

Vaccination et maladies émergentes

Dengue, Mpox, Ebola, H₅N₁

DR. LIEM BINH LUONG NGUYEN

Plan de la présentation

Le développement vaccinal et la mesure de son efficacité

Dengue

Mpox

Ebola

Grippe H5N1

Conclusion



Plan de la présentation

Le développement vaccinal et la mesure de son efficacité

Dengue

Mpox

Ebola

Grippe H5N1

Conclusion



Qu'est ce qu'une maladie émergente ?

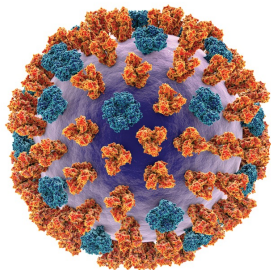
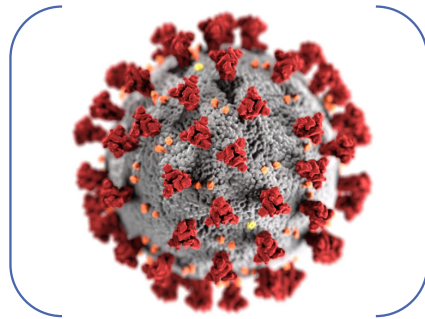
Qu'est ce qu'une maladie émergente ?

MALADIE NOUVELLEMENT IDENTIFIÉE

MALADIE ANCIENNEMENT IDENTIFIÉE DONT L'INCIDENCE
AUGMENTE FORTEMENT DANS UNE RÉGION DONNÉE

Qu'est ce qu'une maladie émergente ?

MALADIE NOUVELLEMENT IDENTIFIÉE

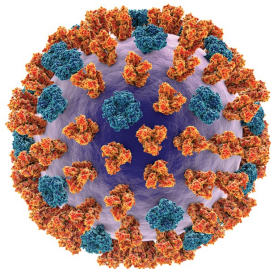
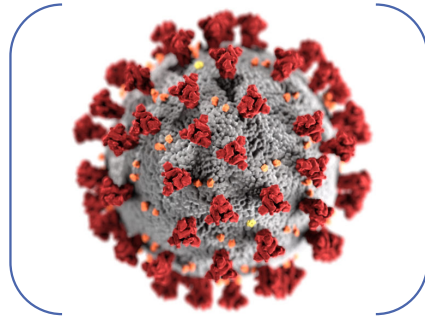


MALADIE ANCIENNEMENT IDENTIFIÉE DONT L'INCIDENCE
AUGMENTE FORTEMENT DANS UNE RÉGION DONNÉE

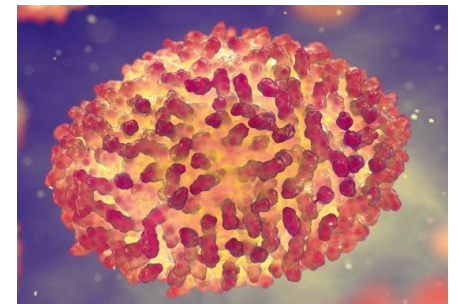


Qu'est ce qu'une maladie émergente ?

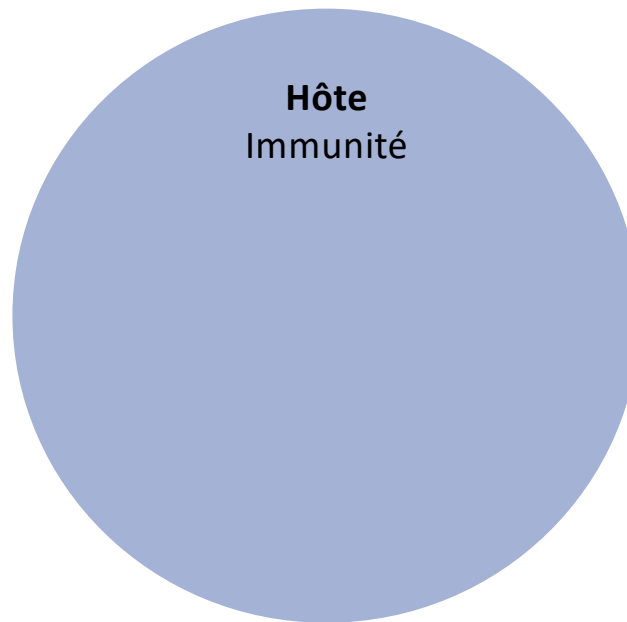
MALADIE NOUVELLEMENT IDENTIFIÉE



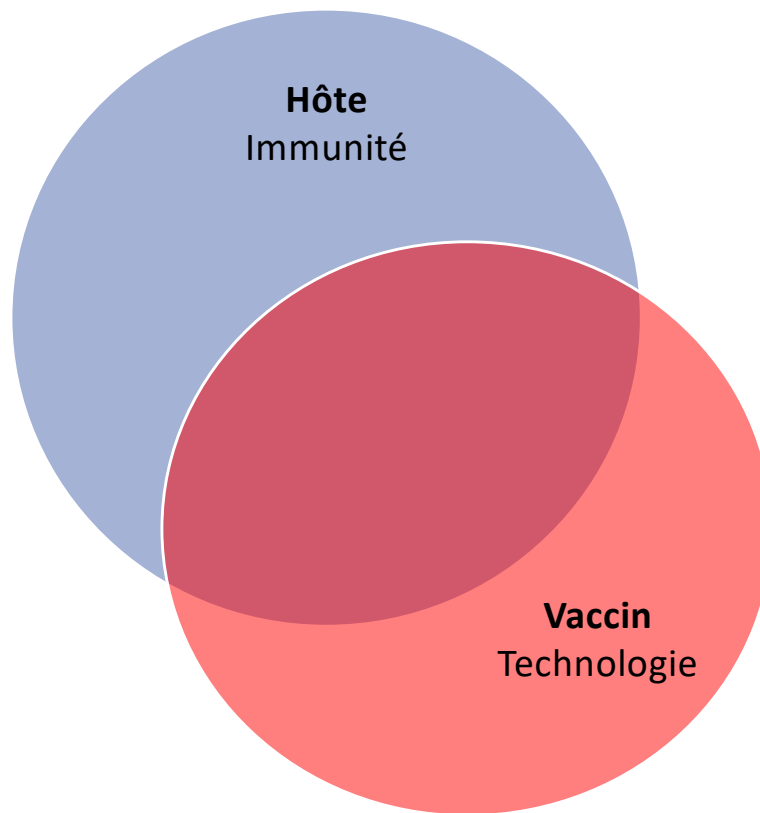
MALADIE ANCIENNEMENT IDENTIFIÉE DONT L'INCIDENCE
AUGMENTE FORTEMENT DANS UNE RÉGION DONNÉE



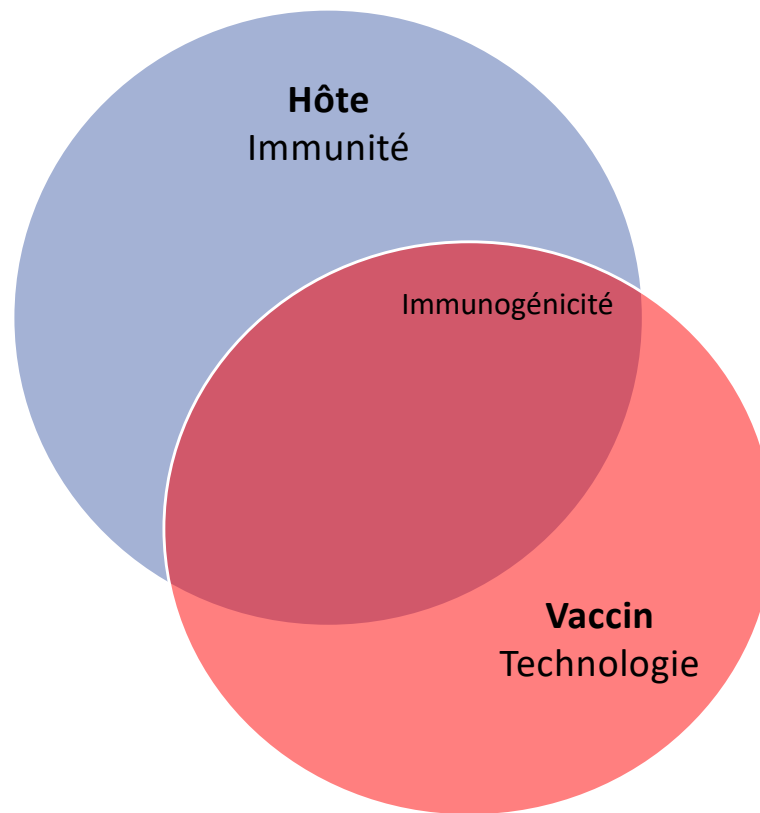
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



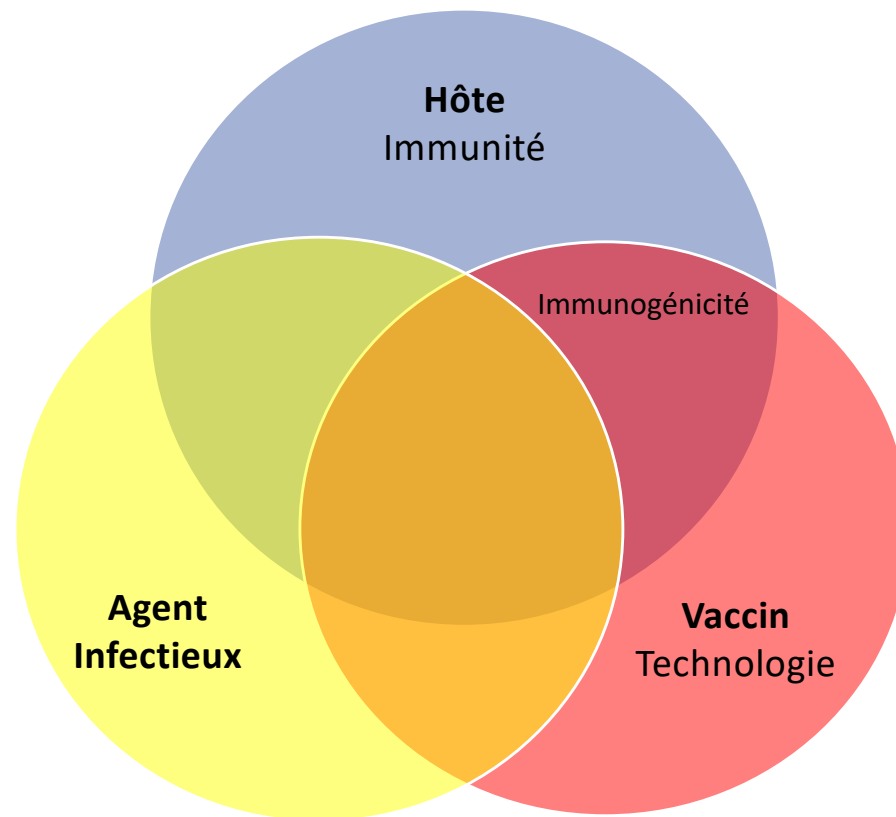
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



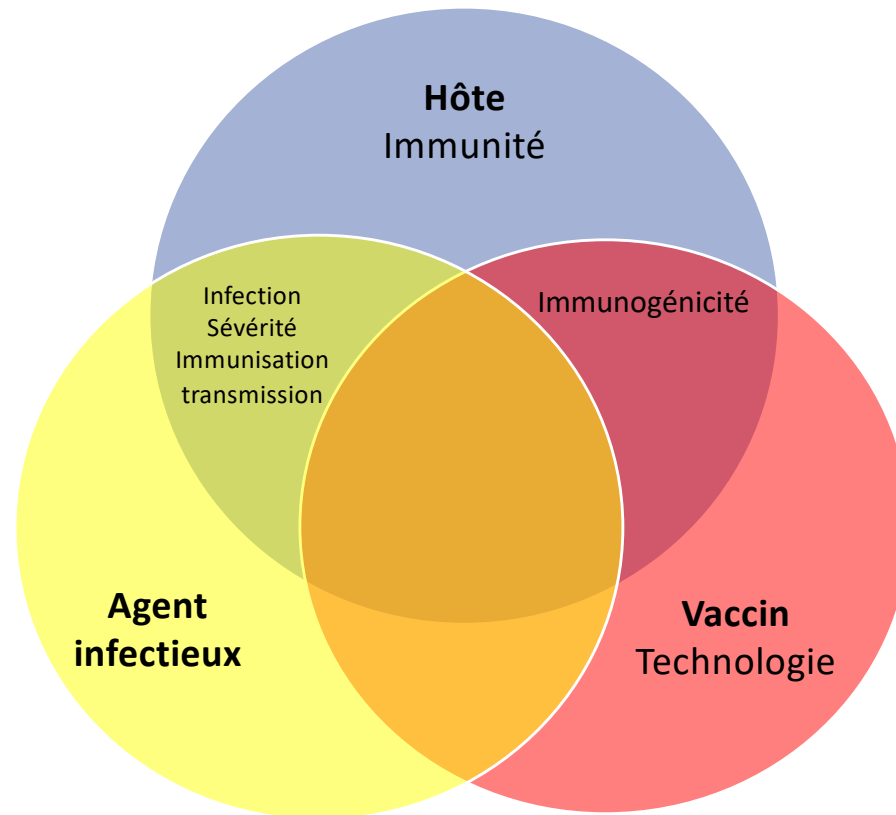
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



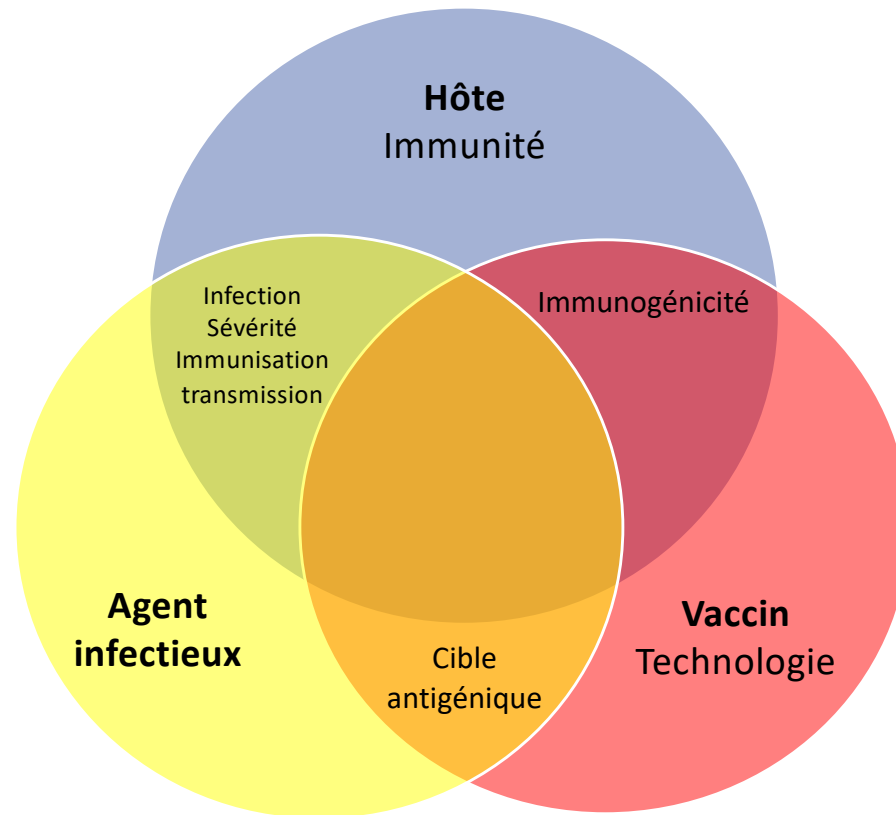
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



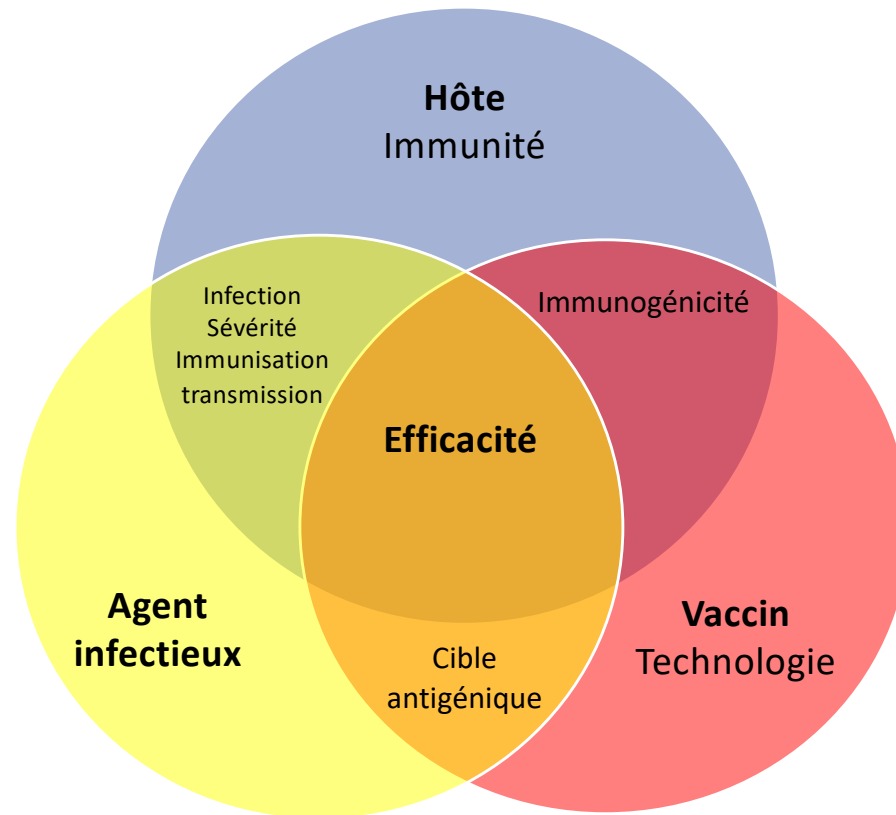
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



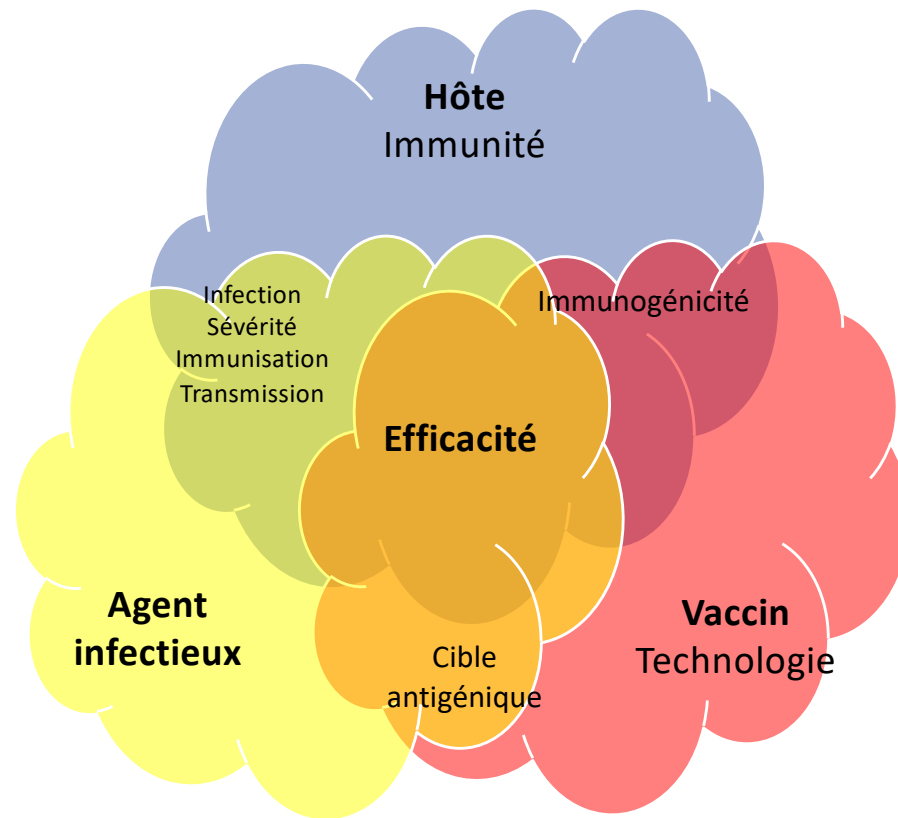
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



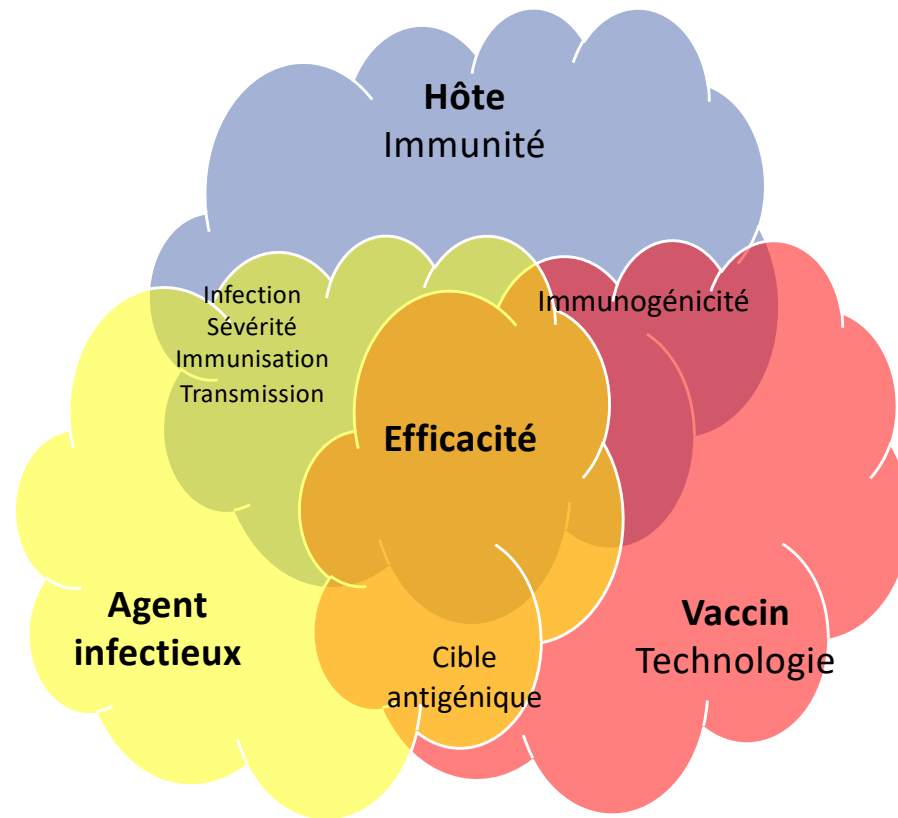
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



La situation d'émergence = Incertitude



La situation d'émergence = Urgence ?

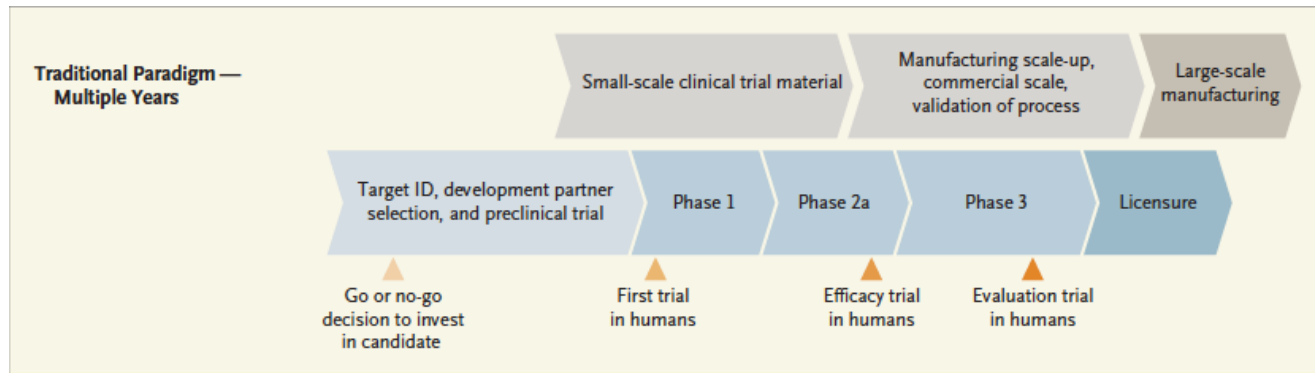


Les différentes phases cliniques du développement vaccinal

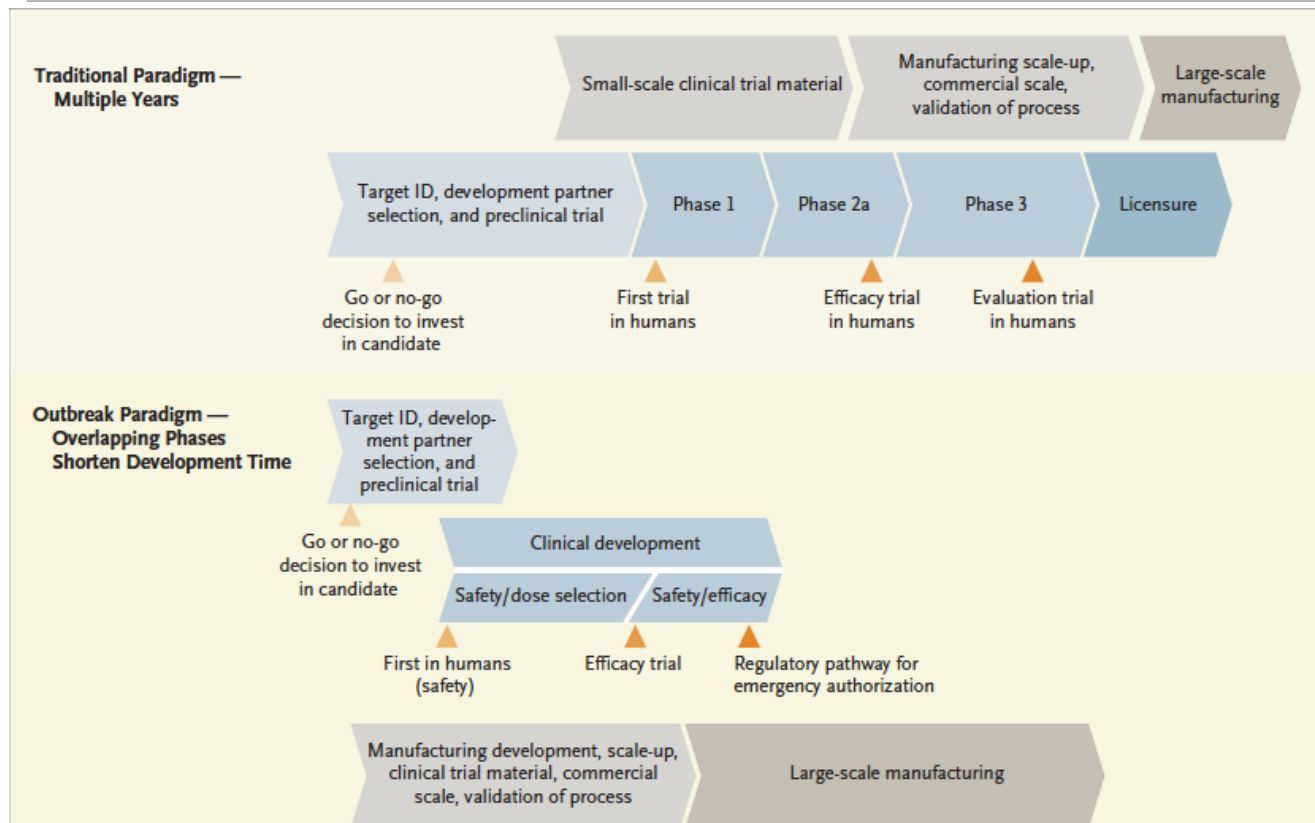
Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Sécurité Immunogénicité	Immunogénicité Sécurité +/- challenge	Efficacité Sécurité	Pharmaco- épidémiologie
1 ^{re} administration chez l'homme	Définition de dose et du calendrier	Études « pivot » pour le dossier d'enregistrement	Études post-AMM
N = dizaines	N = centaines	N = milliers	N > 10 000

<https://www.covireivac.fr/les-essais-en-cours/les-roles-dans-la-realisation-dun-essai/les-essais-lances/cest-quoi-un-essai-clinique/>.

Accélération du développement vaccinal



Accélération du développement vaccinal



Lurie, NEJM, 2020

Et en contexte d'urgence ?

DIAGRAM 1 | The 100 Days Mission



Etudes Phase III : Particularités des essais vaccinaux

- Population d'étude vs population vaccinée
- Nécessité d'effectifs importants car la puissance de l'essai dépend **de l'incidence** la maladie
- Très peu de placebo
- Analyse en Per Protocole
 - Participants avec un schéma vaccinal complet
 - Participants naïfs de la maladie
- Critères de jugements
 - Critères cliniques : quelle forme clinique ?
 - Critères de substitution (HPV)
 - Critères immunologiques (Pneumocoque)

Etudes Phase III : Particularités des essais vaccinaux

- Population d'étude vs population vaccinée
- Nécessité d'effectifs importants car la puissance de l'essai dépend **de l'incidence** la maladie
- Très peu de placebo
- Analyse en Per Protocole
 - Participants avec un schéma vaccinal complet
 - Participants naïfs de la maladie
- Critères de jugements
 - Critères cliniques : quelle forme clinique ?
 - Critères de substitution (HPV)
 - Critères immunologiques (Pneumocoque)

+ ⚠ Critères de sécurité

Pourquoi mesurer des données réelles ?

De nombreuses questions de recherche après l'autorisation de mise sur le marché:

- Efficacité vaccinale (EV) sur les formes graves / hospitalisées
- Efficacité sur les variants
- Efficacité sur la transmission (immunité collective)
- Efficacité continue
- Populations particulières : risque de moindre immunogénicité et de formes sévères (personnes âgées, obèses, immunodéprimées).
- Données de pharmacovigilance

Adaptation des calendriers de vaccination

Instaurer la confiance

Comment mesurer l'efficacité dans la vie réelle ?

ÉTUDES DE COHORTE

Cohortes vaccinées *ou* non vaccinées

Ajustement dans le temps

Comparaison des taux d'incidence (rapport des risques)

Hall et al, Lancet, 2021

ÉTUDES CAS/TÉMOINS

Événements : Hospitalisation

Cas : COVID-19

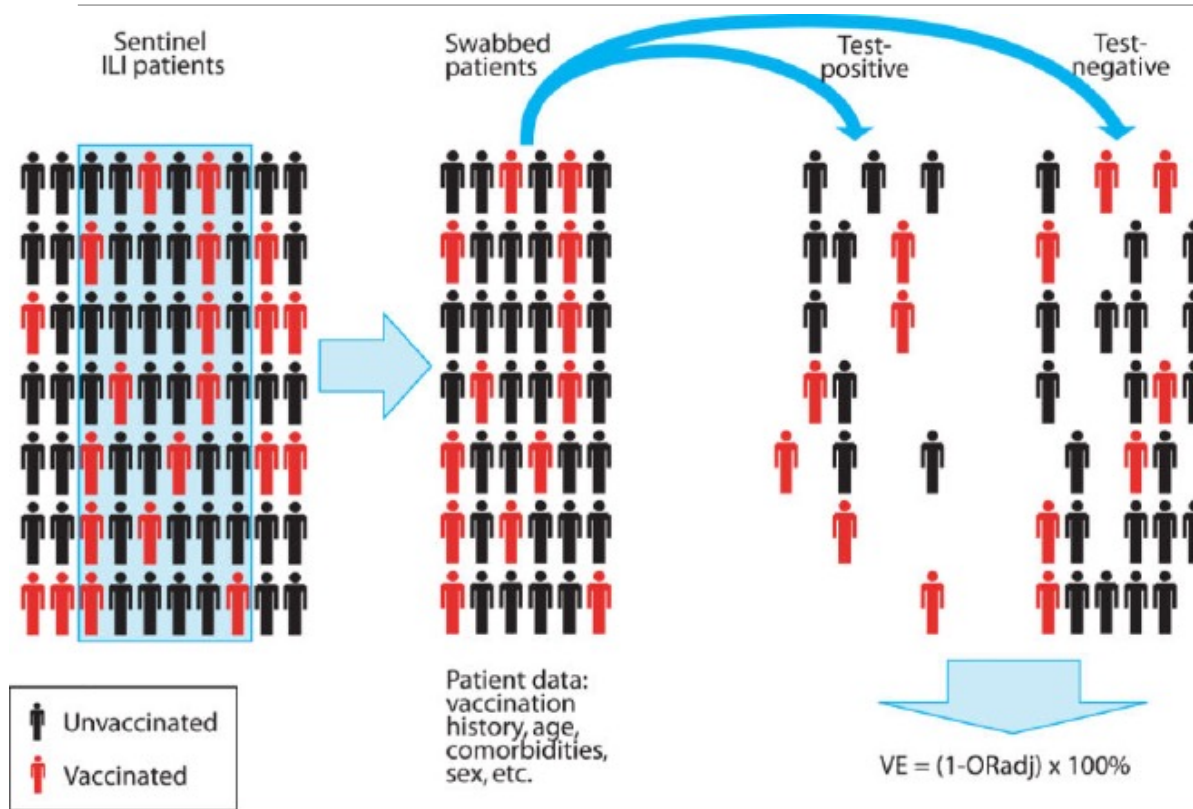
Exposition : vaccination

Ajustement de la population

Comparaison de la prévalence (rapport de cotes)

Dagan et al, NEJM, 2021

Etude cas témoin en test negative design



- Ajustements possibles
 - L'âge
 - L'heure
 - Comorbidités
- Analyse de sensibilité
 - Différents critères d'EV
 - Critères d'inclusion
- Nécessite une couverture vaccinale suffisante

Sullivan, Exp Rev Vaccine 2014

Plan de la présentation

Recherche et politique vaccinale dans le contexte de l'émergence

Ebola

Dengue

Mpox

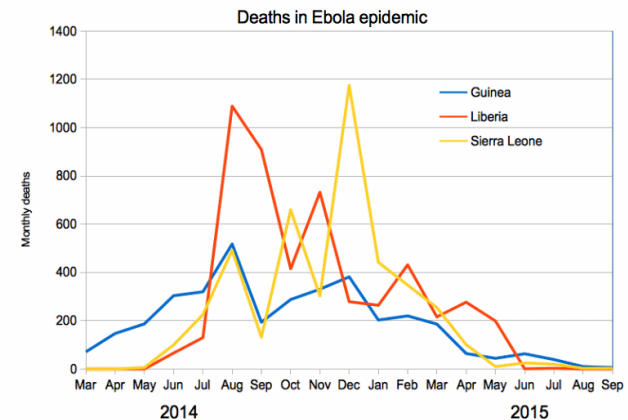
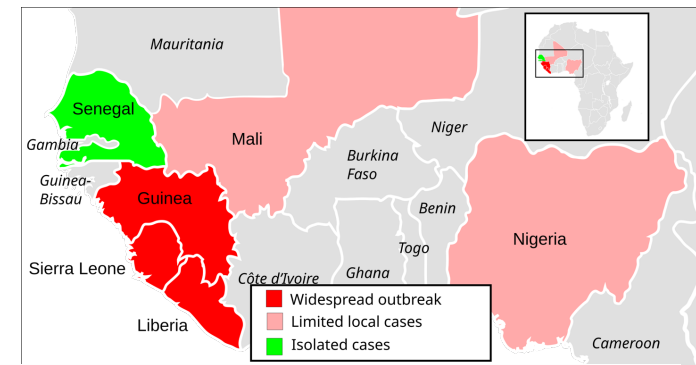
Grippe H5N1

Conclusion



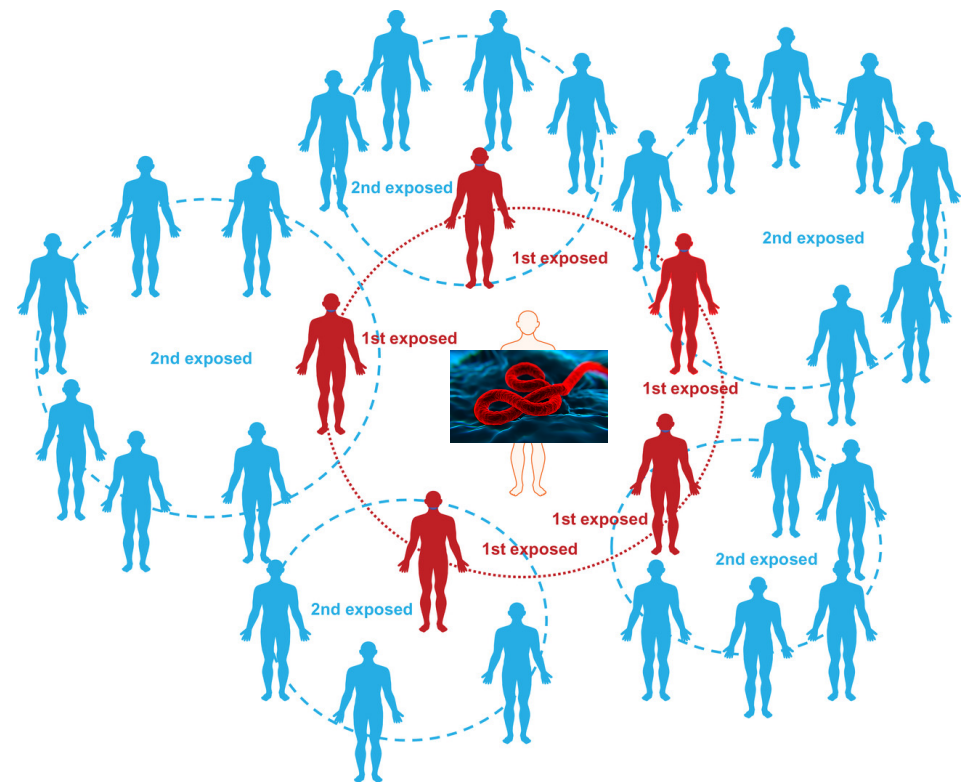
Les enjeux de la vaccination ebola

- Maladie négligée et grave
- Dans des pays à faibles revenus
- Pas d'option thérapeutique
- Contexte d'épidémie en 2013-2016 de propagation rapide
- Candidats vaccins disponibles
- ➔ Course contre le temps
- ➔ Contraintes logistiques fortes



La vaccination en anneau

- Inspiré du contact tracing
- Anneau : ensemble de personnes avec même risque d'exposition
 - Contact à risque
 - Zone géographique (maladie vectorielle)
- Randomisation vaccin immédiat vs retardé
 - En cluster (anneau)
 - Intra individuel
- Intérêt si incubation longue et vaccin rapidement actif
- Nécessite d'avoir une incidence relativement élevée



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

- Essai de phase 3 en anneau chez des adultes et enfants
- Vaccin vecteur viral, en 1 injection
- Randomisation en cluster de deux anneaux (contact et contact de contact) : vaccination immédiate ou retardée (21j)
- Analyses en per protocole
 - Cas si > 10 jours post vaccination
 - Selon le statut vaccinal
 - Confirmation virologique
- 117 cas index, 105 cas secondaires analysés

	All clusters*				Randomised clusters†			
	1	2	3	4	5	6	7	8
	All vaccinated in immediate (group A) vs all contacts and contacts of contacts in delayed plus all never-vaccinated in immediate or non-randomised (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible in delayed plus all eligible never-vaccinated in immediate (group B)	All contacts and contacts of contacts in immediate (group A) vs delayed (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible never vaccinated in immediate (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible and consented on day 0 visit in delayed (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible in delayed (group B)	All eligible in immediate (group A) vs all eligible delayed (group B)	All contacts and contacts of contacts in immediate (group A) vs all contacts and contacts of contacts in delayed (group B)
Group A								
Number of individuals (clusters)	3775 (70)	3775 (70)	7241 (70)	3775 (70)	2108 (51)	2108 (51)	3212 (51)	4513 (51)
Cases of Ebola virus disease (clusters affected)	0 (0)	0 (0)	12 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4)	10 (5)
Attack rate	0%	0%	0.17%	0%	0%	0%	0.22%	0.22%
Group B								
Number of individuals (clusters)	7995 (116)	4507 (104)	4529 (47)	1432 (57)	1429 (46)	3075 (47)	3075 (47)	4529 (47)
Cases of Ebola virus disease (clusters affected)	34 (15)	23 (11)	22 (8)	7 (4)	10 (4)	16 (7)	16 (7)	22 (8)
Attack rate	0.43%	0.51%	0.49%	0.49%	0.7%	0.52%	0.52%	0.49%
Vaccine effect								
Vaccine efficacy/ effectiveness‡ (%; 95% CI)	100% (77.0 to 100.0)	100% (79.3 to 100.0)	70.1% (-4.9 to 91.5)	100% (-51.5 to 100.0)	100% (63.5 to 100.0)	100% (68.9 to 100.0)	64.6% (-46.5 to 91.4)	64.6% (-44.2 to 91.3)
p value§	0.0012	0.0033	0.2759	0.125	0.0471	0.0045	0.344	0.3761

*Randomly assigned and non-randomly assigned individuals who were allocated to immediate vaccination were combined. †Non-randomised immediate clusters are excluded from this analysis. ‡From fitting a β -binomial distribution to the cluster-level numerators and denominators and using an inverted likelihood ratio test to identify the lower bound for vaccine efficacy (columns 1, 2, 5, and 6); from a Cox proportional hazards model (column 3, 7, and 8); from signed test (two-sided): probability of observing endpoints in control groups among treatment-control mismatched pairs and under the null hypothesis that the vaccine has no efficacy (column 4). §From Fisher's exact test (two-sided), which is approximate for columns 1 and 2. From signed test (two-sided): probability of observing endpoints in control groups among treatment-control mismatched pairs and under the null hypothesis that the vaccine has no efficacy (column 4).

Table 3: Effect of vaccine on cases of Ebola virus disease in different study populations

Plan de la présentation

Recherche et politique vaccinale dans le contexte de l'émergence

Ebola

Dengue

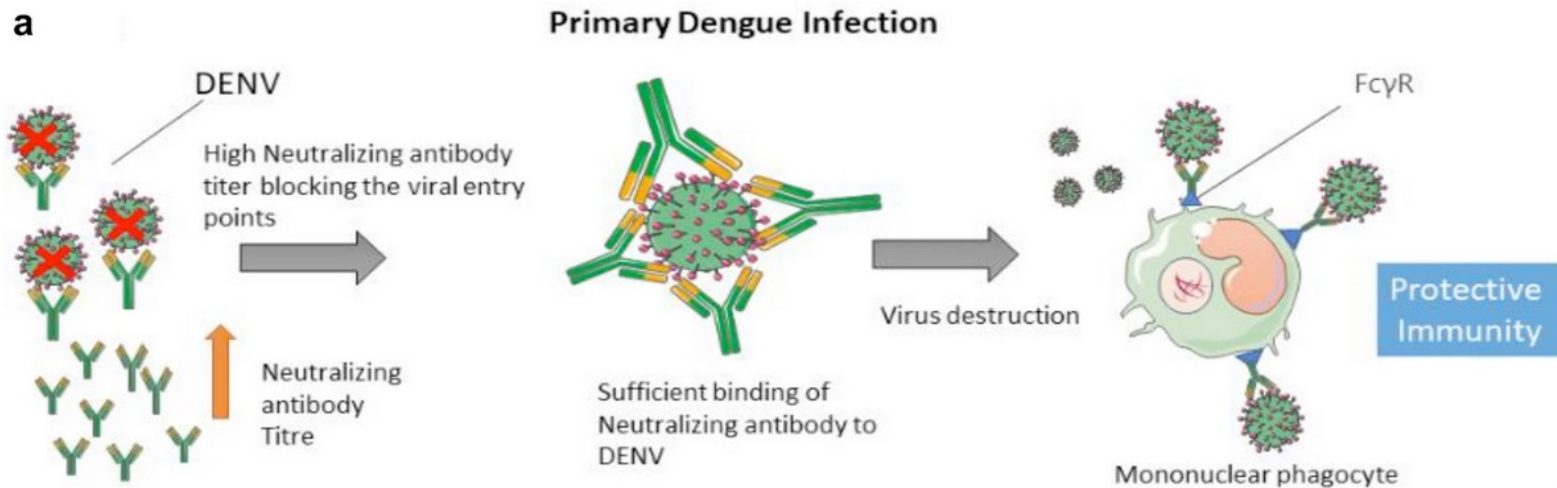
Mpox

Grippe H5N1

Conclusion

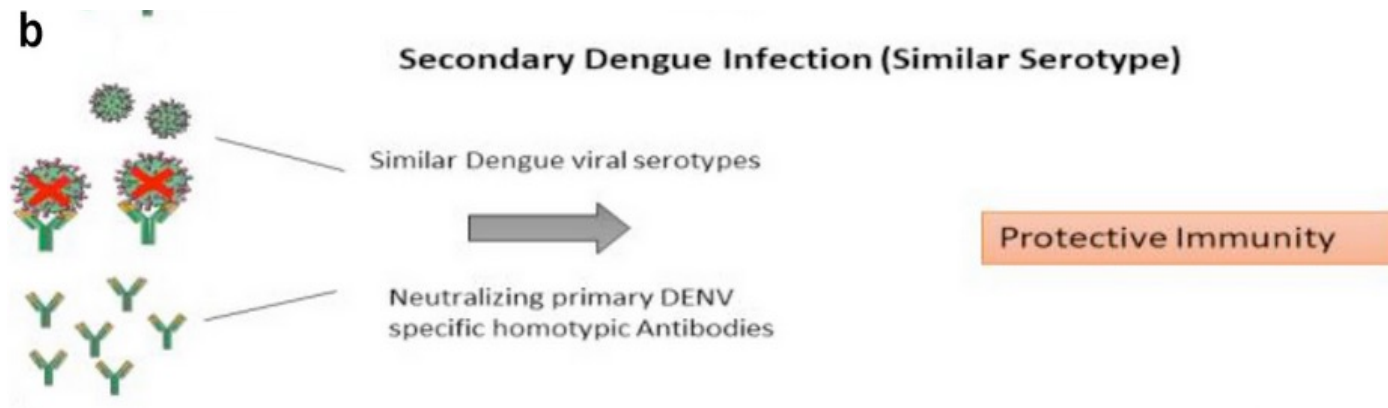
Les défis de la mise au point d'un vaccin dengue

- Le défi de l'immunogénicité
 - Efficace sur les 4 sérotypes
 - Eviter les anticorps facilitants



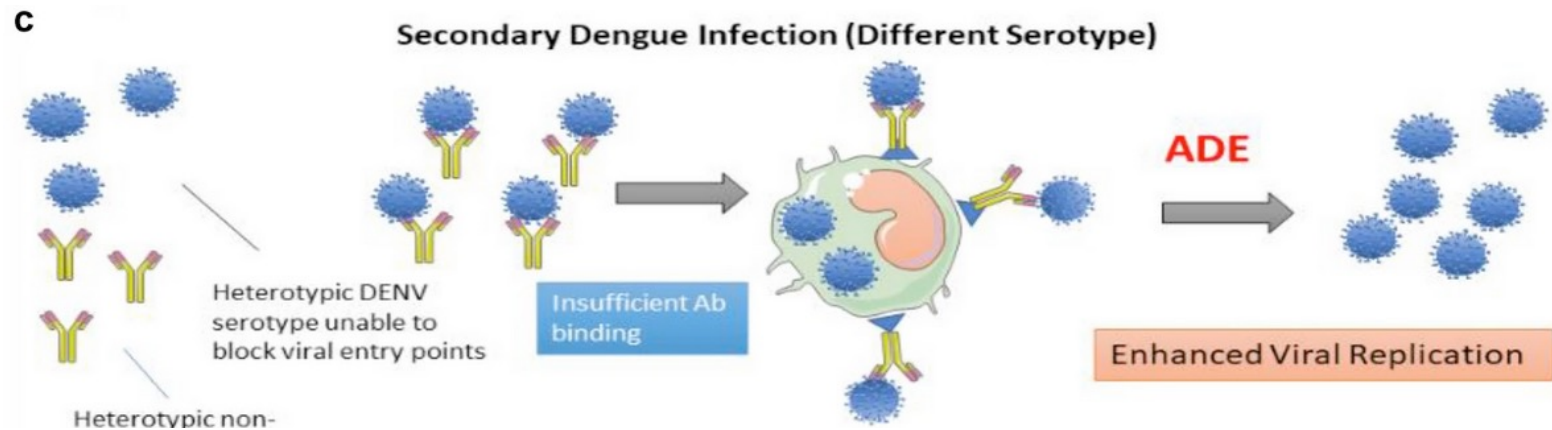
Les défis de la mise au point d'un vaccin dengue

- Le défi de l'immunogénicité
 - Efficace sur les 4 sérotypes
 - **Eviter les anticorps facilitants**



Les défis de la mise au point d'un vaccin dengue

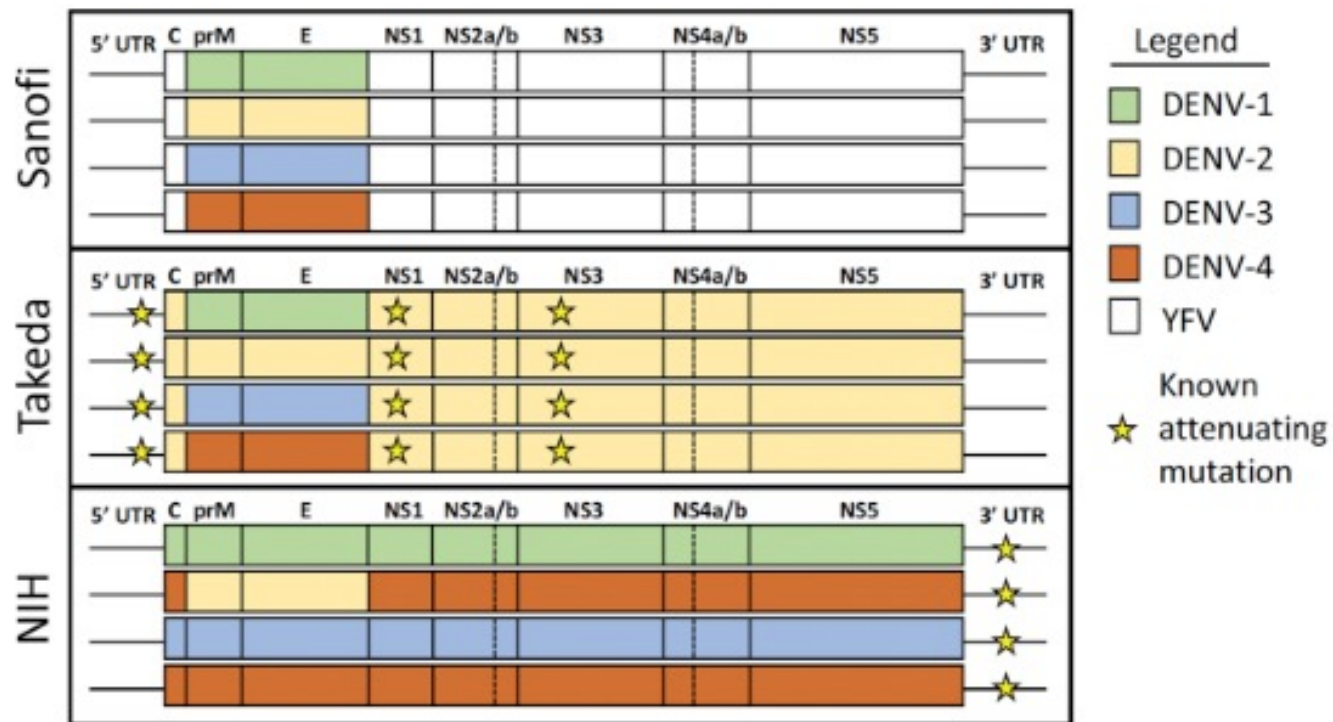
- Le défi de l'immunogénicité
 - Efficace sur les 4 sérotypes
 - **Eviter les anticorps facilitants**



Les défis de la mise au point d'un vaccin dengue

- Le défi de l'immunogénicité
 - Efficace sur les 4 sérotypes
 - **Eviter les anticorps facilitants**
- Le défi de la mesure de l'efficacité
 - Immunité populationnelle complexe
 - Pas de tests spécifiques pour les sérotypes
 - Pas de corrélat de protection
 - Différentes définitions de la sévérité

Les vaccins dengue



Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Shibadas Biswal, Charissa Borja-Tabora*, Luis Martinez Vargas, Hector Velásquez, Maria Theresa Alera, Victor Sierra, Edith Johana Rodriguez-Arenales, Delia Yu, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Pope Kosalaraksa, Felix Espinoza, Eduardo López-Medina, Lulu Bravo, Suely Tuboi, Yanee Hutagalung, Pedro Garbes, Ian Escudero, Martina Rauscher, Svetlana Bizjajeva, Inge LeFevre, Astrid Borkowski, Xavier Saez-Llorens*, Derek Wallace*, for the TIDES study group†*

Qdenga® (Takeda)

- Essai randomisé contrôlé sur 20 009 enfants de 4 à 16 ans (Asie and Amérique)
- Efficacité sur les DVC, par séropositivité, et sérotype

Sérotype	Séropositif		Séronegatif	
	EV (sur DVC)	IC 0.95	EV (sur DVC)	IC 0.95
DENV-1	72,0	52,2 – 83,6	67,8	40,3 – 82,6
DENV-2	93,7	86,1 – 97,1	98,1	98,1 – 99,7
DENV-3	61,8	43,0 – 74,4	-68,2	-318,9 – 32,4
DENV-4	61,2	-44,3 – 89,6	0,0	-

Qdenga® (Takeda)

- Suivi pendant 4 ans
- EV sur les dengues confirmées virologiquement :
 - 80,2% à 12 mois
 - 73,3% à 18 mois
 - 61,2% à 4,5 ans

Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4·5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Vianney Tricou, Delia Yu*, Humberto Reynales, Shibadas Biswal, Xavier Saez-Llorens, Chukiat Sirivichayakul, Pio Lopez, Charissa Borja-Tabora, Lulu Bravo, Pope Kosalaraksa, Luis Martinez Vargas, Maria Theresa Alera, Luis Rivera, Veerachai Watanaveeradej, Reynaldo Dietze, LakKumar Fernando, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Kleber Luz, Ana Lucia Oliveira, Suely Tuboi, Ian Escudero, Yanee Hutagalung, Eric Lloyd, Martina Rauscher, Olaf Zent, Nicolas Folschweiler, Inge LeFevre, Felix Espinoza†, Derek Wallace†*

Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Vianney Tricou, Delia Yu*, Humberto Reynales, Shibadas Biswal, Xavier Saez-Llorens, Chukiat Sirivichayakul, Pio Lopez, Charissa Borja-Tabora, Lulu Bravo, Pope Kosalaraksa, Luis Martinez Vargas, Maria Theresa Alera, Luis Rivera, Veerachai Watanaveeradej, Reynaldo Dietze, LakKumar Fernando, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Kleber Luz, Ana Lucia Oliveira, Suely Tuboi, Ian Escudero, Yaneé Hutagalung, Eric Lloyd, Martina Rauscher, Olaf Zent, Nicolas Folschweiler, Inge LeFevre, Felix Espinoza†, Derek Wallace†*

Qdenga® (Takeda)

- Suivi pendant 4 ans
- EV sur les dengues confirmées virologiquement :
 - 80,2% à 12 mois
 - 73,3% à 18 mois
 - 61,2% à 4,5 ans

Sérotype	Séropositif (EV [IC _{0.95}])		Séronegatif(EV [IC _{0.95}])	
	M12	4,5 ans	M12	4,5 ans
DENV-1	72,0 [52,2 – 83,6]	56,1 [44,6 – 65,2]	67,8 [40,3 – 82,6]	45,4 [26,1 – 59,7]
DENV-2	93,7 [86,1 – 97,1]	80,4 [73,1 – 85,6]	98,1 [98,1 – 99,7]	88,1 [78,6 – 93,3]
DENV-3	61,8 [43,0 – 74,4]	52,3 [36,7 – 64,0]	-68,2 [-318,9 – 32,4]	-15,5 [-1108,2 – 35,9]
DENV-4	61,2 [-44,3 – 89,6]	70,6 [39,9 – 85,6]	0,0	-105,6 [-628,7 – 42,0]

Qdenga® (Takeda)

- Suivi pendant 4 ans
- EV sur les dengues confirmées virologiquement :
 - 80,2% à 12 mois
 - 73,3% à 18 mois
 - 61,2% à 4,5 ans

Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4·5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Vianney Tricou*, Delia Yu*, Humberto Reynales, Shibadas Biswal, Xavier Saez-Llorens, Chukiat Sirivichayakul, Pio Lopez, Charissa Borja-Tabora, Lulu Bravo, Pope Kosalaraksa, Luis Martinez Vargas, Maria Theresa Alera, Luis Rivera, Veerachai Watanaveeradej, Reynaldo Dietze, LakKumar Fernando, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Kleber Luz, Ana Lucia Oliveira, Suely Tuboi, Ian Escudero, Yaneé Hutagalung, Eric Lloyd, Martina Rauscher, Olaf Zent, Nicolas Folschweiller, Inge LeFevre, Felix Espinoza†, Derek Wallace†

B Hospitalised virologically confirmed dengue				
Overall	142/6687 (2·1%)	46/13 380 (0·3%)		84·1 (77·8 to 88·6)
Seropositive	101/4854 (2·1%)	29/9663 (0·3%)		85·9 (78·7 to 90·7)
DENV-1	24/4854 (0·5%)	16/9663 (0·2%)		66·8 (37·4 to 82·3)
DENV-2	59/4854 (1·2%)	5/9663 (<0·1%)		95·8 (89·6 to 98·3)
DENV-3	15/4854 (0·3%)	8/9663 (<0·1%)		74·0 (38·6 to 89·0)
DENV-4	3/4854 (<0·1%)	0/9663 (-)		100·0 (NE)
Excluding Sri Lanka	53/4422 (1·2%)	18/8802 (0·2%)		83·3 (71·4 to 90·2)
DENV-1	22/4422 (0·5%)	11/8802 (0·1%)		75·1 (48·7 to 87·9)
DENV-2	18/4422 (0·4%)	2/8802 (<0·1%)		94·4 (76·0 to 98·7)
DENV-3	11/4422 (0·2%)	5/8802 (<0·1%)		78·3 (37·4 to 92·4)
DENV-4	2/4422 (<0·1%)	0/8802 (-)		100·0 (NE)
Seronegative	41/1832 (2·2%)	17/3714 (0·5%)		79·3 (63·5 to 88·2)
DENV-1	14/1832 (0·8%)	6/3714 (0·2%)		78·4 (43·9 to 91·7)
DENV-2	23/1832 (1·3%)	0/3714 (-)		100·0 (NE)
DENV-3	3/1832 (0·2%)	11/3714 (0·3%)		-87·9 (-573·4 to 47·6)
DENV-4	1/1832 (<0·1%)	0/3714 (-)		100·0 (NE)

Les questions en suspens (en France)

- AMM européenne en 2022
- Recommandations Française en 2024
- Recommandé dans les territoires ultra-marins sous condition
- Questions en suspens
 - Immunogénicité dans les populations > 60 ans et avec vulnérables
 - Efficacité en vie réelle (notamment sérotype 3 et 4)

Synthèse des populations, par âge et état de santé, pouvant bénéficier de la vaccination par Qdenga, dans les territoires ultramarins : Antilles françaises, Guyane, La Réunion, Mayotte

Tranche d'âge	Avec antécédent de dengue ⁽¹⁾	Sans antécédent de dengue
6 à 16 ans	OUI	NON ⁽³⁾⁽⁴⁾
17 à 60 ans avec comorbidités ⁽²⁾	OUI	OUI ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ C'est-à-dire pouvant apporter la preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue, ou à défaut un résultat positif d'un test sérologique de dépistage ELISA ou EIA réalisé en laboratoire.

⁽²⁾ Comorbidités : drépanocytose, hypertension artérielle compliquée, diabète, obésité, insuffisance rénale, affections cardio-pulmonaires chroniques, autres hémoglobinopathies, thrombocytopathies.

⁽³⁾ La vaccination peut être proposée **au cas par cas** aux enfants drépanocytaires, âgés de 6 à 16 ans, sans antécédent de dengue (c'est-à-dire séronégatifs), sous réserve d'une décision éclairée et partagée entre le médecin, les centres de référence et de compétence de la drépanocytose et les parents, prise au regard des bénéfices et des risques de la vaccination dans cette population.

⁽⁴⁾ Les parents d'enfants/adolescents ou les adultes à vacciner doivent être informés que le vaccin peut ne pas conférer de protection contre les sérotypes DENV-3 et DENV-4 chez les personnes sans antécédent de dengue. Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure le risque de forme sévère de dengue chez les personnes vaccinées sans antécédent de dengue, qui seraient ensuite exposées à ces sérotypes.

Plan de la présentation

Recherche et politique vaccinale dans le contexte de l'émergence

Ebola

Dengue

Mpox

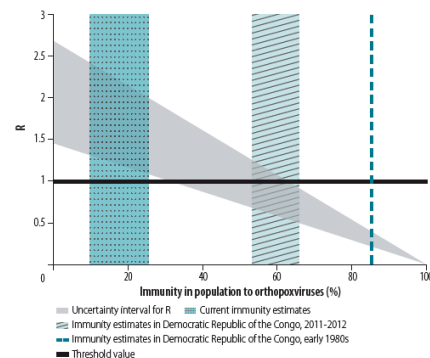
Grippe H5N1

Conclusion

Avant 2022

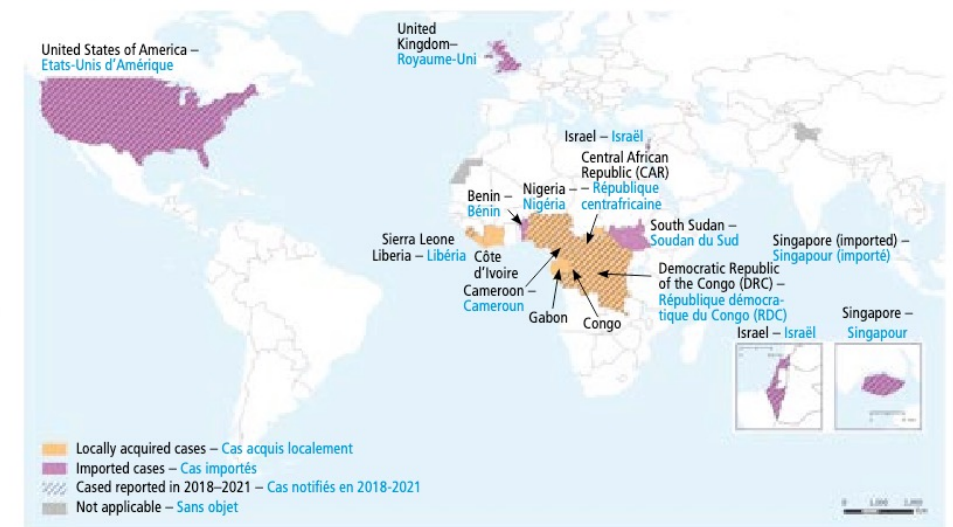
- Zoonose endémique d'Afrique l'Ouest et Central
- Cas d'importation sporadiques
- Transmission inter-humaine limitée (80 cas rapportés)

Fig. 1. The reproduction number R for monkeypox as function of immunity in a population to orthopoxvirus species



Grant, WHO Bull, 2019

Map 1 Countries reporting confirmed human monkeypox cases (mpox), 1970–2021
Carte 1 Pays ayant notifié des cas humains confirmés d'orthopoxvirose simienne, 1970–2021



Data source: World Health Organization. Map production: WHO Health Emergencies Programme (as of 6 December 2022; request ID: RITM00011). – Source des données: Organisation mondiale de la Santé. Réalisation de la carte: Programme OMS pour les urgences sanitaires (en date du 6 décembre 2022; référence ID: RITM00011).

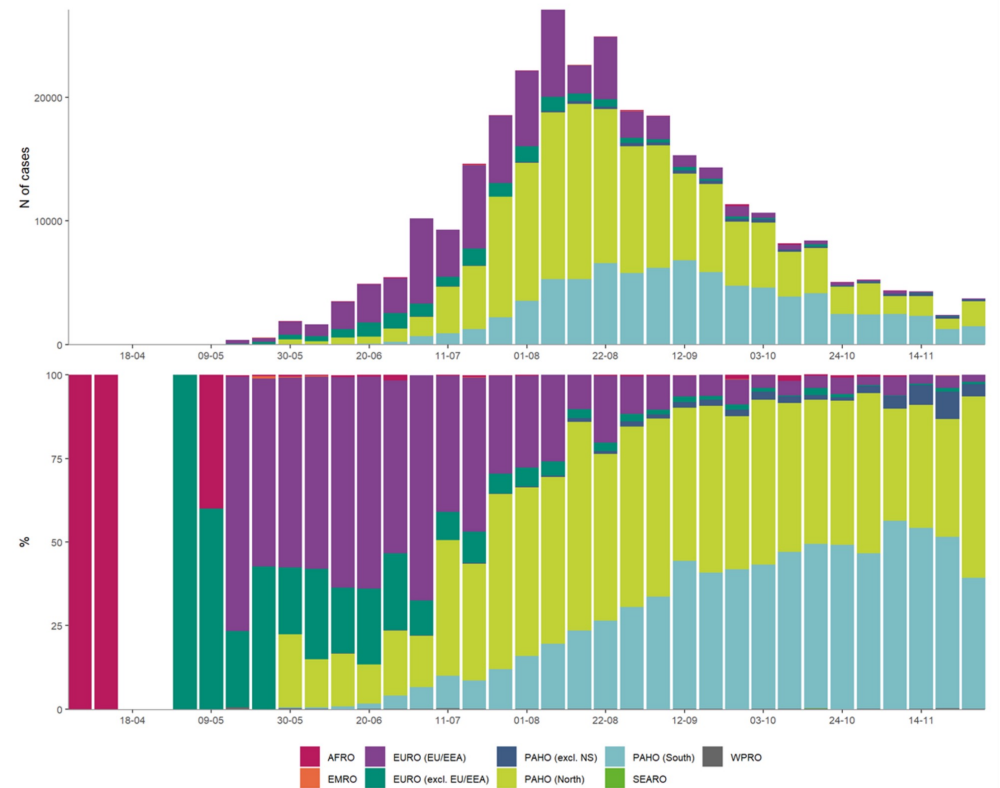
© WHO 2022, all rights reserved. – © OMS 2022, tous droits réservés.

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. – Les limites et appellations figurant sur cette carte ou les désignations employées n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

OMS

Mai 2022

- Nombre de cas hors de pays d'endémie plus important:
 - 82 628 cas déclarés dans 110 pays
 - 65 décès



Quelles réponses à l'épidémie ?

SANTÉ PUBLIQUE

Surveillance : moyens limités

- Diagnostics directs
- Pas de sérologie

Thérapeutique : aucun traitement

Prévention : repositionnement des vaccins antivarioliques

3rd génération (Imvanex[®])

Vaccin vivant atténué, non répliquatif, à partir de la souche MVA (*Modified Ankara Vaccine*)

Validation dans un essai randomisé contrôlé (2 doses MVA + ACAM2000 vs ACAM2000)

Bonne immunogénicité

- En intra-dermique (1/5^e dose), mais avec plus de réactogénicité locale
- Chez les patients infectés par le VIH

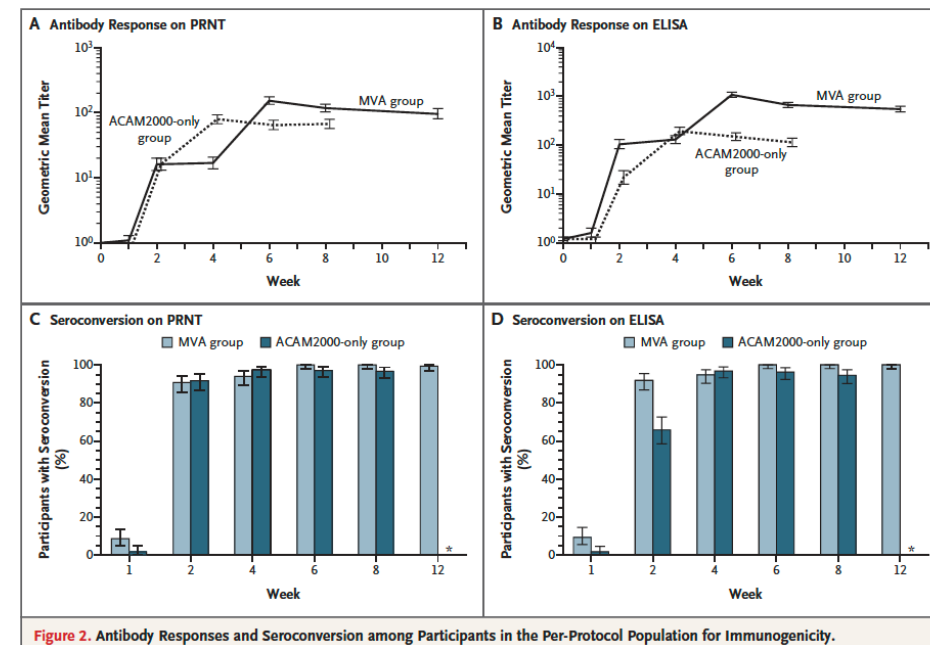


Figure 2. Antibody Responses and Seroconversion among Participants in the Per-Protocol Population for Immunogenicity.

Pittman, NEJM, 2019
Frey, Vaccine, 2015
Overton, Vaccine, 2020
Ilchman, JID, 2023

Vaccination pré-exposition (PrEP)

Human monkeypox: secondary attack rates

Z. JEŽEK,¹ B. GRAB,¹ M. V. SZCZENIOWSKI,² K. M. PALUKU,² & M. MUTOMBO²

Bulletin of the World Health Organization, 66 (4): 465–470 (1988)

- Étude au Zaïre (RDC), entre 1981 et 1986
- Vaccination avec Dryvax[®]
- Reduction de 85%

Table 4. Secondary attack rates among close contacts of primary and co-primary cases, according to the contacts' vaccination status^a and place of residence

Contact's residence	Unvaccinated contacts			Vaccinated contacts		
	No. of contacts	No. of cases ^b	Attack rate (%)	No. of contacts	No. of cases ^b	Attack rate (%)
Affected village:	661	51	7.71	1373	14	1.01
Affected house	431	40	9.28	989	13	1.31
Neighbouring houses	196	9	4.59	319	1	0.31
Other houses	34	2	5.88	66	0	0.00
Other localities	62	3	4.84	181	1	0.55
Total	723	54	7.47	1555	15	0.96

^a Vaccinated contacts were persons with a vaccination scar; those without such a scar were considered to be unvaccinated.

^b Secondary cases/first generation only.

Vaccination post-exposition (PEP)

Données disponibles:

- Etude historique, sur la variole, par delphi

	0–6 h	6–24 h	1–3 jours
Prévention	93%	90%	80%
Modification clinique	80%	80%	75%

- Etude d'immunogénicité montrant une réponse humorale sur les 2 premières semaines
- Challenge animal chez le chien de prairie : survie à 88% avec une vaccination à J1, et 38% à J3, vs 25% dans le groupe contrôle.

Massousi, 2003, JID
Pittman, 2019, NEJM
Keckler, 2020, Vaccines

Pré ou post exposition?

	Pré-exposition	Post-exposition
Incidence	+	++
Efficacité attendue	+	-
Utilisation ressource	-	+

- ➔ Quantifier ces différences ?
- ➔ Combien de doses?
- ➔ Quelle acceptabilité ?
- ➔ Quelle communication ?

Quelles réponses à l'épidémie ?

SANTÉ PUBLIQUE

Surveillance : moyens limités

- Diagnostics directs
- Pas de sérologie

Thérapeutique : aucun traitement

Prévention : repositionnement des vaccins antivarioliques

SCIENTIFIQUE

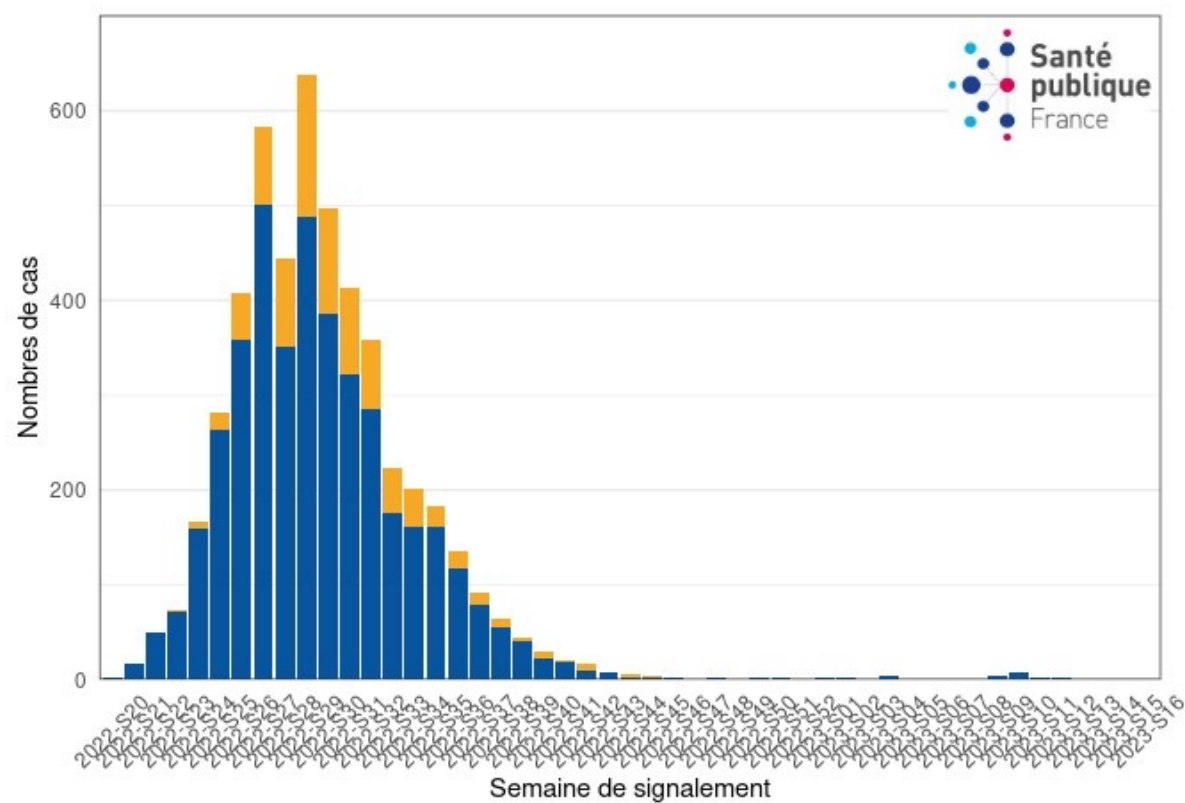
Développer des outils diagnostics

- Sérologie
- Neutralisation

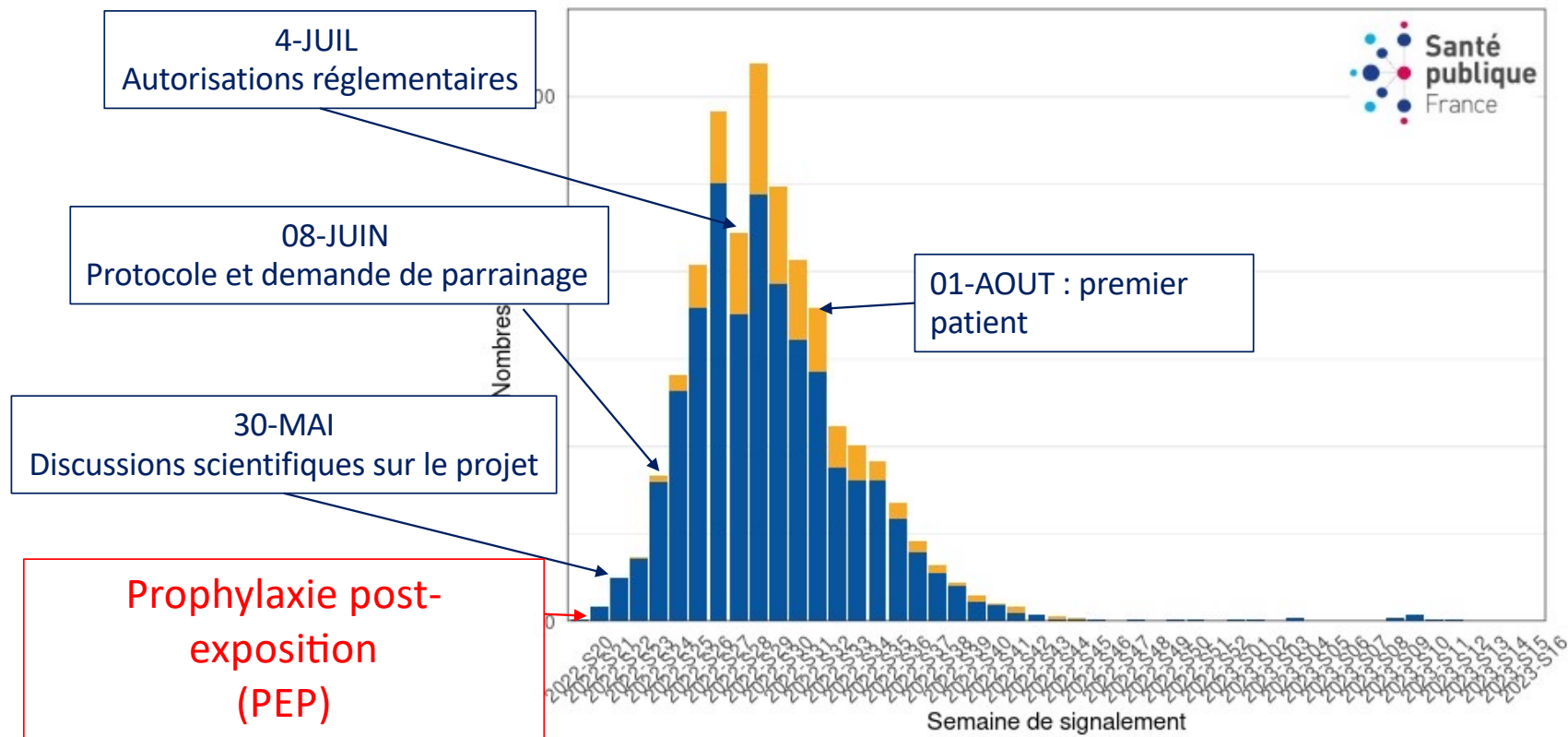
Essais thérapeutiques

Etudes d'immunogénicité et d'efficacité vaccinale

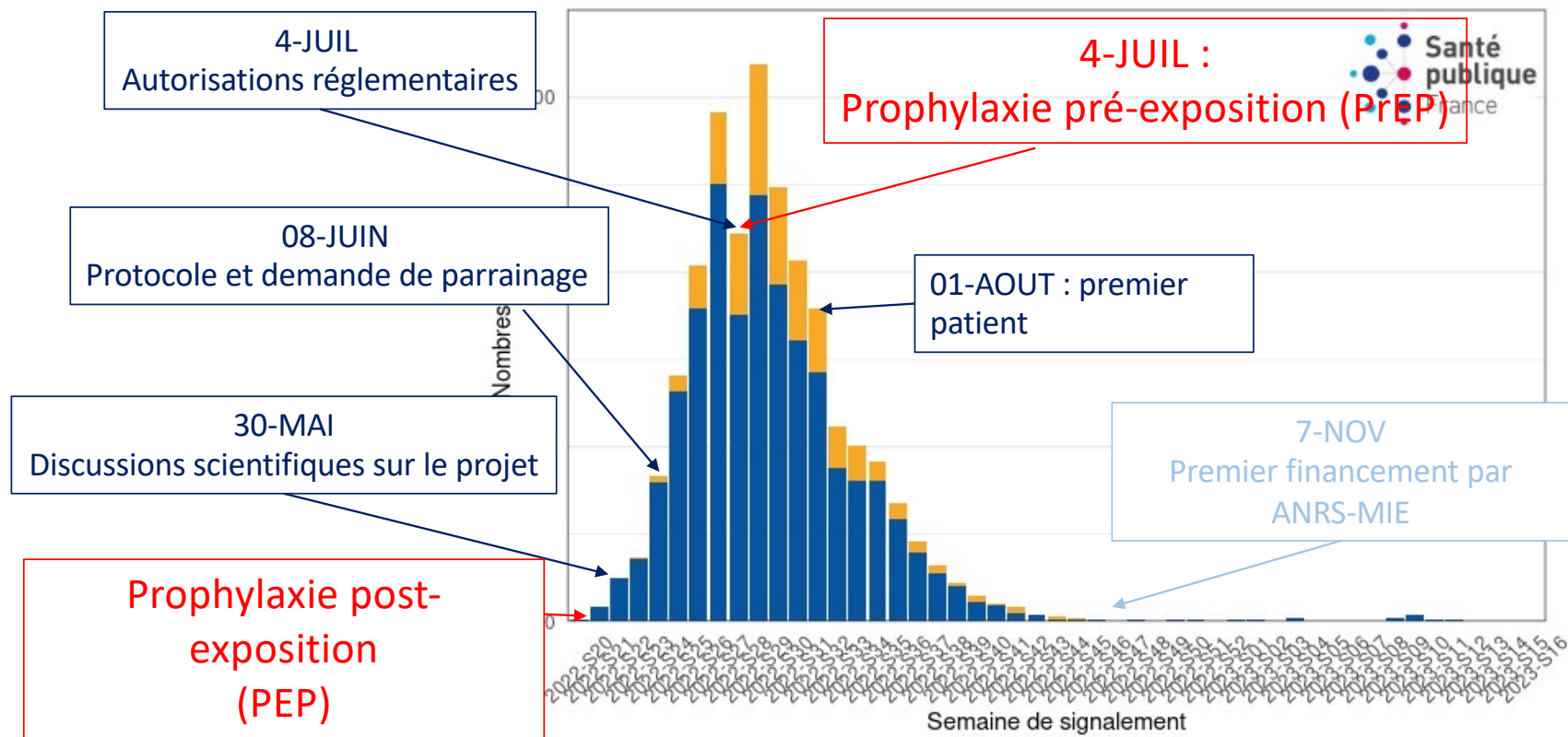
Course contre la montre



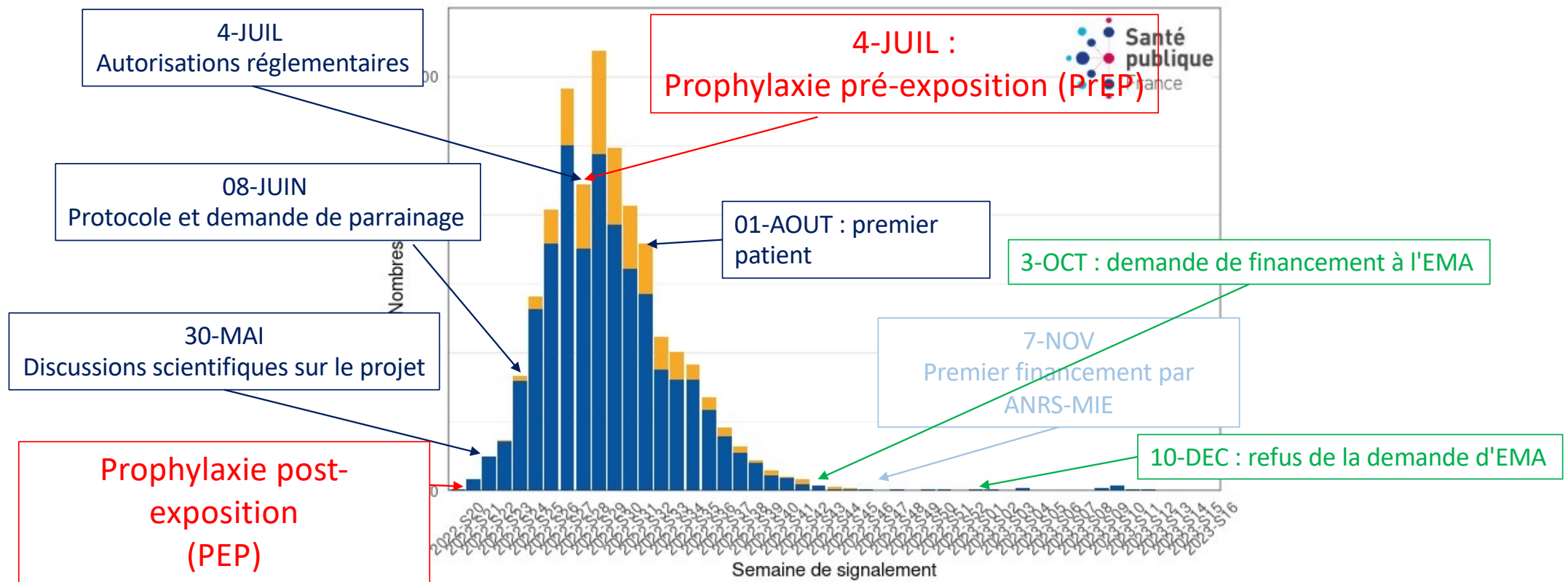
Course contre la montre



Course contre la montre



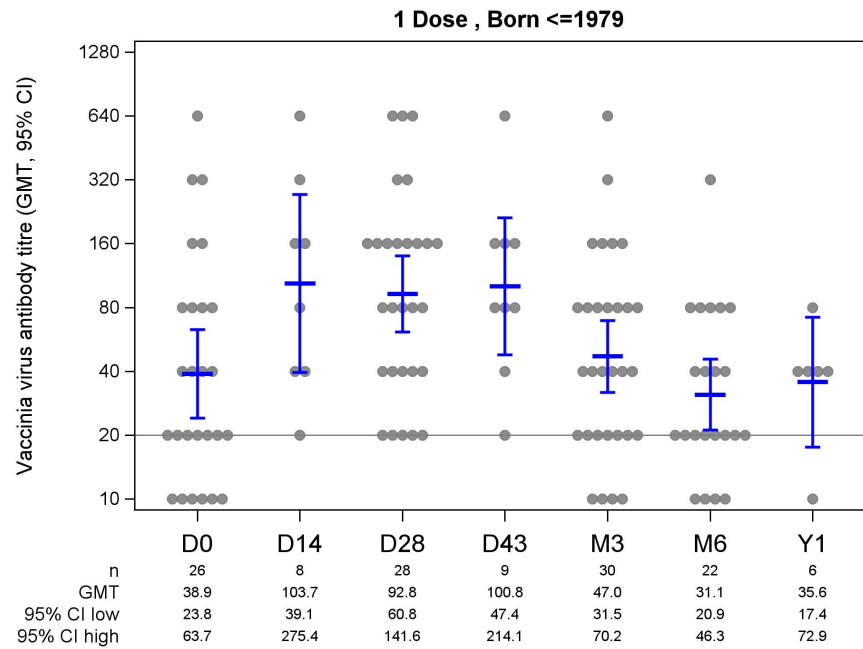
Course contre la montre



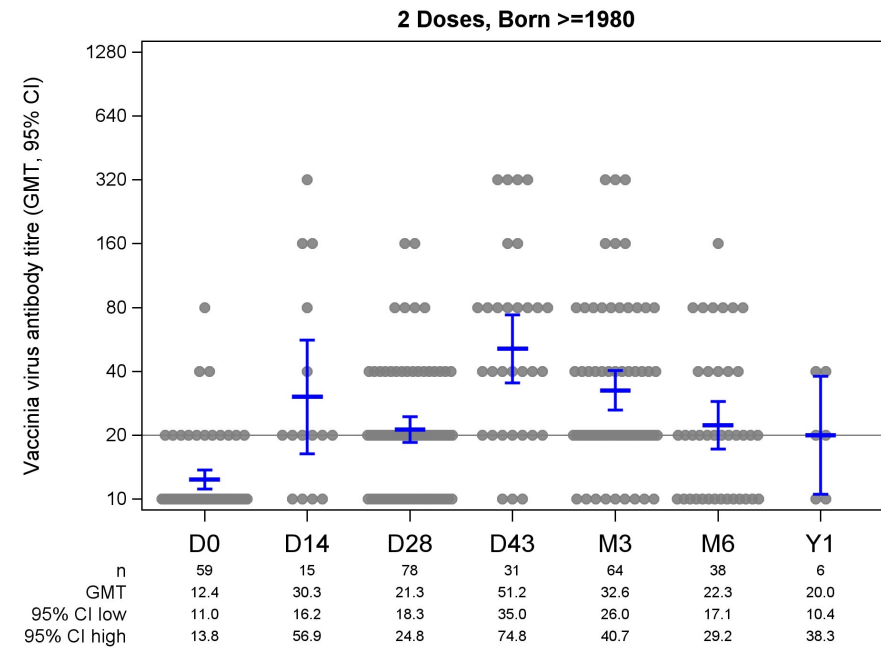
Etude monkey vax (immunogénicité)

N=31

N=88



	D0	D14	D28	D43	M3	M6	Y1
Titre>=20, n (%)	20 (77%)	8 (100%)	28 (100%)	9 (100%)	26 (87%)	18 (82%)	5 (83%)



	D0	D14	D28	D43	M3	M6	Y1
Titre>=20, n (%)	14 (24%)	11 (73%)	55 (71%)	28 (90%)	55 (86%)	24 (63%)	4 (67%)

Données Santé Publique France

- Enquête auprès des contacts à risques du 19/05/2022 au 10/07/2022 (suivi jusqu'au 30/07/2022)

Tableau 5 : Taux d'attaque et efficacité de la vaccination post-exposition pour prévenir l'infection secondaire par Monkeypox parmi les personnes-contacts (âgées de 15 ans et plus) des cas probables et confirmés d'infection par Monkeypox : analyse pour l'ensemble des contacts et restreinte aux partenaires sexuels

Population d'étude	Statut vaccinal VPE	Nb cas secondaires / Nb total de contacts	Taux d'attaque (IC 95 %)	Efficacité vaccinale non ajustée (IC 95 %)	Efficacité vaccinale ajustée (IC 95 %)
Ensemble des contacts (n=444)	Vaccinés	11 / 261	4,2 % (2,1 - 7,4 %)	70,3 % (41,5 - 85,9 %)	79,3 % (51,9 - 92,1 %) a
	Non vaccinés	26 / 183	14,2 % (9,5 - 20,1 %)		
Partenaires sexuels (n=127)	Vaccinés	9 / 87	10,3 % (4,8 - 18,7 %)	74,1 (42,6 - 89,1 %)	75,8% (35,9 - 91,8 %) b
	Non vaccinés	16 / 40	40,0 % (24,9 - 56,7 %)		

a Modèle ajusté sur l'âge, la région de résidence, et le type de lien entre le cas et la personne-contacts
b Modèle ajusté sur l'âge et la région de résidence

→ Biais d'attrition

Vaccine effectiveness of 3rd generation mpox vaccines against mpox and disease severity: A systematic review and meta-analysis

Lauren Pischel^{a,*}, Brett A. Martini^b, Natalie Yu^c, David Cacesse^b, Mahder Tracy^d, Kolambi Kharbanda^d, Noreen Ahmed^d, Kavin M. Patel^a, Alyssa A. Grimshaw^e, Amyn A. Malik^d, George Goshua^{f,g}, Saad B. Omer^d

•Revue systématique et méta-analyse

- PEP : 79,51% (20,34%)
- PrEP 1 dose : 95,60% (76,16%)
- PrEP 2 doses: 87,97 (81,88%)

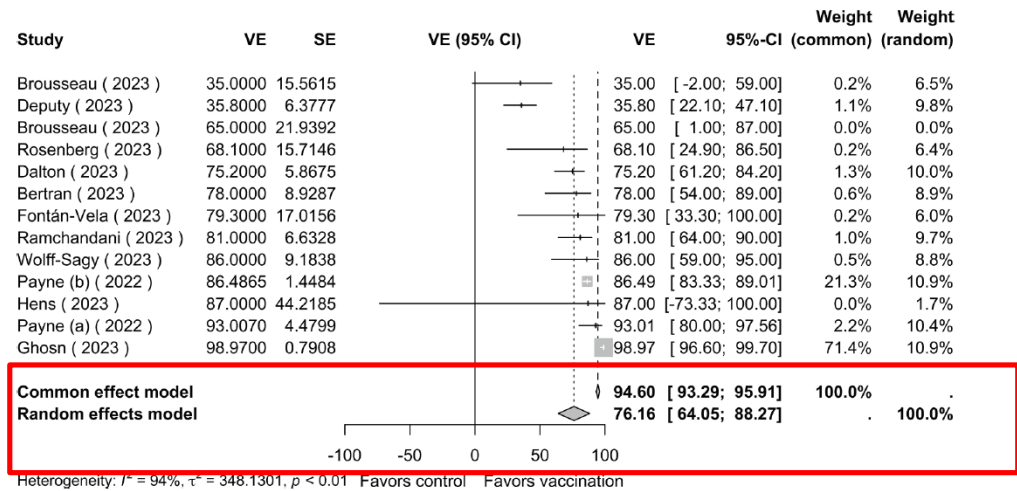


Fig. 2. Meta-Analysis of 1 dose of MVA-BN vaccine effectiveness for mpox.

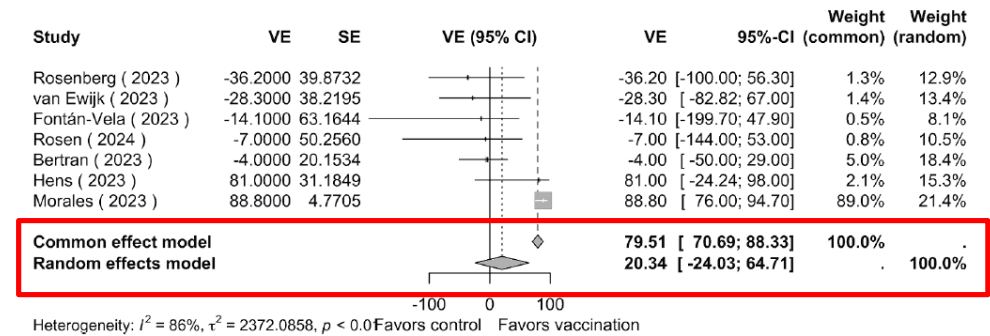


Fig. 4. Meta-analysis of PEP vaccine effectiveness for mpox.

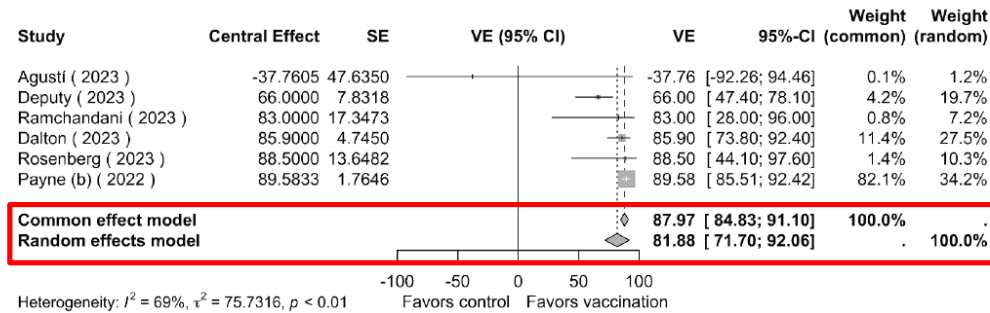


Fig. 3. Meta-analysis of 2 doses of MVA-BN vaccine effectiveness for mpox.

Vaccine effectiveness of 3rd generation mpox vaccines against mpox and disease severity: A systematic review and meta-analysis

Lauren Pischel^{a,*}, Brett A. Martini^b, Natalie Yu^c, David Cacesse^b, Mahder Tracy^d, Kolambi Kharbanda^d, Noureen Ahmed^d, Kavin M. Patel^a, Alyssa A. Grimshaw^e, Amyn A. Malik^d, George Goshua^{f,g}, Saad B. Omer^d

•Revue systématique et méta-analyse

- PEP : 79,51% (20,34%)
- PrEP 1 dose : 95,60% (76,16%)
- PrEP 2 doses: 87,97 (81,88%)

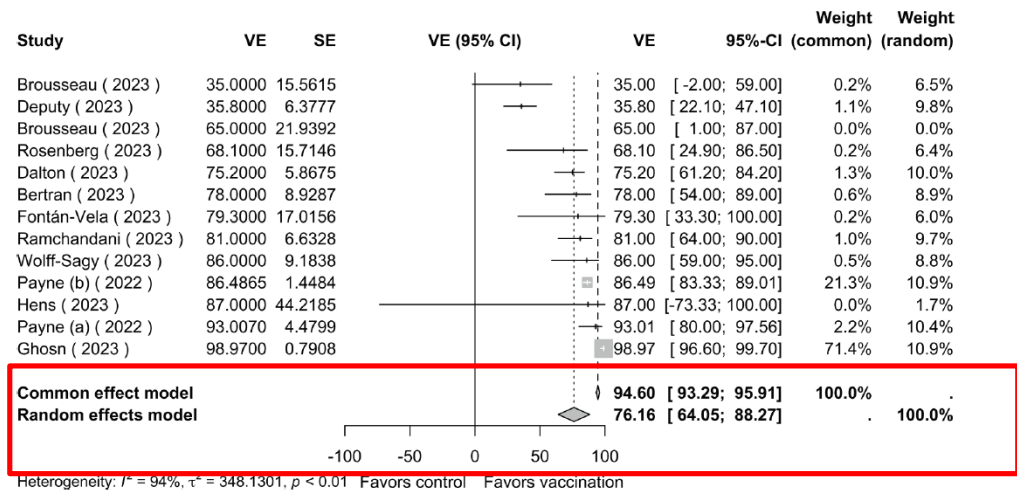


Fig. 2. Meta-Analysis of 1 dose of MVA-BN vaccine effectiveness for mpox.

! Hétérogénéité
! Observationnelles

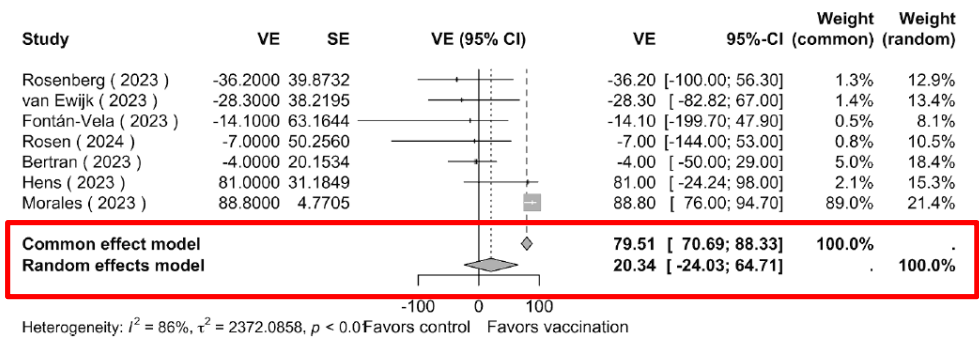


Fig. 4. Meta-analysis of PEP vaccine effectiveness for mpox.

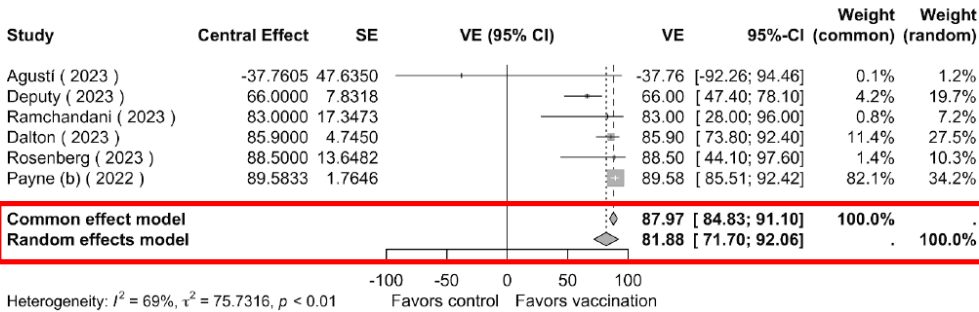


Fig. 3. Meta-analysis of 2 doses of MVA-BN vaccine effectiveness for mpox.

Safety and effectiveness of MVA-BN vaccination against mpox in at-risk individuals in Germany (SEMVAc and TEMVAc): a combined prospective and retrospective cohort study

David Hillus, Ngoc Han Le, Pinkus Tober-Lau, Anne-Katrin Fietz, Christian Hoffmann, Regina Stegherr, Leu Huang, Axel Baumgarten, Florian Voit, Markus Bickel, Gal Goldstein, Christoph Wyen, Hartmut Stocker, Thomas Wünsche, Marcel Lee, Hubert Schulbin, Mathias Vallée, Ulrich Bohr, Anja Potthoff, Christiane Cordes, Caroline Isner, Bethany Knox, Antonio Carmona, Nicole Stobäus, Ran Balicer, SEMVAc Study Group*, Florian Kurth†, Leif Erik Sandert†

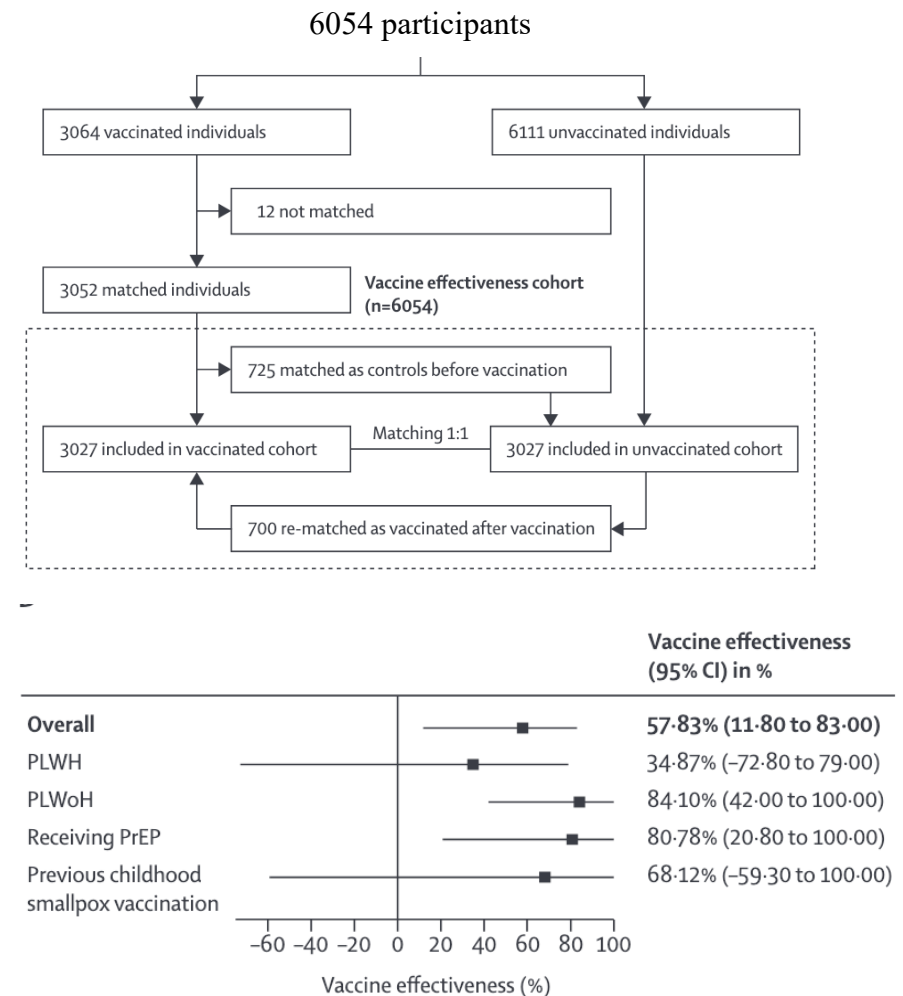


Etude observationnelle prospective (6265 participants) + essai émulé (6054 participants)

Ajustement sur l'âge, statut VIH, utilisation de PrEP, nombre d'IST dans les 6 derniers mois, vaccination dans l'enfance et ville d'inclusion

Calcul de l'EV après 1 dose

Différence selon le statut VIH : rôle de l'immunité T ?



Efficacité d'une revaccination ?

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDS
Infectious Diseases Society of America

hivma
hiv medicine association

OXFORD

One- and Two-Dose Vaccinations With Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic Induce Durable B-Cell Memory Responses Comparable to Replicating Smallpox Vaccines

Heiko Ilchmann,¹ Nathaly Samy,² Daniela Reichhardt,² Darja Schmidt,² Jacqueline D. Powell,² Thomas P. H. Meyer,² Günter Silbernagl,² Rick Nichols,³ Heinz Weidenthaler,² Laurence De Moerloose,² Liddy Chen,² and Paul Chaplin²

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

Avis n° 2024.0058/AC/SESPEV du 29 août 2024 du collège de la Haute
Autorité de santé relatif à la stratégie de vaccination contre le mpox

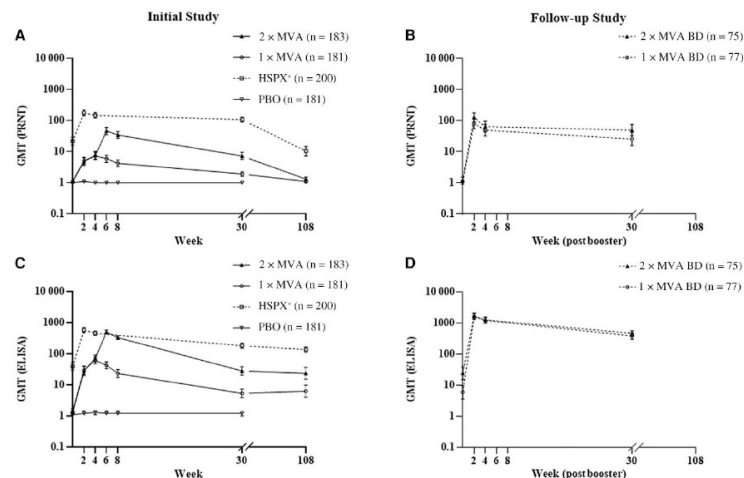


Tableau résumé des différents schémas de vaccination à effectuer chez les personnes éligibles à la vaccination en fonction des antécédents d'infection et de vaccination

Personnes éligibles à la vaccination	Schéma de vaccination à effectuer			
	Immunocompétentes		Immunodéprimées	
	Vaccinées dans l'enfance (avant 1980) ^a	Non vaccinées dans l'enfance (avant 1980)	Vaccinées dans l'enfance (avant 1980) ^a	Non vaccinées dans l'enfance (avant 1980)
N'ayant jamais été vaccinées avec un vaccin MVA-BN	1 dose de rappel	2 doses	3 doses	3 doses
Ayant reçu une seule dose de vaccin de MVA-BN	Aucun	1 dose	2 doses	2 doses
Avec un schéma complet de vaccination de MVA-BN	Aucun	1 dose de rappel ^b	1 dose de rappel ^b	1 dose de rappel ^b
Ayant contracté le mpox entre 2022 et aujourd'hui	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun

^a Une dose de rappel est recommandée pour les personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avant 1980 ; ^b La dose de rappel doit être administrée à distance de la primovaccination soit, dans la situation actuelle, deux ans environ après la dernière dose.

Efficacité d'une revaccination?

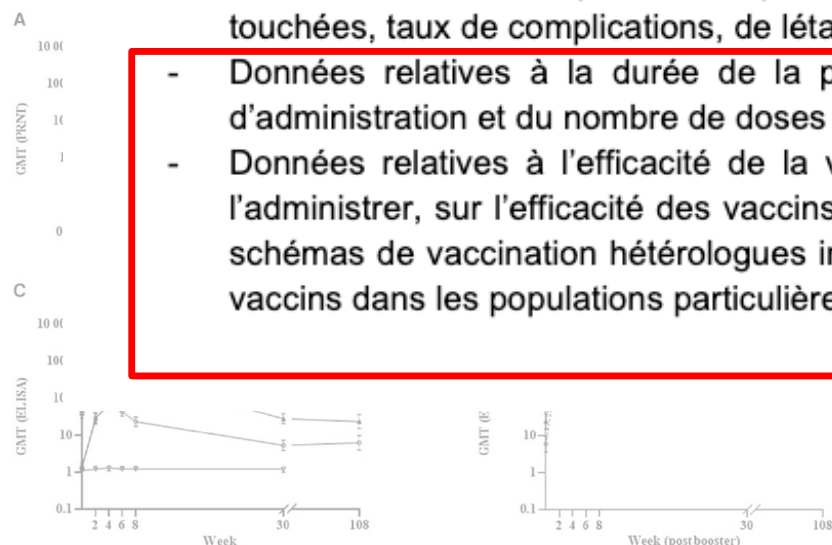
One- and Two-Dose Vaccinations With Modified Vaccinia
Ankara-Bavarian Nordic Induce Durable B-Cell Memory
Responses Comparable to Replicating Smallpox Vaccines

Heiko Ilchman
Heinz Weidner

Avis n° 2024.0058/AC/SESPEV du 29 août 2024 du collège de la Haute
Autorité de santé relatif à la stratégie de vaccination contre le mpox

La HAS poursuit ses travaux de veille scientifique et ajustera ses recommandations vaccinales en fonction des nouvelles données épidémiologiques et cliniques. Elle souligne l'importance de disposer rapidement de :

- Données de suivi de l'épidémie, en particulier sur les caractéristiques du nouveau clade Ib (populations touchées, taux de complications, de létalité, modes de transmission, transmissibilité, etc.) ;
- Données relatives à la durée de la protection conférée par les vaccins, en fonction de la voie d'administration et du nombre de doses reçues ;
- Données relatives à l'efficacité de la vaccination post-exposition et sur le moment opportun pour l'administrer, sur l'efficacité des vaccins contre les différents clades (clade I et II), sur l'efficacité des schémas de vaccination hétérologues incluant le MVA-BN, ainsi que sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins dans les populations particulières.



Ayant contracté le mpox entre
2022 et aujourd'hui

Aucun

Aucun

Aucun

Aucun

^a Une dose de rappel est recommandée pour les personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avant 1980 ; ^b La dose de rappel doit être administrée à distance de la primovaccination soit, dans la situation actuelle, deux ans environ après la dernière dose.

Plan de la présentation

Recherche et politique vaccinale dans le contexte de l'émergence

Ebola

Dengue

Mpox

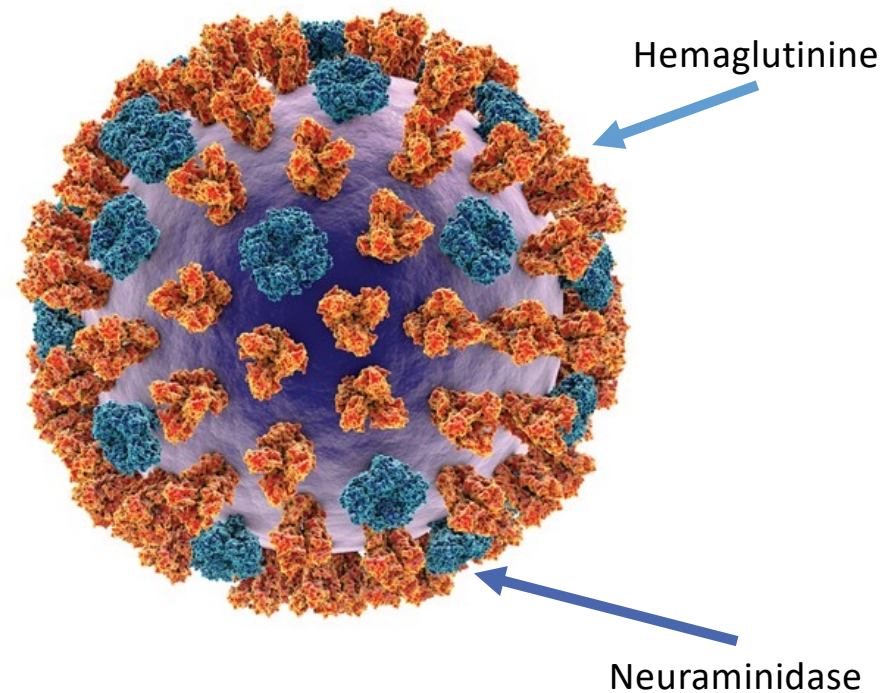
Grippe H5N1

Conclusion



Le virus de la grippe

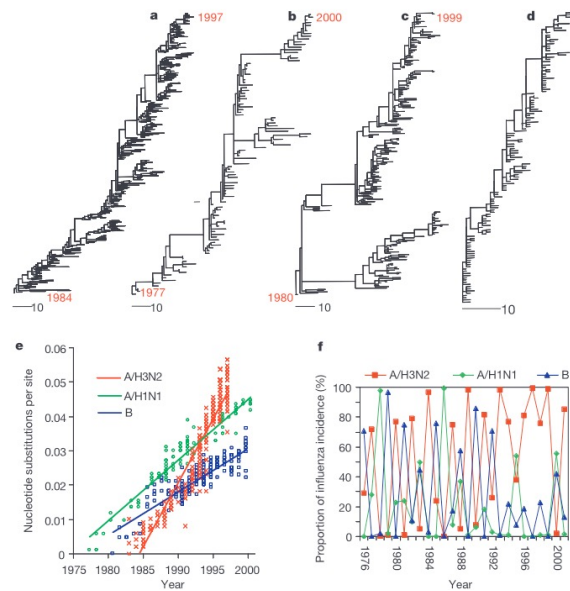
- Virus enveloppé à ARN
- 2 protéines d'enveloppes immunogènes (Hémagglutinine)
- 2 sous-types : A et B (+C)



Credit: Kateryna Kon/Shutterstock

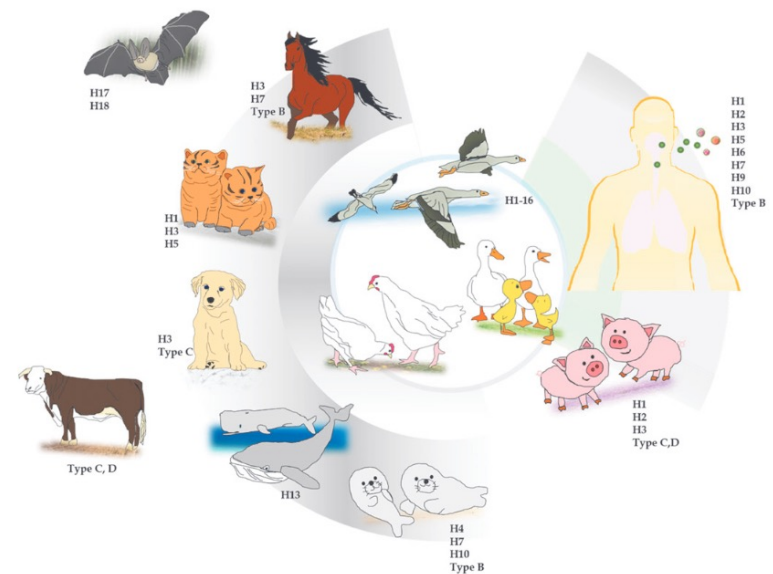
Le virus de la grippe

DRIFT



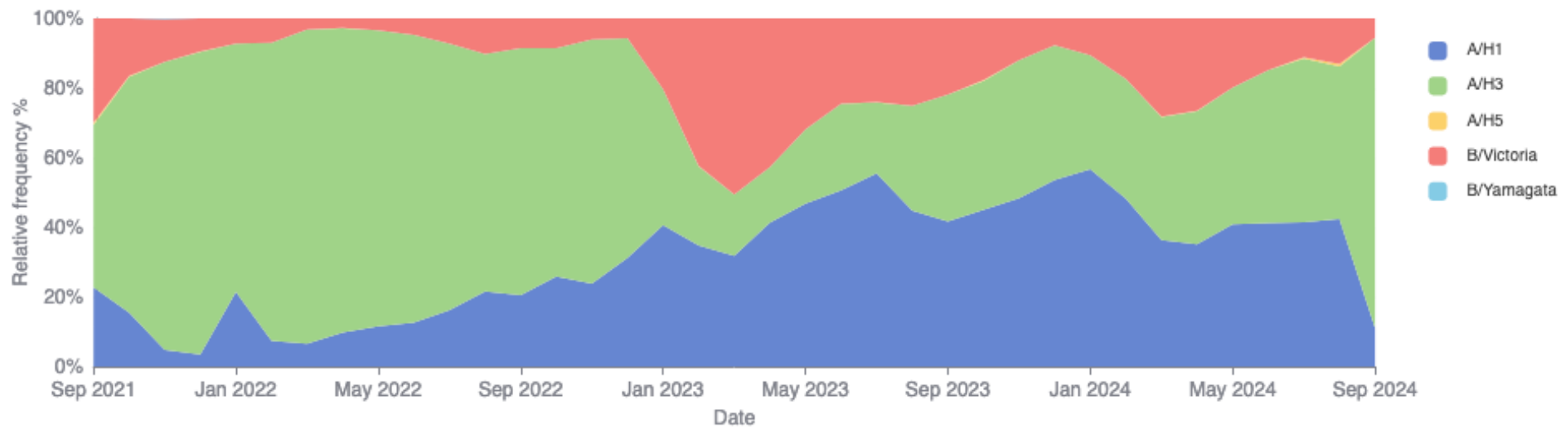
Ferguson, Nature, 2004

SHIFT



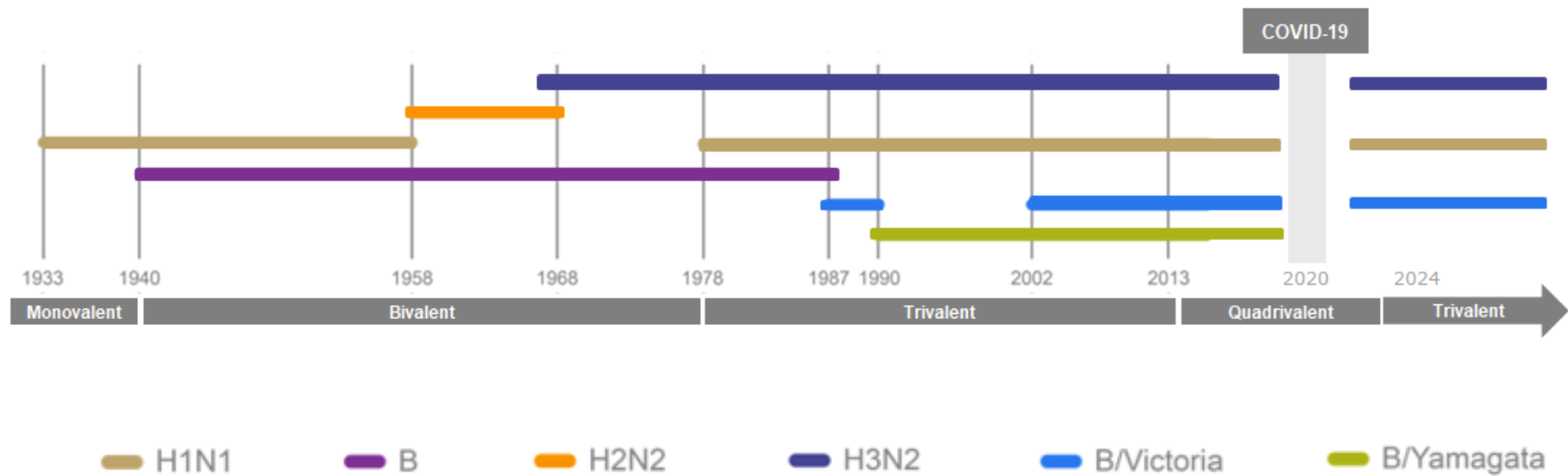
Kim, Viral Immunology, 2018

Circulation des sous-types grippaux depuis 2021



Source: GISAID

Souches circulantes des virus de la grippe et composition des vaccins



Actualité sur le virus H₅N₁

- Virus de la grippe aviaire, classé « hautement pathogène » chez les oiseaux
- Cas sporadique chez l’homme avec forte mortalité (50%)
- Risque de mutation qui augmenterait le risque de transmission et la gravité chez l’homme
- Pas d’ancienne épidémie chez l’homme
- Actuellement :
 - Pas de cas en France
 - Surveillance active en coordination avec l’ANSES

Cumulative number of confirmed human cases[†] for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2025

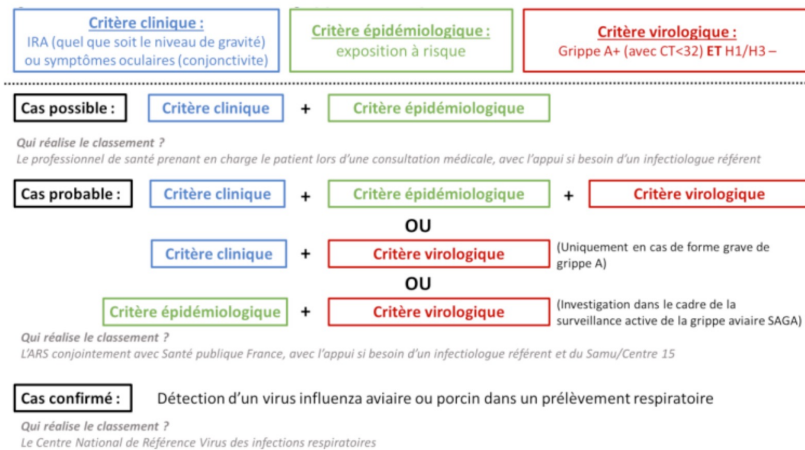
Country	2003-2009*		2010-2014*		2015-2019*		2020-2024*		2025		Total	
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths
Australia	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Azerbaijan	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	1	0	6	1	1	0	0	0	0	0	8	1
Cambodia	9	7	47	30	0	0	16	6	1	1	73	44
Canada	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	2	1
Chile	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
China	38	25	9	5	6	1	3	1	0	0	56	32
Djibouti	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Ecuador	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Egypt	90	27	120	50	149	43	0	0	0	0	359	120
India	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Indonesia	162	134	35	31	3	3	0	0	0	0	200	168
Iraq	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Lao People's Democratic Republic	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	3	2
Myanmar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nepal	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
Nigeria	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistan	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
Spain	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
Thailand	25	17	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Turkey	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5	0
United States of America**	0	0	0	0	0	0	68	1	0	0	68	1
Viet Nam	112	57	15	7	0	0	2	1	0	0	129	65
Total	468	282	233	125	160	48	102	10	1	1	964	466

^{*}2003-2009, 2010-2014, 2015-2019 and 2020-2024 total figures. Breakdowns by year available on subsequent tables.
^{**}For the United States of America, in 2024, cases reported as A(H5) are included here.
[†]This count includes reported detections in asymptomatic individuals. In some cases, the confirmation of infection versus transient contamination of the nasopharynx/oropharynx with virus particles after exposure to infected birds or contaminated environment remains inconclusive. Total number of cases includes number of deaths. Counts are according to reporting country which may differ from country where exposure may have occurred.
WHO reports only laboratory-confirmed cases. All dates refer to onset of illness.
Source: WHO/GIP, data in HQ as of 20 January 2025.



Préparation épidémique

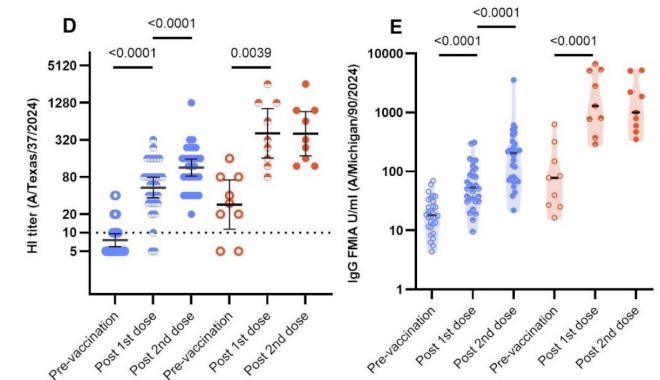
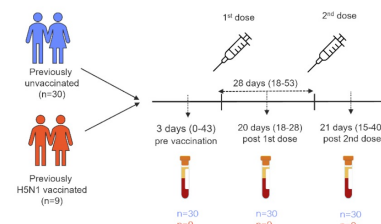
SURVEILLANCE



Circulaire DGS

VACCIN

- Foclivia® (adjuvanté) H5N8 en deux injections



Liedes, 2025, MedRxiv

➔ Définition de la stratégie en cours...

Plan de la présentation

Recherche et politique vaccinale dans le contexte de l'émergence

Ebola

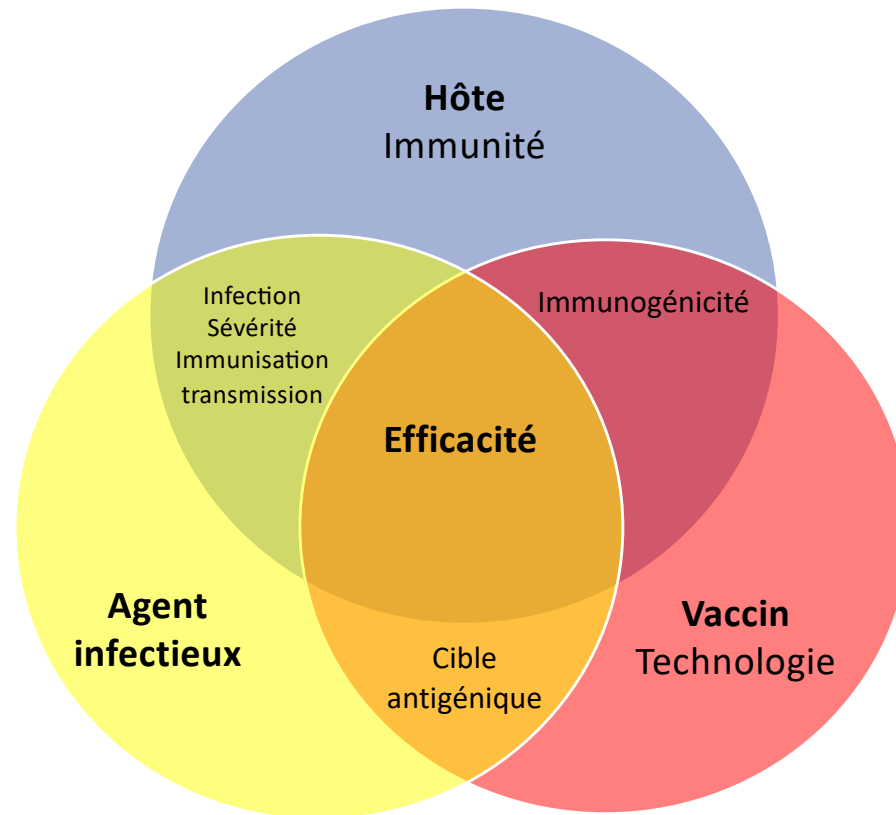
Dengue

Mpox

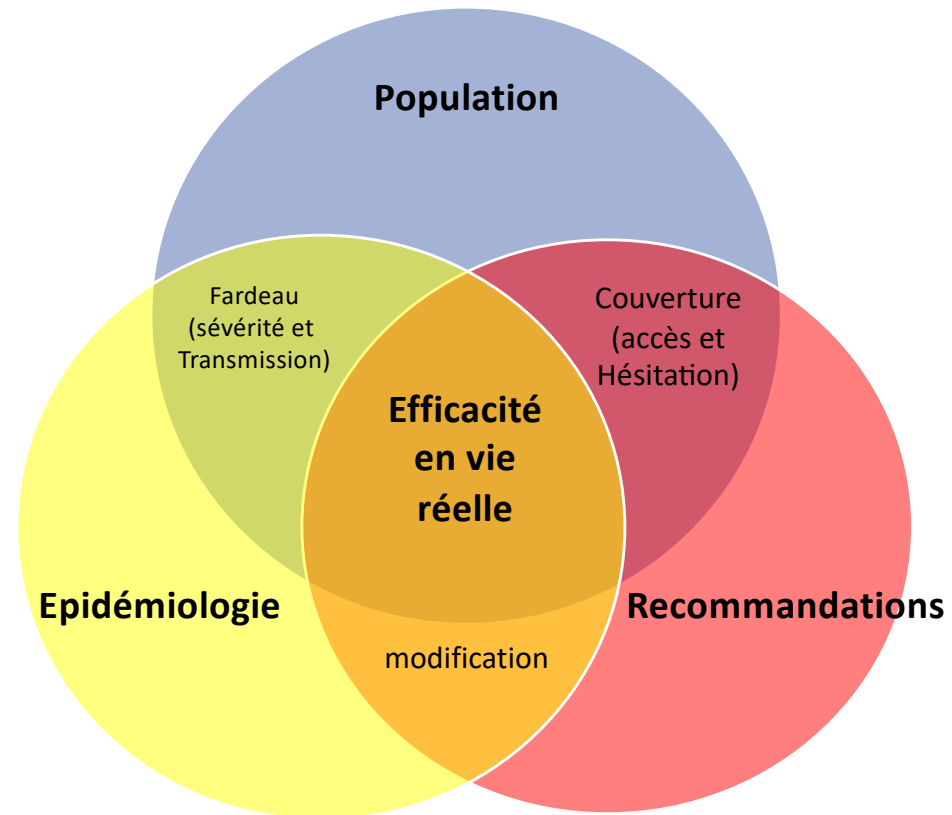
Grippe H5N1

Conclusion

Du bénéfice individuel



A la politique vaccinale



Conclusion

- La vaccination reste un instrument majeur de lutte contre les infections émergentes
- L'essor des nouvelles plateformes vaccinales permettent la mise au point rapide de nouveaux vaccins
- Difficulté de la mesure de l'efficacité vaccinale
 - Importance de la surveillance épidémiologique
 - Utilisation de méthodes innovantes
 - Approche multidisciplinaire : Modélisation, approche de santé globale (One Health)
- Doit s'intégrer dans une politique globale de vaccination

Merci de votre attention !

LIEM.LUONG@APHP.FR

