Calmette et Guérin : BCG

1908-1921



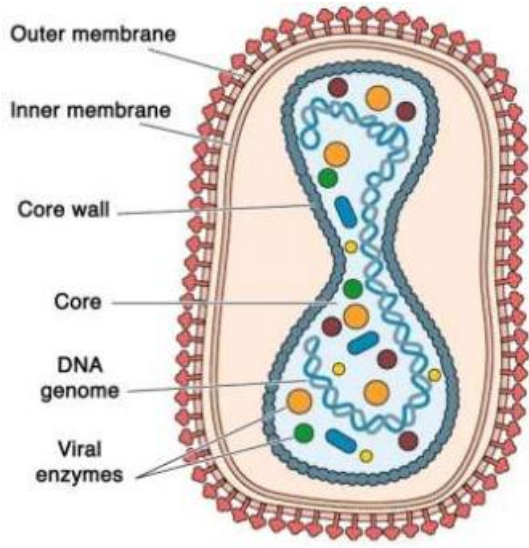
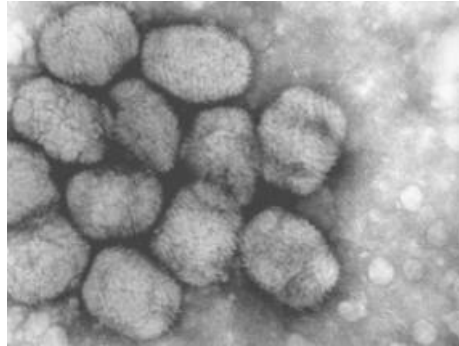
Albert Calmette
(1863-1933)



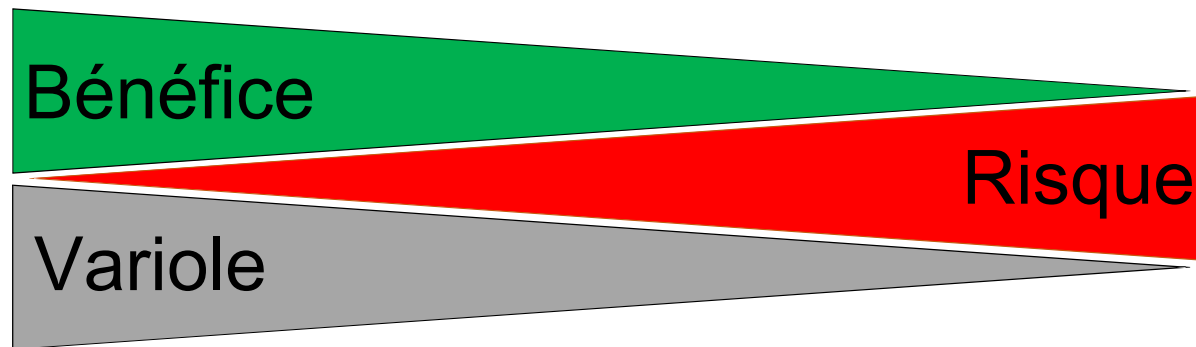
Camille Guérin
(1872-1961)

Emprunté à C Loch, Institut Pasteur de Lille

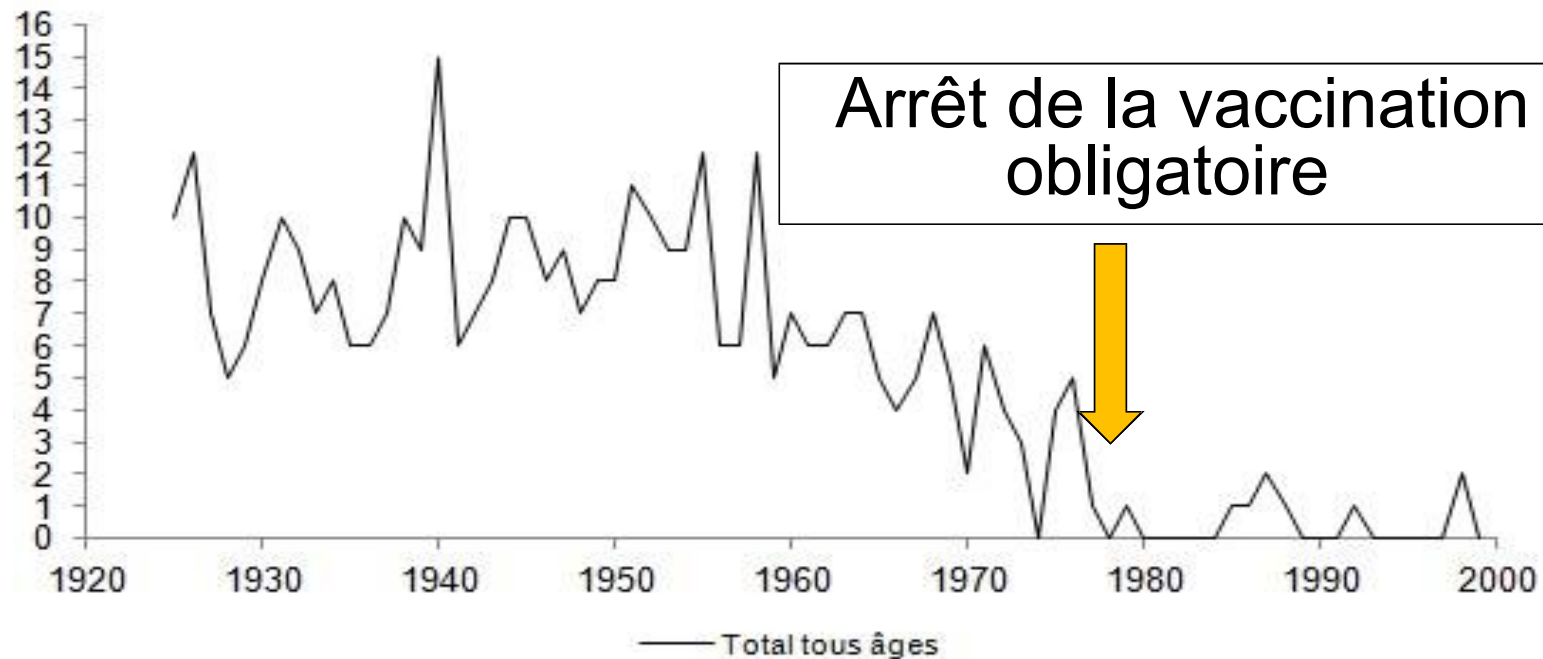
26 octobre 1977- Dernier cas naturel de variole à Merca en Som



1979 - Arrêt de la vaccination obligatoire contre la variole en France



Nombre de morts par vaccination antivariolique en France de 1925 à 1999



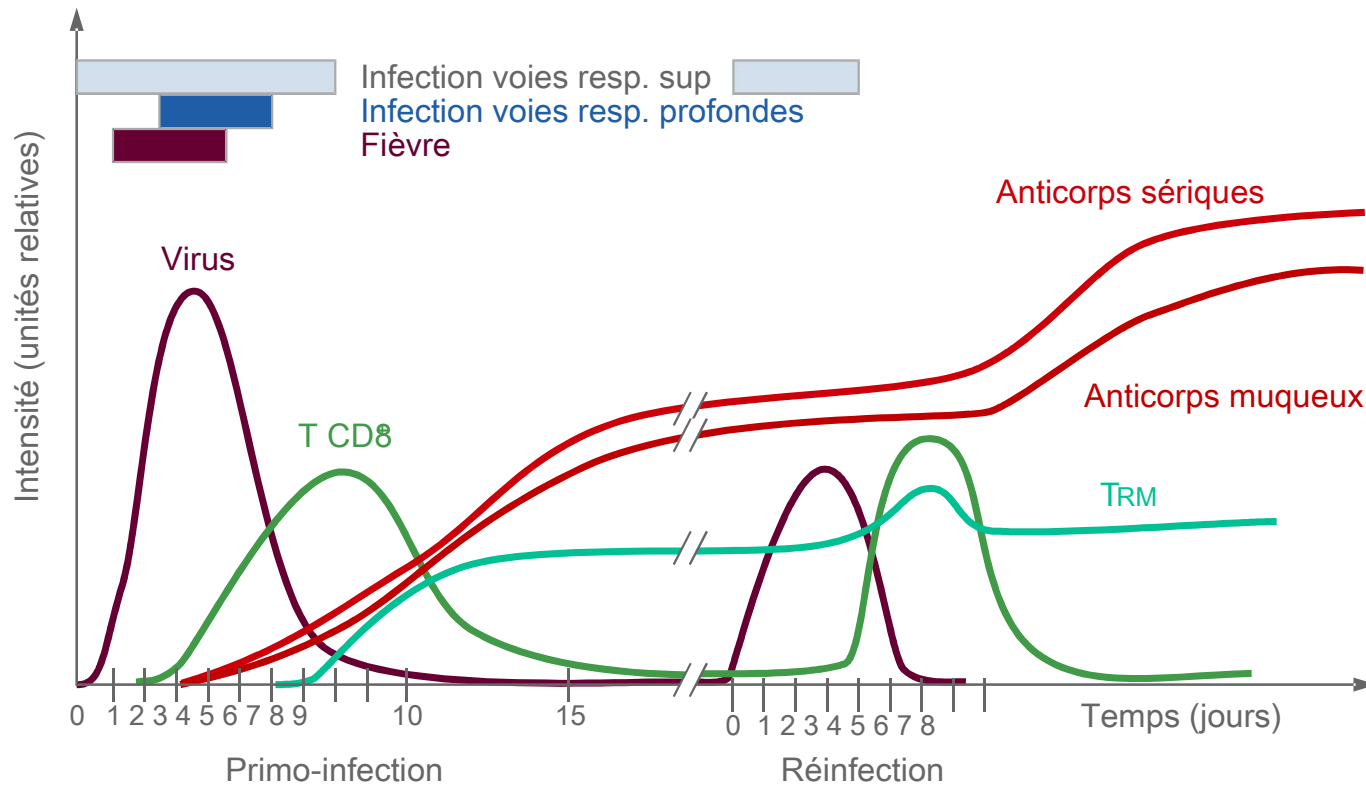
Protection induite par les vaccins

- Stérilisante
 - . Bloque la pénétration du pathogène dans l'organisme
 - . Rôle des anticorps

- Prévention de la maladie
 - . Ne bloque pas la pénétration du pathogène
 - . Majorité des vaccins

- Inhibition des toxines
 - . Diphtérie, Coqueluche, Tétanos
 - . N'impacte pas ou peu la dissémination du pathogène

Exemple de la résolution de l'infection par le virus de la grippe

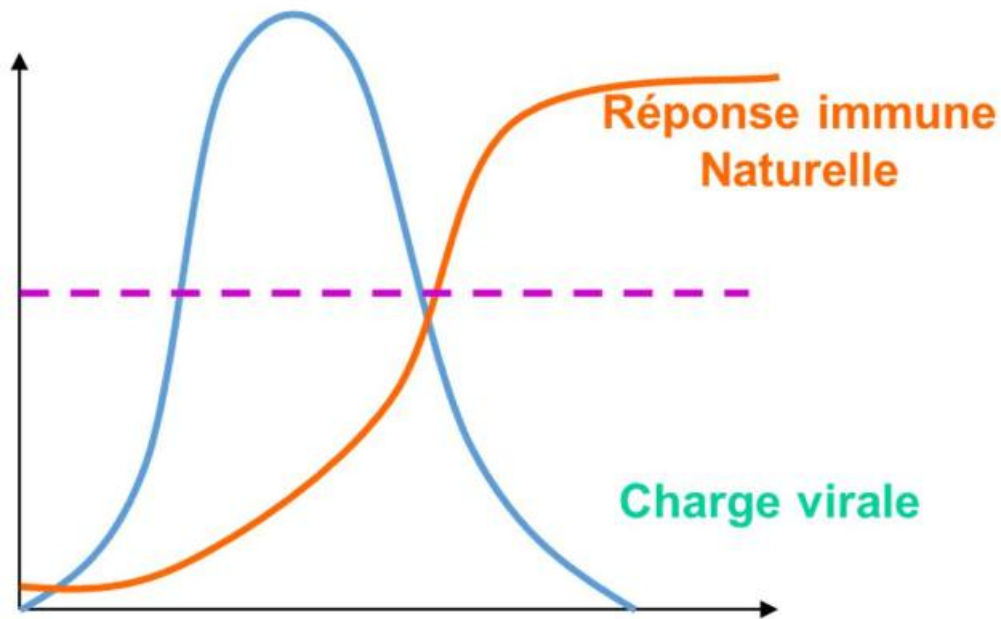


La vaccination a pour objectif de reproduire la réponse immunitaire de la primo-infection sans la pathologie

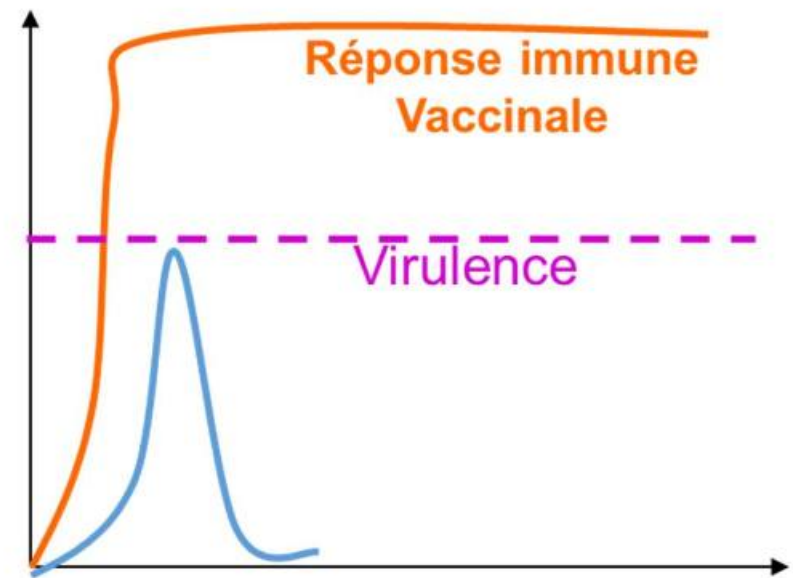
Subbarao et al. 2006. Immunity 24: 5-9

La mémoire induite par les vaccins

Individu non vacciné

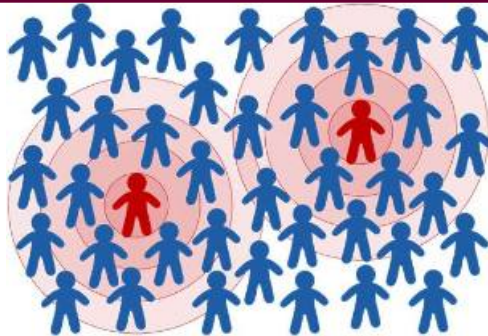


Individu vacciné

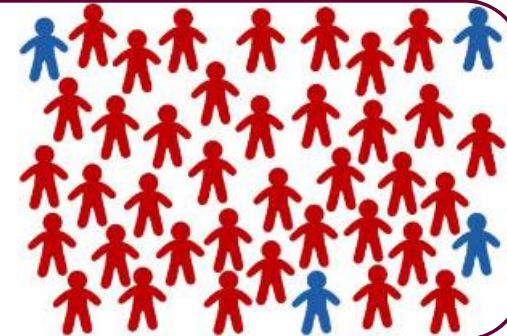


Immunité collective

- Personne n'est immunisé

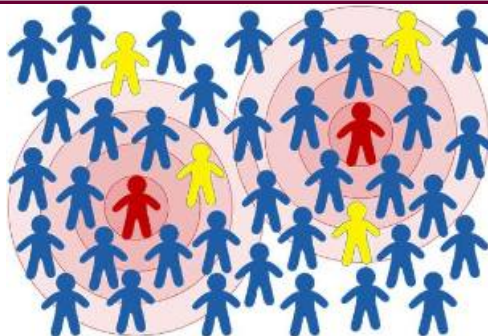


Toute la population est contaminée sauf quelques individus

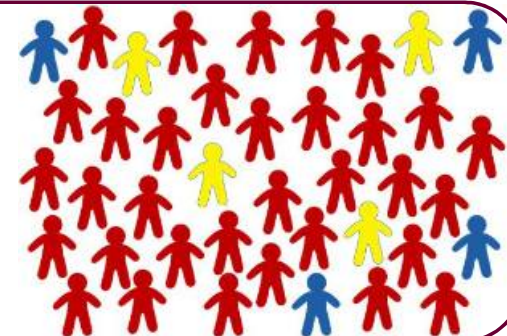


Non immunisé, en bonne santé

- Seulement quelques personnes sont vaccinés



Seuls les individus vaccinés sont protégés
Le virus circule librement

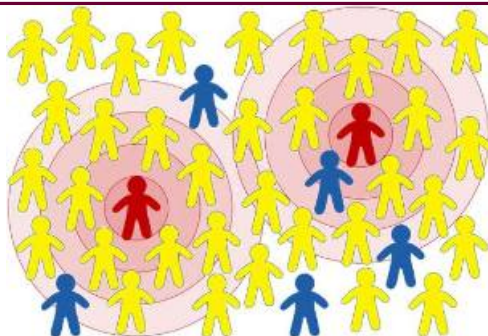


Malade infecté et contagieux

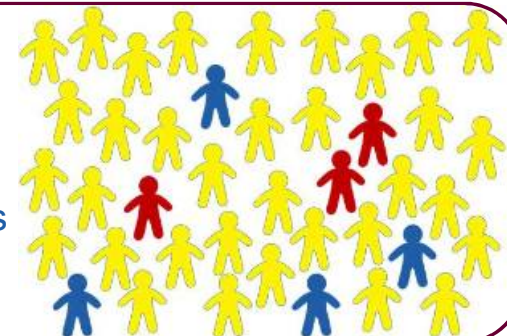


Vacciné et en bonne santé

- Un grand nombre d'individus sont vaccinés ($\geq 80\%$)

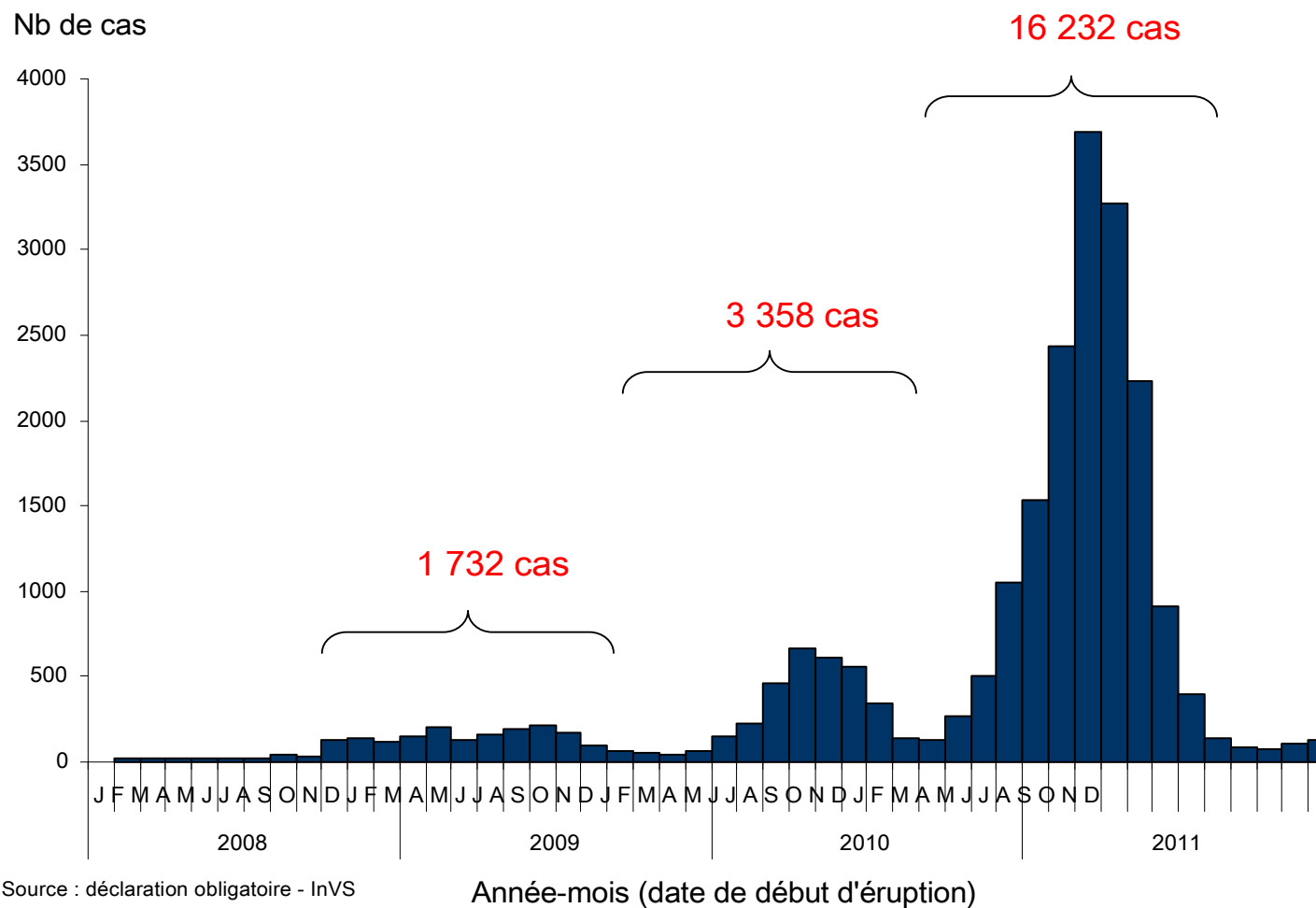


Le virus ne circule plus
Très peu d'individus non vaccinés sont contaminés



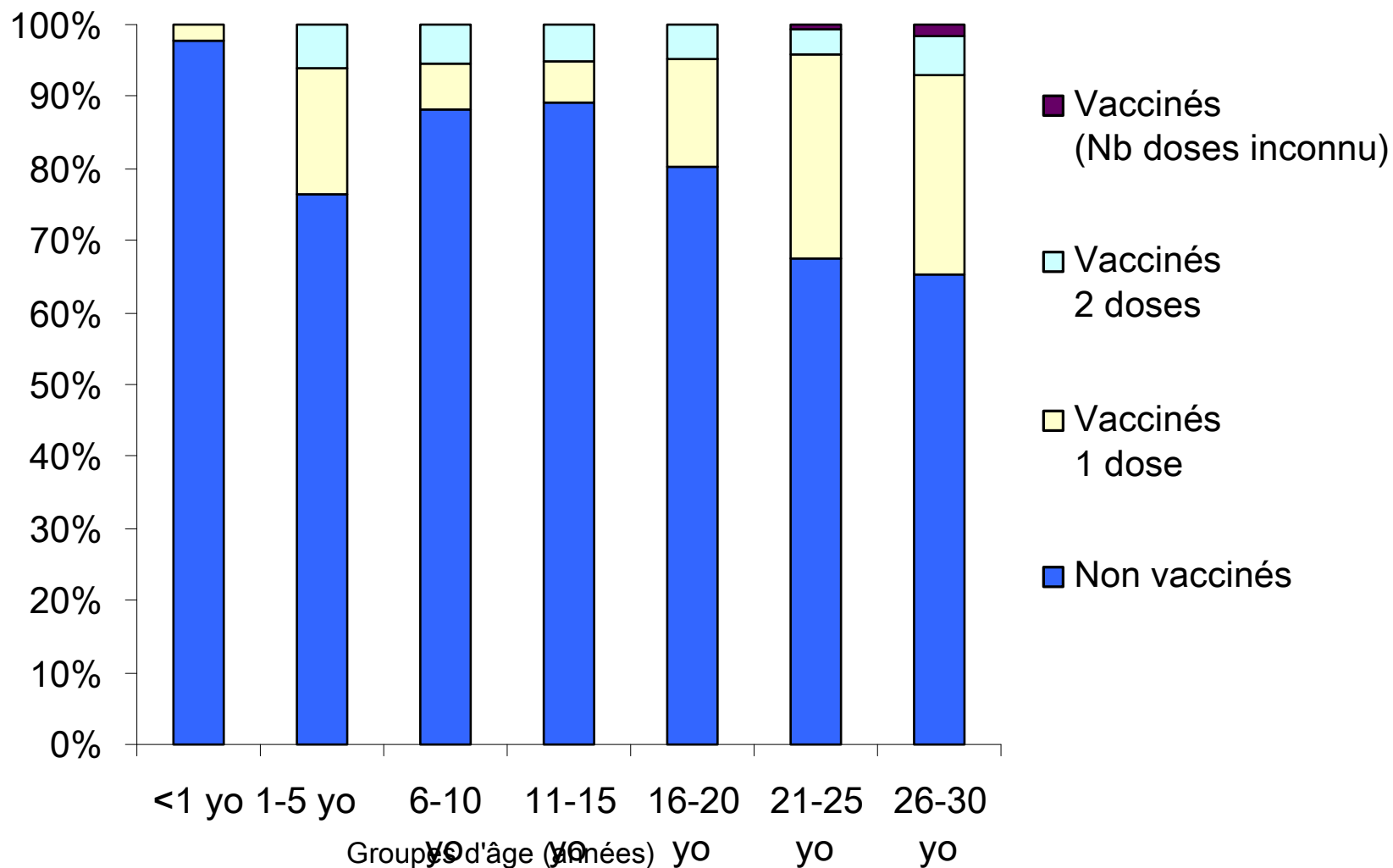
Cas de rougeole par mois - Déclaration obligatoire - F

Janvier 2008 – Décembre 2011



Statut vaccinal des cas de rougeole selon les groupes

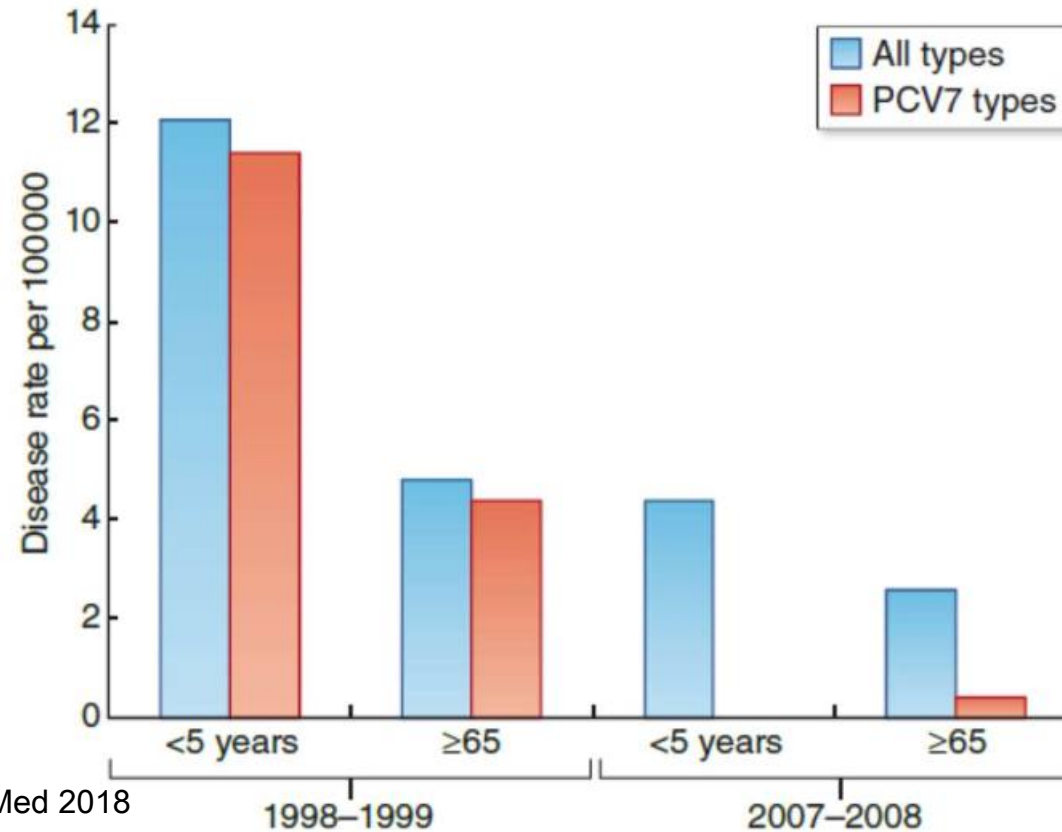
Janvier 2008 - Décembre 2011



Source : déclaration obligatoire - InVS

Les vaccins permettent d'épargner l'utilisation des antibiotiques

Impact du vaccin PCV7 sur les souches de *S. pneumoniae*
Résistantes à la pénicilline

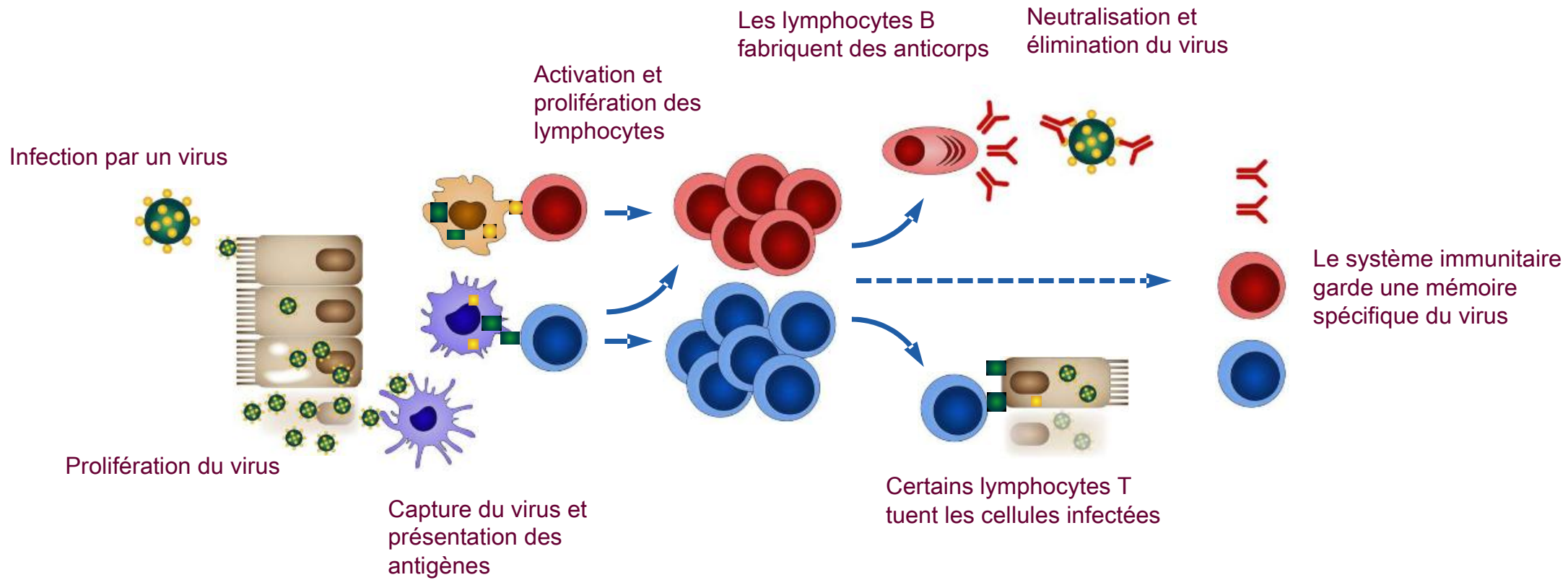


Jansen K et al, Nat Med 2018

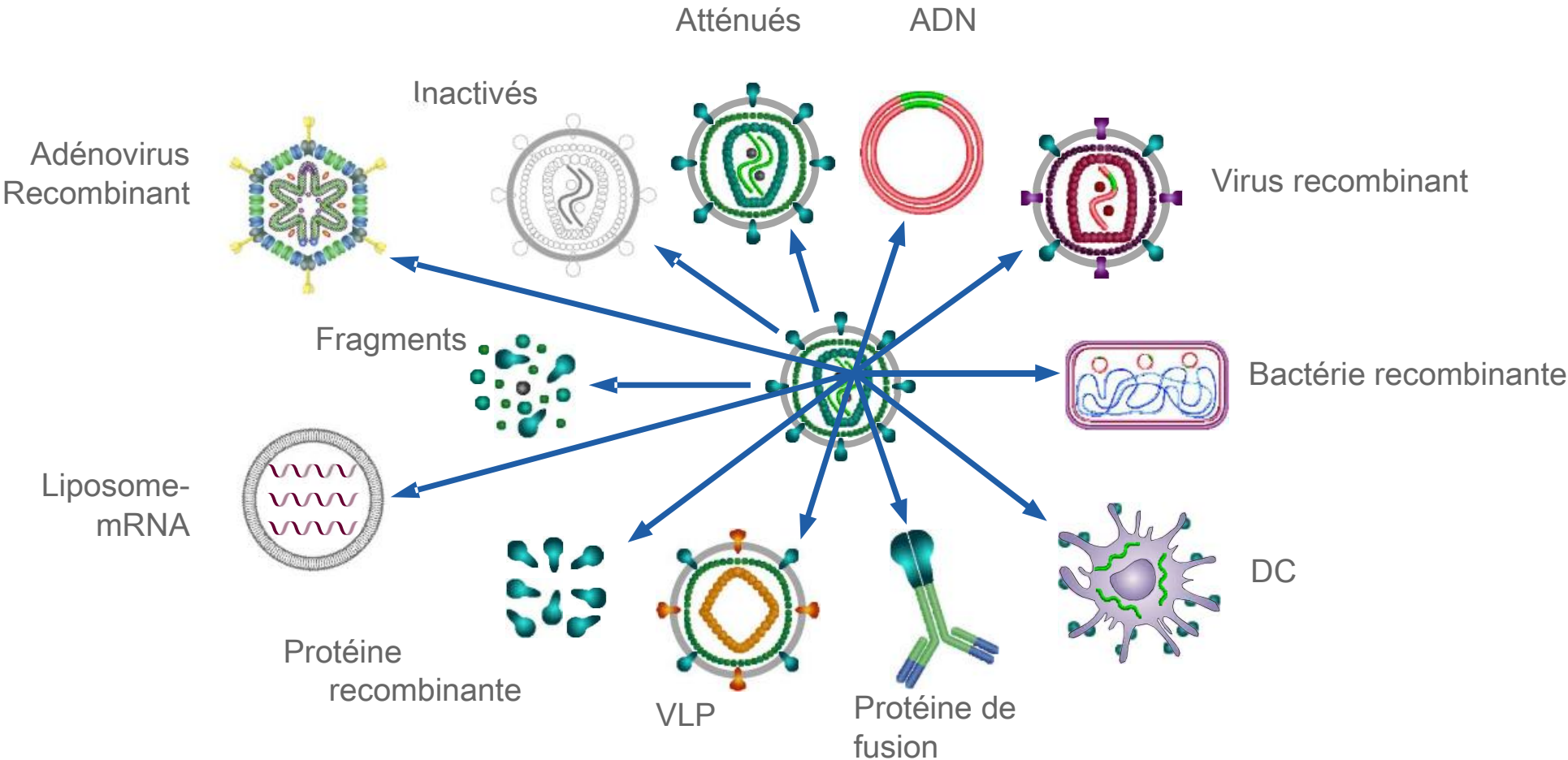


OMS: Le vaccin contre les streptocoques préviendrait 11 millions de jours d'utilisation d'antibiotiques chaque année

La réponse du système immunitaire contre un virus

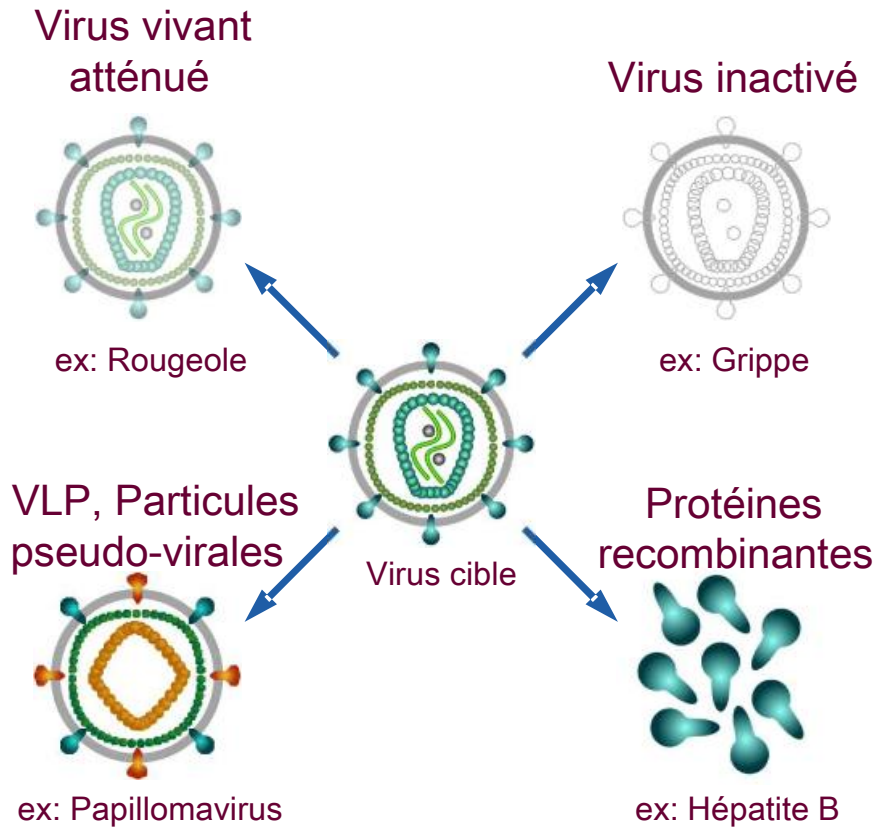


Principales approches de vaccination

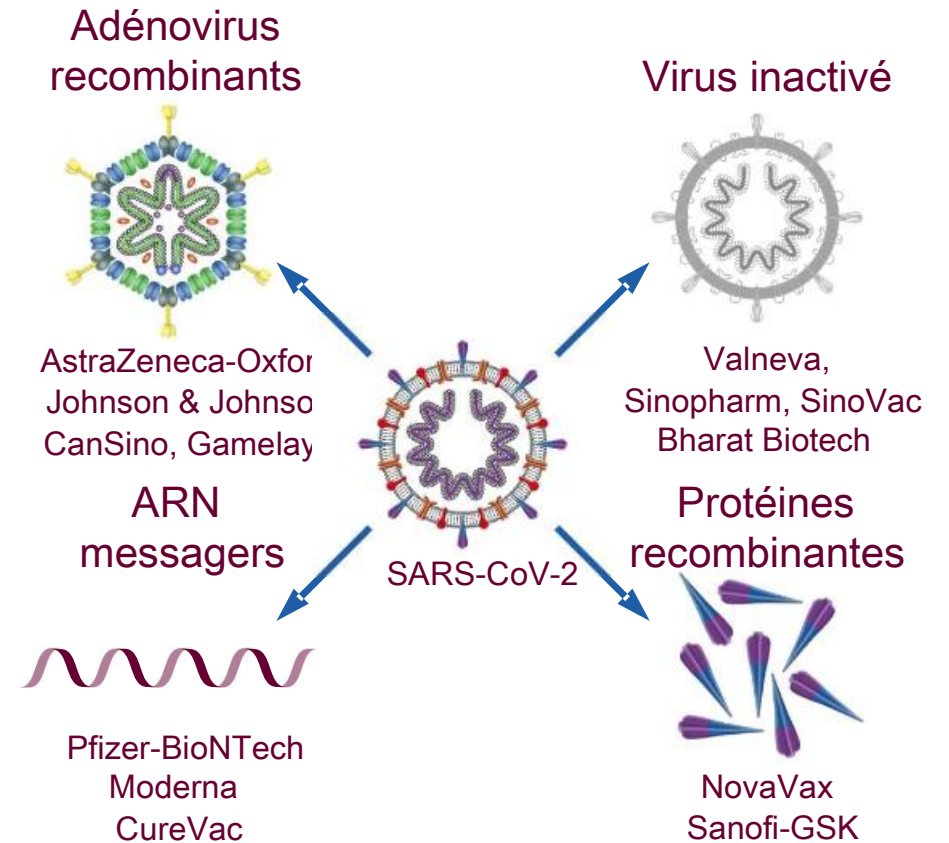


Les principaux types de vaccins antiviraux

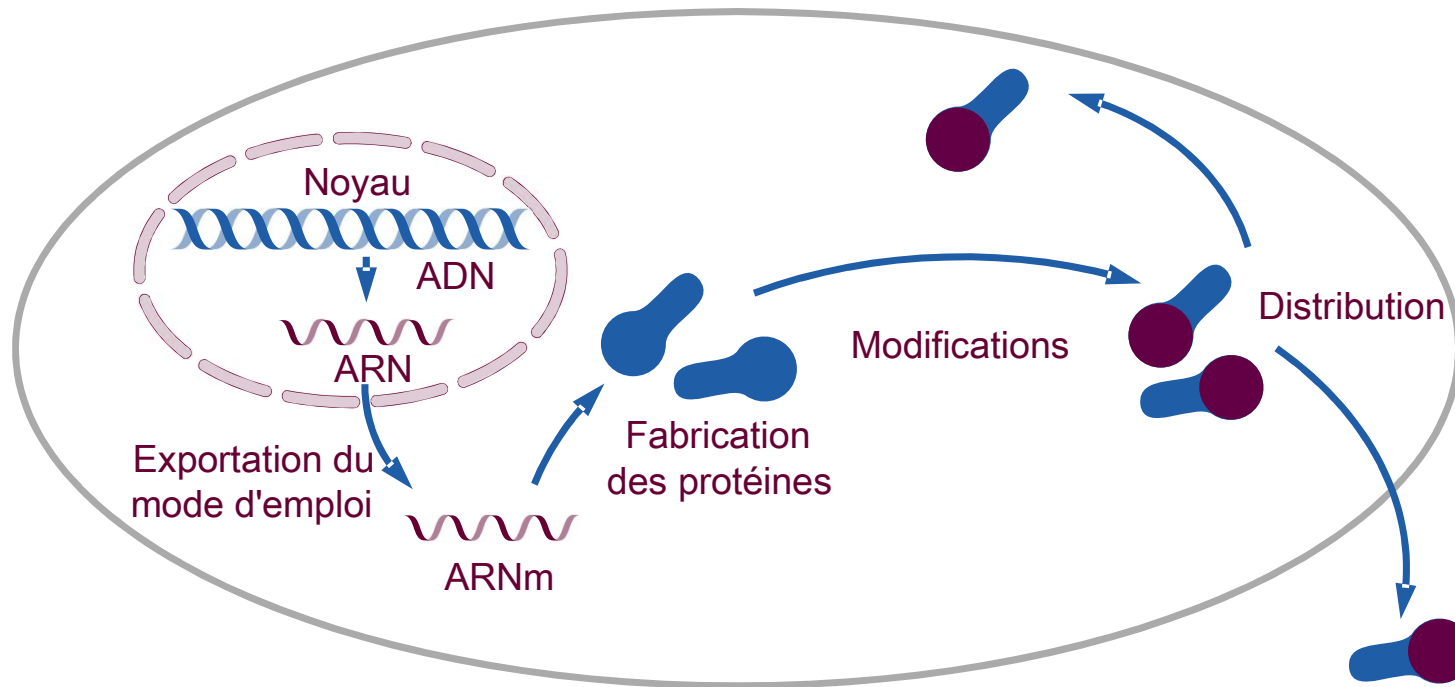
Les vaccins antiviraux avant 2020



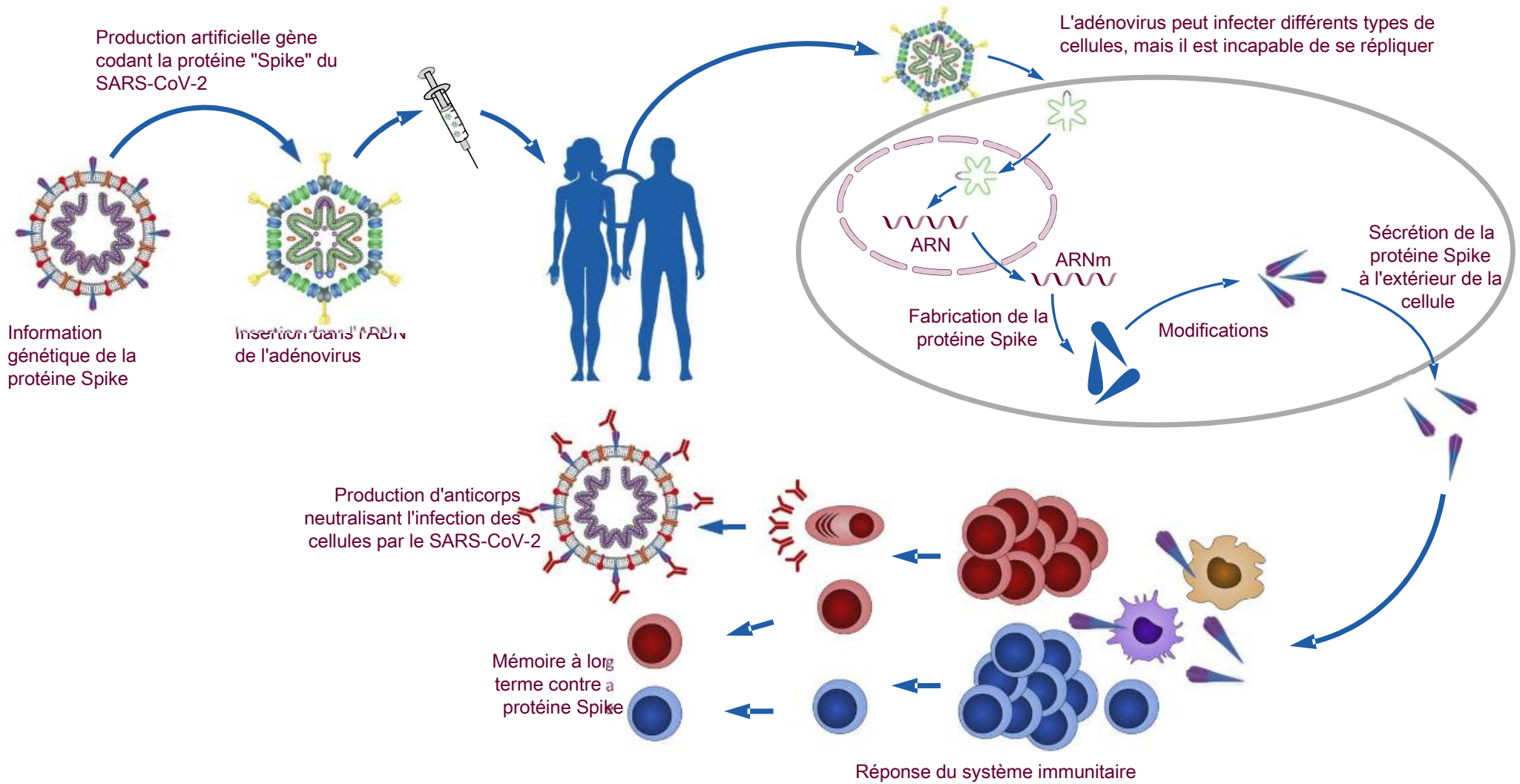
Les vaccins contre la COVID-19



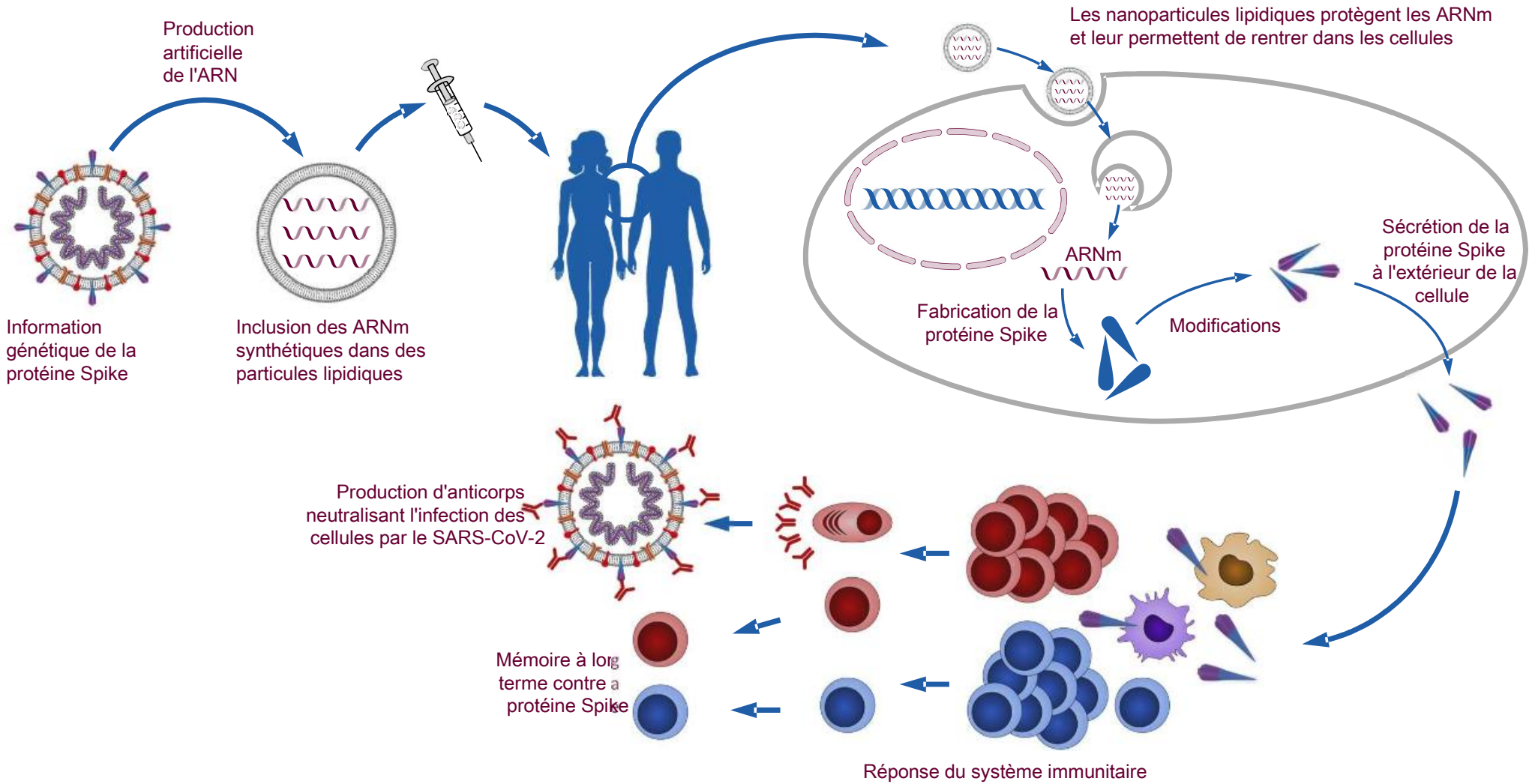
La fabrication des protéines à l'intérieur d'une cellule



Les adénovirus recombinants : mimer les vaccins vivants atténués



Les vaccins à ARN messager



Les principales étapes historiques de la mise au point du vaccin ARN

- 1965 : Le prix Nobel de physiologie ou médecine récompense François Jacob, André Lwoff et Jacques Monod pour leur découverte du rôle des ARNm

- 1990 : Expression in vivo à partir d'ADN ou d'ARN

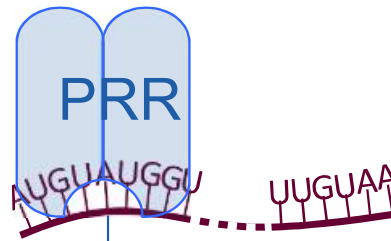
Wolff et al. 1990. Science 247: 1465–1468

- 1992 : Vaccin ADN

Tang et al. 1992. Nature 356: 152–154

- 1993 : Preuve de concept du vaccin ARNm

Martinon et al. 1993. Eur J Immunol 23: 1719-1722



- Activation du PRR
- Production d'IFN type I
- Blocage de la traduction
- Pas de protéine

- 2001-2004 : Les TLR3, TLR7 et TLR8 sont des récepteurs intracellulaires de l'immunité innée antivirale

Alexopoulou et al. 2001. Nature 413: 732–738

Diebold et al. 2004. Science 303: 1529–1531

Heil et al. 2004. Science 303: 1526–1529

- 2006 : RIG-I et MDA5 complètent l'arsenal antiviral

Hornung et al. 2006. Science 314: 994–997

Kato et al. 2006. Nature 441: 101–105

- 2005-2008 : Katalin Karikó et son équipe découvrent un moyen de contourner l'immunité innée antivirale

Karikó et al. 2005. Immunity 23: 165–175

Karikó et al. 2008. Mol Therapy 16: 1833–1840

- 2008-2015 : Optimisation du principe

Karikó et al. 2011. Nuc Ac Res 39: e142

Andries et al. 2015. J Cont Release 217: 337–344

- 2015-2020 : Etudes précliniqu

Pardi et al. 2015. J Cont Release 217: 345–351

Pardi et al. 2017. Nature 543: 248–252

Pardi et al. 2018. J Exp Med 215: 1571–1588

Pascolo 2021. Viruses 270

<https://doi.org/10.3390/v13020270>

Recherche sur les vaccins

Préclinique Modèles animaux

- Tester de nouveaux concepts
- Mécanismes fondamentaux
- Tester le pouvoir immunogène
- Efficacité:
 - Epreuve virulente
 - Corrélat de la protection



“Animal rule”

Découverte au laboratoire

Toxicité/innocuité:



Petits animaux de laboratoire
Rat, Lapin
Grands animaux de laboratoire
Chien, Porc, Primates non humains



Essais chez l'homme:

Phase I: Toxicité
~10 volontaires

Phase II: Toxicité/immunogénicité
~ 20 to 40 volontaires

Phase III: Innocuité/efficacité
Dans la population cible
~ 5000 à 50 000 individus



Mise sur le marché / Phase IV

Défis de la recherche sur les vaccins

- Les vaccins sont généralement injectés à des personnes en bonne santé
 - Perception des effets de l'injection et acceptation différente d'une molécule thérapeutique classique
- Les vaccins sont injectés à distance d'une probable exposition au pathogène
 - Pas de perception immédiate du bénéfice/risque
- Les effets secondaires attendus sont rares et leur évaluation nécessite des essais cliniques de très grande envergure
- Evaluation de l'efficacité peut-être compliquée
 - Par la faible incidence du pathogène
 - Par l'absence du pathogène entre deux épidémies
 - Par la méconnaissance des pathogènes qui émergeront

HIV vaccine confirmatory trials

➤ Design assumptions

- ◆ HIV sero-incidence = 2%
- ◆ Progression to ART initiation = 12%
- ◆ Progression from ART initiation to ADE/Death = 4%
- ◆ N = 25,000 per arm
- ◆ 4.8 years to enroll (at rate of 100/week)

➤ Timeline for definitive efficacy results

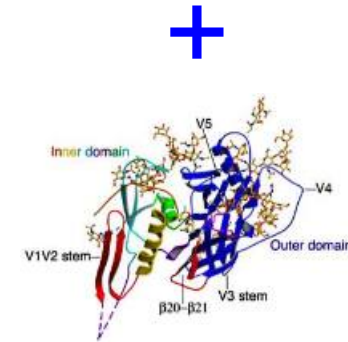
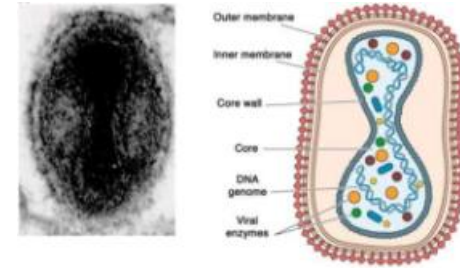
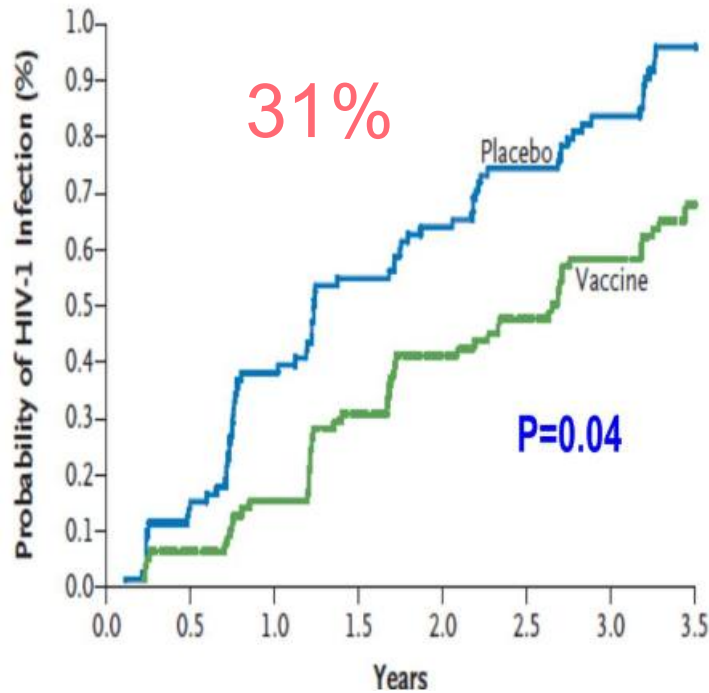
- ◆ VES ~4-5 years (eg distinguish VES 40% vs 30%)
- ◆ ART initiation ~8 years (eg, 25% reduction in median time to ART initiation)
- ◆ ADE endpoint ~11-13 years

➤ Timeline for safety results

- ◆ Acute safety profile based on 12,500 vaccines ~5.5 years

RV144 in Detail

First trial to show any efficacy of an HIV vaccine candidate



THE TEAM

Key collaborators:

- NIAID
- Sanofi Pasteur
- Global Solutions for Infectious Diseases
- US Military HIV Research Program, a branch of Walter Reed Army Institute of Research

Other collaborators:

- Mahidol University in Thailand
- Armed Forces Research Institute of Medical Science—US and Thai components

Principal investigator: Supachai Rerks-Ngarm, Thailand Ministry of Public Health

- 16,395 Volunteers
- 18-30 Years
- 12,542 Completed study
- \$105 Million

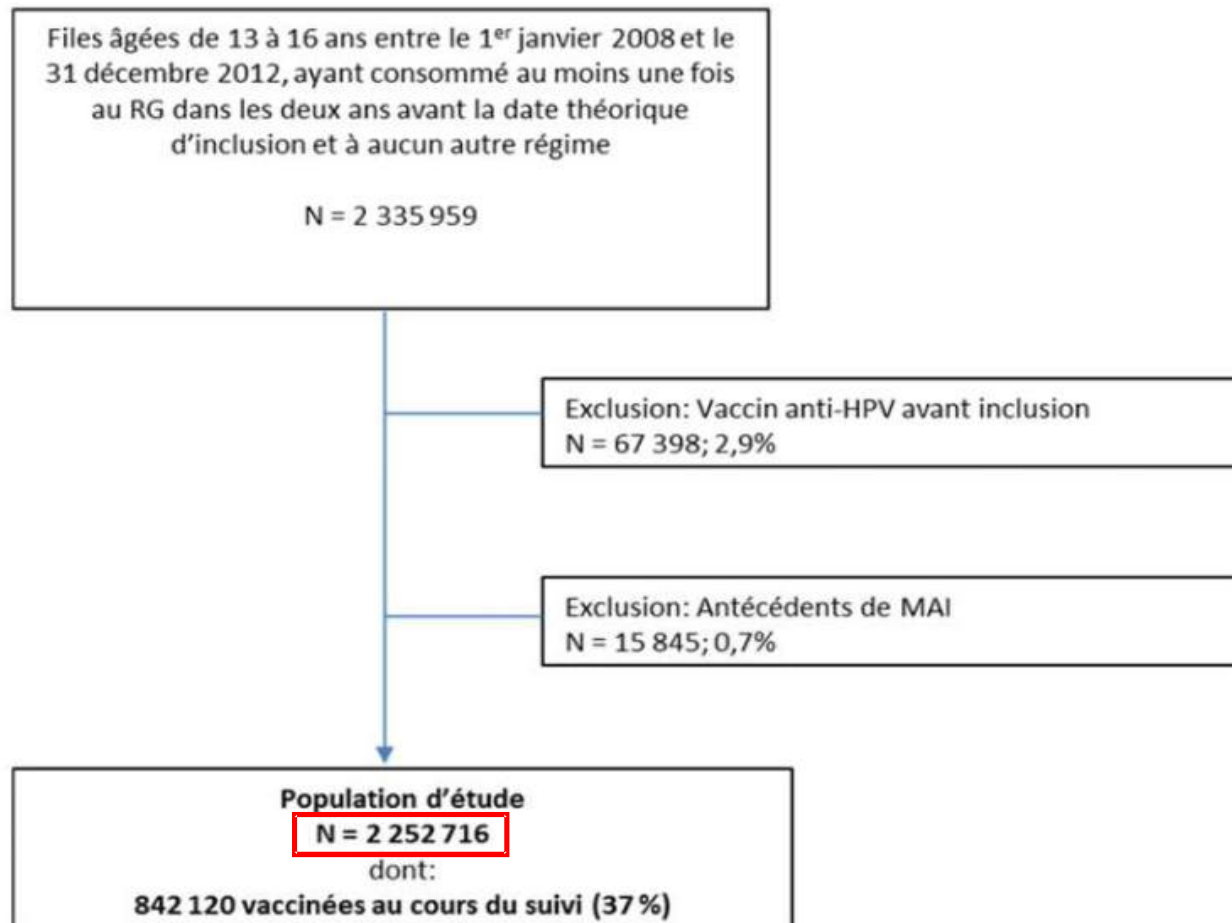
Puissance statistique

Population requise pour tester les effets secondaires d'un vaccin
P de 0,05 et puissance de 80%

Incidence naturelle	2 X Risque	3 X Risque	5 X Risque
1/100	4638	1538	570
1/1000	47,036	15,670	5,870
1/10,000	471,000	156,992	56,866
1/100,000	4,710,650	1,570,208	588,822

Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes

Etude pharmaco-épidémiologique



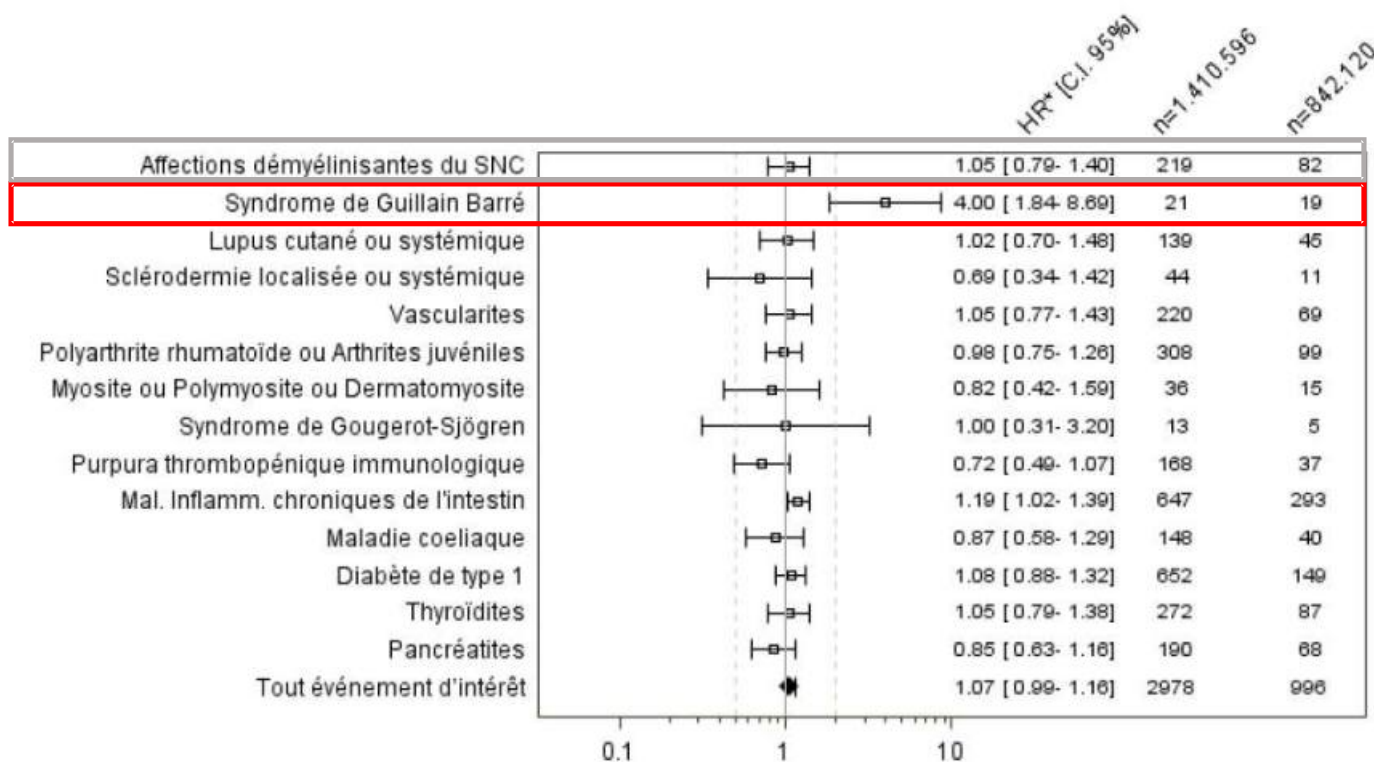
Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes

Etude pharmaco-épidémiologique

Maladies auto-immunes et vaccination HPV Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance 95%

Age : échelle de temps

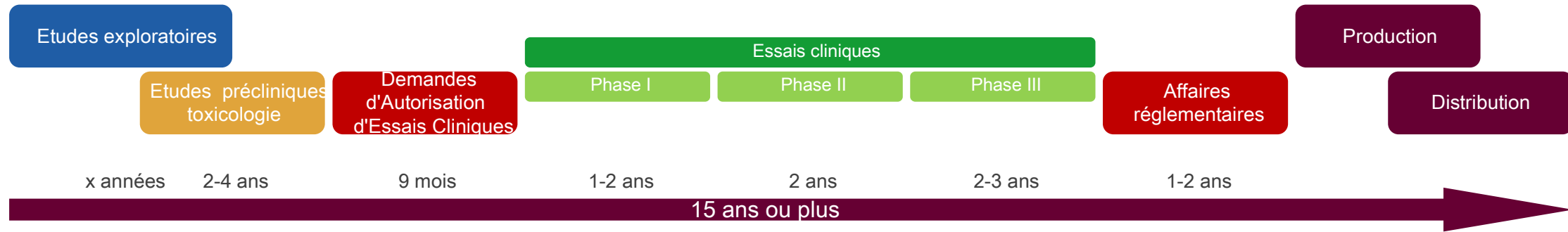
Filles Non Vaccinées Vaccinées



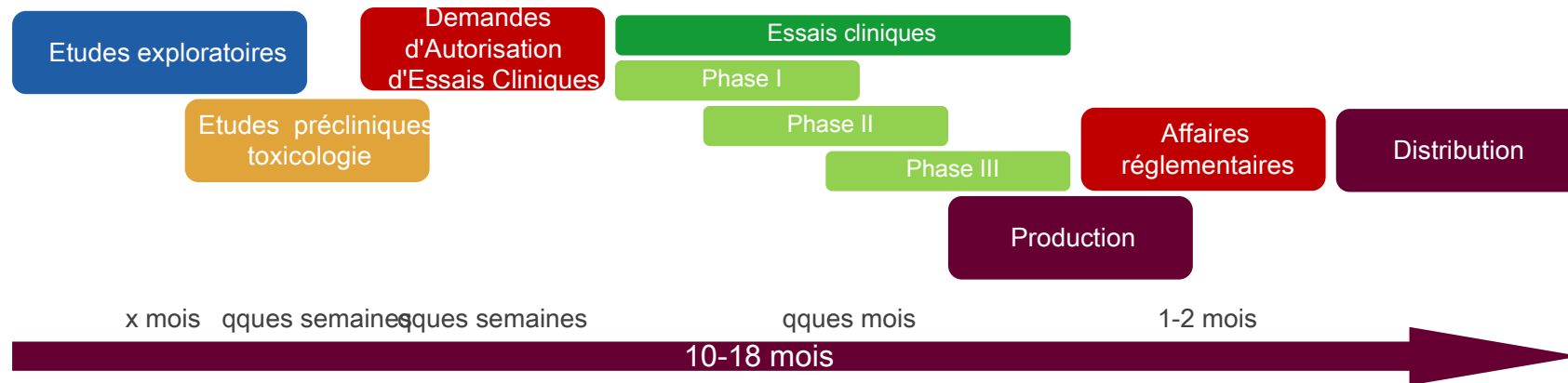
*ajusté sur l'année d'inclusion, la zone géographique, la présence de CMU-C, la présence d'autres vaccinations et de recours aux soins avant et pendant le suivi

Des procédures accélérées pour faire face aux crises sanitaires

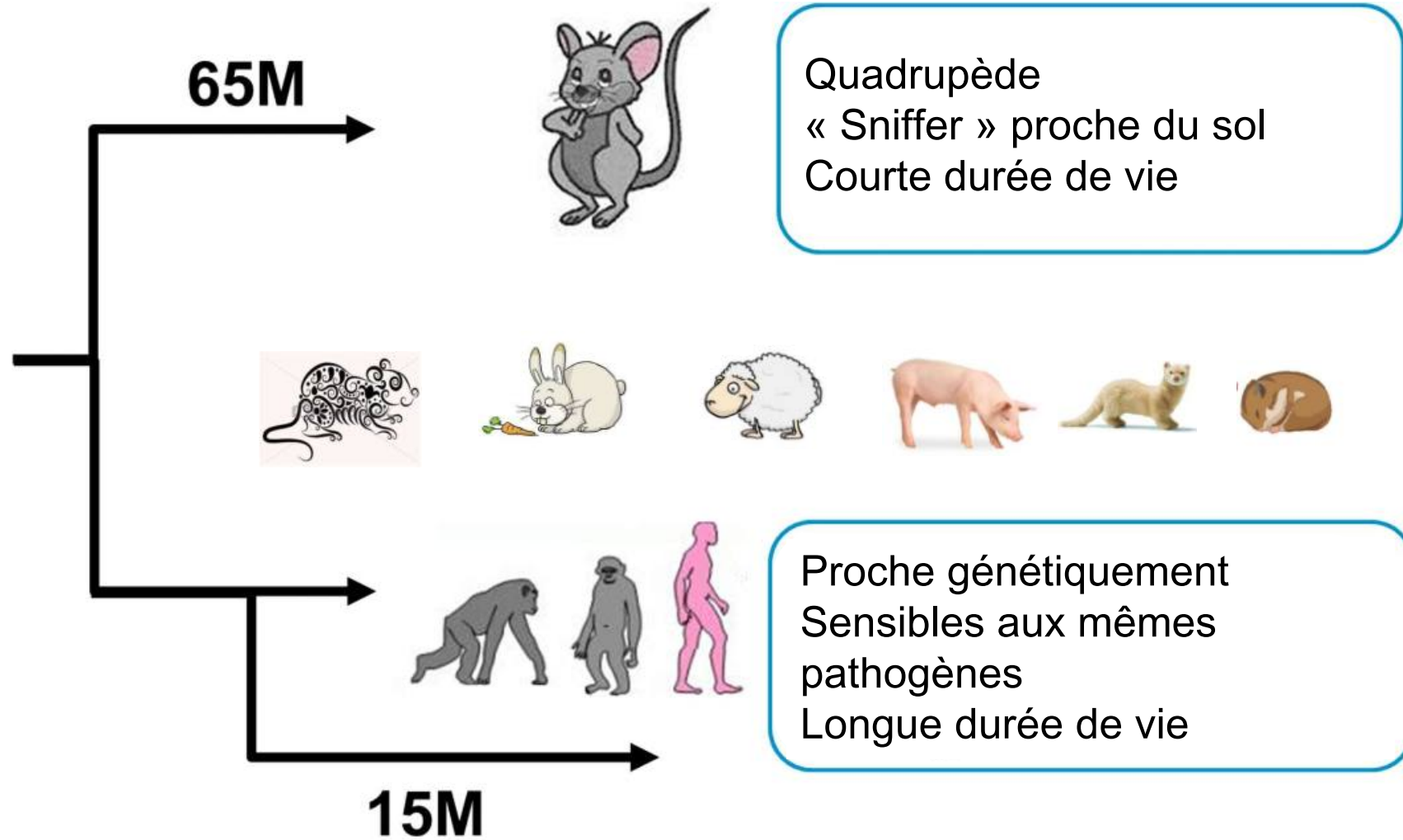
Développement traditionnel d'un vaccin



Développement accéléré des vaccins Covid



Etudes dans les modèles animaux



Modèles animaux de l'infection par Ebola

	Human	Mouse	Hamster	Guinea pig	Macaque
Virus adaption required?	No	Mouse-adapted	Mouse-adapted	Guinea-pig-adapted	No
Incubation period (d)	2–21	3–4	3	3–4	3–4
Coagulopathy?	Yes	No	No	ND	Yes
Rash?	Yes	No	No	No	Yes
Hemorrhagic manifestations?	Yes	No	No	ND	Yes
Mean time to death (d)	9–14	7–8	5	7–9	6–9

ND, not determined

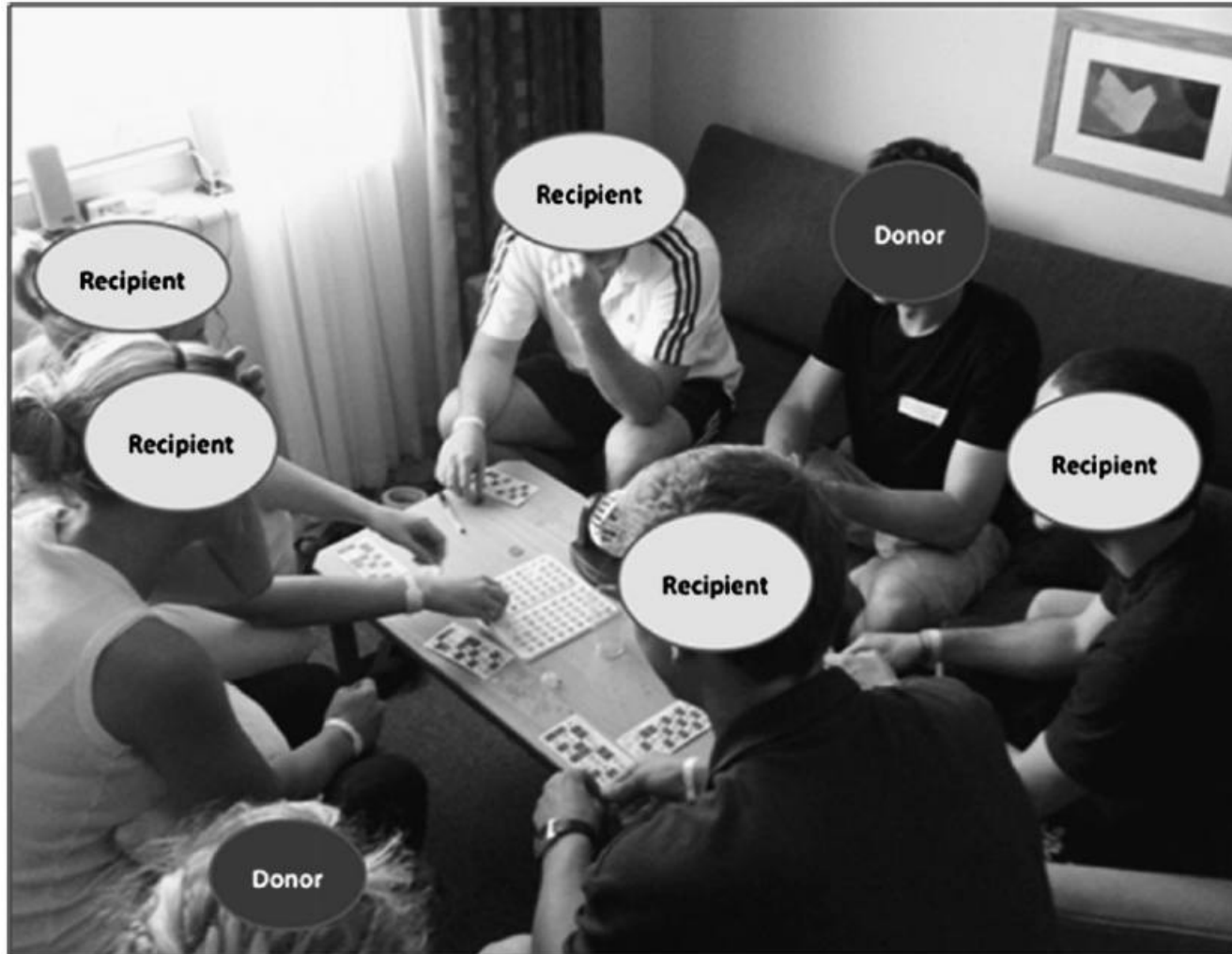
^aHemorrhagic manifestations were present in IFN α/β receptor-deficient mice

FDA « Animal Rule »

EMA approbation dans des circonstances exceptionnelles

Infections contrôlées chez l'homme

Transmission de la grippe entre individus volontaires



Killingley et al, 2012

Les nouveaux enjeux de la vaccination

Les maladies émergentes

- COVID-19 (2019-?)
- Zika (2015-?)
- Ebola (2013-2016)
- MERS-CoV (2012)
- Grippe A H1N1 (2009-2010)
- Chikungunya (2005-2006)
- SARS-CoV-1 (2002-2004)

Les pathologies endémiques

- VIH-SIDA
- Paludisme
- Tuberculose

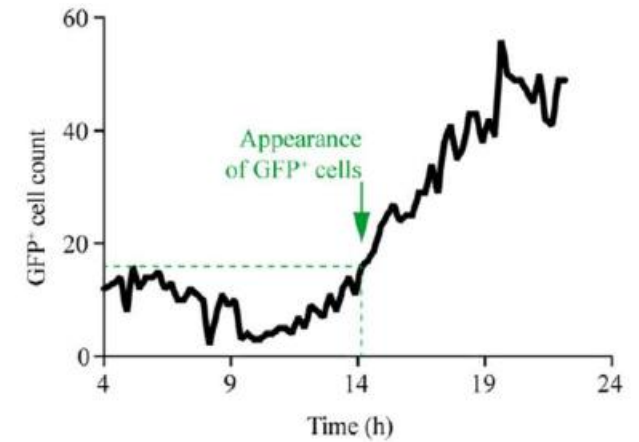
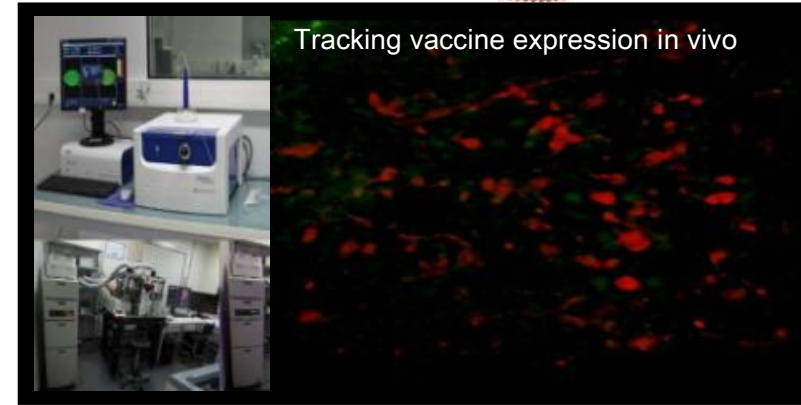
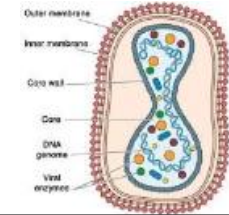
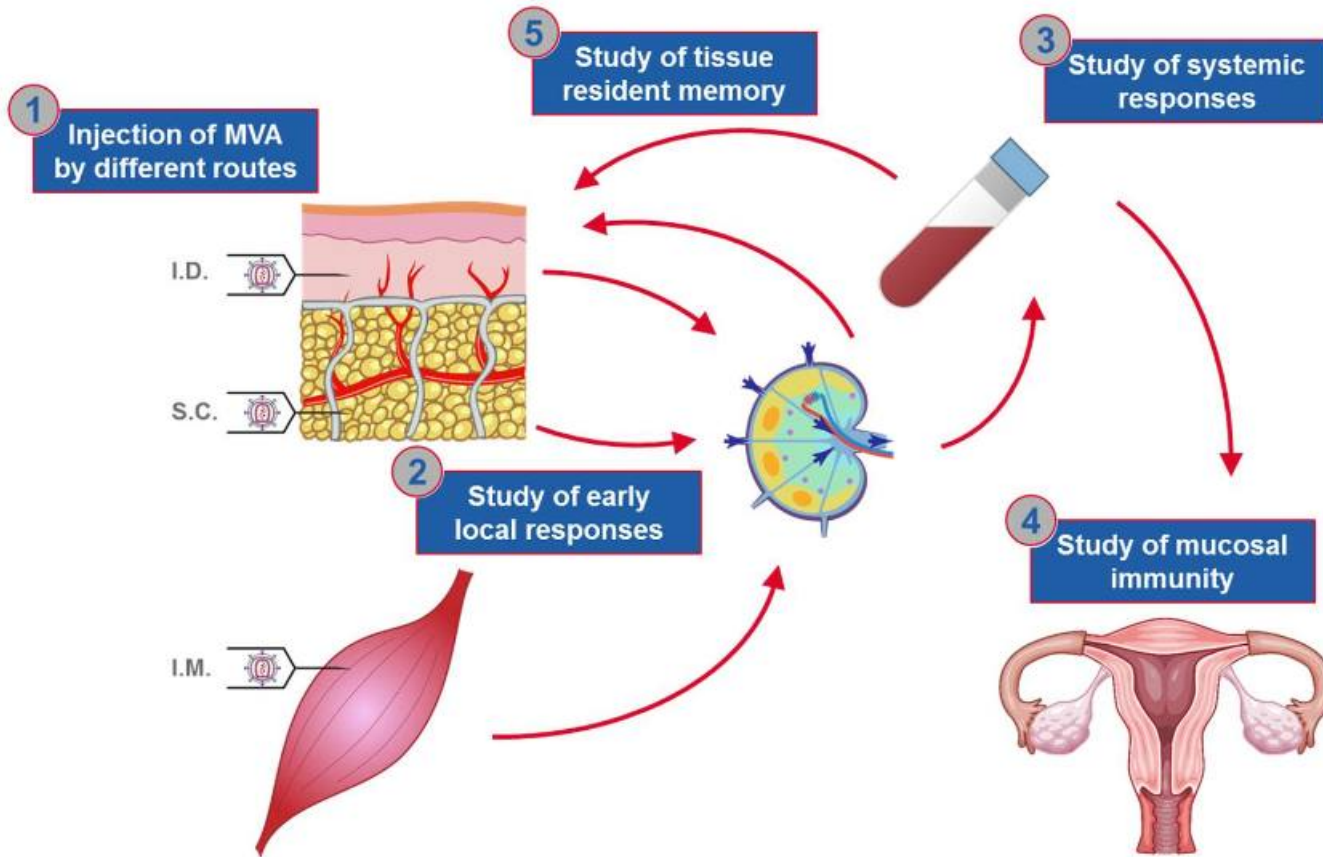
Optimisation des vaccins actuels

- Plus efficaces
- Plus longtemps

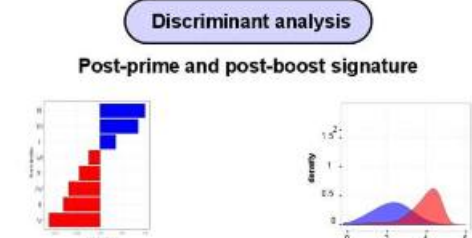
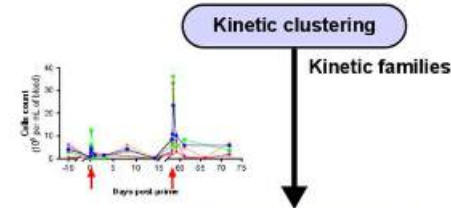
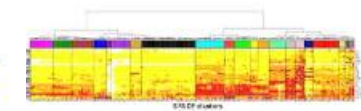
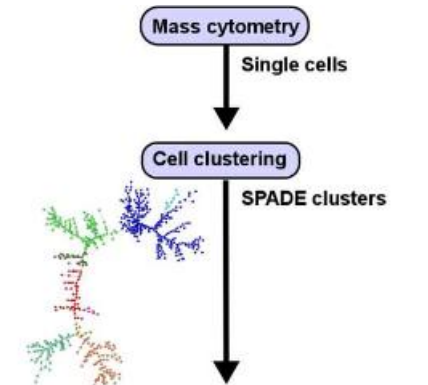
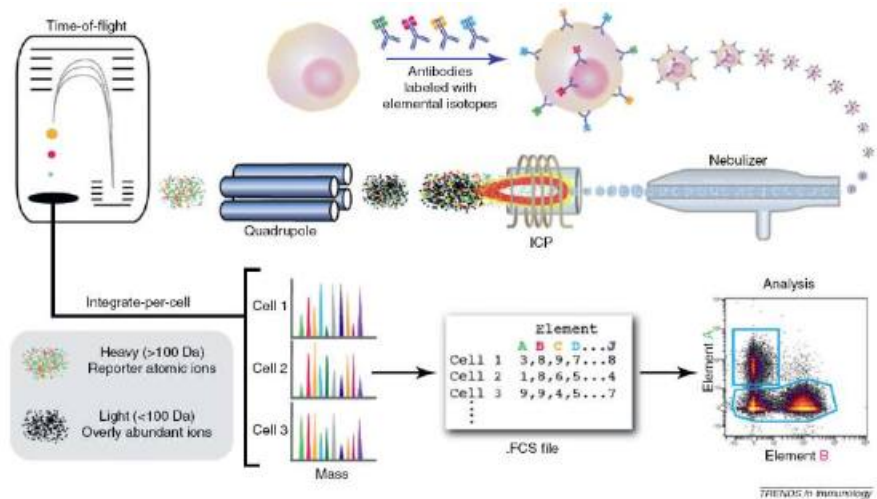
⇒ Comment ?

- Etudier les vaccins qui marchent bien
- Comprendre les mécanismes qui rendent les vaccins efficaces
- Appliquer ces connaissances pour créer de nouveaux vaccins et améliorer les anciens

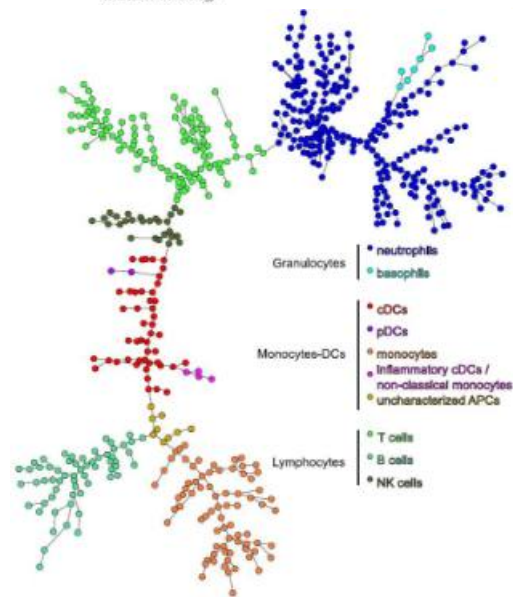
Mecanismes moléculaires et cellulaires de la réponse aux vaccins



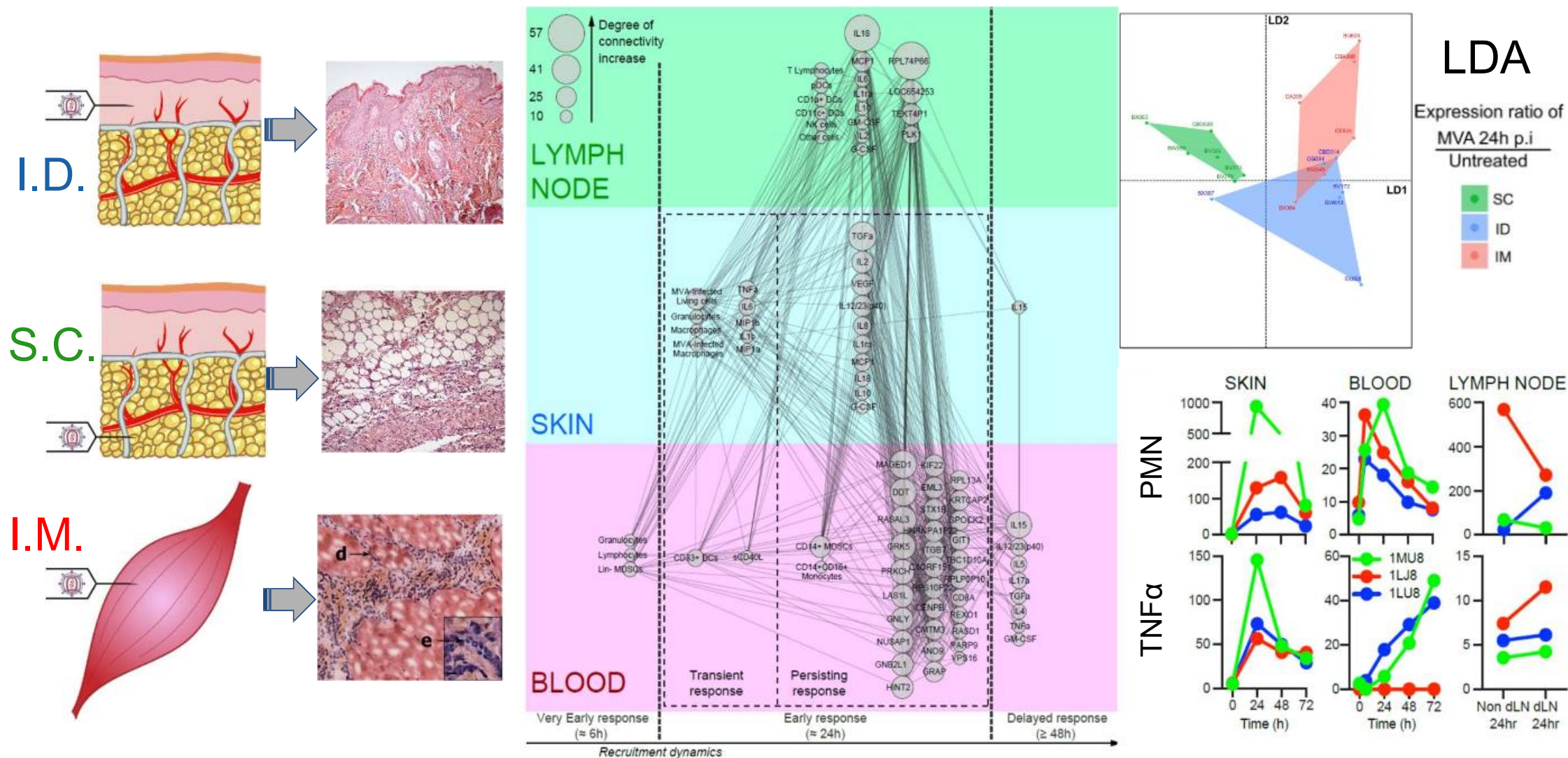
Mass cytometry analysis pipeline for innate myeloid cells



migration, adherence, activation	co-stimulation	CD86
CCR5 CCR7	cell population identification	CD123 CD45 CD20
CXCR4		
CD11a CD11b	CD11c	CD14 CD4 HLA-DR
Fc receptors	CD16	CD3 CD66abce CD8
CD64 CD23		
CD32ab		
cytokines	IL-1α IL-4 IL-6 IL-8 IL-10 IL-12	
	IFNα IFNγ IP-10 MCP-1 MIP-1β TNFα	

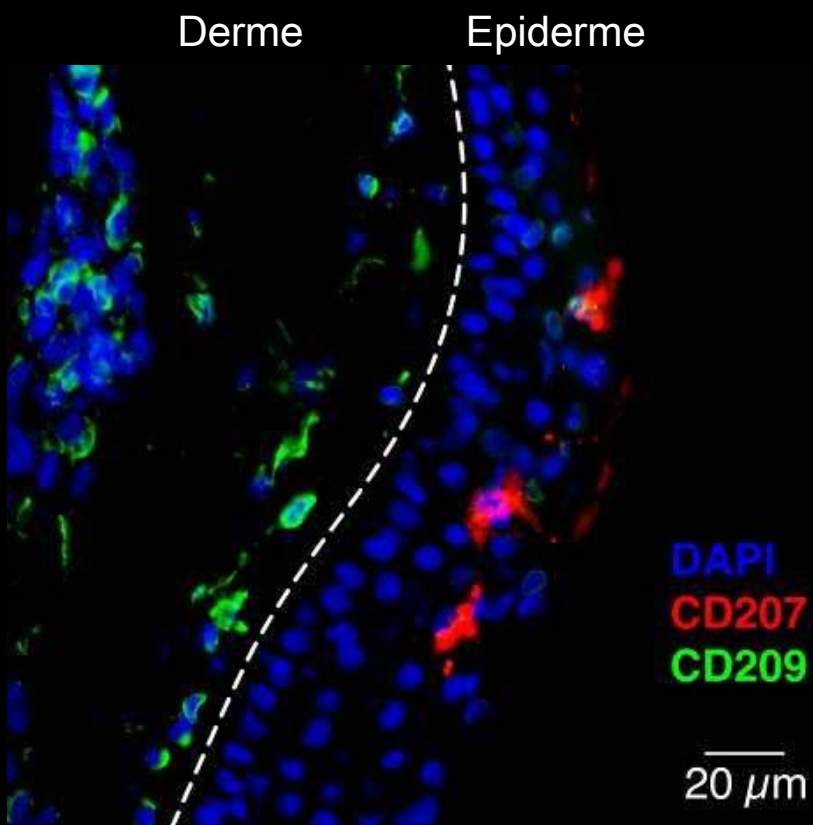


Réponse précoce à l'injection des vaccins

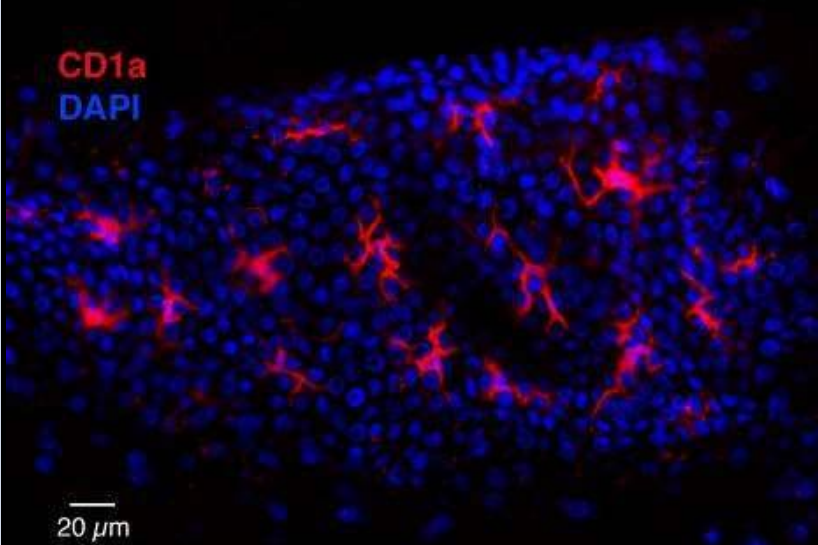


Rosenbaum P et al, 2018 & Rosenbaum et al 2021

Cellules Dendritiques de la Peau

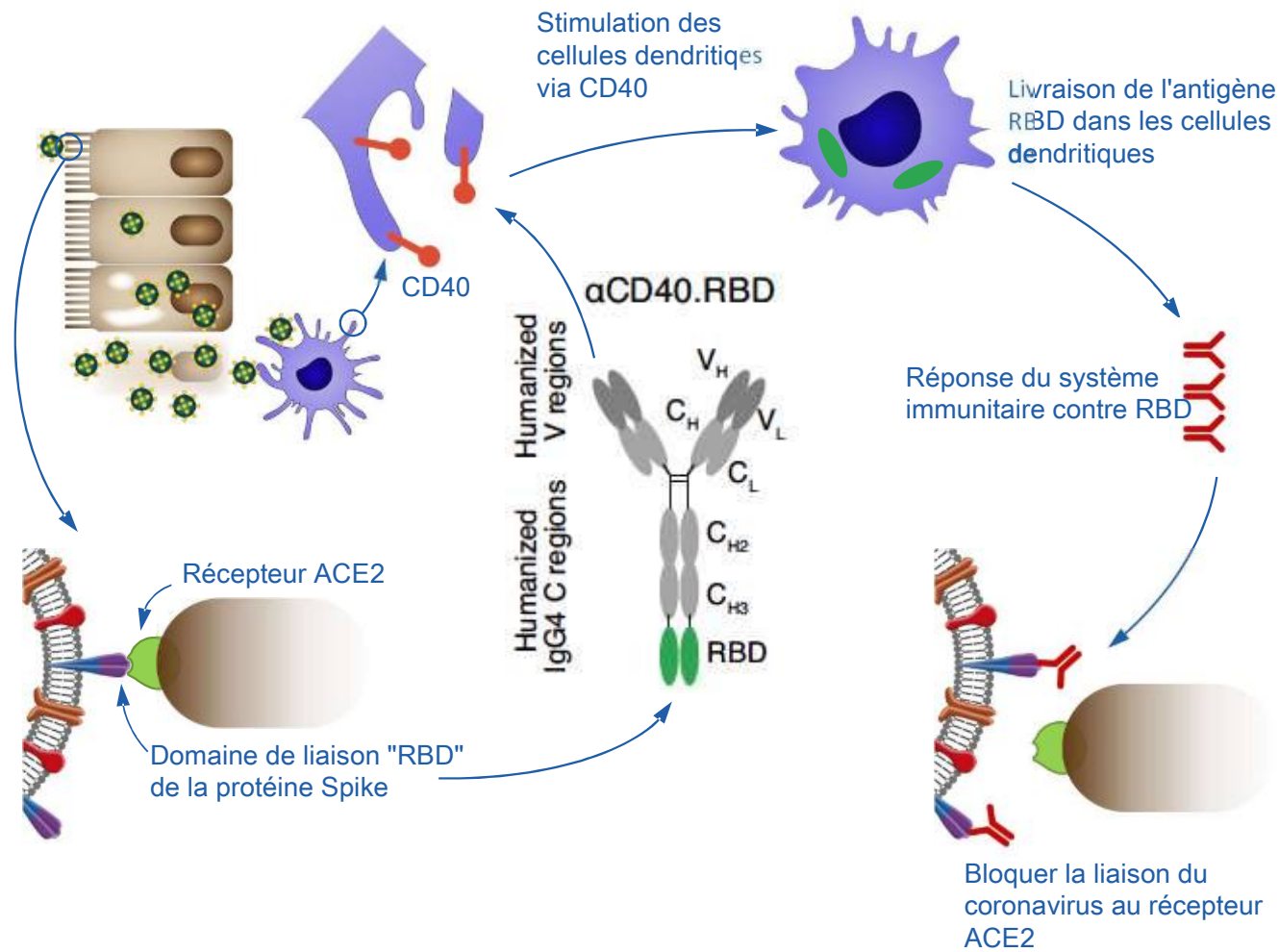


Cellules de Langerhans: Epiderme



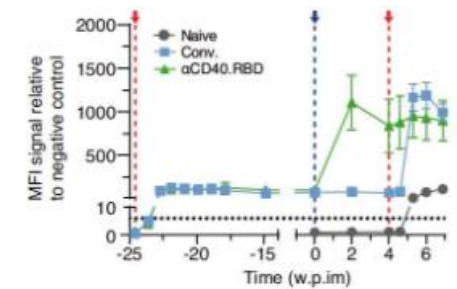
300 LC/mm²

Protéine de fusion anti-CD40.RBD



Collaboration

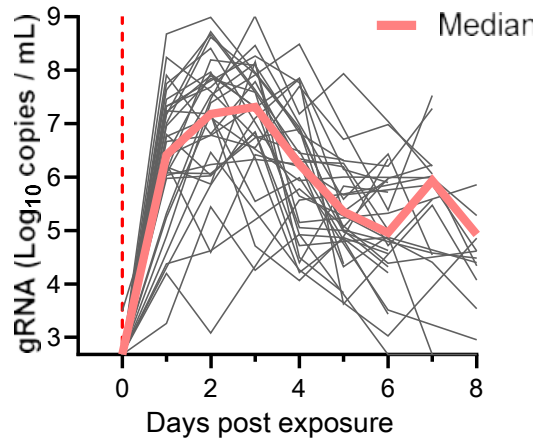
- Vaccine Research Institute, Creteil, France.
- Inserm U955, Créteil, France.
- Baylor Scott and White Research Institute, Dallas, US
- Service of Immunology and Allergy Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland.
- Swiss Vaccine Research Institute, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland.
- Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
- Virus & Immunity Unit, Department of Virology, Institut Pasteur, Paris.
- Molecular Genetics of RNA Viruses, Department of Virology, Institut Pasteur, CNRS UMR 3569, Université de Paris, Paris.
- National Reference Center for Respiratory Viruses, Institut Pasteur, Paris.
- Univ. Bordeaux, Department of Public Health, Inserm Bordeaux Population Health Research Centre, Inria SISTM, Bordeaux.
- CHU Bordeaux, Department of Medical information, Bordeaux.
- AP-HP, Hôpital Henri-Mondor Albert-Chenevier, Service d'Immunologie Clinique et Maladies Infectieuses, Créteil.



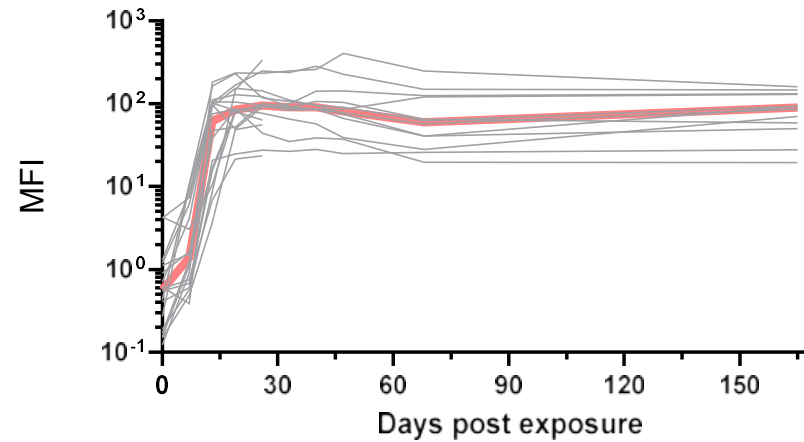
Marlin et al. 2021. Nature Com 12: 5215

Infection du macaque par le SARS-CoV-2

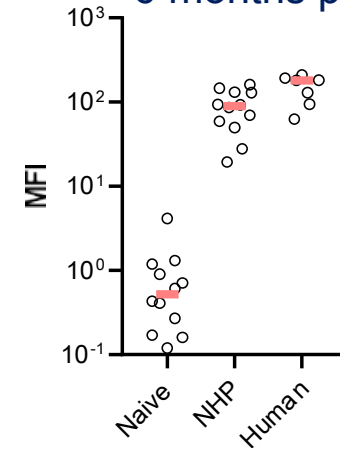
Nasopharyngeal swabs



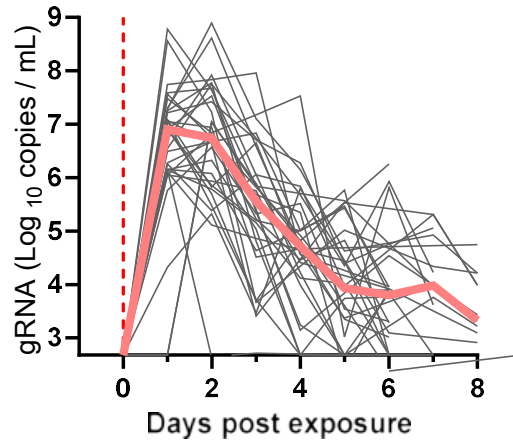
Anti-S antibodies in serum



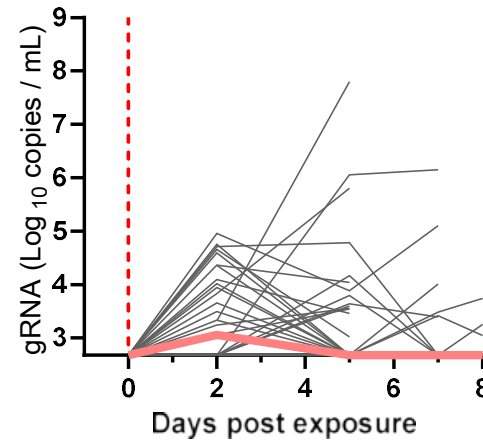
Anti-S antibodies 6 months p.i.



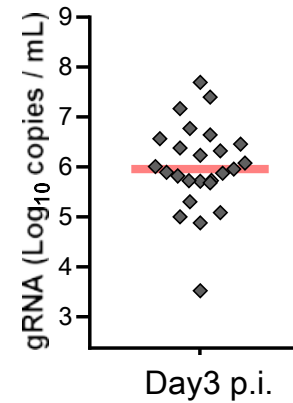
Tracheal swabs



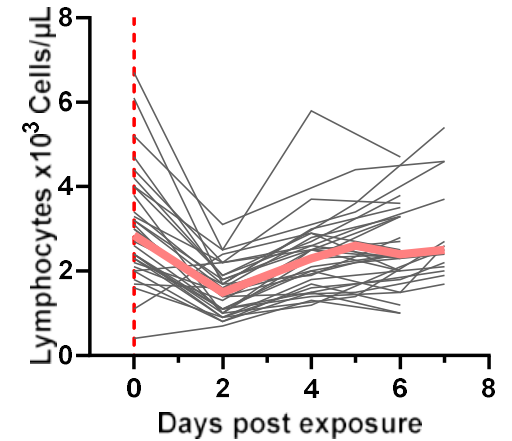
Rectall swabs



Bronchoalveolar Lavage

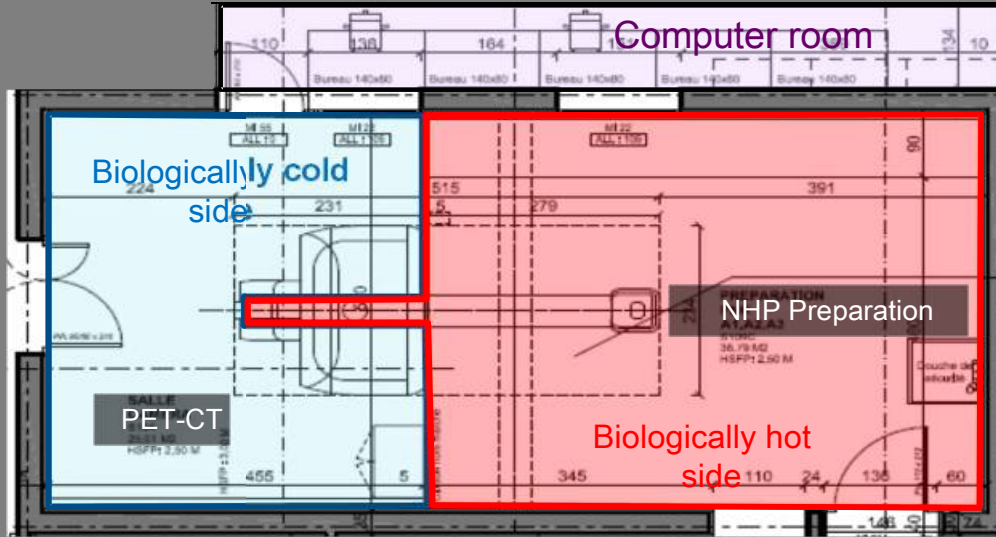
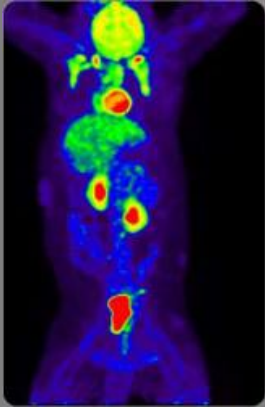


Lymphocytes



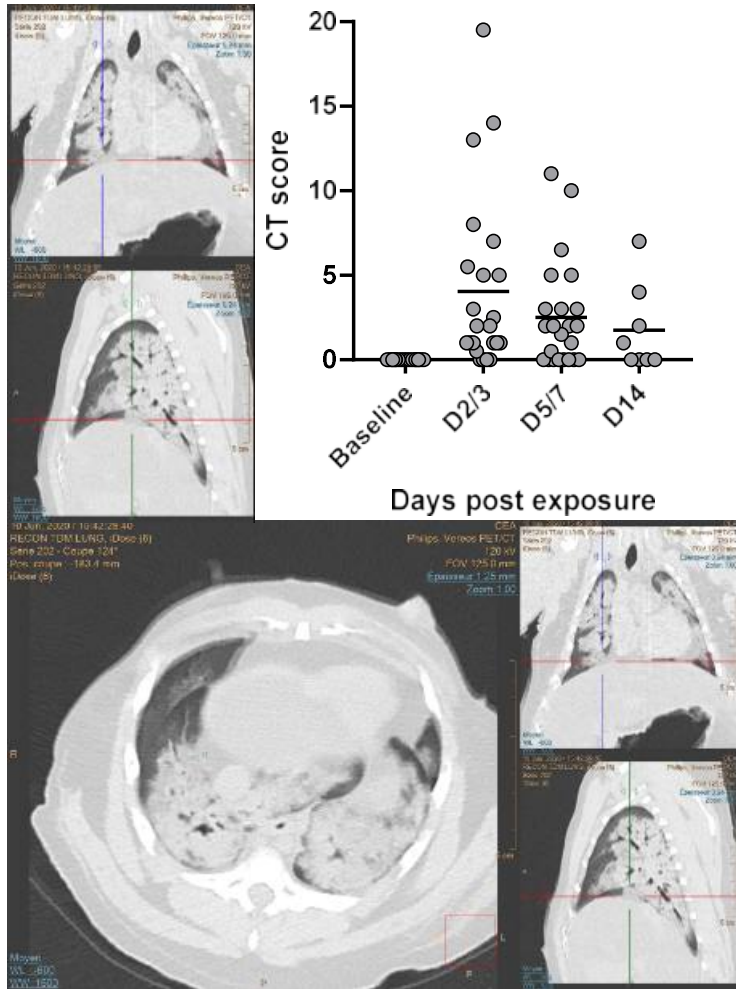


Imagerie TEP-CT En confinement biologique

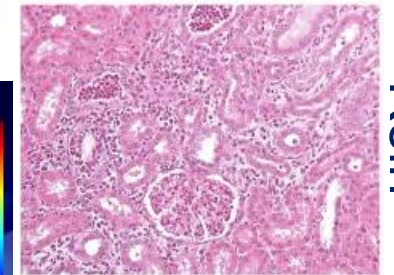
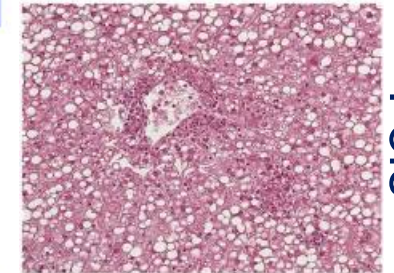
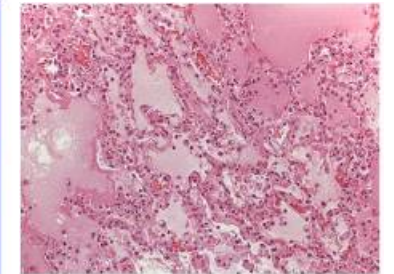
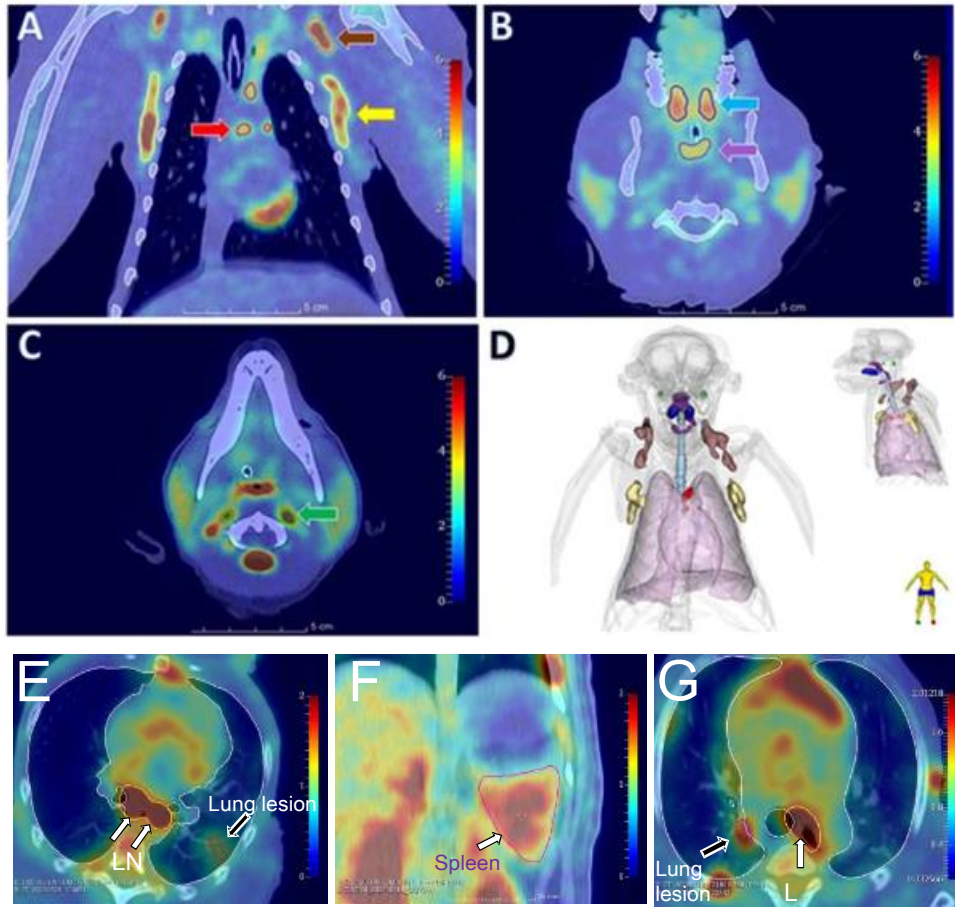


Infection du macaque par le SARS-CoV-2

Scan CT



PET-CT ([¹⁸F]-deoxyglucose)



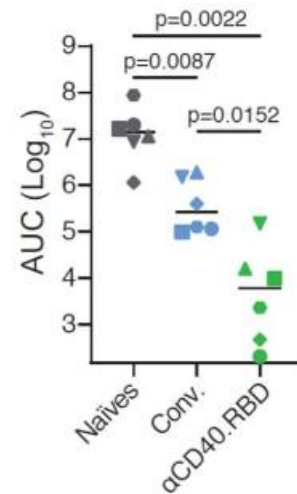
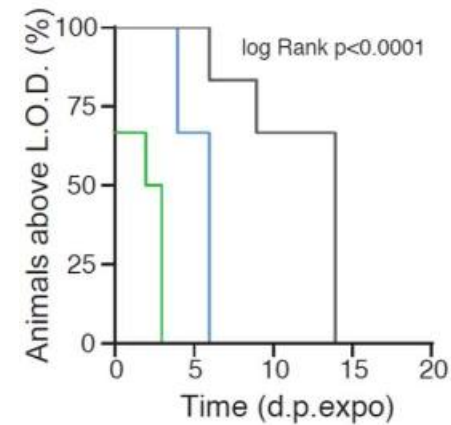
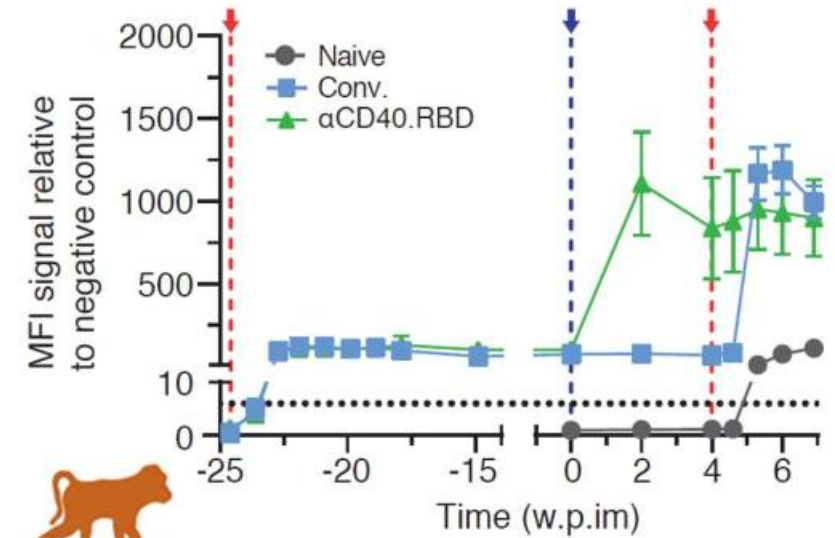
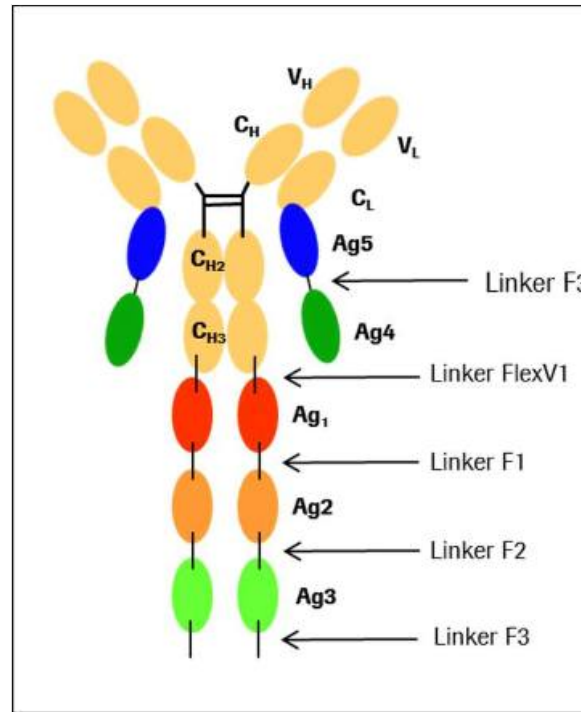
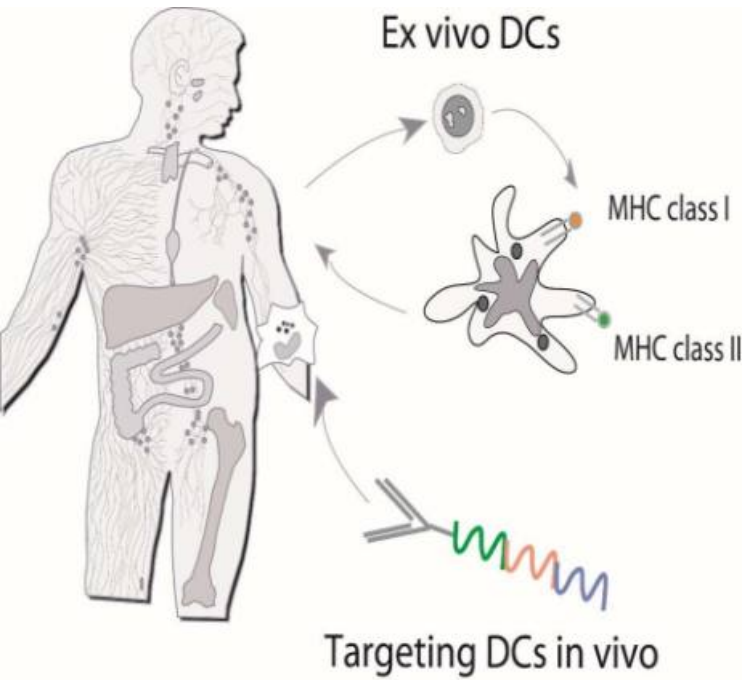
Poumon

Foie













Rein

Stratégie de ciblage des antigènes SARS-CoV-2 sur les cellules dendritiques

α CD40.RBD



Vaccins Anti-SARS-CoV-2 testés à IDMIT

Type de vaccin	Cible	Partenaire	Efficacité URT / LRT		Publication
saRNA	Spike	R. Shattock (Imperial College, London)			En préparation
NP / trimers	Spike	R. Sanders (AMC Amsterdam)			Brouwer et al. Cell, 2021
Liposomes / trimers	Spike	W. Weissenhorn (CEA)			En préparation
DC targeting (aCD40)	RBD	Y. Levy (Vaccine Research Institute)			Marlin et al Nat Com, 2021
WIV	-	Valneva			En préparation
AAV	Spike	L. Vandenberghe (Harvard Medical School)			Zabaleta et al, Cell Host & Mic, 2021

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Journée portes ouvertes le dimanche 10 octobre au CEA sur inscription

Contact: m-far-com@cea.fr

<https://fontenay-aux-roses.cea.fr/far/Pages/Fete-de-la-science/Fete-de-la-science-2021.aspx>



Une **exposition virtuelle** pour découvrir les **recherches menées dans le domaine des maladies infectieuses** (Covid-19, Sida ...) au CEA de Fontenay-aux-Roses.

Au programme :

- Des petites vidéos explicatives,
- Des ateliers pédagogiques,
- Des interviews métiers,
- Des conférences...

Et plus encore !

SCANNEZ MOI



