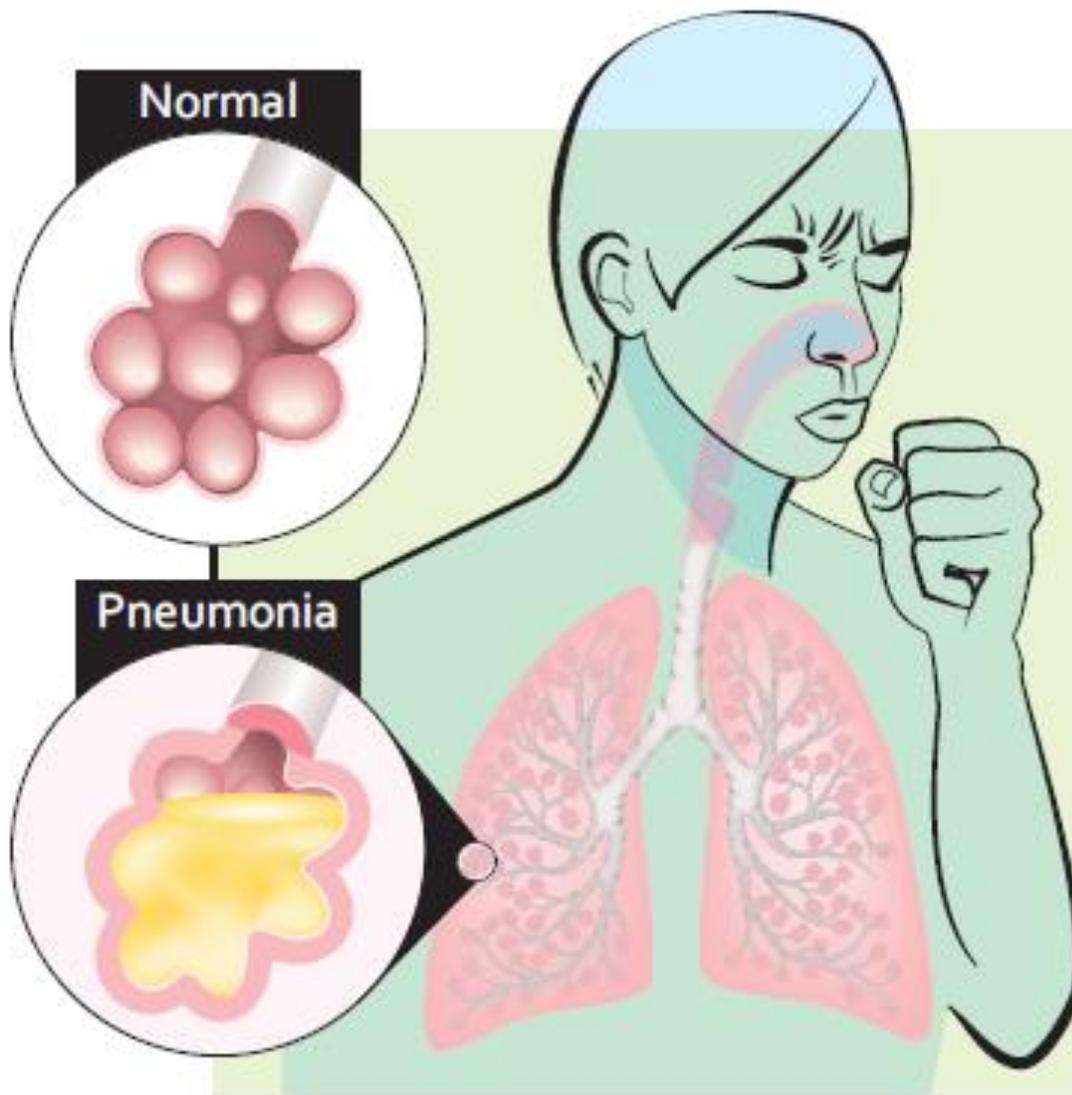


Prévention vaccinale des infections respiratoires

**Congrès National de la Société
Tunisienne de Pathologie
Infectieuse**

Hammamet, 5 mai 2023

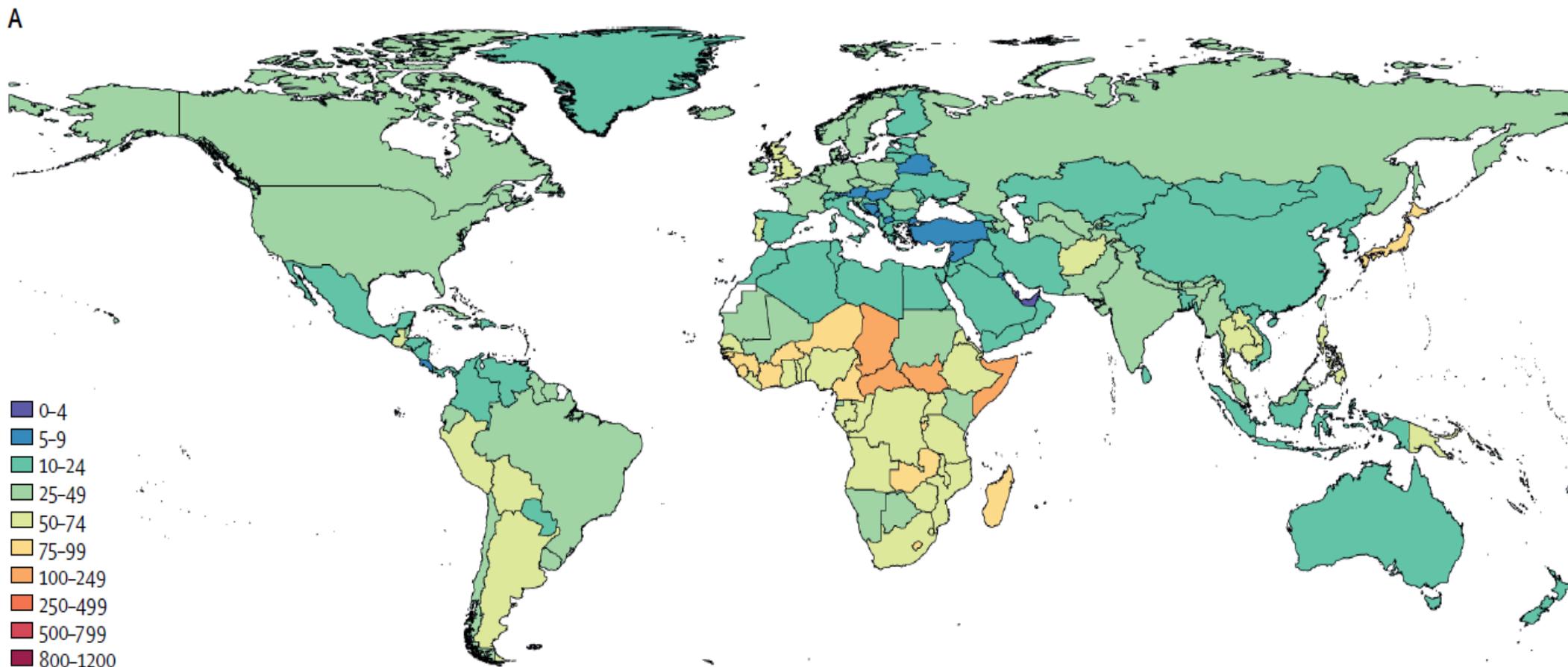
*Anne-Lise Beaumont
(Paris)*



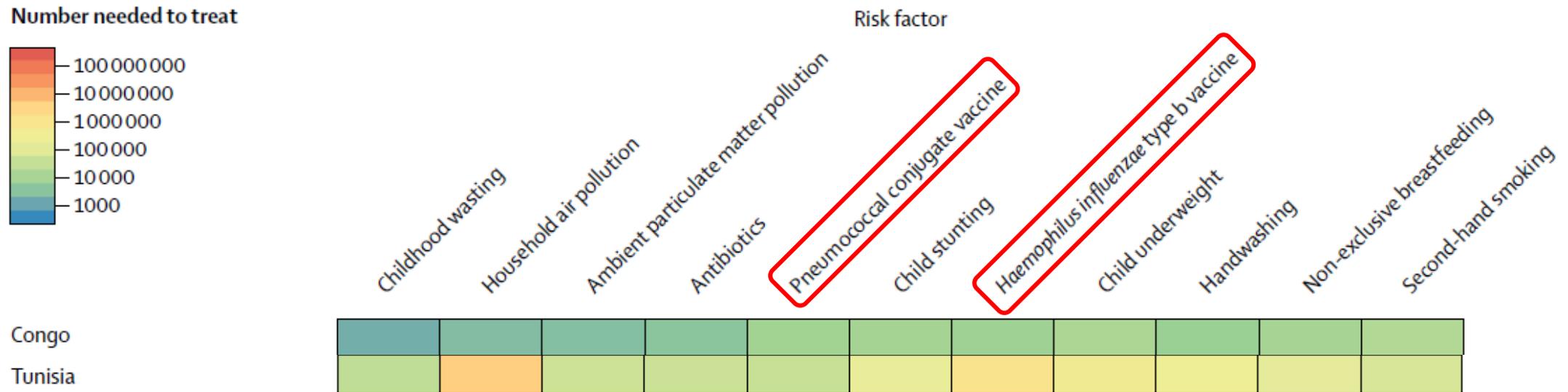
Liens d'intérêt

- Aucun

Fardeau des pneumopathies



Leviers de prévention



Number of children younger than 5 years needed to treat to prevent a death due to lower respiratory infection, 2016

Plan

Pneumopathies à prévention vaccinale

- COVID-19
- Grippe
- Pneumocoque

De nouveaux vaccins ?

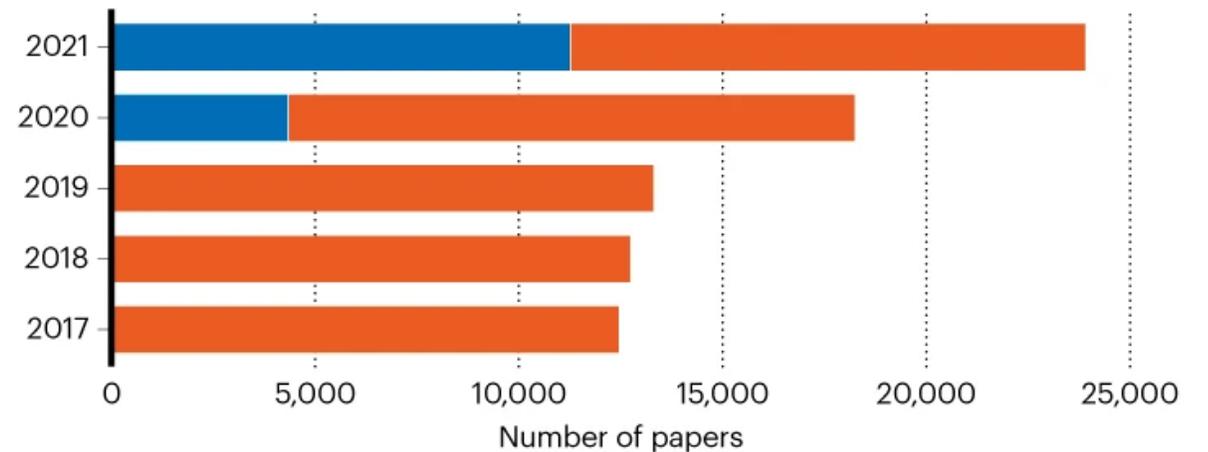
- VRS
- Tuberculose

Implémentation : les défis humains

EXPLOSION OF KNOWLEDGE

More than 15,000 vaccine-related papers that mention COVID-19 or SARS-CoV-2 have been published since early last year; 11,000 were published in 2021 alone, making up an astonishing 47% of all vaccine-related publications this year*.

■ Vaccine papers ■ COVID-19 vaccine papers

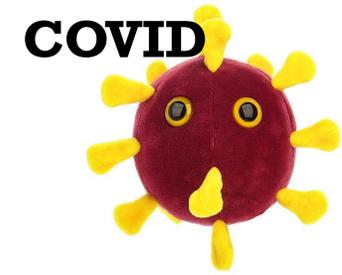


*Journal articles, preprints, and clinical trial reports indexed on the PubMed database. Data as of 24 November 2021.

©nature



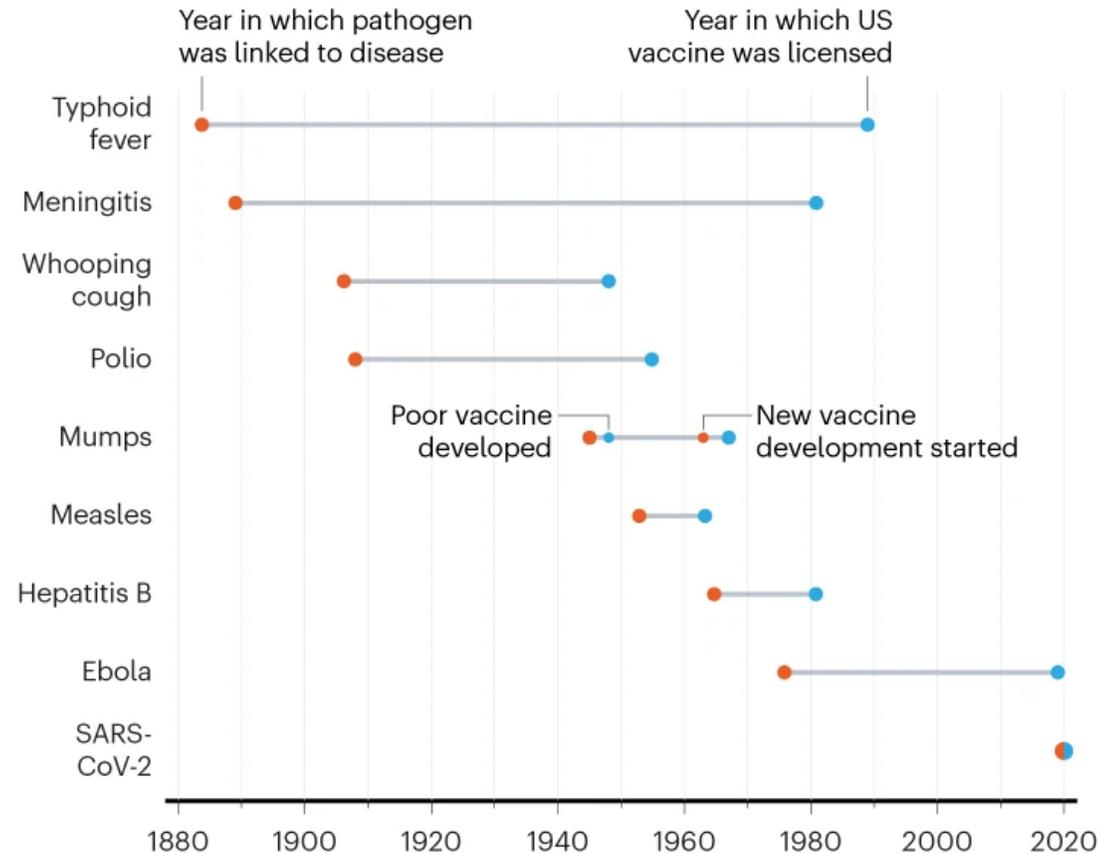
COVID

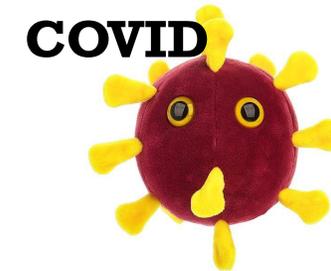


COVID-19 : une rapidité sans précédent

VACCINE INNOVATION

Most vaccines take years to develop, but scientists created multiple vaccines for SARS-CoV-2 within a year.





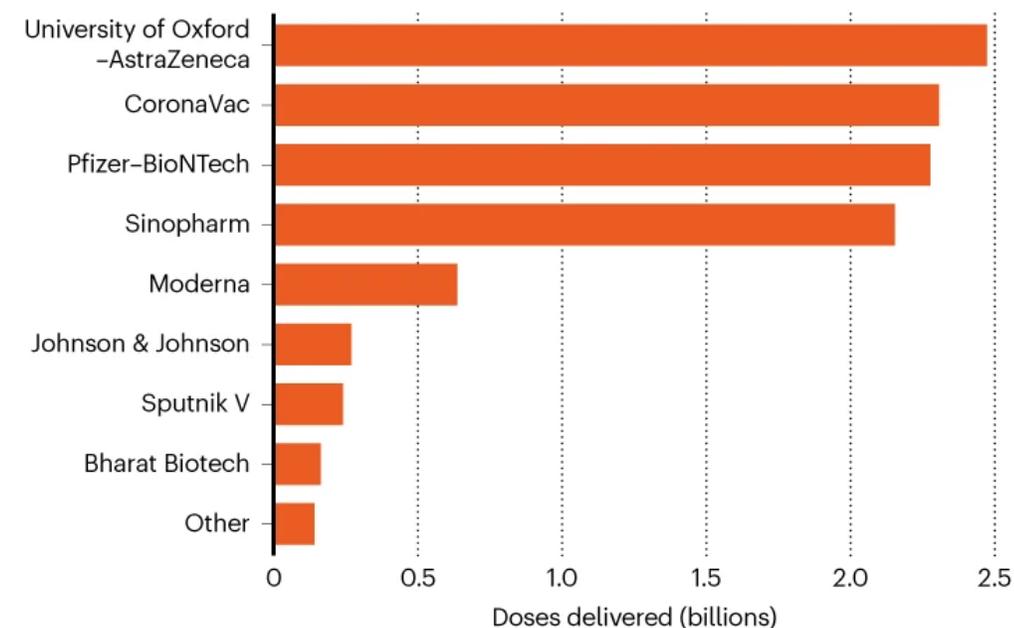
Vaccins COVID-19

▪ Vaccins monovalents :

- Vaccins à **ARNm** : COMINARTY ou BNT162b2 (Pfizer), SPIKEVAX ou mRNA-1273 (Moderna)
- Vaccins à **vecteur viral** de type adénovirus non répliquatif : VAXZEVRIA (AstraZeneca), JCOVDEN (Janssen), SPOUTNIK (Gamaleya)*
- Vaccins **sous-unitaire** recombinant associé à un adjuvant : NUVAXOVID (Novavax)**, VIDPREVTYN BETA (Sanofi Pasteur)**
- Vaccin **entier inactivé** : VALNEVA (Valneva, *non disponible en France*), BBIBP-CorV (Sinovac)*, COVAXIN (Bharat Biotech)*, CONVIDECIA (CanSino)*, CORONAVAC (Sinovac)*

THE RACE TO VACCINATE

Nearly 10 billion doses of COVID-19 vaccine have been delivered around the world since mid-2020, 8.5 billion of which had been administered by late 2021. Eight different vaccines make up the vast majority of doses*.

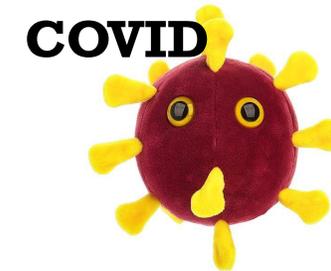


©nature

*Data as of 14 December 2021.

*Vaccin commercialisé en Tunisie mais pas en France

**Vaccin commercialisé en France mais pas en Tunisie



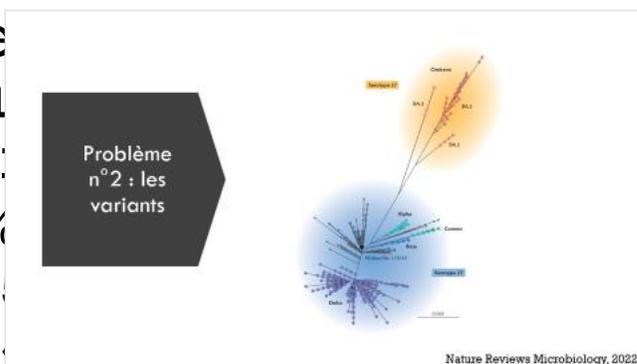
Vaccins COVID-19 : efficacité ?

- Revue **Cochrane** (déc 2022) : 41 essais cliniques, 12 vaccins différents

- Données de phase 3, évaluant l'efficacité contre les symptômes

- ~90% pour les vaccins vectorisés adénovirus
- 91,6% (vaccin Gamaleya) ?

- ~70 % pour les vaccins vectorisés adénovirus
 - 74% (vaccin Astra Zeneca)
 - 67% (vaccin Janssen, 1 dose)
 - 91,6% (vaccin Gamaleya) ?
- ~70% pour vaccin sous unitaire (Novavax)
- ~60% pour les vaccins inactivés



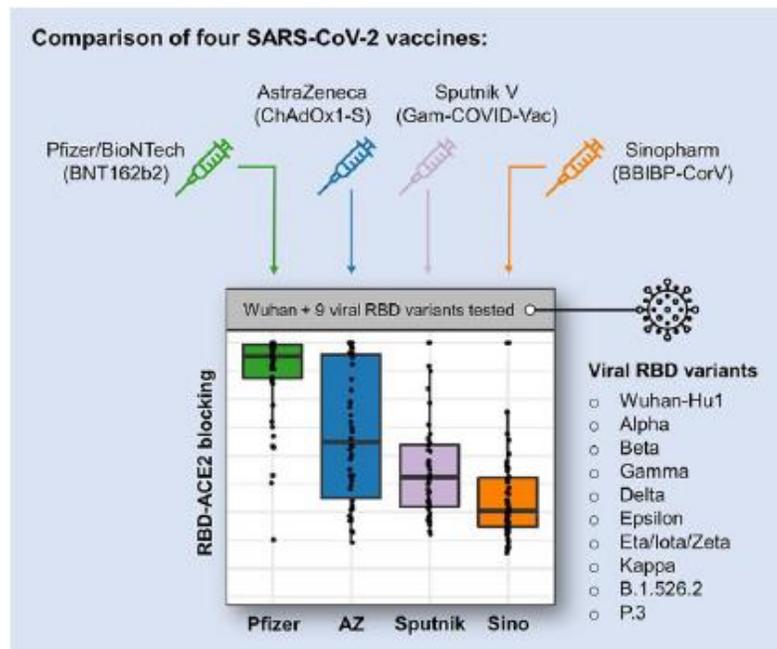
es de phase 3

près 2 doses :



Cochrane Database of Systematic Reviews

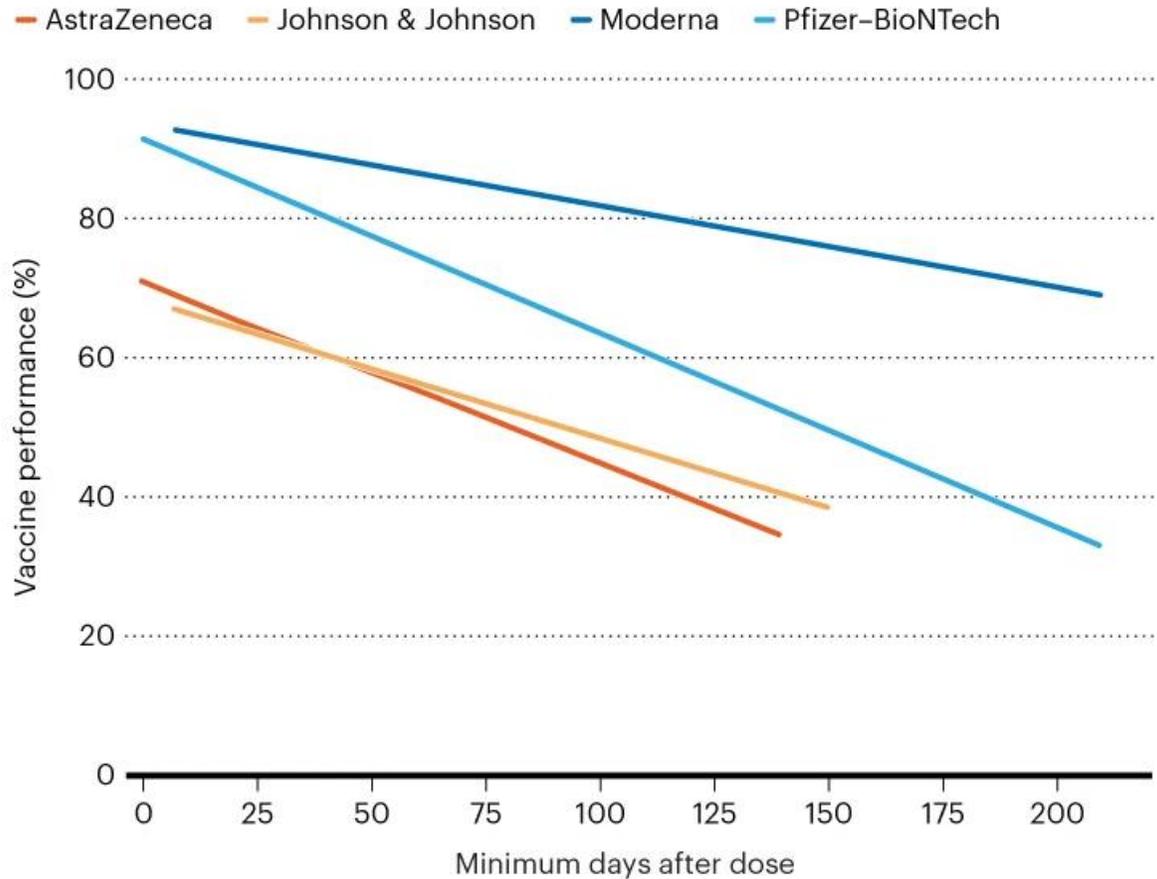
Efficacy and safety of COVID-19 vaccines (Review)



Problème
n°1 : perte
d'immunité

WANING IMMUNITY

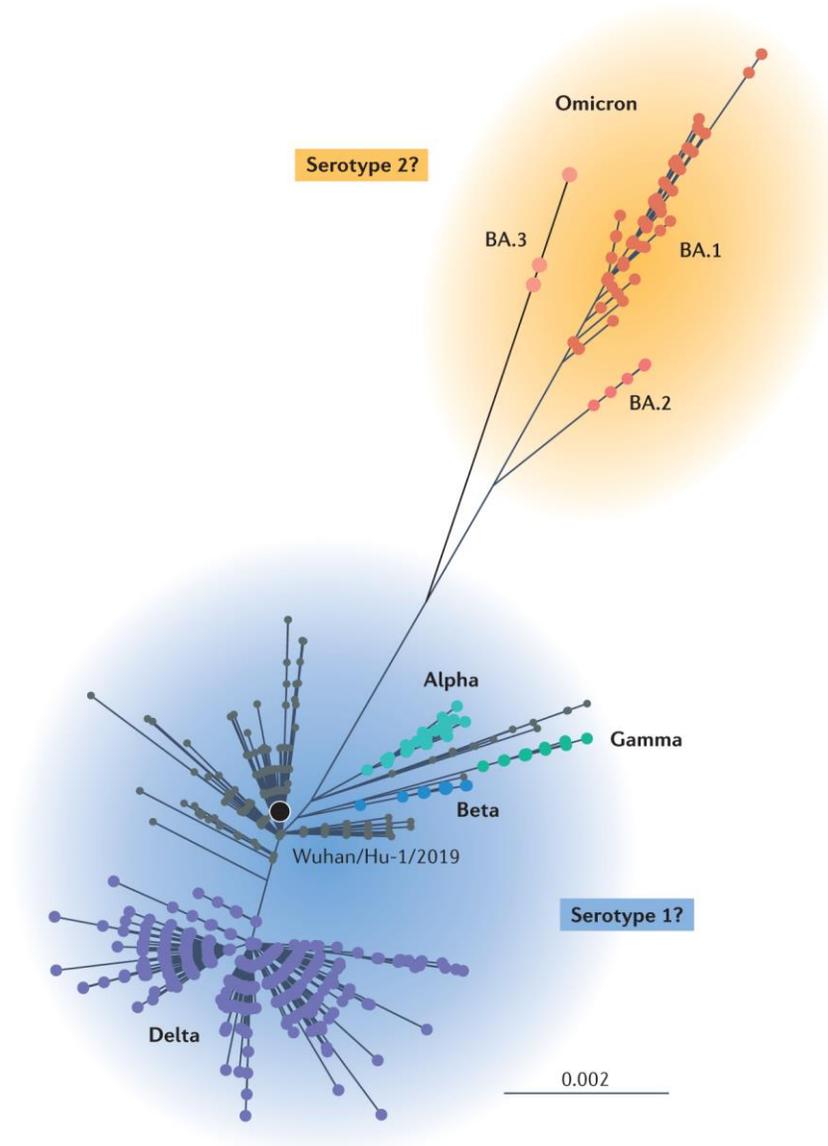
The immunity conferred by COVID-19 vaccines, particularly to prevent infections, falls over time — as shown in these estimates of vaccine efficacy against Delta in the months following a second dose*



©nature

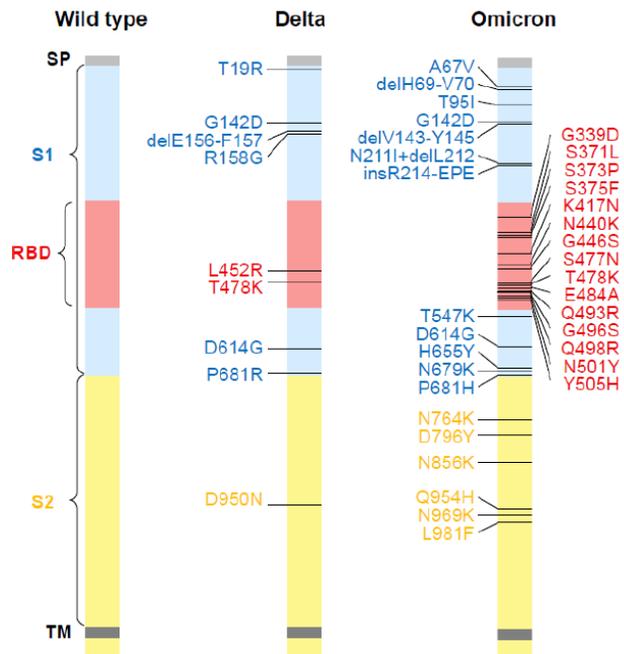
*Data as of 25 November 2021. Estimates of vaccine effectiveness modelled by Airfinity, based on available data.

Problème n°2 : les variants

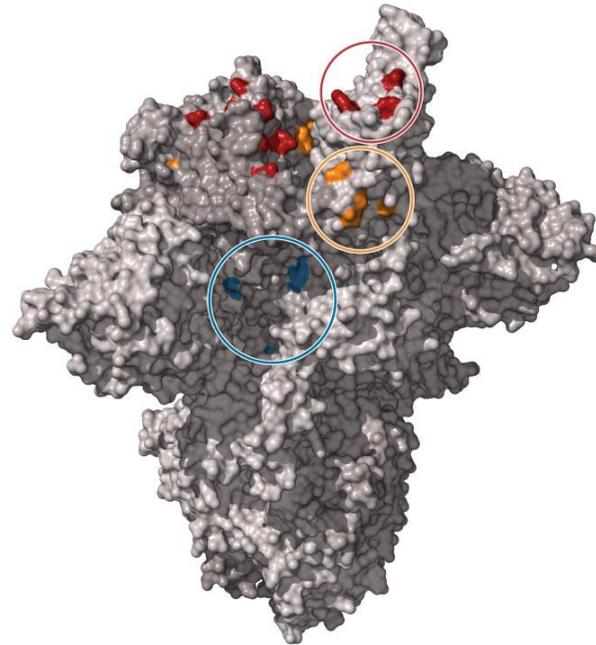


Problème n°2 : les variants et Omicron (B.1.1.529)

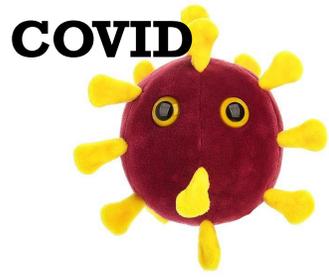
Spike:



Garcia-Beltran W.F. et al, Cell 2022



- Transmissibilité accrue (environ +80%)
- Moindre sévérité (environ -80%)
- Moindre sensibilité à la réponse immunitaire induite par la vaccination ou l'infection
 - Mais efficacité conservée vis-à-vis des formes sévères



Vaccins COVID-19

▪ Vaccins monovalents :

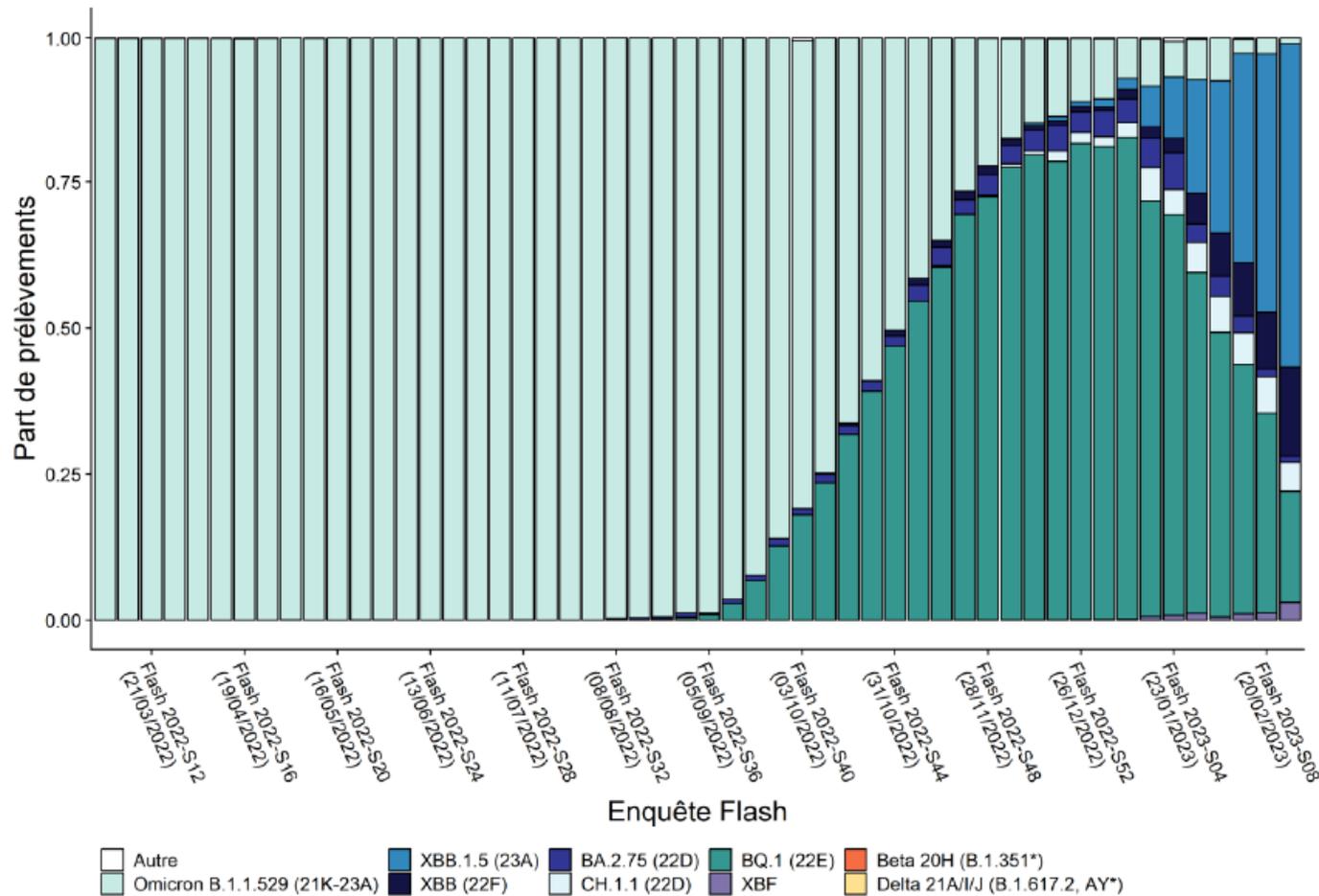
- Vaccins à **ARNm** : COMINARTY (Pfizer), SPIKEVAX (Moderna)
- Vaccins à **vecteur viral** de type adénovirus non répliatif : VAXZEVRIA (AstraZeneca), JCOVDEN (Janssen), **SPOUTNIK (Gamaleya)**
- Vaccins **sous-unitaire** recombinant associé à un adjuvant : **NUVAXOVID (Novavax)**, **VIDPREVTYN BETA (Sanofi Pasteur)**
- Vaccin **entier inactivé** associé à un adjuvant : VALNEVA (Valneva, *non disponible en France*), **BBIBP-CorV (Sinovac)**, **COVAXIN (Bharat Biotech)**, **CONVIDECIA (CanSino)**, **CORONAVAC (Sinovac)**



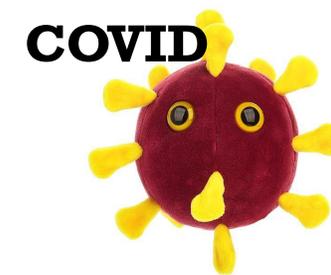
▪ Vaccins bi-valents : inclusion d'une souche du **variant omicron**

- COMINARTY & SPIKEVAX
- Souche originale (dite Wuhan) + variant Omicron (sous lignage BA. 4-5)

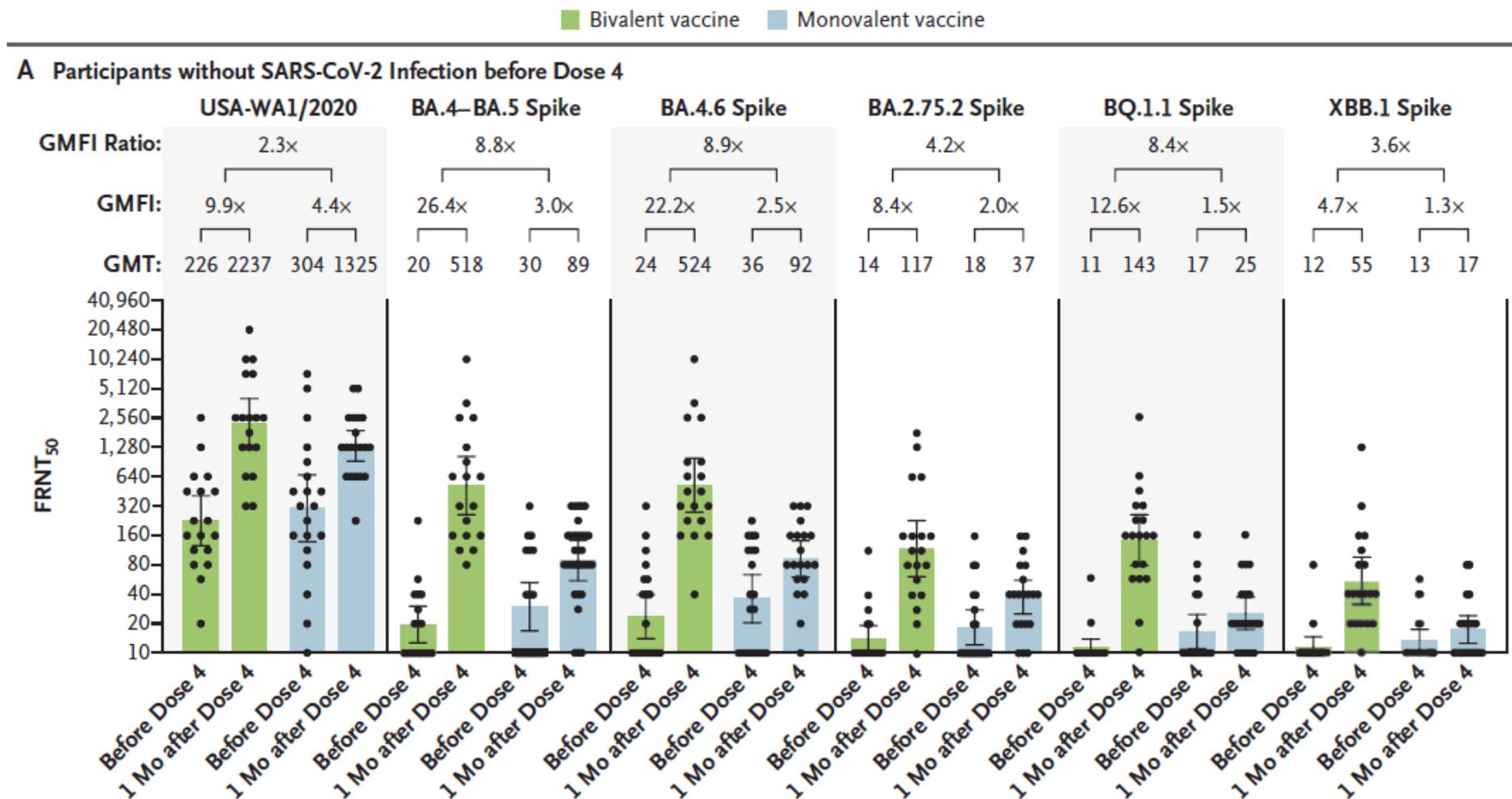
Problème n°3 : Omicron se diversifie très vite

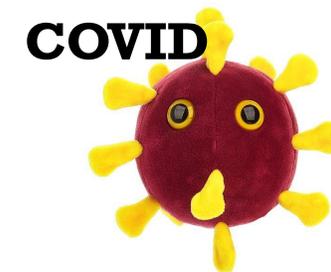


- Depuis plus d'un an : **circulation quasi-exclusive d'Omicron**, diversification génétique au sein de ses sous lignages
- **Remplacement progressif de BQ.1.1 (sous-lignage de BA.5) par XBB.1.5 (sous-lignage du recombinant XBB)**
- **Le VOI (seul à ce jour) XBB.1.5**
 - Avantage de croissance (qui pourrait être lié à un échappement immunitaire important)
 - Augmentation de transmissibilité conférée par une nouvelle mutation de sa protéine Spike (486P)
 - Sévérité similaire aux autres variants circulants

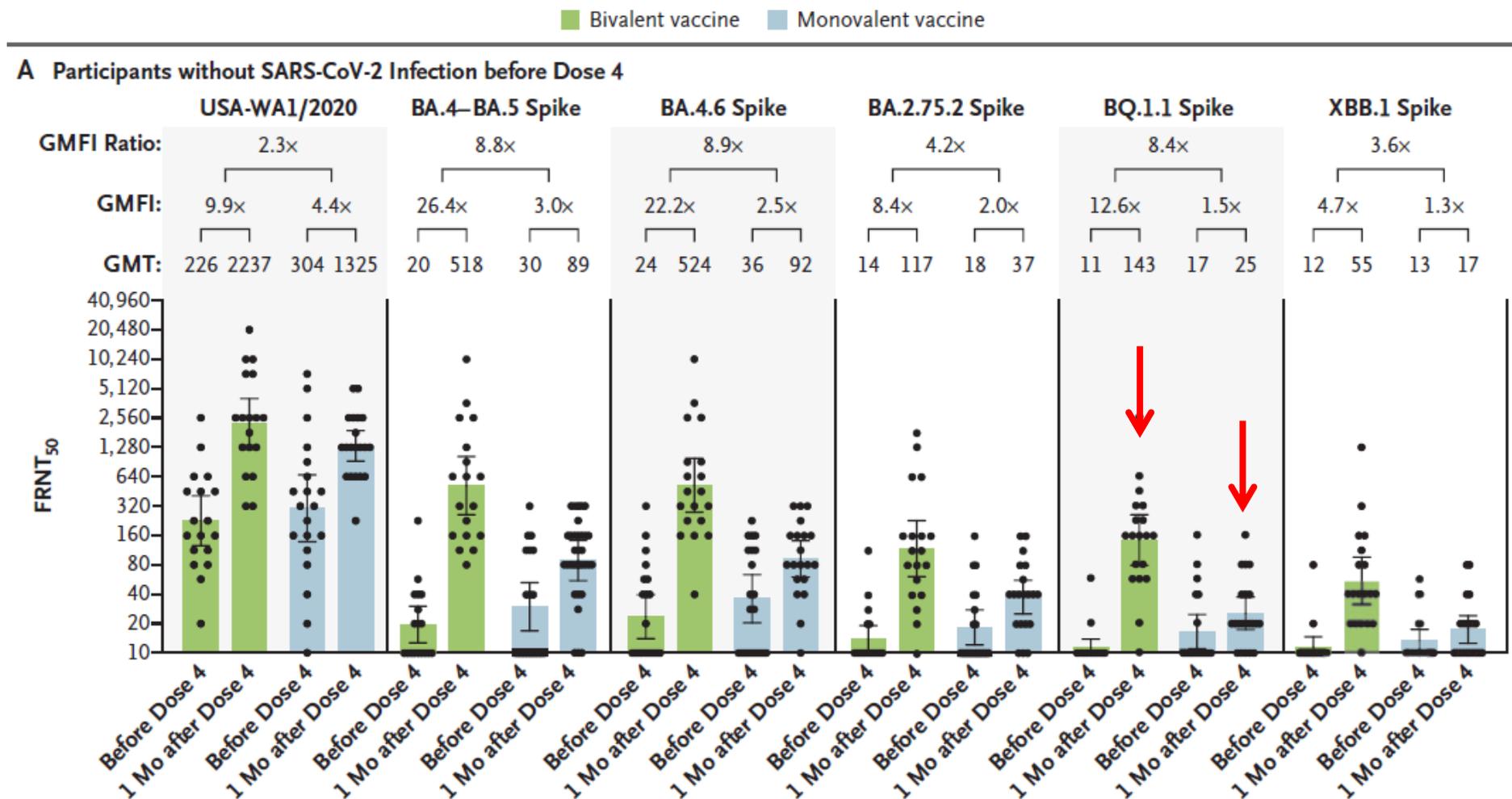


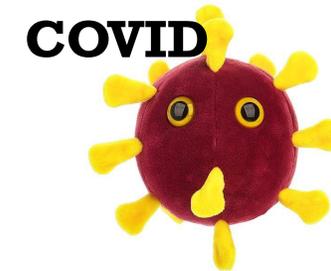
Effacité des vaccins bivalents contre les différents sous-lignages d'omicron



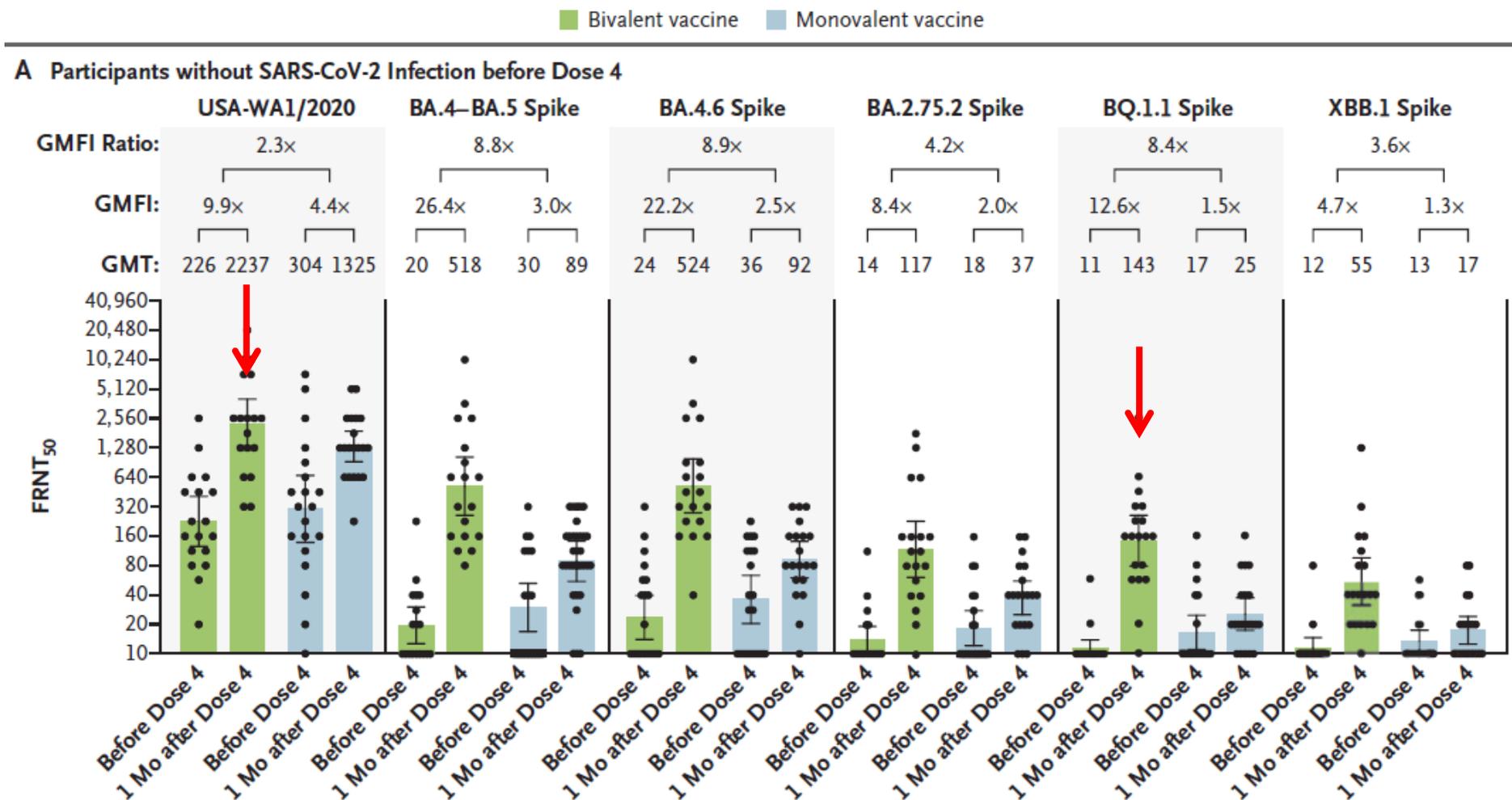


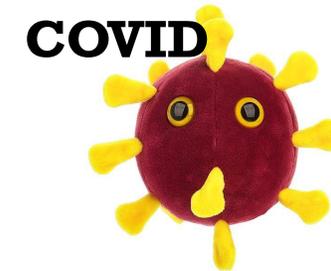
Efficacité des vaccins bivalents contre les différents sous-lignages d'omicron





Effacité des vaccins bivalents contre les différents sous-lignages d'omicron : in vitro



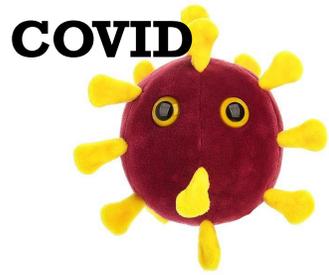


Efficacité des bivalents en vie réelle

Tableau 1 Résumé de l'efficacité relative du rappel en vie réelle avec des vaccins bivalents

Auteurs Année de publication Référence	Population	Population de référence	Efficacité % (IC)			
			Formes symptomatiques et/ou non symptomatiques	Admissions aux urgences	Hospitalisations	Décès
Link-Gelles <i>et al.</i> , 2022 (31)	≥ 18 ans	≥ 2 doses de vaccin monovalent	18-49 ans 30% (22–37) entre 2-3 mois 56% (53–58) après 8 mois et plus ≥ 65 ans: 28% (19–35) entre 2-3 mois 43% (39–46) après 8 mois et plus	-	-	-
Tenforde <i>et al.</i> , 2022 (32)	≥ 18 ans	Vaccin monovalent uniquement	-	31% (19–41) entre 2-4 mois 50% (43–57) après 11 mois	38% (13–56) entre 5-7 mois 45% (25–60) après 11 mois	-
Surie <i>et al.</i> , 2022 (33)	≥ 65 ans	≥ 2 doses de vaccin monovalent	-	-	73% (52–85) entre 2-3 mois 83% (63–92) après 12 mois et plus	-
Shrestha <i>et al.</i> , 2022 (34) (<i>preprint</i>)	Adultes	[0-6] doses de vaccin monovalent	30% (20–39)	-	-	-
Arbel <i>et al.</i> , 2023 (35) (<i>preprint</i>)	≥ 65 ans	≥ 2 doses de vaccin monovalent	-	-	81% (IC non disponible)	86 % (IC Non disponible)
Anderson <i>et al.</i> , 2023 (37) (<i>preprint</i>)	≥ 50 ans	3 doses de vaccin monovalent			BA.4-5 : 80,5% (69,5-91,5) BA.1 : 74 % (68,6-79,4)	BA.4-5 : 77,8% (48,3-100) BA.1 : 80,1% (72,0-88,2)

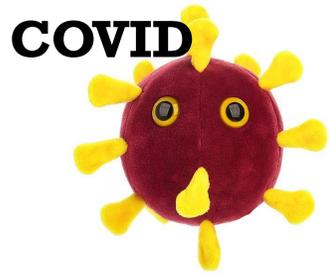
- Efficacité en vie réelle du rappel avec un vaccin bivalent **sur la survenue d'infections symptomatiques (21 à 56 %), d'hospitalisations (31 à 84 %) et de décès (86 %)**
- Pas de données comparant rappel avec vaccin monovalent
- Pas de données en primo-vaccination



Stratégie vaccinale : en France (HAS)

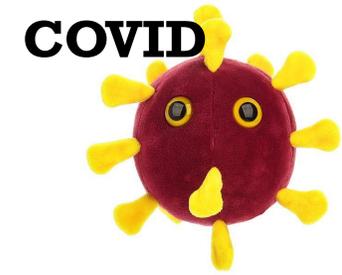
- Stratégie alignée avec le communiqué récent de l’OMS (Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization)
 - Prioriser les vaccins bivalents (sans hiérarchie entre les vaccins car pas d’études comparatives)
 - Stratégie de rappel en fonction du niveau de risque :
 - Primo-vaccination en population générale n’est plus recommandée (sauf demande)
 - Doses de rappel : vers une rythmicité semestrielle stratifiée selon le niveau de risque & l’efficacité vaccinale (idem Suède, Royaume-Uni)
 - Délai entre dernière dose/infection : 6 mois



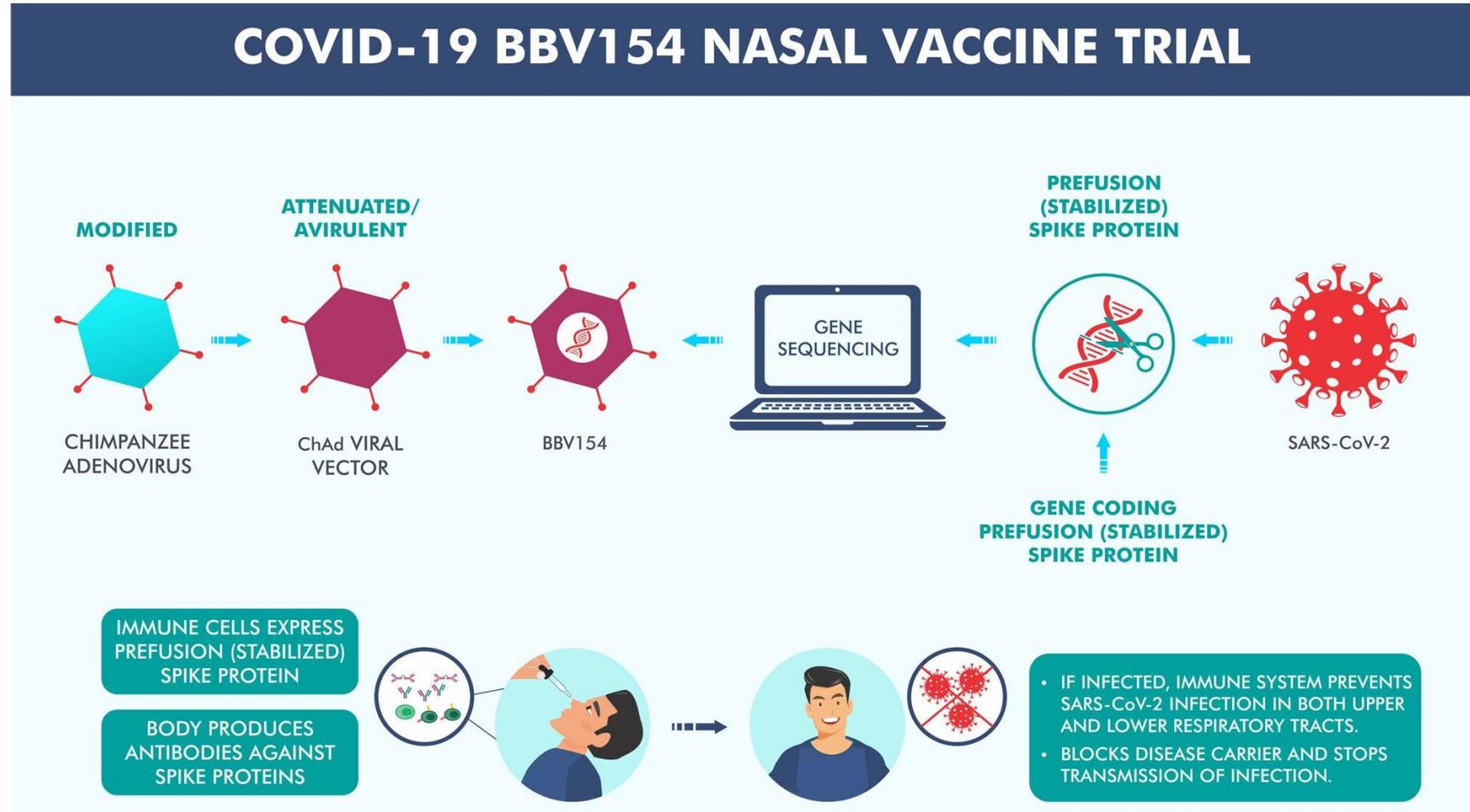


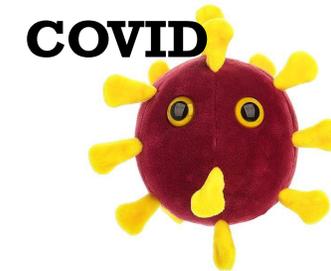
Stratégie vaccinale : en France (HAS)

- Dose supplémentaire **au printemps 2023** (campagne du 27 avril au 16 juin)
 - **>80 ans**
 - **Les personnes immunodéprimées**
 - Les résidents des EHPAD et USLD, quel que soit leur âge
 - Les personnes à très haut risque de forme grave (au cas par cas)
- Dose de rappel à **l'automne 2023** : indiquée pour les personnes **les plus à risque de forme grave de la maladie, à coupler avec la vaccination anti-grippale**
 - **>65 ans**
 - nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes atteints de **comorbidités** ayant un risque plus élevé de forme grave de la maladie ;
 - Femmes **enceintes**
 - **Immunodéprimés**
 - les personnes atteintes de toute **autre comorbidité dans le cadre d'une décision médicale** partagée avec l'équipe soignante
 - les personnes vivant dans l'entourage ou **en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables**, y compris **les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial**



Vaccin nasal, le futur du vaccin COVID?



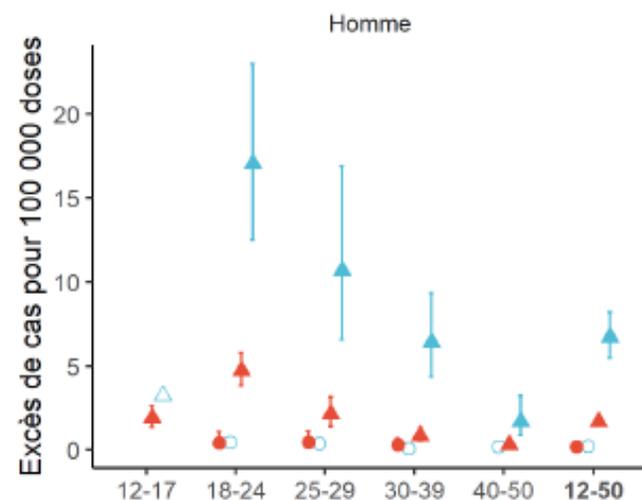


Vaccins COVID-19 : tolérance

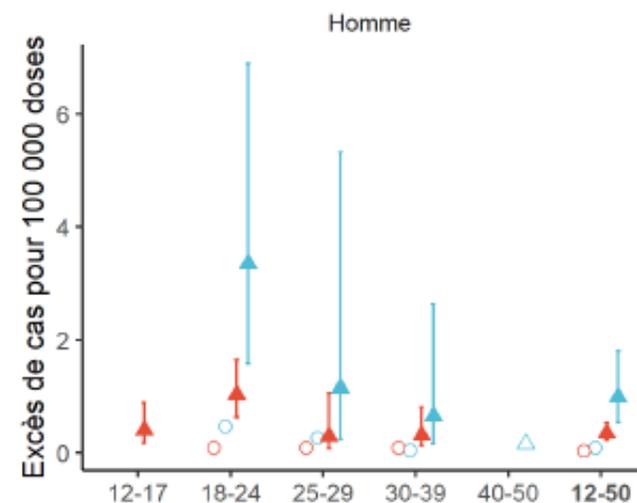
- Vaccins monovalents : différents types de vaccins
 - Vaccins à ARNm
 - Vaccins à vecteur viral

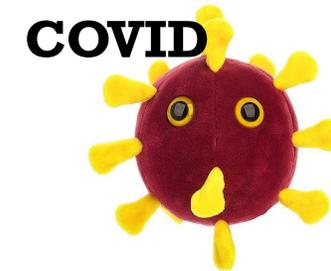
Myocardites & Péricardites

Myocardite



Péricardite





Vaccins COVID-19 : tolérance

- Vaccins monovalents : différents types de vaccins
 - Vaccins à ARNm
 - **Vaccins à vecteur viral**

Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)

○ Definitive Diagnosis (must meet all five criteria):

1. COVID vaccine 4 to 42 days prior to symptom onset[#]
2. Any venous or arterial thrombosis (often cerebral or abdominal)
3. Thrombocytopenia (platelet count $< 150 \times 10^9/L$)^{*}
4. Positive PF4 "HIT" (heparin-induced thrombocytopenia) ELISA
5. Markedly elevated D-dimer (> 4 times upper limit of normal)

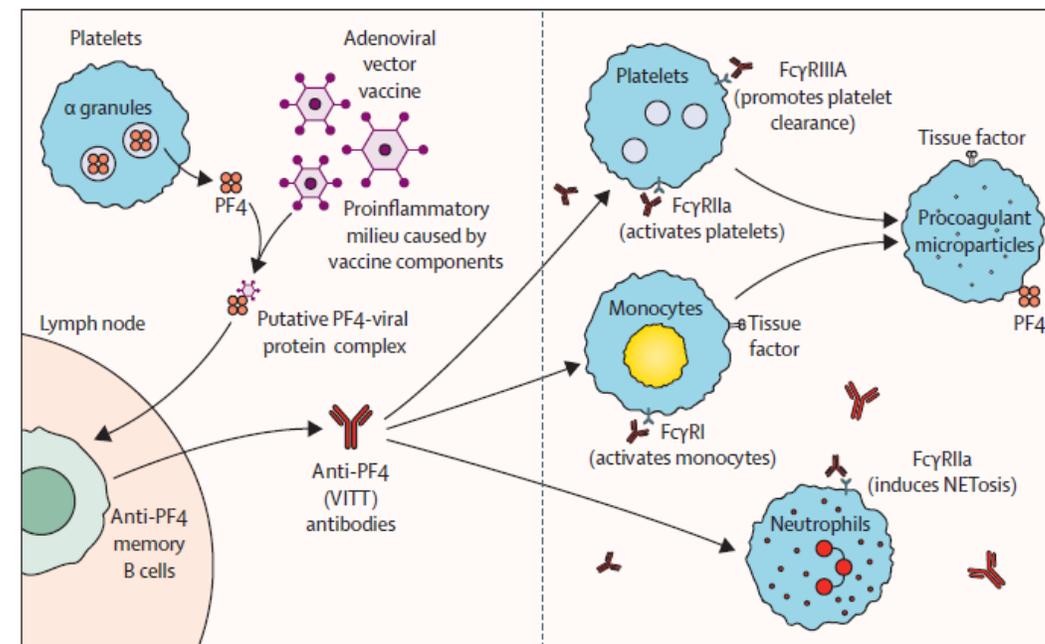
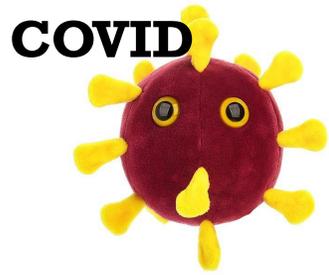


Figure 2: Proposed pathophysiology of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia
PF4=platelet factor 4.



Stroke, Myocardial Infarction, and Pulmonary Embolism after Bivalent Booster

Table 1. Comparison between the Bivalent Booster and the Original Monovalent Booster in the Risk of Cardiovascular Events.*

Cardiovascular Event	Bivalent Vaccine (N=373,728)	Monovalent Vaccine (N=97,234)	Hazard Ratio (95% CI)†
	<i>no. of events (%)</i>		
Ischemic stroke	114 (0.030)	34 (0.035)	0.86 (0.58–1.27)
Hemorrhagic stroke	43 (0.011)	14 (0.014)	0.86 (0.46–1.61)
Myocardial infarction	117 (0.031)	34 (0.035)	0.92 (0.62–1.36)
Pulmonary embolism	62 (0.017)	22 (0.023)	0.83 (0.49–1.40)
All four events combined	335 (0.090)‡	104 (0.107)	0.87 (0.69–1.09)

* Listed are four categories of cardiovascular events that were recorded in the French National Health Data System and that occurred within 21 days after the receipt of either the Pfizer–BioNTech bivalent mRNA vaccine targeting both the ancestral and omicron BA.4–BA.5 sublineages of SARS-CoV-2 or the original monovalent vaccine. All the participants received their booster injection between October 6 and November 9, 2022.

† Hazard ratios for the risk in the bivalent vaccine group were estimated with the use of propensity score–weighted Cox models. Details are provided in the Supplementary Appendix.

‡ One of the participants who received a bivalent vaccine had two cardiovascular events, so his data were censored after the first event for a total number of 335 events.



GRIPPE



Arsenal disponible

- Deux grands types de vaccins :
 - Vaccins **inactivés** (cultivés sur œuf embryonné de poule) injectables
 - À virus fragmenté
 - VAXIGRIP TETRA (Sanofi Pasteur)
 - FLUARIX TETRA
 - EFLUELDA (Sanofi Pasteur)
 - Sous-unitaire (antigènes de surfaces)
 - INFLUVAC TETRA (Mylan)
 - Cultivé sur cellules de *reins de chien* : FLUCELVAX TETRA (Seqirus)
 - Vaccins **vivants atténués** administrés par voie muqueuse
 - FLUENZ TETRA (AstraZeneca)

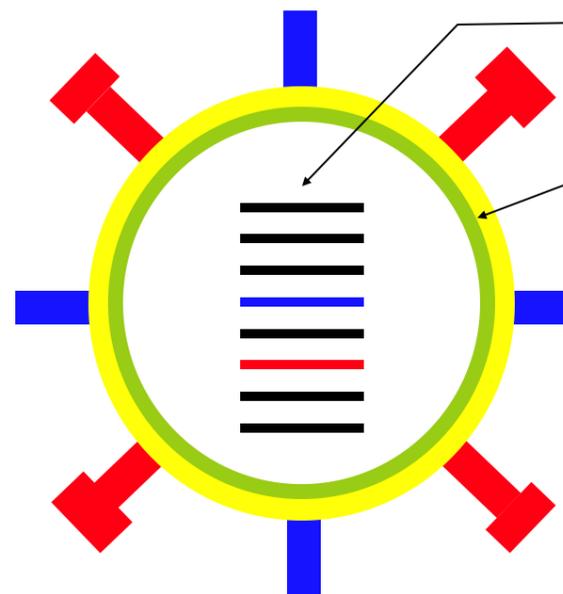




Composition antigénique vaccinale

Composition du vaccin lors de la saison 2022-2023 (selon les recommandations de l'OMS)

1. un virus de type A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 ;
2. un virus de type A/Darwin/9/2021 (H3N2) ;
3. un virus de type B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria) ;
4. un virus de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata).



Le génome du virus grippal est segmenté : chaque segment code une protéine

Le type (A, B ou C) est déterminé par la capsid (boîte protéique protégeant le génome du virus)

L'hémagglutinine H permet l'attachement du virus aux cellules respiratoires

La neuraminidase N permet le détachement des nouveaux virus des cellules respiratoires, où ils se multiplient



Souches en circulation en hiver 2022-2023

Composition du vaccin lors de la saison 2022-2023 (selon les recommandations de l'OMS)

1. un virus de type A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 ;
2. un virus de type A/Darwin/9/2021 (H3N2) ;
3. un virus de type B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria) ;
4. un virus de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata).

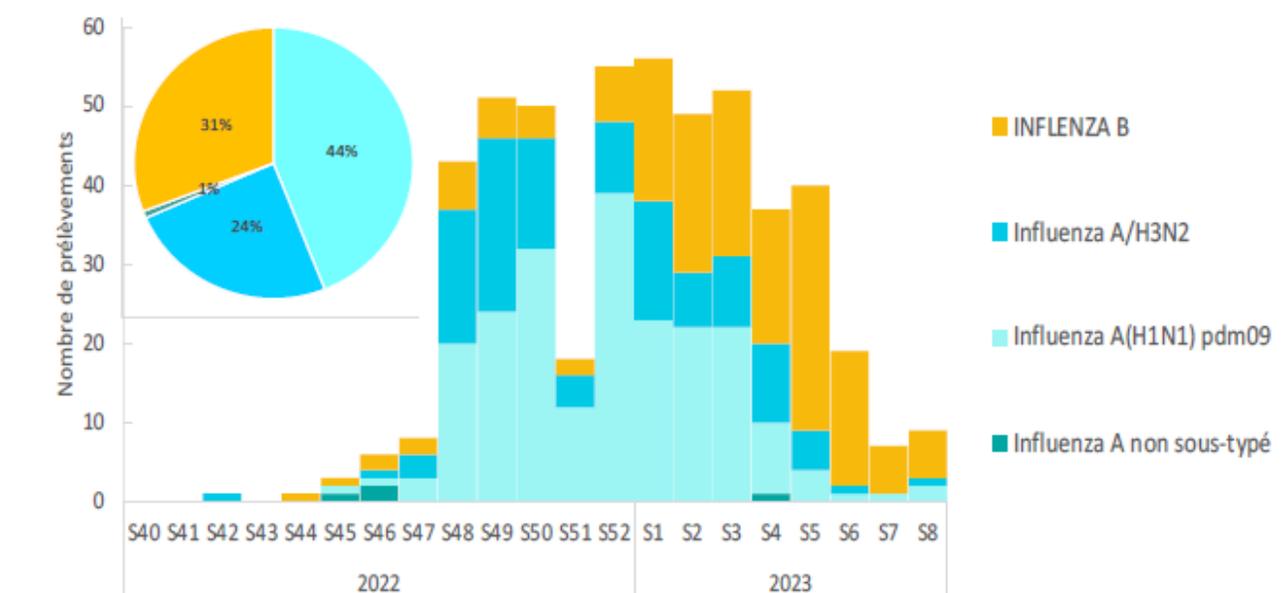


Figure 4 : Nombre d'échantillons positifs pour la grippe par sous-type en Tunisie, S40-2022 à S08-2023.



Constat : les cibles de la campagne vaccinale
répondent mal à la vaccination





Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis ☆

Jason K.H. Lee^{a,b,*}, Gary K.L. Lam^{a,b}, Thomas Shin^{b,c}, Sandrine I. Samson^d, David P. Greenberg^d, Ayman Chit^{a,d}

^aLeslie Dan School of Pharmacy, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

^bSanofi Pasteur, Toronto, ON, Canada

^cDepartment of Mathematics and Statistics, York University, Toronto, ON, Canada

^dSanofi Pasteur, Swiftwater, PA, USA

Tableau 22 : Efficacité/impact relatif poolé du vaccin TIV HD vs. TIV-SD vis-à-vis des critères de jugement reliés à la grippe

Critères de jugement	Efficacité/impact vaccinal relatif poolé (IC 95%)	P-value	I ² *
Toutes les études (RCT et études observationnelles)			
Grippe virologiquement confirmée ou probable	19.5% (8.6%, 29.0%)	<0.001	58,90 %
Hospitalisation pour grippe	17.8% (8.1%, 26.5%)	<0.001	75,98 %
Hospitalisation pour pneumonie	24.3% (13.9%, 33.4%)	<0.001	3,30 %
Hospitalisation pour événement cardio-respiratoire	18.2% (6.8%, 28.1%)	0.002	0,00 %
Hospitalisations toutes causes	9.1% (2.4%, 15.3%)	0.009	62,11 %
Décès suite à une hospitalisation ou un passage aux urgences pour grippe	22.2% (-18.2%, 48.8%)	0.240 (NS)	57,81 %
Décès toutes causes	2.5% (-5.2%, 9.5%)	0.514 (NS)	13,85 %
Études randomisées uniquement			
Grippe virologiquement confirmée ou probable	24.1% (10.0%, 36.1%)	0.002	0%
Hospitalisation pour pneumonie	27.3% (15.3%, 37.6%)	< 0.001	0%
Hospitalisations toutes causes	11.9% (2.0%, 20.7%)	0.019	74,5%
Décès toutes causes	4.9% (-6.5%, 15.1%)	0.381 (NS)	26,15%

• Etudes comparant TIV-HS versus TIV-SD

- Nombre de sujets à vacciner pour éviter une hospitalisation toutes causes : 52,6 à 71,4 (selon que la méta-analyse inclue les études randomisées seulement ou l'ensemble des études)
- Importante hétérogénéité, pas d'effet démontré sur la mortalité
- Attention à la tolérance → réactions plus fréquentes : environ 15% de sujets supplémentaires présentent des douleurs après l'injection (mais bénin)

• EFLUELDA TETRA : Autorisé mais non obligatoire chez les >65 ans

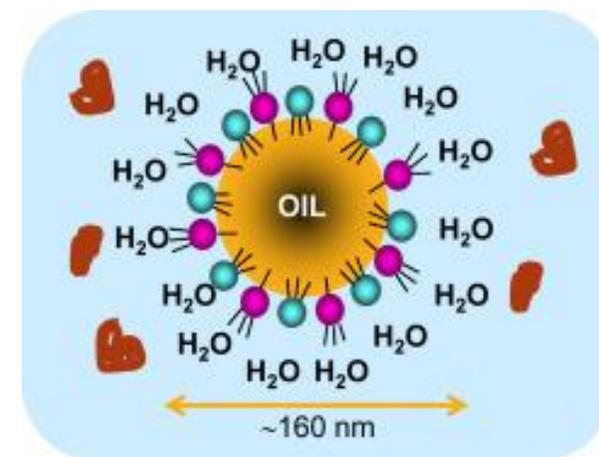
FLUAD TETRA



Tableau 6 : Résumé des données d'efficacité en vie réelle disponibles pour les vaccins inactivés trivalents adjuvantés (aTIV) avec le MF59 dans la prévention des cas de gripes confirmés biologiquement (population de 65 ans et plus, en comparaison à l'absence de vaccination) d'après l'*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2020 (13)

Souches grippales	Efficacité vaccinale, % (IC95 %)	Nombre d'études	Niveau de preuve (GRADE)
Toute	44,9 % (22,7 ; 60,8)	5 études observationnelles (saisons grippales : 2011/12 ; 2017/18 ; 2018/19)	Faible
A/H1N1	61,2 % (43,7 ; 73,3)	4 études observationnelles (saisons grippales : 2017/18 ; 2018/19)	Faible
A/H3N2	10,6 %* (-24,5 ; 35,7)	8 études observationnelles (saisons grippales : 2014/15 ; 2015/16 ; 2016/17 ; 2017/18 ; 2018/19)	Très faible
B	28,5 % (5,4 ; 46,0)	5 études observationnelles (saisons grippales : 2014/15 ; 2015/16 ; 2017/18)	Faible

* : efficacité vaccinale faible, fréquemment observée pour cette souche grippale du fait des glissements antigéniques



Composition	Purpose
Span 85 (0.5%)	Non-ionic surfactant / emulsifier
Tween 80 (0.5%)	Non-ionic surfactant / emulsifier
Squalene (4.3%)	Oil / dispersed phase
Water / 10 mM sodium citrate buffer	Aqueous / continuous phase
Antigen	Drug substance

Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial

Vivek Shinde, Iksung Cho, Joyce S Plested, Sapeckshita Agrawal, Jamie Fiske, Rongman Cai, Haixia Zhou, Xuan Pham, Mingzhu Zhu, Shane Cloney-Clark, Nan Wang, Bin Zhou, Maggie Lewis, Patty Price-Abbott, Nita Patel, Michael J Massare, Gale Smith, Cheryl Keech, Louis Fries, Gregory M Glenn

novel recombinant, *Spodoptera frugiperda* (Sf9) insect cell or baculovirus system-derived, quadrivalent haemagglutinin nanoparticle influenza vaccine (qNIV), formulated with a saponin-based adjuvant, Matrix-M.

Compared to standard-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine . 65 years-old

	A/Brisbane (H1N1)		A/Kansas (H3N2)		B/Maryland (B/Victoria)		B/Phuket (B/Yamagata)	
	HAI (egg)	HAI (wtVLP)	HAI (egg)	HAI (wtVLP)	HAI (egg)	HAI (wtVLP)	HAI (egg)	HAI (wtVLP)
qNIV (n=1280)								
Day 0 GMT	26.2 (25.0-27.4)	31.7 (30.0-33.5)	55.1 (53.5-56.8)	27.3 (26.1-28.6)	70.7 (68.0-73.5)	29.8 (28.5-31.1)	69.1 (66.0-72.3)	45.8 (44.0-47.7)
Day 28 GMT	49.3 (46.7-51.9)	76.6 (72.4-81.1)	151.5 (143.3-160.2)	153.6 (143.9-163.9)	110.7 (106.1-115.6)	62.8 (59.8-66.0)	168.5 (160.2-177.2)	118.3 (113.0-123.8)
Day 28 GMFR	1.9 (1.8-2.0)	2.4 (2.3-2.5)	2.7 (2.6-2.9)	5.6 (5.3-6.0)	1.6 (1.5-1.6)	2.1 (2.0-2.2)	2.4 (2.3-2.5)	2.6 (2.5-2.7)
p value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Day 28 SCR, n (% [95% CI])	282 (22.0% [19.8-24.4])	419 (32.7% [30.2-35.4])	535 (41.8% [39.1-44.6])	894 (69.8% [67.2-72.3])	143 (11.2% [9.5-13.0])	321 (25.1% [22.7-27.5])	401 (31.3% [28.8-33.9])	453 (35.4% [32.8-38.1])
Day 28 SPR, n (% [95% CI])	884 (69.1% [66.4-71.6])	1055 (82.4% [80.2-84.5])	1265 (98.8% [98.1-99.3])	1182 (92.3% [90.7-93.7])	1269 (99.1% [98.5-99.6])	1039 (81.2% [78.9-83.3])	1267 (99.0% [98.3-99.5])	1240 (96.9% [95.8-97.8])
IIV4 (n=1286)								
Day 0 GMT	26.0 (24.9-27.1)	32.4 (30.7-34.2)	54.7 (53.1-56.3)	26.5 (25.4-27.7)	69.8 (67.2-72.5)	29.5 (28.3-30.8)	66.5 (63.6-69.6)	44.3 (42.7-46.1)
Day 28 GMT	45.0 (42.7-47.3)	62.7 (59.2-66.4)	126.8 (120.3-133.6)	90.7 (84.9-96.9)	106.3 (102.3-110.6)	47.2 (45.2-49.4)	133.9 (127.7-140.5)	78.4 (75.1-81.9)
Day 28 GMFR	1.7 (1.7-1.8)	1.9 (1.8-2.0)	2.3 (2.2-2.4)	3.4 (3.2-3.6)	1.5 (1.5-1.6)	1.6 (1.5-1.7)	2.0 (1.9-2.1)	1.8 (1.7-1.8)
p value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Day 28 SCR, n (% [95% CI])	219 (17.0% [15.0-19.2])	275 (21.4% [19.2-23.7])	443 (34.4% [31.8-37.1])	636 (49.5% [46.7-52.2])	137 (10.7% [9.0-12.5])	173 (13.5% [11.6-15.4])	294 (22.9% [20.6-25.3])	228 (17.7% [15.7-19.9])
Day 28 SPR, n (% [95% CI])	830 (64.5% [61.9-67.2])	985 (76.6% [74.2-78.9])	1264 (98.3% [97.4-98.9])	1045 (81.3% [79.0-83.4])	1269 (98.7% [97.9-99.2])	933 (72.6% [70.0-75.0])	1254 (97.5% [96.5-98.3])	1174 (91.3% [89.6-92.8])
qNIV vs IIV4								
Day 28 baseline-adjusted GMT _{post-vax}	1.09 (1.03-1.15)	1.24 (1.17-1.32)	1.19 (1.11-1.27)	1.66 (1.53-1.79)	1.03 (0.99-1.07)	1.32 (1.26-1.39)	1.23 (1.16-1.29)	1.47 (1.40-1.55)
p value	0.0027	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.15	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Day 28 absolute SCR % difference	5.0% (1.9 to 8.1)	11.4% (7.9 to 14.7)	7.3% (3.6 to 11.1)	20.4% (16.6 to 24.1)	0.5% (-1.9 to 2.9)	11.6% (8.6 to 14.6)	8.5% (5.0 to 11.9)	17.7% (14.3 to 21.0)
p value	0.0017	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.72	<0.0001	<0.0001	<0.0001

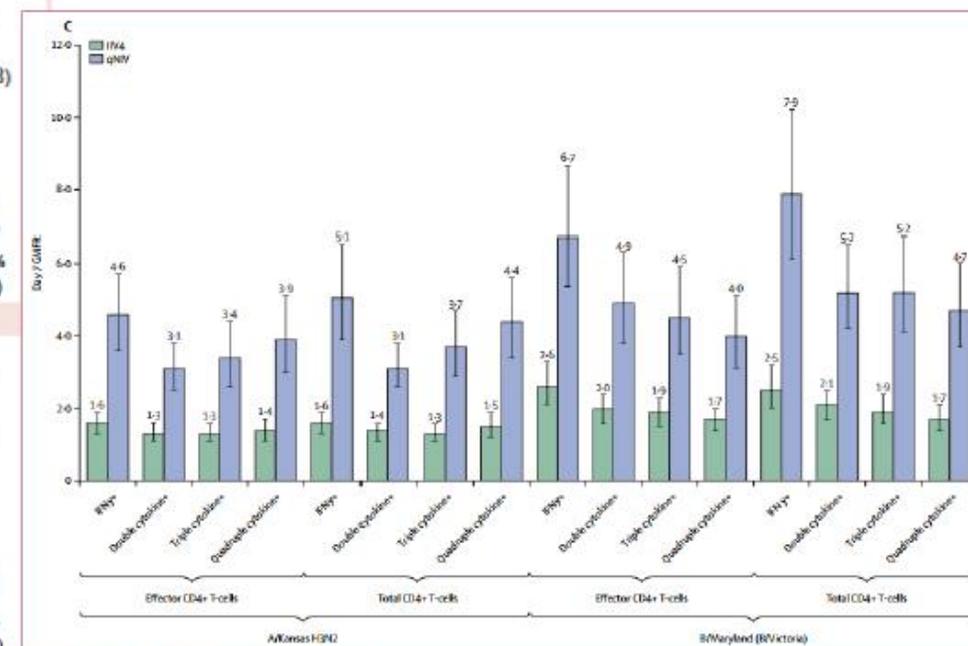


Figure 2 Cell-mediated immune responses with qNIV compared with IIV4

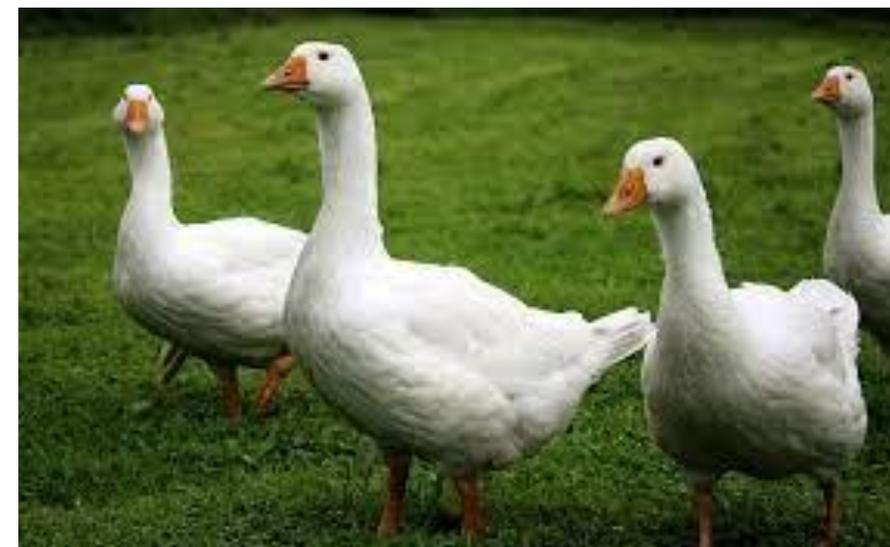
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00192-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00192-4)



Indications vaccinales : 2 nouveautés

Recommandations pour la saison 2022-2023 en France :

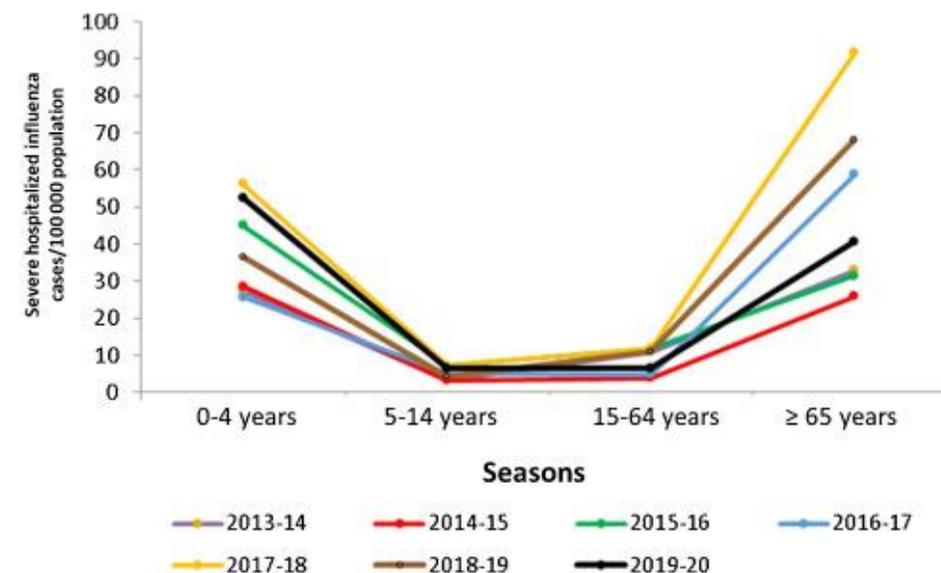
- > 65 ans
- Femmes enceintes
- Toutes personnes présentant des facteurs de risque de grippe sévère à partir de l'âge de 6 mois
- Obésité avec IMC > 40 kg/m²
- Séjour dans des établissements de soins de suite ou médico social d'hébergement quel que soit leur âge
- Entourage des nourrissons < 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave (cardiopathie congénitale, déficit immunitaire congénital, etc..)
- Personnel de santé contact avec personnes à risque de grippe grave, personnels bateaux de croisière et avions, guides de voyage
- **ET les professionnels exposés aux virus influenza porcins et aviaires (nouveau saison 2022-2023 : mesure de prévention collective)**





Grippe saisonnière : vaccination des enfants

- Recommandation HAS de **février 2023** : vaccination recommandée mais non obligatoire des enfants de 2 à 17 ans révolus
- Préférence pour le vaccin **administré par voie nasale**
- Trois **bénéfices attendus** :
 - Bénéfice individuel direct : part importante des syndromes grippaux
 - Bénéfice individuel indirect : limitation du nombre relatif d'hospitalisations dans les services pédiatriques
 - Bénéfice collectif : limitation du réservoir
- Remboursement
- Et ailleurs ?
 - **Recommandations OMS (2012)** : vaccination de tous les enfants de 6 mois à 5 ans
 - Suivies par la Finlande (de 6 mois à 6 ans), l'Autriche (de 6 à 17 ans), le Royaume-Uni, le Canada et les États-Unis (de 6 mois jusqu'à l'âge de 17 ans pour ces trois pays).

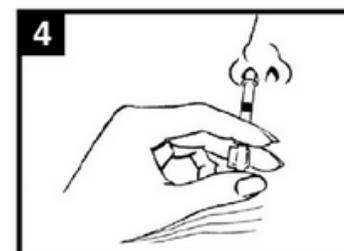


Severe hospitalized influenza cases in Spain in the seasons from 2013 to 2020 by age group, Orrico-Sanchez, 2022

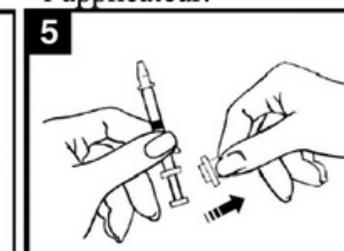


Vaccination anti-grippale par spray nasal : attention aux contre-indications (vaccin vivant)

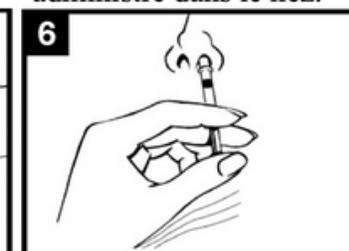
- Age < 2 ans
- **Immunodépression :**
 - leucémies aiguës et chroniques traitées par chimiothérapie ;
 - lymphomes traités par chimiothérapie ;
 - immunodépression congénitale, acquise ou iatrogénique (biothérapies, médicaments antirejet de greffe) ;
 - traitement corticoïde à dose élevée (les corticoïdes inhalés de l'asthme ne sont pas une contre-indication, mais ceux pris par voie orale le sont)
- **Présence de personnes immunodéprimées dans l'entourage** de l'enfant (le virus atténué est excrété pendant 2 semaines)
- **Crise d'asthme dans les 72 h précédant la vaccination** ou ayant déjà été admis en soins intensifs pédiatriques du fait de leur asthme
- Traitement au long cours par **aspirine** (risque de syndrome de Reye)
- **Congestion nasale**



4 Poussez le piston
Poussez le piston d'un seul mouvement, le **plus rapide possible**, jusqu'à ce que le séparateur de dose en bloque la progression.



5 Retirez le clip séparateur de dose
Pour administrer Fluenz Tetra dans l'autre narine, pincez puis retirez le séparateur du piston.

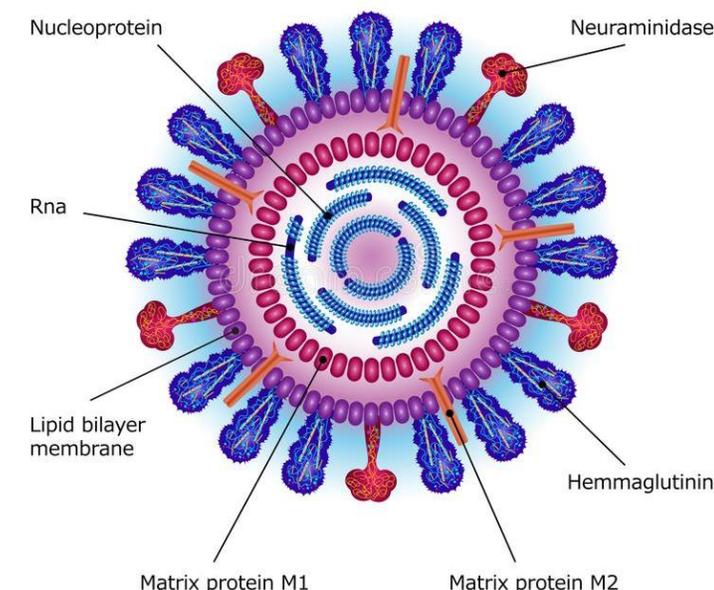


6 Pulvérisez dans l'autre narine
Placez l'embout à l'entrée de l'autre narine. Puis, d'un seul mouvement le **plus rapide possible**, poussez le piston pour libérer la dose restante de vaccin.



Le vaccin antigrippal universel?

- Nombreuses limites de la stratégie actuelle (durée limitée, souche-dépendante ...)
- → vers un vaccin “universel” ?
 - ciblant des antigènes stables : matrix protein 2, NP, stalk HA
 - Avec de multiples antigènes vaccinaux



A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes

CLAUDIA P. AREVALO ^{ID}, MARCUS J. BOLTON ^{ID}, VALERIE LE SAGE ^{ID}, NAIQING YE, COLLEEN FUREY ^{ID}, HIROMI MURAMATSU ^{ID}, MOHAMAD-GABRIEL ALAMEH, NORBERT PARDI ^{ID}, ELIZABETH M. DRAPEAU ^{ID}, [...], AND SCOTT E. HENSLEY ^{ID} +8 authors [Authors Info & Affiliations](#)



PNEUMOCOQUE



Etat de l'art

- Vaccins disponibles
 - PNEUMOVAX
 - PREVENAR 13
- Recommandations :
 - Vaccination généralisée des enfants
 - Vaccination des adultes selon FDR :
 - Immunodéprimés
 - Maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection invasive à pneumocoque (insuffisance respiratoire, diabète, brèche ...)

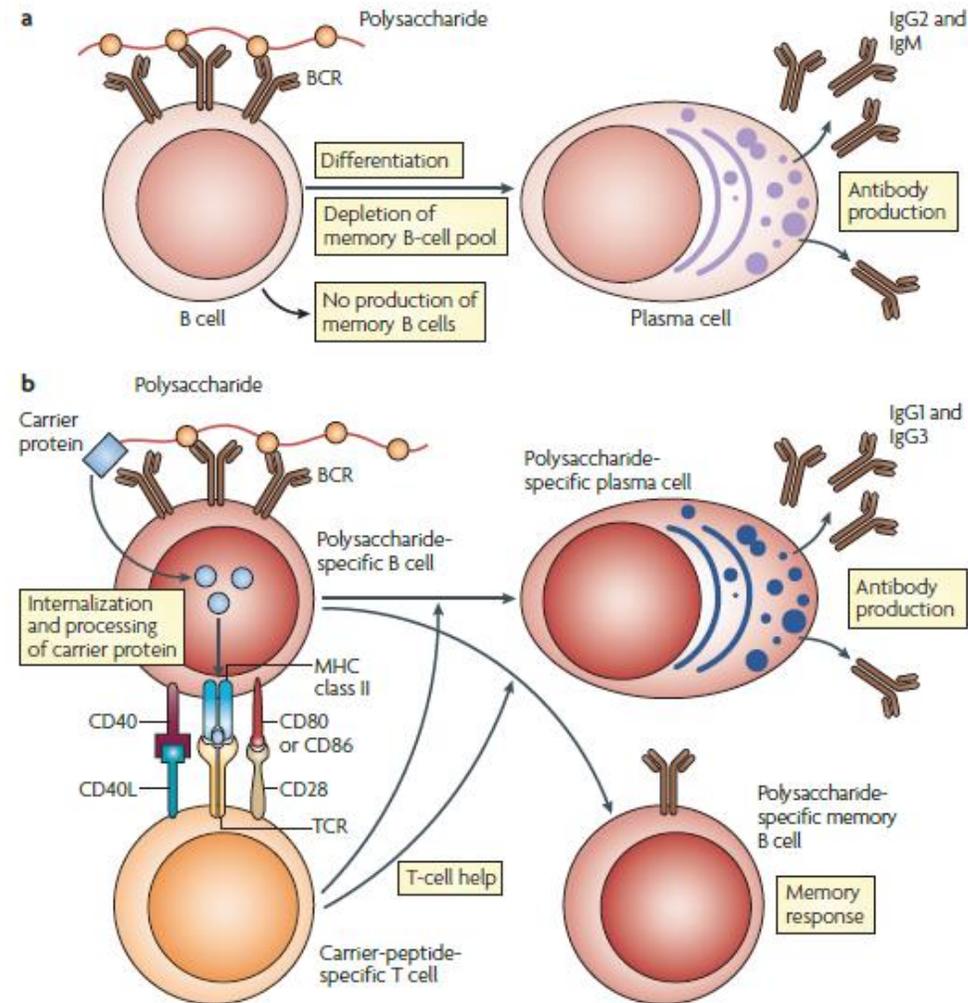
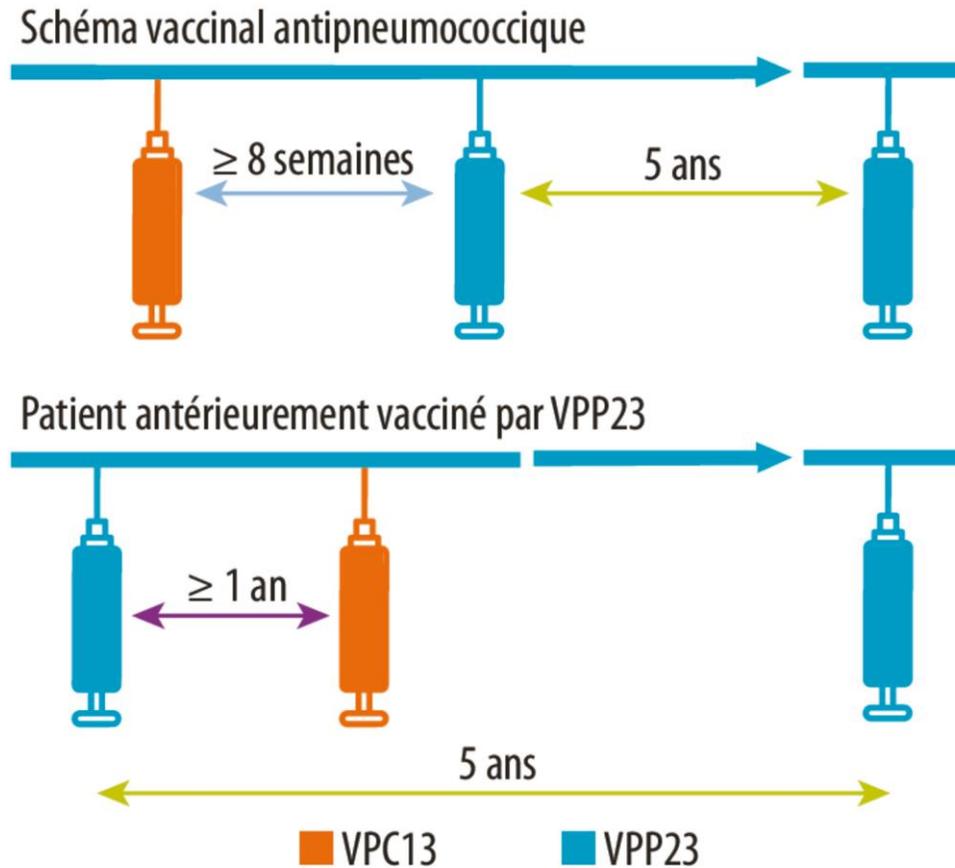




Schéma vaccinal

- Vaccins disponibles
 - PNEUMOVAX
 - PREVENAR 13
- Recommandations :
 - Vaccination généralisée des enfants
 - Vaccination des adultes selon FDR :
 - Immunodéprimés
 - Maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection invasive à pneumocoque (insuffisance respiratoire, diabète, brèche ...)





Pneumocoque : rappel à 5 ans, et après?

- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13 - VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin.

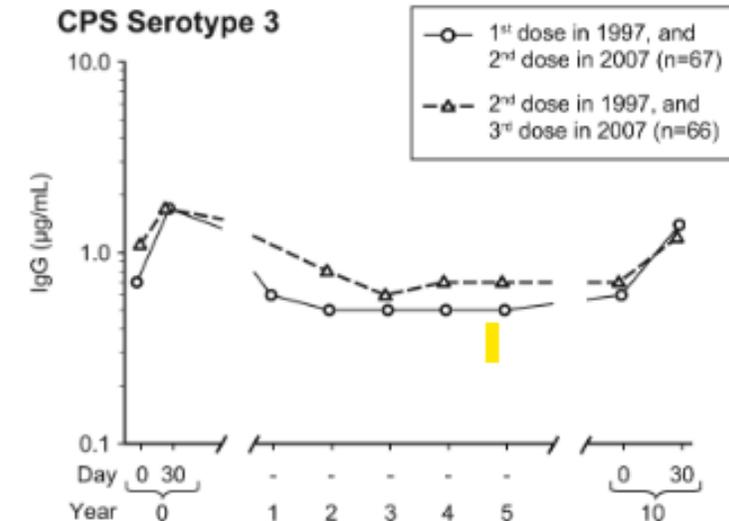
La nécessité de revaccinations ultérieures pourra être reconsidérée en fonction de la disponibilité des données d'efficacité de cette mesure.

Human Vaccines 7:9, 919-928; September 2011; © 2011 Landes Bioscience

Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults

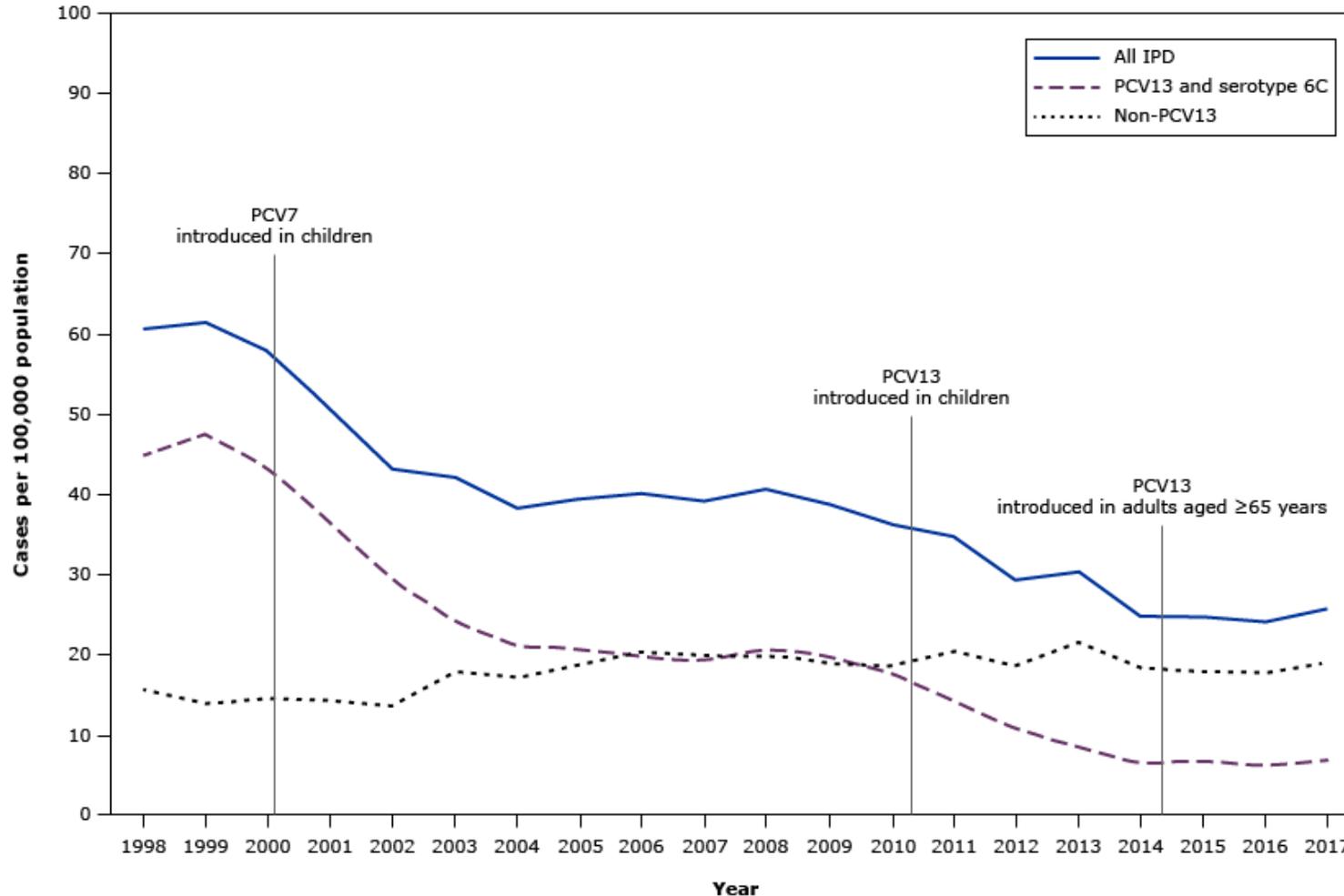
Daniel M. Musher,^{1,2,*} Susan B. Manoff,³ Richard D. McFetridge,³ Charles Liss,³ Rocio D. Marchese,³ Jennifer Raab,⁴ Adriana M. Rueda,^{1,2} Monica L. Walker³ and Patricia A. Hoover³

- N=143, âge moyen 76 ans
- Bonne réponse à une 2^e dose de rappel 10 ans après la précédente, sans phénomène d' 'hyporesponsiveness'





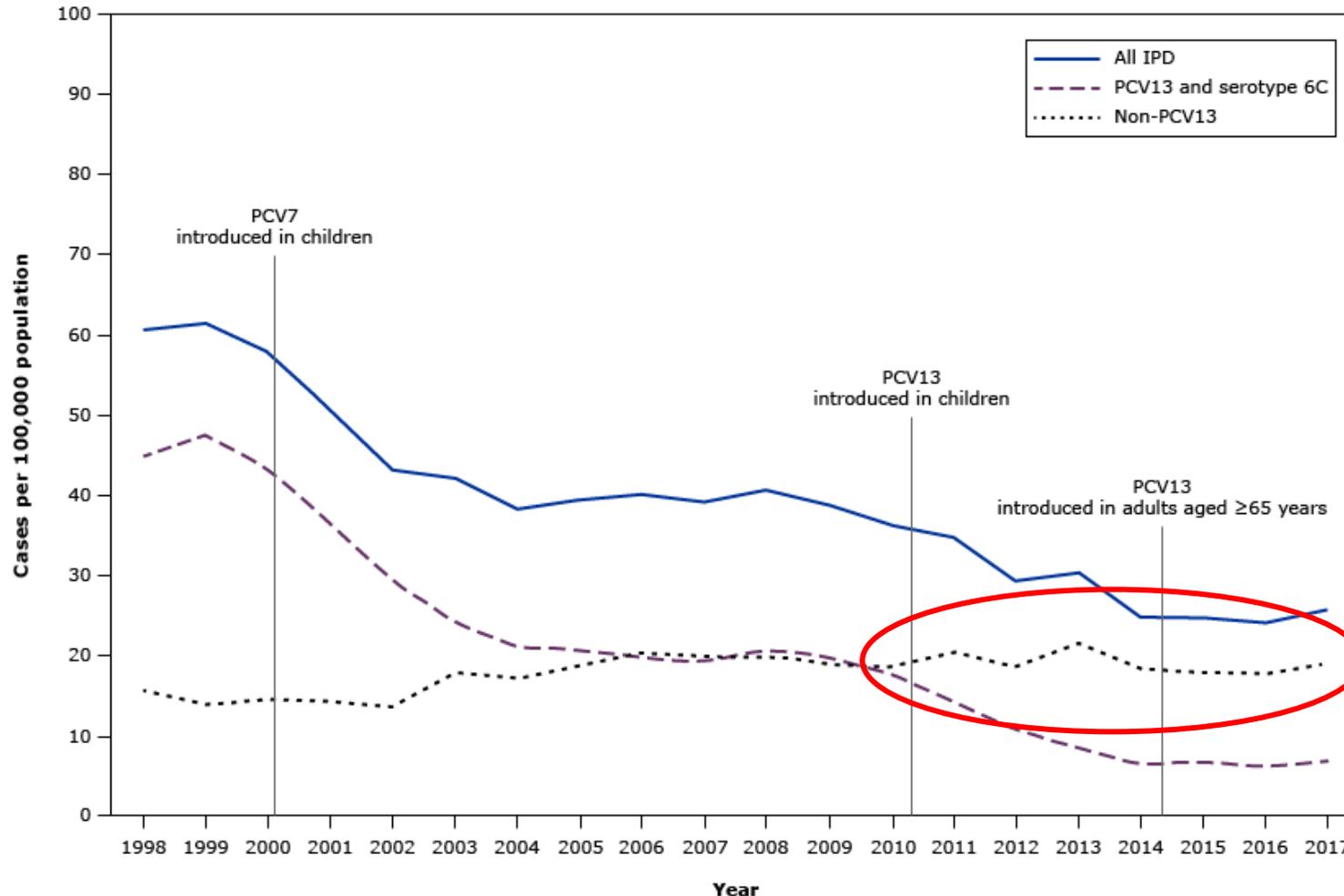
Pneumocoque : modifications épidémiologiques à l'ère de la vaccination



Invasive pneumococcal disease incidence among adults aged ≥ 65 years, by pneumococcal serotype* — United States, 1998-2017



Pneumocoque : modifications épidémiologiques à l'ère de la vaccination



Invasive pneumococcal disease incidence among adults aged ≥ 65 years, by pneumococcal serotype* — United States, 1998-2017

« souches de remplacement »

PNEUMO -COQUE



Conjugate vaccines						Polysaccharide vaccine
PCV7 (Prevnar 7, no longer available)	PCV10* (Synflorix)	PCV10* (Pneumosil)	PCV13 [¶] (Prevnar 13)	PCV15 [¶] (Vaxneuvance)	PCV20 ^Δ (Prevnar 20)	PPSV23 [◇] (Pneumovax 23)
-	1	1	1	1	1	1
-	-	-	-	-	-	2
-	-	-	3	3	3	3
4	4	-	4	4	4	4
-	5	5	5	5	5	5
-	-	6A	6A	6A	6A	-
6B	6B	6B	6B	6B	6B	6B
-	7F	7F	7F	7F	7F	7F
-	-	-	-	-	8	8
-	-	-	-	-	-	9N
9V	9V	9V	9V	9V	9V	9V
-	-	-	-	-	10A	10A
-	-	-	-	-	11A	11A
-	-	-	-	-	12F	12F
14	14	14	14	14	14	14
-	-	-	-	-	15B	15B
-	-	-	-	-	-	17F
18C	18C	-	18C	18C	18C	18C
-	-	19A	19A	19A	19A	19A
19F	19F	19F	19F	19F	19F	19F
-	-	-	-	-	-	20
-	-	-	-	22F	22F	22F
23F	23F	23F	23F	23F	23F	23F
-	-	-	-	33F	33F	33F

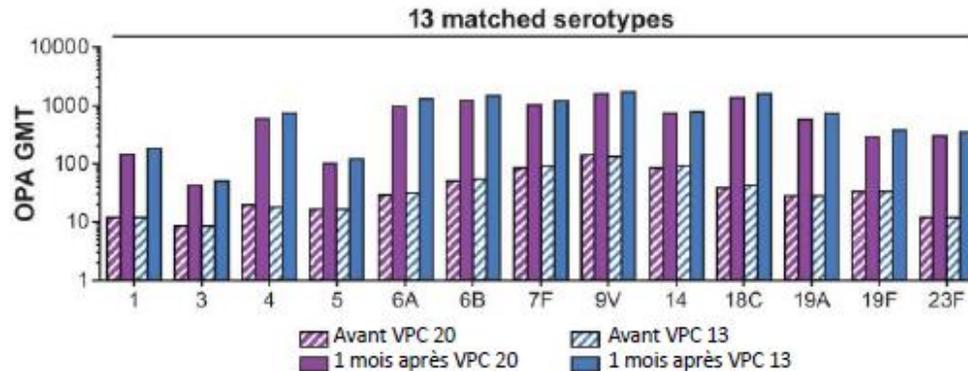


Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years

Brandon Essink,¹ Charu Sabharwal,² Kevin Cannon,³ Robert Frenck,⁴ Himal Lal,⁵ Xia Xu,⁵ Vani Sundaraiyer,⁶ Yahong Peng,⁵ Lisa Moyer,⁵ Michael W. Pride,² Ingrid L. Scully,² Kathrin U. Jansen,² William C. Gruber,² Daniel A. Scott,⁵ and Wendy Watson⁵

¹Meridian Clinical Research, Omaha, Nebraska, USA; ²Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Pearl River, New York, USA; ³PMG Research of Wilmington, Wilmington, North Carolina, USA; ⁴Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, USA; ⁵Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania, USA; and ⁶Syneos Health, Somerset, New Jersey, USA

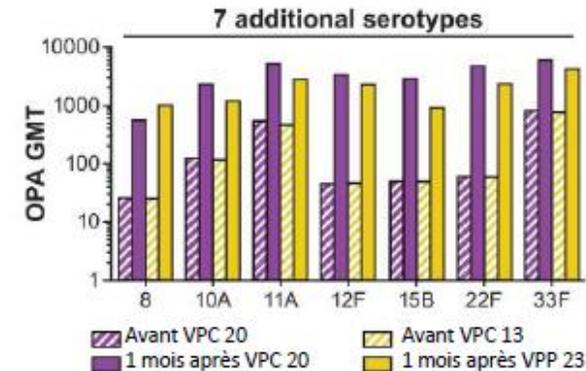
À M1 de la vaccination (VPC 20 vs VPC 13)



Augmentations géométriques moyennes (GMFR) à 1 mois après la vaccination														
Serotype		1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F
PCV20	GMFR	12.6	4.8	31.2	6.1	34.3	23.8	12.2	11.0	9.3	33.8	21.0	8.6	24.9
PCV13	GMFR	15.4	5.8	39.3	7.2	42.6	26.5	13.5	12.5	8.3	37.7	25.9	10.8	30.7

Titres anticorps VPC 20 un peu inférieurs à VPC 13

À M2 de la vaccination (VPC 20 vs VPC 13+VPP23)



GMFR à 1 mois après la vaccination								
Serotype		8	10A	11A	12F	15B	22F	33F
PCV20	GMFR	22.1	18.5	9.3	72.4	55.4	78.5	7.5
PPSV23	GMFR	40.4	10.1	6.0	47.3	18.2	37.9	5.7

Titres anticorps VPC 20 un peu supérieurs VPC13 + VPP 23 (sauf sérotype 8)



Guidelines aux USA

Adults ≥ 65 years old Complete pneumococcal vaccine schedules

Prior vaccines	Option A	Option B
None*	PCV20	PCV15 $\xrightarrow{\geq 1 \text{ year}^\dagger}$ PPSV23
PPSV23 only at any age	$\xrightarrow{\geq 1 \text{ year}}$ PCV20	$\xrightarrow{\geq 1 \text{ year}}$ PCV15
PCV13 only at any age	$\xrightarrow{\geq 1 \text{ year}}$ PCV20	$\xrightarrow{\geq 1 \text{ year}^\dagger}$ PPSV23

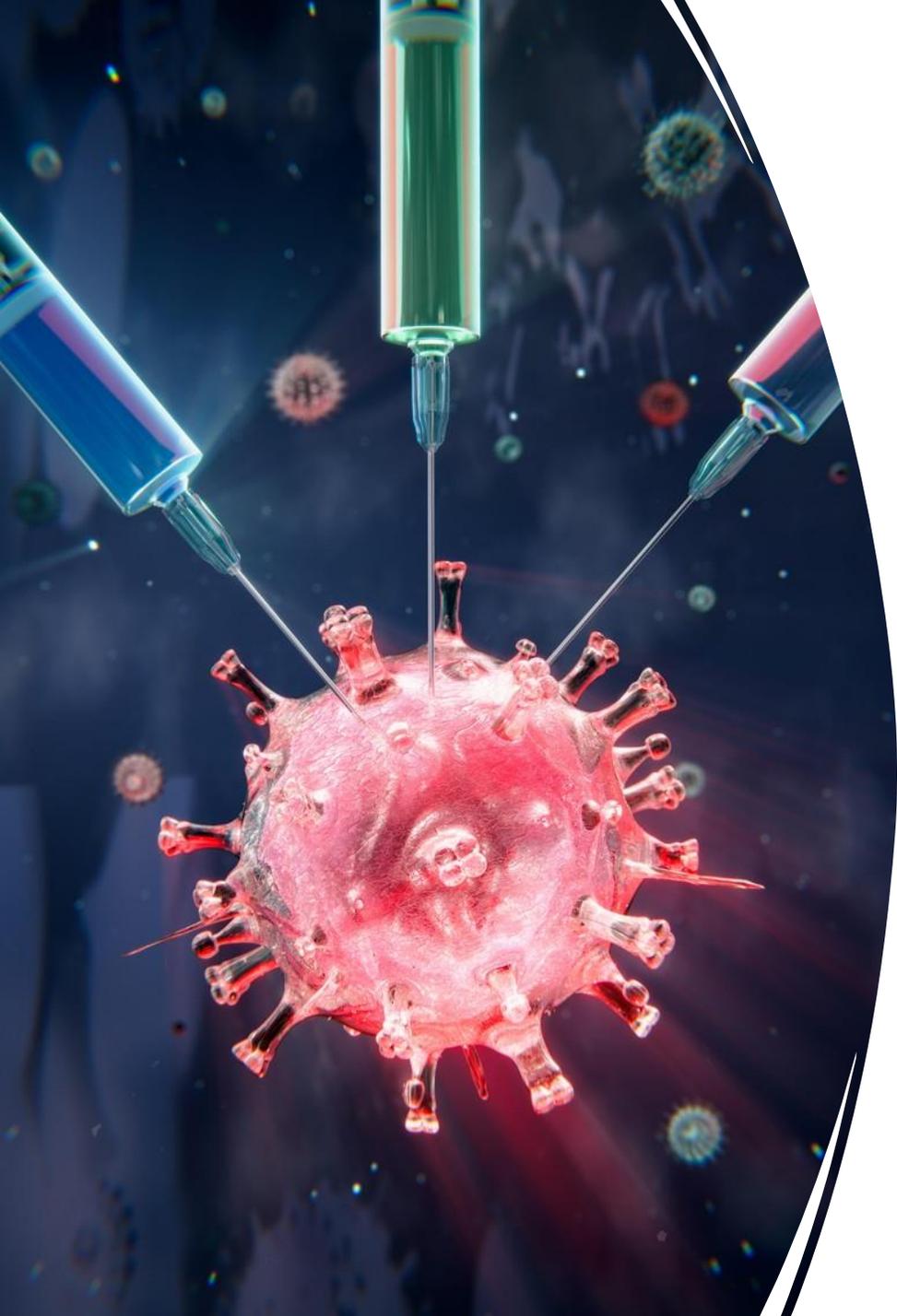
→ Naïf : PV20 seul



En Europe ?

- PV15 = VAXNEUVANCE (Merck) : AMM européenne en décembre 2021, en attente de recommandations en France
- PV20 = APEXXNAR (Pfizer) : AMM européenne en février 2022, en attente de recommandations en France



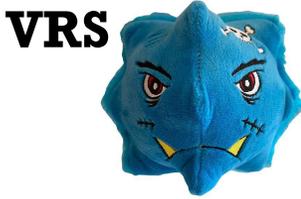


Nouveaux vaccins

- VRS
- Tuberculose

VRS





Pourquoi n'existe-t-il pas encore ?

- **Difficultés** au développement d'un vaccin VRS :
 - Deux **sous-types** de VRS (A > B)
 - **Plusieurs conformations** possibles de la protéine de surface F (pré et post-fusion)
 - Absence de corrélat clair de protection, maladie peu immunisante
 - Description de **phénomène de facilitation** par les anticorps
 - Patients à risque : NRS avec un système immunitaire immature ou patients âgés (immunosénescence)

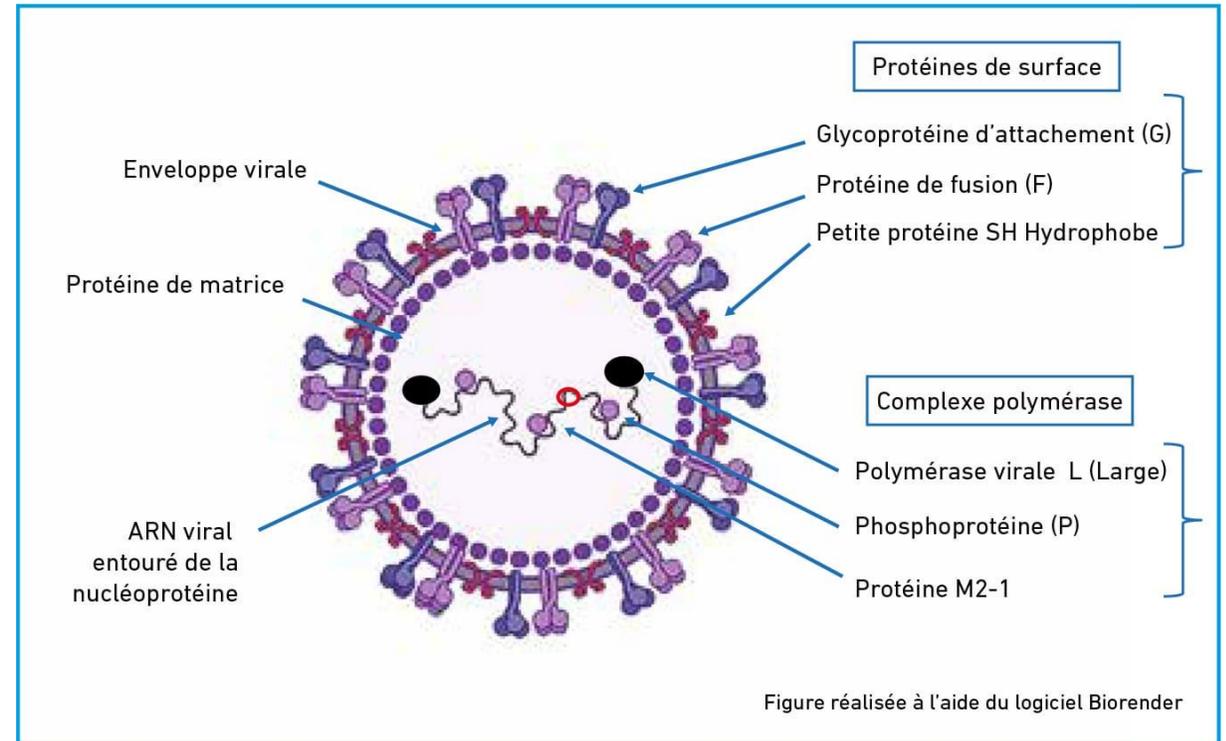


Fig. 1 : Schéma de la structure du virus respiratoire syncytial (VRS).



	Paediatric	Maternal	Older adults
Phase 3	Nirsevimab IM Clesrovimab IM	RSVPreF IM RSVPreF3 IM	RSVPreF IM RSVPreF3 IM Ad26.RSV.PreF IM MVA-BN-RSV IM mRNA-1345 IM
Phase 2	Ad26.RSV.PreF IM MV-012-968 IN VAD00001 IN ΔNS2Δ1313/Δ1314L IN BARS13 IM Narsyn IN	BARS13 IM	BARS13 IM
Phase 1	rBCG-N-hRSV ID SeV/RSV IN 6120/ΔNS1 IN 6120/ΔNS2/1030s IN 6120/F1/G2/ΔNS1 IN RSV-MinL4.0 IN IT-RSV-ΔG IN LIDΔM2-2 1030s IN RSM.01 IM mRNA-1345 IM	V306 VLP IM DS-Cav1 IM	MX-121 IM DS-Cav1 IM DPX-RSV IM VN-0200 IM RSV-MinL4.0 IN

mAb
 Vector
 Live-attenuated vaccine
 Chimeric
 Nucleic acid
 Subunit
 Particle
 Route of administration

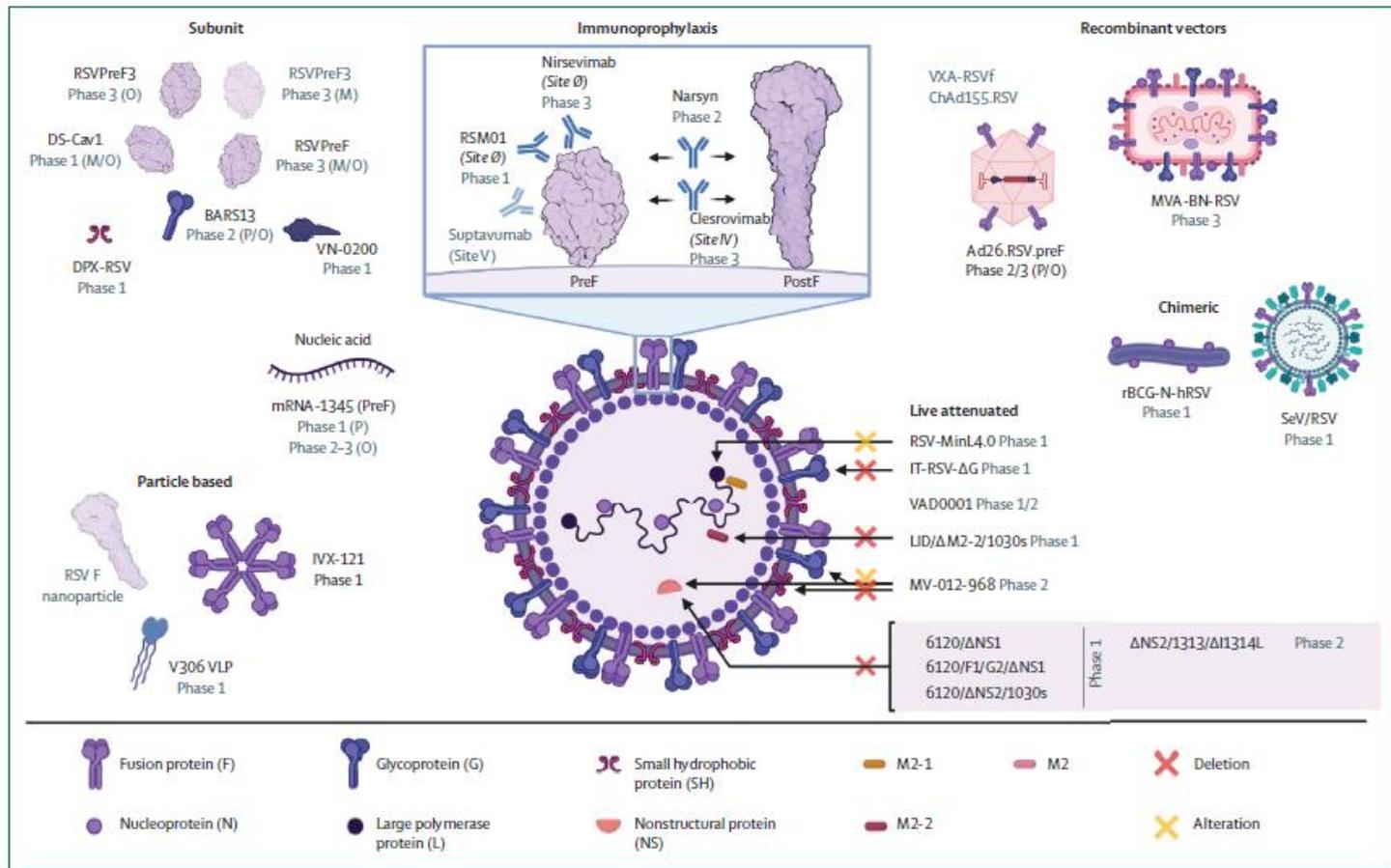
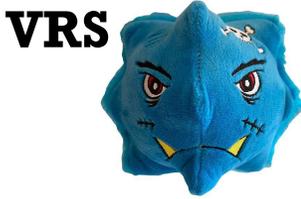


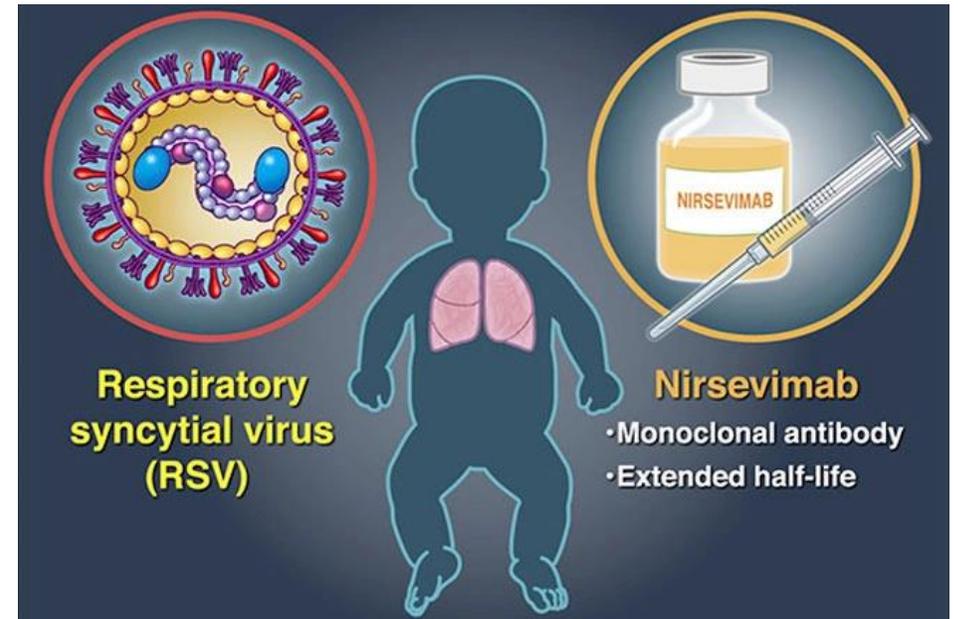
Figure 2: Overview of vaccine candidates by preventive approach

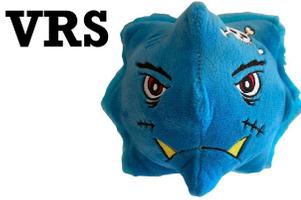
Figure 3: RSV vaccine and monoclonal antibody agents by target population



Immunisation passive

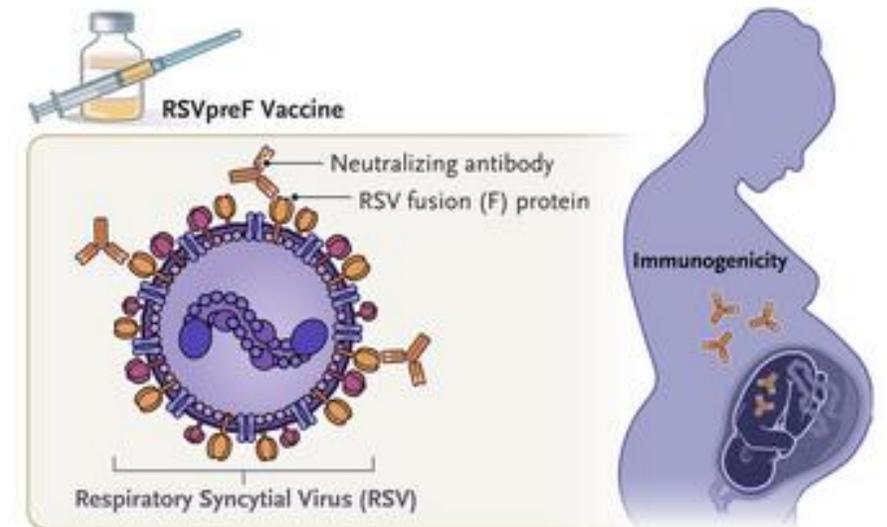
- Avant le vaccin : le NIRSEVIMAB (Beyfortus, Sanofi et AstraZeneca)
 - Autorisé dans l'union européenne en 2023
 - Dose unique par voie intramusculaire de 50 ou 100 mg selon le poids (+/- 5 kgs) chez le nourrisson
 - avant le début de la saison d'épidémie à VRS, ou dès la naissance chez les nourrissons nés au cours de la saison d'épidémie à VRS
 - Essai MELODY sur 1500 enfants à terme (*Hammitt et al. NEJM 2022*)





Vaccins VRS dans le pipeline

- Vaccin sous-unitaire protéique GSK
- Vaccin sous-unitaire protéique Pfizer
 - Essai MATISSE (**MAT**ernal **I**mmunization **S**tudy for **S**afety and **E**fficacy)
 - Essai RENOIR (**R**SV vaccine **E**fficacy study **iNO**lder adults **I**mmunized against **R**SV disease)
- Vaccin ARNm Moderna :
 - ConquerRSV
 - multivalent SARS-CoV-2 + grippe + VRS



BK





Vaccin historique : le BCG

- Le BCG a fêté ses 100 ans... et c'est encore le seul vaccin contre la tuberculose disponible malgré ses nombreuses limites
 - Vaccin vivant : moindre tolérance, CI chez ID
 - Administration intradermique
 - Durée de l'immunité variable
 - Meilleure efficacité si IDR négative
 - Efficacité modérée (0-77%!)



Albert Calmette



Et si on faisait mieux ?

- Le BCG a fêté ses 100 ans...
- Pourquoi n'existe-t-il toujours pas de nouveau vaccin ?

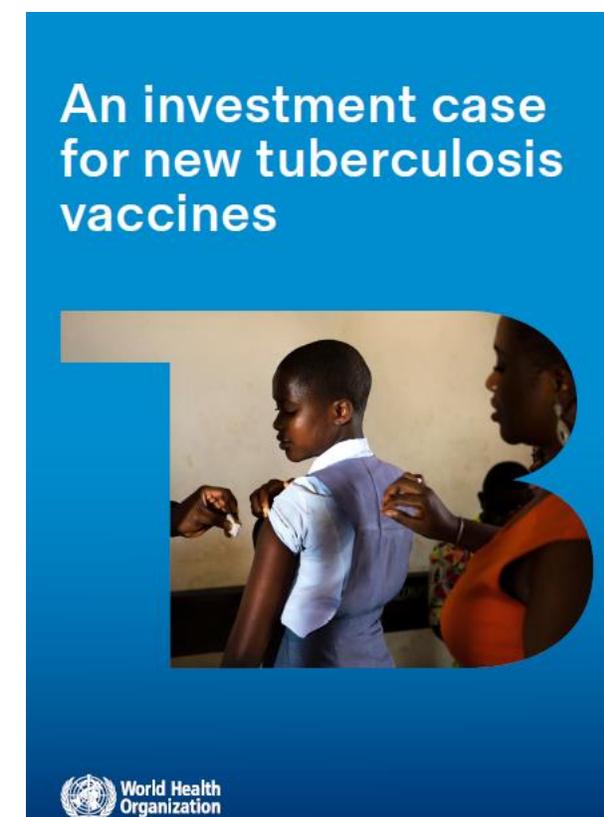
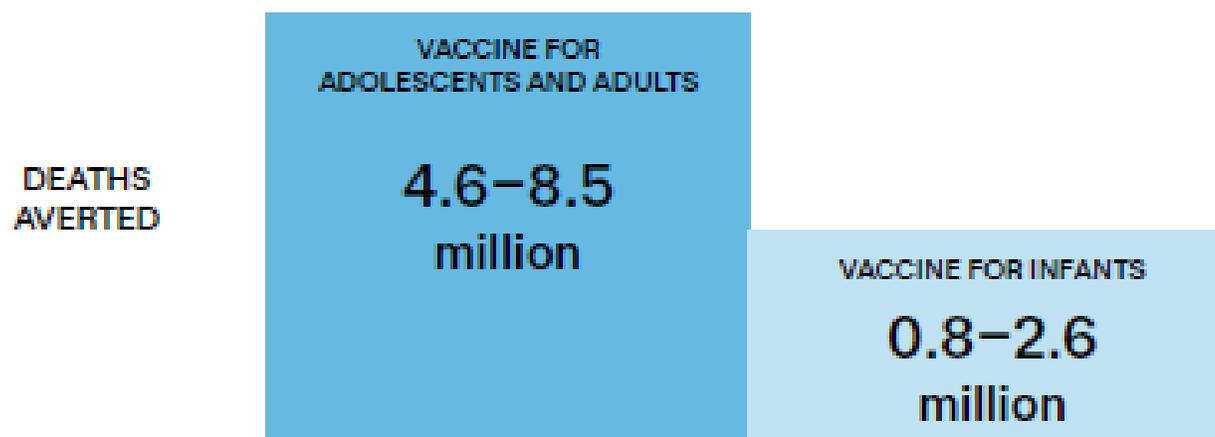
	SARS-CoV-2	Tuberculosis	Notes
Key protective antigen	Spike protein	Number of key specific and cross-reactive antigens identified	<i>M. tuberculosis</i> genome encodes ~4000 genes
Antigenic variation	Mutations common	Antigenic variation limited	Both SARS-CoV-2 and <i>M. tuberculosis</i> show strain variation in transmissibility
Immune correlates of protection	Neutralising antibodies considered key although T cells likely to play a role	Cell-mediated immunity critical although precise definition unclear. Role of humoral immunity also unclear.	Was not needed for the development of effective SARS-CoV-2 vaccines but would be game-changing in the development of a new TB vaccine
Categories of infection	Subclinical, clinical	Latent (incipient/subclinical) and clinical	In both infections, transmission may occur from subclinical infection
Time to develop disease	1-2 weeks	Can be years/decades/lifespan	
Identification of pathogen	2019 with resulting pandemic	1882	WHO declared TB a global health emergency in 1994
Licensed vaccines by January 2022	4 (UK)	1 (BCG)	BCG first used in 1921
Vaccine candidates in Preclinical and clinical development	195 pre-clinical 146 clinical	Unknown but <50 14 clinical	SARS-CoV-2: WHO as at 02/2022; TB: TBVI as at 11/2021.

Table 1: Comparison of key issues for development of vaccines for SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis infection.

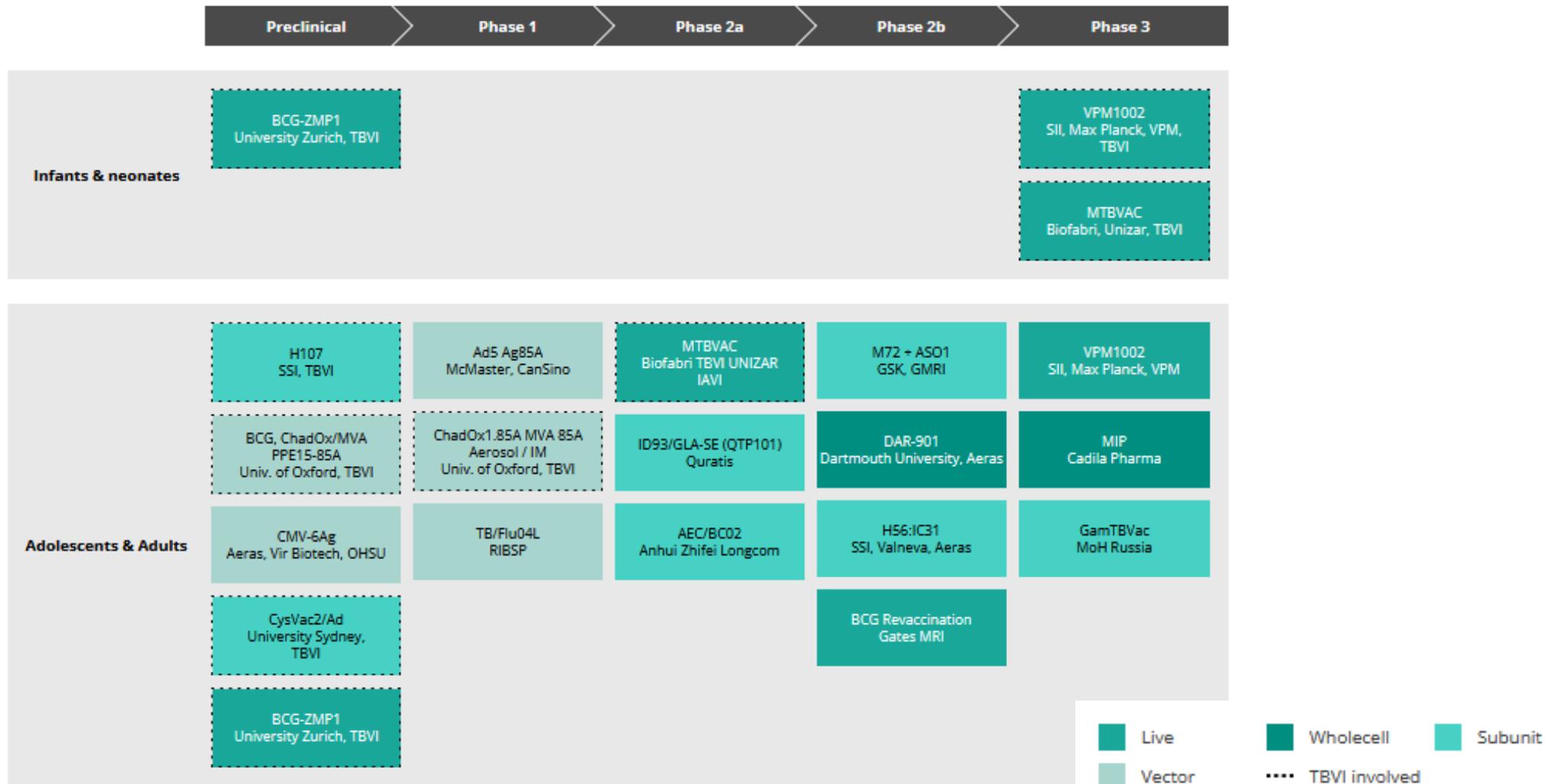


Vers de nouveaux vaccins anti-BK : mobilisation OMS

- Annonce en janvier 2023 par le directeur général de l'OMS (Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus) de la **création d'un conseil d'accélération pour les vaccins anti-tuberculeux**

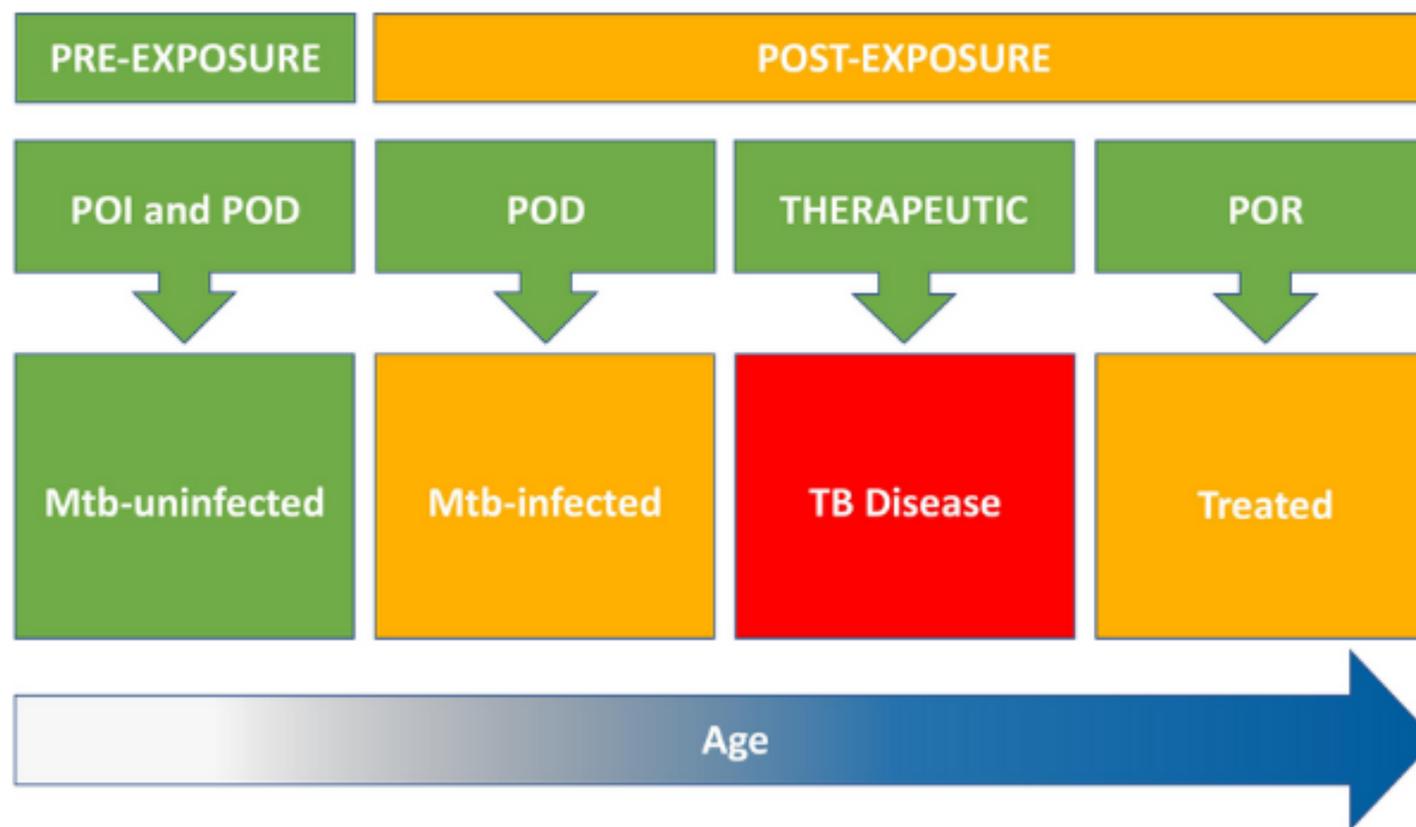


Pipeline : grande variété de technologies





Pipeline : différents objectifs des vaccins



Défis humains et sociétaux





Défis humains et sociétaux

- Accès universel aux vaccins



© UNICEF/Jose Vilca

Des personnes âgées font partie des premiers Péruviens à recevoir un vaccin contre la Covid-19 à Lima, au Pérou.



Défis humains et sociétaux

■ Accès universel aux vaccins

	% coverage (1 dose)	% coverage (2 doses)	% coverage HCWs (2 doses)*	% coverage older adults (2 Doses)*	% with booster programmes	% booster coverage	% of deliveries from COVAX
Global	71%	66%	89%	82%	89%	31%	12%
AMC92	61%	55%	82%	69%	85%	16%	30%
AMC91	54%	47%	74%	57%	85%	16%	44%**
LICs	30%	26%	52%	34%	70%	3%	74%
LMICs	68%	61%	89%	76%	89%	19%	38%**
UMICs	81%	77%	92%	86%	93%	46%	3%
HICs	81%	75%	89%	92%	94%	49%	0%

* The denominator for each group is dependent upon the number of countries reporting uptake in these coverage groups (i.e. Only 72 of the 92 AMCs are reporting HCW uptake)

** This percentage excludes India.

The % of deliveries from COVAX is reported from March 30, 2023.
Cumulative for all sources as of March 28, 2023.



Défis humains et sociétaux

▪ Accès universel aux vaccins

	% coverage (1 dose)	% coverage (2 doses)	% coverage HCWs (2 doses)*	% coverage older adults (2 Doses)*	% with booster programmes	% booster coverage	% of deliveries from COVAX
Global	71%	66%	89%	82%	89%	31%	12%
AMC92	61%	55%	82%	69%	85%	16%	30%
AMC91	54%	47%	74%	57%	85%	16%	44%**
LICs	30%	26%	52%	34%	70%	3%	74%
LMICs	68%	61%	89%	76%	89%	19%	38%**
UMICs	81%	77%	92%	86%	93%	46%	3%
HICs	81%	75%	89%	92%	94%	49%	0%

* The denominator for each group is dependent upon the number of countries reporting uptake in these coverage groups (i.e. Only 72 of the 92 AMCs are reporting HCW uptake)

** This percentage excludes India.

The % of deliveries from COVAX is reported from March 30, 2023.
Cumulative for all sources as of March 28, 2023.



Défis humains et sociétaux

- Hésitation vaccinale : une pandémie aussi !
- Enquête en Tunisie début 2021, 169 répondants
 - “Almost half of the respondents (44.4%) did not intend to be vaccinated when COVID-19 vaccine will be available in Tunisia, 33.1% intended to accept it, and 22.5% have not decided yet.”

Table 3. Multinomial logistic regression of factors associated with intention to refuse coronavirus vaccine or to be hesitant, with « intention to accept » as the reference category.

« intention to accept » as reference	Undecided		No intention to accept coronavirus vaccine	
	aOR [95% CI]	p-value	aOR [95% CI]	p-value
Perceived personal risk of being infected by the coronavirus				
Low or moderate risk		1		1
High or very high risk	3.257 [1.204 ; 8.815]	0.02	1.309 [0.512 ; 3.342]	0.574
Seasonal influenza vaccination				
No		1		1
Yes	1.206 [0.425 ; 3.428]	0.725	0.091 [0.019 ; 0.433]	0.003
Age group				
<40 years	3.801 [0.896 ; 16.134]	0.07	4.324 [1.180 ; 15.843]	0.027
41 – 60 years	1.235 [0.386 ; 3.953]	0.722	1.293 [0.467 ; 3.584]	0.621
>60 years		1		1

Hésitation vaccinale



- Pouvoir de l'entretien motivationnel

Motivational interviewing: A powerful tool to address vaccine hesitancy

Arnaud Gagneur^{1,2*}



عیشک

- À tous pour votre temps et votre attention
- Merci aux enseignants du séminaire « Vaccinations », disponible sur le site de infectiologie.com
- Aux auteurs du site mesvaccins.net, de la newsletter infovac de la SPILF
- A la SPILF et à la STPI !



STPI





Deux candidats parmi les plus avancés

▪ **VPM1002**

- Vaccin vivant atténué
- Souche recombinante du BCG (avec un gène de *Listeria*)
- Phase 3 en cours chez les nourrissons, fin de l'étude prévue en 2023

▪ **M72/AS01E :**

- Vaccin sous-unitaire protéique
- Protéine de fusion dérivée de 2 antigènes de *M. tuberculosis*
- Adjuvanté

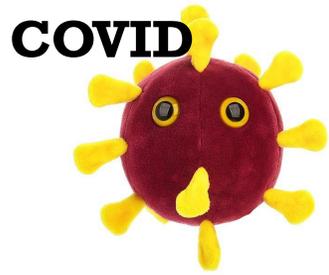
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

N Engl J Med 2019; **381**: 2429-2439

ORIGINAL ARTICLE

Final Analysis of a Trial of M72/AS01_E Vaccine to Prevent Tuberculosis

D.R. Tait, M. Hatherill, O. Van Der Meeren, A.M. Ginsberg, E. Van Brakel, B. Salaun, T.J. Scriba, E.J. Akite, H.M. Ayles, A. Bollaerts, M.-A. Demoitié, A. Diacon, T.G. Evans, P. Gillard, E. Hellström, J.C. Innes, M. Lempicki, M. Malahleha, N. Martinson, D. Mesia Vela, M. Muyoyeta, V. Nduba, T.G. Pascal, M. Tameris, F. Thienemann, R.J. Wilkinson, and F. Roman



Stratégie vaccinale : exemples

- Suède, Royaume-Uni :
 - Rappel annuel automnal ***uniquement pour les personnes à risque de forme grave***
 - + rappel printanier pour les personnes très à risque (immunodéprimés et/ou >80 ans)
- Etats-Unis :
 - Rappel annuel automnal ***à tous les adultes***, quelque soit leur état de santé
 - + rappel printanier pour les personnes immunodéprimés



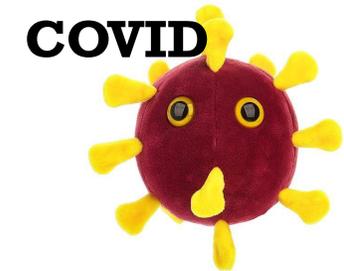


Guidelines aux USA

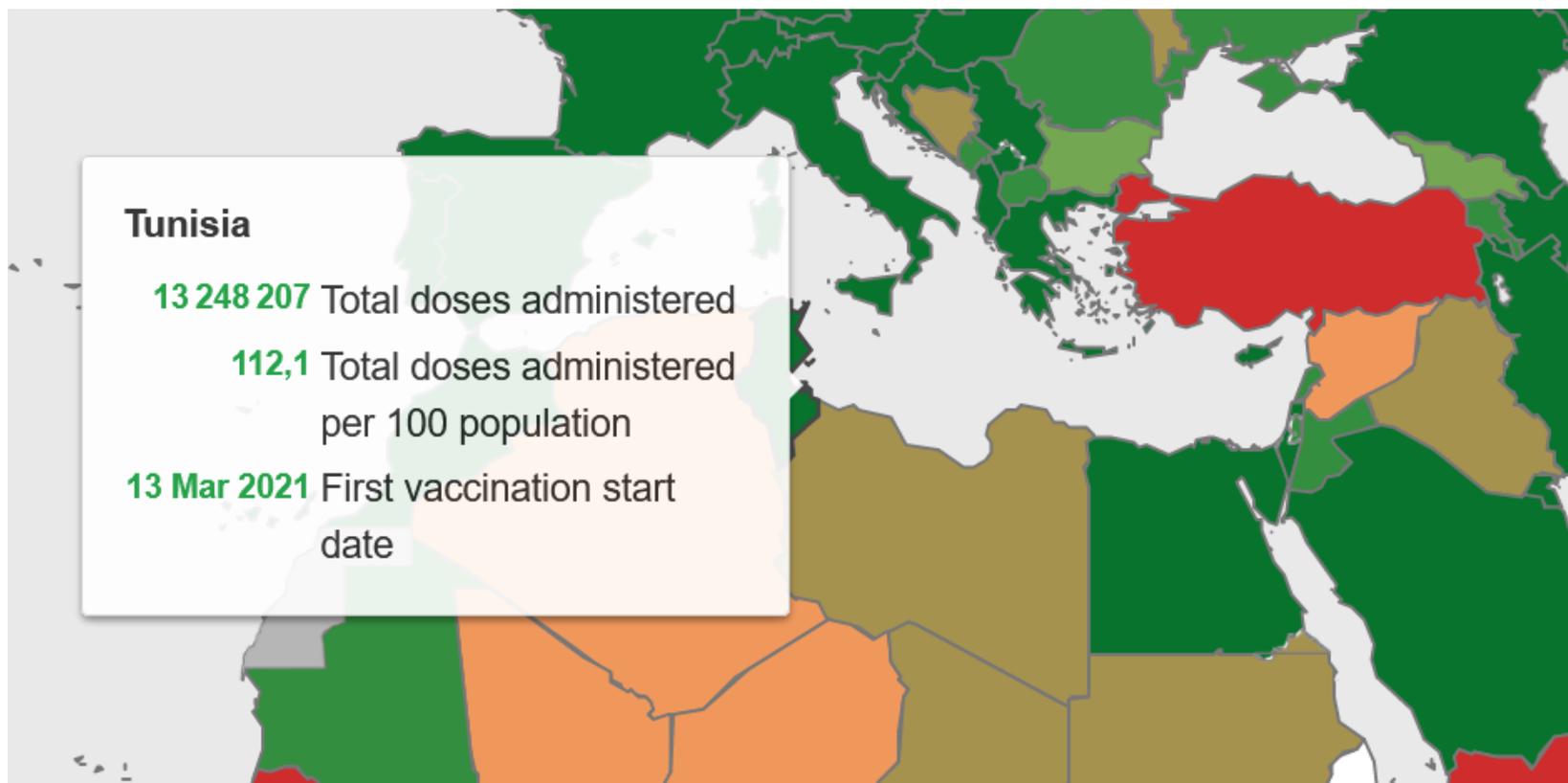
Adults ≥ 65 years old Complete pneumococcal vaccine schedules

Prior vaccines	Option A	Option B
None*	PCV20	PCV15 $\xrightarrow{\geq 1 \text{ year}^\dagger}$ PPSV23
PPSV23 only at any age	$\xrightarrow{\geq 1 \text{ year}}$ PCV20	$\xrightarrow{\geq 1 \text{ year}}$ PCV15
PCV13 only at any age	$\xrightarrow{\geq 1 \text{ year}}$ PCV20	$\xrightarrow{\geq 1 \text{ year}^\dagger}$ PPSV23

- Patient déjà vacciné par PV13 + PNEUMOVAX : RAS
- **Naïf : PV20 seul** ou PV15 + PNEUMOVAX après 1 an
- PNEUMOVAX seulement : PV15 ou PV20 après 1 an
- PV13 seulement : compléter par PNEUMOVAX ou PV20



Vaccin COVID-19 : la Tunisie

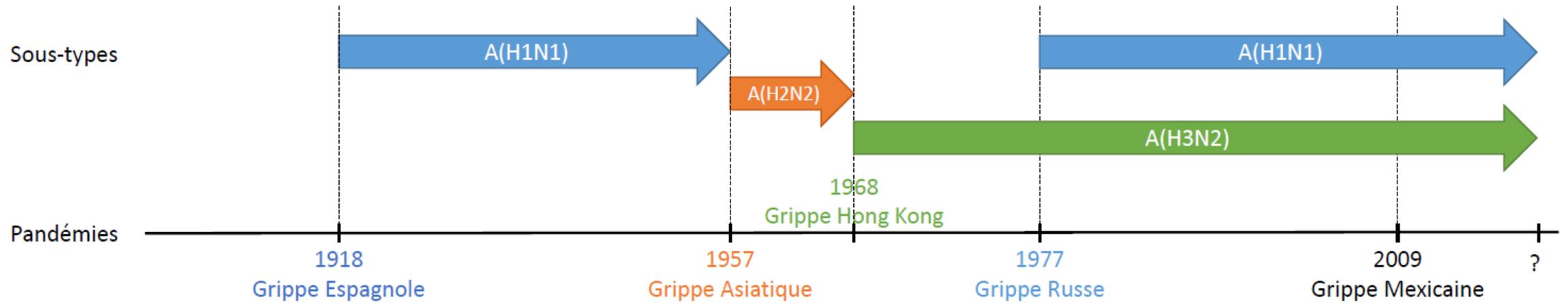


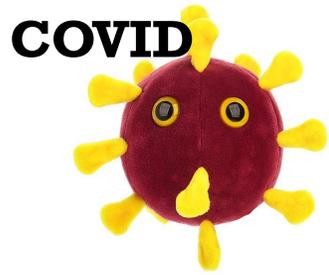
54% de la population primo-vaccinée, 11% ayant reçu un rappel

Historique de la vaccination COVID19 en France

- Déc 2020 : lancement de la 1^{ère} campagne de primo-vaccination
- Juin 2021 : ouverture aux adolescents en priorisant ceux présentant une comorbidité ou ceux appartenant à l'entourage d'une personne immunodéprimée ou vulnérable
- Déc 2021 : ouverture aux enfants de 5 à 11 ans pour lesquels la HAS a proposé que la vaccination puisse se faire si la famille le souhaite, sur la base d'une décision médicale partagée
- Août 2021 : dose de rappel pour faire face à l'émergence du variant Delta en ciblant, dans un premier temps, les populations les plus à risque de forme grave
- Novembre 2021 : dose de rappel pour l'ensemble de la population de 18 ans et plus
- Mars 2022 : nouvelle vague causée par Omicron → 2nd rappel vaccinal pour les populations les plus à risque (4^e dose)
- Juillet 2022 : poursuite de la reprise épidémique (sous lignage BA.5) donc élargissement de la dose de rappel aux adultes <60 ans à risque, aux femmes enceintes et à l'entourage des personnes fragiles
- Octobre 2022 : dose de rappel (quel que soit le nombre de rappels déjà administrés précédemment) aux personnes à risque de forme grave de la maladie, en privilégiant les vaccins bivalents

Grippe saisonnière





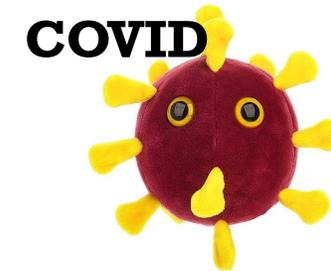
Un mot sur la tolérance : les myocardites

- Une incidence extrêmement faible (estimée à 1-5 cas pour 100 000 sujets), notamment comparée à l'incidence des myocardites virales
Wittberg et al., NEJM 2021

- Deux facteurs de risques : sexe masculin et âge ≤ 30 ans
Rapport EF-Phare 2021

- Un pronostic équivalent voire meilleure à celui des myocardites d'autres causes
Heymans, Am J Card, 2022

- Questions en suspens : pourquoi Moderna ? Risque associé aux rappels ? Quelle stratégie vaccinale pour les patients atteints de myocardite ?



Vaccins COVID-19

⚠ ATTENTION

Risque de confusion entre les flacons...

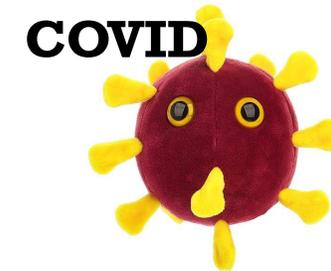
du vaccin COMIRNATY
(Pfizer BioNTech)



et de solvant
(Chlorure de sodium)



Des erreurs ayant conduit à l'administration de solvant seul (Chlorure de sodium) à la place du vaccin Comirnaty dilué, ont été remontées à l'ANSM.



Vaccins COVID-19

FICHES PRATIQUES – Du flacon à la dose vaccinale (OMEDIT IDF)

Comirnaty MONOVALENT 3 µg/dose
Couvercle **BORDEAUX** (prêt à l'emploi)

Comirnaty MONOVALENT 10 µg/dose
Couvercle **ORANGE** (à reconstituer)

Comirnaty MONOVALENT 30 µg/dose
Couvercle **VIOLET** (à reconstituer)

FICHE PRATIQUE ENFANTS 6 mois à < 5 ans - DU FLACON A LA DOSE VACCINALE
Préparation et administration de COMIRNATY[®] monovalent 3µg/dose (Vaccin COVID 19 à ARNm Pfizer-BioNTech)
Indication en PRIMO-VACCINATION

Conservation après réception : entre -90°C et -60°C (jusqu'à péremption) ou entre +2°C et +8°C (5 semaines)
Décongélation (avant utilisation si flacons conservés congelés) : 2h minimum entre +2°C et +8°C pour une boîte de 10,5 ; 30 min à +30°C pour un fl. individuel
Se référer au document de disponibilité et à l'Étiquette pour le dosage, l'heure et le délai exacte de transfert du congélateur. NE PAS RECONGÉLER les flacons décongelés.

Mode opératoire (préparation extemporanée, en respectant les règles d'asepsie)

Stockage/Conservation : Réfrigérateur

Sortie du flacon du réfrigérateur

Dilution avant emploi

Préparation en seringue des doses individuelles de 0,2ml

Administration : 1 dose de 0,2ml (à 12 ans, 1 dose par semaine et à 16 ans 1 dose par semaine et à 18 ans 2 doses par semaine) pendant 4 semaines consécutives

Local adapté

2 flacons de suspension NON dilués (suspension blanc/bleu, vials) avec couvercle en plastique bordeaux

2 flacons MULTI-DOSES de suspension DILUÉE (blanc/bleu, vials)

Préparation de 10 DOSES UNITAIRES VACCINALES NOMINATIVES de 0,2ml (suspension DILUÉE blanc/bleu, vials)

CF Modèles de STOCKAGE des vaccins COVID 19

En adéquation avec la planification du nombre d'enfants à vacciner (1 flacon pour 12 enfants)

Sur étiquette du flacon de vacin : noter le numéro, l'heure et le lieu de dilution

Sur étiquette de la seringue : noter le numéro, l'heure et le lieu de dilution

Dans le Vaccin COVID + et dossier de patient : noter le numéro, l'heure et le lieu de dilution

Entre +2°C et +8°C et 10 sem après décongélation

Entre sortie du réfrigérateur et dilution : max 12h à température ambiante (5 +30°C)

Dilution, préparation et administration à température ambiante +30°C

Après dilution, les flacons sont à utiliser dans les 12 heures (ou jusqu'à 24 heures pour les boîtes) et à conserver entre +2°C et +8°C

Le Flacon de vaccin peut être manipulé dans des conditions d'éclairage indirectes.

Attention au risque de confusion entre les différents vaccins COVID-19 disponibles

FICHE PRATIQUE ENFANTS 5 à < 12ans : DU FLACON A LA DOSE VACCINALE
Préparation et administration de COMIRNATY[®] monovalent 10µg/dose (Vaccin COVID 19 à ARNm Pfizer-BioNTech)

Stockage initial : entre -90°C et -60°C jusqu'à péremption (transport initial : congelé entre -90°C et -60°C ou entre -25°C et -15°C)
Décongélation (avant utilisation si flacons conservés congelés) : 4h minimum entre +2°C et +8°C pour une boîte de 10,5 ; 30 min à +30°C pour un fl. individuel
Se référer au document de disponibilité et à l'Étiquette pour le dosage, l'heure et le délai exacte de transfert du congélateur. NE PAS RECONGÉLER les flacons décongelés.

Mode opératoire (préparation extemporanée, en respectant les règles d'asepsie)

Stockage : Réfrigérateur

Sortie du flacon du réfrigérateur

Dilution avant emploi

Préparation en seringue des doses individuelles de 0,2ml

Administration : 1 dose de 0,2ml (à 12 ans, 1 dose par semaine et à 16 ans 1 dose par semaine et à 18 ans 2 doses par semaine) pendant 4 semaines consécutives

Local adapté

2 flacons de suspension NON dilués (suspension blanc/bleu, vials) avec couvercle en plastique orange

2 flacons MULTI-DOSES de suspension DILUÉE (blanc/bleu, vials)

Préparation de 10 à 12 DOSES UNITAIRES VACCINALES NOMINATIVES de 0,2ml (suspension DILUÉE blanc/bleu, vials)

CF Modèles de STOCKAGE des vaccins COVID 19

En adéquation avec la planification du nombre d'enfants à vacciner (1 flacon pour 12 à 12 enfants)

Sur étiquette du flacon de vacin : noter le numéro, l'heure et le lieu de dilution

Sur étiquette de la seringue : noter le numéro, l'heure et le lieu de dilution

Dans le Vaccin COVID + et dossier de patient : noter le numéro, l'heure et le lieu de dilution

Entre +2°C et +8°C et 10 sem après décongélation

Entre sortie du réfrigérateur et dilution : max 12h à température ambiante (5 +30°C)

Dilution, préparation et administration à température ambiante +30°C

Après dilution, les flacons sont à utiliser dans les 12 heures (ou jusqu'à 24 heures pour les boîtes) et à conserver entre +2°C et +8°C

Le Flacon de vaccin peut être manipulé dans des conditions d'éclairage indirectes.

Attention au risque de confusion entre les différents vaccins COVID-19 disponibles

FICHE PRATIQUE ENFANTS ≥ 12ans et ADULTES – DU FLACON A LA DOSE VACCINALE
Préparation et administration de COMIRNATY[®] monovalent 30µg/dose (Vaccin COVID 19 à ARNm Pfizer-BioNTech)
Indication en ANCIENNE ou présentation A DELIVER (souvent en plastique VIOLET)

Après décongélation (après la plateforme nationale ou les établissements + congruents) : à utiliser dans les 30 jours.
Se référer au document de disponibilité et à l'Étiquette pour le dosage, l'heure et le délai exacte de transfert du congélateur. NE PAS RECONGÉLER les flacons décongelés.

Mode opératoire (préparation extemporanée, dans le respect des règles d'asepsie)

Stockage : Réfrigérateur

Sortie du flacon du réfrigérateur

Dilution avant emploi

Préparation des doses individuelles de 0,2ml (en seringue)

Administration : 1 dose unique de 0,2ml (à 12 ans, 1 dose par semaine et à 18 ans 2 doses par semaine) pendant 4 semaines consécutives

Local adapté

2 flacons de suspension NON dilués (suspension blanc/bleu, vials)

2 flacons MULTI-DOSES de suspension DILUÉE (blanc/bleu, vials)

Préparation de 6 à 7 DOSES UNITAIRES VACCINALES NOMINATIVES de 0,2ml (suspension DILUÉE blanc/bleu, vials)

CF Modèles de STOCKAGE des vaccins COVID 19

En adéquation avec la planification du nombre de patients à vacciner (1 flacon pour 6 à 7 patients)

Sur étiquette du flacon de vacin : noter le numéro, l'heure et le lieu de dilution

Sur étiquette de la seringue : noter le numéro, l'heure et le lieu de dilution

Dans le Vaccin COVID + et dossier de patient : noter le numéro, l'heure et le lieu de dilution

Entre +2°C et +8°C et 10 sem après décongélation

Entre sortie du réfrigérateur et dilution : max 2h à température ambiante (5 +30°C)

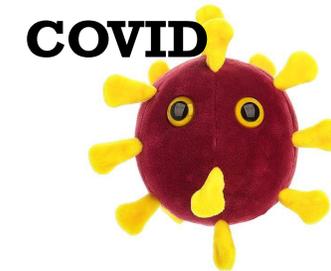
Dilution, préparation et administration à température ambiante +30°C

Après dilution, les flacons sont à utiliser dans les 6 heures et à conserver entre +2°C et +8°C

Après dilution, transport possible (flacons ou seringues individuels) : durée 24h, entre +2°C et +8°C, sans accéder les doses.

Le Flacon de vaccin peut être manipulé dans des conditions d'éclairage indirectes.

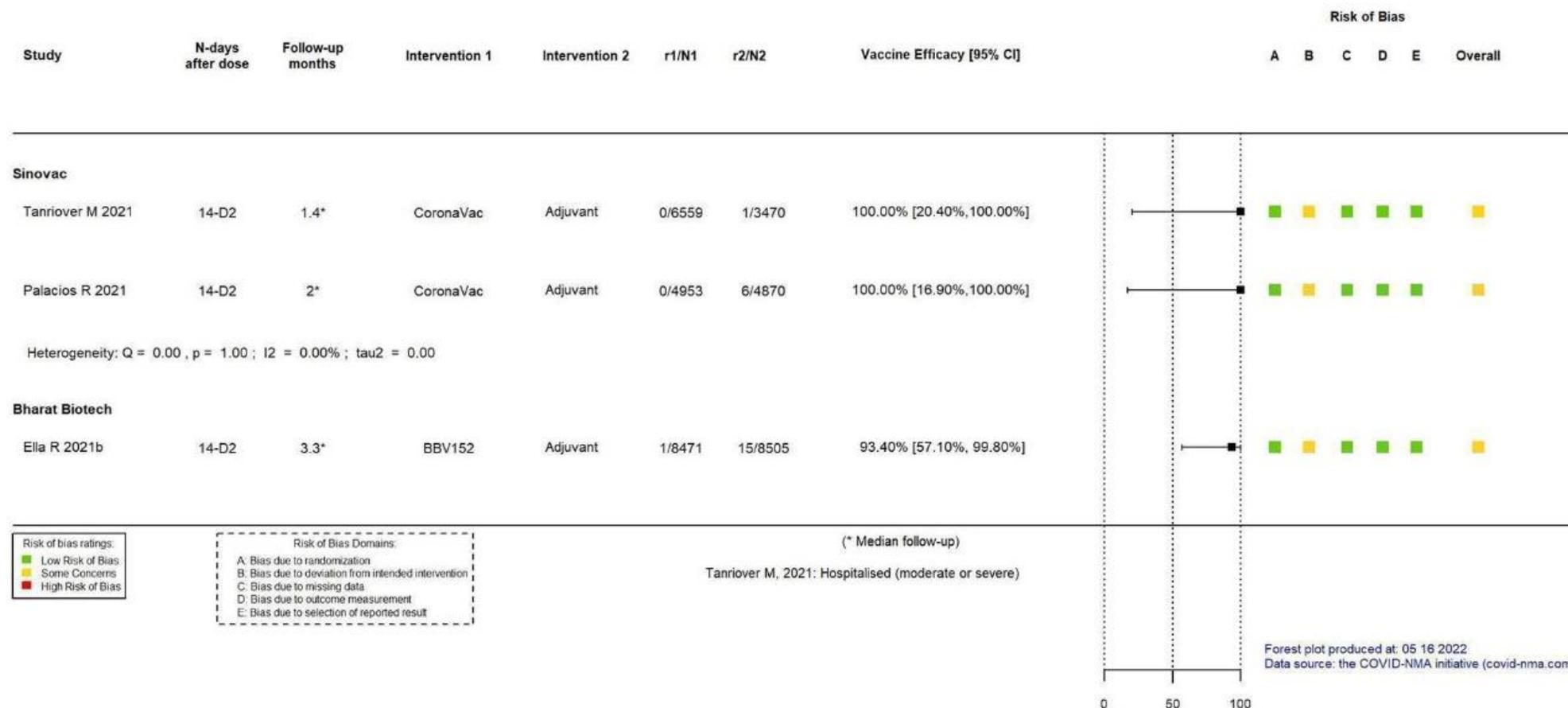
Attention au risque de confusion entre les différents vaccins COVID-19 disponibles



Vaccins COVID-19 : efficacité ?

Severe or critical COVID-19 after complete vaccination

Type: Inactivated virus





Pneumocoque : étude CAPITA

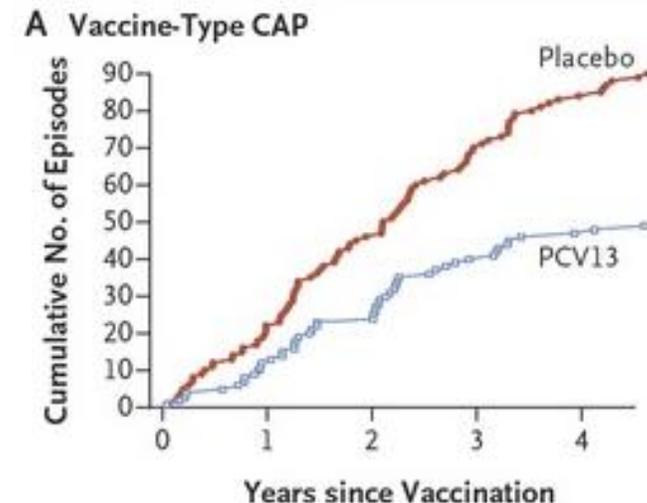
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

- **Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults**
 - NEJM 2017
 - RCT de grande ampleur (85 000 individus) montrant une réduction du risque de pneumonie liée à l'utilisation du PREVENAR 13 chez les > 65 ans
- **Modification des recommandations vaccinales par la suite avec inclusion du PREVENAR 13 même chez les non immunodéprimés**

ORIGINAL ARTICLE

Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

M.J.M. Bonten, S.M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault, C.H. van Werkhoven, A.M.M. van Deursen, E.A.M. Sanders, T.J.M. Verheij, M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Haftvani, H. Smith, T. Mellelieu, M.W. Pride, G. Crowther, B. Schmoele-Thoma, D.A. Scott, K.U. Jansen, R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E.A. Emini, W.C. Gruber, and D.E. Grobbee





Grippe saisonnière : arsenal disponible

	EFLUELDA® (Sanofi Pasteur Europe)	INFLUVAC TETRA® (Mylan Medical SAS)	VAXIGRIP TETRA® (Sanofi Pasteur Europe)
AMM et recommandations HAS	Adultes de plus de 60 ans (mais remboursement possible qu'à partir de <u>65 ans</u>)	Adultes et enfants de 6 mois et plus (mais remboursement possible qu'à partir de 3 ans), selon les recommandations vaccinales	Adultes et enfants de plus de 6 mois, selon les recommandations vaccinales
Association au rappel vaccinal COVID-19	Oui	Oui	Oui
Description	Quadrivalent – Inactivé à virion fragmenté quadrivalent <u>haute dose</u>	Quadrivalent – Inactivé à antigènes de surface	Quadrivalent – Inactivé à virion fragmenté
Administration	Intramusculaire (de préférence), mais sous-cutanée possible	Intramusculaire ou sous-cutanée profonde	Intramusculaire ou sous-cutanée
Prix	31,27 €	12,77 €	12,13 €

+ **FLUCELVAX TETRA (Seqirus)** : Premier vaccin grippal saisonnier produit sur culture cellulaire autorisé en Europe. Peut être utilisé en cas d'allergie à l'œuf ou aux aminosides. Autorisation de mise sur le marché européen délivrée le 12 décembre 2018.

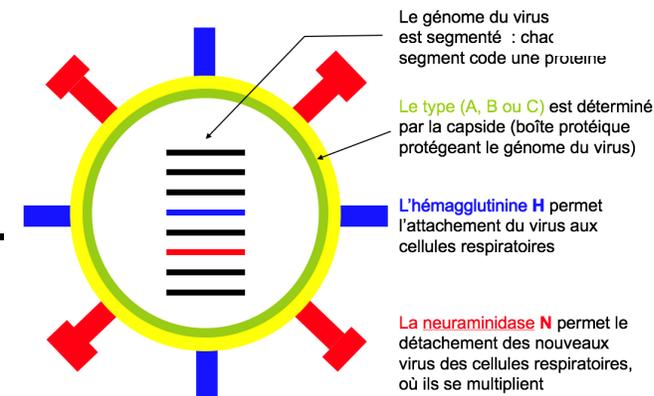
+ **FLUENZ TETRA (AstraZeneca)** : vaccin vivant atténué quadrivalent par voie nasale. Nouvelle recommandation de vaccination contre la grippe de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans en France (mais pas encore disponible)



Grippe saisonnière

Composition du vaccin lors de la saison 2022-2023 (selon les recommandations de l'OMS)

1. un virus de type **A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09** ;
2. **un virus de type A/Darwin/9/2021 (H3N2)** ;
3. **un virus de type B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria)** ;
4. un virus de type **B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata)**.



Nouvelles souches par rapport à la saison précédente

Description des cas graves de grippe admis en réanimation pendant la saison 2022-2023, en France métropolitaine (données au 18/03/2023)

Statut virologique	Effectif	%
A(H3N2)	81	8
A(H1N1)pdm09	31	3
A non sous-typé	636	66
B	127	13
Non typé	61	6
Co-infectés par 2 virus grippaux	2	<1
Co-infectés grippe/SARS-CoV-2	28	3

Effacité de l'immunité vaccinale et naturelle contre omicron ?

- Moindre neutralisation par les anticorps in vitro
- Moindre protection vis-à-vis des infections symptomatiques
- Mais une efficacité conservée vis-à-vis des formes sévères (importance de la dose de rappel +++)



Etat de l'art

- Vaccins disponibles :
 - PREVENAR 13
 - PNEUMOVAX
- Recommandations :
 - Vaccination généralisée des enfants
 - Vaccination des adultes selon FDR :
 - Immunodéprimés
 - Non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection invasive à pneumocoque

<i>VACCINATION DE L'ENFANT EN AGE PRESCOLAIRE</i>	A 2 mois	Pentavalent-1 + VPI + PCV1	- 1 ^{ère} injection de vaccin Pentavalent qui inclut le vaccin de l'hépatite B, le DTC (vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche) et le vaccin Hib (contre l'haemophilus type b) - 1 ^{ère} prise du vaccin contre la poliomyélite (injectable) - 1 ^{ère} prise du vaccin pneumococcique
	A 3 mois	Pentavalent-2 + VPI	- 2 ^{ème} prise du vaccin pentavalent - 2 ^{ème} prise du vaccin contre la poliomyélite (injectable)
	A 4 mois	PCV2	- 2 ^{ème} prise du vaccin pneumococcique
	A 6 mois	Pentavalent-3 + VPI	- 3 ^{ème} prise du vaccin pentavalent - 3 ^{ème} prise du vaccin contre la poliomyélite (injectable)
	A 11 mois	PCV3	3 ^{ème} prise du vaccin pneumococcique



Pneumocoque

- **Vaccins disponibles**
 - PREVENAR 13
 - PNEUMOVAX
- **Recommandations :**
 - Vaccination généralisée des enfants
 - Vaccination des adultes selon FDR :
 - Immunodéprimés
 - Maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection invasive à pneumocoque (insuffisance respiratoire, diabète, brèche ...)

2.1. Patients immunodéprimés

- patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures) ;
- patients atteints de déficits immunitaires héréditaires ;
- patients infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ;
- patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ;
- patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;
- patients greffés de cellules souches hématopoïétiques ;
- patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
- patients atteints de syndrome néphrotique.

2.2. Patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection invasive à pneumocoque

- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
- insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ; asthmes sévères sous traitement continu ;
- insuffisance rénale ;
- hépatopathies chroniques d'origine alcoolique ou non ;
- diabète non équilibré par le simple régime ;
- patients présentant une brèche ostéo-méningé ou candidats à des implants cochléaires.



Tuberculose

- Le BCG a fêté ses 100 ans
- Annonce en janvier 2023 par le directeur général de l'OMS (Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus) de la création d'un conseil d'accélération pour les vaccins anti-tuberculeux
- « An investment case for new tuberculosis vaccines », argumentaire d'investissement à l'appui d'un nouveau vaccin antituberculeux, en anglais

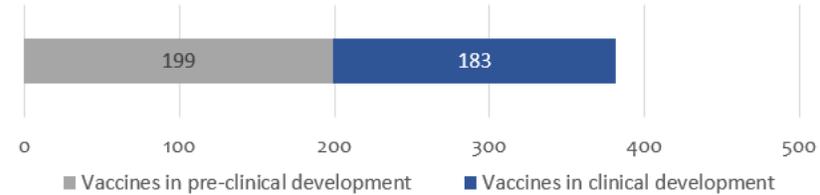


Vaccin nasal, le futur du vaccin COVID?

Summary Information on Vaccine Products in Clinical Development

1. - Number of vaccines in clinical development

2. - Number of vaccines in pre-clinical development

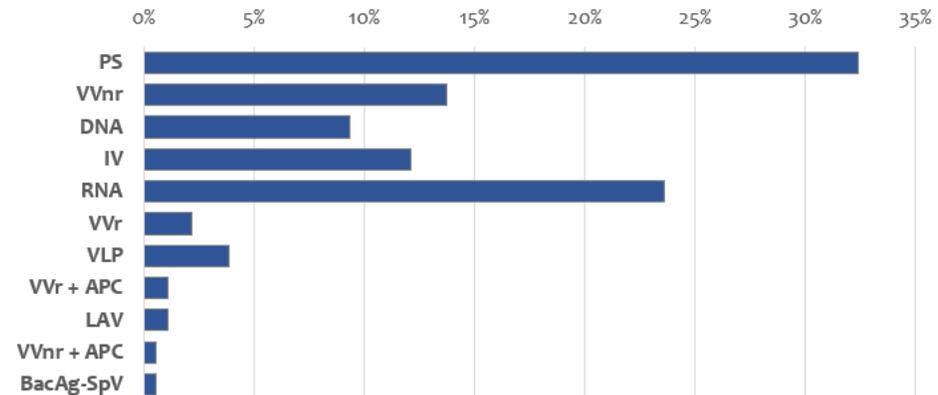


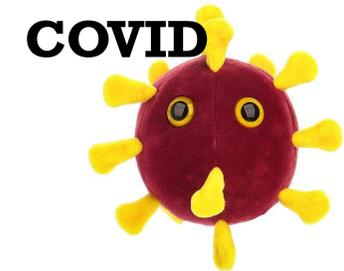
3. - Candidates in clinical phase

Filter Select phase of development (default is all)

Platform	Candidate vaccines (no. and %)
PS	Protein subunit 59 32%
VVnr	Viral Vector (non-replicating) 25 14%
DNA	DNA 17 9%
IV	Inactivated Virus 22 12%
RNA	RNA 43 24%
VVr	Viral Vector (replicating) 4 2%
VLP	Virus Like Particle 7 4%
VVr + APC	VVr + Antigen Presenting Cell 2 1%
LAV	Live Attenuated Virus 2 1%
VVnr + APC	VVnr + Antigen Presenting Cell 1 1%
BacAg-SpV	Bacterial antigen-spore expression vector 1 1%

183



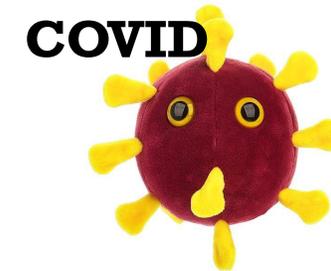


Vaccins COVID-19 : efficacité ?

Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia



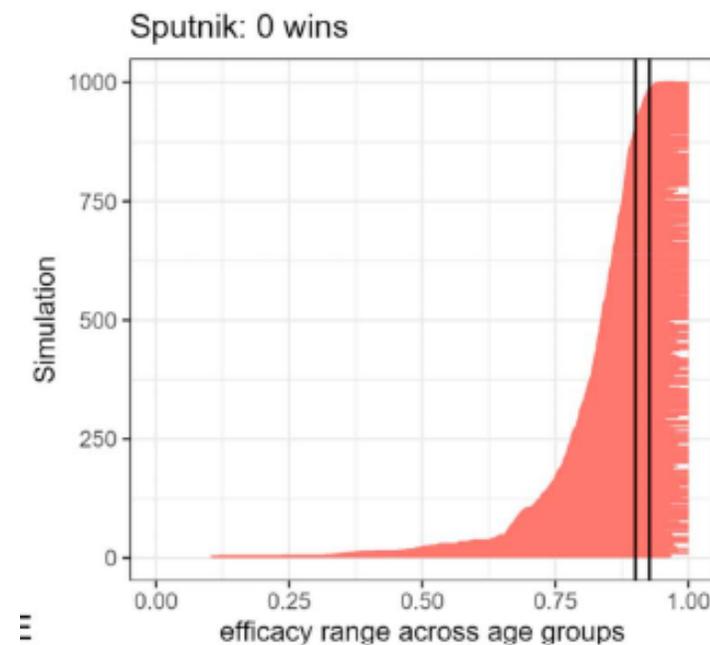
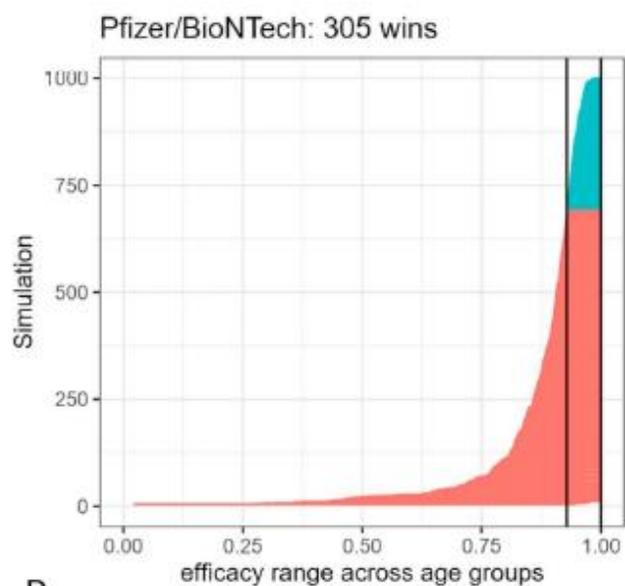
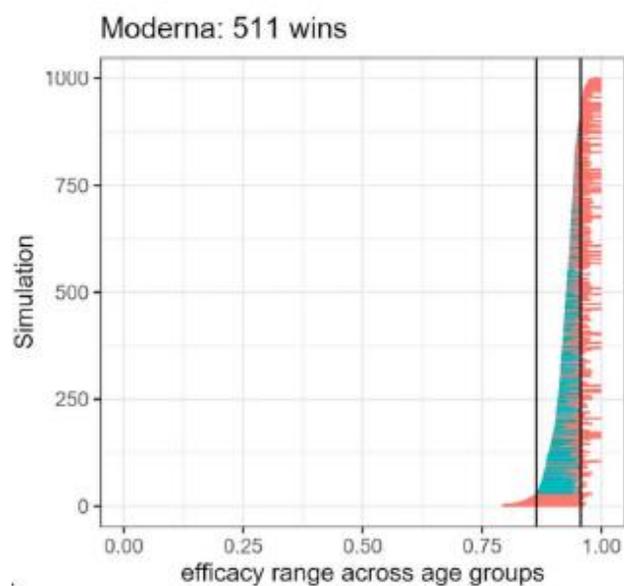
Denis Y Logunov, Inna V Dolzhikova*, Dmitry V Shcheblyakov, Amir I Tukhvatulin, Olga V Zubkova, Alina S Dzharullaeva, Anna V Kovyrshina, Nadezhda L Lubenets, Daria M Grousova, Alina S Erokhova, Andrei G Botikov, Fatima M Izhaeva, Olga Popova, Tatiana A Ozharovskaya, Ilias B Esmagambetov, Irina A Favorskaya, Denis I Zrelkin, Daria V Voronina, Dmitry N Shcherbinin, Alexander S Semikhin, Yana V Simakova, Elizaveta A Tokarskaya, Daria A Egorova, Maksim M Shmarov, Natalia A Nikitenko, Vladimir A Gushchin, Elena A Smolyarchuk, Sergey K Zyryanov, Sergei V Borisevich, Boris S Naroditsky, Alexander L Gintsburg, and the Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group†*



Vaccins COVID-19 : efficacité ?

Plausibility of Claimed Covid-19 Vaccine Efficacies by Age: A Simulation Study

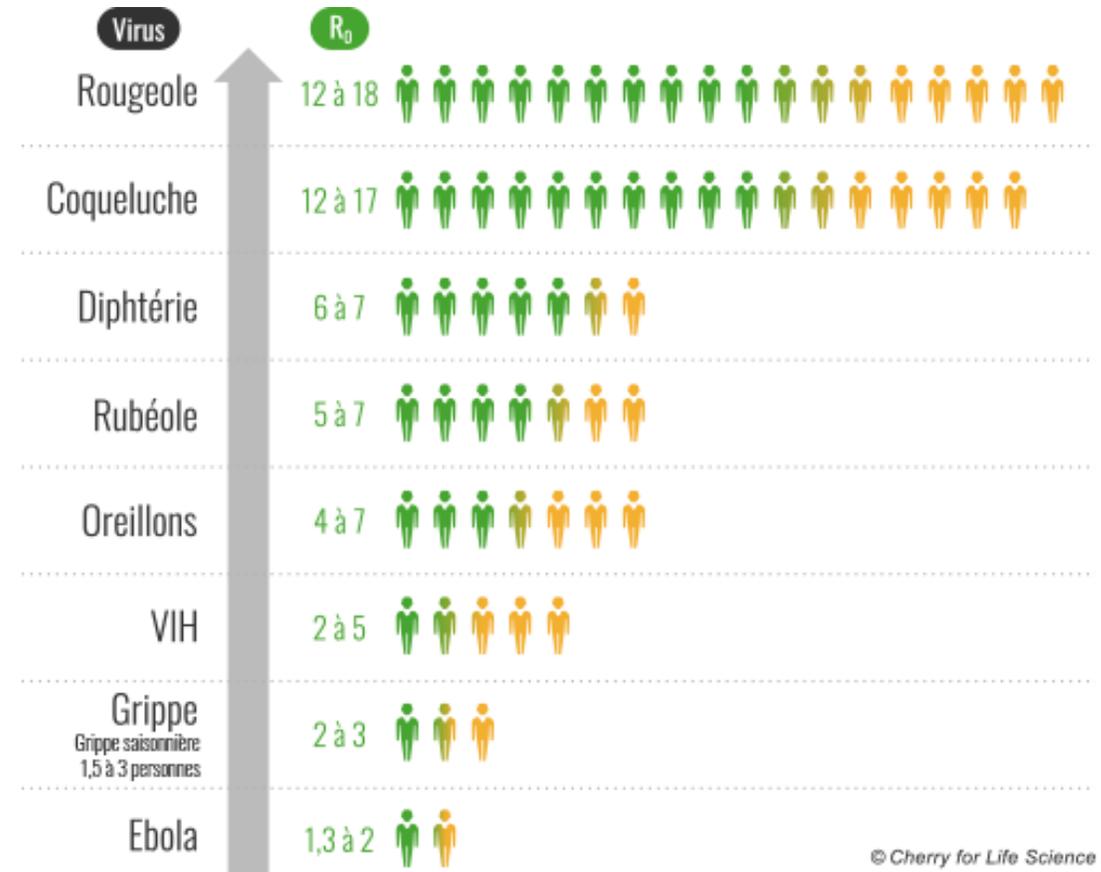
Kyle A. Sheldrick, MBBS,^{1*} Gideon Meyerowitz-Katz, MPH,² and Greg Tucker-Kellogg, PhD³





Rougeole

- Flambée de cas de rougeole dans le monde en 2019
- Epidémie de rougeole en Tunisie de janvier à avril 2019:
 - Premier cas : enfant hospitalisé à Sfax puis épidémie nosocomiale
 - 3141 cas suspects
 - Dont 909 confirmés microbiologiquement et 1236 cas secondaires
 - 30 décès
 - Régions les plus touchées : Kasserine (1274 cas) et Sfax (212 cas)
 - 31% de sujets > 15 ans et 28% < 1 an
- Epidémie rapidement endiguée grâce à une campagne de vaccination
 - Des cas contacts
 - De tous les nourrissons entre 6 et 11 mois



Plan

Pneumopathies à prévention vaccinale

- COVID-19
- Grippe
- Pneumocoque
- Haemophilus influenzae
- Coqueluche
- Rougeole

De nouveaux vaccins ?

- VRS
- Tuberculose

Implémentation : les défis humains

Respiratory
Respiratory route of infection

No approved vaccine

RSV

100–150,000 deaths p.a.
33 million infections p.a.



Suboptimal vaccine coverage

Mycobacterium tuberculosis

1.5 million deaths p.a.
10 million infections p.a.



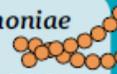
SARS-CoV-2

>2.6 million deaths p.a.
>115 million infections p.a.



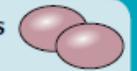
Streptococcus pneumoniae

1.2 million deaths p.a.
>190 million infections p.a.



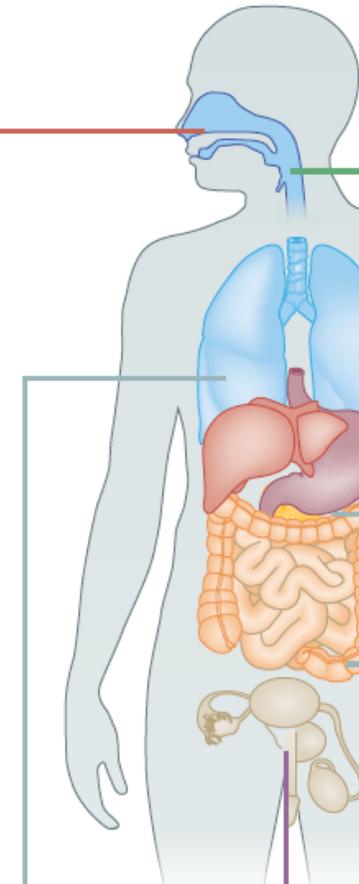
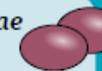
Bordetella pertussis

160,000 deaths p.a.
>24 million infections



Haemophilus influenzae

48,000 deaths p.a.
>40 million infections p.a.





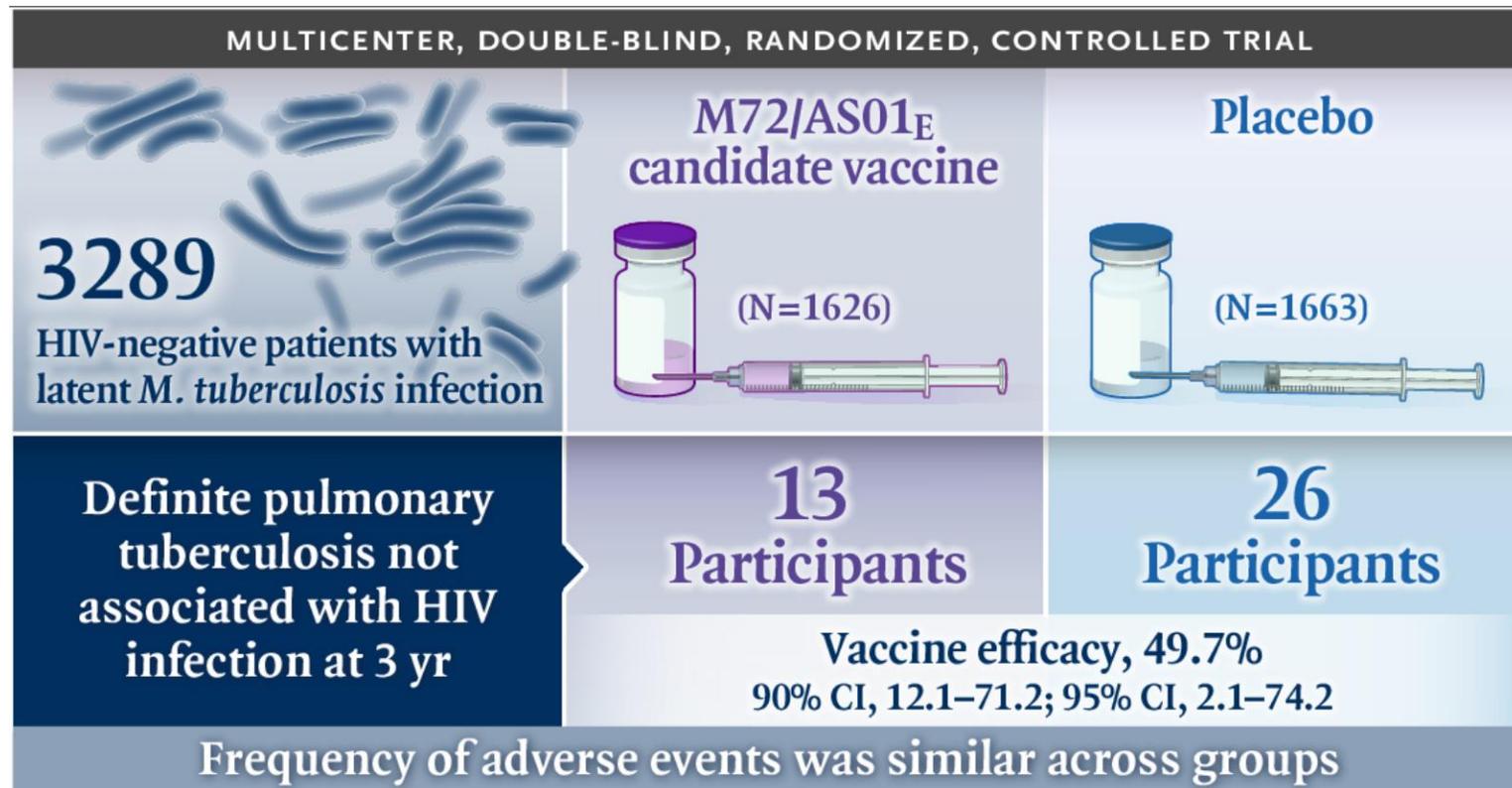
M72/AS01E : un candidat prometteur

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
N Engl J Med 2019; 381: 2429-2439

ORIGINAL ARTICLE

Final Analysis of a Trial of M72/AS01_E Vaccine to Prevent Tuberculosis

D.R. Tait, M. Hatherill, O. Van Der Meeren, A.M. Ginsberg, E. Van Brakel, B. Salaun, T.J. Scriba, E.J. Akite, H.M. Ayles, A. Bollaerts, M.-A. Demoitié, A. Diacon, T.G. Evans, P. Gillard, E. Hellström, J.C. Innes, M. Lempicki, M. Malahleha, N. Martinson, D. Mesia Vela, M. Muyoyeta, V. Nduba, T.G. Pascal, M. Tameris, F. Thienemann, R.J. Wilkinson, and F. Roman



Protective immunity of SARS-CoV-2 infection and vaccines against medically attended symptomatic omicron BA.4, BA.5, and XBB reinfections in Singapore: a national cohort study



Celine Y Tan, Calvin J Chiew, Denette Pang, Vernon J Lee, Benjamin Ong, David Chien Lye, Kelvin Bryan Tan

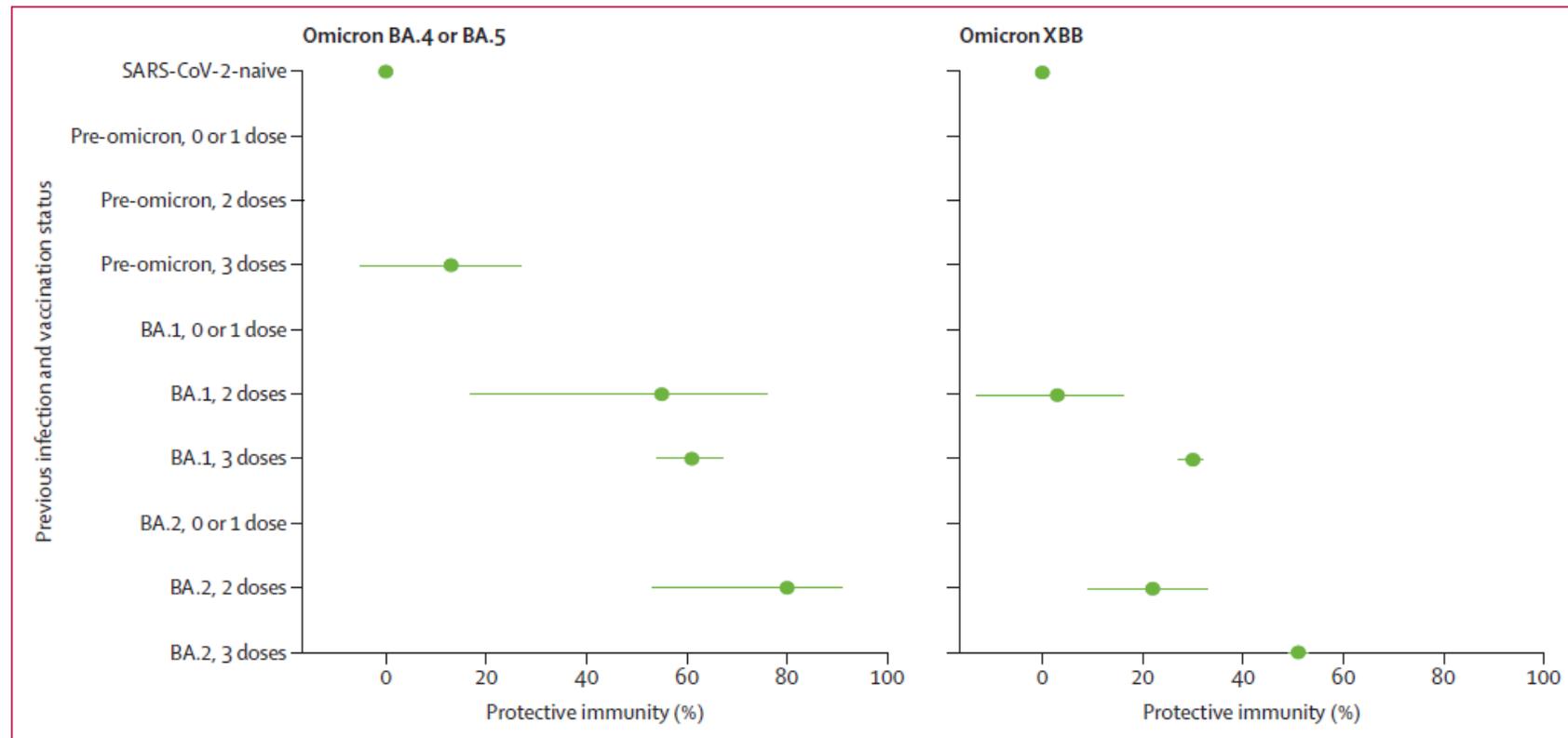
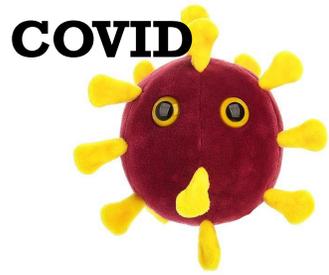


Figure 1: Protective immunity from previous infection and vaccination against medically attended, symptomatic omicron BA.4, BA.5, and XBB reinfection. Error bars are 95% CIs. Protective immunity is adjusted for age, sex, ethnicity, housing type, calendar date, vaccination status of SARS-CoV-2-naive group, days since last vaccine dose, and days since previous infection. Negative protective immunity estimates are not presented.



Stratégie vaccinale : que dit l'OMS ?

- Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization : meeting in March 2023
- **Vaccins bivalents** : à intégrer dans les recommandations, même pour la primo-vaccination
- **Stratégie vaccinale** différente selon 3 groupes de priorité
 - **Groupe à priorité élevée** (*personnes âgées, comorbidités très à risque, immunodépression, femmes enceintes et personnels de santé*): administration d'une dose de rappel 6 à 12 mois après la dernière dose
 - **Groupe à priorité moyenne** (*adultes en bonne santé ou enfants/ados avec comorbidités*) : primovaccination et première dose de rappel, rappels supplémentaires non recommandés en routine
 - **Groupe à priorité faible** : primo-vaccination et rappel à envisager selon le contexte local (burden, coût efficacité, autres priorités de santé etc)





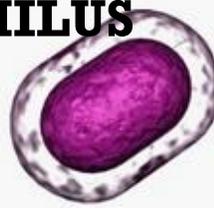
Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe

Mathieu Uhart^a, Hélène Bricout^b, Emilie Clay^c, and Nathalie Largeton^a

- Evaluation sur 10 saisons (2002-2013)   partir des données épidémiologiques (Allemagne, Angleterre, Espagne, Italie, France), en fonction de différents niveaux d'efficacité
- Le vaccin quadrivalent (en comparaison au vaccin trivalent) aurait permis d'éviter :
 - 1,03 million de cas, 453 000 consultations, 672 000 jours de travail perdus, 24 000 hospitalisations et 10 000 décès
 - 77 millions à d'hospitalisations, 15 de consultations, 150 d'arrêt de travail



HAEMOPHILUS



Haemophilus influenzae de type b

- Souches capsulées ou non : baisse drastique des infections invasives à Hib depuis l'introduction du vaccin dans les années 90
- Actuellement grande majorité des infections liés aux souches non-typables
- Vaccination des NRS (vaccin hexa- ou pentavalent, schéma 2-4-11 mois)
 - Attention chez les enfants vivant avec le VIH : une dose supplémentaire à 3 mois
- Quels adultes vacciner ?
 - Splénectomisés (adultes non vaccinés : 1 dose)
 - Greffés de moelle osseuse (idem enfant à débiter à 6 mois post-greffe)

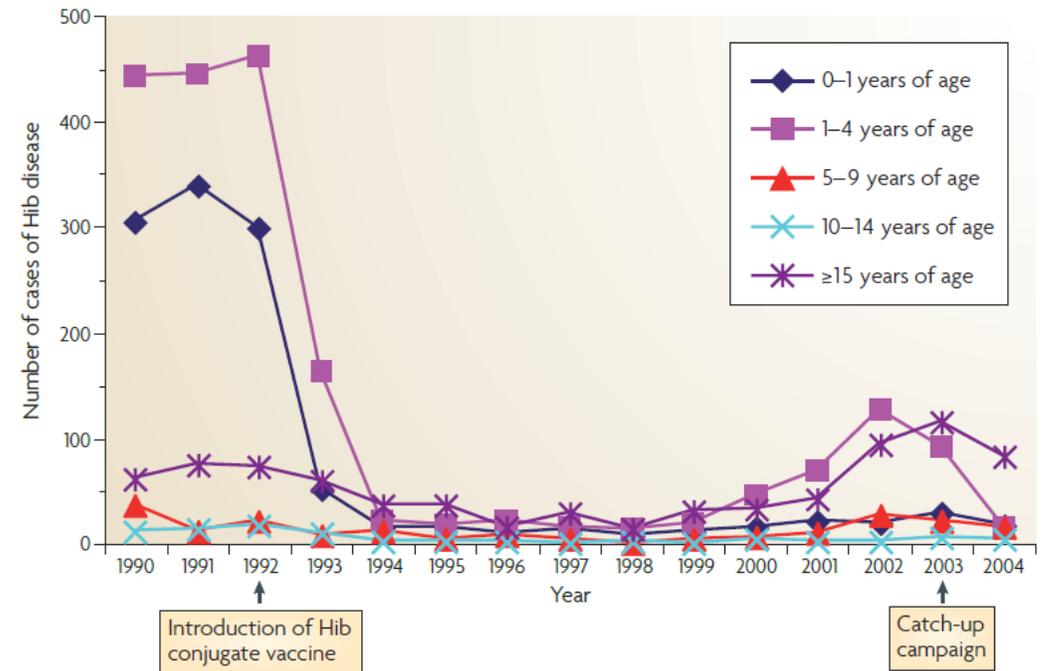
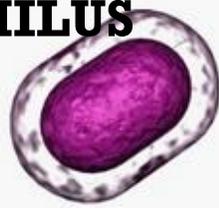


Figure 2 | Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease in England and Wales from 1990 to 2004 by age group. (adapted from publicly available data, see the [Health Protection Agency](#))



Haemophilus influenzae de type b

- Souches capsulées ou non : baisse drastique des infections invasives à Hib depuis l'introduction du vaccin dans les années 90
- Actuellement grande majorité des infections liés aux souches non-typables
- Vaccination des NRS (vaccin hexa- ou pentavalent, schéma 2-4-11 mois)
 - Attention chez les enfants vivant avec le VIH : une dose supplémentaire à 3 mois
- Quels adultes vacciner ?
 - Splénectomisés (adultes non vaccinés : 1 dose)
 - Greffés de moelle osseuse (idem enfant à débiter à 6 mois post-greffe)

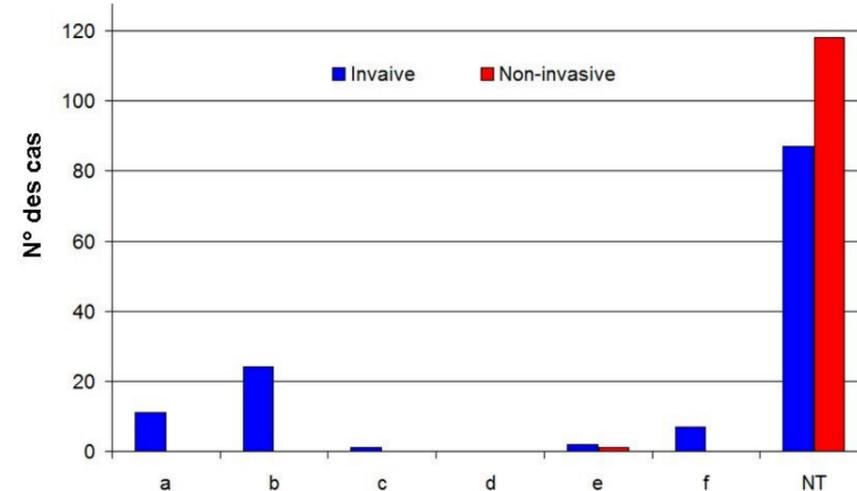


Figure 7. Distribution des sérotypes des souches de Hi responsables d'infections invasives en France (en bleu : nombre d'isolats cliniques confirmés par culture et/ou PCR). Les souches non invasives sont montrées en rouge.



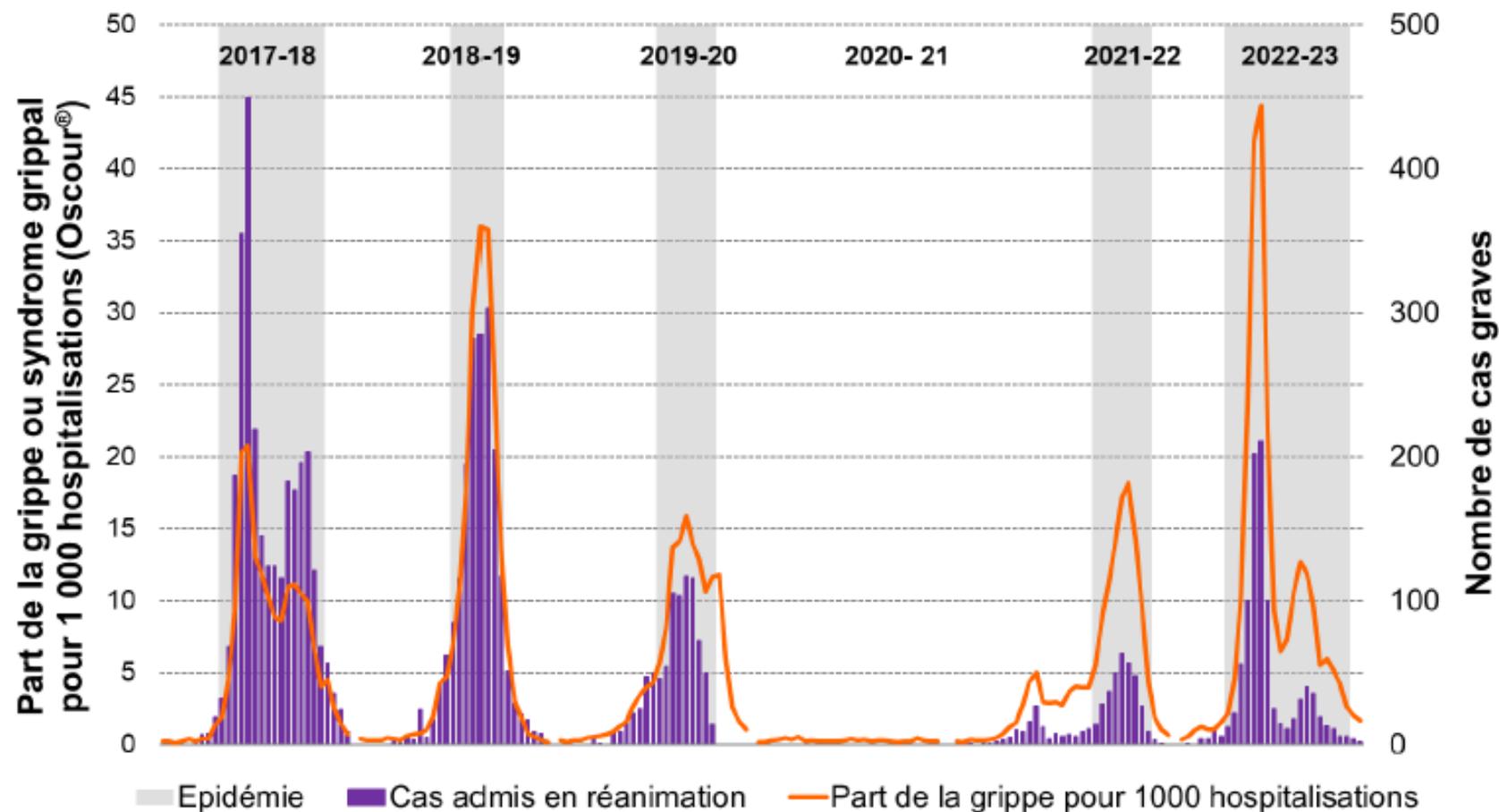
Rougeole

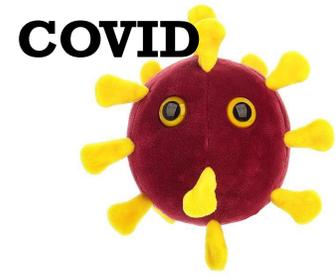
A 12 mois	RR-1 HVA	-1 ^{ère} prise du vaccin combiné contre la rubéole -vaccin contre l'hépatite virale A
A 18 mois	DTC4 + VPO + RR-2	- Rappel par les vaccins DTC - Rappel par le vaccin contre la poliomyélite (oral) - Rappel par le vaccin contre la rougeole et la rubéole

- Le R0 très élevée de cette maladie exige un taux de couverture vaccinale $> 95\%$ pour éviter des épidémies
- Vaccins disponibles :
 - Vivants !
 - Plusieurs valences : bivalents en Tunisie (RR), trivalents en France (ROR)
- Vaccination
 - Nourrissons : 12+ 18 mois (possible hors AMM dès 6 mois en contexte épidémique sur recommandations de l'OMS)
 - Rattrapage chez l'adulte : toute personne née depuis 1980 doit avoir reçu deux doses du vaccin ROR, quelque soit ses antécédents vis-à-vis des trois maladies
 - Attention CI pendant la grossesse



Epidémies saisonnières





Tolérance : les troubles du cycle menstruel

- Des données en vie réelle rassurantes :
 - Un allongement de la durée du cycle de moins d'un jour sur le cycle menstruel post-vaccinal suivi d'un retour à la normale

bmjmedicine



Association between menstrual cycle length and covid-19 vaccination: global, retrospective cohort study of prospectively collected data

Alison Edelman ,¹ Emily R Boniface,¹ Victoria Male,² Sharon T Cameron,³ Eleonora Benhar,⁴ Leo Han,¹ Kristen A Matteson,⁵ Agathe Van Lamsweerde,⁴ Jack T Pearson,⁴ Blair G Darney¹

- Pas d'association entre la vaccination et les modifications du cycle dans une enquête en ligne sur 5000 femmes anglaises, mais avec un ATCD de vaccination COVID

Article

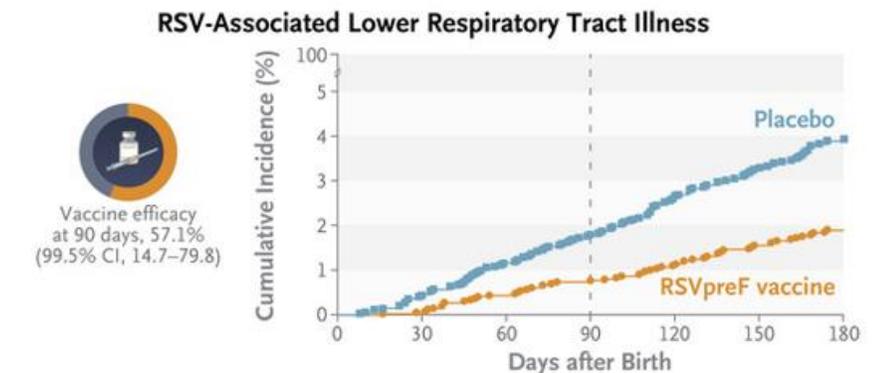
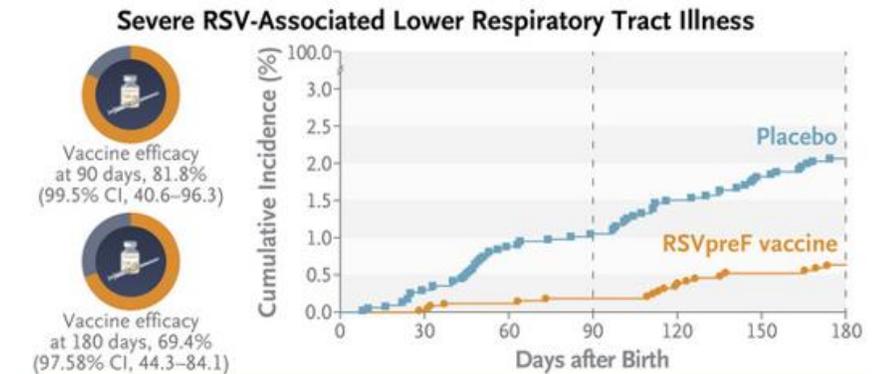
A retrospective case-control study on menstrual cycle changes following COVID-19 vaccination and disease

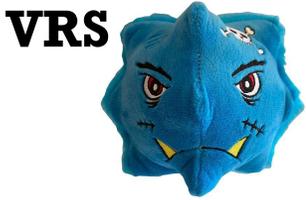
Alexandra Alvergne,^{1,2,8,9,*} Gabriella Kountourides,^{2,8} M. Austin Argentieri,^{2,3} Lisa Agyen,⁴ Natalie Rogers,⁴ Dawn Knight,⁴ Gemma C. Sharp,^{5,6} Jacqueline A. Maybin,⁷ and Zuzanna Olszewska^{2,8}



Vaccins VRS dans le pipeline : RSVpreF

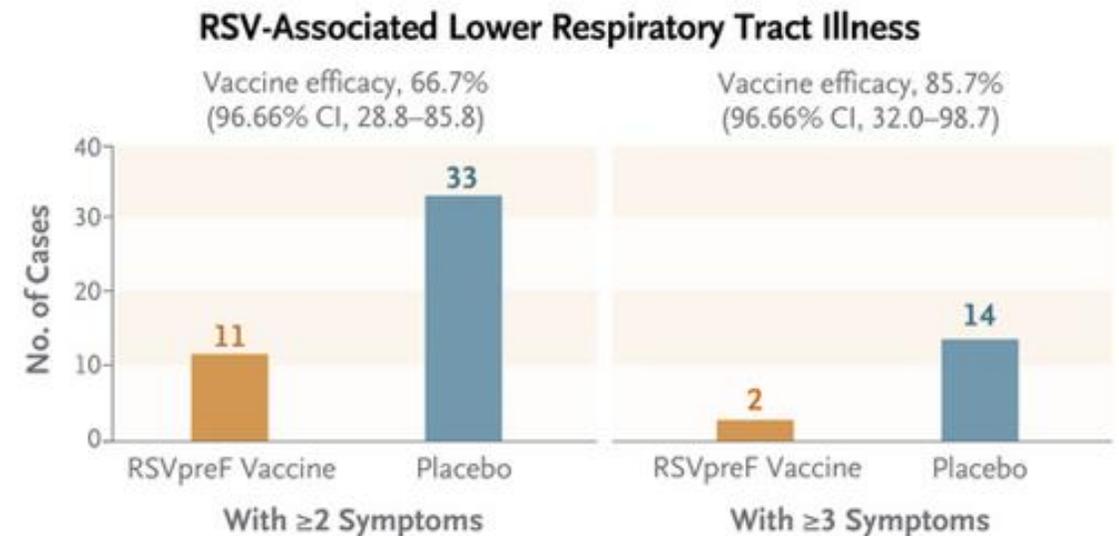
- Vaccin protéique Pfizer
 - Essai MATISSE (**MAT**ernal **I**mmunization **S**tudy for **S**afety and **E**fficacy)
 - > 7000 femmes enceintes.
 - RSVpreF contre placebo pendant la fin du 2e trimestre ou T3
 - Efficacité démontrée pour l'un des deux critères de jugements principaux (diminution du taux de pneumopathie sévère de 81.8% (CI: 40.6%, 96.3%) dans les premiers 90 jours de vie mais pas pour les pneumopathies toute gravité
 - Essai RENOIR (**R**SV vaccine **E**fficacy study **i**n **O**lder adults **I**mmunized against **R**SV disease, en cours)





Vaccins VRS dans le pipeline : RSVpreF

- Vaccin protéique Pfizer
 - Essai MATISSE (**MAT**ernal **I**mmunization **S**tudy for **S**afety and **E**fficacy)
 - Essai RENOIR (**RSV** vaccine **E**fficacy study i**N**older adults **I**mmunized against **RSV** disease, en cours) pour le sujets > 60 ans
 - > 30,000 sujets, efficacité sur la survenu d'infections à VRS avec 2 ou 3 symptômes lors de la saison épidémique suivante
 - Efficacité vaccinale de 66% ou 86% selon le nb de symptômes considérés





Vaccins VRS dans le pipeline

- Vaccin sous-unitaire protéique GSK
- Vaccin sous-unitaire protéique Pfizer
- Vaccin ARNm Moderna :
 - ConquerRSV
 - multivalent SARS-CoV-2 + grippe + VRS

