

Succès et limitations de la vaccination dans la prévention des maladies infectieuses

Pr Brigitte AUTRAN

**CIMI-Paris, Centre de Recherches Immunité et Maladies Infectieuses,
Sorbonne-Université, Paris**
brigitte.autran-ext@aphp.fr

Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires

Vaccins : ce qui marche et ce qui ne marche pas

- **Ce qui marche très bien:**
 - **Prévention des maladies infectieuses: les grandes victoires** : Eradication versus contrôle des maladies infectieuses
 - Vaccins vivants : Eradication de la Variole: obligation vaccinale & réservoir purement humain
 - Vaccins inactivés : Contrôle de la Typhoïde: 1st WWR: « obligation vaccinale » mais pas d'éradication
 - Réduction & contrôle des maladies à prévention vaccinale: Diphtérie tétanos Polio Ebola, Covid-19
 - **Comment ca marche?**
 - Immunité vaccinale (Anticorps, Adjuvants, Mémoire, rappels) versus Caractéristiques du pathogène (Bulus, réplication, durée d'incubation)
- **Ce qui marche bien, Oui mais:**
 - R_0 élevé : Ex: Rougeole : comment atteindre les >95% de CV ?
 - Immunité muqueuse et immunisation locale :
 - vaccin Polio Atténué versus Inactivé
 - Covid-19 (et grippe): protection vaccinale des formes symptomatiques > infection & transmission
 - Variants viraux: mémoire et empreinte immunitaire?
 - Immunosénescence
- **Ce qui ne marche pas bien:** Ex: BCG & Tuberculose; Paludisme : **Evasion** Immune
- **Ce qui ne marche Pas du tout:** Ex: VIH

Les vaccins et la Prévention des maladies infectieuses: **Ce qui marche :**

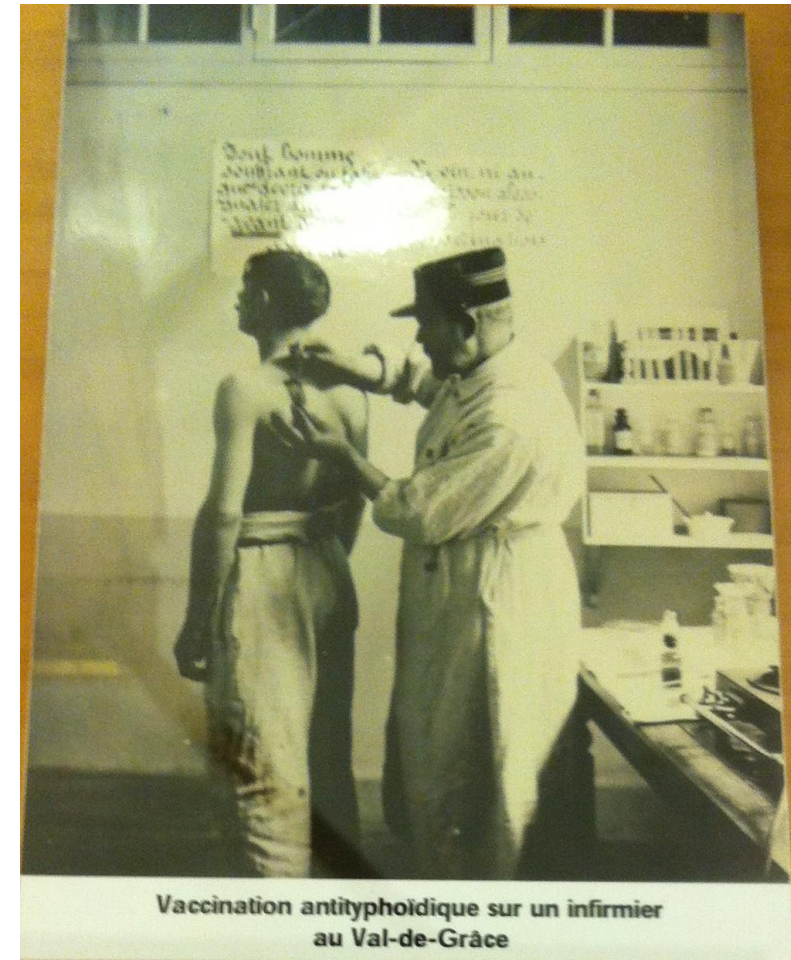
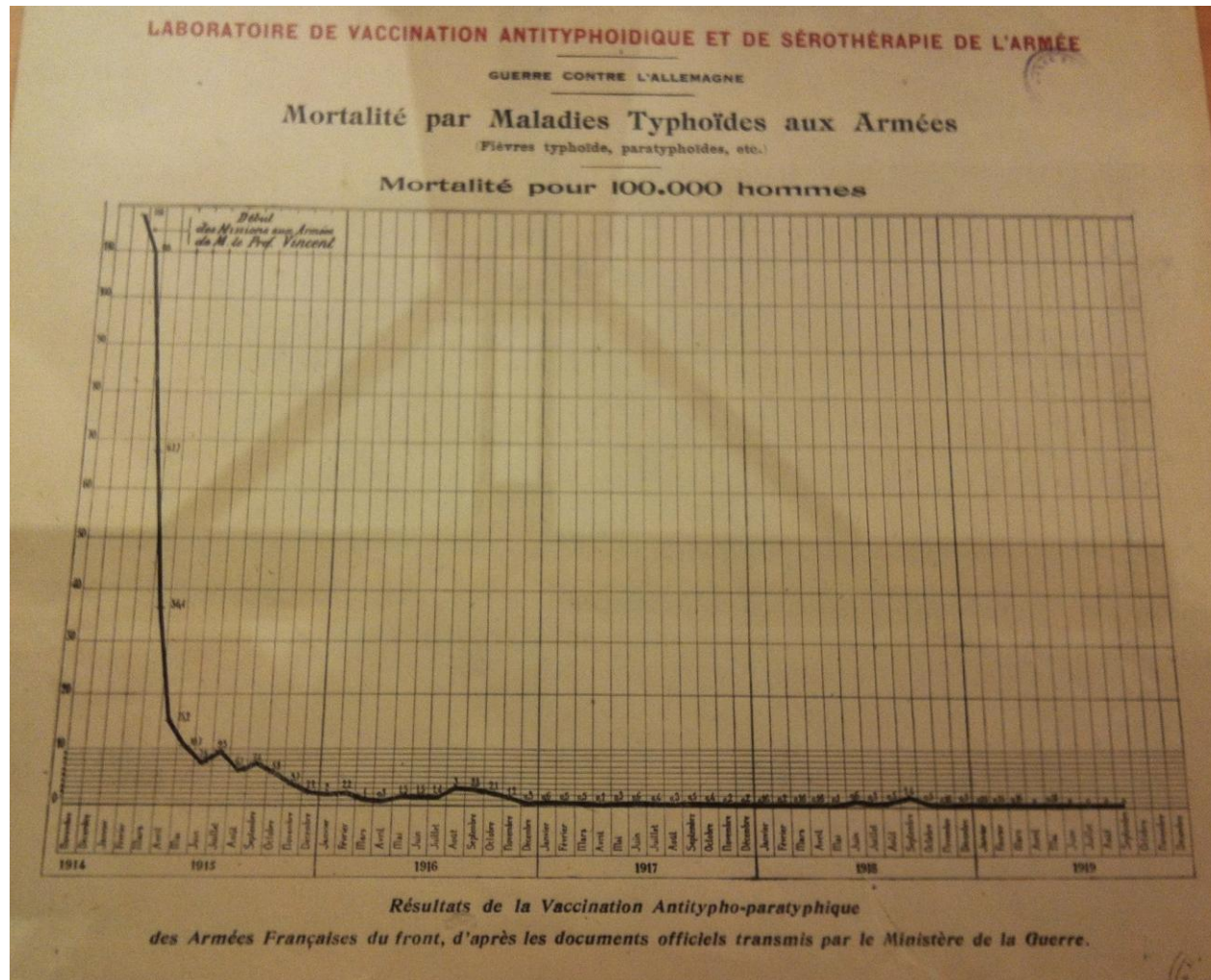
Les grandes victoires : Eradication de la **Variole**:

- **Antiquité – 18^e siècle : variolisation** : née de Chine, rapportée par Thucydide, importée à **Constantinople** racontée par L Hamilton...
- **1796 : Jenner: Vaccination**
 - >>19^e siècle:
 - 1800 : Angleterre >>> Europe (via armées de Napoléon) >>> Amérique
 - Guerre 1870 : **23750 soldats français morts de variole non vaccinés**
versus 297 soldats allemands (vaccinés)
 - >>> 20^e siècle :
 - **1902: obligatoire en France** (1 décès pdt guerre de 1914 – 18)
 - 1959 : campagnes massives OMS >> intensification: 1966
- **1979: Variole éradiquée de la planète :**
 - **Homme = Unique Réservoir du Smallpox Virus**
 - **Arret « définitif » des vaccinations**
 - Relation avec épidémie de Monkeypox?????
- **Seul exemple à ce jour d'éradication totale** : unique réservoir + « obligation »

Les vaccins et la Prévention des maladies infectieuses: **Ce qui marche :**

Les grandes victoires :

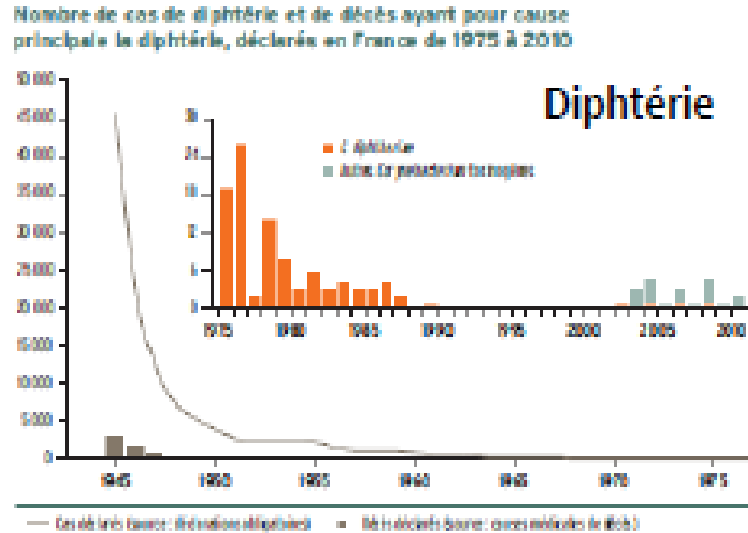
Contrôle de la **Typhoïde**: 1^e guerre mondiale: « obligation vaccinale » sans éradication



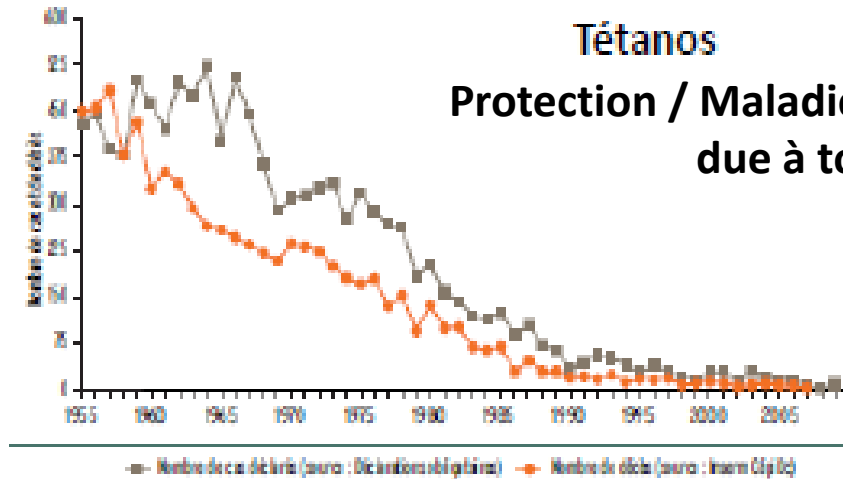
Vaccination antityphoïdique sur un infirmier
au Val-de-Grâce

Les vaccins et la Prévention des maladies infectieuses: **Ce qui marche :** **Les grandes victoires :** Exemples de Maladies contrôlées grâce à la vaccination

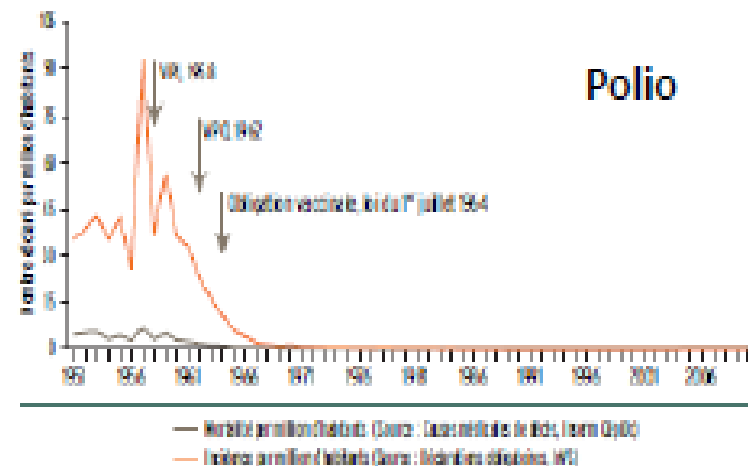
Vaccin anti-Diphtérie
Protection
 / Maladie
 due à toxine
 diphtérique



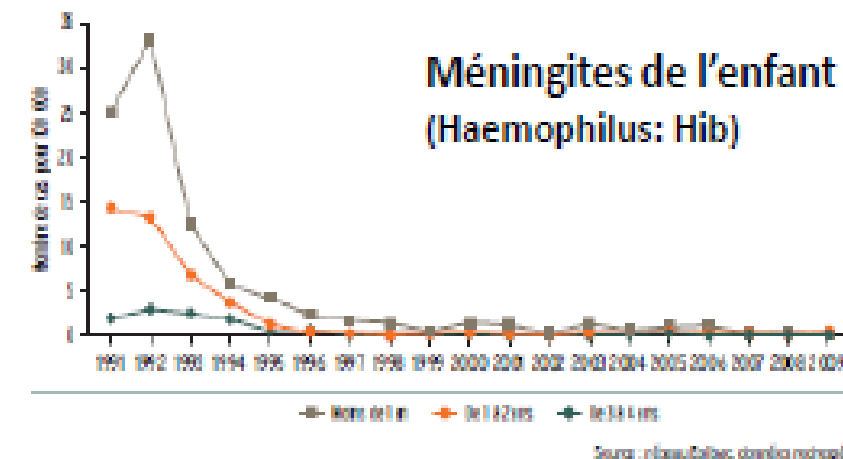
Le tétanos en France, de 1955 à 2009 : morbidité et mortalité



La poliomyélite antérieure aiguë en France, de 1951 à 2010



Méningites à *Haemophilus influenzae* : Incidence chez les enfants de moins de 5 ans, 1991-2009, EpiVac, France métropolitaine



Vaccin
anti-HaemophilusB:
Protection
 / Méningite

Les vaccins et la Prévention des maladies infectieuses: **Ce qui marche :**

Les grandes victoires ***trop méconnues*** : **Vaccination anti-HPV :**

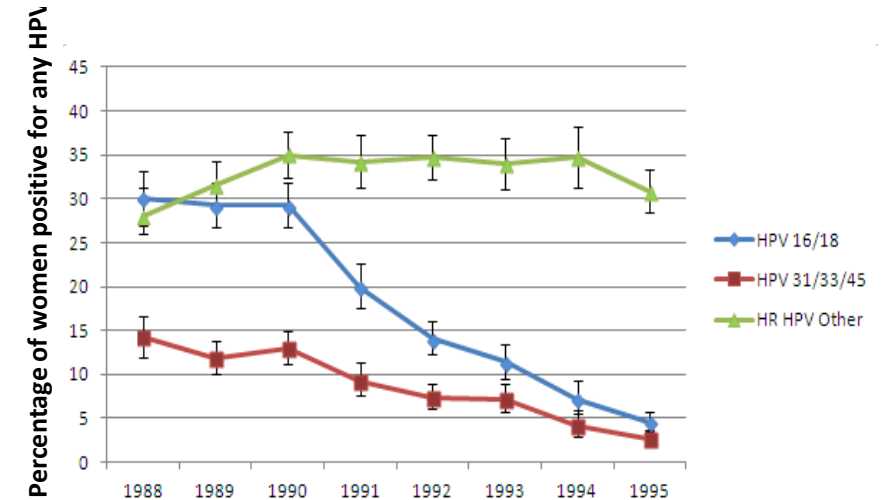
➤ Réduction de la prévalence des HPV vaccinaux en vie réelle :

Reduction in Prevalence from : 1988 to 1995:

HPV 16/18 : 30% to 4.5%

HPV 31/33/45: 14,5% to 2,6%

Kavanagh K et al. Lancet Infect Dis. 2017



➤ Efficacité en vie réelle / Cancers du col de l'utérus

- **2019: Meta-analyse : 60 Millions persons :** Population-level impact and herd effects following the introduction of HPV vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis

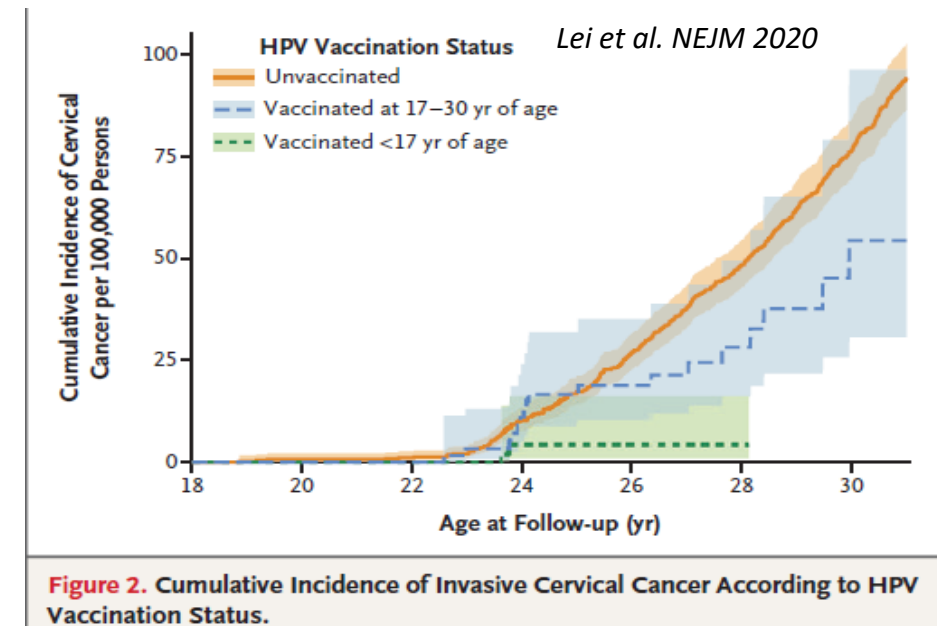
Mélanie Drolet, Élodie Bénard, Norma Pérez, Marc Brisson, on behalf of the HPV Vaccination Impact Study Group

- **2020: Demonstration de l'efficacité / cancer:**

- **Suède: Lei et al :**

= 1^{re} démonstration en vie réelle d'une réduction
des
Cancers du col utérin
par la vaccination

- **UK: M Falcato et al. Lancet 21**



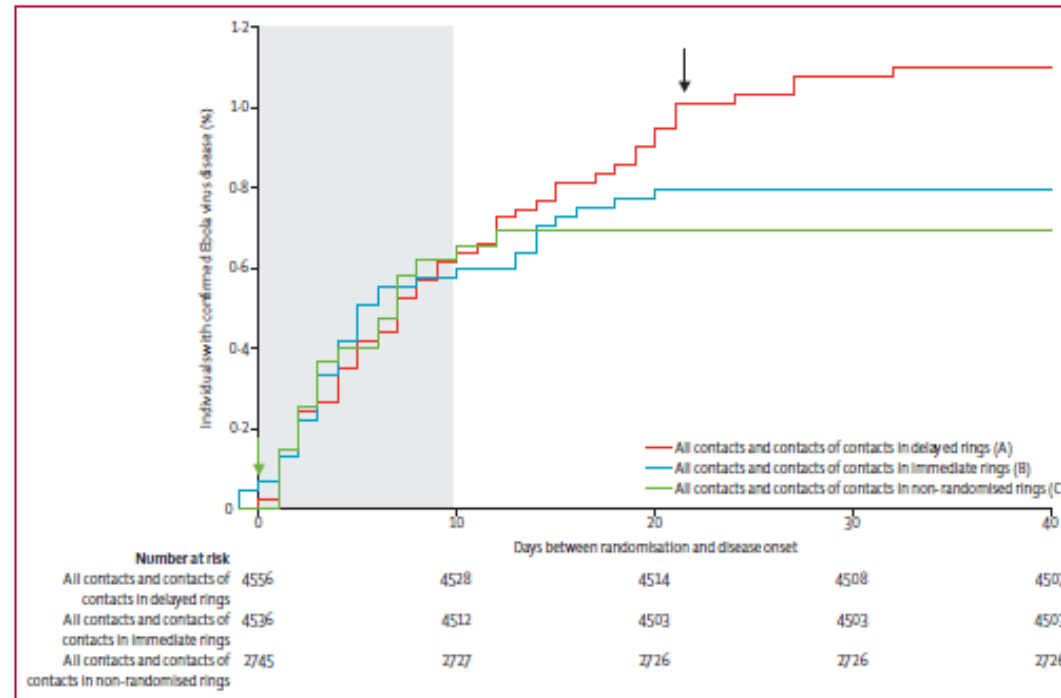
Les vaccins et la Prévention des maladies infectieuses: **Ce qui marche :**

Les grandes victoires : Efficacité des **nouveaux Vaccins vivants à vecteur recombinant : Ebola:**

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!)

Lancet 2017; 389: 505-18

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 Hassmann, Sara Viksmoen Watle, Mandy Kader Kondé, Sakoba Kâté, Souleymane Kone, Eewa Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Thomas Maugé, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, John-Arne Røttingen*, Marie-Paule Kiemy*



Vaccin:
Vecteur VSV recombiné pour
l'enveloppe du virus Ebola

Vaccination en anneau
autour des contacts:

- Immédiate
- Retardée

➤ **97% d'efficacité!**

FIRST VACCINE AGAINST DEADLY EBOLA VIRUS WINS APPROVAL

The shot has already been given to hundreds of thousands of people in ongoing Africa outbreak.



An Ebola vaccine has been approved by the European Medicines Agency.



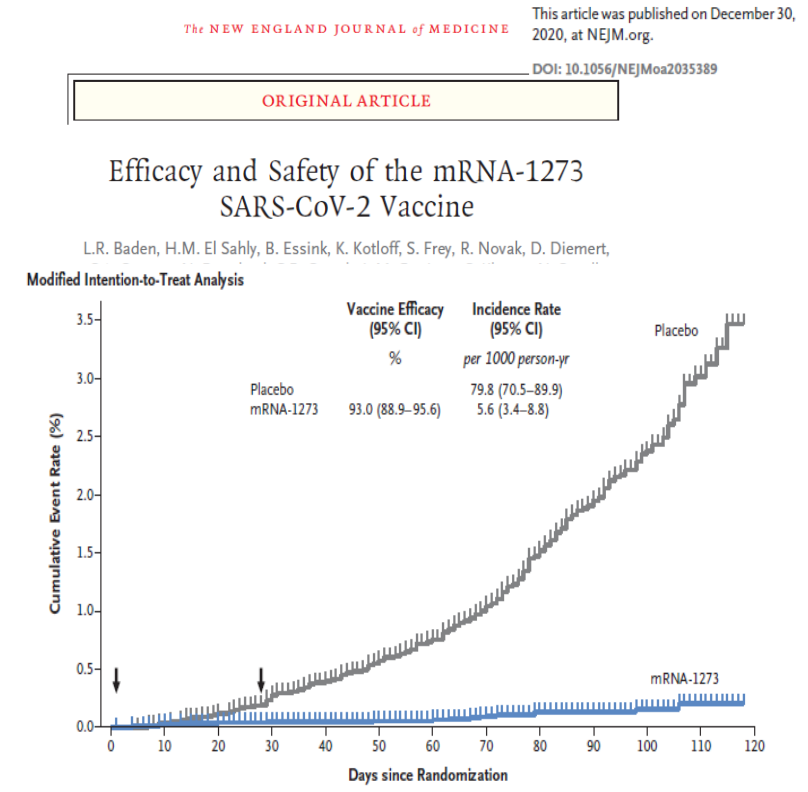
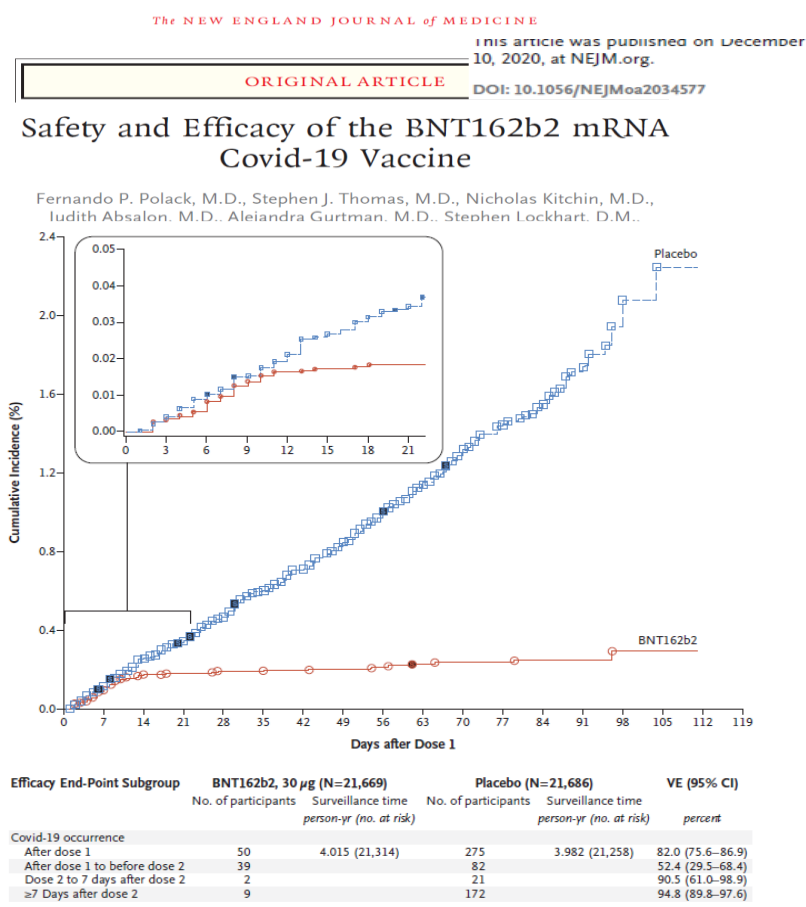
1^{er} approved anti-Ebola vaccine

'Make Ebola a thing of the past'

Les vaccins et la Prévention des maladies infectieuses: Ce qui marche :

Les grandes victoires : Prévention de la maladie par les nouveaux vaccins à ARNm anti-Covid19:

➤ 2020: Essais de phase 3: Vaccins anti-Covid-19: codant pour la protéine S du SARS-CoV2 :



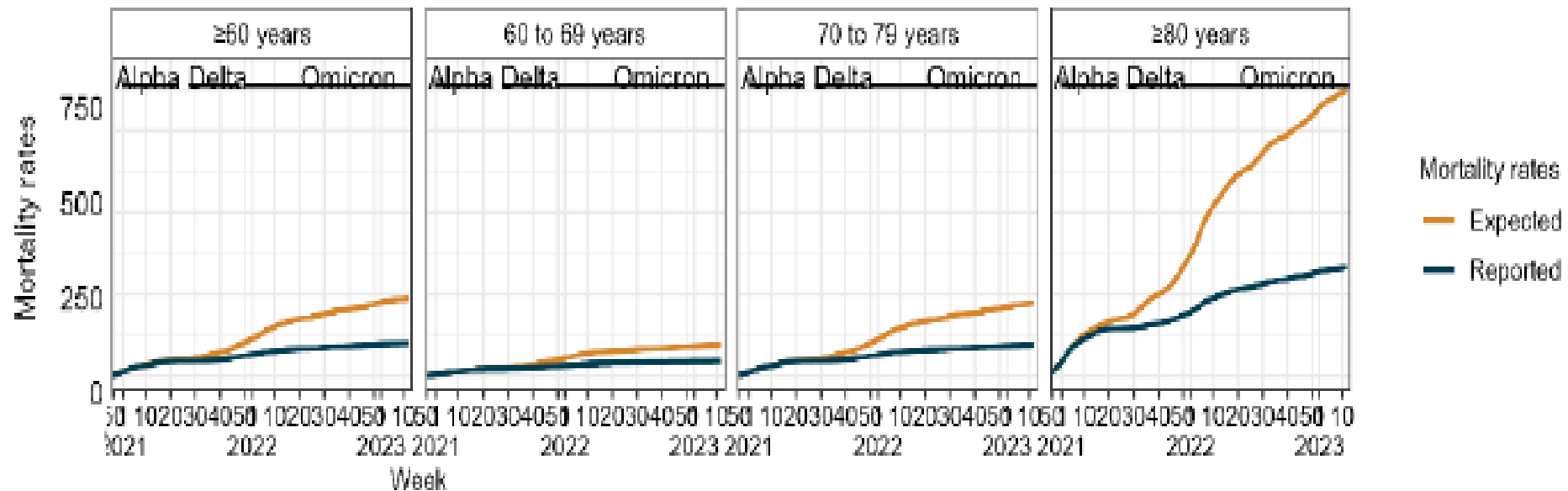
➤ Efficacité d'environ 95% = Prévention des formes symptomatiques de la Covid-19

Les vaccins et la Prévention des maladies infectieuses: **Ce qui marche :**

Les grandes victoires : **Vaccins anti-Covid-19 et réduction de la mortalité**

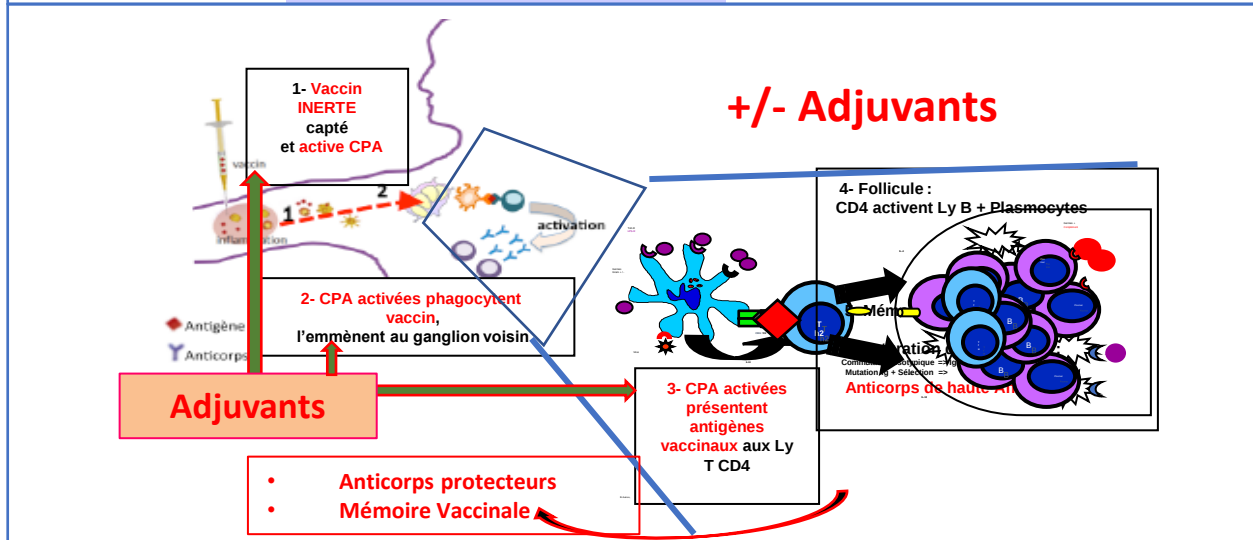
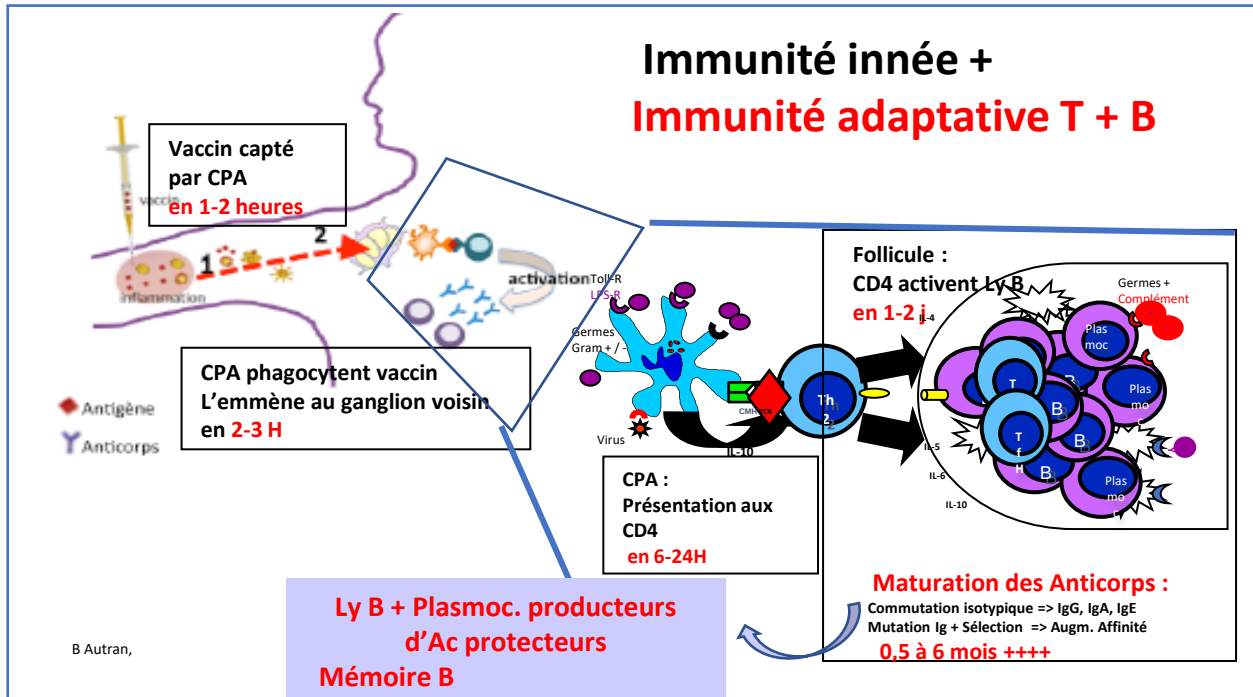
- **Estimated number of lives directly saved by COVID-19 vaccination programs in the WHO European Region, December 2020 to March 2023** : The WHO European Respiratory Surveillance Network <https://doi.org/10.1101/2024.01.12.24301206>

- 34 pays, régions : N de vies sauvées / age , dose de vaccin, variant :



- **Vaccins: 57% de reduction de mortalité** (15%-75%): = **1.1 ~1.4 million vies sauvées de 25 ans et plus** (0.7 à 2.6 million):
 - 96% des vies sauvées = ≥60 ans; 52% = ≥80 ans;
 - 51% des vies sauvées avec 1er rappel
 - 67% des vies sauvées pdt période Omicron.

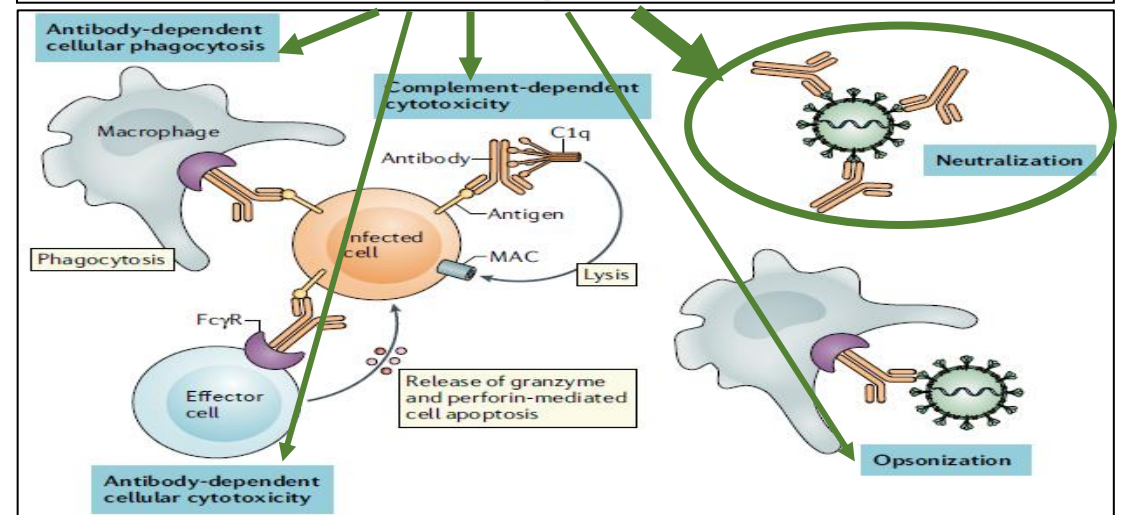
Vaccins : Comment ça marche ?



Rôle protecteur des Anticorps pour la prévention

	Infection	Effets passifs des anticorps
Toxines bactériennes	Tétanos	Prophylaxie post exposition - Mère
	Diphtérie	Ac passifs protègent intoxication
	Coqueluche	Ac maternels - Ac protègent pathologie
Bactéries encapsulées	<i>H Influenzae</i>	Effet protecteur chez enfants
	Rougeole	Ac protègent contre infection et transmission
Virus	Rage	Ac utilisés en association avec vaccin
	Variole	Ac protègent des complications du vaccin
	Hépatite A	Prophylaxie post exposition
	Hépatite B	Prophylaxie chez transplantés hépatiques

d'après Lambert PH et al, *Nature Medicine*, 2011; 11(4): 554-62



Vaccins : Comment ça marche ?

- Efficacité des vaccins avec **adjuvants** à base de sels d'aluminium (avant et après introduction de la vaccination aux USA)

Maladie Vaccins avec adjuvants à base d'Aluminium	Morbidité annuelle pré-vaccinale	Morbidité 2002	Pourcentage de réduction
Variole	48 164	0	100
Diphtérie	175 885	1	> 99
Coqueluche	147 271	8 298	94
Tétanos	1314	22	98
Poliomyélite (paralytique) <i>(si inactivé)</i>	16 316	0	100
Rougeole	503 282	37	> 99
Oreillons	152 209	238	> 99
Rubéole	47 745	14	> 99
Rubéole congénitale	823	3	> 99
<i>Haemophilus influenzae b</i> et non typés (< 5 ans)	20 000	167	> 99

Vaccins : Comment ça marche ?

Anticorps et Corrélats de protection vaccinale : parfois mais pas toujours!

Exemples utilisés dans les études d'immunogénicité vaccinale

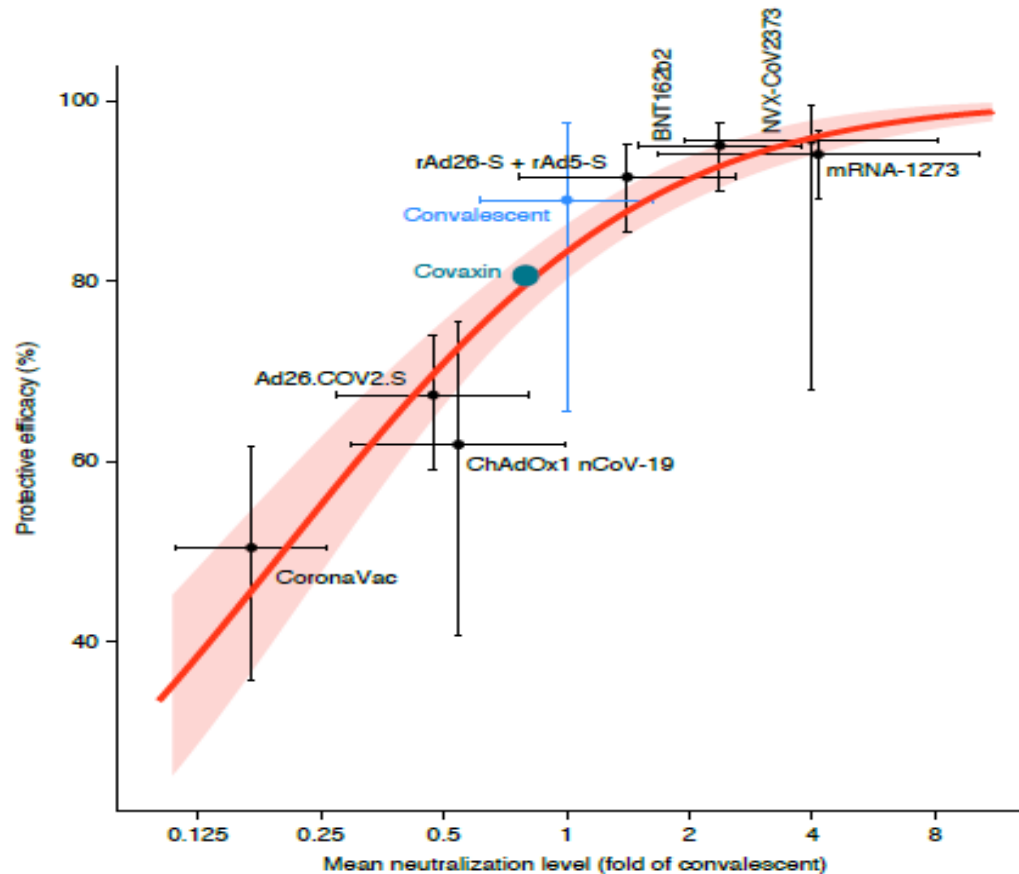
Antigène	Titre anticorps retenu comme corrélé avec une protection	
Diphtérie	≥ 0,01 IU/ml (court terme) ≥ 0,1 IU/ml (long terme)	Corrélat <i>établi</i>
Tétanos	≥ 0,01 IU/ml (court terme) ≥ 0,1 IU/ml (long terme)	Corrélat <i>établi</i>
Poliomyélite 1, 2, 3	≥ 8 (1/dilution)	Corrélat <i>établi</i>
PRP (Hib)	≥ 0,15 µg/ml (court terme) ≥ 1µg/ml (long terme)	Corrélat <i>établi</i>
Hépatite B	≥ 10 IU/ml ≥ 100 IU/ml	Corrélat <i>établi</i>
PT, FHA (Pertussis)	Multiplication du titre AC d'au moins 4 entre le taux de base et la fin de primovaccination	Corrélat <i>accepté</i>
Rougeole	≥ 300 mIU/ml Titres AC neutralisants ≥ 120 mIU/ml	Corrélat <i>accepté</i> ≥ 120 mIU/ml
Oreillons	≥ 500 U/ml en ELISA ? ou Neutralisation ≥ 60 I/dil ??	Corrélat non défini
Rubéole	≥ 10 mIU/ml	Corrélat <i>accepté</i>
Varicelle	≥ 300 mIU/ml ≥ 4 I/dil (FAMA)	Corrélat <i>accepté</i> ≥ 1/64 dilution ≥ 5 IU/ml

Vaccins comment ça marche ?

Corrélat de protection et vaccins à ARNm anti-COVID19 : Oui mais

➤ Anticorps neutralisants : corrélés à protection / maladie : 1^e vague :

(Khouri S, Nat.Med. 21)



➤ Mais perte des corrélats contre les variants

Vaccins : Comment ça marche ? Mémoire vaccinale : Ex: variole : vaccin vivant

✓ Ce que l'on savait avant l'arrêt des vaccinations anti-varioliques :

- Vaccination / vaccin vivant atténué
 - Primo-vaccination : 1 an,
 - Rappels : 11 & 21 ans + foyers
- Immunité protectrice :
 - Anticorps neutralisants :
 - 8 - 10 j après Primo-vaccination;
 - ≤ 7 j après rappels
 - Immunité cellulaire :
 - 2 j après primo-vaccination
> T CD4 + CD8
- Protection : > 80% : depuis primo-vaccination
- **Durée** : +/- 20 ans jusqu'en 1977-78 ???

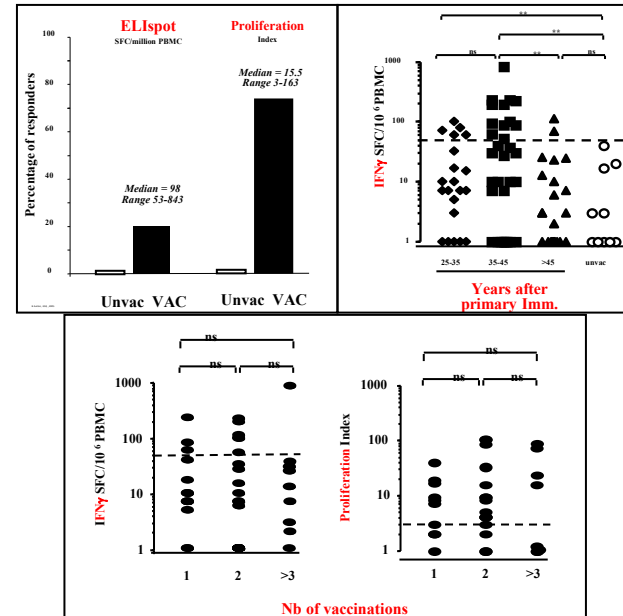
➤ 2003 : Revaccination des PFS ? Quid de la mémoire / variole ?:

- Etude : 450 volontaires vaccinés depuis > 25 ans vs 10 jeunes non vaccinés < 25 ans

Distinct Time Effects of Vaccination on Long-Term Proliferative and IFN- γ -producing T Cell Memory to Smallpox in Humans

Behazine Combadiere,¹ Alexandre Boissonnas,¹ Guislaine Carcelain, Evelyne Lefranc,¹ Assia Samri,¹ François Bricaire,² Patrice Debre,¹ and Brigitte Autran¹

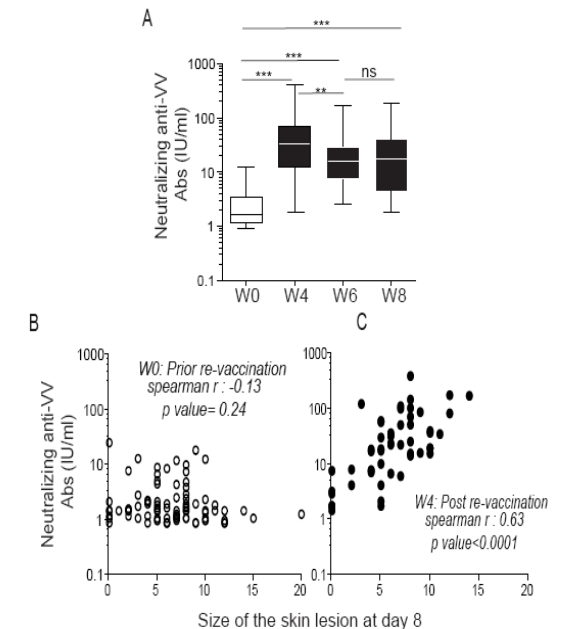
J. Exp. Med. © The Rockefeller University Press • (Volume 199, Number 11, June 7, 2004 1585–1593)



Control of vaccinia virus skin lesions by long-term-maintained IFN- γ +TNF- α + effector/memory CD4⁺ lymphocytes in humans

Bénédicte Puissant-Lubrano,^{1,2} Philippe Bossi,³ Frederick Gay,³ Jean-Marc Crance,⁴ Olivia Bonduelle,^{1,2} Daniel Garin,⁴ François Bricaire,³ Brigitte Autran,^{1,2,5} and Behazine Combadiere^{1,2,6}

The Journal of Clinical Investigation <http://www.jci.org> Volume 120 Number 5 May 2010



➤ Conclusions 2004:

- **Persistance d'une mémoire vaccinale (T + B) > 50 ans sans rappels = probablement protectrice (?)**
- **Rappels => amplifient les réponses x 5-10 ans**

Review Article: Efficacy and Duration of Immunity after Yellow Fever Vaccination: Systematic Review on the Need for a Booster Every 10 Years

Am. J. Trop. Med. Hyg., 89(3), 2013,

Eduardo Gotuzzo, Sergio Yactayo, and Erika Córdova*

Duration of immunity after vaccination with yellow fever vaccine*

Reference	Sample size	Population	Vaccine/method	Time since last immunization	Results
Groot and Riberiro ⁸	108	Residents of Pouso Alegre, Brazil, where YF was not endemic	FNV/ intracerebral technique in weanling mice	17 years	76% had readily demonstrable neutralizing antibody to the FNV strain of YF virus (21% were partially positive)
Rosenzweig and others ¹¹	24	Retiring Marine and Navy personnel	YF 17D/ neutralization test in suckling mice	16–19 years	100% had neutralizing antibodies. Mean LNI in group III = 2.6 (range = 16–19 years)
Poland and others ⁹	149	Veterans of Second World War	YF 17 D, YF FNV/ PRNT (titer = 2) and mouse protection test	30–35 years	Neutralizing antibody persisted for > 30 years in 80.6% of veterans who had presumably been vaccinated
Reinhardt and others ⁶	17	Healthy persons in Germany	YF 17 D/PRNT cutoff NT = 1:10	10 years	All 5 revaccinees had persistent neutralizing antibody before revaccination; mean titer = 1:72
Niedrig and others ¹²	209	Healthy persons in Berlin	YF 17 D/PRNT cut-off NT 1:10	≤ 38 years	NT titer > 1:10 decreases from 94% significant; positive results in the first year to 74.5% after 10 years
Gómez and Ocazionez ⁷	216	100 persons with documented vaccine and 116 that reported to have been YF vaccinated during a YF outbreak	YF17 D/75% PRNT	3 months–24 years	YF-NT titers > 1:10 were found in 90% of persons with documented vaccination. In residents in a YF-endemic area, YF NT titers > 1:10 were found in 92.6% of adults and 69% of children; after ≥ 4 years of vaccination, 31.6%

Vaccins inactivés et sous-unitaires : / HAV et HBV

HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS
2017, VOL. 13, NO. 5, 972–980
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1274473>



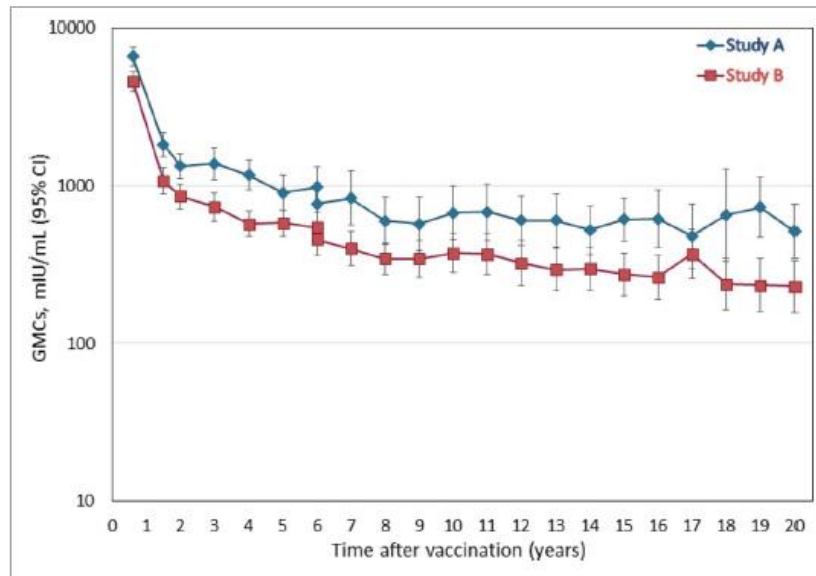
RESEARCH PAPER

OPEN ACCESS

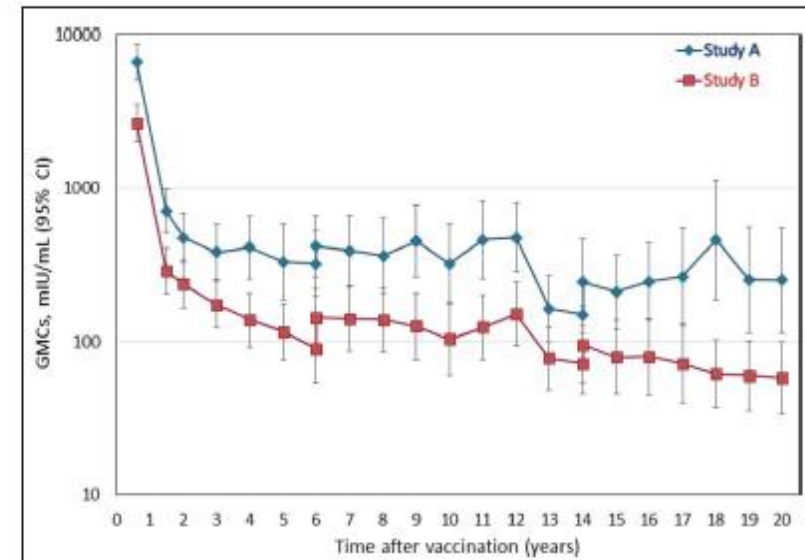
Persistence of antibodies 20 y after vaccination with a combined hepatitis A and B vaccine

Pierre Van Damme^a, Geert Leroux-Roels^b, P. Suryakiran^c, Nicolas Folschweiller^d, and Olivier Van Der Meeren^d

^aCentre for the Evaluation of Vaccination, Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ^bCenter for Vaccinology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ^cGSK Pharmaceuticals, Mumbai, India; ^dGSK Vaccines, Wavre, Belgium



Anti-HAV antibody geometric mean concentration at each yearly follow-up point during the 20 y follow-up period (LT-ATP cohort for



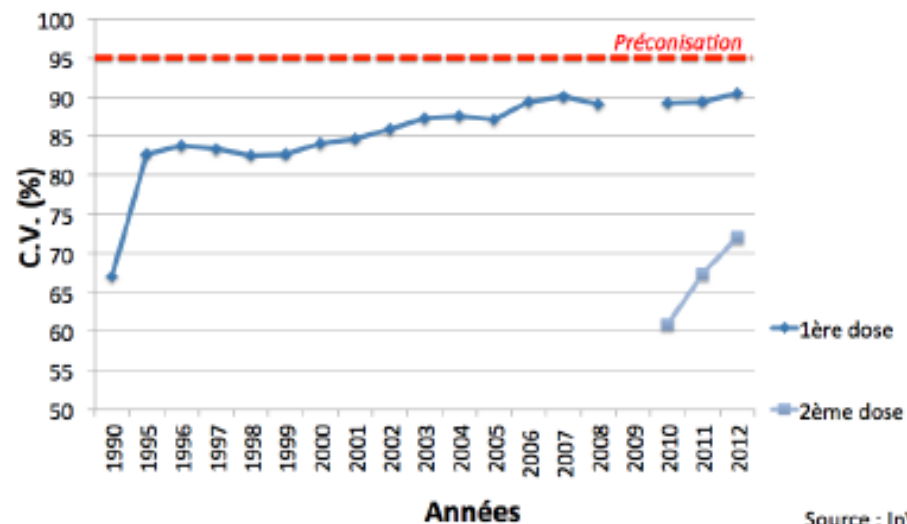
Anti-HBs antibody geometric mean concentration at each yearly follow-up point during the 20 y follow-up period (LT-ATP cohort for immunogenicity).

Vaccins : ce qui marche et ce qui ne marche pas

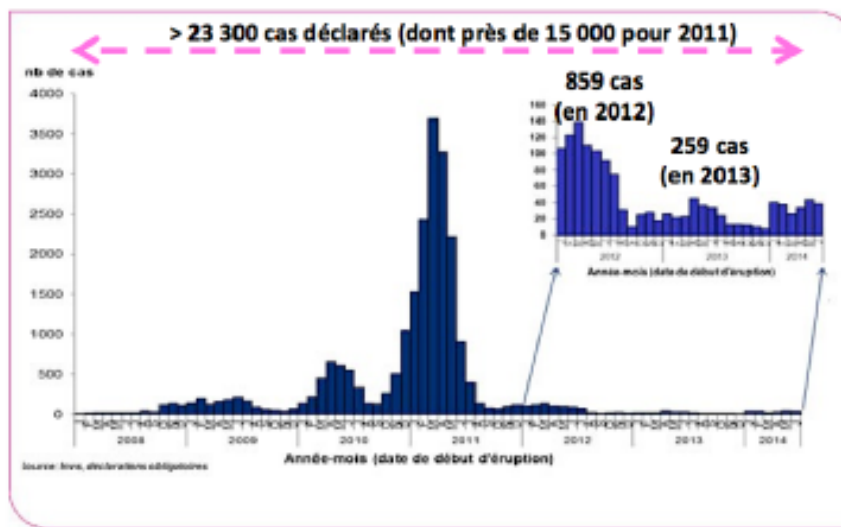
- **Ce qui marche bien:**
 - **Prévention des maladies infectieuses: les grandes victoires** : Eradication versus contrôle des maladies infectieuses
 - Vaccins vivants : Eradication de la Variole: obligation vaccinale & réservoir purement humain
 - Vaccins inactivés : Contrôle de la Typhoïde: 1st WWR: « obligation vaccinale » mais pas d'éradication
 - Réduction & contrôle des maladies à prévention vaccinale: Diphtérie tétanos Polio Ebola, Covid-19
 - **Comment ca marche?**
 - Immunité vaccinale (Anticorps, Adjuvants, Mémoire, rappels) versus Caractéristiques du pathogène (Bulus, réplication, durée d'incubation)
- **Ce qui marche, Oui mais:**
 - R_0 élevé : Ex: Rougeole : comment atteindre les >95% de CV ?
 - Immunité muqueuse et immunisation locale :
 - vaccin Polio Atténué versus Inactivé
 - Covid-19 (et grippe): protection vaccinale des formes symptomatiques > infection & transmission
 - Variants viraux: mémoire et empreinte immunitaire?
 - Immunosénescence
- **Ce qui ne marche pas bien:** Ex: BCG & Tuberculose; Paludisme : **Evasion** Immune
- **Ce qui ne marche Pas du tout:** Ex: VIH

Vaccins : Ce qui marche: « **Oui mais** » :

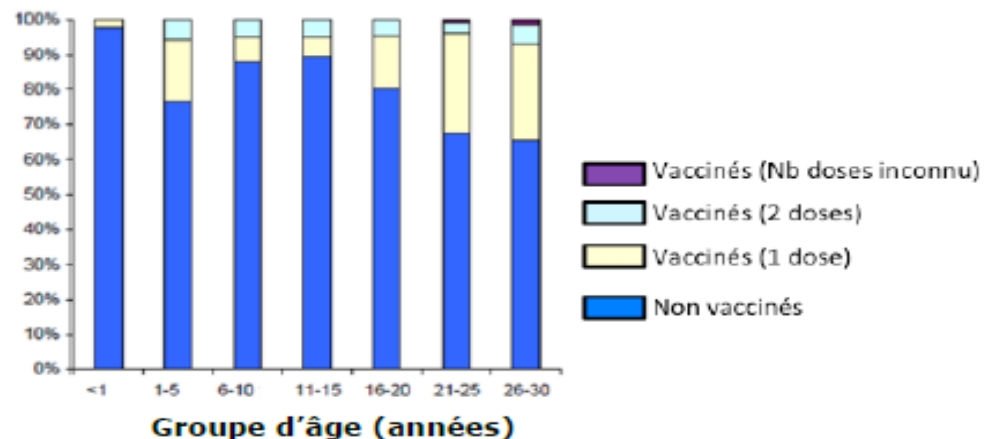
Face à un **R0 élevé**: **Ex rougeole** : comment atteindre les >95% de CV avec la 2^e dose ?



Evolution de la couverture vaccinale (CV) de la rougeole à 24 mois, entre 1990 et 2012, en France.
(Source : InVS)



Cas de rougeole par mois en France :
Déclaration obligatoire, Janv. 2008 – Déc. 2012
(Source : InVS)



➡ **Obligation vaccinale (?)**



Vaccins ce qui marche :

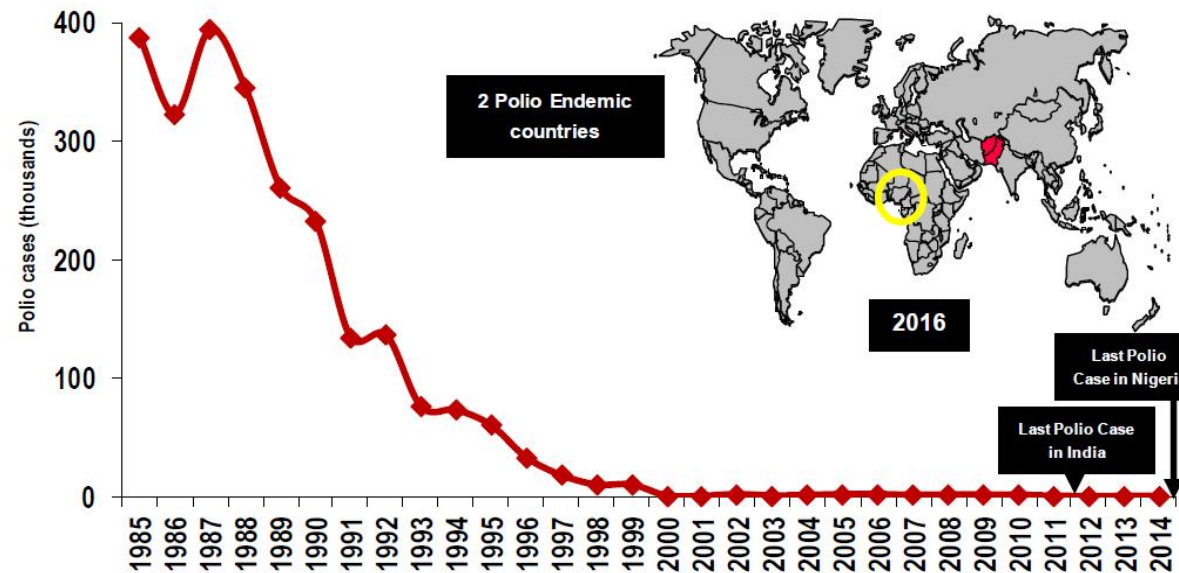
Immunité muqueuse vs systémique: Ex: POLIO :



Attribute	"Ideal Vaccine"	OPV	IPV
Route of administration	Non-injection	Oral	IM injection
Thermo stability	Heat and freeze stable	Heat sensitive	Heat and freeze sensitive
Humoral immunogenicity	Good	Good	Good
Intestinal immunogenicity	Good	Good	Poor
Cost	<\$0.10/dose (similar to current OPV cost)	~ \$0.15/dose (UNICEF prices \$0.10-\$0.20)	~ \$1/dose

Indication	Endémie	V éradiqué
Safety	No safety issues	VAPP, VDPVs
Schedule/duration of protection	1 dose	Multiple doses
Method of administration	Routine immunization and SIAs	Routine immunization and SIAs
Waste management	No risk	No risk
Cold storage space	Small	Small (<5-7% of total volume)

Wild Poliovirus Eradication: 1988-2016



The POLIO Global Eradication Initiative

POLIO GLOBAL ERADICATION INITIATIVE



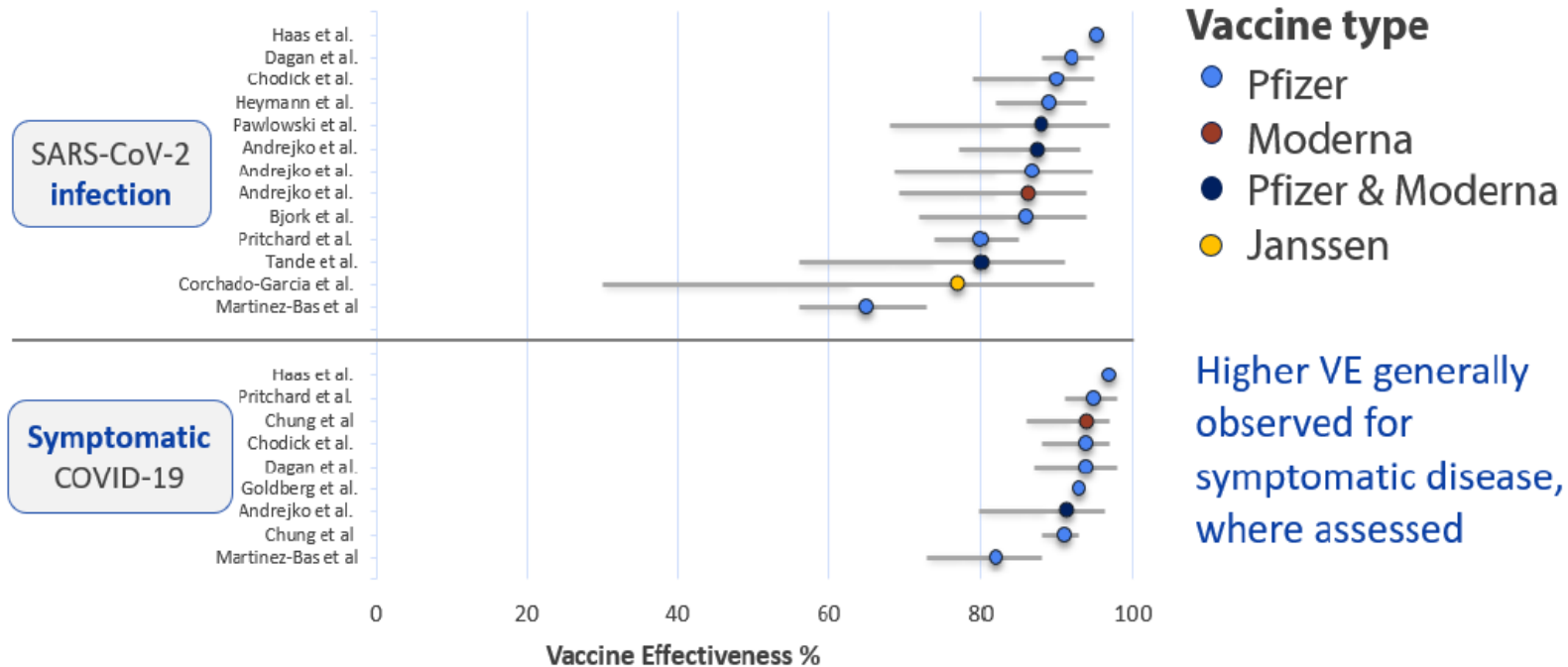
BILL & MELINDA GATES foundation

EVERY LAST CHILD

Vaccins anti-COVID19 : **Oui mais**

Efficacité en vie réelle / infection moins bonne que /maladie

“Real world” vaccine effectiveness: VE in fully vaccinated adult population



Vaccine type

- Pfizer
- Moderna
- Pfizer & Moderna
- Janssen

Higher VE generally observed for symptomatic disease, where assessed

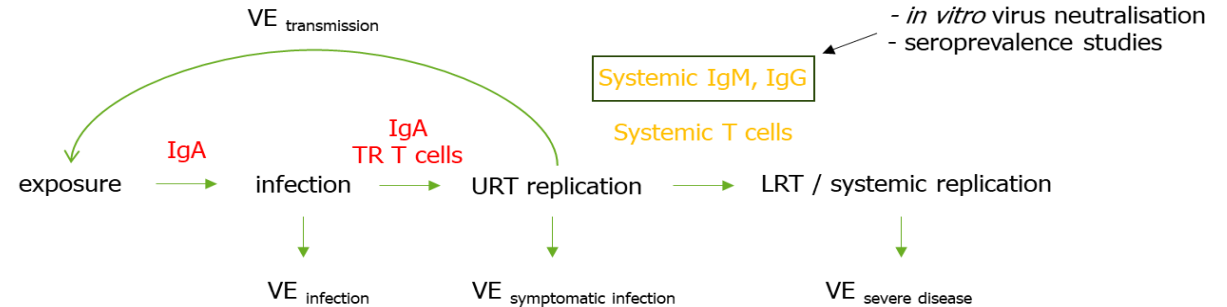
Fully vaccinated against COVID-19: ≥2 weeks after receipt of 2nd dose in a 2-dose series (Pfizer and Moderna)
or ≥2 weeks after receipt of the single dose of the Janssen vaccine

Vaccins ce qui ne marche pas très bien?

COVID-19 : Immunité systémique vs muqueuse

➤ **Avantage de l'immunité Hybride:** vaccins + infection:

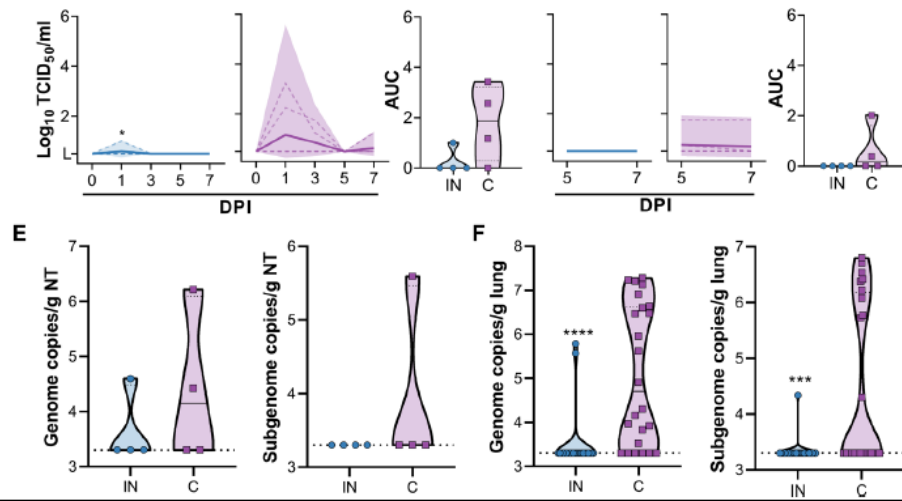
- Induction d'IgA
- Accroît protection / infection



➤ **Avantages de la voie muqueuse** pour vaccins anti-Covid-19 du futur ?

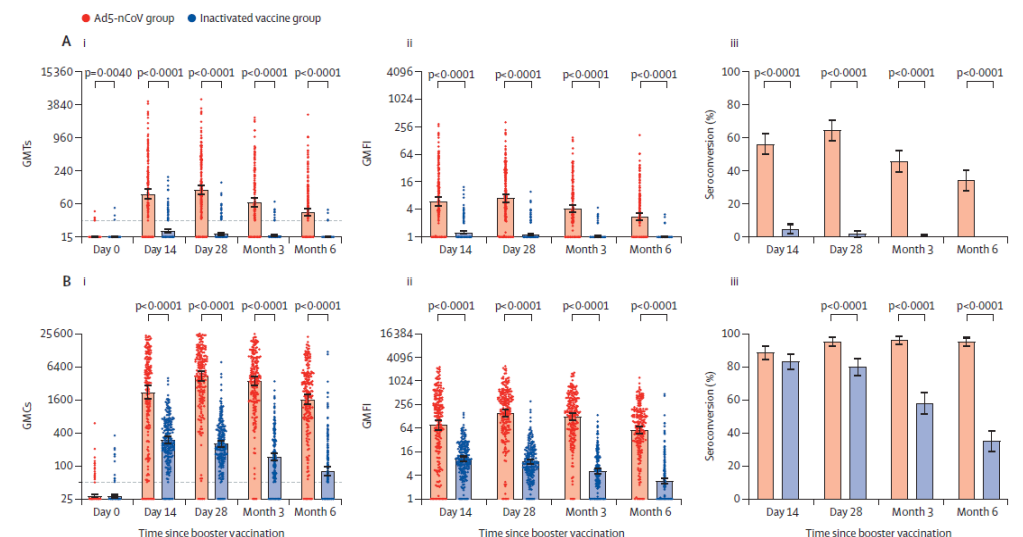
Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical model

N van Doremalen et al. Sc. Transl. Med. 2021



Heterologous boost with an aerosolised Ad5-nCoV after two-dose inactivated COVID-19 vaccines : a phase 3 trial

XJ Li et al. Lancet ID 2023



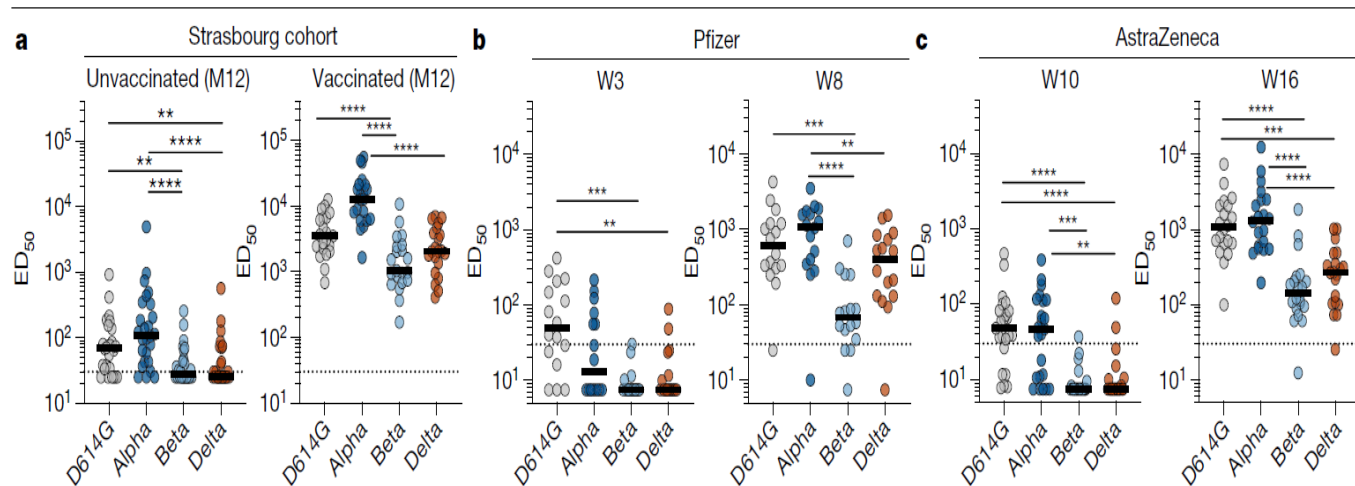
Vaccins : Ce qui marche: « **Oui mais** » :

Problématique des **variants**:

Ex COVID-19: comment maintenir une efficacité protectrice / **Variants** ?

➤ **Perte d'Efficacité Vaccinale face aux Variants d'échappement**

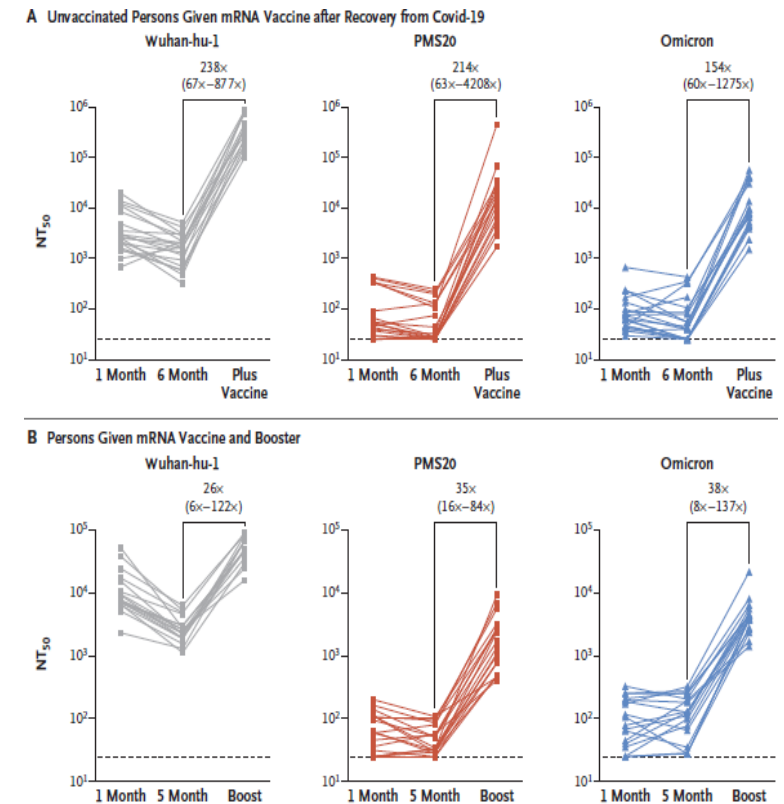
D Planas et al. Nature 2021



➤ **Activité Neutralisante des sérums de vaccinés (Pfizer et AZ):**

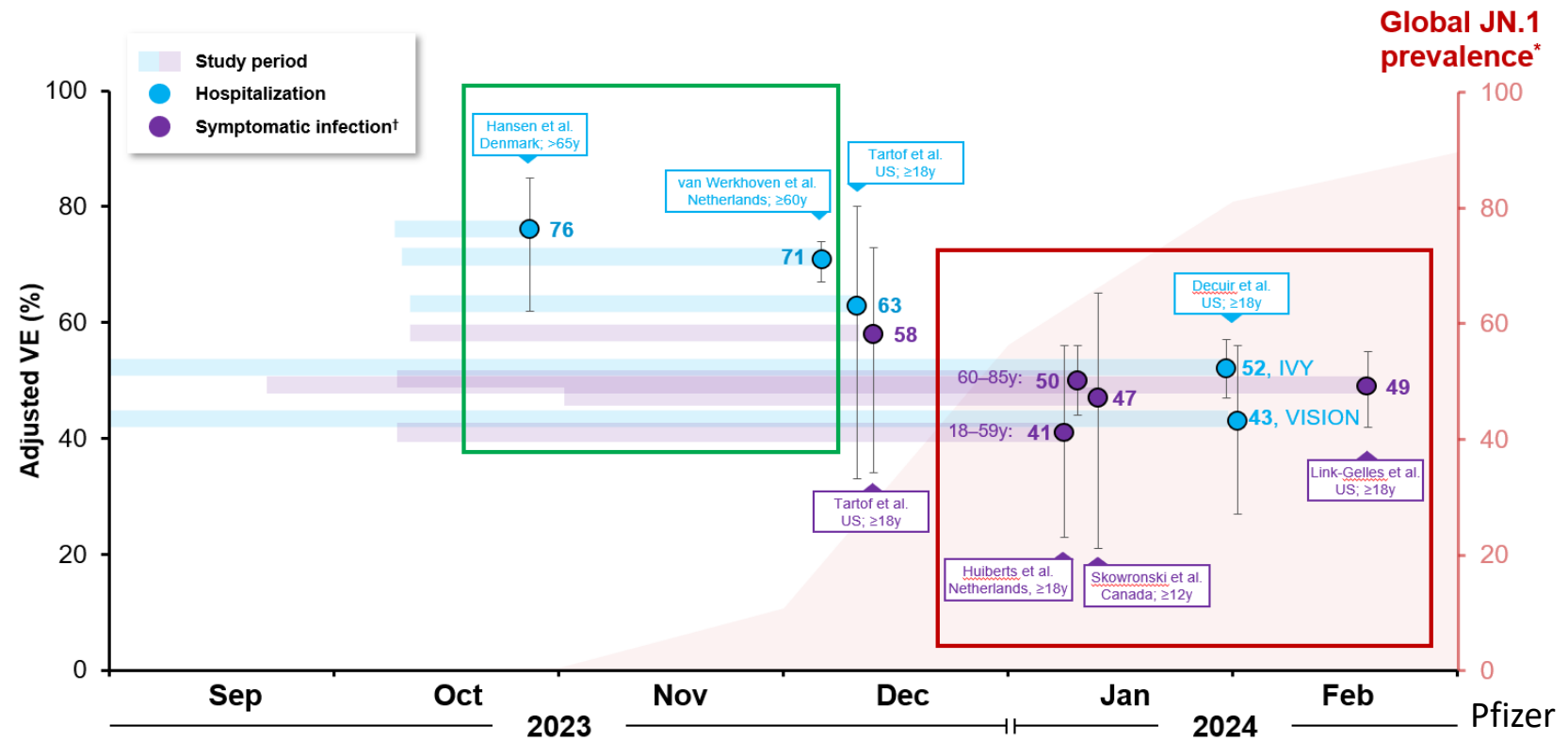
- **Conservée / Alpha ,**
- **Intermediaire / Delta,**
- **1 log Diminuée / Beta**

➤ **Bénéfice du Rappel / Omicron**



Vaccins : Ce qui marche: « **Oui mais** » :
Ex COVID-19: effets transitoires des rappels / Variants

➤ **Efficacité des rappels 2023 Vaccins / adaptés à Omicron (XBB.1.5) :**



➤ **Initialement Robuste mais Decroit pdt hiver 2023/2024 face au variant JN1**

VE, vaccine effectiveness

*Historical data from: <https://cov-spectrum.org>. Accessed 2024 March 14. † Includes outcomes such as symptomatic infections, outpatient visits, and infections that were almost all symptomatic.

Hansen CH et al. [Lancet Infect Dis](#) 2024;24:e73-4; van Werkhoven CH et al. [Euro Surveill](#) 2024;29:pii=2300703; Tartof SY et al. [medRxiv](#) 2024; DeCuir J et al. [MMWR](#) 2024;73:180–188; Huiberts AJ et al. [Euro Surveill](#) 2024;29:pii=2400109; Skowronski DM et al. [Euro Surveill](#) 2024;29:pii=2400076; Link-Gelles R et al. [MMWR](#) 2024;73:77-83 and updated at [ACIP](#)

Vaccins : Ce qui marche: « **Oui mais** » :

Rappels multiples, hétérologues et « **empreinte immunologique** » (péché antigénique originel)

Ex: Grippe

Perspective

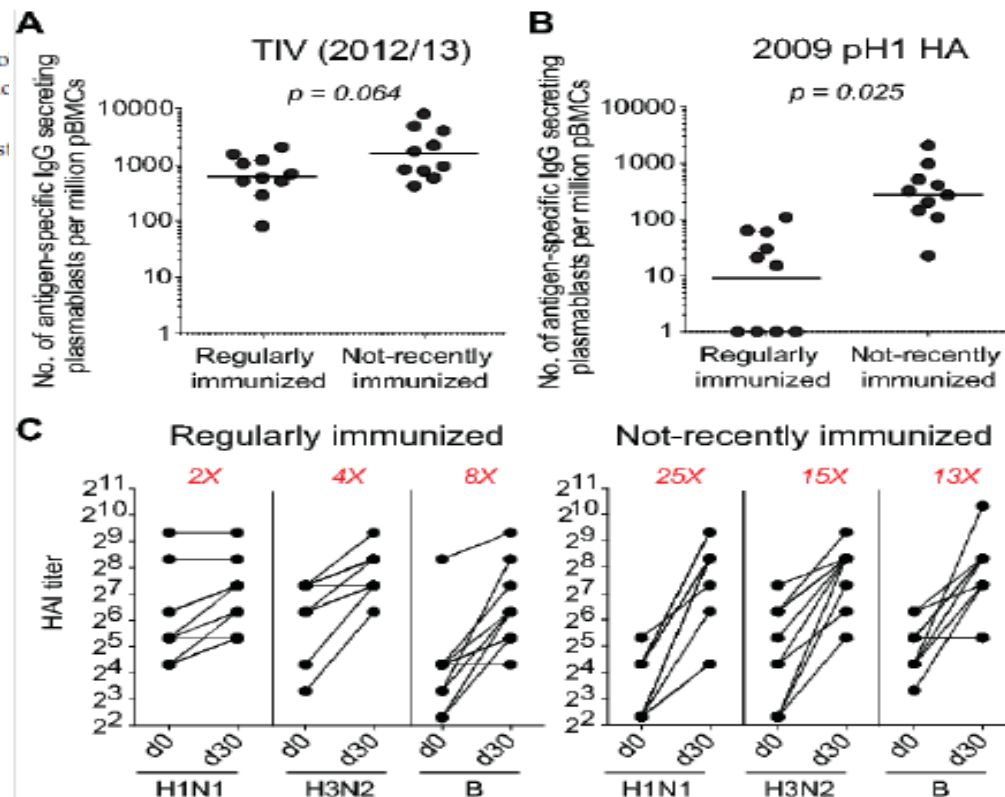
Immunizing the Immune: Can We Overcome Influenza's Most Formidable Challenge?

Vaccines 2018, 6, 68

Ali H. Ellebedy

Division of Immuno
Medicine, 660 S. Euc

Received: 17 August



=> Vaccins saisonniers anti-grippe doivent-ils être répétés chaque année?

⇒ Adaptation aux nouveaux variants

⇒ Epuisement relatif

⇒ Mais persistance de l'effet Rappel

Vaccins : Ce qui marche: « Oui mais » : Immunosénescence

Ex: Covid-19

Impact of vaccination against severe COVID-19 in the French population aged 50 years and above: a retrospective population-based study

Laetitia Tan-Lhernould¹, Cynthia Tamandjou¹, Guilhem Deschamps², Johnny Platon², Cécile Sommen², Fanny Chereau¹, Isabelle Parent du Châtelet¹, Simon Cauchemez³, Sophie Vaux^{1†} and Juliette Paireau^{1,3*}

BMC Medicine (2023) 21:426 <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03119-8>

➤ % d'évènements (estimés) évités / la vaccination de 2020 (semaine 53) à 2022 (semaine 9)

	50-59	60-69	70-79	80+	Tous ages
Hospitalisations:	62%	61,5%	66,5%	60,5%	63,2%
ICU	67,3%	68,9%	70,2%	66,6%	68,7%
Décès	67,3%	67,3%	67,3%	59,5%	62,7%

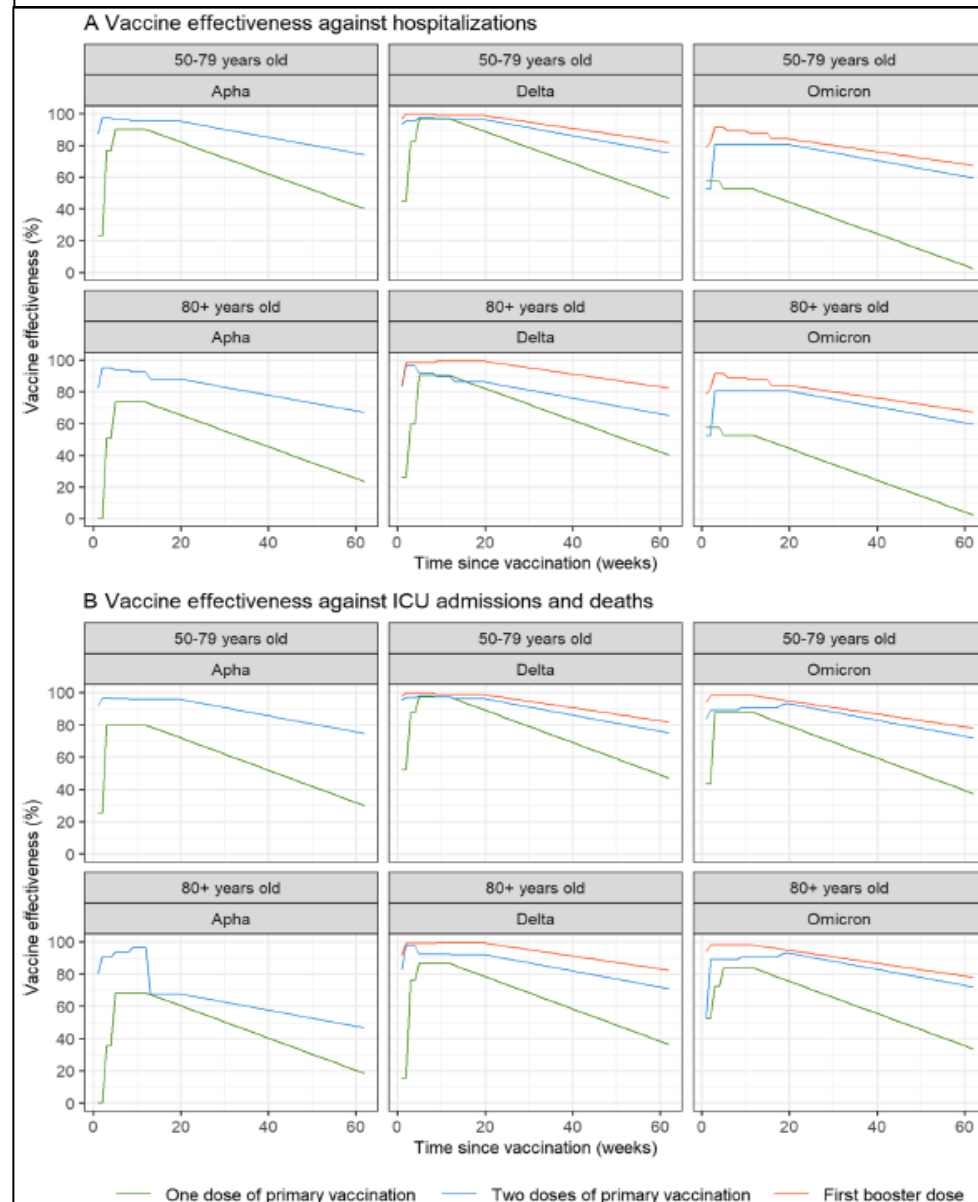
➤ N décès évités :

5852 (2285–6853) chez 50–59,
16,837 (6568–19,473) chez 60–69,
32,136 (13,651–36,758) chez 70–79,
70,551 (31,288–88,953) chez **≥ 80** .

➤ Bénéfices des vaccins après 80 ans malgré une immunogénicité + faible

➤ Intérêt des rappels

- Efficacité vaccinale en vie réelle chez les > 50 ans :
- contre les variants alpha, delta et omicron
 - après 1, 2 ou 3 injections
 - sur 60 mois



Vaccins : ce qui marche et ce qui ne marche pas

- **Ce qui marche bien:**
 - **Prévention des maladies infectieuses: les grandes victoires** : Eradication versus contrôle des maladies infectieuses
 - Vaccins vivants : Eradication de la Variole: obligation vaccinale & réservoir purement humain
 - Vaccins inactivés : Contrôle de la Typhoïde: 1st WWR: « obligation vaccinale » mais pas d'éradication
 - Réduction & contrôle des maladies à prévention vaccinale: Diphtérie tétanos Polio Ebola, Covid-19
 - **Comment ca marche?**
 - Immunité vaccinale (Anticorps, Adjuvants, Mémoire, rappels) versus Caractéristiques du pathogène (Bulus, réplication, durée d'incubation)
- **Ce qui marche, Oui mais:**
 - R_0 élevé : Ex: Rougeole : comment atteindre les >95% de CV ?
 - Immunité muqueuse et immunisation locale :
 - vaccin Polio Atténué versus Inactivé
 - Covid-19 (et grippe): protection vaccinale des formes symptomatiques > infection & transmission
 - Variants viraux: mémoire et empreinte immunitaire?
 - Immunosénescence
- **Ce qui ne marche pas bien:** Ex: BCG & Tuberculose; Paludisme : **Evasion** Immune
- **Ce qui ne marche Pas du tout:** Ex: VIH

Vaccins : Ce qui ne marche **Pas du tout:**

Ex: VIH

Pourquoi n'avons-nous pas encore de vaccin anti-VIH ???

- **Obstacles : Echappement viral : 3 mécanismes**
 - **Integration Immediate et definitive dans le genome**
 - **Variabilité majeure dans antigènes reconnus par Anticorps et cellules T**
 - **Faibles activité neutralisante des anticorps**

✓ ***Difficultés illustrées par l'absence de guérison spontanée***

*.... Plus de 100 candidats vaccins testés en clinique en GCP
et des résultats clairs... (R Sheets et al. 2016)*

Failure of HIV

Vaccine strategies:

➤ Gp120

➤ T cell based

➤ Prime-boost
except RV144

all based on

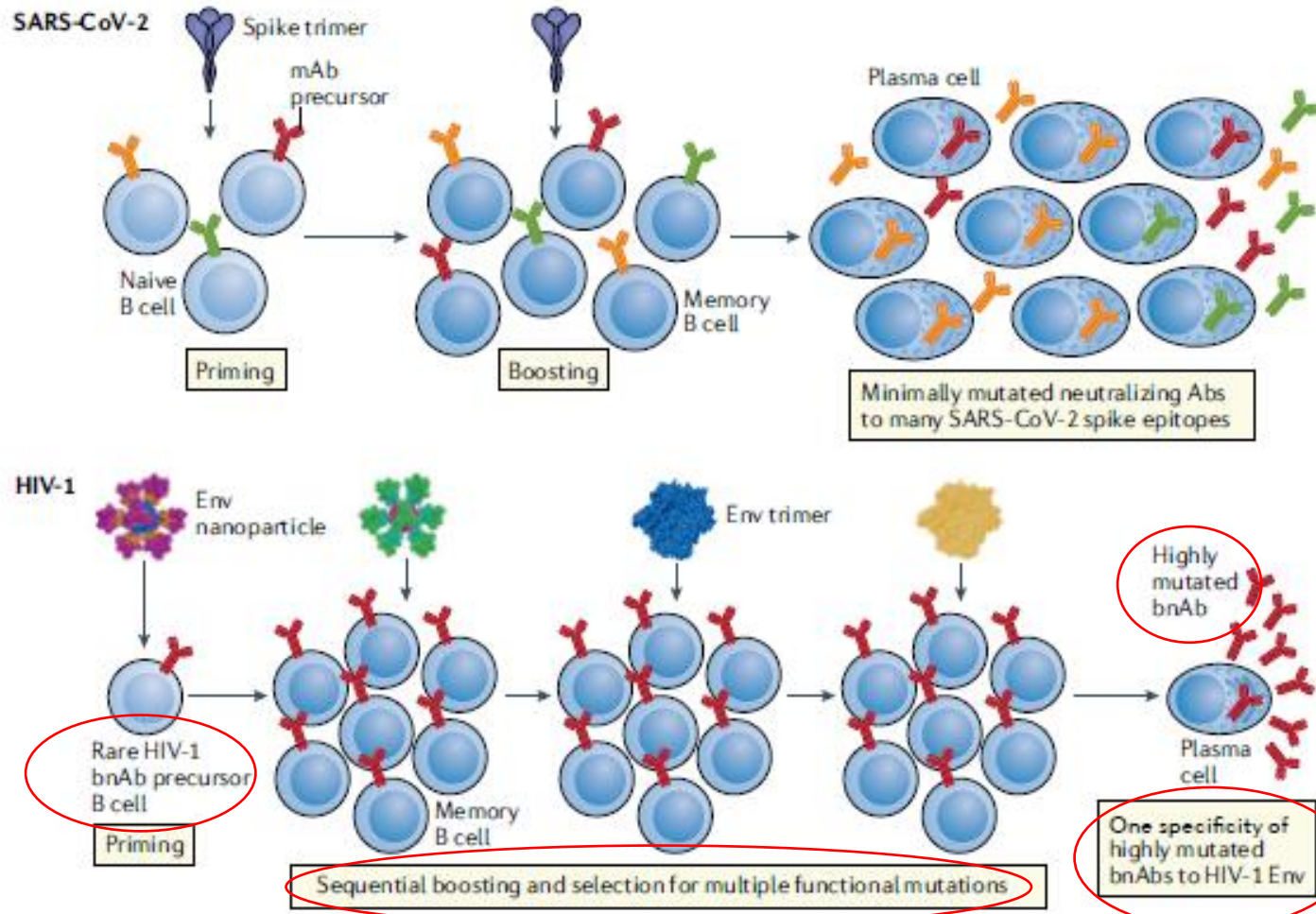
Non-Neutralizing Abs

Table 1 - HIV-1 efficacy clinical trials.

<i>Trial Acronym</i>	<i>Immunogen</i>	<i>Vaccine</i>	<i>Duration</i>	<i>Cohort</i>	<i>Country</i>	<i>Comment</i>
VAX 003	Bivalent gp120	AIDSVAX B/B	1999-2003	Intravenous drug users	Thailand	No protection nor modification of infection
VAX 004	Bivalent gp120	AIDSVAX® B/E	1998-2003	Discordant couples	US	No protection nor modification of infection
HVTN 502/504 (STEP)	Ad5 vectored (Gag, Pol and Nef) + protein		2004-2007	MSM High risk heterosexual men and woman	US	Interrupted in 2007. Risk of infection appeared to be higher in Ad5 sero-positive or uncircumcised males
HVTN 503 (Phambili)	Ad5 vectored (Gag, Pol and Nef) + protein		2007	Heterosexual men and women	South Africa	Interrupted in September 2007 due to stop of STEP trial
RV 144	Prime: canarypox vector Boost: bivalent gp120	ALVAC-HIV vCP1521 AIDSVAX® B/E	2003-2009	Men and women	Thailand	31,2% protection
HVTN 505	Prime: DNA encoding Gag, Pol, Nef and Env Boost: Ad5 encoding Gag-Pol and Env		2009-2017	MSM, Transgender MSM	US	No protection no reduction of viral load
HVTN 702 (Uhambo)	Prime: Canaripox vector Boost: bivalent gp120	ALVAC-HIV vCP2438 gp120 C/MF59	2016-2012	Men and women	South Africa	Interrupted February 2020 for non - efficacy
HVTN 705/HPX2008 (Imbokodo)	Prime doses 1 to 4: Ad26.Mos.HIV Boost doses 5 and 6: trimeric gp140		2017-2022	Women	South Africa	Interrupted August 2021 for non - efficacy
HVTN 706/HPX3002 (Mosaico)	Prime doses 1 and 2: Ad26.Mos4.HIV Boost doses 3 and 4: Ad26.Mos4.HIV + Mosaic and clade C gp140		2019-2023	MSM Transgender men	Argentina, Brazil, Italy, Mexico, Perú, Poland, Spain and US	Interrupted Jan 2023 for non efficacy

Parametres Immuns expliquant les succes des vaccins anti-Covid-19 et Les échecs des vaccins anti-VIH?

(from B Haynes, Nat Rev Immunol. 22)



SARS-CoV2 requiert :

Ac neutralisants à +/- large spectre
moyennement mutés

HIV requiert :

- Ac neutralisants à large spectre (bNAbs) fortement mutés
- Rares précurseurs de ces bNAbs

Fig. 1 | Vaccine development for SARS-CoV-2 and HIV-1. Ab, antibody; bnAb, broadly neutralizing antibody.

Succès et limitations de la vaccination dans la prévention des maladies infectieuses

- **Les succès:** quelques exemples:
 - Vaccins historiques: Variole, Polio, Fievre jaune
 - Vaccins vivants versus inactivés
 - Eradication versus contrôle des épidémies
 - Persistance de la mémoire et rappels
 - Vaccins sous-unitaires:
 - Prévention des méningites bactériennes
 - Prévention des cancers: HBV, HPV
 - Vaccins à ARN messenger:
 - Ex: Covid-19
- **Les demi-succès de l'efficacité préventive:**
 - Complexité du pathogène: Ex: Tuberculose, Paludisme,

- **Les échecs:** quelques exemples:
 - Ex: HIV
- **Les limitations:**
 - Complexité de la physiopathologie:
 - Ex: Dengue
 - Prévenir l'infection, la maladie ou la gravité?
 - Prévenir les infections muqueuses et la transmission
 - Durabilité de la prévention
 - Tous les vaccins sont-ils égaux?
 - Le problème des rappels
 - Hésitation vaccinale et stratégies vaccinales