



Vaccins du futur

Atelier

« Croisière dans l'archipel
des **nouveaux vaccins** »

Bernard Duval

Institut National de Santé Publique du Québec

18 avril 2002



Objectifs

- Grands axes de la réponse immunitaire
- Conjugaison des vaccins
- Boule de cristal:
 - Prochains vaccins homologués
 - Vaccins en développement
- Implications pour le système de santé et la santé publique en particulier



Réponse immunitaire 1

Un monde en ébullition

- Évolution rapide des connaissances
- Grande complexité, plusieurs controverses et nombreuses inconnues
- Grand nombre de mécanismes parallèles, agonistes ou antagonistes
- Un nouveau champ de connaissance crucial pour les utilisateurs de vaccins: importance de la Formation Continue



Réponse immunitaire 2

Grands principes

- 2 grands types d'immunité acquise:
 - Humorale (anticorps)
 - Cellulaire
- 2 grands types de lymphocytes:
 - B: fabriquent les anticorps
 - T: plutôt responsables de la réponse cellulaire, NB. stimulés seulement par les protéines



Réponse immunitaire 3

Lymphocytes T

- 2 grandes catégories:
 - Cellules T cytotoxiques
 - Cellules T helper: 2 catégories (1986)
 - Th1: stimule l'immunité cellulaire et notamment les cellules T cytotoxiques, associées aux réactions d'hypersensibilité retardée
 - Th2: stimule les cellules B et favorise la production d'anticorps, associées aux réactions allergiques

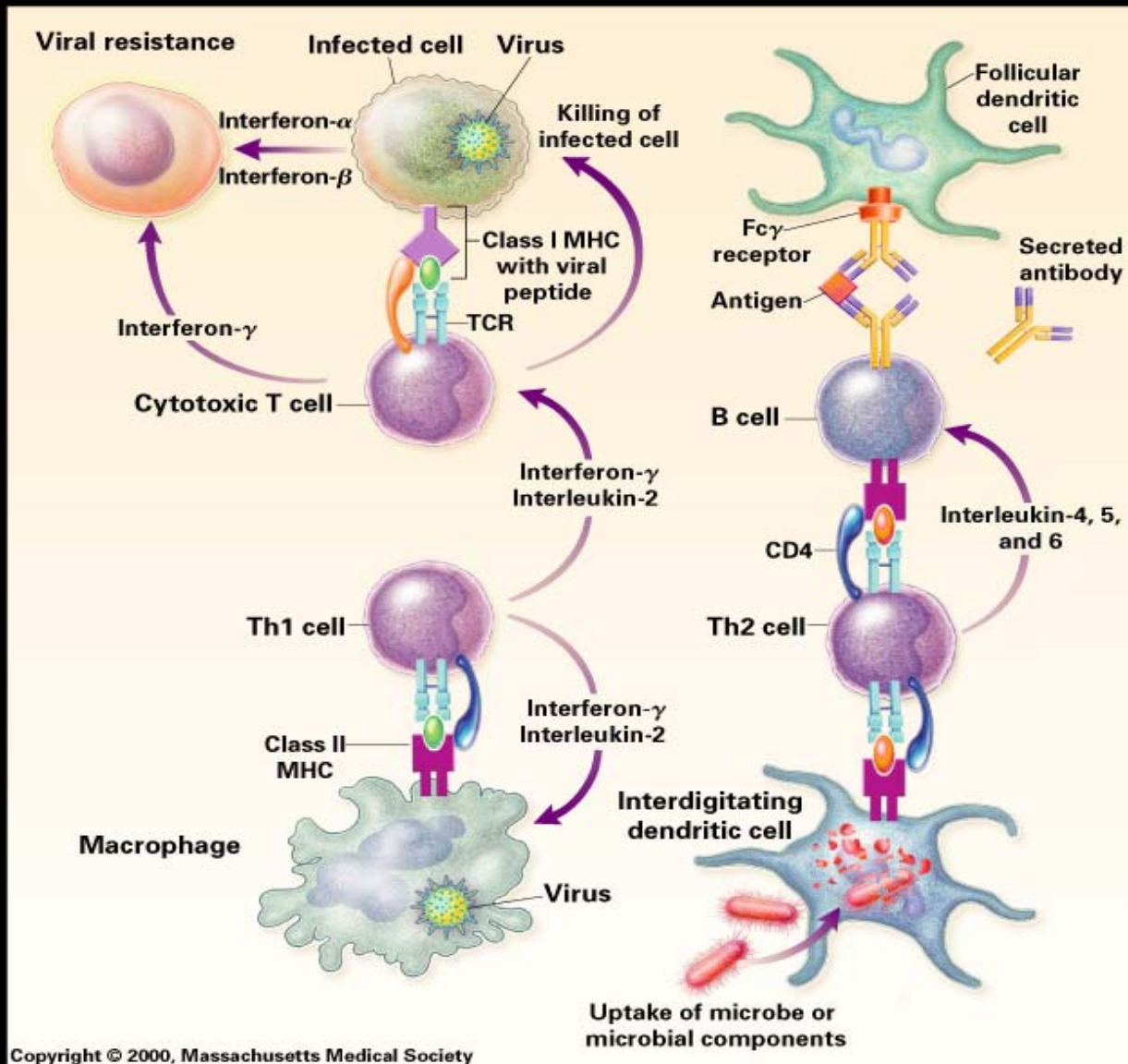


Réponse immunitaire 4

Cytokines

- Substances produites par les cellules T pour stimuler les autres cellules
- Th1: interféron γ (IFN- γ) et autres
- Th2: interleukine 4 (IL-4) et autres

An Overview of Lymphocyte Responses

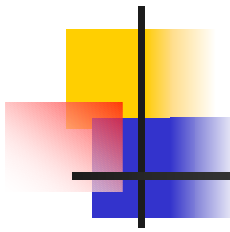




Réponse immunitaire 4

Immunité humorale

- Anticorps :
 - produits par les lymphocytes B
 - facilement mesurés en laboratoire
 - utilisés pour mesurer la réponse aux vaccins
- Problème: ils ne représentent qu'une partie de la réponse immunitaire



Réponse immunitaire 5

Immunité cellulaire

- Beaucoup plus difficile à mesurer en laboratoire, interprétation souvent controversée des tests
- Essentielle pour la persistance de l'immunité (mémoire immunitaire)
- Protège même en l'absence d'anticorps mesurable

Réponse immunitaire 6

Implications pour les vaccins

- Traditionnellement, les vaccins stimulaient surtout la réponse humorale et donc la réponse Th2
- Pour certains pathogènes, cette approche est un échec (VRS, VIH...)
- Futur: vaccins et adjuvants qui modulent ces deux réponses immunitaires



Vaccins conjugués 1

Capsule bactérienne

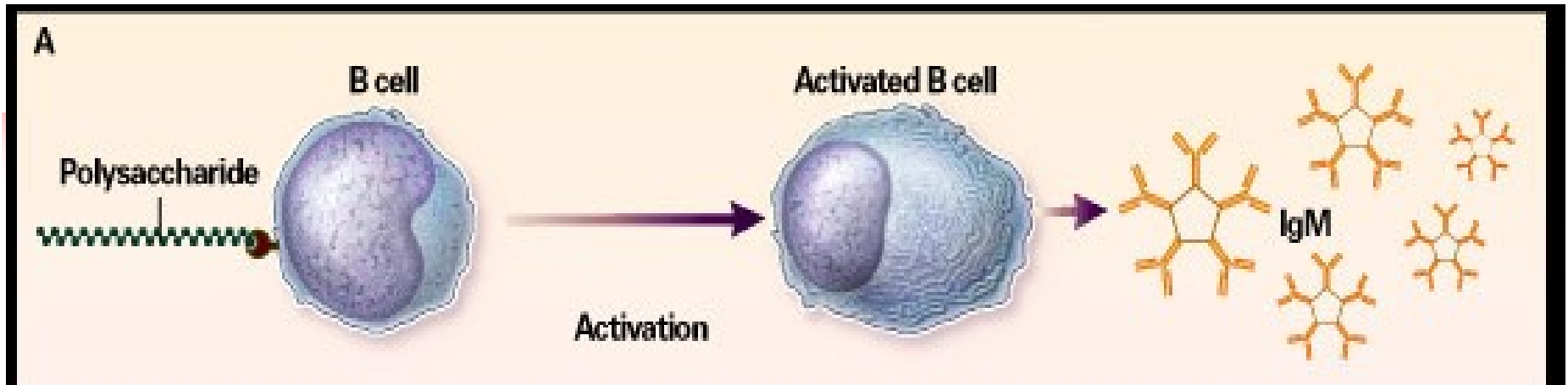
- Certaines bactéries sont entourées d'une capsule formée de polysaccharides (sucres complexes): Hib, méningocoque, pneumocoque, staphylocoque,...
- Les anticorps doivent s'attaquer à cette capsule pour amener la destruction de la bactérie



Vaccins conjugués 2

Immunité et polysaccharides

- Les polysaccharides ne stimulent pas les cellules T
- Les polysaccharides stimulent directement les cellules B:
 - Production d'anticorps
 - Pas d'immunité cellulaire
 - Les cellules B du nourrisson sont incapables de répondre aux polysaccharides



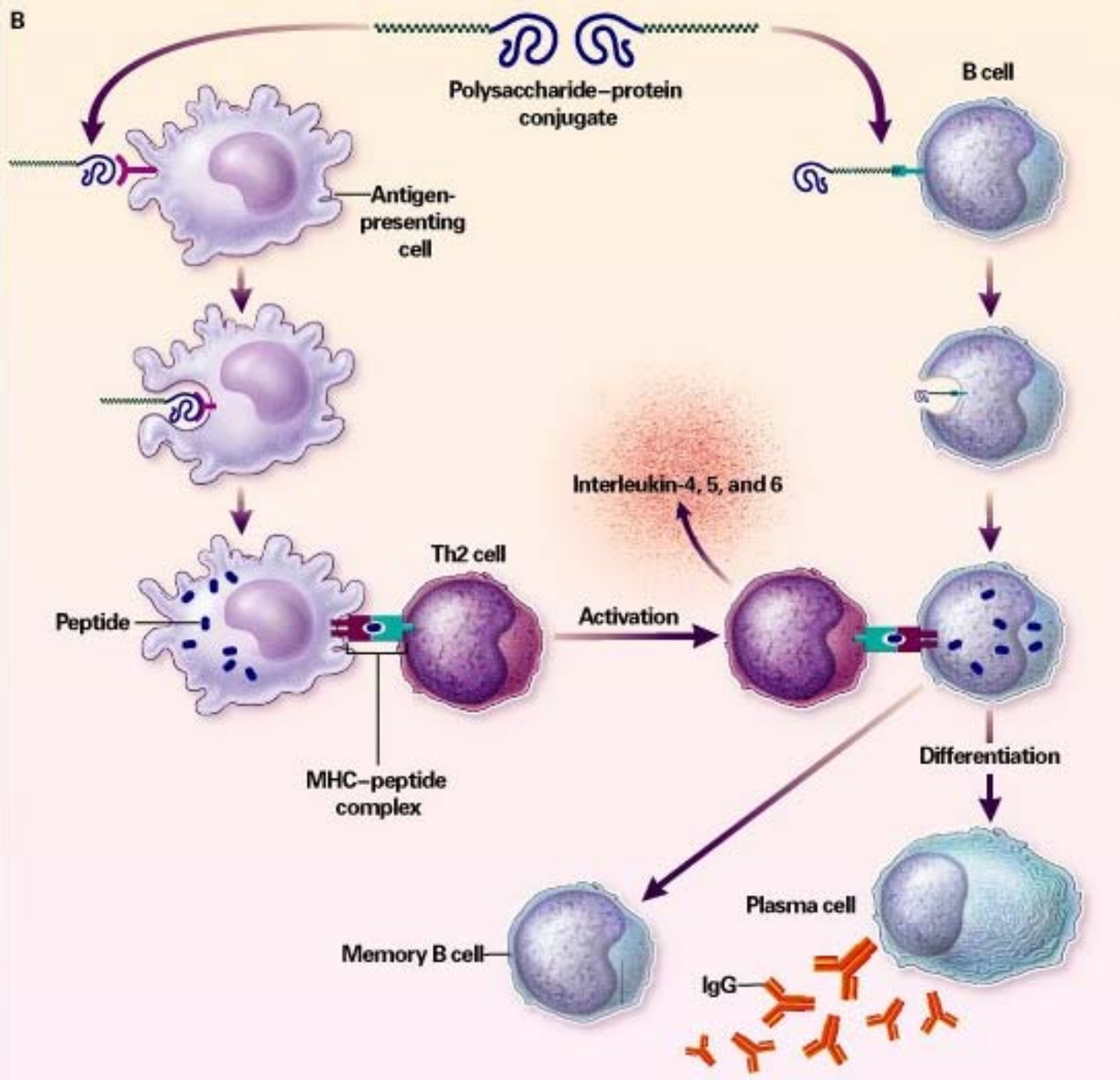


Vaccins conjugués 3

La conjugaison

- Principe: transformer un sucre en protéine
- Lier chimiquement le polysaccharide de la capsule à une protéine:
 - D: toxoïde diphtérique
 - T: toxoïde tétanique
 - CRM 197: toxine diphtérique non-toxique
 - OMP: outer membrane protein complex (méningocoque)

B



Vaccins conjugués 4

Implications

- **Production d'anticorps, même chez les nourrissons**
- **Production de mémoire immunitaire**
- **Problèmes:**
 - Vaccins un peu plus complexes
 - Conséquences de la réponse immunitaire à la protéine porteuse:
 - Interactions
 - Surdosage de protéines porteuses

Prochains vaccins 1

Vaccins combinés: avantages

- Vaccins combinés permettent de diminuer le nombre d'injections, les coûts, les problèmes de stockage, les omissions de vaccins et possibilité d'erreurs,...

Mais...

Prochains vaccins 2

Vaccins combinés: difficultés

- Immunogénicité des composantes varie selon les combinaisons
 - Hib, V: titres souvent plus faibles, protection ?
 - Variations chez les combinés HB et HA
- Expérimentation difficile:
 - Grande quantité de « bras » : 2^n (n=nombre de composantes)
 - Difficulté d'avoir des groupes témoins appropriés (éthique)
 - Perte d'immunogénicité vs efficacité: questions!



Prochains vaccins 3

Vaccins combinés: controverses

- Sécurité:
 - Crainte des parents que le système immunitaire soit « épuisé » par un grand nombre d'antigènes donnés simultanément
 - Difficulté d'interpréter les manifestations cliniques associées temporellement, incertitudes pour la suite du calendrier vaccinal



Prochains vaccins 4

Nouveaux vaccins combinés

- DCaTPHib+Hépatite B (GSK)
homologués en Europe
- RRO+V: Études encore en cours

Prochains vaccins 5

Vaccins combinés: implications pour la santé publique

- Limites des études pré-homologation:
 - **Renforcer la surveillance post-marketing** (sécurité et efficacité)
- Problèmes de calendrier:
 - Doses supplémentaires
 - Variations de l'histoire vaccinale
 - **Importance accrue des registres de vaccination**

Prochains vaccins 6

Le futur

- Grand nombre de vaccins en développement: 400 nouveaux projets en cours
- Vaccins représentent <2% du marché des pharmaceutiques, X 5 depuis 10 ans
- Reste peu de compagnies: Aventis, Merck, GSK, Wyeth
- Hausse considérable des prix

Pipeline of Vaccines/Pharmaccines

RSV
Meningitis B
VZV
Otitis media
TB
Chlamydia

HIV
Oncology (x4)
Chronic Disorders
(x2)

Hepatitis E
New Influenza
HIV
S.Pneumoniae
(elderly)

Hepatitis B
(ther.)

Meningitis combo
Rotarix
EBV
Malaria
HPV
Meningitis B
(Cuba)
Simplirix
Genital Herpes
Oncology

Twinrix adult
Infanrix PeNta
Twinrix child/ad
Boostrix dTpa
Infanrix HeXa
Hep B Ex strength
MMR - V
S.Pneumoniae paed.

RSV= Respiratory Syncytial Virus
EBV= Epstein Barr Virus

HPV= Human Papilloma Virus
VZV= Varicella Zoster Virus



Conclusion 1

Impact sociétal

- Le consommateur veut être informé et part de la décision
- Objectifs: efficacité 100%, sécurité 100%, prix faible
- Impact important sur le système de santé: coût des vaccins, contraintes liées à l'administration

Conclusion 2

Partenariat privé - public

■ Avantages:

- Améliorer la santé
- Faciliter l'introduction des nouveaux produits
- Complémentarité dans l'évaluation de l'impact

■ Difficultés:

- Gérer les conflits d'intérêt: accusation de collusion,...
- Culture du secret de part et d'autres
- Antagonismes occasionnels

Conclusion 3

Le défi pour la santé publique

- Contribuer à canaliser ces nouveaux outils pour améliorer la santé
- Améliorer :
 - la participation et l'information du public
 - la collaboration privé-public
 - la gestion du programme
 - la surveillance post-implantation