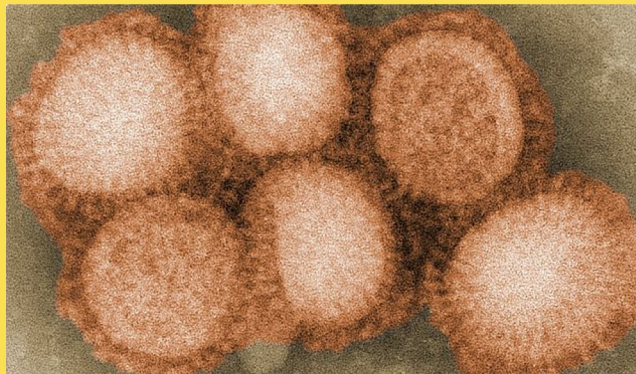
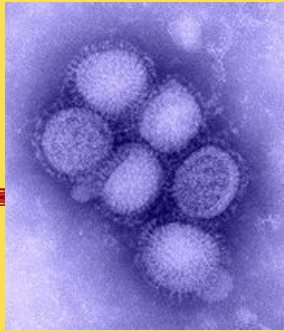


INFLUENZA AND INFLUENZA VACCINATION

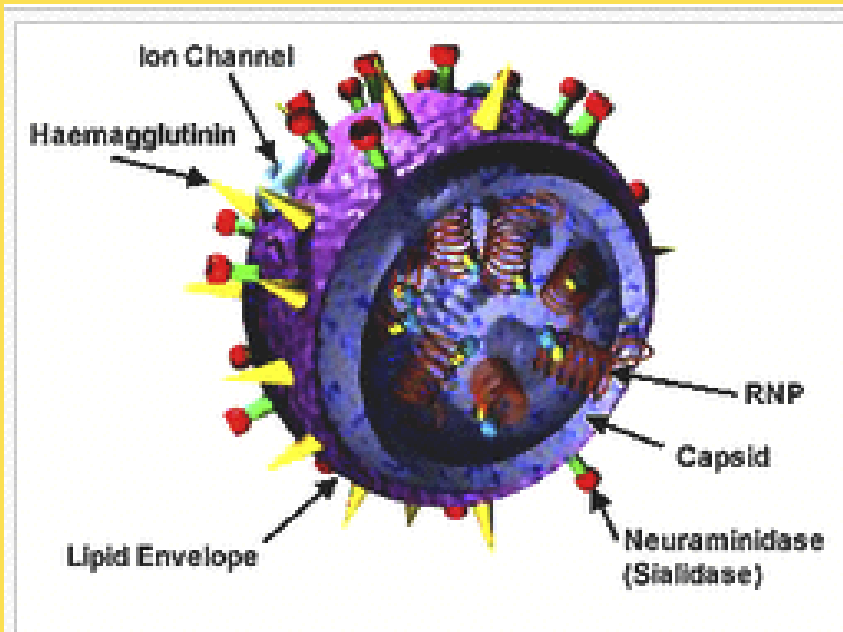


Seasonal influenza vaccine brands include
Fluzone/Fluzone Quadrivalent and
Vaxigrip/VaxigripTetra, Influvac and Opta

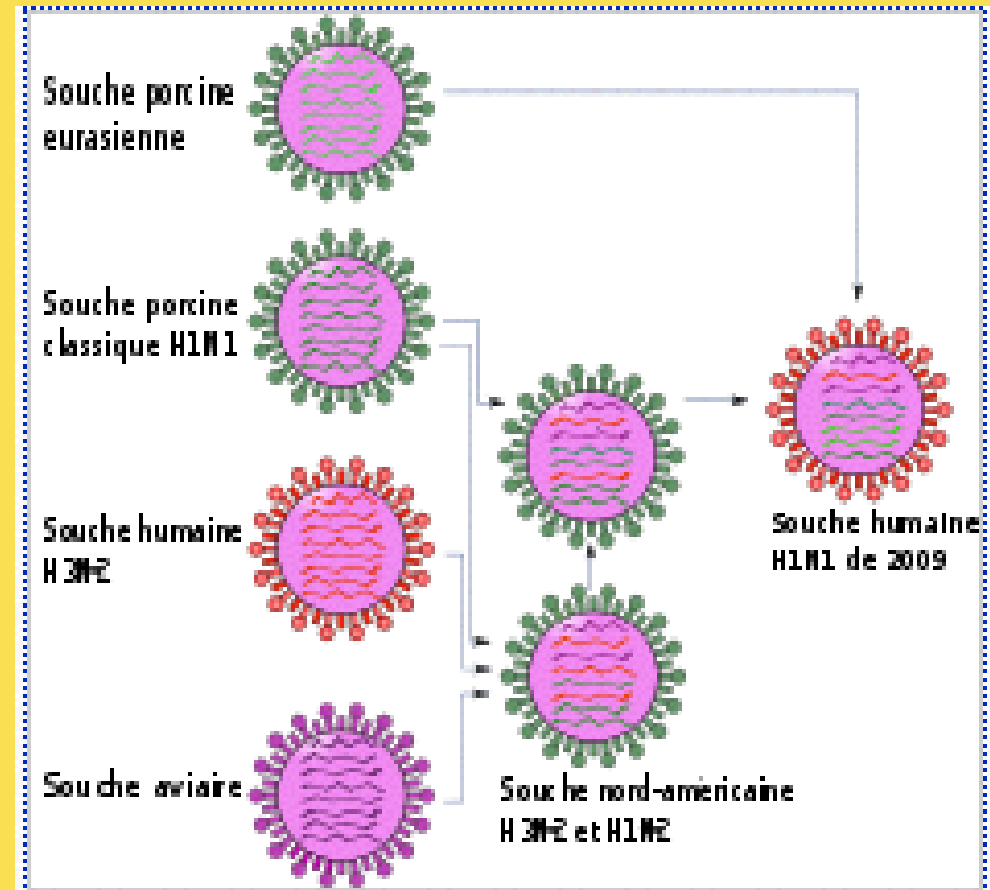


the Fear of the H1N1-2009 / 2010 flu

Hemagglutinin (HA) is similar to that of swine flu viruses present in the United States since 1999, but the neuraminidase (NA) and protein matrix (M) genes are similar to the variants found in European swine flu isolates



Structure de l'influenzavirus.



Réassortiment du génome du virus de la grippe A H1N1 de 2009



H1N1-2009 / 2010 influenza vaccination

- Three initial vaccines against flu A (H1N1) plus one...

Name of vaccine	Pandemrix	Focetria	Celvapan*	Panenza
Laboratory	GSK	Novartis	Baxter	Sanofi-Pasteur
fabrication site	Dresde	Sienne	nc	Val de Reuil
Homologation	Obtained	Obtained	Obtained 5/10/09	Obtained 16/11/09

Sources : AFSSAPS, Les Echos, sept 2009

Other industrial site: Solvay -Influvac -Abbott- combined influenza vaccine *

Obtained from green monkey kidney cells

Example: Influvac composition

Classe thérapeutique	Infectiologie - Parasitologie
Principes actifs	Antigènes de surface* de virus de la grippe A/California/7/2009 (H1N1) , A/Perth/16/2009 (H3N2) , B/Brisbane/60/2008
Excipients	Potassium chlorure (E508), Phosphate monopotassique, Phosphate disodique, Sodium chlorure, Calcium chlorure, Magnésium chlorure, Eau pour préparations injectables, Résidus du procédé de fabrication : Formaldéhyde, Cétyltriméthylammonium bromure, Polysorbate 80, Gentamicine, Présence de : Sodium, Potassium, Substrats d'origine : Oeuf, Ovalbulmine, Protéines de poulet
Prix de vente TTC	6,25 €
Tx de remboursement SS	65 %
Laboratoire	Abbott Products

A/California/7/2009/H1N1

• AGRIPPAL	• GRIPGUARD
• INFLUVAC	• MUTAGRIP
• PANENZA	• TETAGRIP
• VAXIGRIP	

A/Perth/16/2009/H3N2

• AGRIPPAL	• GRIPGUARD
• INFLUVAC	• MUTAGRIP
• TETAGRIP	• VAXIGRIP

B/Brisbane/60/2008

• AGRIPPAL	• FLUARIX
• GRIPGUARD	• IMMUGRIP
• INFLUVAC	• MUTAGRIP
• PREVIGRIP	• TETAGRIP
• VAXIGRIP	

Economic data: H1N1-2009 / 2010 flu (les Echos 5/11/09)

GSK : + 1,6 Milliard \$ CA, 4eme Trim 2009

french order = **50 Millions doses** price 7 € HT/unit

Pandemrix (vaccins with adjuvant)

fabrication of masks and Relenza (to inhale, CAx15 au T3 2009, initial turnover = 183 Millions sterling pounds)

Novartis : +400-700 Millions \$ CA, 4eme Trim 2009

Focetria (vaccin with adjuvant) : 9,34 € / unit. Paris Order = 16 millions doses (+8 millions options) deliveries started end oct. 7,5 Millions doses USA, 50 Millions end of year

Production = 90 Millions doses Ag end of year for USA « bulk » (60 Millions vaccines) + adjuvant MF59

Sanofi-Aventis : +500 Millions \$ CA, 4th Trim 2009 (idem T1-2010)

28 millions dose ordored by France 6,25 €/unit, option: 28

Panenza (vaccin without adjuvant) 195 Millions doses

sold forecas this winter

Public Health News: H1N1-2009 / 2010 flu. (les Echos 5/11/09)

« 2016-2017 update "The H1N1 virus has broken the vaccine consensus »
(Le Monde 25 Janvier 2017)

- Decision-making by public authorities;
- Role and independence of the experts questioned;
- Cross communication with hospital problems
- Choice of mass vaccination with priority according to membership of a risk group:
 - health personnel and retirement homes (2M),
 - entourage of infants under 6 months,
 - family and early childhood professionals (2M),
 - by convocation; pregnant women, infants
- 24 months (vaccine without adjuvant)
- 1600 vaccination centers; Low participation after 15 days: 50,000 / 800,000
- Two recommended doses (recommendation pending results next month).

2016-2017

-make vaccination compulsory for nursing staff. Everything will come from the nurses...

vaccination "highly recommended" by the Higher Committee for public health (HCSP) (Oct. 2016)

•Every vaccine protects against 2 strains of type "A" and 1 strain of type "B" A: pandemic, B: localized

Pour la campagne 2008/2009 les experts ont recommandé d'inclure dans le vaccin 3 souches

- ▶ A/ Brisbane /59/2007 (H1N1)
 - ▶ A/ Brisbane/10/2007(H3N2)
 - ▶ B/ Florida/4/2006
- OU
B/Brisbane/3/2007

flu Vaccine 2008-2009

- Fabrication : on embryonated egg, other method (Baxter)
- Adjuvant : with or without lipid adjuvants
- Distinction : season flu/(contains H1N1), epidemic flu/grippe épidémique (H1N1)
- campagne of vaccination : failure of communication

flu Vaccine 2009-2010

- A/California/7/2009 (H1N1) like virus (**new** strain compared to vaccin of seasonal flu 2009-2010). This strain is the pandemic strain of flu A(H1N1)2009 ;
- A/Perth/16/2009 (H3N2) : **new** strain compared to vaccin of seasonal flu 2009-2010 ;
- B/Brisbane/60/2008 : strain **unchanged** compared to vaccin of seasonal flu 2009-2010

flu Vaccine 2010-2011

- A/California/7/2009 (H1N1), proche des vaccins grippaux pandémiques A(H1N1)2009
- A/Perth/16/2009 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008

flu Vaccine 2011-2012

- Actualisation de la stratégie vaccinale 2011-2012

Il est rappelé que les recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière peuvent évoluer en fonction de données épidémiologiques et faire ainsi l'objet de recommandations actualisées non incluses dans le calendrier vaccinal en vigueur.

L'épidémie de 2010-11 est restée d'ampleur modérée et liée en partie seulement au virus pandémique ayant circulé en 2009 [A(H1N1)pdm09]. Selon les études sérologiques réalisées en France en 2010, la majorité des Français n'était vraisemblablement pas protégée à la fin de la vague pandémique. Ainsi, un nombre important de personnes reste réceptif au virus A(H1N1)pdm09. Dans l'hypothèse probable de circulation de cette souche en 2011-2012, on peut s'attendre à la persistance d'un nombre élevé de cas graves, principalement parmi les sujets ciblés par la vaccination en 2010.

- **En conséquence et conformément à son avis du 29 décembre 2010, le HCSP, en sus des recommandations du calendrier vaccinal 2011, recommande que soient également vaccinés contre la grippe saisonnière pour la saison grippale 2011- 2012 [2]**
 - les femmes enceintes à partir du second trimestre de grossesse ;
 - les personnes obèses (indice de masse corporel supérieur ou égal à 30).

Il est à noter que les femmes enceintes ayant des facteurs de risque les rendant éligibles à la vaccination antigrippale selon le calendrier vaccinal en vigueur, peuvent être vaccinées contre la grippe dès le premier trimestre de grossesse.

Depuis le 24 septembre 2010 : 12,5 millions de personnes à risque ont été invitées à se faire vacciner gratuitement

5,7 millions seulement ont répondu à l'appel (46%) (-15% par rapport à 2007)

Situation épidémique : réseau des GROG (groupements régionaux d'observation de la grippe)

Taux d'incidence des consultations pour grippe = 440/100.000 habitants entre le 27/12/10 et le 02/01/11.
(+++/semaines précédentes)

Biologie : augmentation du H1N1, responsables des cas graves admis en réanimation. 72 cas graves, 7 décès (12 janvier) contre 25 cas graves (6 décès) une semaine avant.

Facteurs de risque : asthme, diabète, insuffisance respiratoire ou cardiaque, >65 ans. depuis le 30/12 : femmes enceintes, obèses.

Flu Vaccine 2013

2013: Les trois virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) et B circulaient

2016 : Principalement un virus de type H3N2

Au 15 January 2013

Nord-Pas-de-Calais (650 pour 100.000 habitants),
Bretagne (649),
Provence-Alpes-Côte-d'Azur (534)
Rhône-Alpes (505),
Auvergne (431),
Languedoc-Roussillon (428), Limousin (351),
Champagne-Ardenne (306), Alsace (305)
Ile-de-France (262).

A/California/7/2009 (H1N1), inchangée
A/Victoria/361/2011 (H3N2), nouveau
B/Wisconsin/1/2010, nouveau

Flu Vaccine (H3N2)-2016

- **Flu Symptoms:** sudden onset fever, muscle pain, respiratory symptoms
- Epidemiology: 250,000 to 500,000 deaths / year;
- affects 2,500,000 million people / year in France (France: deaths 9,000 to 18,000)
- Very infectious disease, vaccine on: 10,000,000 Vaccines sold in France / year, free > 65 years.
- Vaccination is relatively effective.
- Huge socio-economic cost: affects 2 to 8 million people / year depending on epidemics,
- 2 to 12 million days of absenteeism.
- Total cost: 150-180 Million Euros, half consultation, half medication and social security benefits With hospitalization and lack of production: 230 to 840 Million Euros / annual cost
- Poorly taught, bad press campaigns, influenza vaccination remains the unloved of the medical world, emblematic of the bad messages that pass through populations

flu update 2014-2015

L'hiver 2014-2015 a rappelé la gravité potentielle de la grippe et ses conséquences en termes de santé publique. L'épidémie de grippe a été particulièrement sévère, notamment chez les personnes âgées. Il a été observé pendant cette période un excès de mortalité de plus de 18 000 personnes, toutes causes confondues, concernant à 91 % des sujets âgés de plus de 65 ans, et plus de 3 000 hospitalisations. Malgré cela moins d'une personne sur 2 a fait le choix de se faire vacciner. Or, l'efficacité de la vaccination dépend aussi du taux de couverture vaccinale.

flu update 2016-2017

Publié le 26/01/2017 à 07:44, Mis à jour le 26/01/2017 à 10:34

Grippe : 8 100 décès de plus que les prévisions depuis le début de l'épidémie

Actu Santé - Surmortalité

flu update 2017-2018

flu update 2015-2016

En 2015, on trouve dans les vaccins trivalents des antigènes analogues aux souches :

- A/California/2009 (H1N1)pdm09,
- A/Switzerland/2013 (H3N2),
- B/Phuket/2013 (lignage Yamagata).

2.1. Virus grippaux A(H1N1).

La plupart des virus A(H1N1)pdm09 appartenaient au clade 6B et au sous-clade 6B1 pour les plus récents. Des virus du sous-clade 6B2 ont circulé en Asie et en Océanie.

Les personnes immunisées par un vaccin contenant la souche A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, utilisée dans les vaccins grippaux depuis 2009, pourraient être moins bien protégées contre les virus A(H1N1)pdm09 du sous-clade 6B1. **L'OMS a donc décidé de remplacer la souche A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 par la souche A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09, qui appartient au sous-clade 6B1.** La souche A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 a déjà été incluse dans le vaccin pour l'hémisphère sud, qui sera utilisé dès le mois d'avril 2017 à La Réunion et à Mayotte. En effet, même si le vaccin anti-virus A(H1N1) reste efficace avec la souche vaccinale A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 (60 %) et même s'il n'existe pas de risque avéré d'émergence rapide d'un variant antigénique majeur pouvant compromettre l'efficacité vaccinale, l'OMS a préféré se montrer prudente et anticiper une telle évolution.

2.2. Virus grippaux A(H3N2).

La grande majorité des virus grippaux A(H3N2) collectés de septembre 2016 à février 2017 appartenaient au clade 3C.2a et au sous-clade 3C.2a1. Les virus grippaux A(H3N2) de ce clade et de ce sous-clade sont proches et bien reconnus par les anticorps suscités par la vaccination avec un vaccin contenant la souche A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), utilisée durant la saison précédente 2016-2017 dans l'hémisphère nord. Cette souche, qui sera également utilisée pour la campagne de vaccination 2017 dans l'hémisphère sud qui va débiter, restera donc présente dans les prochains vaccins.

Influenza: a paradoxical situation in terms of public health

les Echos Janv 2011

- **1-real vaccine efficacy and protection in terms of mortality in populations at risk**
- **2-we feel protected, we hide the dangers of the virus; we forget that this protection must be updated every year, short-term protection vaccine !**
- **3-liberal doctors are not an essential contact for patients (previously: "good" validated by the doctor, procedure deleted, direct visit to the pharmacist possible), so doctors pay less attention to this problem**
- **4-no feedback to doctors: they do not know who has been vaccinated or not in their patients (no feedback from CNAM) = disorganization**
- **5-distrust of health products (mediator effect, health crises and distrust of the pharmaceutical industry)**
- **Yet = mortality divided by 10 in forty years thanks to vaccination**

How the flu is monitored - 2016-2017

- **Sentinel network** (INSERM and UPMC, 1984)
- 1,400 GP and pediatrician doctors: list the number of influenza-like illnesses seen in consultation
- “SOS Doctors” network
- Hospital: "Oscour" network: assesses emergency activity in real time
- Resuscitation services: specific follow-up
- Mortality monitoring: network of 3000 municipalities
- Network of laboratories: CNR, 3 labs (Paris, Lyon, Cayenne)
<https://www.grippenet.fr/>: since 2012: 6,500 participants
- <https://www.influenzanel.eu/> Flutrends: Google 2008, stopped in 2014
Facebook, Twitter?

flu update 2018-2019

1. La composition des vaccins grippaux 2018-2019.

Conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (voir la [nouvelle](#) publiée sur MesVaccins.net le 8 mars 2018), la composition des vaccins grippaux a été adaptée pour affronter la prochaine saison grippale. Les vaccins de la saison 2018/2019 contiennent 15 microgrammes d'hémagglutinine de chacune des souches vaccinales suivantes (les deux nouvelles souches sont notées en rouge) :

1. **A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09** - sans changement par rapport à la saison précédente ;
2. **A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)** - nouvelle souche en remplacement de la souche A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) utilisée lors de la saison précédente ;
3. **B/Colorado/06/2017 (lignée B/Victoria/2/87)** - nouvelle souche en remplacement de la souche B/Brisbane/60/2008 utilisée lors de la saison précédente) ;
4. **B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata/16/88)** - souche analogue (B/Phuket /3073/2013, type sauvage) - sans changement par rapport à la saison précédente.

2. Les vaccins tétravalents deviennent la norme.

POURQUOI AVOIR RENDU OBLIGATOIRES EN 2018 HUIT VACCINS SUPPLÉMENTAIRES ?

Mis à jour le 05.01.2018

L'objectif de cette mesure est de protéger la santé de tous les enfants et de lutter contre les **épidémies** qui réapparaissent en France, notamment en raison d'une **couverture vaccinale** insuffisante chez les bébés de moins de 2 ans.

L'épidémie récente de rougeole entre 2008 et 2014 avec plus de 23 000 cas déclarés en France, plus de 30 encéphalites et 10 décès, était par exemple liée à l'insuffisance de la couverture vaccinale pour cette maladie.

Et devant une couverture vaccinale insuffisante pour certaines vaccinations, la réapparition d'épidémies et à la suite des recommandations émises à l'issue de la concertation citoyenne organisée en 2016, le ministère de la Santé a recommandé, en juillet 2017, d'**élargir l'obligation vaccinale à huit vaccins supplémentaires** chez les bébés de moins de 2 ans (Coqueluche, Haemophilus influenzae b, Hépatite B, Méningocoque C, Pneumocoque, Rougeole, Oreillons, Rubéole).

Ces huit vaccins, dont bénéficie déjà la grande majorité des enfants, sont donc devenus obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans, nés à partir du 1er janvier 2018, en plus des trois vaccins qui étaient obligatoires depuis plusieurs années (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite).



**Partial information extracted from Monographs
of certain Vaccines for emerging viral diseases**

Notifiable diseases (MDO) in 2018 (n = 34)

Maladie à déclaration obligatoire	Catégorie 1 - Maladie nécessitant une intervention urgente locale, nationale ou internationale	Catégorie 2 - Maladie dont la surveillance est nécessaire à la conduite et à l'évaluation de la politique de santé publique	Fiche de notification	Dossier thématique
Botulisme	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Brucellose	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Charbon	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Chikungunya	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Choléra	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Dengue	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Diphtérie	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Fièvres hémorragiques africaines	oui	oui	Fiche de notification	---
Fièvre jaune	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Hépatite aiguë A	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Infection aiguë symptomatique par le virus de l'hépatite B	non	oui	Disponible sur demande à l'ARS de votre lieu d'exercice	Dossier thématique
Infection par le VIH quel qu'en soit le stade	non	oui	Jusqu'à fin 2015 : disponible sur demande à l'ARS de votre lieu d'exercice A partir de fin 2015 : déclaration en ligne depuis : www.e-do.fr	Dossier thématique
Infection invasive à méningocoque	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Légionellose	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Listériose	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Mésothéliomes	non	oui	Fiche de notification "clinicien" - "pathologiste"	Dossier thématique
Orthopoxviroses dont la variole	oui	oui	Fiche de notification	---
Paludisme autochtone	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Paludisme d'importation dans les départements d'outre-mer	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique

Peste	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Poliomyélite	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Rage	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Rougeole	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Rubéole	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Saturnisme chez les enfants mineurs	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Schistosomiase (bilharziose) urogénitale autochtone,	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Tétanos	non	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Toxi-infection alimentaire collective	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Tuberculose (incluant la surveillance des résultats issus de traitement)	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Tularémie	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique
Typhus exanthématique	oui	oui	Fiche de notification	---
Zika	oui	oui	Fiche de notification	Dossier thématique

Plan of a monograph

- Clinical reminder
- Microbiological aspects
- Epidemiological reminder
- Vaccination: characteristic of the vaccine
- Method of administration,
- vaccination schedule,
- storage recommendations
- Vaccine associations
- Side effects
- Cons-indications
- Bibliography

Historical DT POLIO polio vaccine: 350,000 cases in 1988, 37 cases in 2016

Molécule(s)Anatoxine diphtérique

Virus poliomyélitique de type 1 inactivé

Virus poliomyélitique de type 3 inactivé

Anatoxine tétanique

Virus poliomyélitique de type 2 inactivé

Classe thérapeutique : Vaccin combiné anti diphtérie poliomyélite tétanos

Laboratoire(s)Sanofi Pasteur MSD

IndicationsDT POLIO est un vaccin indiqué dans la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos, et de la poliomyélite.

Exceptionnellement, en cas de rupture de stock des vaccins DT Polio, le rappel d'une vaccination antérieure contre la diphtérie, la poliomyélite et le tétanos chez l'enfant de plus de 6 ans peut être effectué avec le vaccin REVAXIS.

Informations pratiquesDT POLIO est disponible sans ordonnance.

Injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Protocole : 1 injection à 2, 3 et 4 mois suivie d'un rappel un an après la troisième injection.

Conservation : entre 2 et 8° C.

Effets secondairesDouleur, érythème, induration, oedème peuvent être observés dans les 48 heures suivant la vaccination avec DT POLIO et persister plusieurs jours au point d'injection.

Egalement, une fièvre à 38-40° C peut s'observer dans les 24 à 48 heures suivant la vaccination.

Des manifestations allergiques peuvent également survenir : rash, urticaire, etc. le plus souvent au moment des rappels. Signalez rapidement toute situation que vous jugez inhabituelle à votre médecin.

Contre-indications /

Précautions d'emploiDT POLIO est contre-indiqué en cas d'allergie à l'un des constituants. Chez les femmes enceintes exposées à un risque de tétanos à la suite d'une blessure, il est préférable d'employer le vaccin tétanique adsorbé.

Exemple of a pentavalent combined Vaccine

PENTACOQ (almost totally disappeared)

Whooping-cough: 40,000,000 cases/year annuels, 300,000 deaths
(600 cases in France)

- Molecule(s) *Bordetella pertussis*
- Tetanic Anatoxin
- Virus poliomyelitis type 1 inactivated
- Virus poliomyelitis type 3 inactivated
- Diphtheric Anatoxin
- H influenzae b conjugated to a tetanic protein
- Virus poliomyelitis type 2 inactivated

thérapeutique Class: Vaccin combined anti diphtéria-
Haemophilus influenzae b –whooping cough- poliomyelitis-
tétanos

Laboratory: Sanofi Pasteur MSD

Hemophilus influenzae

- **A few years ago, the main cause of meningitis in children under 5 years of age. in 1992: introduction of infant vaccination in France, dramatic decline**
- Unlike vaccination against tetanus, diphtheria or polio, vaccination against the encapsulated forms of *Haemophilus influenzae* was not compulsory before 2018; however, it was warmly recommended by pediatricians

Rougeole/measles

Measles vaccination prevented 20.4 million deaths between 2000 and 2016 worldwide

measles virus was isolated and cultivated in 1954 by Enders and Peeble. from a strain name « Edmonston, numerous vaccines

were elaborated. All extent vaccines are attenuated live vaccines

Rouvax: contains Schwarz strain

It is associated to Mumps and Rubella as a trivalent vaccine

Le virus de la rougeole a été isolé et cultivé en 1954 par Enders et Peeble. À partir d'une souche dénommée Edmonston, de nombreux vaccins ont été élaborés. Tous les vaccins actuels sont des vaccins vivants atténués.

Le vaccin rougeoleux existe sous forme simple Rouvax®, qui contient la souche Schwarz.

Il est associé aux vaccins contre les oreillons et la rubéole sous forme de vaccins trivalents (*voir le chapitre consacré à la vaccination triple, p. 260*). Deux vaccins trivalents sont actuellement sur le marché en France : le vaccin ROR Vax®, qui contient la souche Edmonston 749 D, et le vaccin Priorix®, qui contient la souche Schwarz.

Rubela (devenue une MDO, maladie à déclaration obligatoire)

Toute la gravité de la rubéole tient à la possibilité d'une contamination foetale par le virus chez une femme non immune, infectée durant la grossesse.

Le passage transplacentaire du virus est responsable de la rubéole congénitale, ensemble malformatif décrit en 1941 par Gregg, puis mieux compris lors de la grande épidémie de 1964 aux États-Unis, qui entraîna 20 000 cas de rubéole congénitale dans ce pays.

Les vaccins contre la rubéole sont tous fabriqués à partir de souches de virus rubéoleux vivants atténués. Ils sont apparus sur le marché en 1969. Plusieurs souches existent :

- Souche HPV 77 : utilisée jusqu'en 1979 aux États-Unis.
- Souche Wistar RA 27/3 : mise au point aux États-Unis entre 1965 et 1967, elle est atténuée par passage sur cellules diploïdes humaines.
- Souche Cendehill : atténuée par passage sur rein de lapin et produite sur ce même support.

Hemophilus influenzae

- Before vaccination in France, invasive Haemophilus infections: 1,000 children.
- More than half of these serious infections are meningitis, which is sometimes severe (10 to 15% deafness).
- Four times out of 5: infants 3-18 months of age.
- invasive nature of the infection linked to the capsule of the bacteria: only the encapsulated strains of Haemophilus, type b, produce serious infections (purulent meningitis, arthritis, pneumonia, other infections difficult to treat with antibiotics).
- frequency of meningitis in young children under 5 years of age has been reduced by 10 since vaccination.
- Haemophilus not capsulated, non b: at the origin of otitis and bronchial infections, which are accessible to treatment.
- Haemophilus influenzae, b or not b, are transmitted by: postillions, family or crèche.
- The vaccine protects Haemophilus type b, the most dangerous, and only them; it does not prevent otitis, Haemophilus non b.

Hemophilus influenzae b (Hib)

- **Mandatory vaccine**
- Vaccination against Haemophilus (its encapsulated forms) was recommended from the age of 2 months.
- first three injections (primary vaccination) given one month apart (at 2, 3 and 4 months), in combination with a vaccine against diphtheria, tetanus, polio and whooping cough, possibly hepatitis B.
- recall at 18 months. If the child is still not vaccinated between 6 and 12 months old and they decide to protect them from Haemophilus influenzae (type b) with a monovalent vaccine, two injections are enough.
- Beyond one year and up to 5 years, a single injection of the monovalent vaccine is recommended

BCG PASTEUR

- **Molecule(s) : BCG (Attenuated live vaccine)**

therapeutic Class : antituberculous Vaccine (withdrawn from market and replaced by BCG SSI statens serum institute)

Laboratory : Sanofi Pasteur MSD

Indications BCG PASTEUR est utilisé en traitement préventif de la tuberculose.

Informations pratiques BCG PASTEUR a été remplacé par le BCG SSI en septembre 2004. Il n'est donc plus commercialisé.

BCG PASTEUR est disponible sans ordonnance.

Administration intradermique au moyen d'une petite seringue.

Conservation : au réfrigérateur (2 à 8° C). Une fois reconstituée (mélange poudre et liquide), la solution doit être injectée dans les 6 heures.

Mode d'action Le vaccin contient un bacille d'origine bovine : *Mycobacterium bovis* autrement appelé bacille de Calmette et Guérin (BCG) sous sa forme atténuée.

BCG (SSI) Statens Serum Institute

- **Molécule(s): BCG Atténué**

Classe thérapeutique Vaccin antituberculeux
Laboratoire(s) Sanofi Pasteur MSD

Indications : BCG SSI est utilisé en traitement préventif de la tuberculose.

Informations pratiques : BCG SSI est disponible sans ordonnance.

Administration intradermique au moyen d'une petite seringue.
Conservation : au réfrigérateur (2 à 8° C). Une fois reconstituée (mélange poudre et liquide), la solution doit être injectée dans les 4 heures.

Pour les enfants de moins de 12 mois la dose doit être adaptée.

Mode d'action Le vaccin contient un bacille d'origine bovine : Mycobacterium bovis autrement appelé bacille de Calmette et Guérin (BCG) sous sa forme atténuée.

Cholera : *Vibrio cholerae*

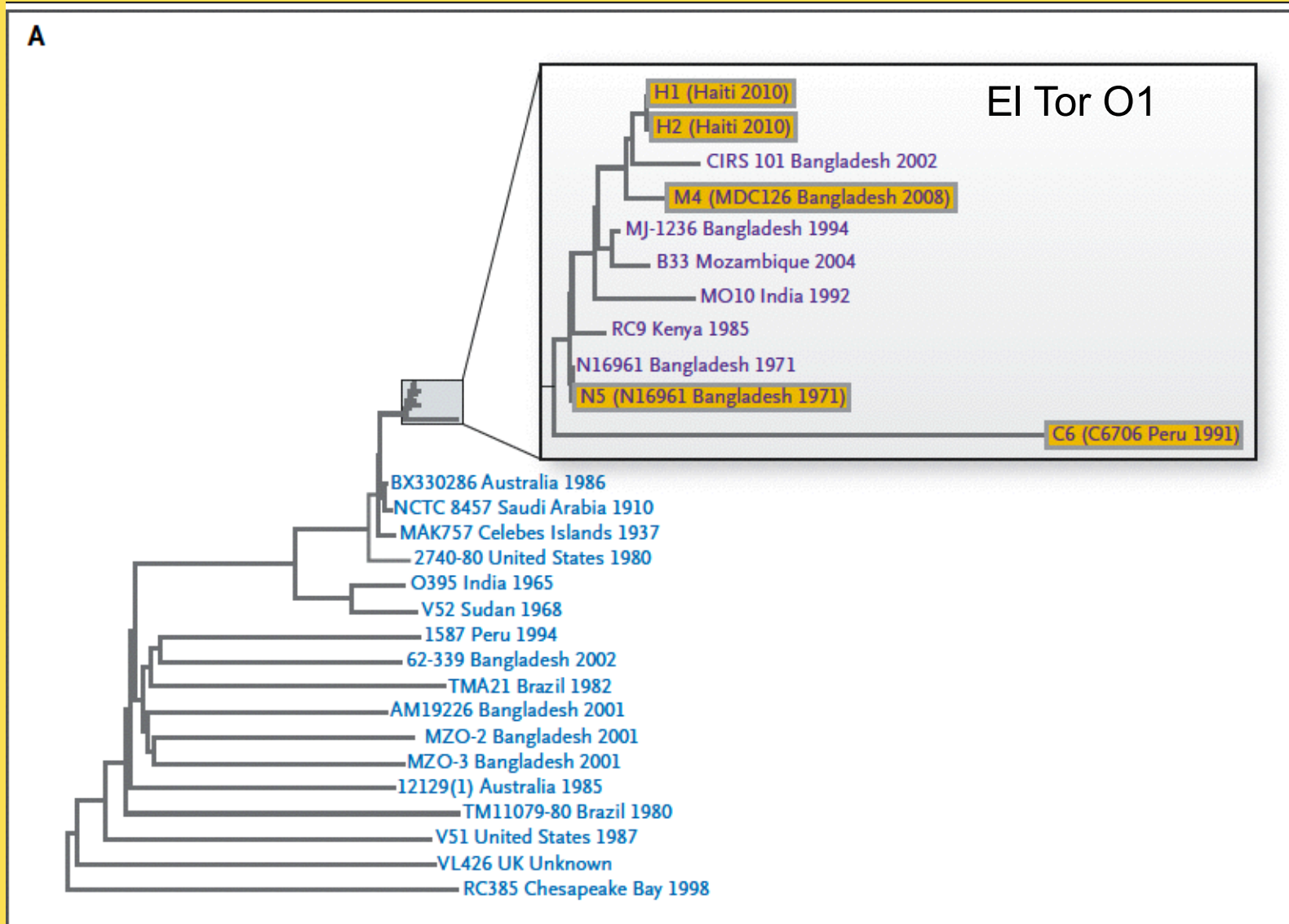
- Le choléra est une maladie diarrhéique due à deux sérogroupes du bacille *Vibrio cholerae*.
 - Le séro groupe **O1 biotype El Tor** est répandu sur toute la planète, qui subit actuellement la **septième pandémie** de choléra. Un autre séro groupe, appelé **O139**, apparu en Inde et au Bangladesh en 1992, a rapidement diffusé en Asie et pourrait envahir d'autres continents.
- En 2004, 56 pays ont officiellement déclaré un total de 101 383 cas de choléra et 2345 décès à l'Organisation Mondiale de la Santé, qui souligne que "*les chiffres réels sont probablement plus élevés, considérant la sous-notification des cas et autres limitations des systèmes de surveillance*".
- L'Afrique, avec 94% des cas rapportés et la survenue d'épidémies majeures est officiellement le continent le plus touché. En fait, uniquement au Bangladesh, le nombre estimé de cas annuels de choléra est compris entre 100 000 et 600 000. Par ailleurs, le choléra est réapparu dans le Pacifique, qui n'avait pas subi d'épidémies depuis 10 ans.

Cholera : *Vibrio cholerae*

- Le moyen le plus efficace pour éradiquer le choléra, transmis par voie oro-fécale (eau, aliments contaminés), est d'élever le niveau d'hygiène.
- Mais les difficultés pour atteindre cet objectif dans de nombreux pays où le choléra est endémo-épidémique justifient le recours à la vaccination. Le seul vaccin disponible actuellement est un **vaccin oral à base de bactéries tuées de *Vibrio cholerae* O1 associées à la sous-unité B de la toxine cholérique**. Mais si la protection qu'il confère à l'adulte est de plus de 85% pendant six mois et de plus de 60% deux ans après l'administration, la **protection décline rapidement après six mois chez les enfants en bas âge**. Ce vaccin, conseillé par l'OMS dans des situations à haut risque (réfugiés, habitants de bidonvilles,...) ne peut être utilisé dans les programmes nationaux de vaccination. De plus, il n'existe pas de vaccin contre la nouvelle souche de *Vibrio cholerae* O139. Selon l'OMS, il y a un besoin urgent de disposer d'un vaccin conférant une protection fiable et de longue durée, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

The Origin of the Haitian Cholera Outbreak Strain

Chen-Shan Chin et al.
NEJM, 6 Jan. 2011



Vaccination contre le Choléra

- L'ancien vaccin, à base de **germes entiers tués administrés par voie sous-cutanée**,
 - **A été retiré du marché** au début des années 90 (efficacité insuffisante : protection de 50% des sujets pendant environ six mois).
- **vaccin oral** constitué de bactéries tuées et de la **sous-unité B de la toxine cholérique** a fait l'objet d'un vaste essai au Bangladesh entre 1985 et 1989 (60 000 personnes)
- protection obtenue : 85% les 6 premiers mois mais de 51% seulement au bout de 3 ans. moins efficace chez les enfants de moins de 5 ans, ne peut donc pas être utilisé en mesure générale de santé publique. Selon l'OMS, " ce vaccin doit être pris en considération parmi les moyens destinés à prévenir le choléra dans les populations considérées à risque d'épidémie dans les 6 mois à venir "
- commercialisé en France à destination des voyageurs.
- **vaccin oral**, à base de souches **vivantes** de virulence atténuée (une partie des gènes codant pour la toxine cholérique a été supprimée) : efficace chez des volontaires Nord Américains éprouvés avec une souche virulente.
- essai clinique sur plus de 60 000 personnes en Indonésie, dans un contexte de faible incidence du choléra, pas de protection significative. risque de réversion vers la virulence de la souche vaccinale par échange horizontal de matériel génétique avec des souches sauvages virulentes.
- Les vaccins existants ne protègent que contre ***Vibrio cholerae* O1** et qu'il n'existe pas aujourd'hui de vaccin actif contre *Vibrio cholerae* O139.
- **poursuite des recherches sur la vaccination anticholérique indispensable.**

Le vaccin disponible est produit par SBL Vaccins AB (Stockholm) sous le nom de Dukoral®. Il est constitué de *Vibrio cholerae* O1 (biotype classique et El Tor, sérotypes Inaba et Ogawa) tués par la chaleur ou par le formol, et de la sous-unité B de la toxine cholérique obtenue par recombinaison génétique (vaccin WC/rBS pour Whole cell/recombinant B subunit).

Exemple de vaccin inerte : Typhoïde (*Salmonella typhi*)

- **Se faire vacciner 15 jours avant le départ**
 - vaccin inerte, fabriqué à partir d'un polysaccharide (sucre) de la capsule (enveloppe) de la bactérie.
 - vaccination, très bien tolérée, peut être réalisée à partir de l'âge de deux ans.
 - Il existe aussi un vaccin associant Typhoïde et hépatite A, qui peut être réalisé à partir de 16 ans.

Polyoside Vi de *Salmonella typhi* 0,025 mg + virus Hep A inactivé adsorbé, Sanofi-Pasteur

Polyoside Vi de *Salmonella typhi* 0,025 mg, Sanofi-Pasteur

Polyoside Vi de *Salmonella typhi* 0,025 mg, GSK

Vaccins : hépatite A et typhoïde

- TYAVAC

Vaccins : typhoïde

- TYPHIM Vi *
- VACCIN TYPHERIX *

Vaccine. 2010 Sep 24;28(41):6684-91. Epub 2010 Aug 13.

Genetically modified *Bifidobacterium* displaying Salmonella-antigen protects mice from lethal challenge of *Salmonella typhimurium* in a murine typhoid fever model.

Yamamoto S, Wada J, Katayama T, Jikimoto T, Nakamura M, Kinoshita S, Lee KM, Kawabata M, Shirakawa T

Infections à Pneumocoque *Streptococcus pneumoniae*

4 vaccins multivalents : **7-valent**, **10-valent**, **13-valent**, et **23-valent** (mélange de polysaccharides capsulaires) des souches pathogènes les plus répandues

-7-valent: recommandé nourrissons <2 ans

-10-valent : GSK, Synflorix (2009)

13-Valent :

-23-valent : recommandé pour personnes âgées en institutions, immunodéprimés, patients à risque inf. respiratoire. (Pneumo 23 ® Sanofi, 14€/ 65%).

PREVENAR 13

Laboratoire : Pfizer

Dernière mise à jour : 06 juillet 2016 14:02:02

PNEUMO 23

Laboratoire : Sanofi Pasteur

Dernière mise à jour : 23 janvier 2017 11:20:22

Prvenar 7(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F)

Synflorix (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F)

Prevenar13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F)

Pneumo23 : (2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F).

Papillomavirus : vaccination en prévention du cancer du col de l' Uterus

GARDASIL - PRÉVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

La vaccination par **GARDASIL®**
Vaccin Papillomavirus Humain
Types 6,11,16,18
Recombinant, adsorbé



Vaccin contre :

- le cancer du col de l'utérus,
- les lésions précancéreuses du col de l'utérus,
- les lésions précancéreuses de la vulve,
- et les verrues génitales,

liés aux Papillomavirus Humains de types 6, 11, 16 et 18.



Cervarix : production sur baculovirus

Papillomavirus : vaccination en prévention du cancer du col de l' Uterus

EBM analysis

The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias

Lars Jørgensen,¹ Peter C Gøtzsche,¹ Tom Jefferson²

10.1136/bmjebm-2018-111012

¹Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet (dept. 7811), Copenhagen, Denmark

²Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

Correspondence to:
Dr Lars Jørgensen,
Nordic Cochrane Centre,
Rigshospitalet (dept. 7811),
Blegdamsvej 9, 2100
Copenhagen, Denmark ; lj@
cochrane.dk

Key findings

- ▶ The Cochrane human papillomavirus (HPV) vaccine review missed nearly half of the eligible trials.
- ▶ The review was influenced by reporting bias and biased trial designs.
- ▶ Authors of Cochrane reviews should make every effort to identify all trials and the trials' limitations.

In May 2018, the Cochrane Collaboration published its review of the human papillomavirus (HPV) vaccines.¹ The review primarily assessed the vaccines' effect on precursors to cervical cancer. Cochrane has high standards for its reviews²; however, there were important limitations in its HPV vaccine review, which we address in this paper.

vaccinated with four-valent Gardasil, but according to the Cochrane review protocol,⁵ this was not an exclusion criterion. Since many countries are shifting to Gardasil 9,⁶ it is unfortunate that the Gardasil 9 trial was not included in the Cochrane review.

No included trial in the Cochrane review used a placebo comparator

All 26 trials included in the Cochrane review used active comparators: adjuvants (aluminium hydroxide [Al(OH)₃] or amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate [AAHS]) or hepatitis vaccines.

Adjuvants are not regulated separately from their vaccine antigens. According to the Food and Drug Administration (FDA), adjuvants are unreliable comparators.⁷ One HPV vaccine manufacturer

BMJ EBM: first published as 10.1136/bmjebm-2018-111012 on 27 July 2018

Coqueluche (*Bordetella pertussis*)

« Une toux prolongée depuis plus de sept jours, sans explication claire chez un adulte, doit faire évoquer le diagnostic de coqueluche »

Les vaccins acellulaires disponibles en France sont composés d'un ou de plusieurs antigènes purifiés (anatoxine et adhésines) de *Bordetella pertussis* [tableau I].

TABLEAU I

Composition en antigènes pertussiques des vaccins coquelucheux acellulaires combinés (par dose vaccinale)

	Infanrix Tetra® Infanrix Quinta® Infanrix Hexa®	Tetravac® Pentavac®	Repevax®	Boostrix-tetra®
Toxine pertussique	25 µg	25 µg	2,5 µg	8 µg
FHA	25 µg	25 µg	5 µg	8 µg
Protéine de membrane externe 69 kd ou Pertactine	8 µg		3 µg	2,5 µg
FIM (Agglutinogènes)			5 µg	

Diphthérie : (*Corynebacterium diphtheriae* et *ulcerans*)

A presque disparu d' Europe

D'autres régions restent endémiques comme le Sud-Est asiatique (Inde, Indonésie, Népal, Philippines) et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud (Brésil, Équateur), le Moyen-Orient et l'Afrique (Madagascar, Zambie).

Enfant français décédé au Népal en 1997

En France, le vaccin est disponible uniquement sous forme combinée¹ :

- aux vaccins contre la poliomyélite et le tétanos (vaccin DTP), indisponible en France depuis 2008⁴ ;
- aux vaccins contre la coqueluche, la poliomyélite et le tétanos (vaccin DTCP) ;
- aux vaccins contre la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae*, la poliomyélite et le tétanos (vaccin DTCP-Hib) ;
- aux vaccins contre la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae*, l'hépatite B, la poliomyélite et le tétanos (vaccin DTC-HepB-P-Hib).

https://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccin_contre_la_dipht%C3%A9rie

Méningite C : *Neisseria meningitidis*

□ Le vaccin contre la méningite C, Meningitec, désormais remboursé

mardi 05 janvier 2010

Depuis juin 2009, le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination systématique contre la méningite C chez les enfants à partir de 12 mois et jusqu'à 24 ans révolus (voir notre [article](#)). Aujourd'hui, le Journal Officiel annonce le remboursement du vaccin anti-méningococcique C conjugué, [Meningitec®](#) du laboratoire Wyeth (Pfizer).

Disponible en France depuis 2002, Meningitec® permet de prévenir les infections dues à *Neisseria meningitidis*, méningocoque du groupe C. Une dose unique permet de vacciner efficacement les petits et grands enfants de 12 mois à 24 ans.

Le méningocoque peut provoquer des maladies graves comme la méningite C mais aussi la septicémie à méningocoque C.

La méningite C se traduit par l'infection du liquide qui enveloppe le cerveau et la moelle épinière, appelées les méninges. La [septicémie](#) à méningocoque C est une infection généralisée du sang dans laquelle le méningocoque se dissémine dans l'ensemble de l'organisme. Les deux maladies peuvent survenir au même moment et laisser de graves séquelles auditives dans 20 % à 25 % des cas.

Jusqu'à présent, la vaccination n'était pas recommandée en France, qui était l'un des pays européens les plus touchés par la méningite C. Le taux d'infections invasives à méningocoques C est de 0,3 pour 100 000 habitants. Bien que moins fréquente que la méningite B (à l'origine du décès d'une jeune fille après le réveillon de la Saint-Sylvestre dans une discothèque des Landes), la méningite C est une infection redoutable pouvant, dans les pires des cas, entraîner la mort du sujet. En cas de symptômes suspects (nuque raide, fièvre élevée, vomissements, maux de tête...), il faut au plus vite contacter les urgences. Une fois l'infection identifiée, des mesures préventives sont prises afin de traiter les personnes qui peuvent être contaminées et éviter la diffusion de la bactérie dans l'entourage.

Le vaccin **Meningitec®** dont le prix public est de 24,15 €, est donc désormais remboursé à 65 % pour les personnes de 12 mois à 24 ans.



Arboviroses

- *ARthropod BOrn Viruses*
- *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Rhabdoviridae*,
Reoviridae , *Bunyaviridae*.

Flaviviridae

La famille des **Flaviviridae** (du latin *flavus* : jaune) est une famille de virus à ARN qui infectent les mammifères. Elle comprend les genres suivants :

- Genre *Flavivirus* : virus de la fièvre jaune, virus du Nil occidental et virus de la dengue
- Genre *Hepacivirus* : virus de l'hépatite C
- Genre *Pestivirus* : virus de la diarrhée virale bovine (BVD), virus de la peste porcine

Les *Flaviviridae* possèdent un génome à ARN linéaire non segmenté simple brin à polarité positive, de longueur comprise entre 9,6 et 12,3 kilobases. L'extrémité 5' du génome des *Flavivirus* porte une coiffe nucléotide méthylée, tandis que les autres membres de cette famille n'ont pas de coiffe et codent un site d'entrée de ribosome interne. Les particules virales possèdent une enveloppe sphérique, de diamètre compris entre 40 et 60 nanomètres.

Flavivirus

1. Fièvre Jaune/Yellow fever
2. Nil Occidental (West Nile)
3. Dengue
4. TEBV

Hepacivirus

1. Hep. C

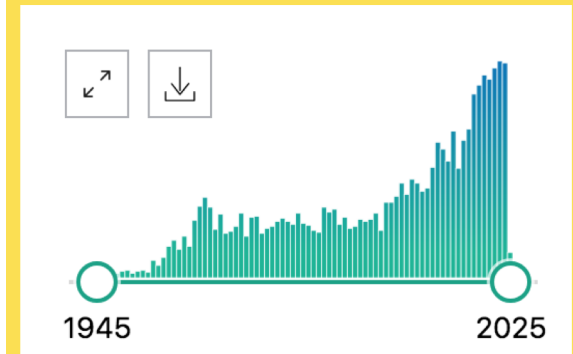
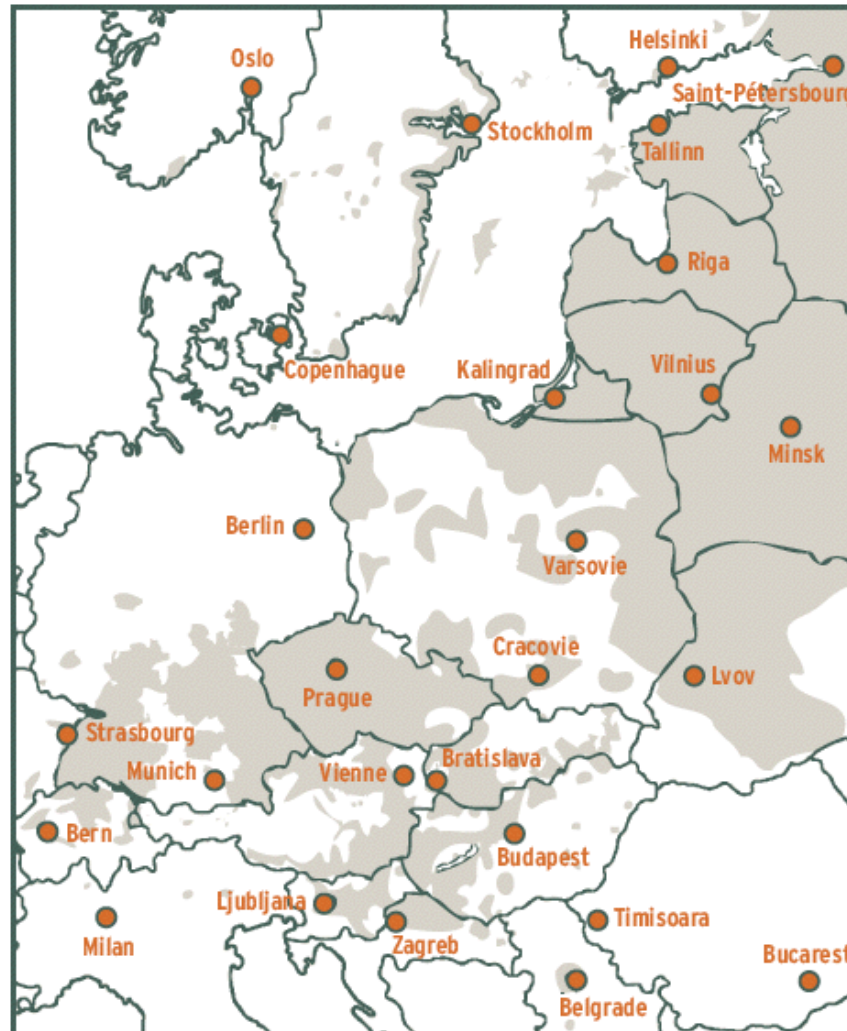
Pestivirus

1. BVD
2. PP

Encéphalite à Tiques en Europe (Tick-born encephalitis virus, TBEV)

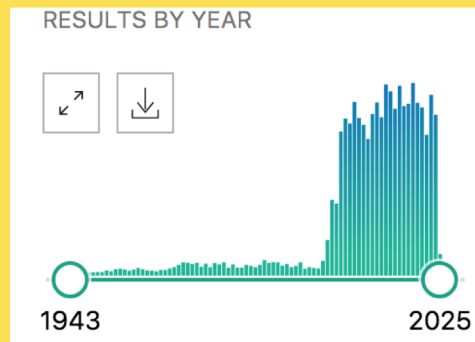
++10000 cases/year in Northern Eurasia

Carte de la répartition géographique de l'encéphalite à tiques en Europe



Source : Baxter Vaccins, janvier 2005.

WNV (West Nile Virus) and Japanese encephalitis virus (flavivirus)



Methods Mol Biol. 2023 ; 2585: 1–7. doi:10.1007/978-1-0716-2760-0_1.

Introduction to West Nile Virus

Shazeed-UI Karim,
Fengwei Bai

Department of Cell and Molecular Biology, Center for Molecular and Cellular Biosciences, The University of Southern Mississippi, Hattiesburg, MS, USA

CDC Home Search Health Topics A-Z

Division of Vector-Borne Infectious Diseases

Japanese Encephalitis

DVBID Home Japanese Encephalitis Home Publications Contact Us

CDC Japanese Encephalitis Home Page

- [CDC Answers Your Questions About Japanese Encephalitis](#)
- [Japanese Encephalitis Fact Sheet](#)
- [Map Showing Distribution of Japanese Encephalitis in Asia](#)
- [Inactivated Japanese Encephalitis Virus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\)](#)

[Return to top of page](#)

Image: *Culex* mosquito laying eggs. (Photograph by Richard G. Weber) (View enlarged image.)

Les vaccins actuels préparés en Asie sont des vaccins inactivés. Nous retiendrons comme type de description le vaccin fabriqué à partir de la souche Nakayama cultivée sur cerveau de souriceau, hautement purifiée, inactivée par le formaldéhyde et lyophilisée ; elle est préparée depuis 1954 par l'Institut de recherche Biken de l'université d'Osaka et disponible en France dans le cadre d'une ATU nominative réservée aux centres de vaccinations internationales sous le nom de Jevax®. Ce vaccin est autorisé aux États-Unis, au Canada et dans de nombreux pays d'Europe.

Encéphalite Japonaise (flavivirus) (JEV)

Map: Distribution of Japanese Encephalitis in Asia, 1970-1998



Source: Tsai TR, Chang GW, Yu YX. Japanese encephalitis vaccines. In Plotkin SA and Orenstein WA, eds., *Vaccines* - 3rd edition, WB Saunders, Inc., Philadelphia, PA, 1999;672-710.

discovered in 1870

Culex tritaeniorhynchus
mosquito

60.000 cases/year
75% in children <14

severe fever,
neck rigidity,
and convulsions.
20–30% of JE patients
die
and the remaining 30–
50% develop
permanent neurological
sequelae

vaccines marketed

Virus du Nil (West-Nile Virus)

- Asymptomatique (90%) des cas, fièvre moyenne, encéphalite-meningite
- 663 cas aux USA en 2009. 335 cas d'encéphalite (1/150), a émergé en 1999 aux USA.
- Les moustiques *Culex* sont les vecteurs, les oiseaux les principales cibles, le cheval un Hôte récent en Europe.
- Histoire : 1937 Omogo, district Nil Ouest de l'Ouganda. 46% de séroprévalence au Soudan, présent en Egypte, Israel. Deux lignées, la lignée 1 et la lignée 2 qui est apparue en Europe (cheval); prévalent Europe du Sud, Asie du Sud-Est, Australie.
- Apparition aux USA (NYC) puis NJ et Connecticut, probablement oiseaux ou moustiques Infectés, renforcement de la pathogénicité (fatalité = 10-50%), pertes économiques Dans l'industrie du cheval, agent potentiel du bioterrorisme.
- le battage médiatique depuis 2001 a augmenté le financement autour du WNV et Notamment en vue de l'obtention d'un vaccin.

Fièvre Jaune (virus amaril)

Cycle de conférences : Comprendre Haïti aujourd'hui

Samedi 9 Octobre
Conférence **15H30**

La fièvre jaune,
l'autre
acteur de
l'indépendance
d'Haïti

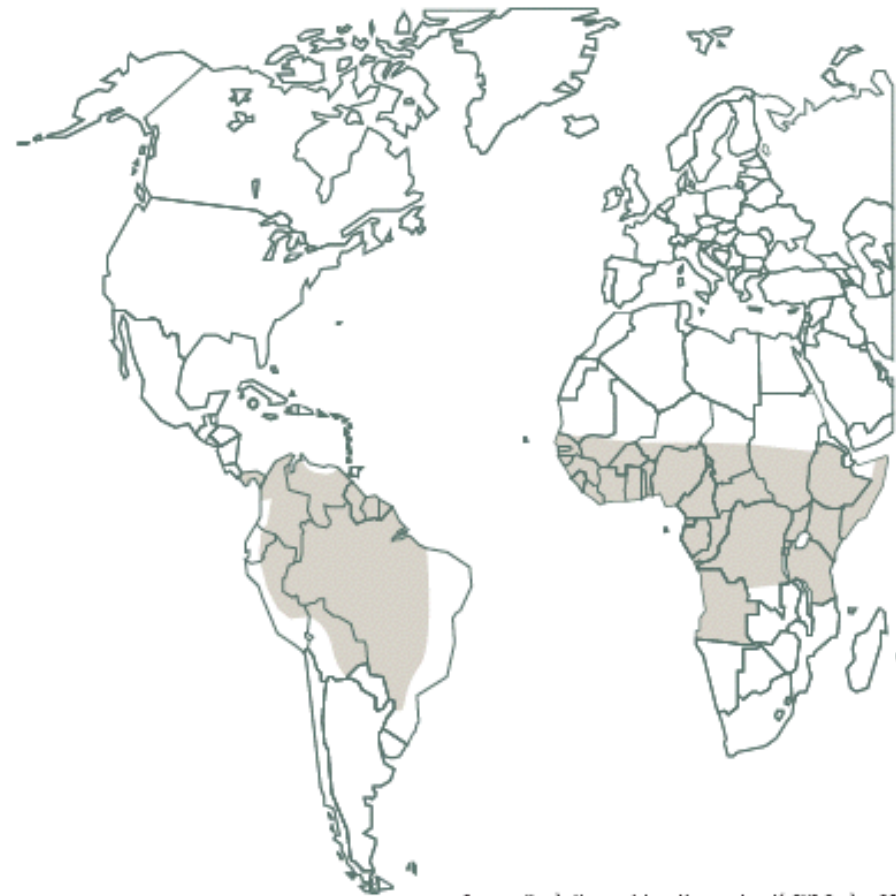
par Jacques SANDEAU
Médecin Honoraire du Service de Santé de la Marine

Centre Culturel Irlandais
5, rue des Irlandais
75005 Paris
(Derrière Le Panthéon)
Parking public : 22, rue Soufflot
Métro : Cardinal Lemoine (ligne 10), Place Monge (ligne 7)
RER B, Station Luxembourg (Sortie Jardin du Luxembourg)

Haïti Mémoire et Culture
www.haitimemo.org
contact@haitimemo.org
06 25 45 14 14

FIGURE 1

Carte des zones d'endémicité amarille en Amérique et en Afrique



Source : d'après Voyages internationaux et santé, OMS-Genève, 2005.

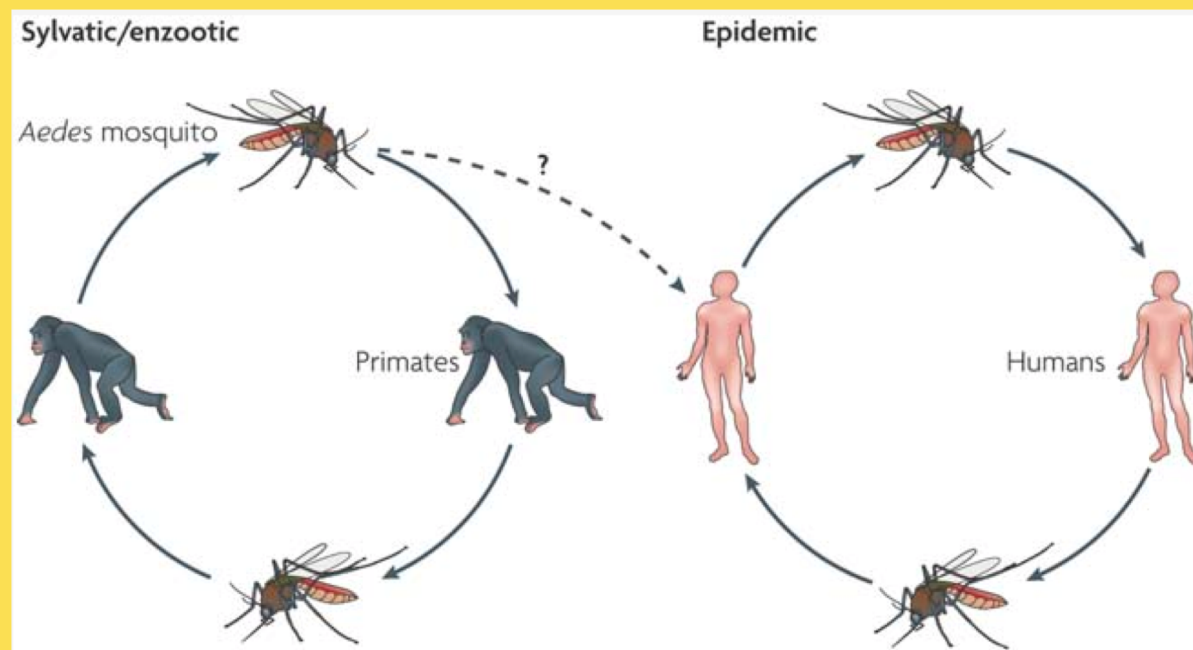
Virus de la Dengue (Dengue Virus)

- La moitié de la population mondiale vit en pays endémique, risque mortel : la dengue hémorragique, **4 sérotypes**. (100 millions de cas/an, 20,000 cas de dengue hémorragique)
- Mise au point par Sanofi d'un vaccin vivant (live) recombinant, atténué (attenuated) tetravalent contre la dengue
- 4002 participants, 2 bras : vaccin (n=2669) et control (n=1333).
- Patients suivis pendant 25 mois ; virémie à Dengue confirmée par RT-PCR spécifique de serotype-et ELISA de la protéine 1 non-structurale .
- L'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité protectrice contre la dengue symptomatique, virologiquement confirmée, sans tenir compte de la sévérité ou du sérotype, qui pouvait avoir lieu 1 mois ou plus après la troisième injection
- Efficacité **30·2%** (95% CI -13·4 to 56·6), différente selon les sérotypes

**ADE, *Antibody Dependant Enhancement*
(Facilitation de l'infection par les anticorps)**

Vaccin contre la Dengue

Among the Live Attenuated Viruses (LAV), a set of chimeric yellow fever 17D vaccine viruses bearing the envelope genes of each of the four DENV serotypes has progressed to phase III clinical trials. Sanofi-Pasteur tetravalent, the most advanced vaccine in development



Nature Reviews | Microbiology

Stephen S. Whitehead, Joseph E. Blaney, Anna P. Durbin & Brian R. Murphy

Nature Reviews Microbiology 5, 518-528 (July 2007)

Prospects for a dengue virus vaccine.

Vaccin against Dengue, industrial aspects

- Investment R&D : 1,5 billion euros on 20 ans
- Plant in Neuville-sur-Saône: 300 millions d'euros investment
- 4 antigens
- Plant in Val de Reuil :lyophilization, formulation and packaging

(IDC- Infectious Diseases Center), announced creation in 2013,

Marcy L'Etoile, West suburb of Lyon (40 Ha and 90 buildings).

Objective : gather different R&D teams that were put together to work on therapeutic or preventive solution sin human and animal health (Merial).

Vaccin against Dengue, practical problems

- 9 december 2015 in Mexico first market approval autorisation **Dengvaxia**
- Philippines : mass vaccination, 800000 children vaccinated, study built in emergency without enough time

<https://www.nouvelobs.com/monde/20181127.OBS6092/dengue-sanofi-au-c-ur-d-une-affaire-de-vaccin-mortel-aux-philippines.html>

Hyper inflammation and the risk of ADE

VIROLOGY

Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans

Leah C. Katzelnick,¹ Lionel Gresh,² M. Elizabeth Halloran,^{3,4} Juan Carlos Mercado,⁵ Guillermina Kuan,⁶ Aubree Gordon,⁷ Angel Balmaseda,⁵ Eva Harris^{1*}

For dengue viruses 1 to 4 (DENV1-4), a specific range of antibody titer has been shown to enhance viral replication in vitro and severe disease in animal models. Although suspected, such antibody-dependent enhancement of severe disease has not been shown to occur in humans. Using multiple statistical approaches to study a long-term pediatric cohort in Nicaragua, we show that risk of severe dengue disease is highest within a narrow range of preexisting anti-DENV antibody titers. By contrast, we observe protection from all symptomatic dengue disease at high antibody titers. Thus, immune correlates of severe dengue must be evaluated separately from correlates of protection against symptomatic disease. These results have implications for studies of dengue pathogenesis and for vaccine development, because enhancement, not just lack of protection, is of concern.

Katzelnick et al. 2017, Science

Cloutier et al. 2020, Cytokine

Review article

ADE and hyperinflammation in SARS-CoV2 infection- comparison with dengue hemorrhagic fever and feline infectious peritonitis

Maryse Cloutier^{a,1}, Madhuparna Nandi^{a,1}, Awais Ullah Ihsan^a, Hugues Allard Chamard^{b,c}, Subburaj Ilangumaran^{a,c,*}, Sheela Ramanathan^{a,c,*}

Virus Chikungunya

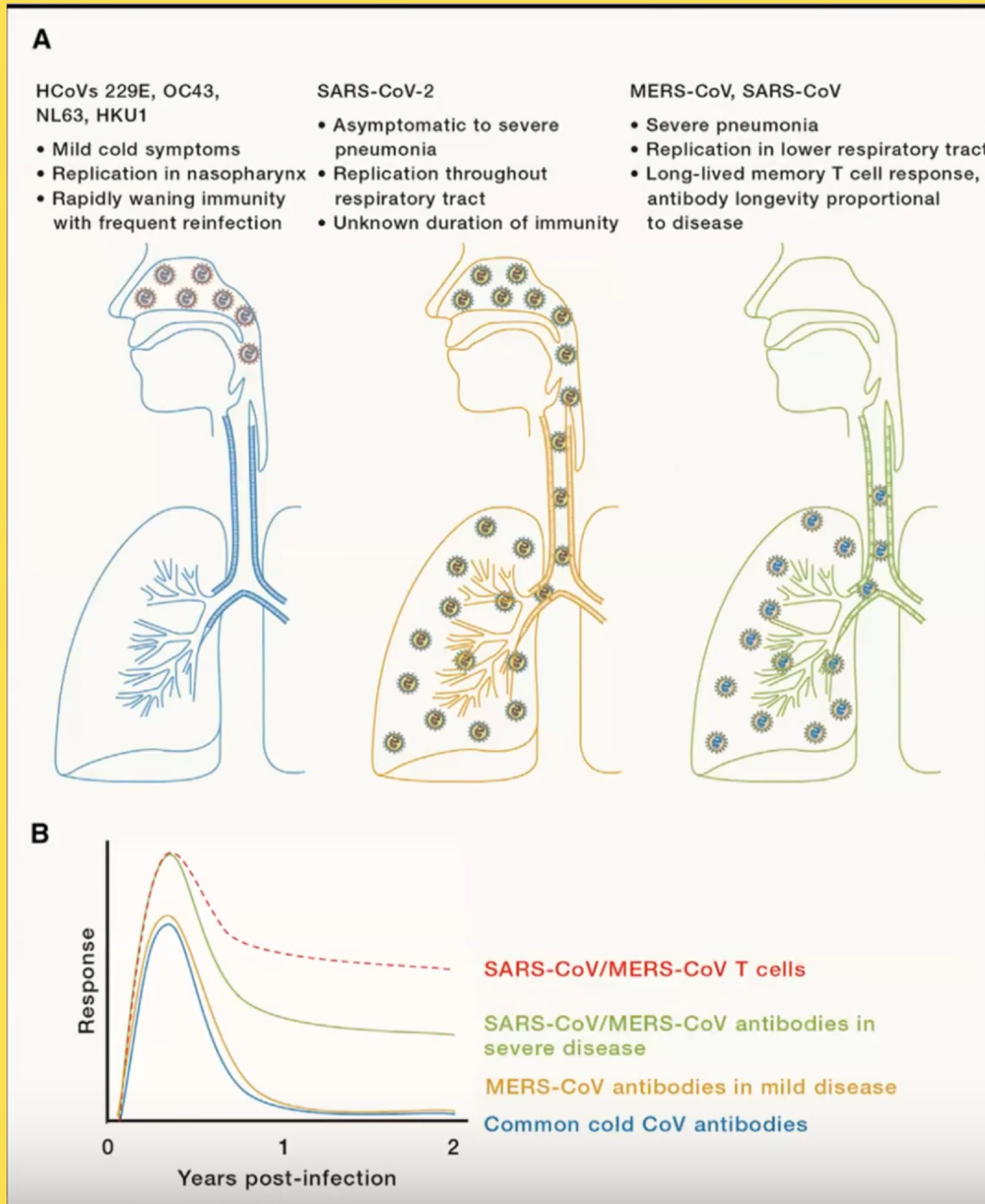
Togaviridae

Alphavirus gather 28 virus, including *Chikungunya*, *O'Nyong Nyong*, *Ross River*, *Sindbis*, *Mayaro* viruses

chikungunya outbreak, Réunion island in 2005, then in 2009 and 2010

Outbreak in french ultramarine departement of America in 2014

Characteristics of Coronavirus infections



Common cold

antibody response of short duration (2-3 years)
 no study on T response
 existence of frequent reinfections (selection of virus variants ?)

Infection by SARS-Cov1 and MERS

Immunodominance of T response
 2/3 of CD4 response depend on S protein
 S protein appears to be the privilege target of neutralizing antibodies in coalescent SARS-Cov1 patients

Infection by SARS-Cov2

Identification of CD4/CD8 cells specific of SARS-CoV2
 Identification of IgG and IgA against S protein
 Identification of CD4 cells reactive to SARS-Cov2 in 40-60% of subjects non exposes to Covid19 which suggest a cross immunity with coronavirus of common cold

Zika Virus

Zika equatorial forest in Uganda where it was identified for the first time in 1947
in 2013 in French Polynesia, in 2014 in New Caledonia

Zika virus is also detected in the Nord-West of Brazil in May 2015. This country described the greatest number of Zika cases ever described (between 440 000 to 1 300 000 suspected cases, and up to 1,5 million end January 2016 according WHO)

- >congenital Microcephaly
- >Guillain Barré syndrom

Zika Virus

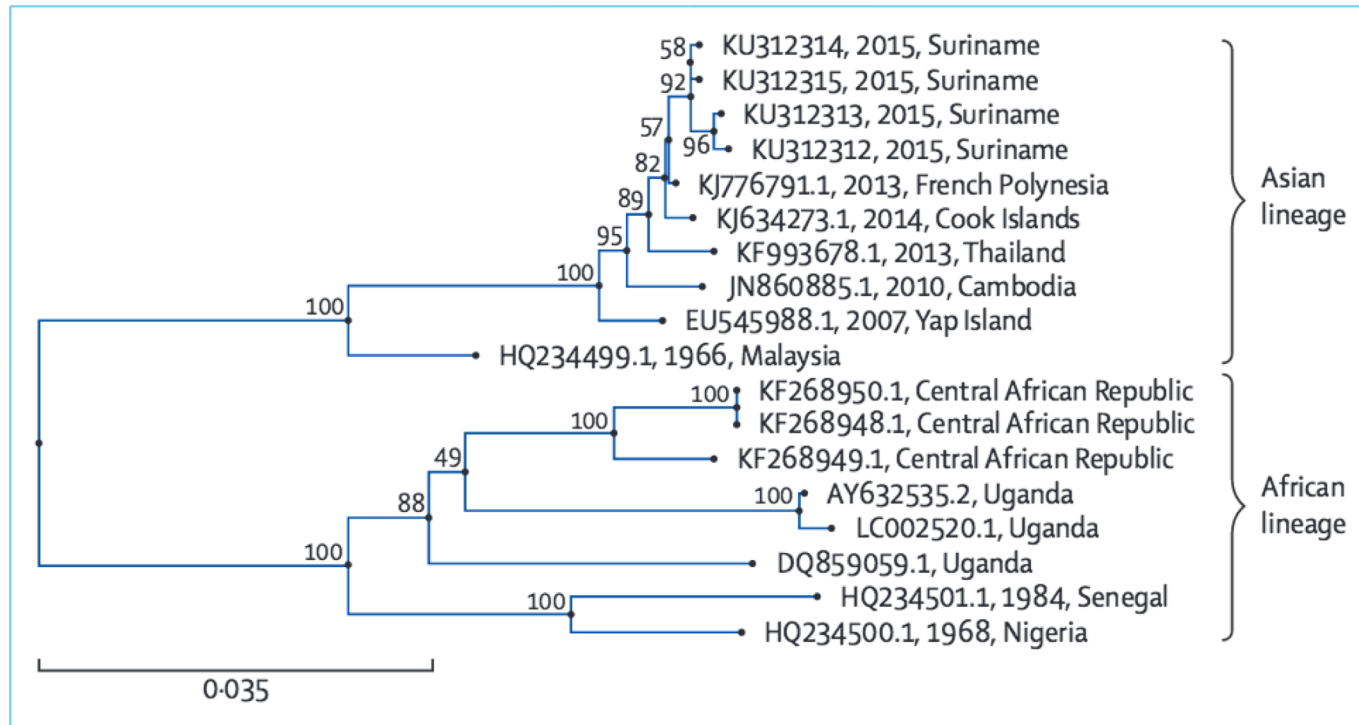


Figure: Phylogenetic relations between the envelope gene sequences of Suriname ZIKV and other ZIKV
 Maximum likelihood phylogenetic tree was inferred for sequences from envelope genes of Zika viruses with the GTR+G+I model with four Suriname ZIKV strains (GenBank accession numbers: KU312312 to KU312315, complete genome sequence was obtained for KU312312) and 14 reference ZIKV sequences from GenBank (eight references from the African lineage [accession numbers: KF268948, KF268950, KF268949, LC002520, AY632535, DQ859059, HQ234500, HQ234501] and six references from the Asian lineage [accession numbers: KJ776791, KJ634273, KF993678, JN860885, EU545988, HQ234499]). The contig sequences, obtained from de-novo assembly of Suriname strain sequences and multiple sequence alignments were done with CLC Main Workbench 6.9 Beta 4 software (CLC bio, Aarhus, Denmark). Bootstrap values are indicated at nodes. Scale is shown at the bottom as substitutions per site. ZIKV=Zika virus.

Zika Virus

Zika virus genome from the Americas

On Oct 1, 2015, a 52-year-old man was hospitalised with exanthema and conjunctivitis at the Academic Hospital in Paramaribo, Suriname. During the next few days, four patients were admitted with mild symptoms including exanthema. Sera from these patients were negative for dengue and chikungunya viruses but positive for Zika virus (ZIKV) by specific real-time reverse transcription PCR.¹

Antoine Enfissi, John Codrington,
Jimmy Roosblad, Mirdad Kazanji,
*Dominique Rousset
drousset@pasteur-cayenne.fr

Institut Pasteur de la Guyane, Laboratoire de Virologie, Cayenne, French Guiana, France (AE, MK, DR); and Laboratory Academisch Ziekenhuis, Paramaribo, Suriname (JC, JR)

- 1 Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; **14**: 1232–39.
- 2 Cao-Lormeau VM, Musso D. Emerging arboviruses in the Pacific. *Lancet* 2014; **384**: 1571–72.
- 3 Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014; **19**: pii 20720.

Zika Virus

- 4 Zanluca C, de Melo VC, Mosimann AL, Dos Santos GI, Dos Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; **110**: 569–72.
- 5 WHO. Zika virus outbreaks in the Americas. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; **90**: 609–10.
- 6 ECDC. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf> (accessed Dec 31, 2015).

CONCLUSION

- microorganisms are **sources of antigens, directly or indirectly (DNA)**
- microorganisms are chemical plants **(transformation mode)**
- Today's vaccines are mainly the output of new engineering abilities linked to molecular chemistry development; their massive use in human beings create short-term solutions to existing problems however could create risks on a longer term; our choice to change our ways of life to prepare next coming crisis are relevant to political, sociological, and cultural choices too

Futur of recombinants vaccines

- *are on the rise since safer than normal vaccines, made up of attenuated or killed viruses.*
- *more reproducibles since their genetic composition is under strict control*
- *may be administered with high doses à doses without risks nor secondary/side effects*
- *Action time: can be prepared in 2-6 monts compared to 6-9 monts of normal vaccines préparation.*
- *Less costly (advantage in public health)*

Bibliographical references

- Brock : Biologie des microorganismes
- Guide des vaccinations, DGS, Comité technique des vaccinations 2018
- <https://vaccination-info-service.fr>
- <https://solidarites-sante.gouv.fr>
- <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/vaccination/vaccins-obligatoires>