

Séance commune Académie des sciences et Académie nationale de médecine

## **Les vaccinations du futur**

**Mardi 3 avril 2012  
à l'Institut de France  
23 quai de Conti, Paris 6e**

- 14h00 – 14h15** *Accueil*
- 14h15 – 14h30** **Ouverture du Colloque**  
**Raymond Ardaillou**, Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine  
**Jean-François Bach**, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences  
**Hommage à Pierre Tiollais**  
**Raymond Ardaillou**, Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine
- 14h30-15h00** **Introduction : Demandes, espoirs et inquiétudes non avérées**  
**Jean-François Bach**, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences
- 15h00-15h25** **Les espoirs et les difficultés du vaccin contre le SIDA**  
**Patrice Debré**, CHU Pitié Salpêtrière, Paris
- 15h25-15h35** **Discussion**
- 15h35-16h10** **Les premiers vaccins anti-parasitaires**  
**Marcel Tanner**, Swiss Tropical & Public Health Institute, Basel, Switzerland
- 16h10-16h20** **Discussion**
- 16h20-16h45** **Les progrès de la vaccination contre les cancers**  
**Laurence Zitvogel**, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- 16h45-16h55** **Discussion**
- 16h55-17h30** **Conclusion et discussion générale**  
**Pierre Bégué**, Membre de l'Académie nationale de médecine, Paris

## Hommage à Pierre Tiollais

par **Raymond Ardaillou**, Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine

---

En ouverture de cette réunion consacrée aux vaccins, nos deux académies ont décidé de rendre hommage à Pierre Tiollais qui est l'exemple même du médecin chercheur dont les recherches en laboratoire ont abouti à sauver la vie de millions de personnes par la mise au point d'un vaccin efficace contre l'hépatite B.

Né en 1934 à Rennes et restant très attaché à sa Bretagne natale, il termina ses études de médecine à Paris, réussit le concours de l'internat des hôpitaux de Paris en 1961 et choisit la biochimie, discipline en pleine expansion avec la naissance de la biologie moléculaire. Il passa 6 ans à l'Hôpital St Louis à l'Institut des maladies du sang qu'avait créé Jean Bernard, puis rejoignit l'Institut Pasteur en 1973 où il travaille toujours.

Son principal succès pour lequel il est mondialement connu est d'avoir cloné, puis séquencé le génome du virus de l'hépatite B et, enfin, obtenu les antigènes viraux ouvrant ainsi la voie à la production à grande échelle de vaccins utilisés à travers le monde et qui ont permis de faire reculer notablement la prévalence de l'hépatite B.

L'hépatite B constitue un problème de santé publique d'importance mondiale, la maladie pouvant conduire à la cirrhose et au cancer du foie. Aussi était-il essentiel d'avoir à sa disposition un vaccin efficace. C'est ce qu'a réussi Pierre Tiollais. Son œuvre est un parfait exemple de « médecine translationnelle », c'est-à-dire transférant des résultats de laboratoire vers une application clinique. Il a abouti à la production du vaccin après plusieurs étapes. La première a été de cloner en 1978 le génome du virus dans *E. coli* et de déterminer en 1979 sa séquence nucléotidique complète en collaboration avec Francis Galibert. Comme le virus ne se propage pas spontanément en culture cellulaire, Pierre Tiollais et son groupe ont choisi d'exprimer le génome dans des cellules ovariennes de hamster chinois dites CHO transfectées avec l'ADN viral cloné. Après intégration de l'ADN viral contenant les gènes des antigènes S et pre-S, les cultures cellulaires ont synthétisé des particules de 22 nm non infectieuses. Ces particules identiques aux enveloppes virales vides présentes dans le sérum des porteurs chroniques sont fortement immunogènes. Elles ont été la base à partir de laquelle le premier vaccin recombinant humain au monde a été obtenu et produit par plusieurs firmes pharmaceutiques. Le brevet déposé en 1980 par Pierre Tiollais a été la source, pour l'Institut Pasteur, de redevances importantes. Depuis le lancement du vaccin, près de 550 millions de personnes l'ont reçu. Son efficacité a été largement prouvée. Nous en donnerons comme exemple la diminution de 10 à 2% des porteurs chroniques chez les enfants en Chine. Pierre Tiollais a également prouvé le rôle du virus dans le développement du cancer du foie. En effet, il a montré la présence de

séquences du virus de l'hépatite B intégrées dans le génome des hépatocytes de l'hépatocarcinome humain et, dans le modèle expérimental de la marmotte, l'intégration de séquences virales à proximité des oncogènes c-myc et N-myc. Ces observations chez la Marmotte et chez l'Homme démontrent que le virus agit comme mutagène d'insertion en activant l'expression de l'oncogène adjacent.

Pierre Tiollais a accumulé les distinctions. Il est de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des sciences, de la Chinese Academy of Engineering, Docteur Honoris causa de l'université d'Uppsala, professeur honoraire de l'Institut de biochimie de Shanghai, membre de la Chinese Academy of Sciences et membre de l'EMBO (« European molecular biology organization »).

Ce bref aperçu de la carrière de Pierre Tiollais justifie amplement l'hommage qui lui est rendu aujourd'hui. A titre plus personnel, je voudrais ajouter que depuis que j'ai appris à le connaître j'apprécie sa gentillesse et sa disponibilité.

Raymond Ardaillou

## **Les espoirs et les difficultés du vaccin contre le SIDA**

par **Patrice Debré**, CHU Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, INSERM U-945

---

La prévention vaccinale contre le VIH devrait occuper une place privilégiée parmi les méthodes aujourd'hui proposées (préservatif, circoncision, microbicides, traitement post exposition etc...) pour lutter contre la propagation de l'épidémie. Cependant, malgré les efforts déployés depuis plus de trente ans, il n'y a toujours pas aujourd'hui de vaccin disponible, même si de récents résultats apportent quelques espoirs sur sa faisabilité.

Nous présenterons les échecs, résultats et challenges des tentatives effectués dans ce cadre. Les premiers efforts ont porté sur des travaux destinés à accroître l'immunogénicité et la sécurité de candidats vaccins potentiels, et sur l'utilisation de vecteurs divers (virus dérivés de la vaccine, rougeole, adénovirus, injection de DNA avec ou sans IL-2, lipopeptides).

Dès 1987 on débuté des essais cliniques qui ont accompagné 3 stratégies successives :

- l'induction d'anticorps potentiellement neutralisants contre la gp120 (1987-1995),
- l'induction de CTL à partir de 1995 (vecteurs CanaryPox notamment),
- depuis 2000 différents types de stratégies de types « prime boost » pour induire des anticorps et CTL et/ou pour utiliser comme immunogènes des protéines de régulation (TAT, NEF).

Plus récemment l'attention s'est à nouveau portée sur la production d'anticorps neutralisants à large spectre.

Jusqu'en 2007 les tentatives n'ont pas eu d'effets ni permis, par conséquent, de définir les corrélats de protection. Le polymorphisme de l'hôte, la variabilité du virus et ses possibilités d'évasion, le fait que le VIH infecte et désarme le système immunitaire, et l'établissement précoce d'un réservoir, sont autant de facteurs limitatifs à la mise au point d'un possible vaccin.

Cependant, après ces multiples échecs, plusieurs séries de résultats, plus récents, laissent entrevoir la possibilité éventuelle d'une prévention vaccinale. Bien que modeste (31% de protection) un vaccin essayé en Thaïlande (vecteur CanaryPox, Boost par gp120) montre pour la première fois chez l'homme que ce mode d'intervention peut prévenir l'infection.

D'autres résultats obtenus par expérimentation chez les primates non humains ou liés à la caractérisation plus récente d'anticorps neutralisants à large spectre ouvrent de nouvelles pistes expérimentales. A celles-ci, nous ajouterons les travaux de notre groupe qui apportent des preuves de concept qu'un vaccin thérapeutique dirigé contre l'épitope pathogène de la gp41 peut inhiber le déficit immunitaire (lymphopénie CD4, apoptose, inflammation, activation) sans neutraliser la réplication virale.

Ainsi, plus que jamais, la recherche vaccinale doit être menée dans toutes ses dimensions (adjuvants, vecteurs, immunogènes capable de stimuler les deux bras de la réponse immunitaire spécifique, nouvelles voies d'injection) à travers de nouvelles expérimentations et essais cliniques. Le vaccin reste en effet la méthode de choix pour prévenir l'extension de l'épidémie et venir en appui aux traitements chimiothérapeutique aujourd'hui disponibles.

## **Les premiers vaccins anti-parasitaires**

par **Marcel Tanner**, Institut Tropical et de Santé Publique Suisse, Bâle, Suisse

---

Les parasitoses constituent toujours une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde, particulièrement dans les pays en voie de développement. La malaria est l'une des grandes endémies actuelles, avec le SIDA et la tuberculose, et cause une perte annuelle de 45 millions d'années de vie corrigées du facteur invalidité (AVCI). D'autres maladies parasitaires négligées, telles que la schistosomiase, les vers intestinaux, la leishmaniose ou la maladie du sommeil (trypanosomiase), causent ensemble une perte annuelle de 45 millions d'AVCI. Des moyens de lutte contre ces affections existent (par exemple le diagnostic suivi d'un traitement médicamenteux) et sont actuellement appliqués dans le cadre d'une lutte intégrée permettant de réduire leur transmission et leur impact de santé publique de manière substantielle. D'autres pays, notamment les plus pauvres et avec un système de santé moins développé, n'ont vu que peu de progrès dans ce domaine.

Les vaccins ne représentent pas une solution magique à ces problèmes, mais ils permettront sans doute une avancée significative dans le contrôle et même l'élimination de maladies dans le cadre d'une lutte intégrée (Alonso et al. 2011). L'histoire du développement de vaccins anti-parasitaires est longue, et elle a mené au développement d'une série de vaccins pour les animaux domestiques. Par contre, aucun vaccin anti-parasitaire destiné à la santé publique humaine n'a complété à ce jour toutes les étapes de développement et de mise en œuvre (Crampton & Vanniasinkam 2007). Des progrès importants ont été enregistrés pour la leishmaniose. Les progrès les plus significatifs ont été atteints pour la schistosomiase (Balloul et al. 1987, Capron et al. 2005) et la malaria (RTS S/CTP 2011)

Notre présentation donnera un aperçu de ces développements cliniques et discutera de manière plus générale les défis posés par le développement de vaccins anti-parasitaires. L'exemple du développement du vaccin le plus avancé contre la malaria à ce jour, RTS,S/AS, sera présenté en incluant le design et les premiers résultats de la grande étude multi-centrique de phase III rendus publics à la fin 2011.

Cette brève histoire du développement vaccinal dans le domaine des maladies parasitaires nous montre comment les nouveaux outils moléculaires, ainsi qu'une meilleure compréhension de l'épidémiologie de ces maladies, ont permis des avancées significatives. Sans aucun doute,

l'utilisation de vaccins dans la lutte intégrée et l'élimination de maladies parasitaires deviendra une réalité dans les décennies à venir.

**Bibliographie :**

Alonso PL, Brown G, Arevalo-Herrera M, Binka F, Chitnis C, Collins F, Doumbo OK, Greenwood B, Hall BF, Levine MM, Mendis K, Newman RD, Plowe CV, Rodriguez MH, Sinden R, Slutsker L & Tanner M (2011) A research agenda to underpin malaria eradication. *PLoS Med* 8, e1000406.

Balloul JM., Sondermeyer P., Dreyer D., Capron M., Gryzch JM., Pierce RJ., Carvallo D., Lecoq JP., and Capron A. (1987) Molecular cloning of a protective antigen against schistosomiasis. *Nature*, 326 : 149-153.

Capron A., Riveau G., Capron M., AND Trottein F. (2005) Schistosomes : the road from host parasite interactions to vaccines in clinical trials. *Trends Parasitol.*, 21:143-149.

Crampton A., Vanniasinkam T. (2007) Parasite vaccines: the new generation. *Infection, Genetics and Evolution* 7, 664-673.

The RTS S/AS01 (2011) First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in african children. *N Engl J Med* 365, 1863-1875.

## **Vaccination antitumorale en 2012 : État des lieux**

par **Laurence Zitvogel**, PU-PH Paris XI, INSERM et Institut Gustave Roussy.

---

Les avancées dans le domaine de l'immunothérapie des cancers ont été majeures ces cinq dernières années. Le concept d'immunothérapie du cancer repose sur la capacité de l'individu porteur d'une tumeur primitive à développer une réponse immunitaire protectrice et spécifique contre les métastases (et/ou la rechute) de ce cancer primitif.

Cette vision remonte à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, lorsque William B. Coley observa la disparition de tumeurs après injection intratumorale de produits bactériens. Depuis, ce concept s'est cristallisé autour de démonstrations expérimentales d'induction d'immunité antitumorale par des stratégies variées (résumées pendant le séminaire), par les associations épidémiologiques entre prise de médicaments immunosuppresseurs et apparition de cancers viraux ou non chez les patients transplantés rénaux ou hépatiques, par l'identification d'antigènes tumoraux et de leurs lymphocytes spécifiques, l'accumulation massive de ces derniers au sein des tumeurs étant souvent corrélée à un meilleur pronostic.

L'immunothérapie des cancers suscite un vif intérêt depuis 2011 avec des investissements massifs de grandes industries pharmaceutiques dans la vaccination par protéines (antigènes de tumeurs) adjuvantisées et l'obtention de Prix Nobel à leur effigie. De nombreuses petites compagnies de biotechnologies ont réussi à amener leurs produits en Phase III. La FDA a donc approuvé les cellules dendritiques comme traitement du cancer prostatique métastatique hormonorésistant et l'anticorps anti-CTLA4 comme traitement de référence du mélanome métastatique. L'avenir des cellules dendritiques repose sur leur ciblage in vivo chez le patient par des anticorps reconnaissant spécifiquement certains de leurs récepteurs, couplés à des antigènes tumoraux et à des adjuvants. Des essais cliniques sont en Phase III pour démontrer l'immunogénicité de cette nouvelle stratégie et son efficacité antitumorale. Ces technologies de vaccination devront de toute évidence être aussi couplées aux anticorps anti-CTLA4 et/ou anti-PD1/PDL-1 qui relancent l'activation des lymphocytes T. Le domaine d'application reste handicapé par le manque d'accès aux adjuvants, propriété des industriels (ligands des récepteurs Toll ou agonistes de récepteurs de costimulation tels que anti-CD40, anti-CD27, anti-4-1BB) qui restent prudents quant à octroyer des licences d'exploitation au monde académique. Pour l'heure, les combinaisons entre chimiothérapies vaccinales et immunothérapies spécifiques sont à la une des préoccupations académiques et industrielles. Enfin, les protagonistes du transfert adoptif passif de lymphocytes T activés oeuvrent de façon coordonnée pour lancer des études de Phase III randomisées dans le mélanome métastatique. Nous anticipons que la prochaine décennie intégrera

irrévocablement l'immunothérapie dans les lignes d'options thérapeutiques contre le cancer, qu'il soit un mélanome, un cancer de la prostate, du sein, de l'ovaire ou du poumon.