VACCINE RESEARCH INSTITUTE

INSTITUT MONDOR DE RECHERCHE BIOMÉDICALE

Nouveaux vaccins
Maladies virales (ré)émergentes

61ème journée de l'hôpital Claude-Bernard

Faculté de Médecine de Bichat
15 novembre 2018

Pr Lelièvre Jean-Daniel

Service d'immunologie clinique et maladies infectieuses
INSERM U955 équipe 16
Vaccine Research Institute - European HIV Vaccine Alliance

Hôpital Henri Mondor
Faculté de Médecine Créteil

UPEC UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL VAL DE MARNE Connaissance - Action

GROUPE HOSPITALIER HENRI MONDOR
ALBERT CHENEVIER - GEORGES CLEMENCEAU
JOFFRE-DUPUYTREN - EMILE ROUX

Les virus pathogènes pour l'Homme et les vaccins disponibles

Table 2 | Families of viruses known to cause human infection

Family	Prototypic virus(es)	Licensed vaccine(s)
Paramyxoviridae[a]	Measles virus, mumps virus, Nipah virus[d,e]	Live-attenuated
Togaviridae[a]	Rubella virus	Live-attenuated
Reoviridae[a]	Rotavirus	Live-attenuated
Orthomyxoviridae[a]	Influenza virus A and B	Live-attenuated, whole-inactivated
Adenoviridae[a]	Adenovirus 4 and 7	Live-attenuated
Rhabdoviridae[a]	Rabies virus	Live-attenuated
Picornaviridae[a]	Poliovirus 1, 2 and 3; hepatitis A virus	Live-attenuated, whole-inactivated
Papillomaviridae[a]	HPV 6, 11, 16 and 18	VLP
Poxviridae[a]	Variola virus	Live-attenuated
Hepadnaviridae[a]	Hepatitis B virus	VLP
Herpesviridae[a]	Varicella virus	Live-attenuated
Flaviviridae[a]	Yellow fever virus; TBE; JE; Dengue virus	Live-attenuated, whole-inactivated, live-chimeric
Hepeviridae[a]	Hepatitis E virus	VLP (China)
Pneumoviridae[b]	RSV; metapneumovirus	
Filoviridae[b]	Ebola virus[e]; Marburg virus[e]	
Retroviridae[b]	HIV-1	
Coronaviridae[b]	SARS[e]; MERS[d,e]	
Parvoviridae[b]	B19 virus; bocavirus	
Caliciviridae[b]	Norovirus	
Polyomaviridae[c]	JC virus; BK virus	
Arenaviridae[c]	Lassa virus[d], Machupo virus	
Bunyaviridae[c]	Hantavirus; Rift Valley virus[e]	
Astroviridae[c]	Astrovirus	

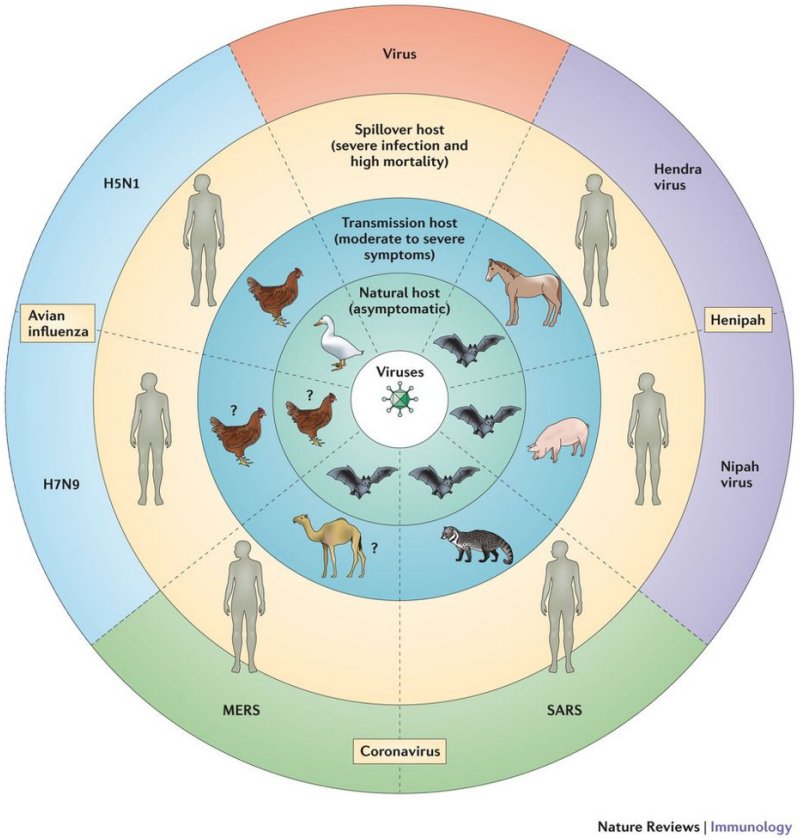
TBE, tick-borne encephalitis; JE, Japanese encephalitis; RSV, respiratory syncytial virus; MERS, Middle Eastern respiratory syndrome. [a]Families with at least one representative licensed vaccine. [b]Viruses with active vaccine research. [c]Viruses with minimal vaccine research activity. [d]Viruses selected by the Coalition for Epidemic Preparedness and Innovation for vaccine-development support. [e]Viruses of concern listed by the WHO, plus Crimean Congo hemorrhagic fever under Bunyaviruses (Table 3).

Graham BS & Sullivan NJ , *Nature Review Immunology*, **2018** https://doi.org/10.1038/s41590-017-0007-9

Le risque d'émergence de nouveaux virus est important

Genome, virus family	Virus name
Single stranded RNA (ambisense)	
Arenaviruses	Guanarito, Junin, Lassa, Lujo, Machupo, Sabia, Dandemong*, lymphocytic choriomeningitis*Single stranded RNA (ambisense)
Bunyaviruses	Andes, Bwamba, Crimean-Congo Hemorrhagic fever, Oropouche, Rift Valley, severe fever with thrombocytopenia syndrome
Single-stranded RNA (positive sense)	
Flaviviruses	Japanese encephalitis,* Usutu,* West Nile*
Coronaviruses	Middle East respiratory syndrome
Togaviruses	Bamah Forest, o'nyong-nyong, Ross River, Semliki Forest, Venezueln equine encephalitis
Single-stranded RNA (negative sense)	
Filoviruses	Bundibugyo Ebola, Lake Victoria Marburg, Sudan Ebola
Paramyxoviruses	Nipah
Rhabdoviruses	Bas-Congo, rabies*
Double-stranded RNA	
Reoviruses	Nelson Bay, Colorado tick fever*
Double-stranded DNA	
Adenoviruses	Titi monkey
Herpesviruses	Macacine herpesvirus 1
Polyomaviruses	Simian virus 40
Poxviruses	Monkeypox, Orf, vaccinia

Plotkin S et al, *Hum Vaccines & Imm*, **2017**: 2755



Bean A et al, *Nat Rev Immunol*, **2013**: 851

Quels sont les besoins? Nécessité de faire des priorités

WHO	NIPH	FVR
• Crimean-congo hemorrhagic fever	• Ebolavirus	• Ebola hemorrhagic fever virus
• Filovirus diseases (i.e., EVD & Marburg)	• Hepatitis E virus	• Lassa hemorrhagic fever virus
• Highly pathogenic emerging coronaviruses relevant to humans (MERS Co-V & SARS)	• Enterovirus 71	• Marburg hemorrhagic fever virus
• Lassa Fever	• West Nile virus	• MERS coronavirus
• Nipah	• Chikungunya virus	• SARS comoavirus
• Rift Valley Fever	• Marburg virus	• Crimean-Congo hemorrhagic fever virus
• R&D preparedness for a new disease	• Yersinia pestis	• Chikungunya virus
• Chikungunya	• Rift valley fever virus	• Nipah virus
• Severe fever with thrombocytompenia syndrome	• SARS-CoV	• Hepatitis E virus
• Zika	• MERS-CoV	• Zika virus
	• Lassa virus	• Entervirus 71
	• Nipah virus	• Enterovirus 68
	• Coxsackievirus A16	• Coxsackievirus 16
	• Crimean-Congo hemorrhagic fever virus	• Paratyphoid A (Salmonella enterica)
	• SFTS virus	• West Nile virus
	• Zika virus	• Rift Valley fever virus
	• Enterovirus 68	• Plague (Yersinia pestis)

Plotkin S et al, *Hum Vaccines & Imm*, **2017**: 2755

The WHO R&D Blueprint: 2018 review of emerging infectious diseases requiring urgent research and development efforts

Massinissa Si Mehand[a,*,1], Farah Al-Shorbaji[a,1], Piers Millett[b], Bernadette Murgue[a]

[a] World Health Organization, Switzerland
[b] Future of Humanity Institute, University of Oxford, UK

- Crimean-Congo haemorrhagic fever
- Ebola virus disease and Marburg virus disease
- Lassa fever
- MERS and SARS
- Nipah and henipaviral diseases
- Rift Valley fever
- Zika virus disease
- Disease X

Final short list

Inconvénients

- Pas de candidats vaccins pour certaines pathologies
- Pathologies uniquement épidémiques mais pas endémiques

Mehand MS et al, *Antiviral Research*, **2018**: 63

Quelles sont les difficultés pour la mise au point d'un vaccin contre un virus (ré)émergent?

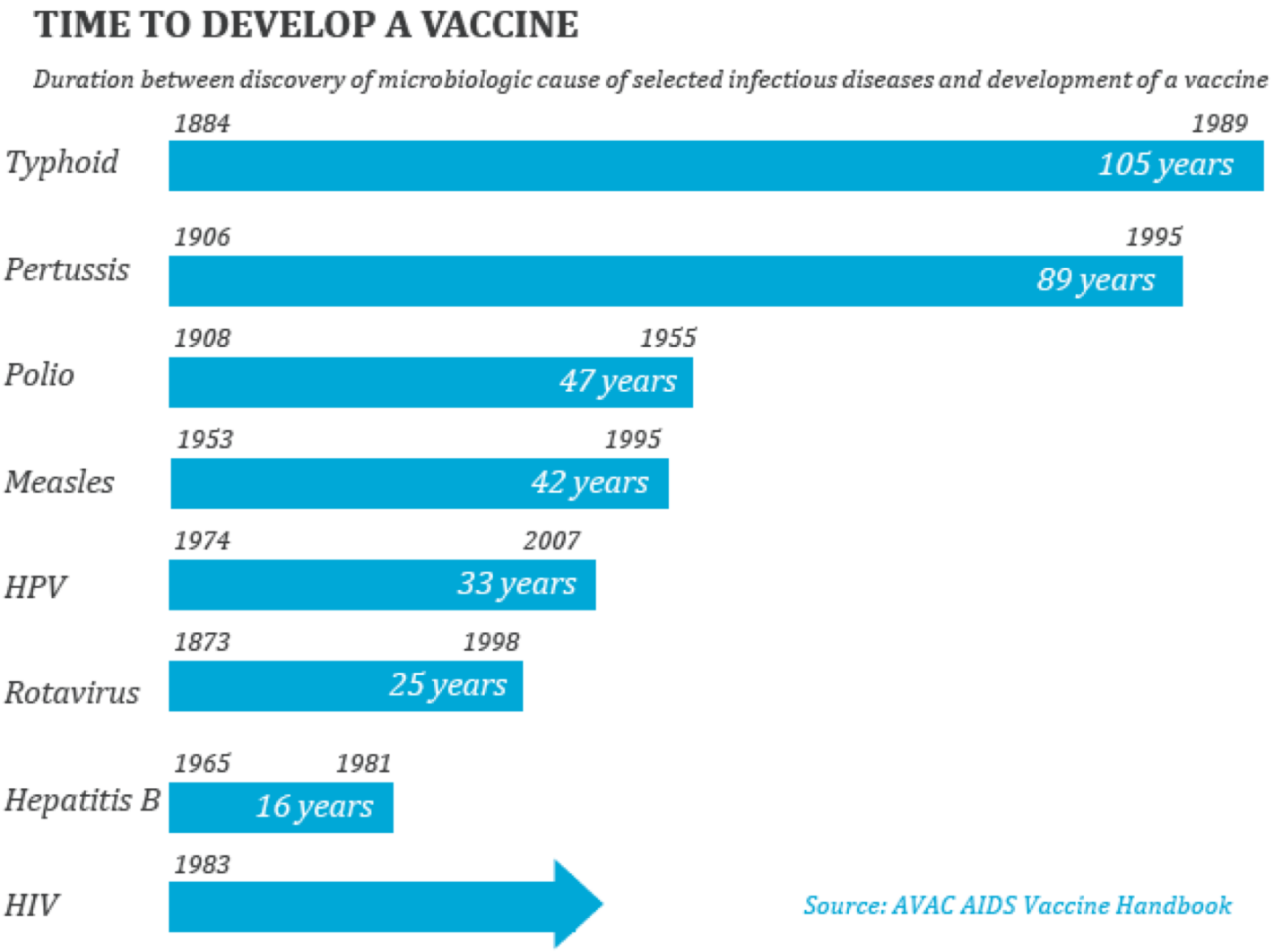
1. *Liées au pathogène* : Il faut 1) connaître les *corrélats de protection* pour savoir quelles réponses stimuler 2) avoir un modèle animal pertinent

2. *Liées au type de vaccin*: Les vaccins classiques (VVA et virus inactivés, protéines) peuvent s'avérer *dangereux ou inutiles ou imparfaits*

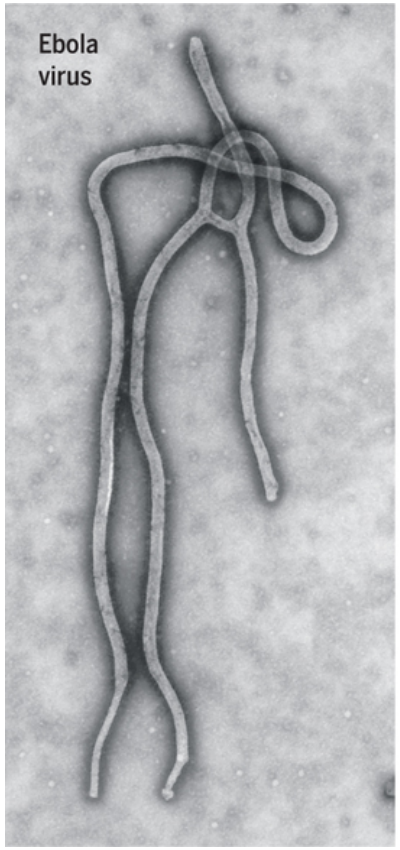
3. *Liées à la production du vaccin*
   - La mise au point d'un vaccin prend en général *10 ans*
   - Le coût de cette mise au point d'un vaccin est estimé entre *500 millions et 1 milliard $*
   - Les *capacités de production* peuvent être limitées ce qui pose problème lorsque l'infection est pandémique *(les capacités de couverture du vaccin antigrippal permet de vacciner 43% de la population mais 5% a été distribuée à l'Asie du Sud-Est et l'Afrique)*

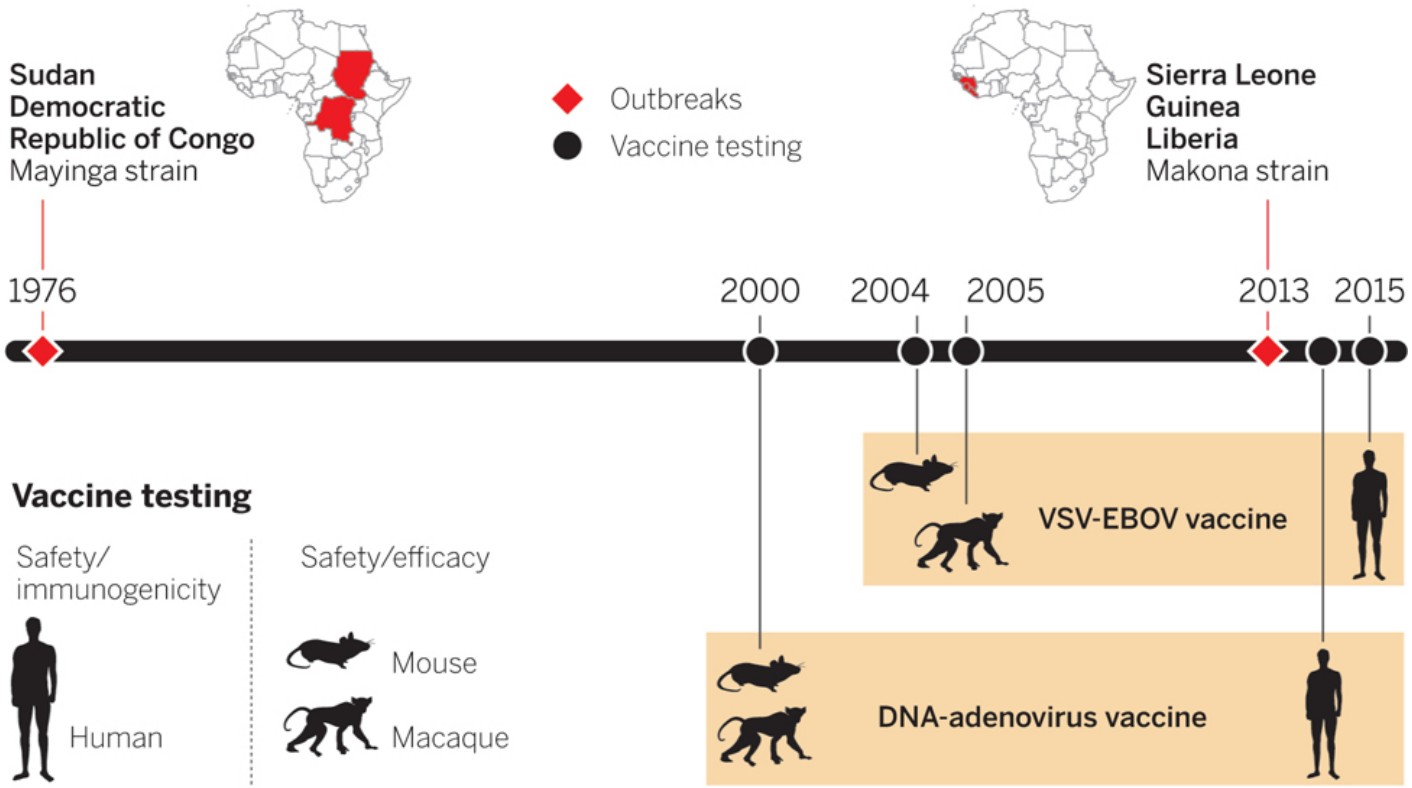
A noter que dans certaines anthropozoonoses (MERS) il serait sans doute préférable de développer des vaccins vétérinaires plus simple dans leur processus de développement

Timelines développement d'un vaccin

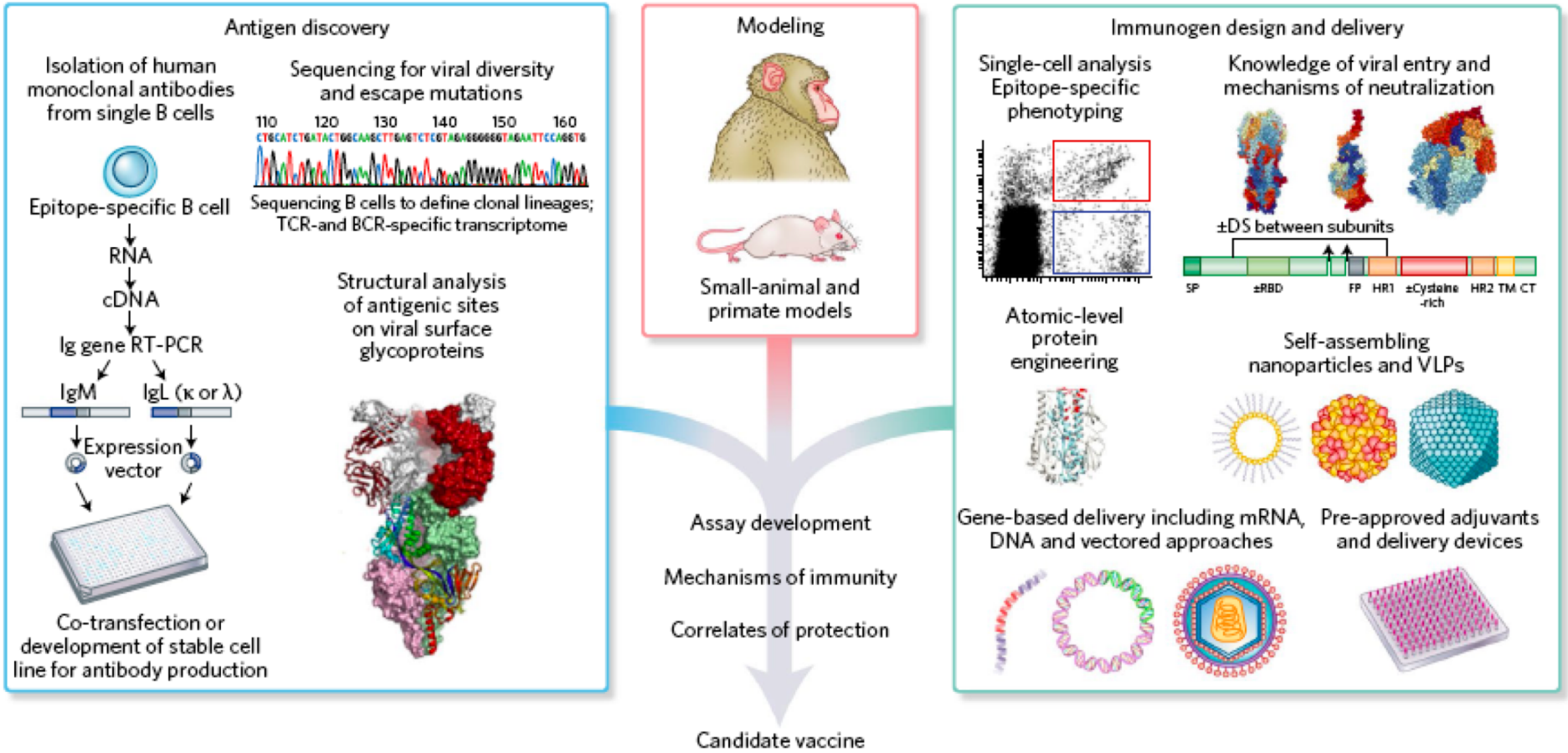


Timelines développement d'un vaccin - Ebola





Comprendre rapidement les corrélats de protection et les structures immunogènes de ces virus



Graham BS & Sullivan NJ , *Nature Review Immunology*, **2018** https://doi.org/10.1038/s41590-017-0007-9

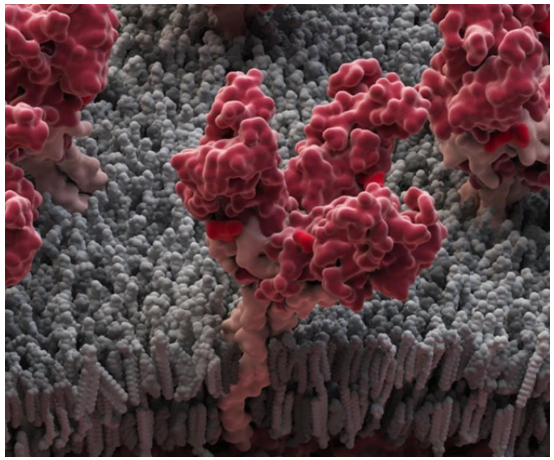
L'exemple d'Ebola – Réponses immunitaires

Anticorps anti glycoprotéines d'enveloppe ont un rôle clef dans la protection *(Ye et al, Microbes & Infection 2015,17, 98)*

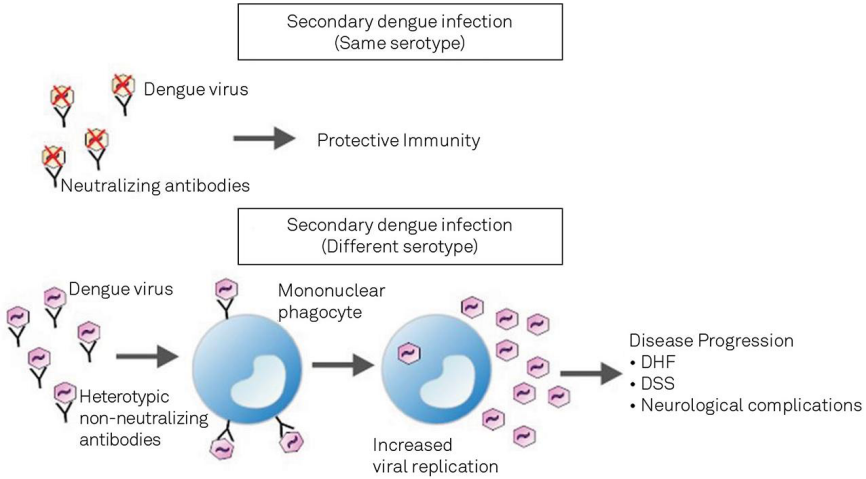
Protection par transfert passif Ac monoclonaux dans modèle murin *(Wilson et al -Science 2000;287:1664e6.)*, Guinea Pig et NHP *(Dye JM et al Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109:5034e9.)*

Nécessité réponses T et B pour protection après vaccination VLP *(Warfield KL, et al J Immunol 2005;175:1184e91.)* mais pas après vaccination rVSV *(Marzi Aet al Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:1893e8.)*

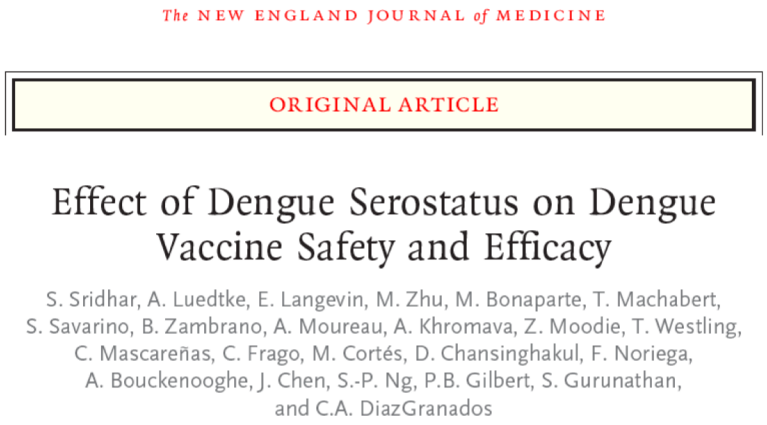
Corrélation dans modèles vaccinaux entre taux Ac circulants et protection
(Sullivan NJ, et al Nat Rev Microbiol 2009;7:393e400.)



La problématique des anticorps facilitants : Dengue et Zika?



DENV: dengue virus; DHF: dengue severe hemorrhagic syndrome; DSS: dengue severe shock syndrome.


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy

S. Sridhar, A. Luedtke, E. Langevin, M. Zhu, M. Bonaparte, T. Machabert, S. Savarino, B. Zambrano, A. Moureau, A. Khromava, Z. Moodie, T. Westling, C. Mascareñas, C. Frago, M. Cortés, D. Chansinghakul, F. Noriega, A. Bouckenooghe, J. Chen, S.-P. Ng, P.B. Gilbert, S. Gurunathan, and C.A. DiazGranados

Augmentation des risques des Dengue sévères après premier épisode et lors d'une infection avec sérotype différent

Augmentation des Dengue sévères après vaccination par Dengvaxia® chez les sujets séronégatifs *(Sridhar S et al. N Engl J Med 2018)*

Interaction Dengue et Zika (tous deux flavivirus)? *(Khandia R et al, Frontiers Immunol, 2018)*

- *In vitro* : Augmentation de l'infectivité/permissivité des cellules à l'infection Zika après incubation avec sérum patients infectés par virus Dengue
- *In vivo* : pas d'effet d'aggravation voire même effet protecteur

Quelle plateforme vaccinale? L'exemple d'Ebola

Type	Avantages	Inconvénients	Etudes précliniques
Vaccins vivants atténués	Meilleur immunogène	Risque de développement pathologie	Non
Vaccins inactivés	Bon immunogène	Nécessité BLS4 pour préparation	
Formaline			Pas protection modèle NHP (1)
INA + UV			Protection modèle NHP (2)
Sous unité protéique	Facilité d'emploi		Protection partielle dans modèle animal (3)
VLP	Facilité d'emploi Administration peut être répétée		Protection dans modèle animal (4)

(1) Geisbert TW, et al Emerg Infect Dis 2002;8:503e7. (2) Warfield Kl et al J Infect Dis 2007;196(Suppl 2):S276e83. 3) Mellquist-Riemenschneider JL Virus Res. 2003 Apr;92(2):187-93. (4) Warfield Klet al J Infect Dis 2007;196(Suppl 2):S430e7.

Les nouvelles plateformes

Pour des virus émergents, il apparaît souhaitable d'avoir des plateformes qui peuvent être ***facilement utilisées*** permettant un ***développement rapide*** de vaccins permettant d'obtenir des ***réponses humorale et cellulaires*** et ne nécessitant pas comme les protéines des doses importantes de vaccins

Deux types de plateformes répondent à cette exigence : les ***vecteurs viraux*** et les vaccins utilisant des ***acides nucléiques***

Table 4. Platforms that might be made constantly available for unforeseen epidemics.

DNA Plasmids
mRNA (self-applifying)
VSV vector
Measles vector
Animal adenoviruses vectors
MVA vector

Plotkin S et al, *Hum Vaccines & Imm*, **2017**: 2755

Les vecteurs viraux recombinants

Virus utilisés en tant que ***vecteurs*** permettant l'intégration de fragment ***génomiques hétérologues*** permettant l'expression des protéines à l'intérieur des cellules dendritiques

Lors de l'infection les antigènes sont exprimés et l'hôte est capable d'induire des réponses immunitaires contre l'agent pathogène cible

Ces virus sont ***généralement défectifs*** et ne font qu'un cycle de réplication cellulaire

	Types de virus	Capacité Insertion (kb)	Réponses immunitaires prédominantes
Poxvirus	ADN	25	Ac et T
Adenovirus	ADN	7	CD8 et Ac
VSV	-ssARN	6	Ac et un peu T
Rougeole	-ssARN	>6	CD4 et Ac

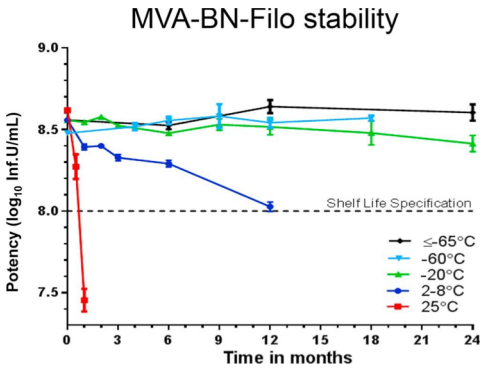
*Vaccin disponible chez l'Homme : **Dengaxia®** Vaccin tétravalent vivant atténué : 4 virus CYD (Chimeric Yellow Fever Dengue); gènes codant des prot. prM et E du VFJ remplacés par ceux correspondant aux 4 sérotypes VD*

La plateforme poxvirus – Le MVA

Vaccinia Virus Ankara (MVA)
↓
571 passages In CEF cells
↓
MVA

Canarypox virus
↓
200 passages in CEF cells
↓
ALVAC

Vaccinia Virus Copenhagen
↓
Deletion of 18 ORFs
↓
NYVAC



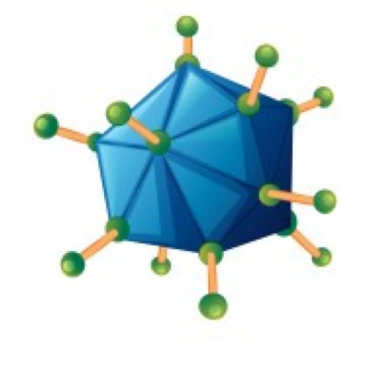
Capelle MA, *EJPB*, **2018**: 129:215

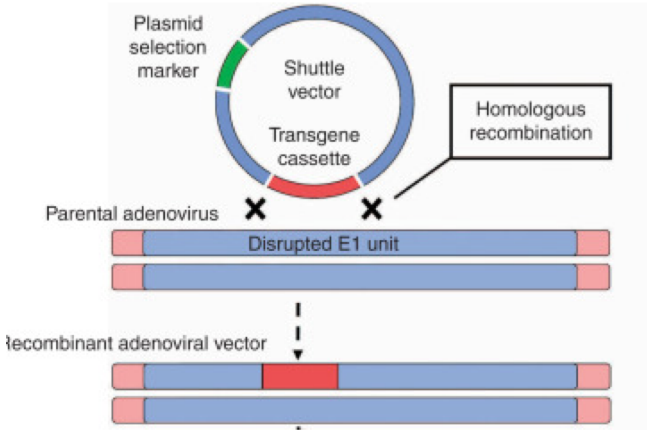
Six délétions totalisant 24,7 ko ainsi que des mutations moins dramatiques affectant 124 cadres de lecture ouverts

Vaccins vétérinaires disponibles Raboral (VACV -rage) ProTeq-Flu Te (canarypox – Grippe équine et tétanos

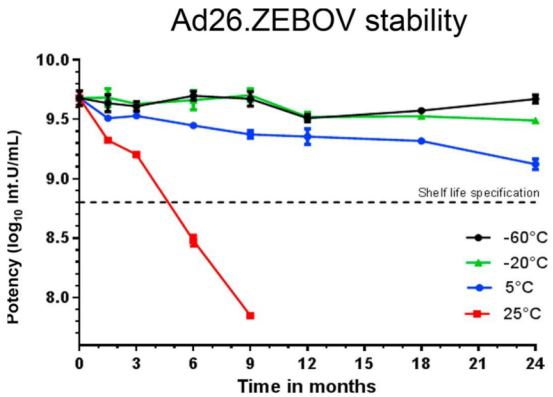
- ***MVA*** a été utilisé pour vacciné contre variole en Allemagne
- ***Stable et immunogène***
- Pas d'interaction de l'immunité anti vecteur
- Testé comme vaccin contre de ***très nombreux pathogènes*** (TB, HCV, HIV, rage, Ebola,…)
- Possibilité production à ***large échelle***

La plateforme adénovirus





Délétion des gènes E1 rend ***la réplication du virus incompétente***. La production de vecteur ne peut donc avoir lieu que dans des lignées cellulaires complémentaires exprimant les gènes E1, tels que HEK-293 ou PER.C6 .20



Capelle MA, *EJPB*, **2018**: 129:215

Avantages

- Ne s'intègrent pas dans l'ADN de la cellule hôte
- Très stable génétiquement
- Infectent **les cellules dendritiques** mais également de très nombreuses autres cellules
- Peuvent être produit à **large échelle**
- **Stable** à 4° C

Inconvénients

- **Immunité anticorps contre vecteurs +++** (50% des adultes ont des taux élevés d'anticorps anti Ad5) --> on étudie d'autres sérotypes plus rares Ad11, **Ad26**, Ad25, Ad49, ou des **adénovirus simiens ChAd (ChAd3, ChAd63)**

Ewer K et al , *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **2017**: 3020

Afkhami S et al , *Methods & Clinical Development* , **2016**: 16030

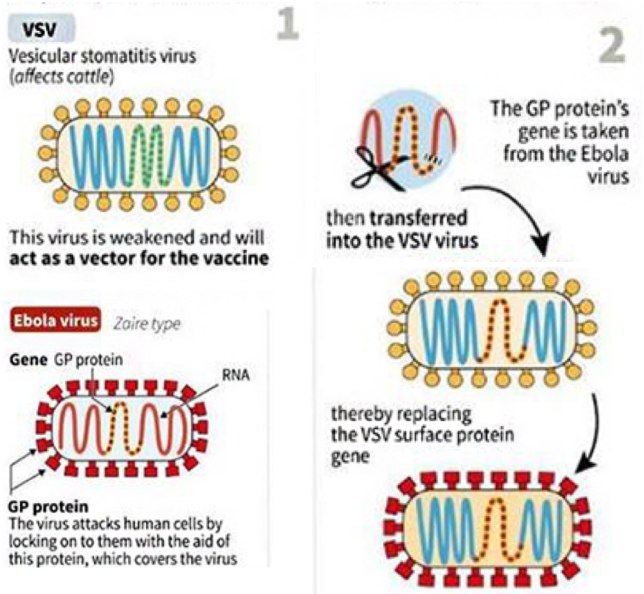
La plateforme VSV

Avantages

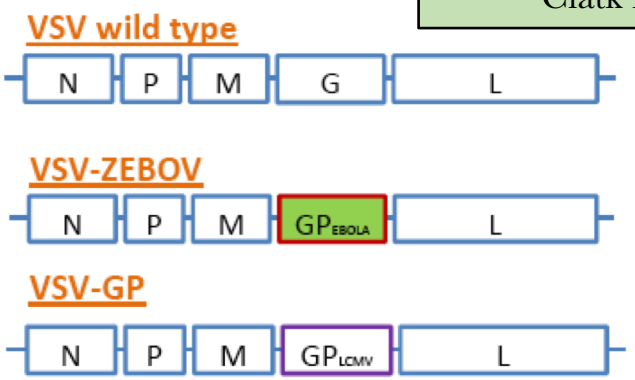
- ***Pas d'anticorps*** contre le VSV dans la population générale
- Aucune recombinaison ou réassortiment car virus ARN
- ***Pas d'intégration*** dans le génome de l'hôte
- Peut accueillir de ***larges gènes insérés*** (> 4000 bases)
- Des protéines d'enveloppe étrangères peuvent être incorporées dans la membrane

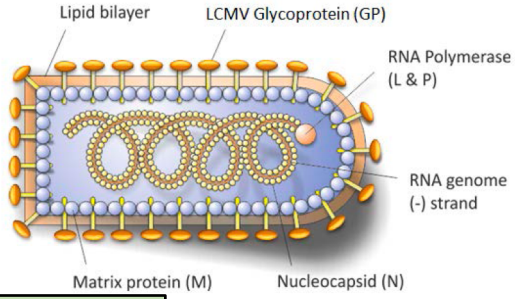
Inconvénients

- ***Neurotoxicité*** (liée à protéine d'enveloppe)
- Virus ARN donc modification matériel génétique plus complexe
- Le vecteur doit être massivement atténué pour pouvoir être appliqué chez l'Homme
- Vaccin réplicatif donc doute sur tolérance
- Conservation à -70° C (stable 1 semaine à +4° C et 24h à 25° C)



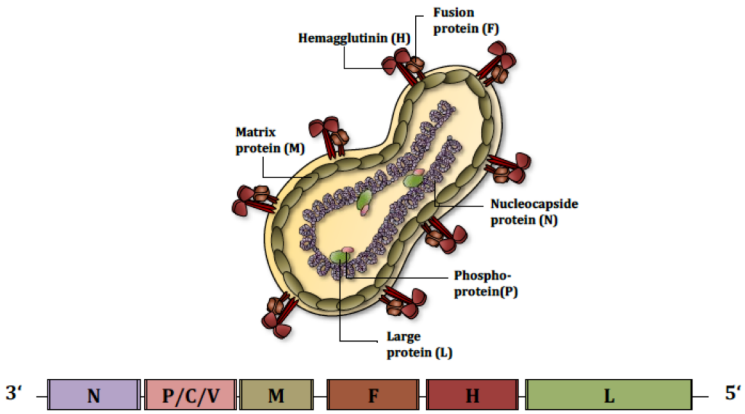
Clatk D , *Vaccine*, **2016**: 6597

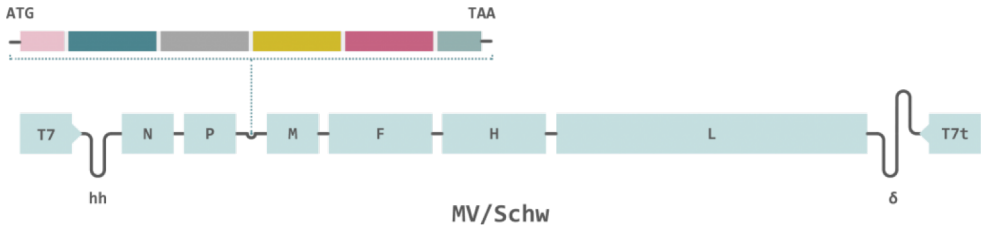




Kimpel J, *EHVA Meeting* **2018**

La plateforme rougeole





Avantages

- ***Utilisation large VVA*** pour vaccination
- Aucune recombinaison ou réassortiment car virus ARN
- ***Pas d'intégration*** dans le génome de l'hôte
- Maintien d'une antigénicité rougeole
- Peu être produit à large échelle

Inconvénients

- Virus ARN donc modification matériel génétique plus complexe nécessitant transfections concomitantes plusieurs plasmides
- Moins étudié que les précédents

Mühlebach MD, *Virus Genes* **2018** 53:733

Plateforme vaccinale – Les vecteurs viraux

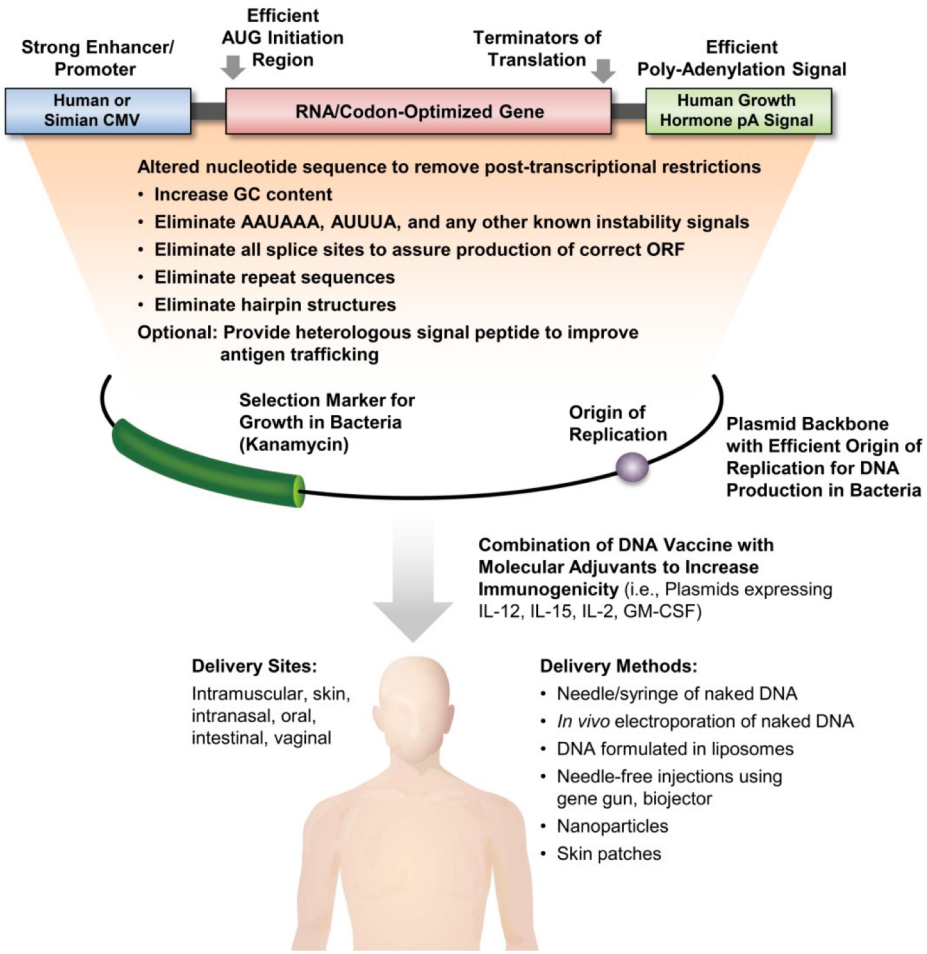
Avantages

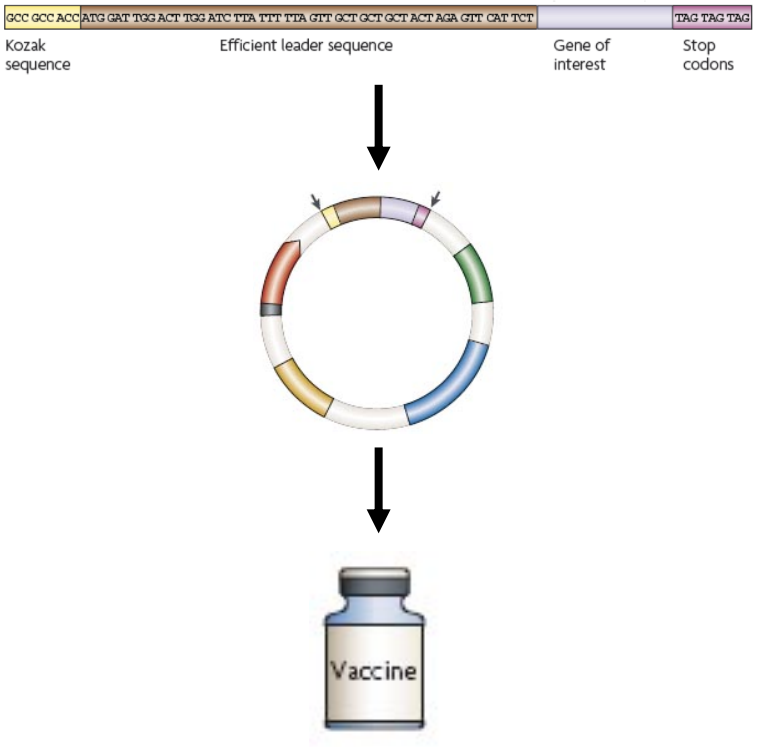
1. peuvent transporter ***plusieurs gènes*** étrangers,
2. peuvent être modifiés pour ne pas porter de gène pathogène,
3. ont un ***bon niveau d'expression*** des gènes insérés,
4. ***simulent une infection naturelle*** donc pas besoin d'adjuvants
5. Livrent l'antigène cible en tant qu'information génétique permet la génération, le ciblage et le traitement ***d'antigènes fidèles***, c'est-à-dire repliement correct des protéines, multimérisation, modifications telles que glycosylation et un ciblage spécifique dans la cellule sont assurés.
6. ne sont pas associés à un risque d'intégration

Inconvénients

1. risque d'induction et/ou de préexistence d'une ***immunité anti vecteur*** (adenovirus) bloquant leur efficacité
2. présentation directe ou cross présentation peut être ***suboptimale*** avec des vecteurs non réplicatifs
3. pour certains vecteurs la quantité de matériel étranger peut être suboptimale
4. Vaccin ***OGM***, nécessitant durant fabrication d'exclure des contaminants éventuels
5. ***Procédure de fabrication complexe*** et donc relativement chère

Plateforme vaccinale – Les vaccins ADN



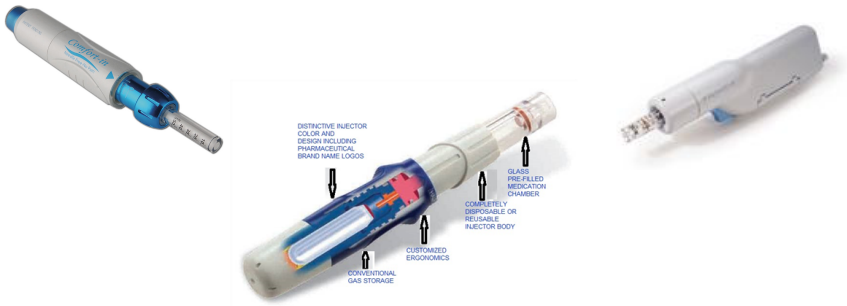


Un **plasmide**
codant pour le gène d'intérêt est utilisé
dans cette stratégie

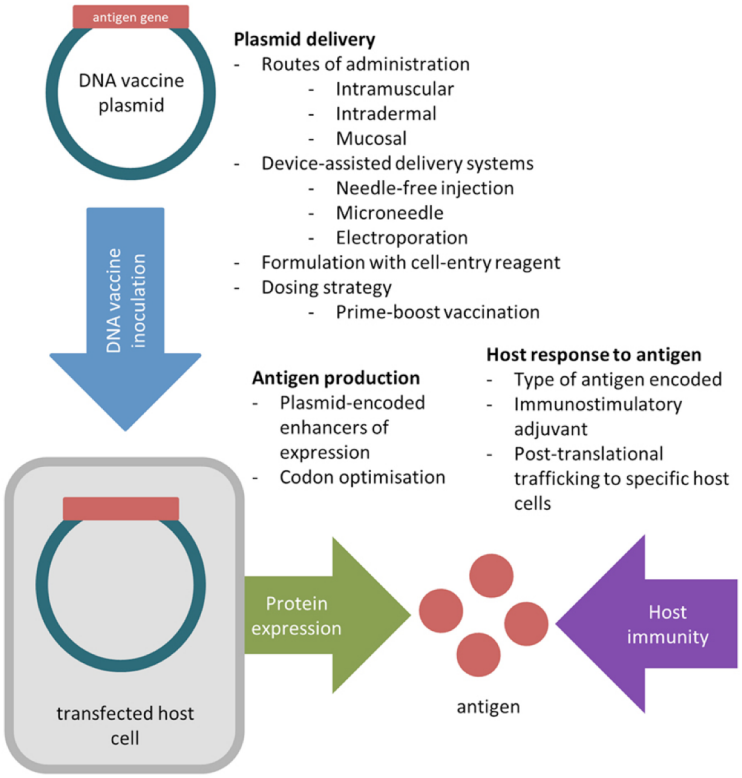
Felber BK , *Vaccines*, **2014**: 354

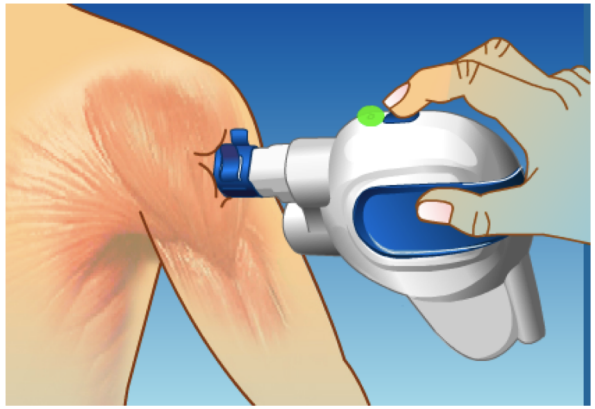
Kutzler MA et al, *Nat Rev Gen*, **2009**, 776

Plateforme vaccinale – Les vaccins ADN



Systèmes d'injection sans aiguille





ichor medical systems

Electroporation

(augmente efficience facteur 1000
Risque intégration)

Plateforme vaccinale – Les vaccins ADN

Avantages

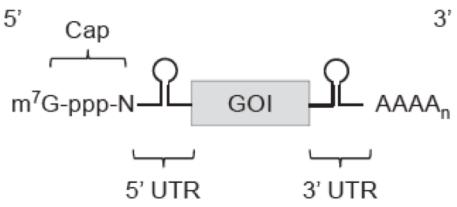
1. Induisent immunité T CD4+, T CD8+ et humorale
2. Peuvent être fabriqués à ***faible coût***
3. Vaccin ***très stables***
4. ***Persistance*** de l'ADN
5. La plateforme peut être ***réutilisée*** pour coder d'autres antigènes

Inconvénients

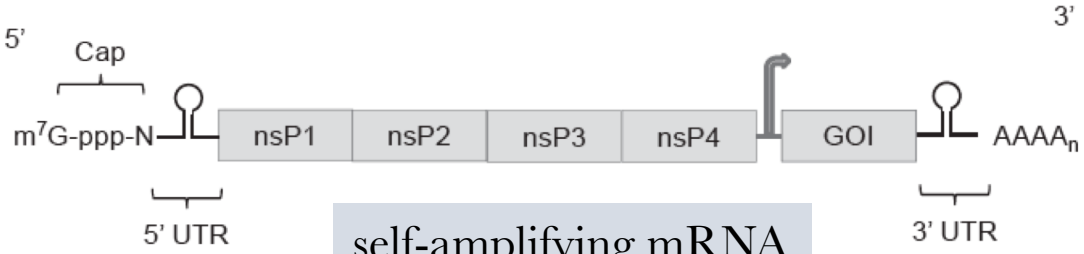
1. Vaccin faiblement ***immunogènique*** nécessitent plusieurs injections ou utilisation en stratégies prime boost avec vecteurs viraux et/ou **adjuvants**
2. Délivrance du vaccin doit être ***optimisée*** par différentes techniques d'injection donc électroporation qui augmente risque d'intégration
3. le ***processus de purification*** en aval pour le pDNA est complexe et implique nombreuses étapes

Vaccins vétérinaires disponibles West Nile Innovator® (WNV) – Apex IHN® (Infectious hematopoietic necrosis virus)

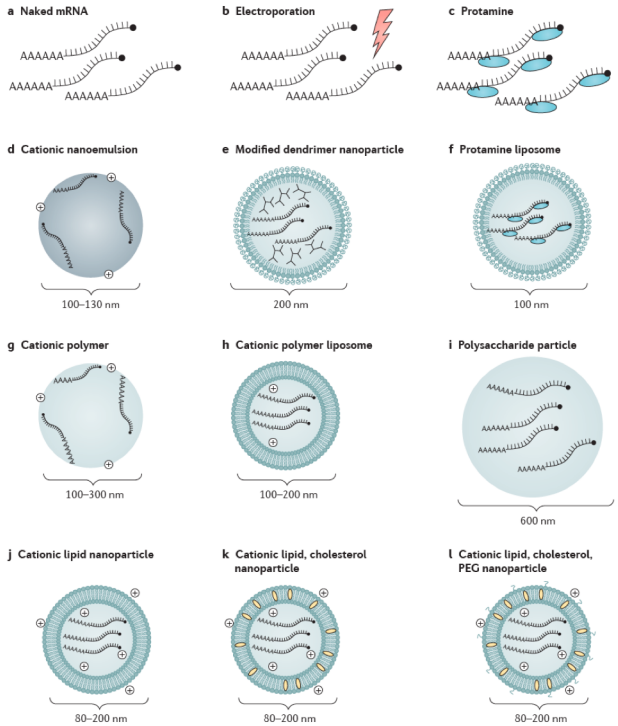
Plateforme vaccinale – Les vaccins ARN



nonamplifying mRNA



self-amplifying mRNA
(dérivent des alphavirus)



Deux types

(1) petites molécules ***d'ARNm non amplificatrices*** qui codent pour l'antigène d'intérêt

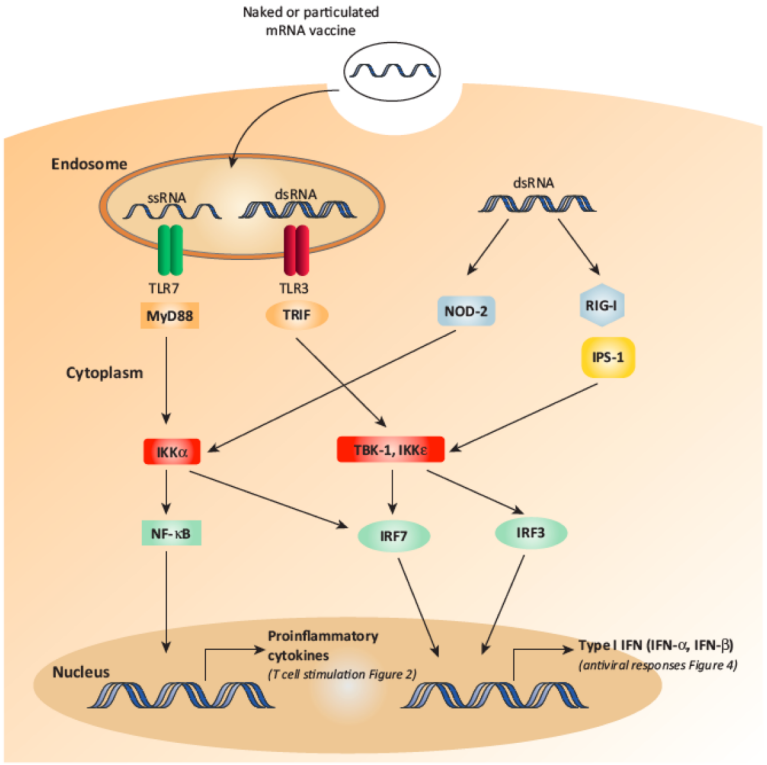
(2) de plus grandes molécules ***d'ARNm auto-amplificatrices*** qui codent pour un réplicon viral d'un alphavirus en plus de l'antigène d'intérêt

Nécessitent des ***systèmes de vectorisation*** pour pénétrer à l'intérieur des cellules ***et de protection contre RNAse***

Pardi N et al, *Nature Rev Drugs Discov*, 2**018** ; 17: 261

Brito AL et al, *Advances in Genetics*, 2**015** ; 89: 179

RNA vaccines



Avantages versus vaccins ADN

1. Il suffit qu'il soit délivré dans le cytoplasme de la cellule hôte
2. pas de risque intégration
3. Au cours de l'auto-amplification, l'ARNm ***imitera une infection*** virale et potentialiser une réponse immunitaire contre l'antigène viral exprimé.

Pollard C et al, *Trends in molecular medicine*, **2013**, 19:705

'TriMix' combinaison mRNAs codant Toll-like receptor 4 (caTLR4), CD40 ligand (CD40L) and CD70,

Plateforme vaccinale – Les vecteurs ARN

Avantages

1. Induisent immunité humorale et à médiation cellulaire (> ADN chez l'animal)
2. réponses immunitaires **ciblées**
3. ***innocuité***
4. ***simplicité***
5. Production à grande échelle des vaccins ARN a été historiquement considéré comme un obstacle insurmontable à la commercialisation, mais cette perspective a changé, et la ***facilité et l'évolutivité de la production*** est maintenant considéré comme l'un des plus grands atouts de ce vaccin

Inconvénients

1. ***Peu d'études*** avec ce type de vaccin contrairement aux précédents
2. Nécessitent une ***vectorisation*** et une protection contre ***dégradation***
3. Peu ***d'expériences chez l'Homme*** (seuls résultats publiés VIH décevants)
4. Nécessité d'***améliorer les systèmes de purification et de stabilisation*** et en particulier pour celles qui permettront une gestion économe en temps et en coûts, domaines de recherche essentiel pour la mise au point d'un ***produit GMP***

Synthèse des différentes plateformes vaccinales

	Vecteurs viraux	ADN	ARN
Polyvalence de la plateforme	+	+	+
Induction réponses humorale et cellulaire	+	+	+
Puissance induction réponse immunitaire	++	+/-	+/-
Production de vaccins entièrement synthétique possible	-	+	+
Délivrance sous forme de vaccin minimal	-	+/-	+
Facilité d'administration	+	+/-	-
Possibilité de répéter les vaccinations	+/-	+	+
Sécurité des vaccins	+/-	+	++
Stabilité des vaccins	+/-	++	++
Immunogénicité démontrée dans des études cliniques	+	+/-	+/-

Adapté de Rauch S et al, *Frontiers in Immunology*, **2018**: 9 : 1963

Vaccins en développement chez chez l'Homme (CTG)

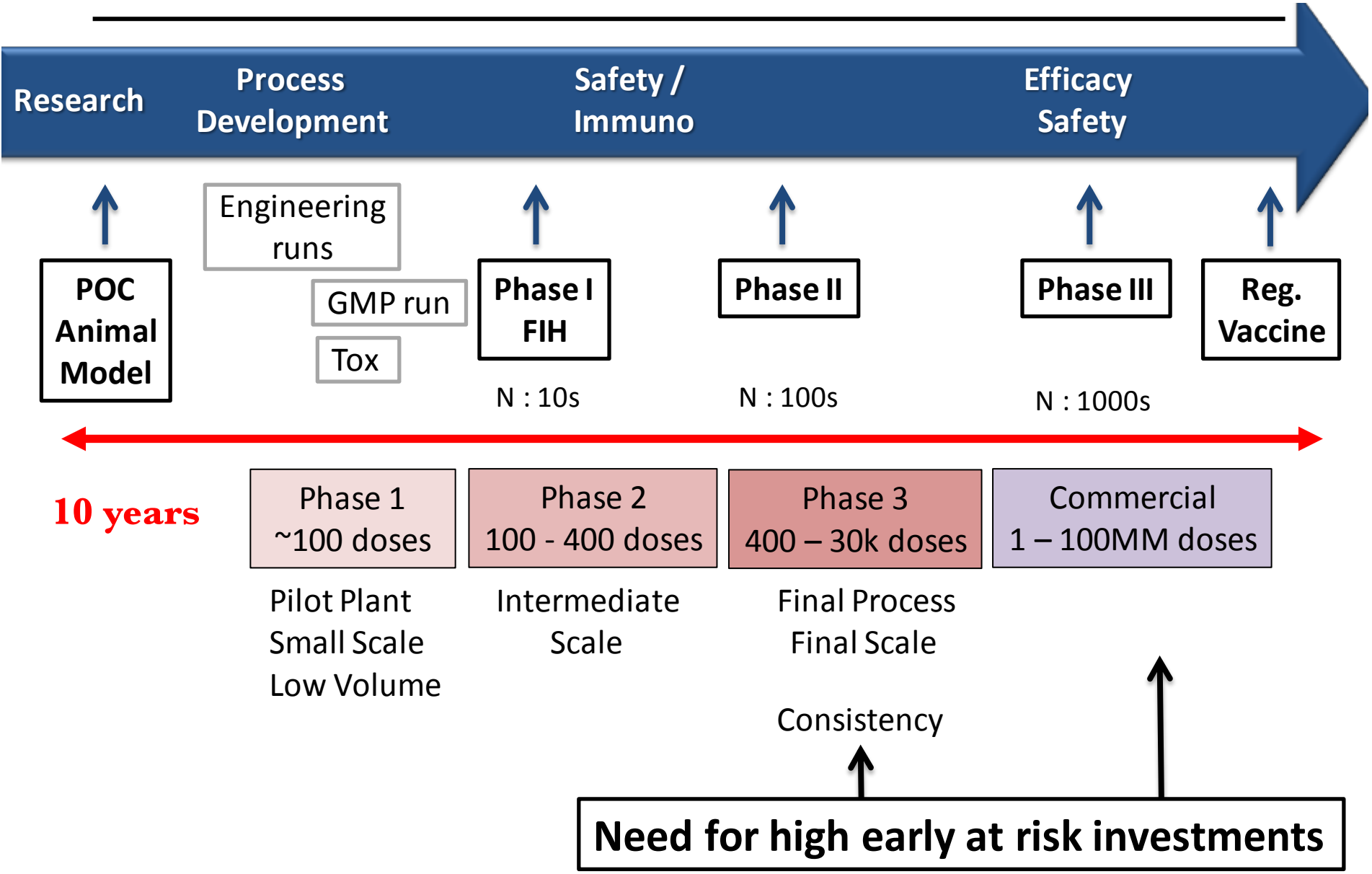
Pathogènes	Vaccin classique	Vecteurs viraux	ADN	ARN
Fièvre hémorragique Crimée Congo	VI (C)	Non	Non	Non
Ebola	Non	VSV (Cre) - ChAd3 (C) - Ad26-MVA(C) ChAd3/VSV (C) - MVA/ChAd3 (C) Ad26/ChAd3 (C) Ad5 (C)	(C) x2 (C Ebola + marburg)	Non
Fièvre de Lassa	Non	Non	Non	Non
MERS - SARS[1]	Non	MVA (A) ChAd (R)	(C)	Non
Nipah[2]	Non	Non	Non	Non
Fièvre de la vallée du Rift[3]	VVA (CRe) VI (C) VI (R)	Non	Non	Non
Zika	VVA (R) VI: (A) x2 (C) x2 (R) x2	Rougeole (C)	(A) x2 (R)	(A)

Phase de l'essai : Phase 1 Phase 2 Phase 3

Statut de l'essai **A**: active non recruiting, **R**: recruiting **C**: completed, **Cre**: completed + results

1. VV pour MERS - ADN pour SARS
2. Pas de vaccin testé chez l'Homme (vaccin protéique chez animal Equivac HeV®) nombreux vecteurs testés chez l'animal
3. Nombreux vaccins testés en médecine vétérinaire

Développement générique d'un vaccin



Van Hoof, 01/2015

Recourir à des essais adaptatifs

Table 1 Summary of common adaptive design features

Adaptive designs	Details	Advantages	Disadvantages	Case study trials
Response adaptive randomization	Changes in treatment allocation ratio based on interim analyses over the course of the trial	Allow larger proportion of new subjects to be allocated to more promising study arm(s)	Prone to error/chance especially if done in an interim analysis performed at an early stage of the trial with only few data points	ASTIN trial[9]
Sample size reassessment	Increase or decrease in sample size target based on interim analysis	Smaller number of subjects may be needed and recruited at the end of the trial or can ensure that adequate sample size is recruited at the end	Adaptations can be misguided if interim analysis done with small sample size Increasing sample size may logistically (e.g., cost and time) be challenging	Casali et al 2015[12]
Seamless designs	Allows for immediate continuation from one phase to the subsequent phase, if there is an overlap of essential components to the trial design	Can be more efficient, as a single trial can be used to achieve multiple objectives that are normally evaluated in two or more separated trials	Can logistically (e.g., cost and time) and methodologically be more challenging	Joura et al 2015[15]
Adaptive enrichment	Modification of the trial eligibility criteria	May help identify subgroup of patients that respond more favorably to the investigated intervention	Limited generalizability to the study population and only to the subgroup of population May be prone to error/chance if adaptations made early with interim analysis with few data points	I-SPY 2,[19,20] BATTLE,[21] and Rosenblum and Hanley 2017[22]

Abbreviation: ASTIN, acute stroke therapy by inhibition of neutrophils

Patk J et al, *Clinical epidemiology*, **2018**: 10 : 243

Un essai clinique adaptatif est un essai clinique qui évalue un dispositif médical ou un traitement en ***observant les résultats*** du participant (et éventuellement d'autres mesures, telles que les effets secondaires) selon un calendrier prescrit, et ***en modifiant les paramètres du protocole de l'essai en fonction de ces observations.***

Vacciner en situation d'épidémie - Ring vaccination

Smallpox eradication in West and Central Africa

WILLIAM H. FOEGE,[1] J. D. MILLAR,[2] & D. A. HENDERSON [3]

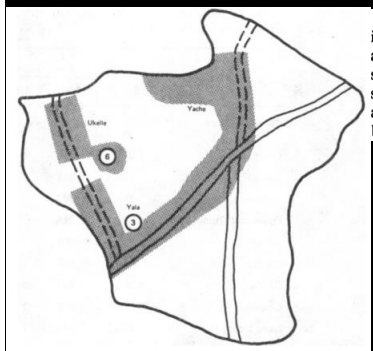
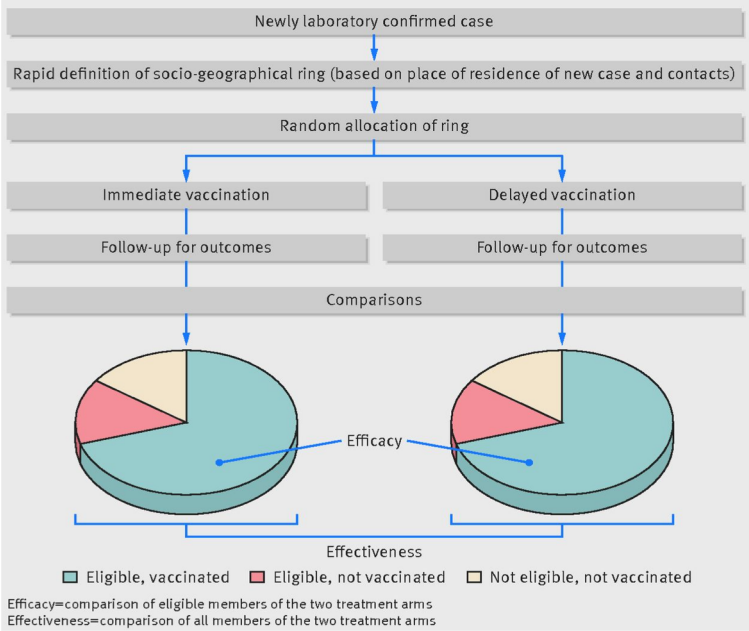


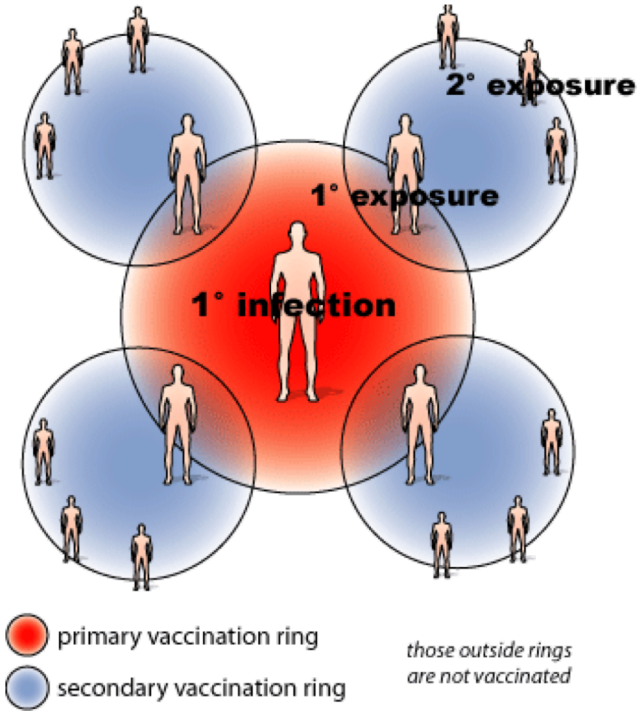
Fig. 7. Ogoja outbreak, 18-24 December.

The findings that only a fraction of villages were infected at any one time, that slow transmission allowed time for smallpox teams to react, and that surveillance–containment activities were effective in stopping individual outbreaks led to a growing awareness that surveillance and containment should be given a much higher priority.

BULL. WORLD HEALTH ORGAN., Vol. 52, 1975

	Smallpox	Ebola
Serial interval	*17 days*	*15 to 19 days*
R_0	*5 to 7*	*1 to 2*

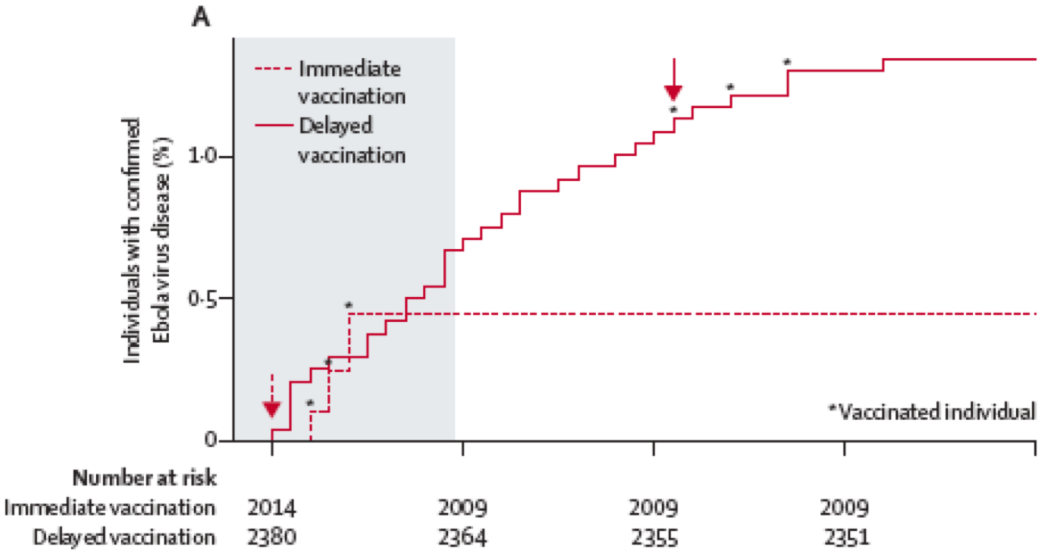




La vaccination en anneau freine la propagation d'une maladie en ne vaccinant que les personnes les plus susceptibles d'être infectées

BMJ 2015;351:h3740 doi: 10.1136/bmj.h3740 (Published 27 July 2015)

L'efficacité de la ring vaccination



Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial

Ana Maria Henao-Restrepo, Ira M Longini, Matthias Egger, Natalie E Dean, W John Edmunds, Anton Camacho, Miles W Carroll, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Stefanie Hossmann, Mandy Kader Kondé, Souleymane Kone, Eeva Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, Conall H Watson, Sakoba Kéïta, Marie Paule Kieny, John-Arne Røttingen**

L'efficacité de Ring vaccination est ***très dépendante du R0***

R0 estimé à

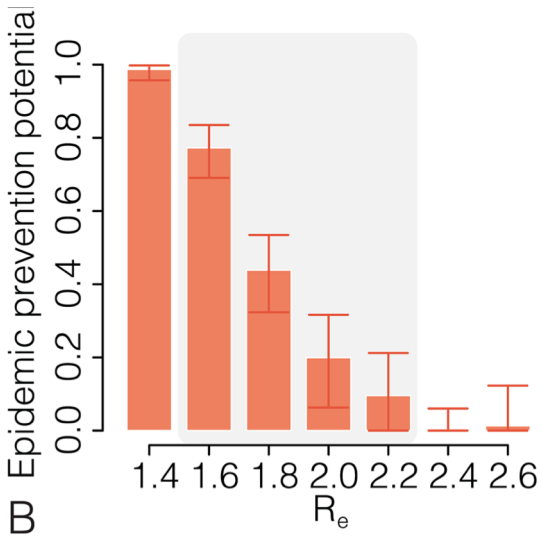
1.5 -2 pour Ebola

3 pour Zika

3,6 pour SARS

12-18 pour Rougeole

PLOS | NEGLECTED TROPICAL DISEASES



Containing Ebola at the Source with Ring Vaccination

Stefano Merler[1], Marco Ajelli[1], Laura Fumanelli[1], Stefano Parlamento[1], Ana Pastore y Piontti[2], Natalie E. Dean[3], Giovanni Putoto[4], Dante Carraro[4], Ira M. Longini, Jr.[3], M. Elizabeth Halloran[5,6], Alessandro Vespignani[2,7,8]*

Vaccination. PLoS Negl Trop Dis 10(11): e0005093. doi:10.1371/journal.pntd.0005093

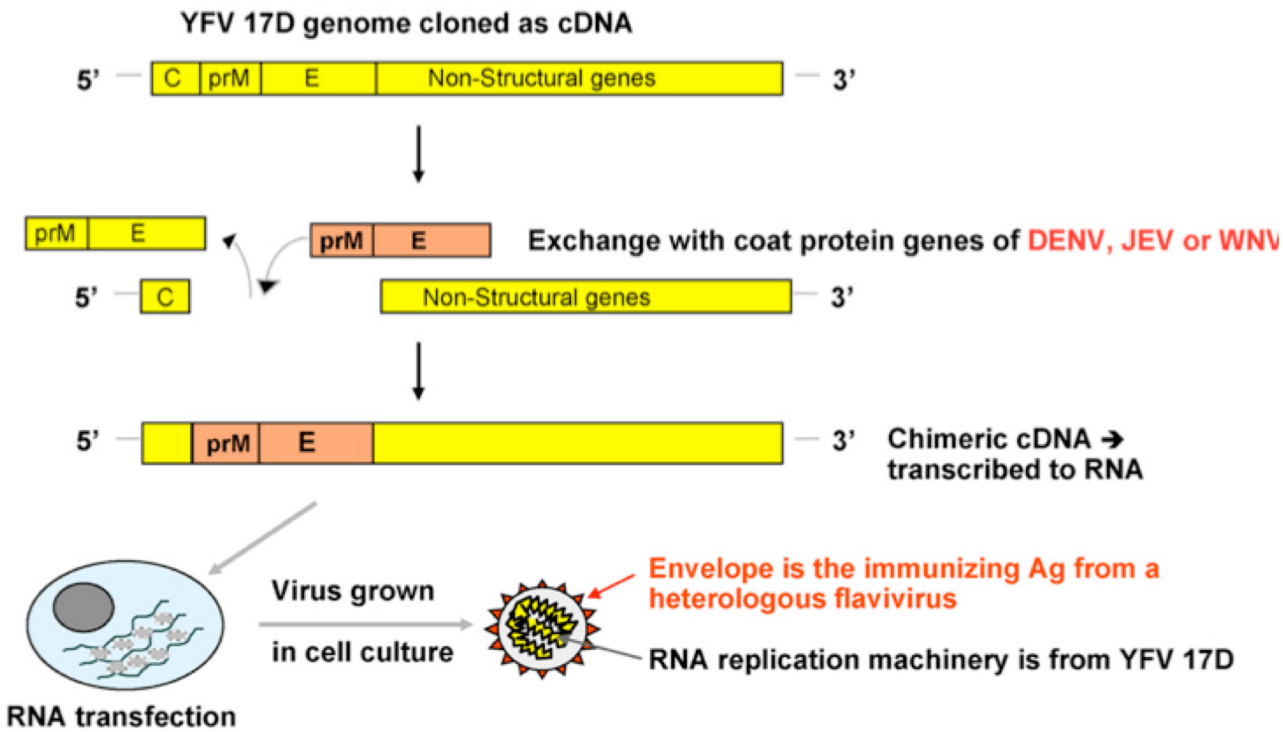
Take home message

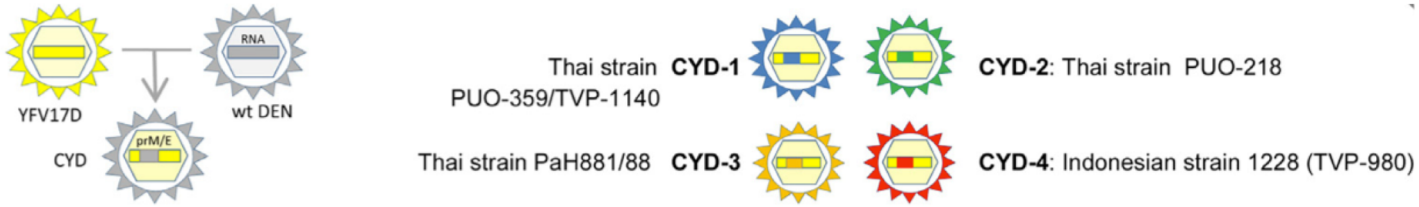
Plutôt que parler de nouveaux vaccins il convient de parler de nouvelles stratégies concernant le développement de vaccins contre des virus émergents ou réémergents

1. Analyse rapide des réponses immunitaires et des corrélats de protection via une approche system vaccinology cohorte de survivant (cf cohorte post Ebogui)
2. Développement de nouvelles stratégies vaccinales rapidement utilisables permettant une expression d'antigène ayant subi tout le processus de maturation cellulaire et d'induire des réponses humorale et cellulaires : vaccins ADN, ARN, vecteurs viraux.
3. Utilisation de nouveaux designs d'essais cliniques Ring vaccination ou vaccins de type adaptatif afin de sélectionner les candidats les plus prometteurs

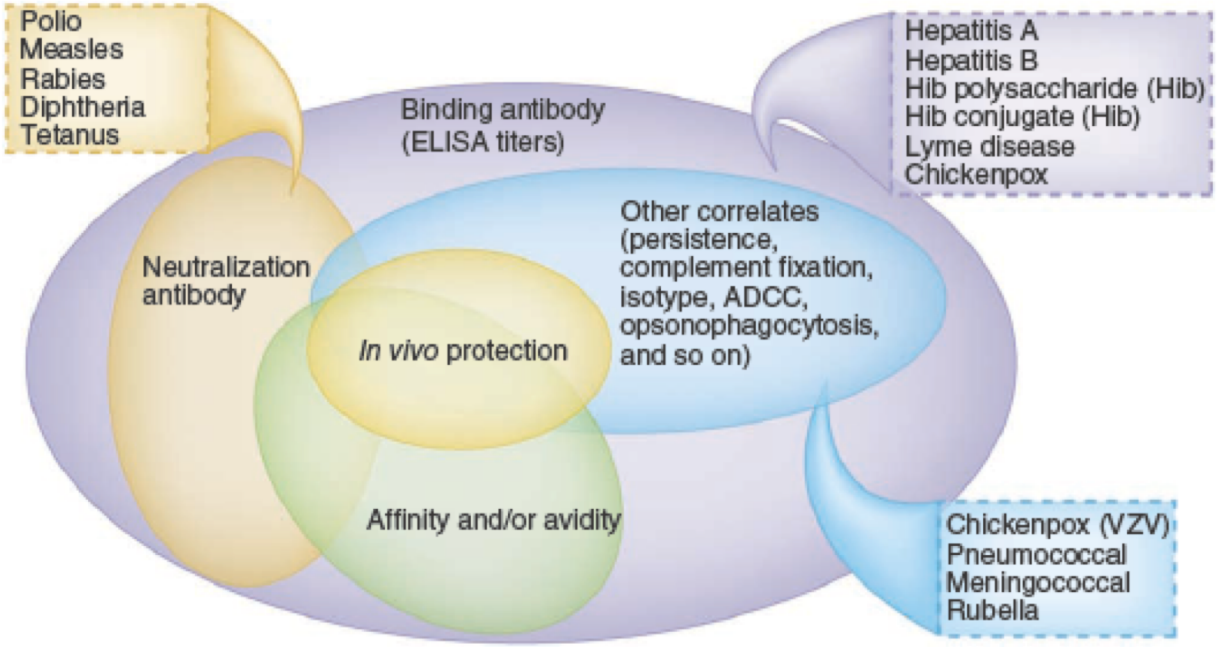
Back-up slides

Dengvaxia® vaccine





Fonction des anticorps et efficacité vaccinale



La détermination du seul titre d'anticorps vaccinaux n'est prédictif de la protection que pour quelques vaccins.

Pulendran B, *Nature Immunology*, **2011**, 12: 509

Développement actuel des vecteurs Chimp adénovirus

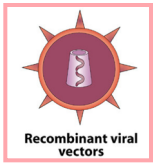
Pathogen	ChAd construct made	Immunogenicity demonstrated in mice	Neutralising antibody activity demonstrated	Animal efficacy demonstrated	GMP production funded	Phase I/II evaluation commenced
Pandemic Influenza virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rift Valley Fever virus	✓	✓	✓	✓	✓	
MERS CoV	✓	✓	✓	✓	✓	
Zika virus	✓	✓		✓	✓	
Chikungunya virus	✓	✓	✓		✓	
Crimean Congo Haemorrhagic Fever virus	✓	✓				
Lassa virus	✓	✓				
Zaire ebolavirus	✓	✓				
Sudan ebolavirus	✓	✓				
Zaire + *Sudan ebolavirus* + Marburg	✓	✓				
Yersinia pestis	✓	✓				
Nipah virus	✓	✓				
SARS CoV	✓	✓				

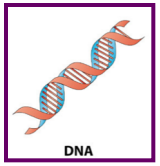
GMP, good-manufacturing practice.

Ewer K et al , *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **2017**: 3020

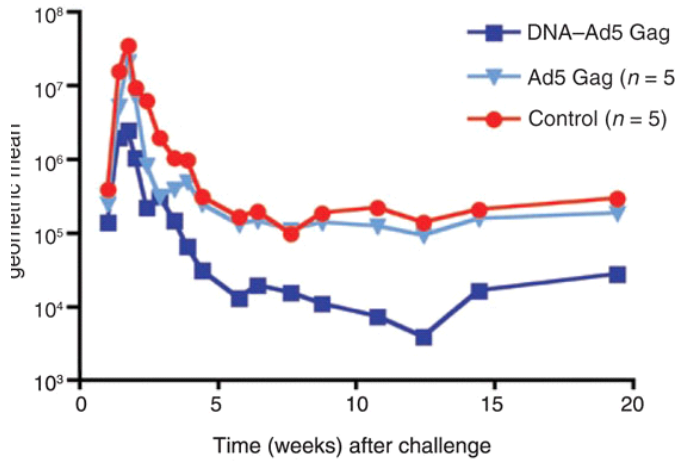
HVTN 505 Trial – Rationale for Prime-Boost

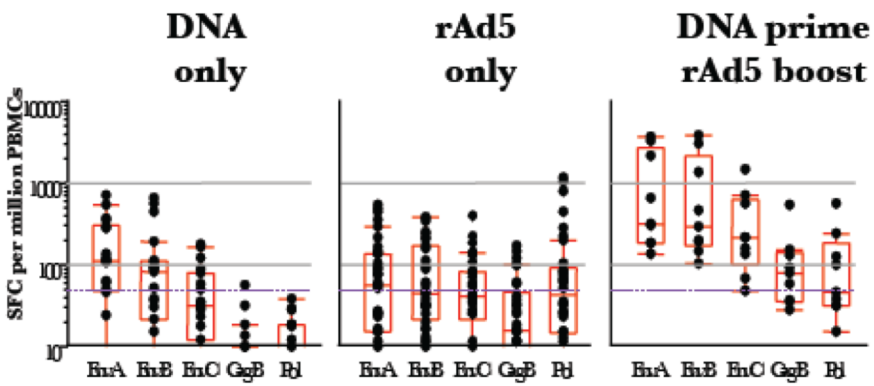
NHP model





Human





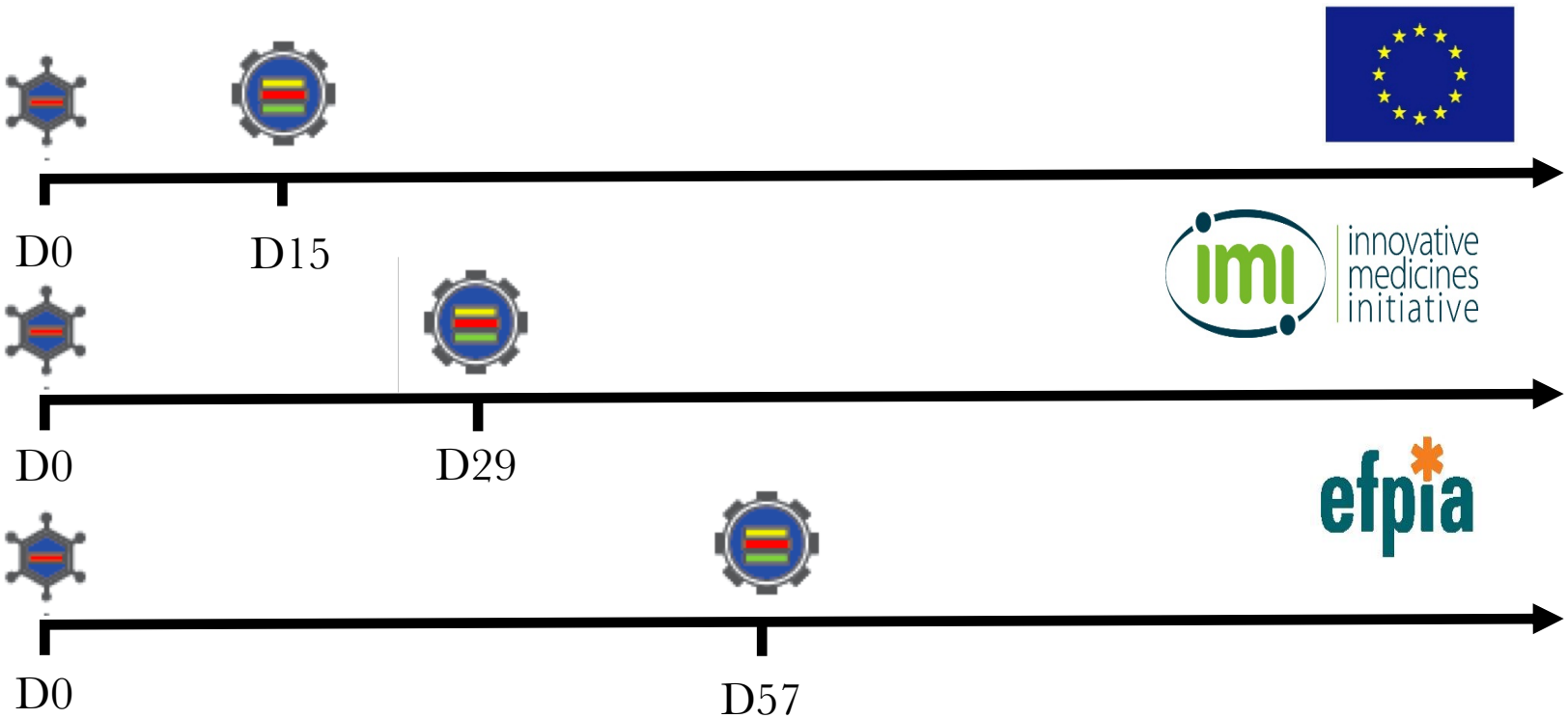
Watkins DI et al, *Nature Medicine*, **2008**, 14:617

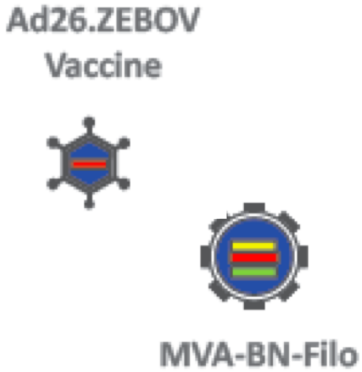
Cox KS et al, *J Virol*, **2008**, 82:8161

Viral control only if the strategy combine Ad5 and DNA vaccines

Increase T cell responses with DNA + rAD5 strategy

Essais EBOVAC2





Heterologous prime-boost monovalent Ebola Zaire vaccine

Two vaccine regimen based on replication incompetent vectors: 1) **Ad26.ZEBOV** (Jansen) 2)**MVA-BN-Filo** :Sudan virus (SUDV) GP, the EBOV GP, the Marburg virus (MARV) Musoke GP, and the Tai Forest virus (TAFV, formerly known as *Côte d'Ivoire ebolavirus*) nucleoprotein (NP) (Bavarian Nordic)

Objectives: the safety and tolerability and immune responses of 3 vaccination schedules