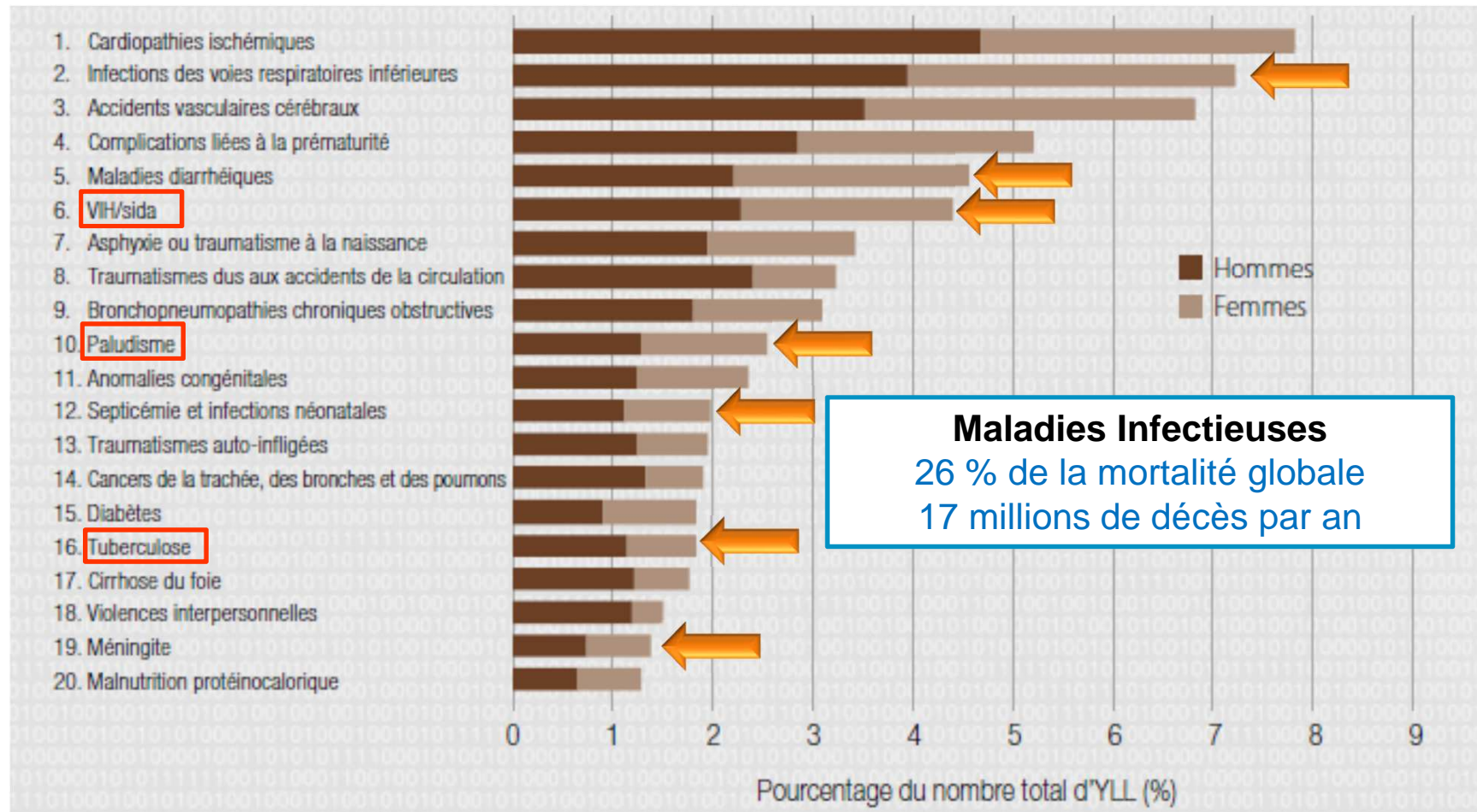




Impact des Maladies Infectieuses

Statistiques sanitaires mondiales 2014

20 Premières causes de décès prématuré

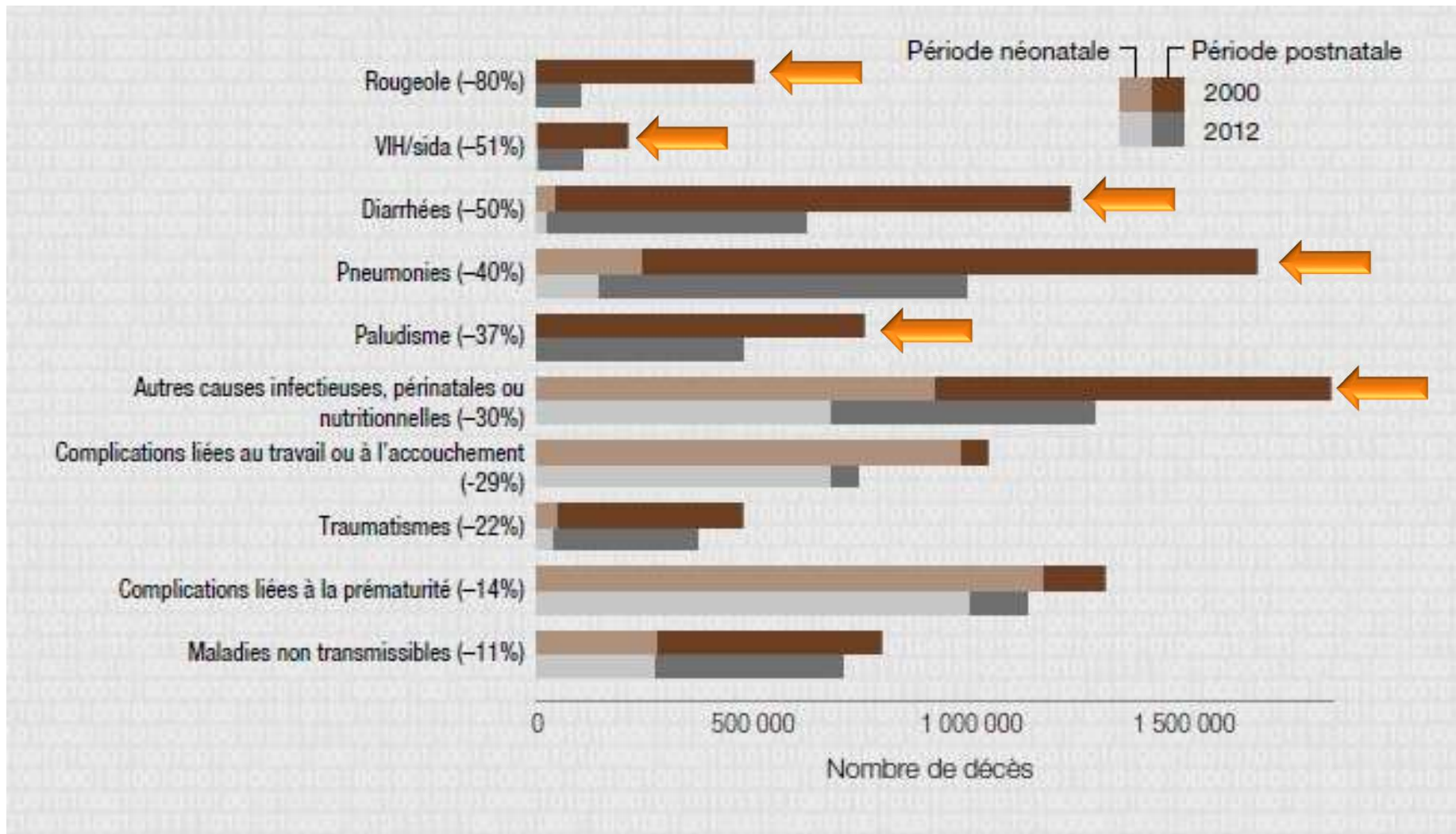




Impact des Maladies Infectieuses

Statistiques sanitaires mondiales 2014

Principales causes de décès chez les moins de 5 ans



Vaccins & Maladies infectieuses



OMS :

« Vaccination saves around **2 to 3 millions** lives per year »

Sources:

* JAMA. 2007;298(18):2155-2163

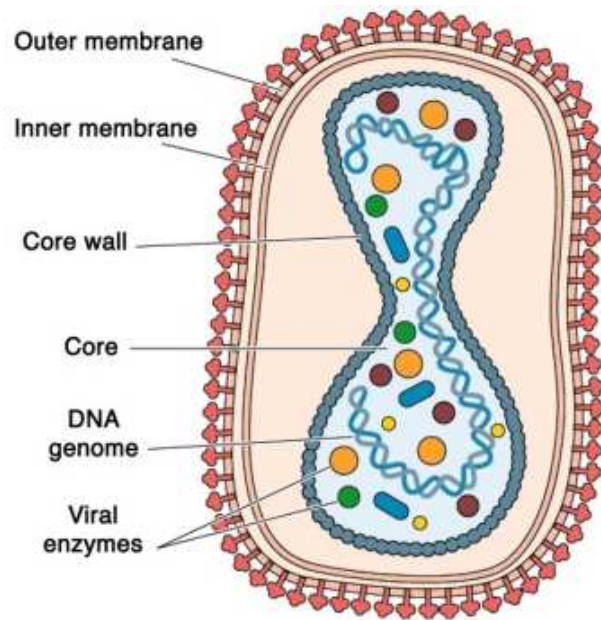
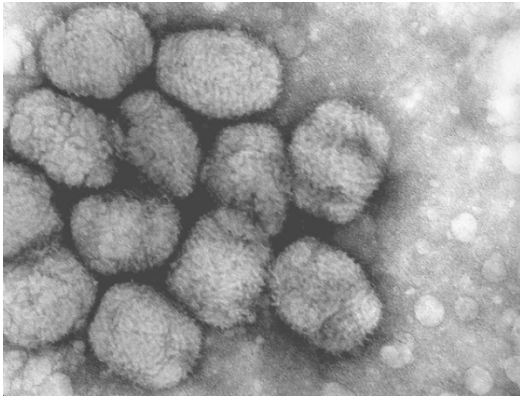
† CDC. MMWR August 15, 2014;63(32):702-715. (MMWR 2013 final data)

§ *Haemophilus influenzae* type b (Hib) <5 years of age. An additional 10 cases of Hib are estimated to have occurred among the 185 reports of Hi (<5 years of age) with unknown serotype.

Comparison of 20th Century Annual Morbidity & Current Morbidity

Disease	20 th Century Annual Morbidity*	2013 Reported Cases [†]	% Decrease
Smallpox	29,005	0	100%
Diphtheria	21,053	0	100%
Pertussis	200,752	28,639	86%
Tetanus	580	26	96%
Polio (paralytic)	16,316	1	>99%
Measles	530,217	187	>99%
Mumps	162,344	584	>99%
Rubella	47,745	9	>99%
CRS	152	1	99%
<i>Haemophilus influenzae</i>	20,000 (est.)	31 [§]	>99%

Variole -26 octobre 1977- Dernier cas naturel à Merca en Somalie



Mémoire immunitaire et vaccins

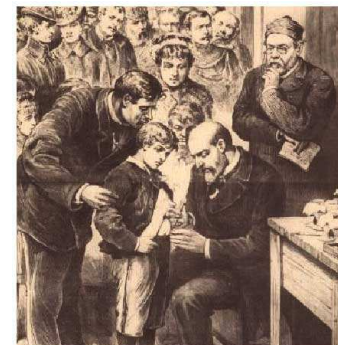
- **Thucydide (430 AJC) :** « La peste n'attaque jamais deux fois le même homme (...) »



ὕπο του πολλοῦ κακοῦ νικῶμενοι. (6) Ἐπὶ πλέον δ' ὁμοῦ οἱ διαπεφευγότες τὸν τε θνήσκοντα καὶ τὸν πονούμενον ἔκτιζοντο διὰ τὸ προειδέναι τε καὶ αὐτοὶ ἤδη ἐν τῷ θάραλλέῳ εἶναι· δις γὰρ τὸν αὐτόν, ὥστε καὶ κτείνειν, οὐκ ἐπελάμβανεν. Καὶ ἐμακαρίζοντό τε ὑπὸ τῶν ἄλλων, καὶ αὐτοὶ τῷ παραγρῆμα περιχαρεῖ καὶ ἐς τὸν ἔπειτα χρόνον ἐλπίδος τι εἶχον κούφης μὴδ' ἂν ὑπ' ἄλλου νοσήματός ποτε εἴτι διαφραγῆμαι.

- **Ludwig Panum :** « Parmi les personnes âgées qui habitaient les îles Féroé et qui avaient eu la rougeole en 1781, aucune n'avait contracté la maladie une seconde fois »

- **Pratique de la “variolisation” en Chine (16ème siècle) :**
Induction d'une immunité chez les individus sains par :
Inoculation de petite dose de matière infectée
Reniffler de la poudre de lésions
Porter les habits d'un individu infecté



Louis Pasteur vaccinant Joseph Meister contre la rage, le 6 juin 1885

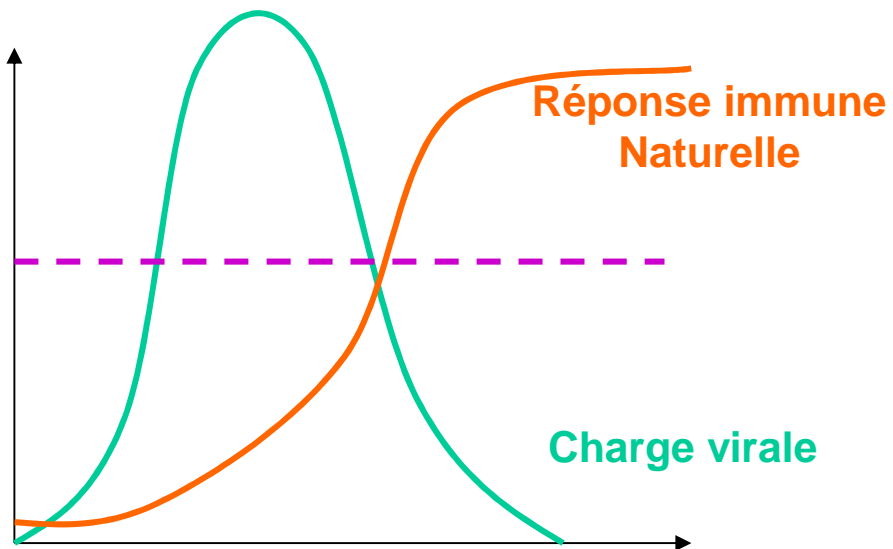
- **Edward Jenner (1796) :**
Première démonstration scientifique de l'efficacité de la vaccination
Les individus au contact des vaches infectées par la vaccine sont protégés de la variole
- **Louis Pasteur (1885) :**
Vaccination contre la rage

La mémoire induite par les vaccins

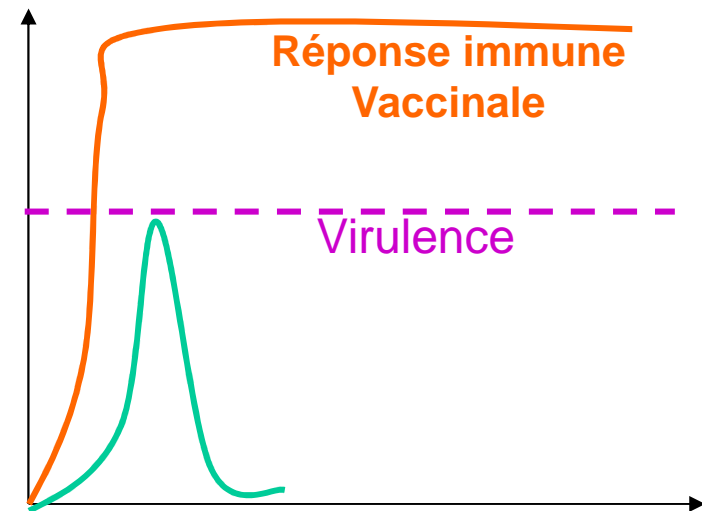
Infections spontanément résolutive

Exemples: La grippe, La Fièvre Jaune

Individu non vacciné



Individu vacciné



Protection induite par les vaccins

■ Stérilisante

- Bloque la pénétration du pathogène dans l'organisme
- Rôle des anticorps?

■ Prévention de la maladie







- Ne bloque pas la pénétration du pathogène
- Majorité des vaccins?

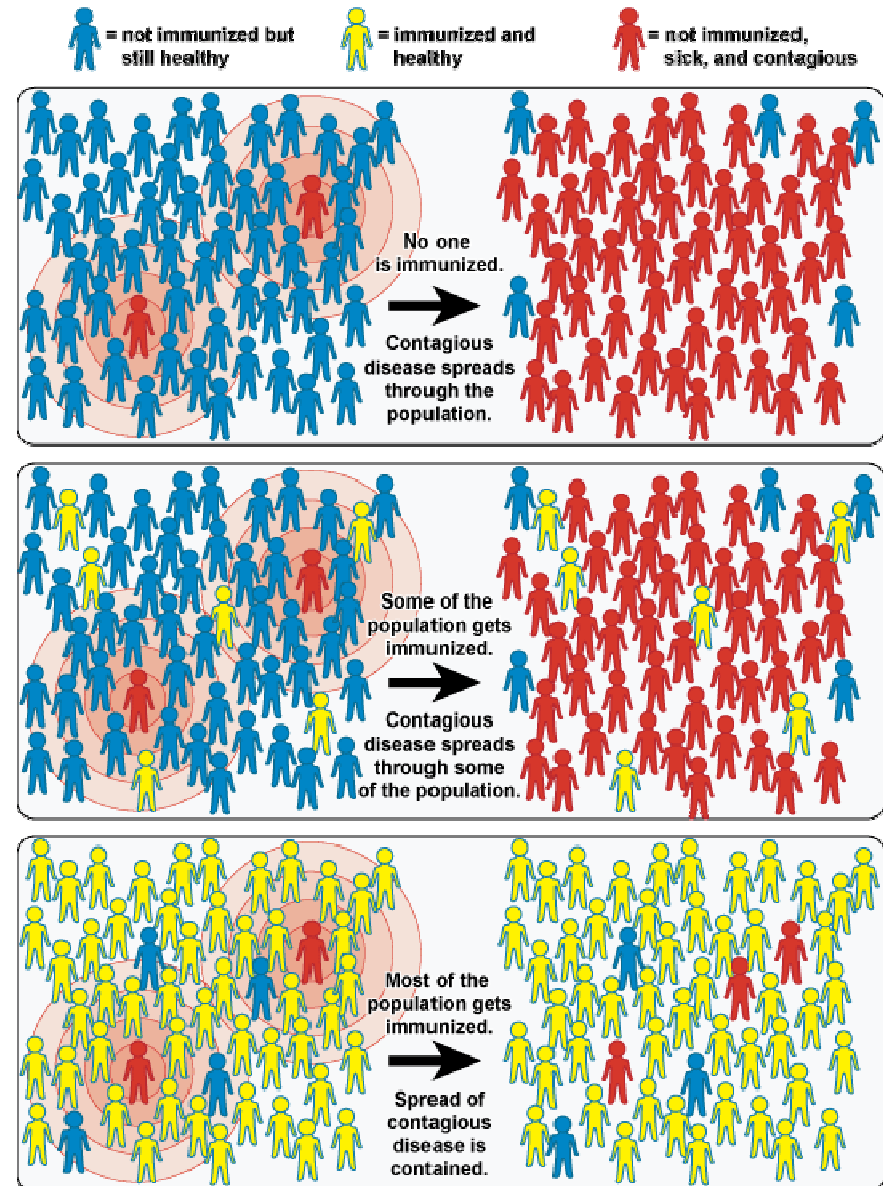
■ Inhibition des toxines

- Diphtérie, Coqueluche, Tétanos
- N'impacte pas ou peu la dissémination du pathogène

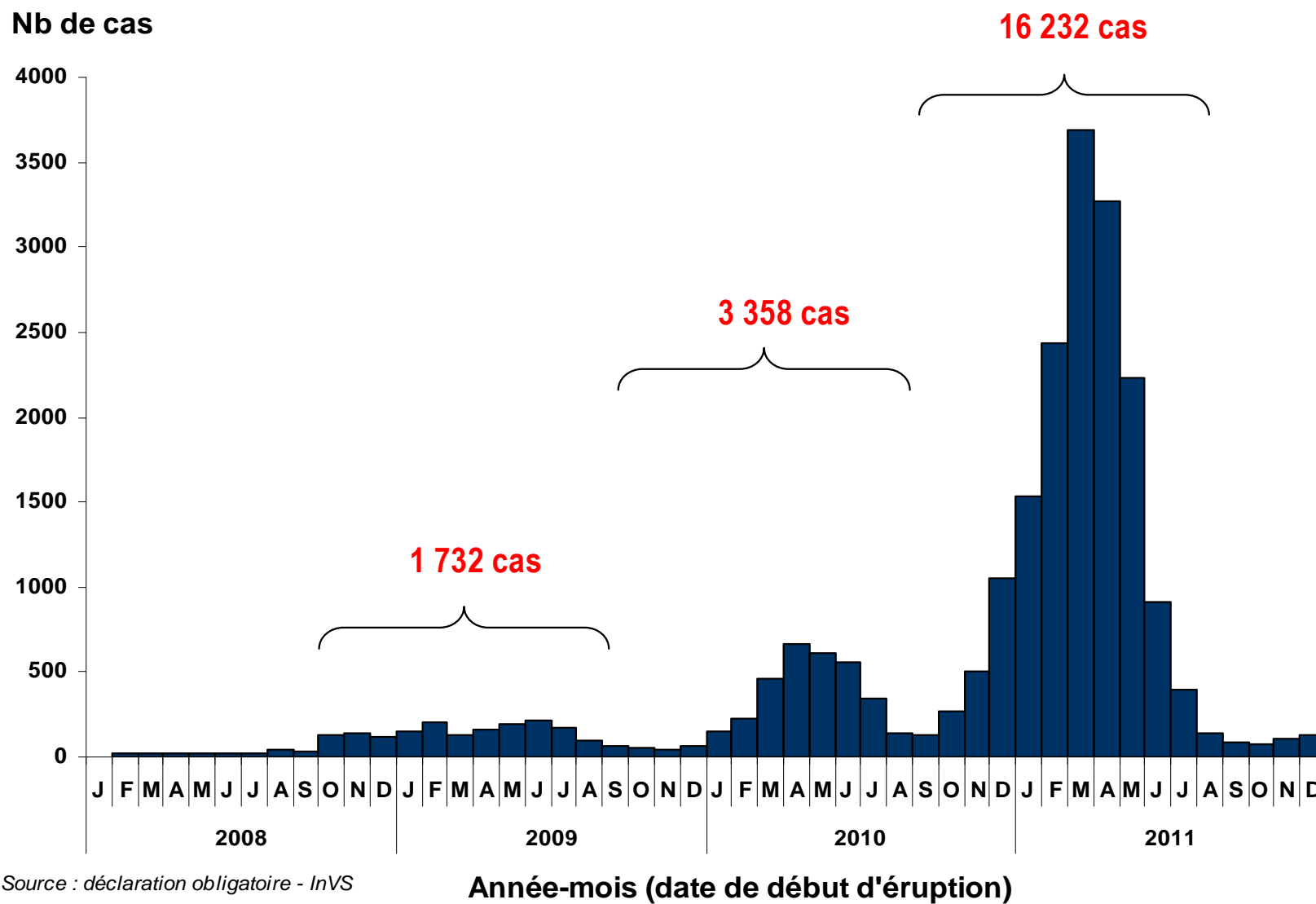
De la protection individuelle à la protection de groupe

Impact de la couverture vaccinale

-  Intervention préventive
"Mieux vaut prévenir que guérir"
- 
 -  Bénéfices directs pour l'individu
 -  Protection contre la maladie, ses complications et ses séquelles
 -  Bénéfices sanitaires, économiques et sociaux
-  Immunité de groupe
En diminuant le nombre d'individus susceptibles à l'infection, la vaccination limite la circulation du pathogène



Cas de rougeole par mois - Déclaration obligatoire - France Janvier 2008 – Décembre 2011

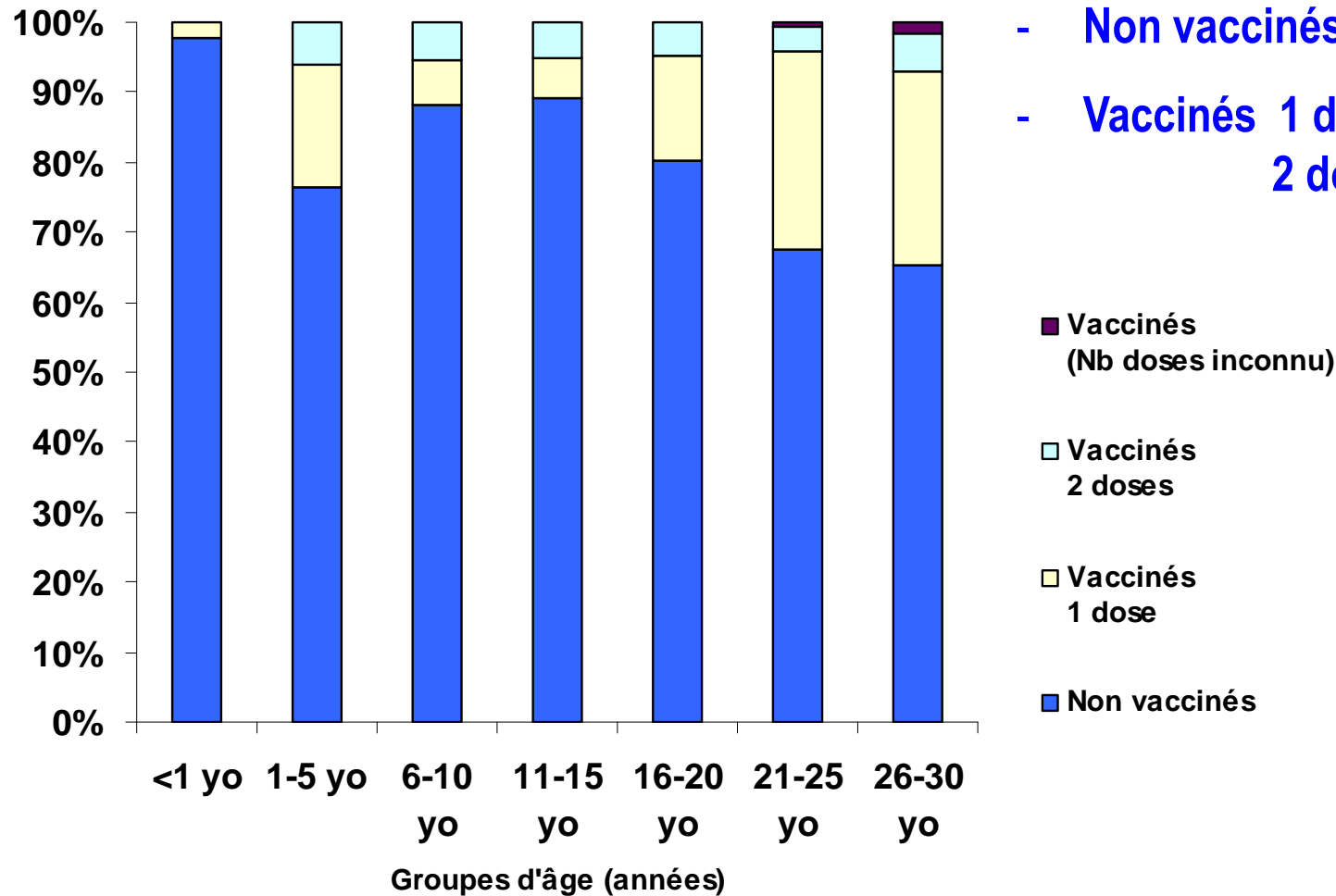


Source : déclaration obligatoire - InVS

Statut vaccinal des cas de rougeole selon les groupes d'âge en France Janvier 2008 - Décembre 2011

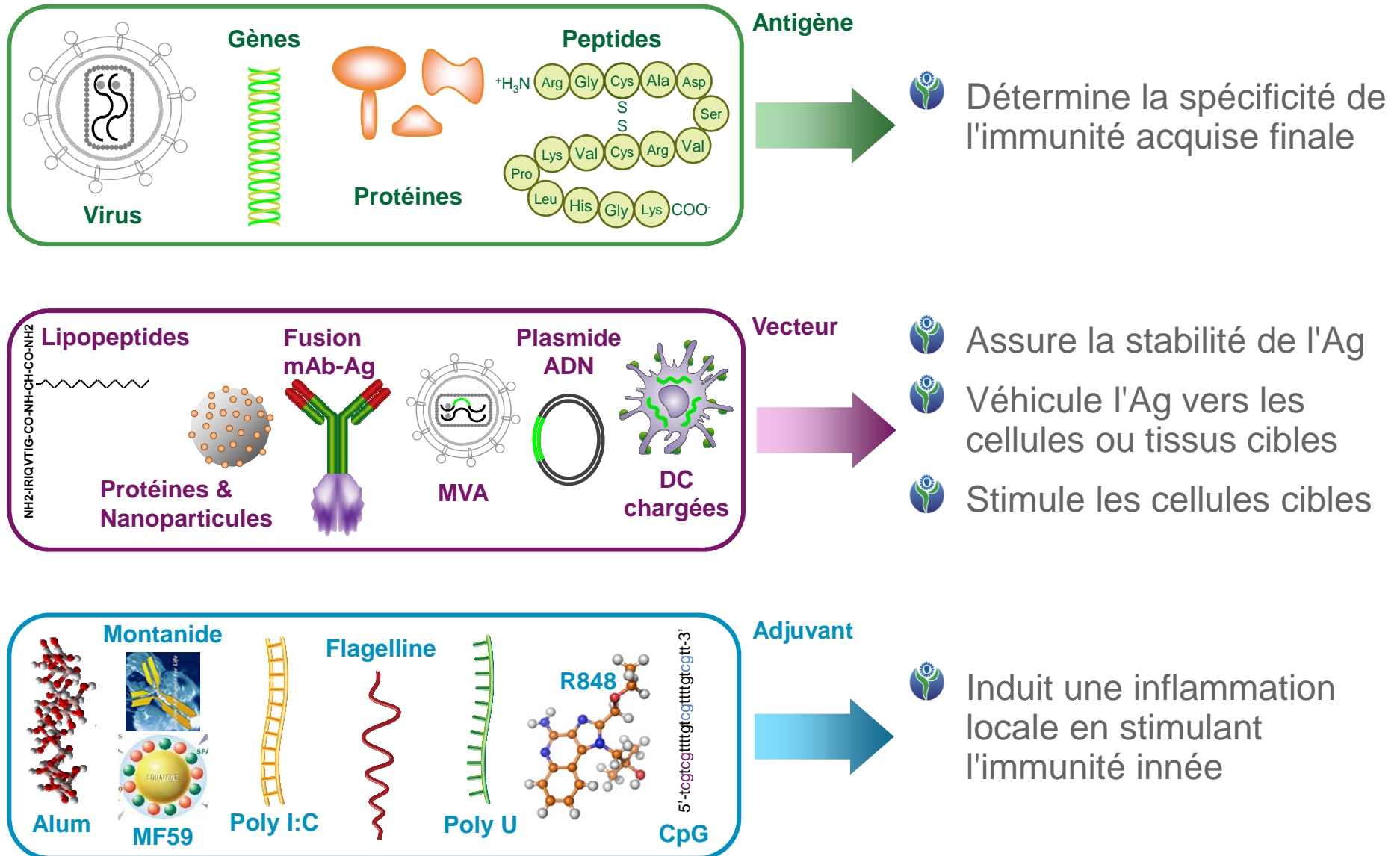
Cas âgés de 1 à 30 ans :

- Non vaccinés : 80,2%
- Vaccinés 1 dose : 14,5%,
2 doses : 5,1%



Source : déclaration obligatoire - InVS

Les composants essentiels d'un vaccin



Atténuation de la virulence & pouvoir immunogène

Bénéfice



Risque

Atténuation

Innocuité

Immunogénicité

Nécessité d'un adjuvant

Recherche sur les vaccins



Préclinique Modèles animaux

- Tester de nouveaux concepts
- Mécanismes fondamentaux
- Tester le pouvoir immunogène
- Efficacité:
 - Epreuve virulente
 - Corrélat de la protection



“Animal rule”

Découverte au laboratoire

Toxicité/innocuité:



Petits animaux de laboratoire

Rat, Lapin

Grands animaux de laboratoire

Chien, Porc, Primates non humains

Essais chez l'homme:

Phase I: Toxicité

~10 volontaires



Phase II: Toxicité/immunogénicité

~ 20 to 40 volontaires

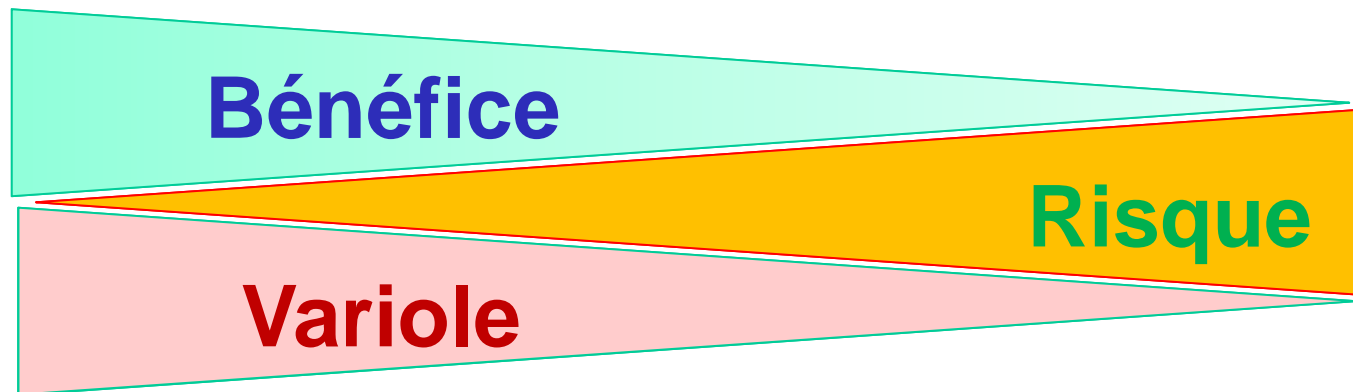
Phase III: Innocuité/efficacité

Dans la population cible

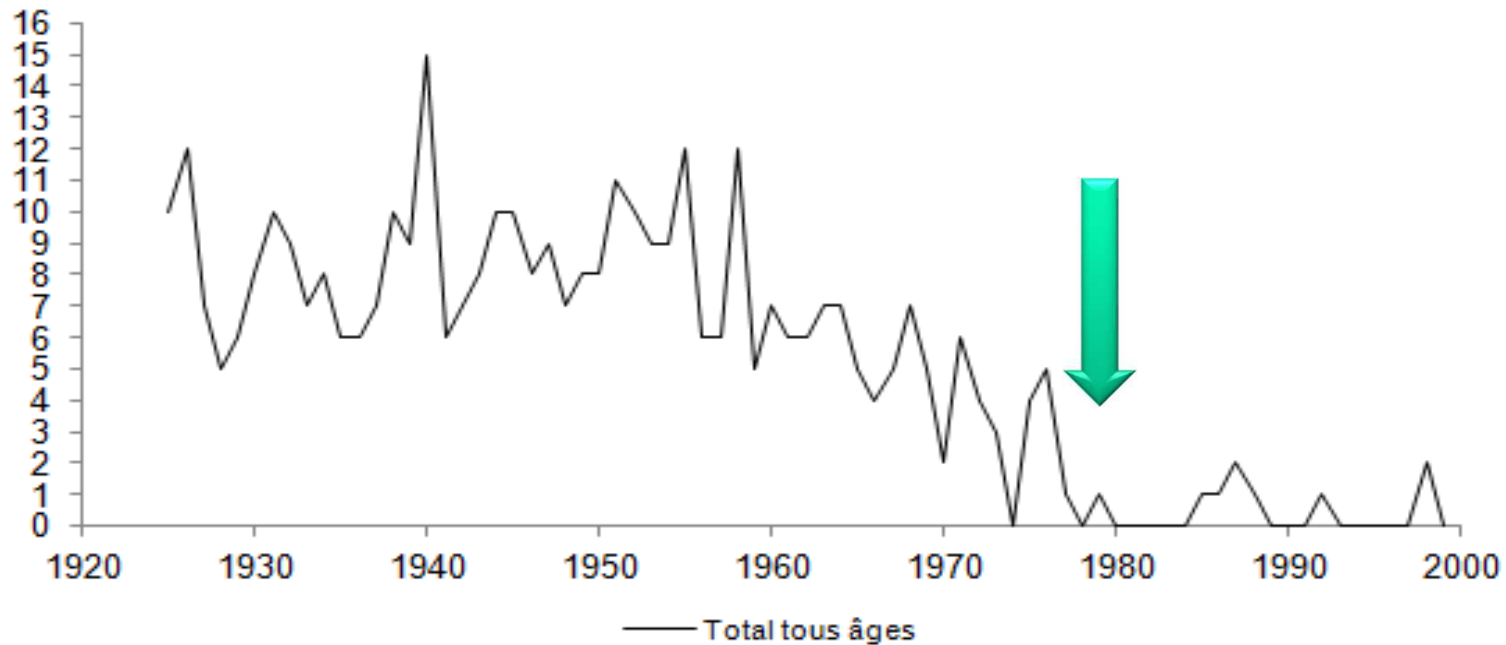
~ 5000 à 50 000 individus

Mise sur le marché / Phase IV

1979 – Arrêt de la vaccination obligatoire contre la variole en France



Nombre de morts par vaccination antivariolique en France de 1925 à 1999



Recherche sur les vaccins



Préclinique Modèles animaux

- Tester de nouveaux concepts
- Mécanismes fondamentaux
- Tester le pouvoir immunogène
- Efficacité:
 - Epreuve virulente
 - Corrélat de la protection



“Animal rule”

Découverte au laboratoire

Toxicité/innocuité:



Petits animaux de laboratoire

Rat, Lapin

Grands animaux de laboratoire

Chien, Porc, Primates non humains

Essais chez l'homme:

Phase I: Toxicité

~10 volontaires



Phase II: Toxicité/immunogénicité

~ 20 to 40 volontaires

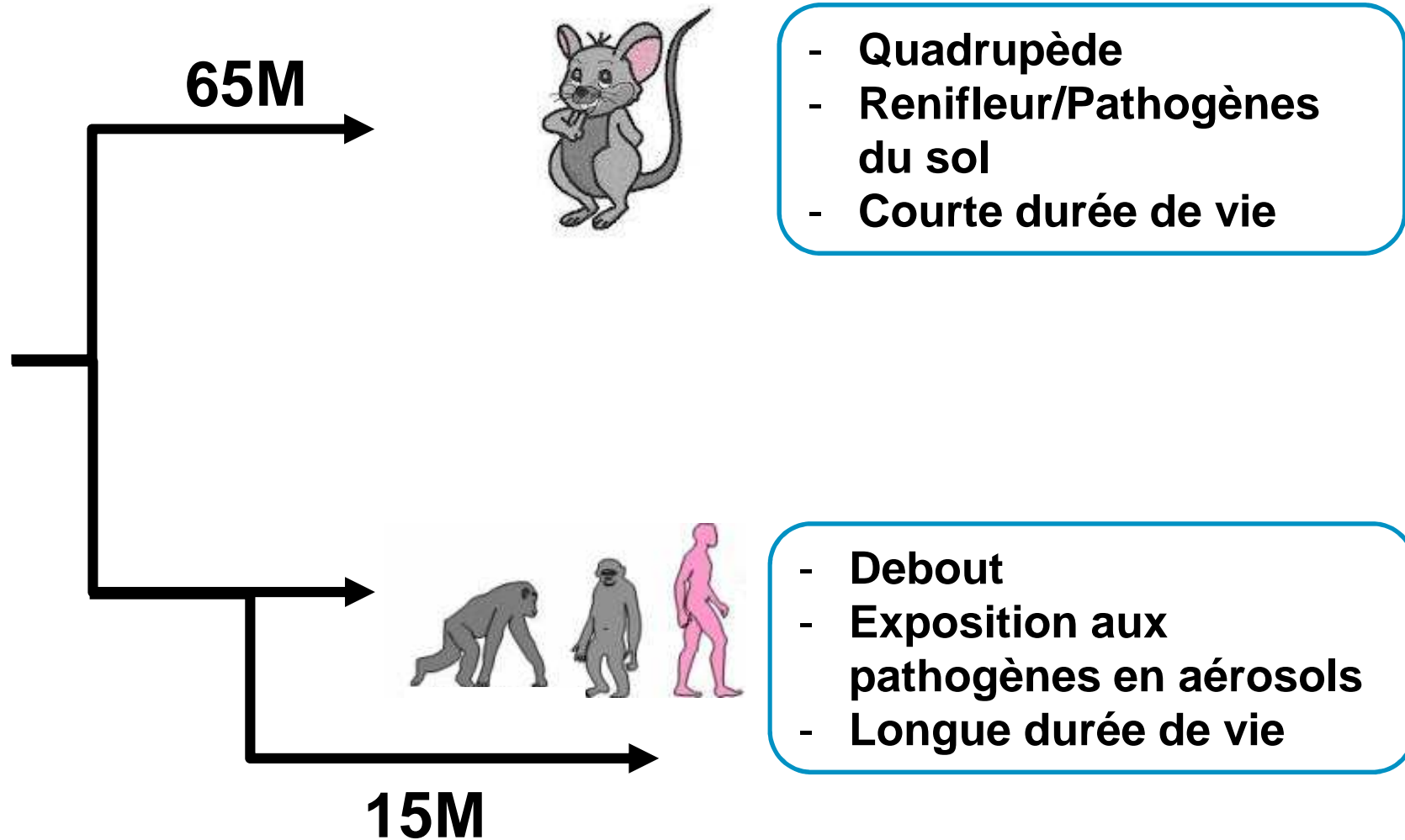
Phase III: Innocuité/efficacité

Dans la population cible

~ 5000 à 50 000 individus

Mise sur le marché / Phase IV

Modèles animaux des maladies infectieuses humaines et vaccins



Primates non humains et maladies infectieuses humaines

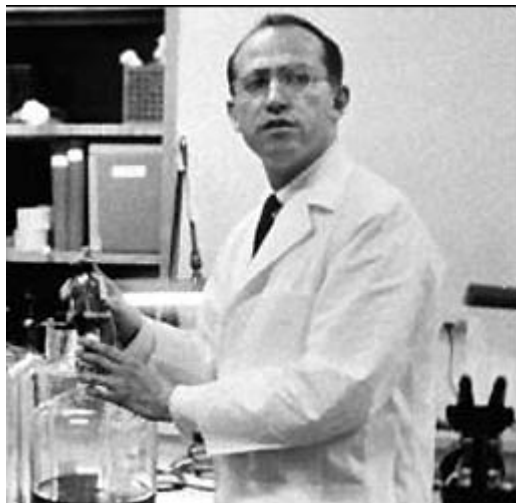
- PNH: 0,5% de toutes les espèces vertébrées
- 20% des pathologies majeures humaines
- Espèces animales contribuant aux maladies humaines
 - 0,2 Grands singes
 - 0,017 Primates non humaines autres que les GS
 - 0,003 Mammifères autres que primates
 - 0,00006 Vertébrés autres que les primates
 - 0,000003 Animaux autres que les vertébrés

Primates non humains et recherche sur les maladies infectieuses humaines

- **1907- Landsteiner et Popper: poliomyélite et macaques rhésus**
- **1911- Anderson et Goldberger: Rougeole et macaques rhésus**
- **1928- Stokes, Bauer et Hudson: Fièvre jaune crown monkeys (*M. sinicus*) and macaque rhésus (*M. mulatta*)**
- **1939-Premier vaccin fièvre jaune testé chez le macaque**
- **1952-Premier vaccin contre la polio testé chez le macaque**

Macaques et Vaccins contre la Polio

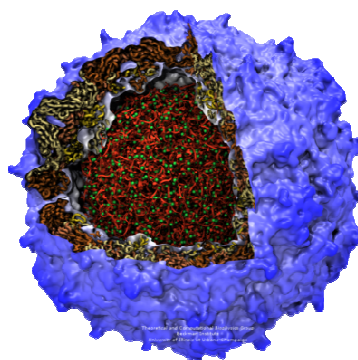
Jonas Edward Salk (1914-1995)



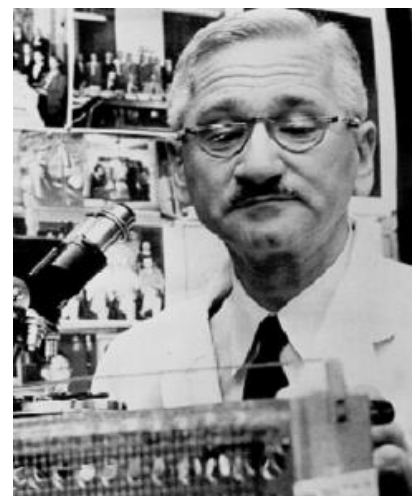
Vaccin inactivé

Première injection en 1952

Annonce modiale: 12 avril 1955



Albert Bruce Sabin (1906-1993)



Vaccin inactivé

Testé en 1957

Commercialisé en 1962

- 1908-1909- Inoculation de macaques avec de la moelle épinière de patients
- 1949 – Isolement du virus à l'aide des cellules de singes africains (AGM)
- 1952-55 – 30 000 Macaques rhésus utilisés pour développer le vaccin polio
 - Isolement des souches
 - Efficacité
 - Toxicité - Neurotoxicité

Prévention de l'infection par le VIH

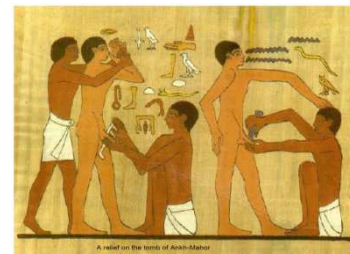
- Le préservatif

- Les campagnes d'information
- Mise à disposition de moyens simples
 - Limiter les échanges de seringue
- Traitements antirétroviraux
- Prophylaxies post-exposition



- Prophylaxies pré-exposition

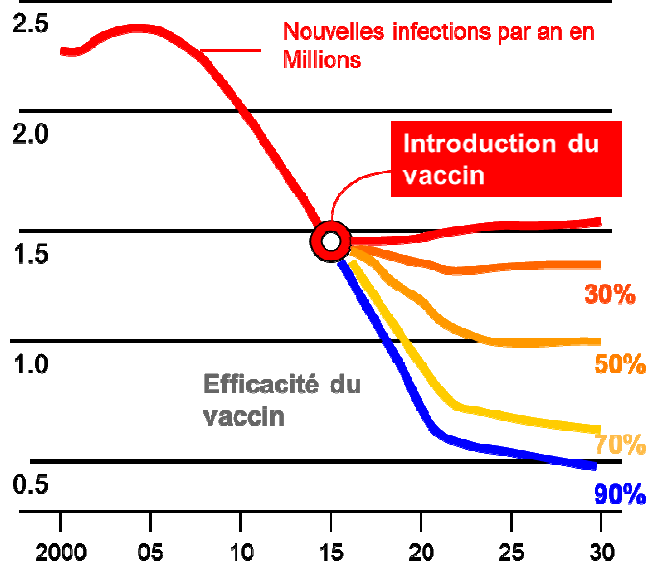
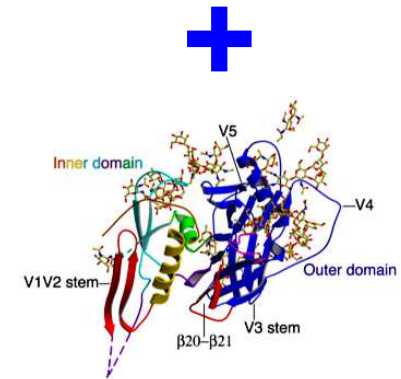
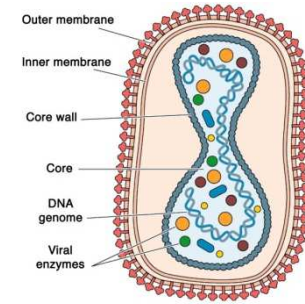
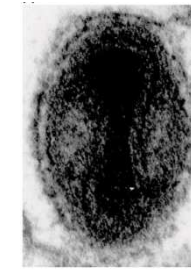
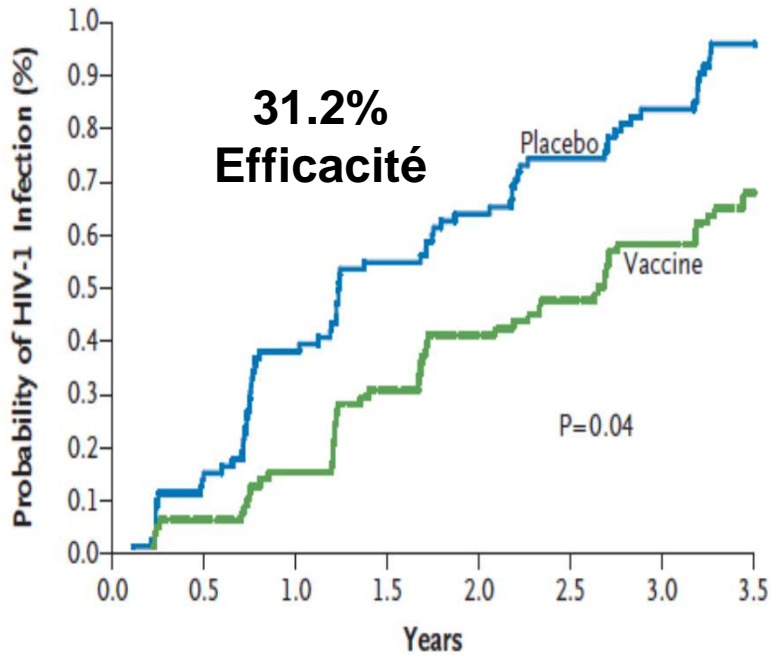
- Microbicides
- La circoncision



- La vaccination

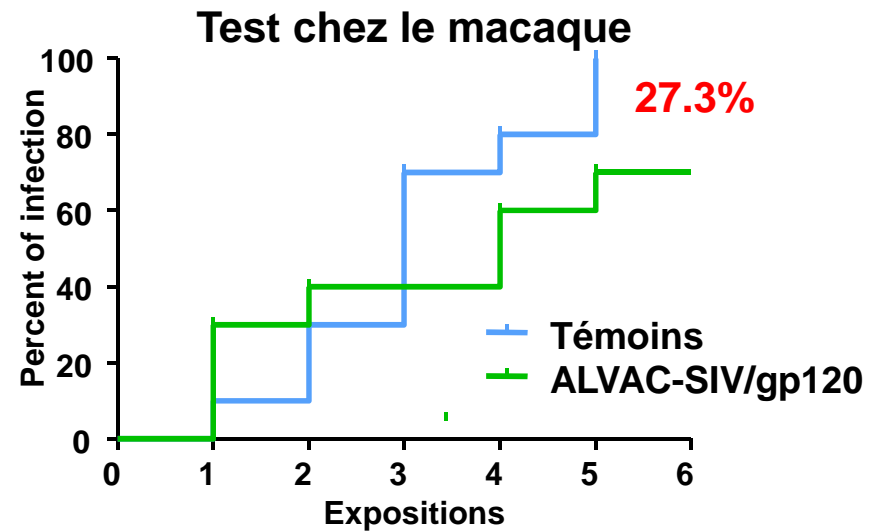
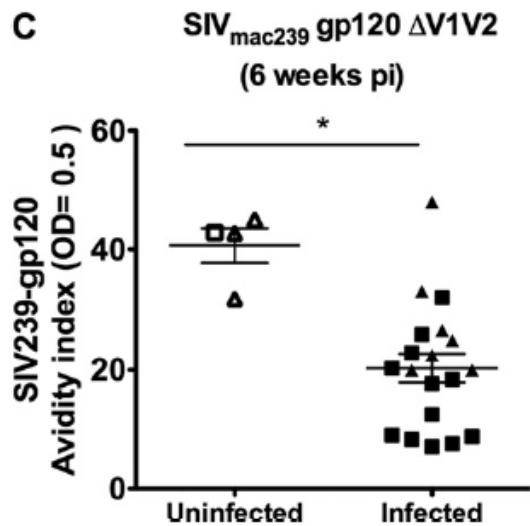
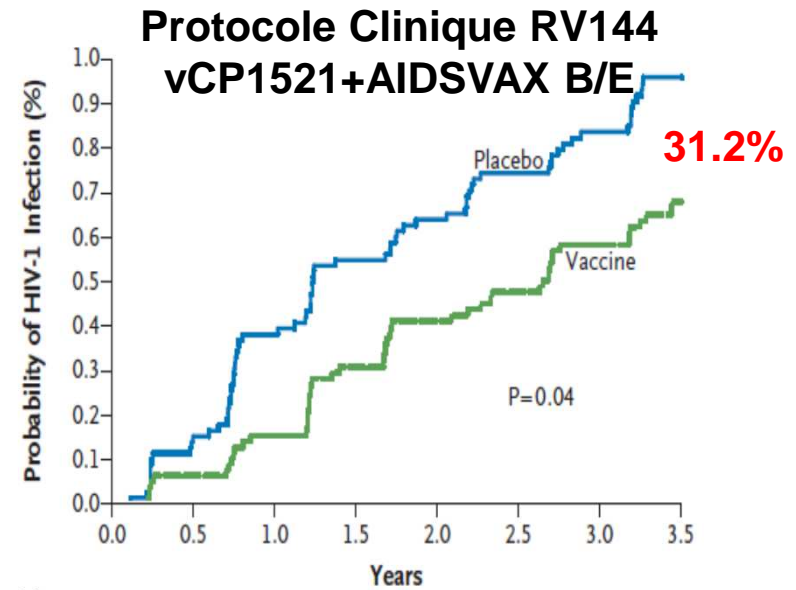
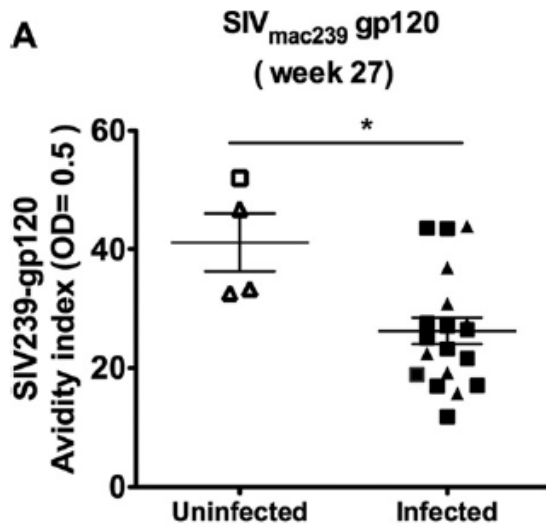
RV144 in Detail

First trial to show any efficacy of an HIV vaccine candidate



- 16 395 Volontaires
- 18-30 ans
- 12 542 ont terminé l'étude
- 105 Millions de Dollars

Efficacité identique chez l'homme et le macaque d'un vaccin contre le VIH

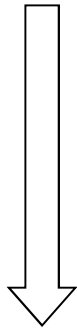


Primates et infection par le VIH



Macaque
Asiatique

SIVmac

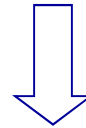


SIDA



Primates
non
humains
Africains

SIV AGM
SIVsm
SIVcpz



**Naturellement
Protégés de la maladie**



Homme

HIV-1/HIV-2



SIDA

Vaccin contre le VIH

Difficultés

- **Le VIH infecte le système immunitaire**
- **S'intègre dans le patrimoine génétique de l'hôte**
- **Le VIH est « Hypervariable »**
- **Nombreux mécanismes d'échappement au système immunitaire**
- **Il existe une diversité de mécanismes de transmission**

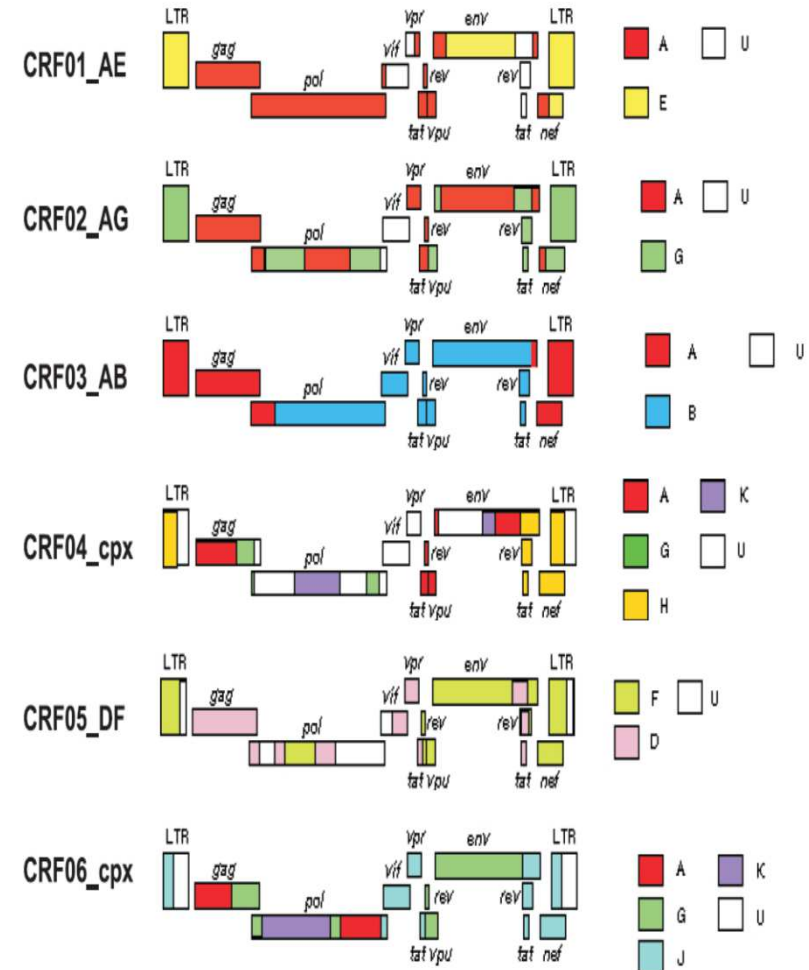
Diversité et variabilité du VIH-1

Quasiespèces Chez un même patient



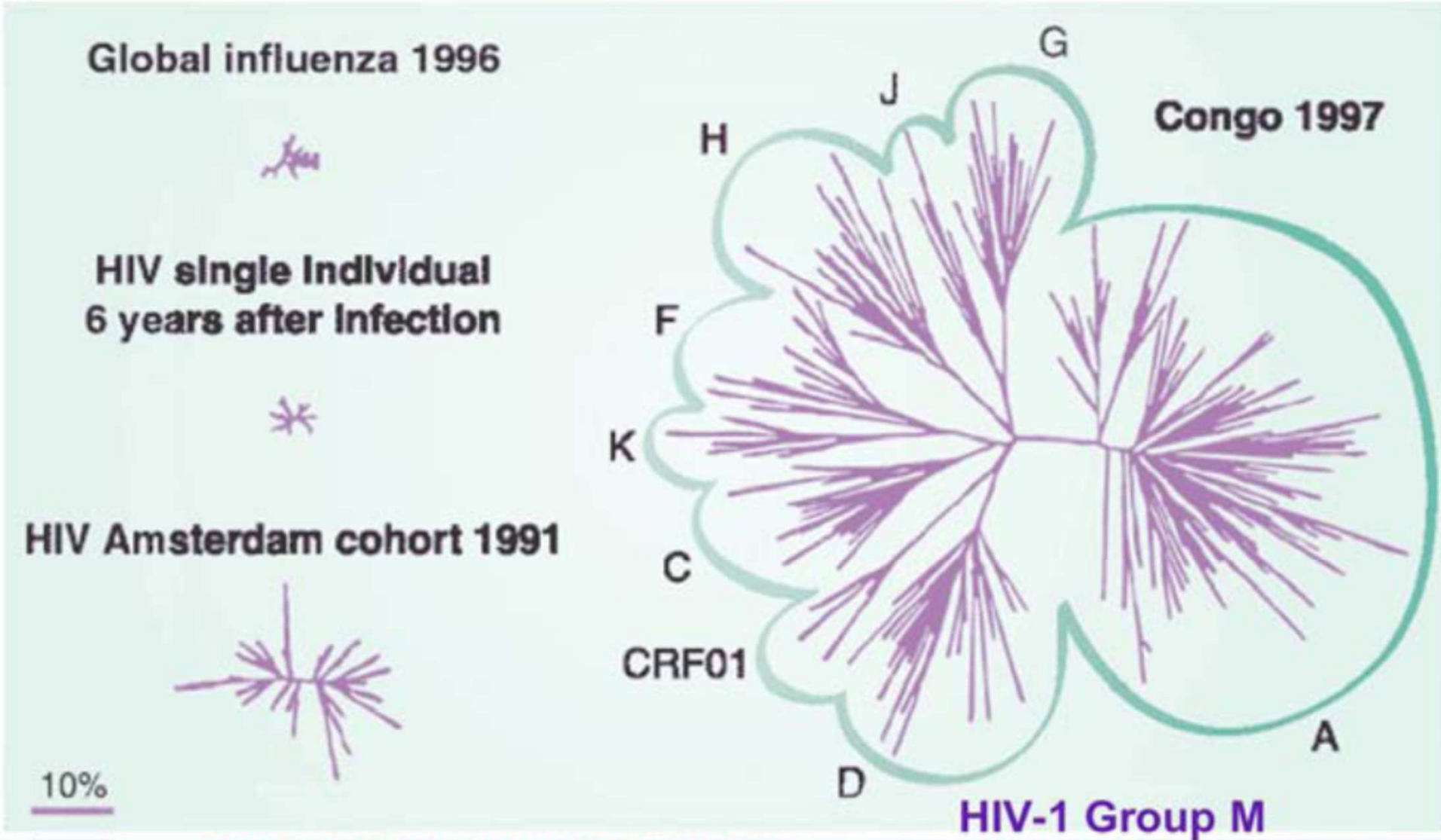
(Troyer et al, 2005)

Recombinaison

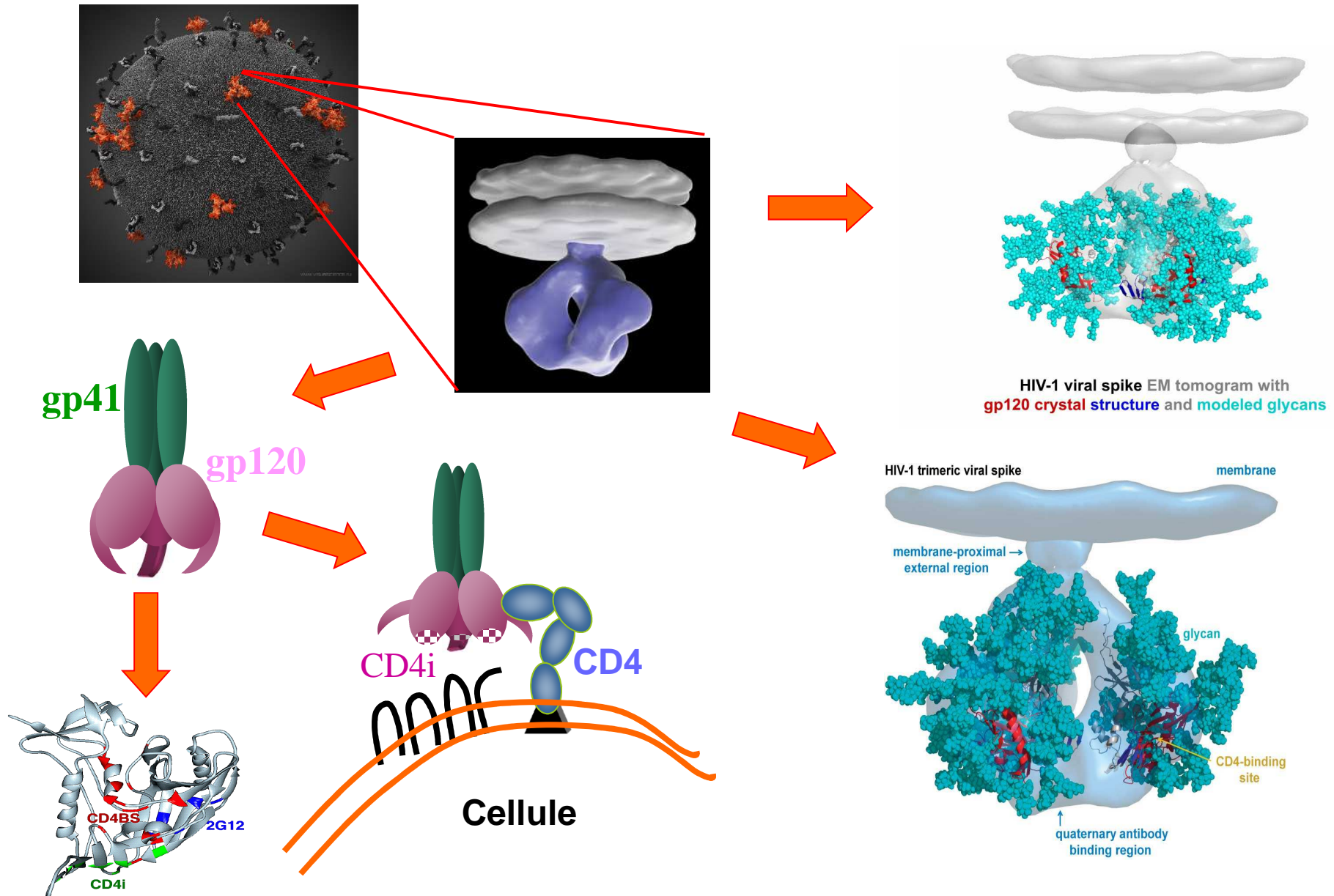


(Lal et al, 2005)

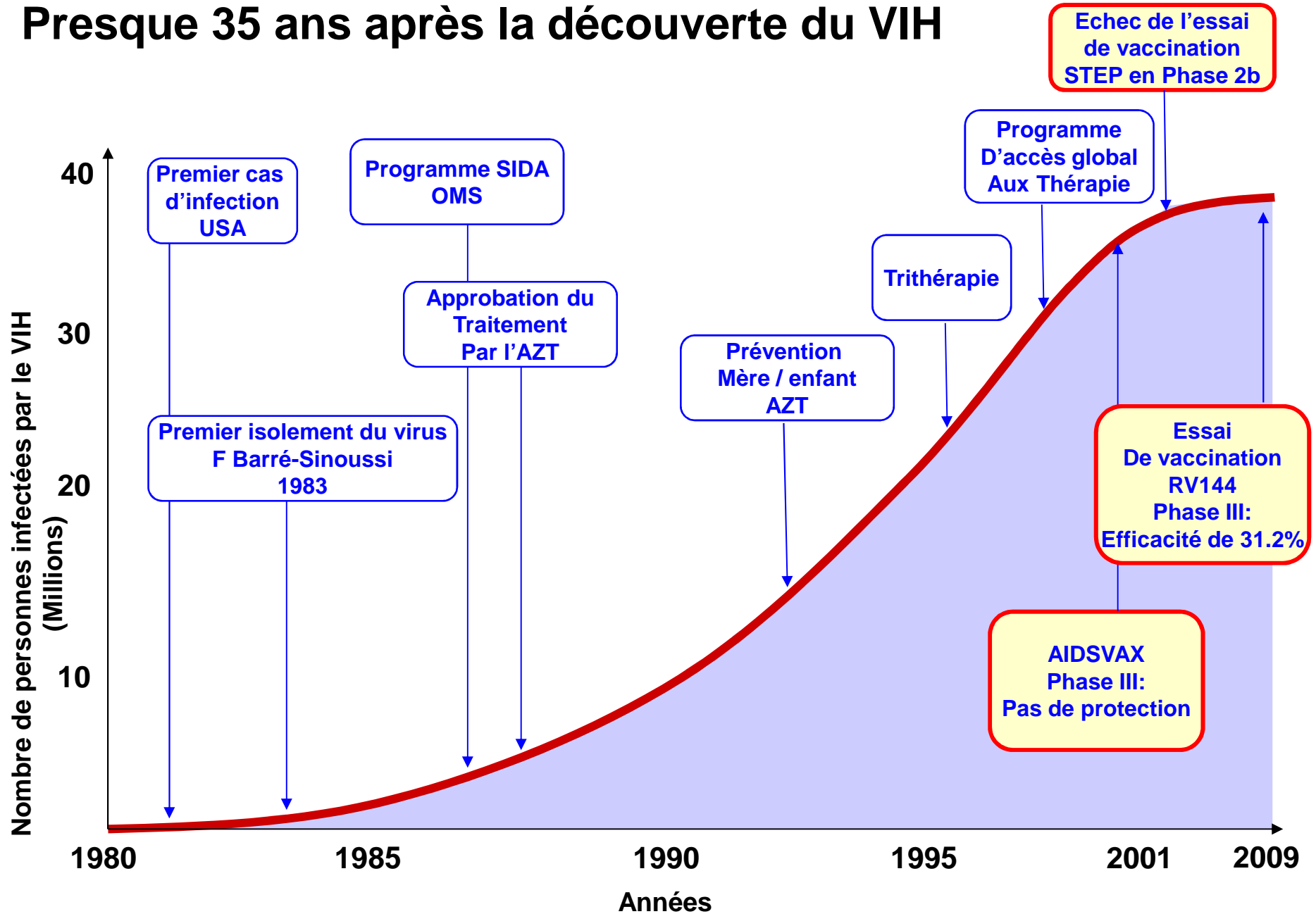
Diversité et variabilité du VIH-1 au sein d'une population



Échappement aux anticorps



Presque 35 ans après la découverte du VIH



Edward Jenner inoculant la vaccine
à James Philip
par **Gaston Melingue, 1879**



Louis Pasteur observant dans un bocal
une moelle épinière de lapin enragé
par **Albert Edelfelt, 1885**



Recherche sur les Maladies Infectieuses en France

■ Des institutions renommées

- Institut Pasteur, Inserm, CNRS, IRD
- ANRS, CEA, CIRAD, INRA, INVS, Universités

■ 12% Des ressources

- 300 Equipes
- 2000 Scientifiques

■ 18% des publications Françaises

- Environ 5000 publications par an

■ Recherche clinique

- 35 sites nationaux
- Réseaux importants
 - Centres d'investigation clinique (CIC)
 - Réseaux internationaux avec les pays du SUD



Maladies infectieuses

- VIH/SIDA
- Grippe
- Dengue & Chikungunya
- Ebola
- Tuberculose
- Chlamydioses
- Coqueluche
- Paludisme

Nouvelles technologies

- FlowCyTech
- Imagerie *in vivo*

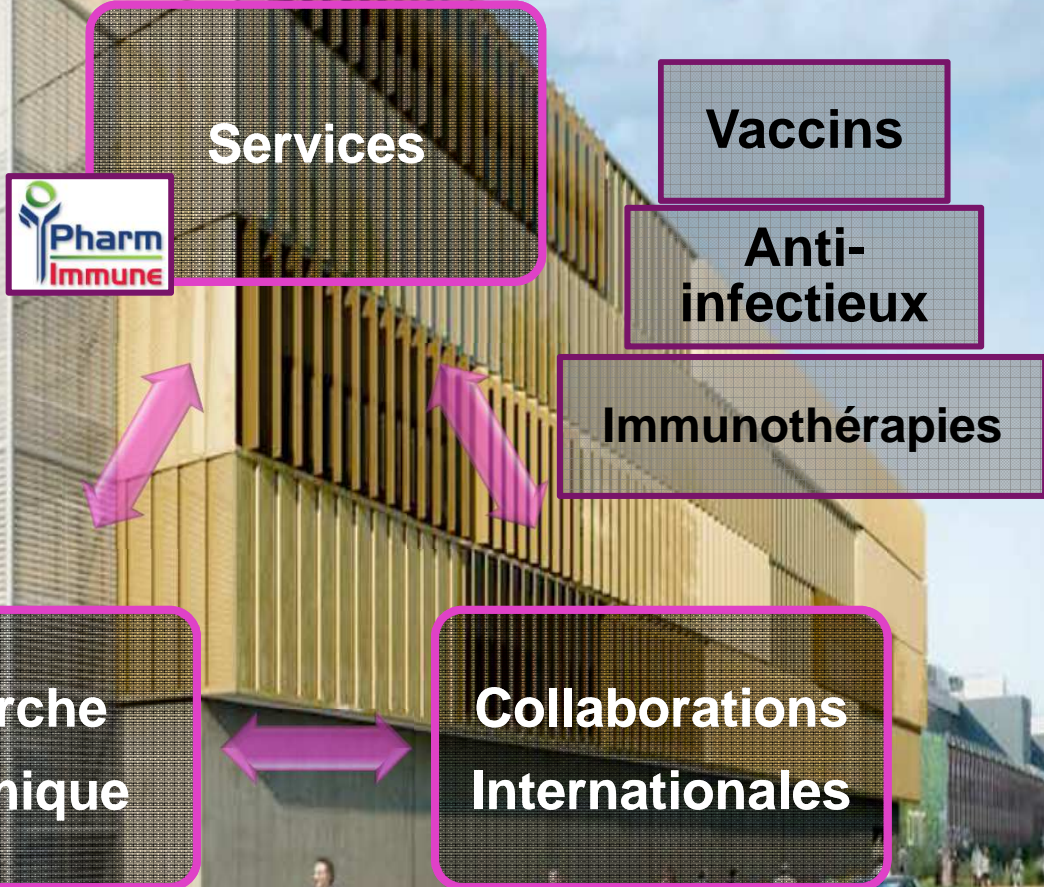
Formation

- Master I & II
- "European course of cytometry"
- Formation de doctorants



IDMIT
 Infectious Diseases Models for Innovative Therapies

<http://www.idmitcenter.fr/>



**Programme
Investissements d'Avenir**



27 M€

les investissements d'avenir pour
l'enseignement supérieur et la recherche

Tranche 1

- 20 000 000 €

Tranche 2

- 7 000 000 €

INVESTISSEMENT

41.5 M€

Equipements

- PIA : 2 299 954 €
- Partenaires : 4 470 135 €
- Co-financements : 4 669 453 €
- **Total :** 11 439 542 €

Travaux

- PIA : 17 700 046 €
- Fondateurs : 9 000 000 €
- Co-financements : 3 384 980 €
- **Total :** 30 085 026 €

New equipment implementation

7 216 019 €

2012 • Mass cytometry – CyTof (DVS Science)



479 879 €

2012 • Informatics servers (144To, Bull)

368 062 €

2012 • Fluobeam®, Fluoptics



60 700 €

2013 • CellVizio® DualBand, Mauna Kea Technologies

159 510 €

2014 • Confocal microscope SP8-FILM, Leica®



402 177 €

2015 • In vivo two photon microscope, Leica®



811 881 €

2015 • Ex vivo confocal fast laser scanning Microscope, Nikon®



384 799 €

2017 • NHP Cages **1 849 011 €**



2017 • Telemetry system



2 700 000 €

2017 • PET-CT

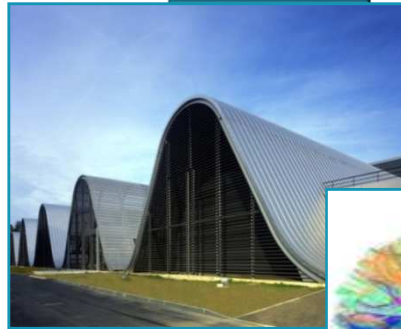


INFRASTRUCTURES EN IMAGERIE BIOMEDICALE

NeuroSpin



Saclay



Orsay



SHFJ

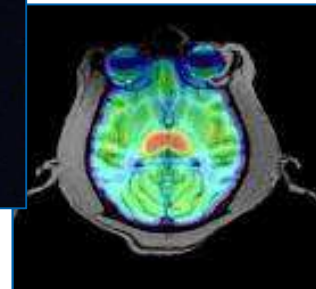
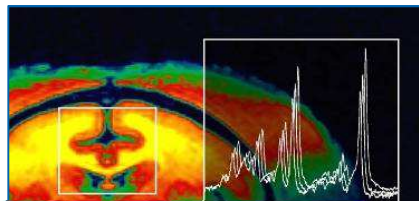


NEURATRIS
European Advanced Translational Research Infrastructure in Neurosciences
28 M€

FLI
France Life Imaging
37,6 M€

EURO-BIOIMAGING

mirCen
MOLECULAR IMAGING RESEARCH CENTER

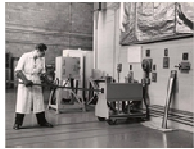


Fontenay-aux-Roses

iomit
Infectious Diseases Models for Innovative Therapies



Grandes installations de recherche



Retrait des radioéléments du canal d'irradiation de Zoé

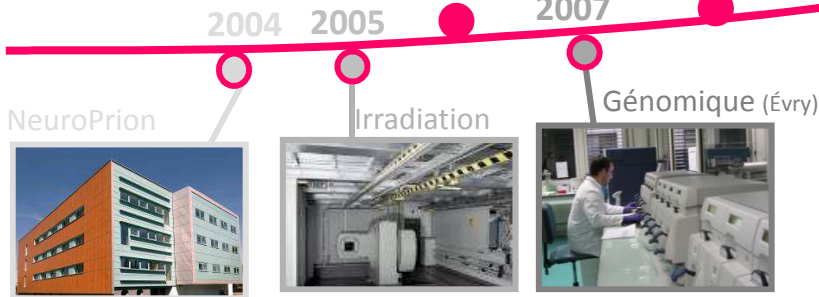
Arrêt des programmes nucléaires



Assainissement



Démantèlement



2009

SmirGen



2012

Flowcytech

2017



NEURATRIS

IOMIT
Infectious Diseases Models for Innovative Therapies

2018



FRANCE GÉNOMIQUE

Culture multi-organismes

aviesan

alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

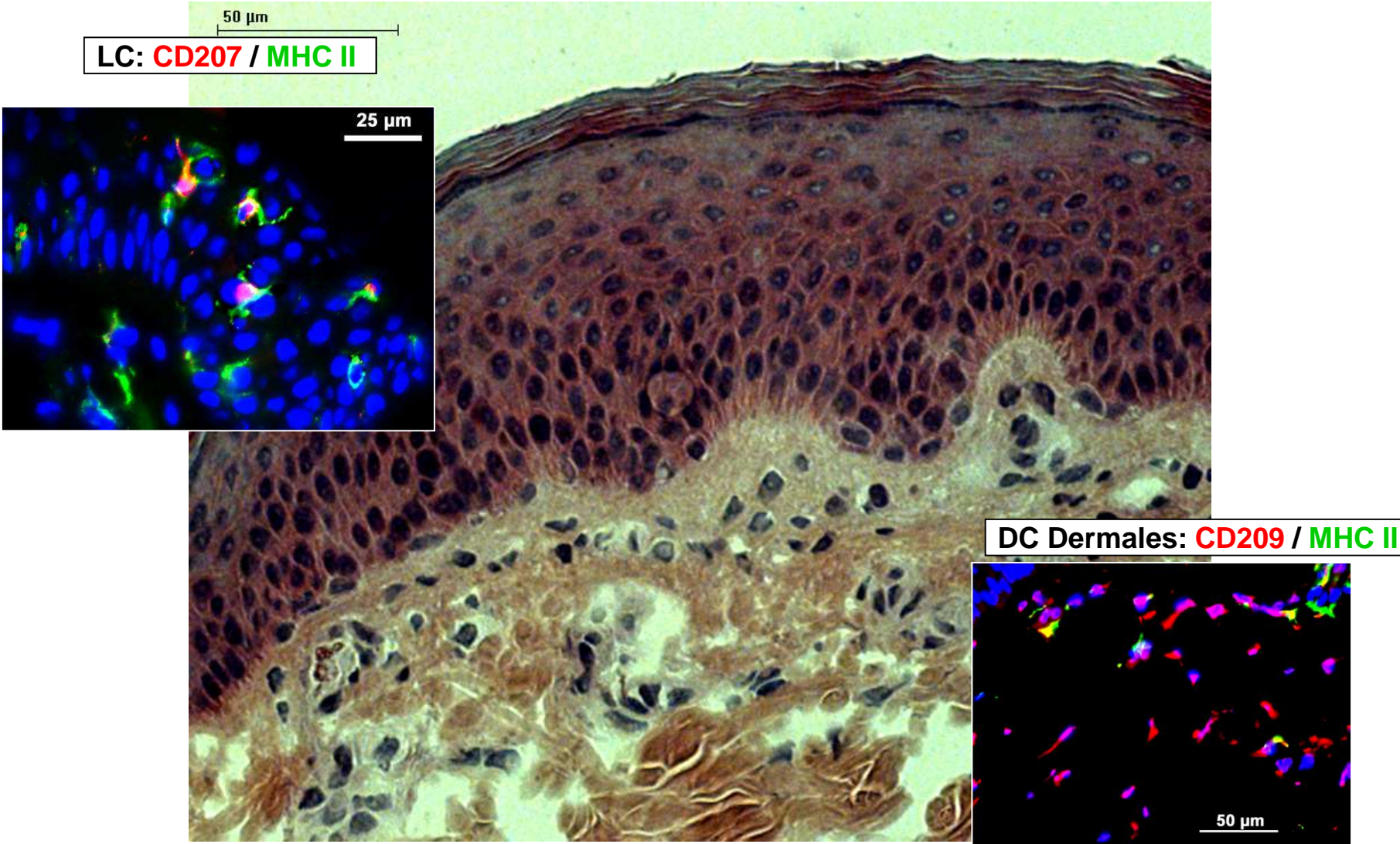


Institut national de la santé et de la recherche médicale



...

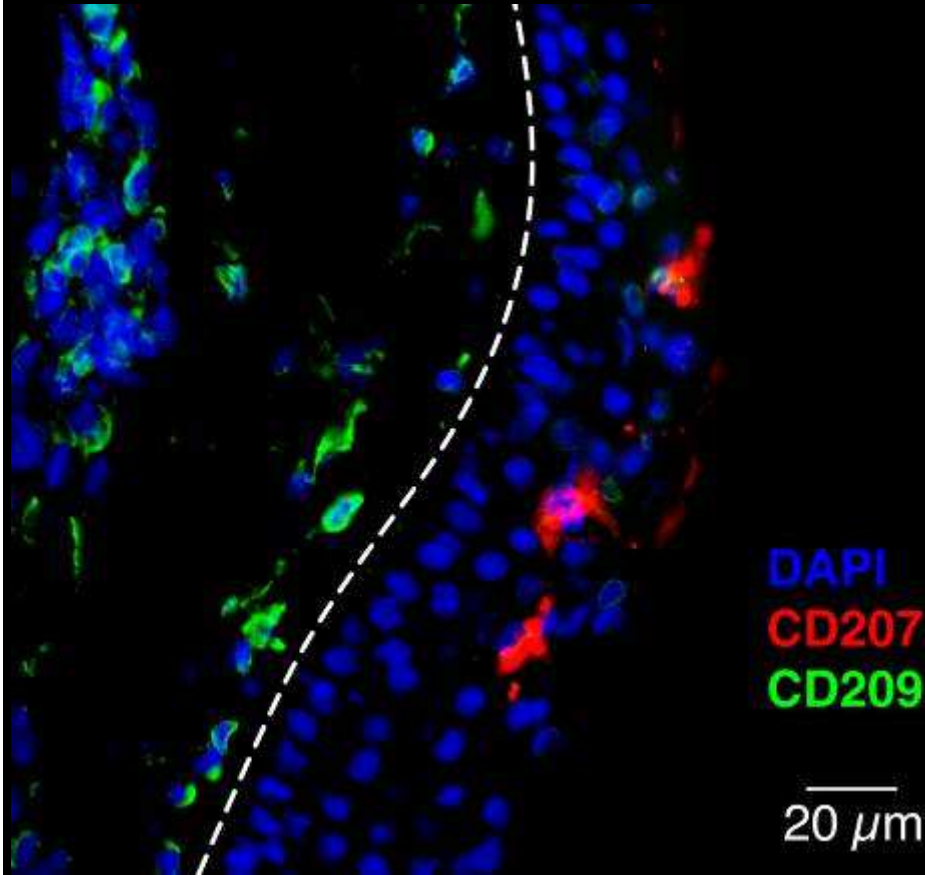
Immunologie de la peau



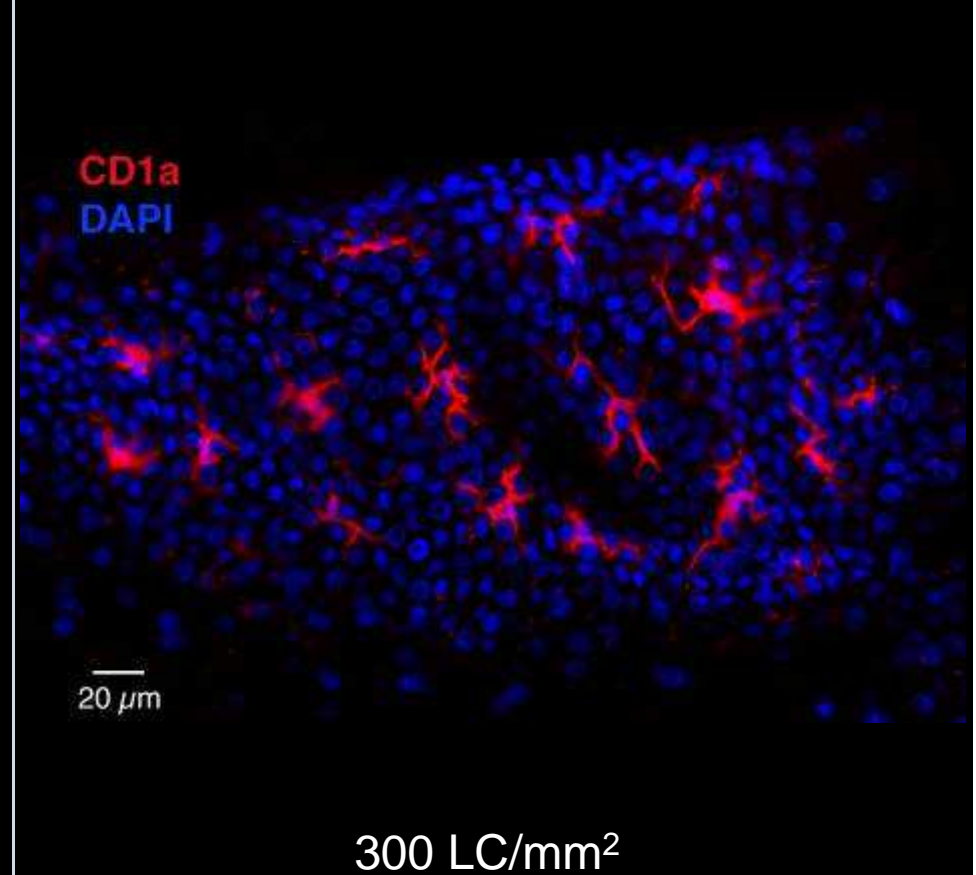
Cellules Dendritiques de la Peau

Derme

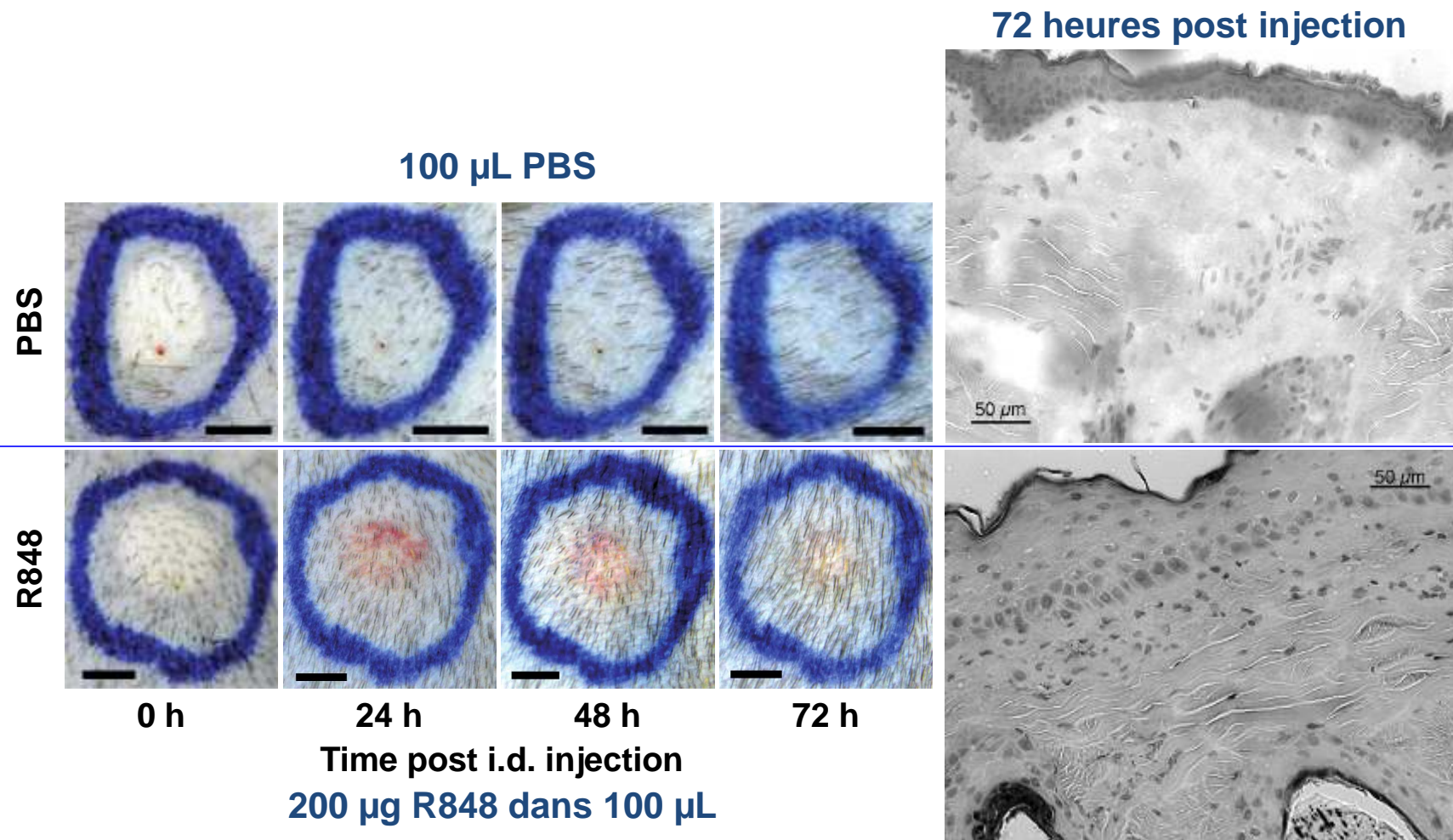
Epiderme



Cellules de Langerhans: Epiderme

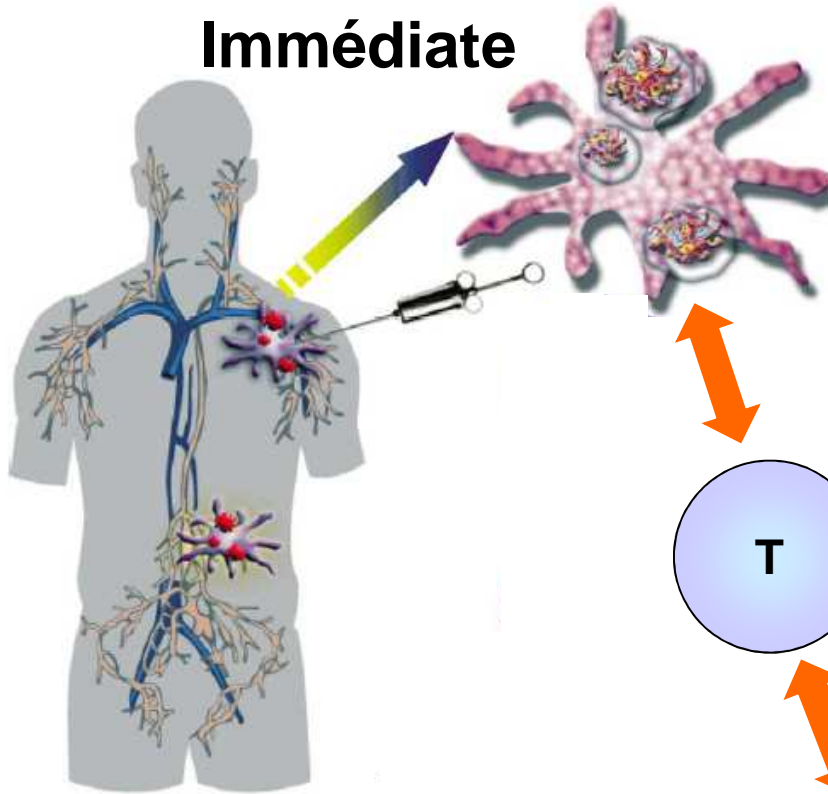


Réponse innée aux vaccins – injection intradermique

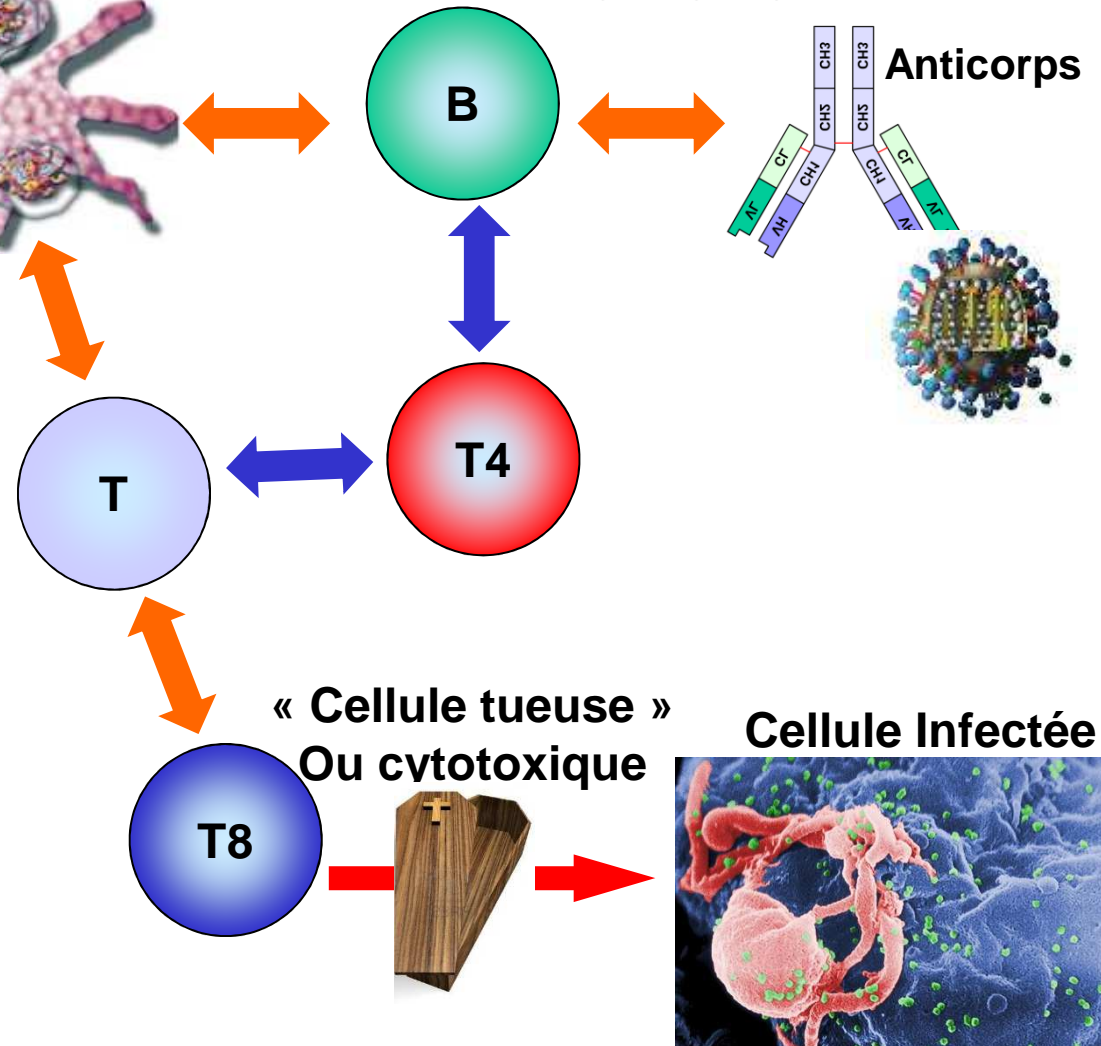


Principes de la vaccination

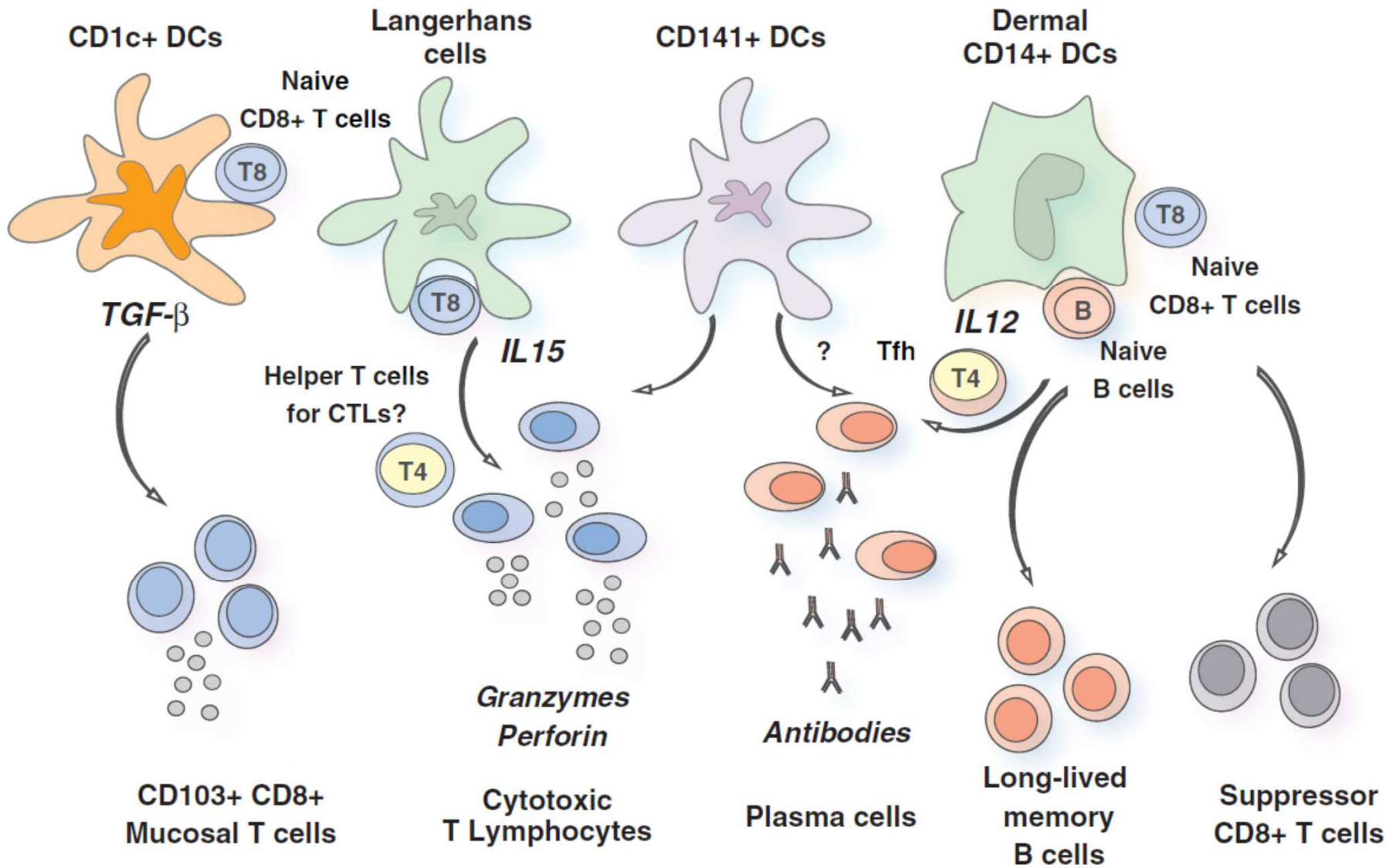
Réponse Immune
Innée
Immédiate



Réponse Immune
Adaptative
"Mémoire"

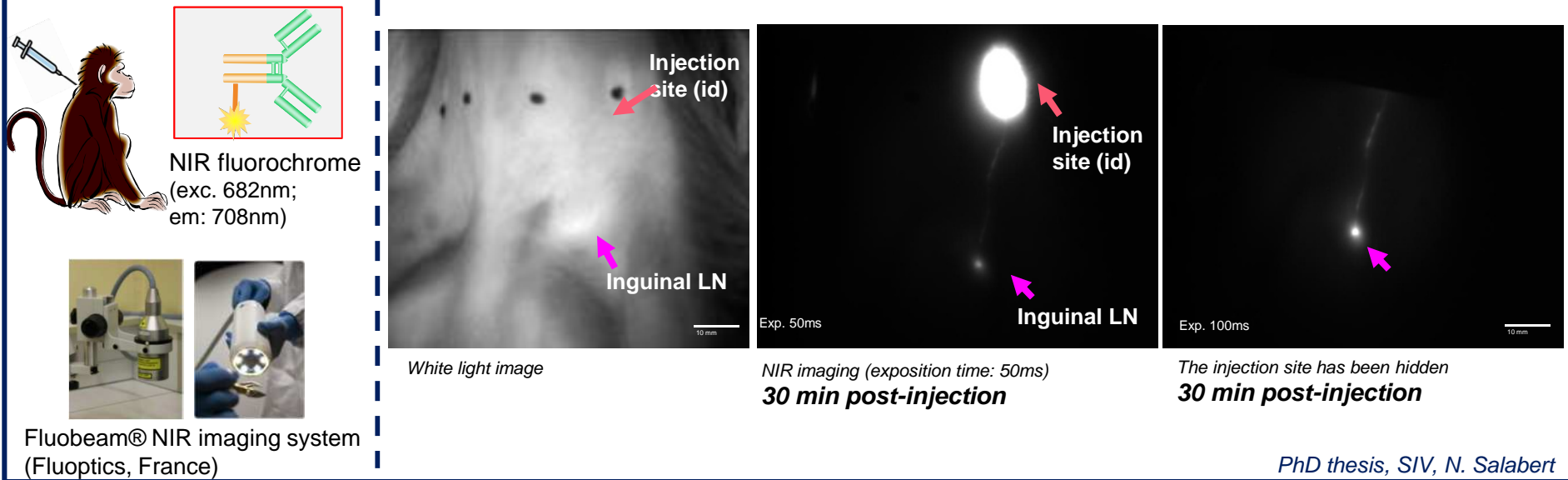


Cellules dendritiques de la peau et vaccination

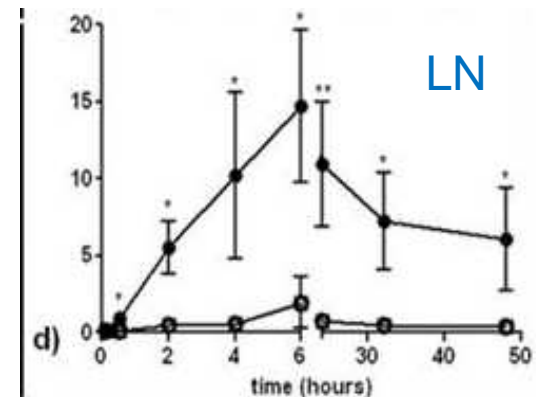
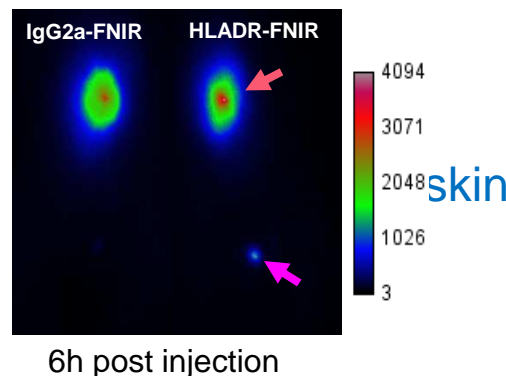
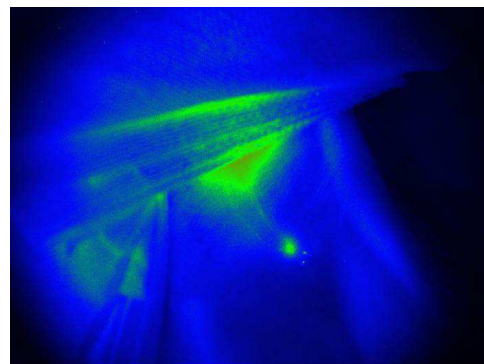


SKIN APC TRACKING USING *IN VIVO* NIR FLUORESCENCE IMAGING

In vivo near infrared (NIR) fluorescence imaging of fluorescent-labelled antibody migration towards LN after intradermal (id) injection

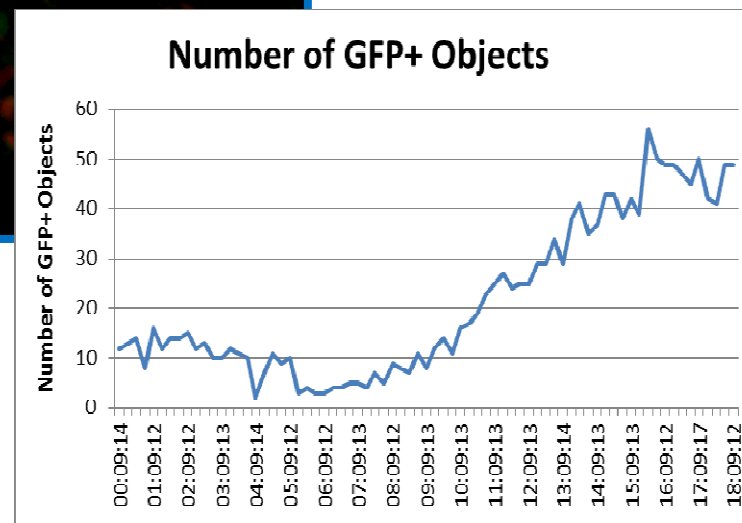
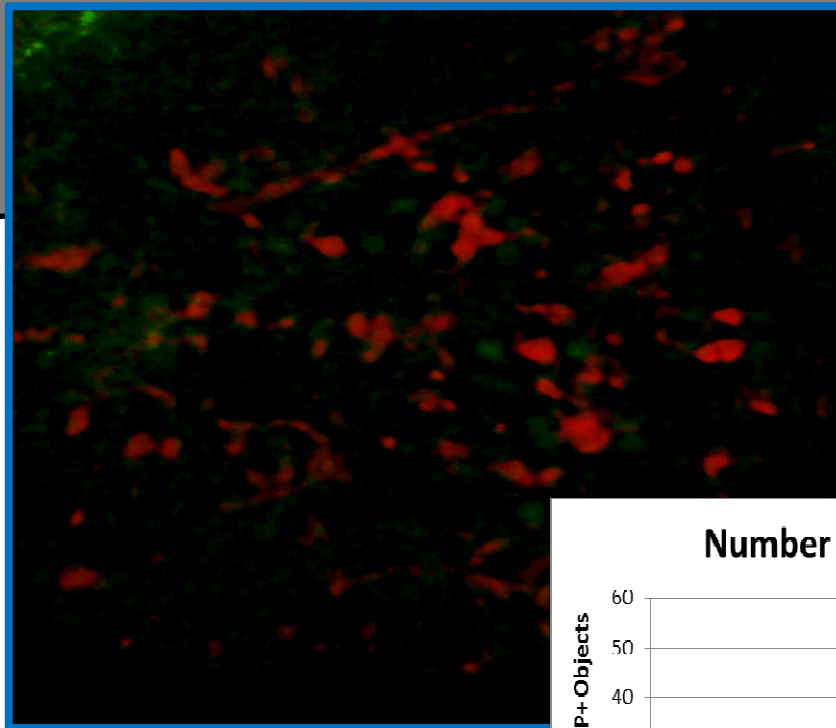
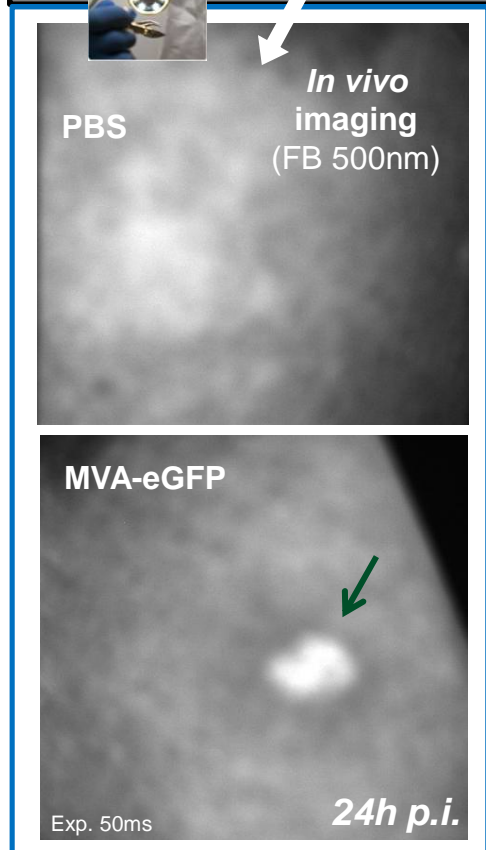
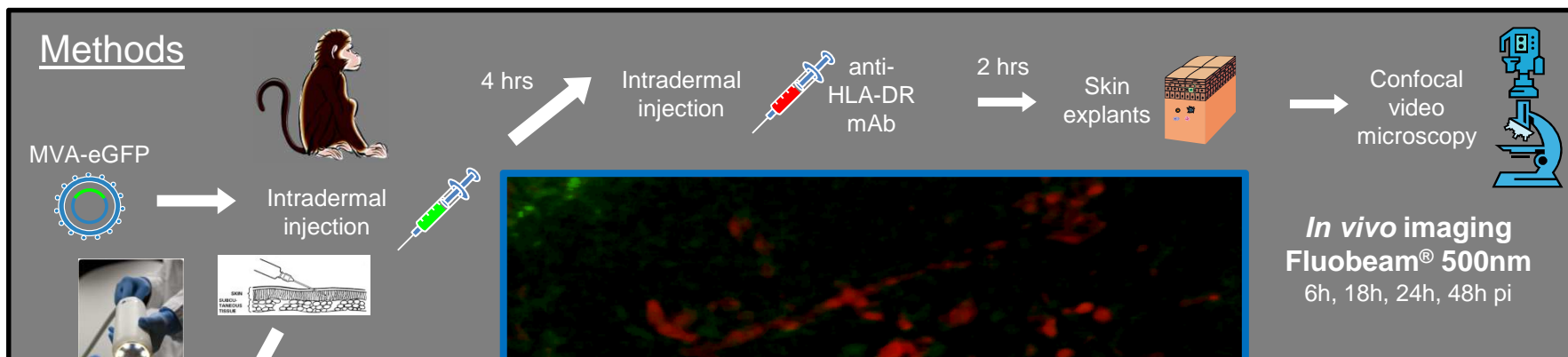


Anti-HLADR-FNIR (specific for APCs)



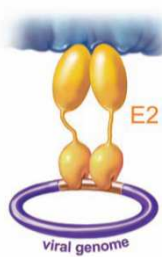
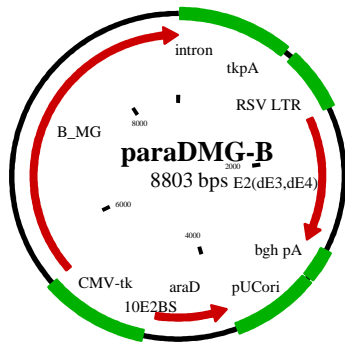
IN VIVO TRACKING OF VACCINE VECTOR:

Expression of MVA –eGFP in dermal cells - 25 h → 30 h post injection

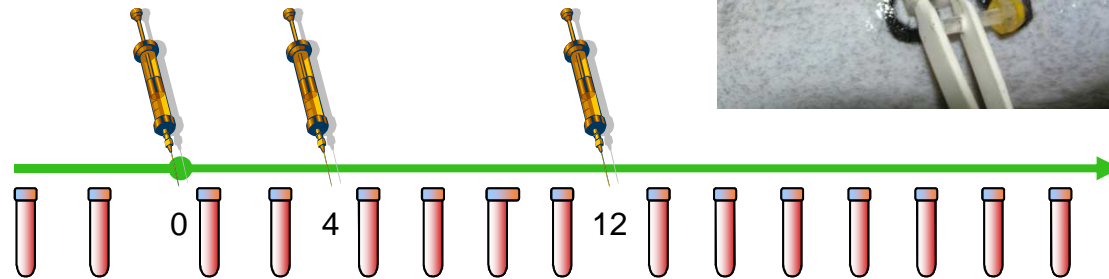


18h

GTU-MultiHIV Vaccine Immunogenicity in Nonhuman Primates



DNA vaccinations




Weeks

- 1 mg DNA per vaccination and per animal split in 10 injection sites in the back skin, on the basis of 100 μ l at 1 mg/ml per injection site

IN VIVO EPIDERMAL APC TRACKING POST-VACCINATION WITH DNA PLASMID

Auxo-GTU-MultiHIV
(id injection ± EP)

anti-HLADR-AF490
(id injection)
2 x 5 µg



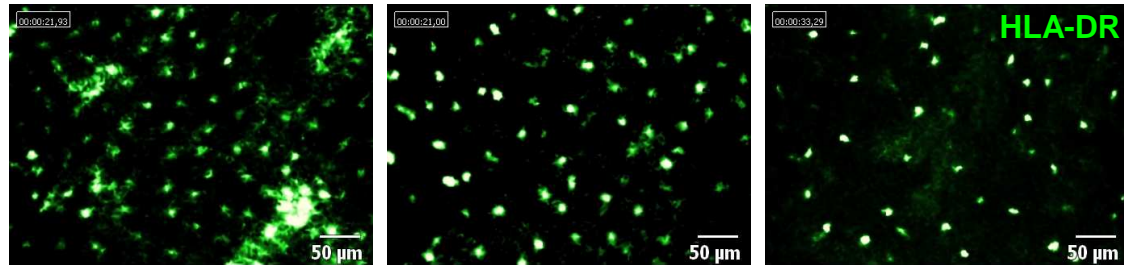
CellVizio® DualBand
Mauna Kea Technologies

Probe UltraMiniO

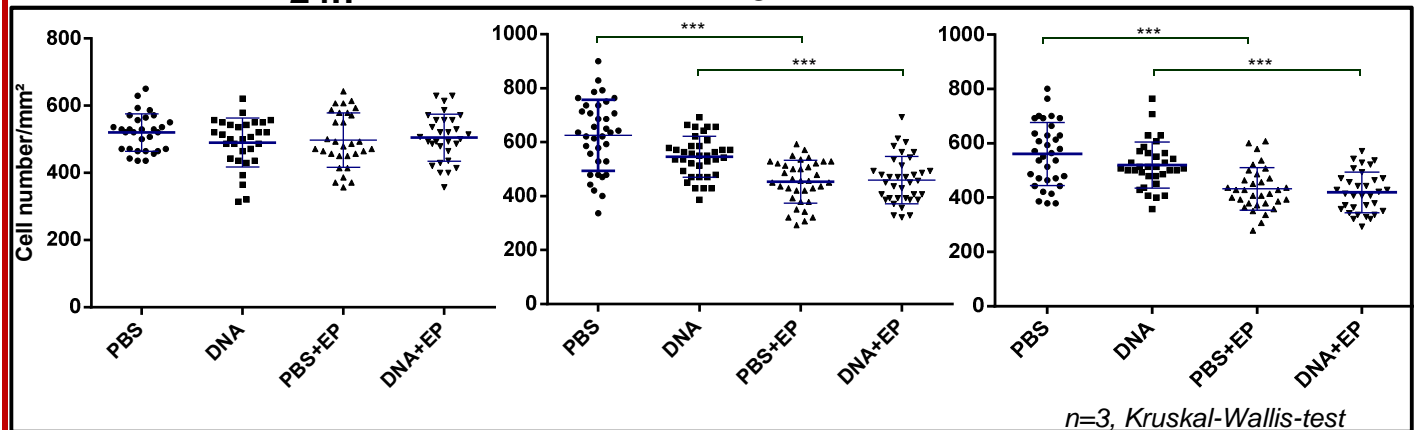
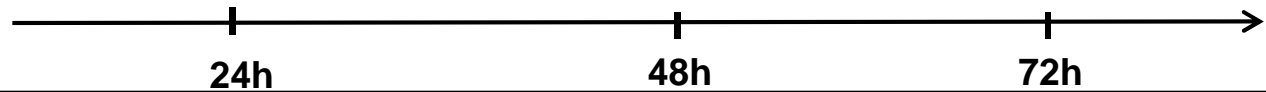
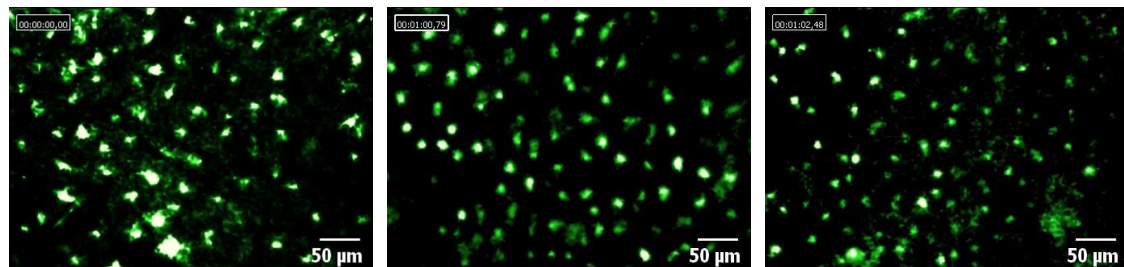
Probe S-1500

Epidermal APCs (HLADR+)

DNA+EP



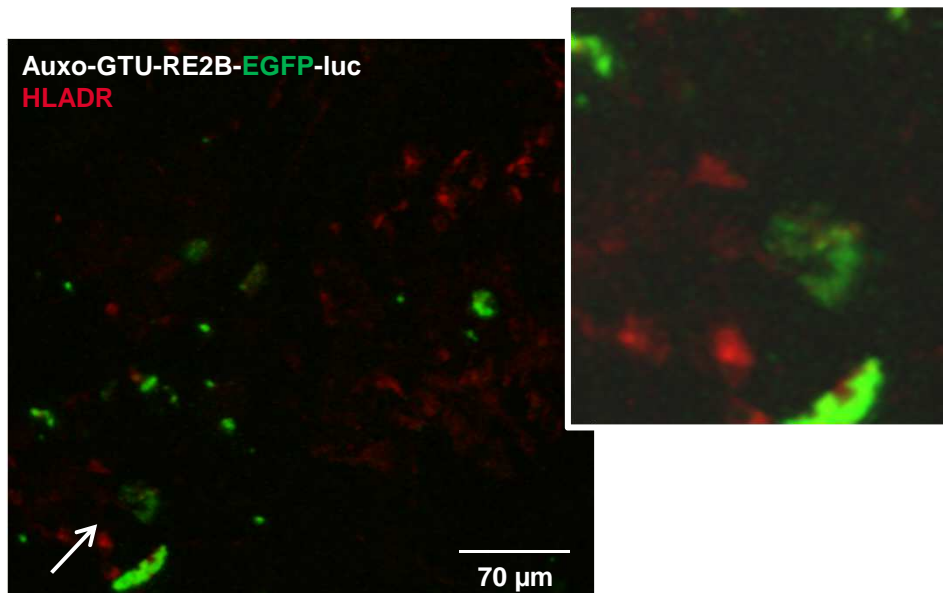
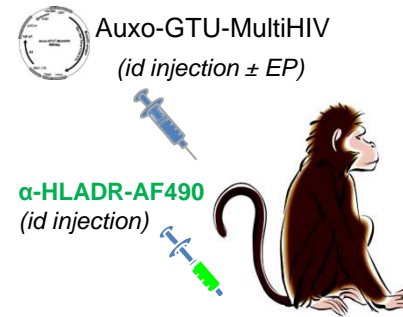
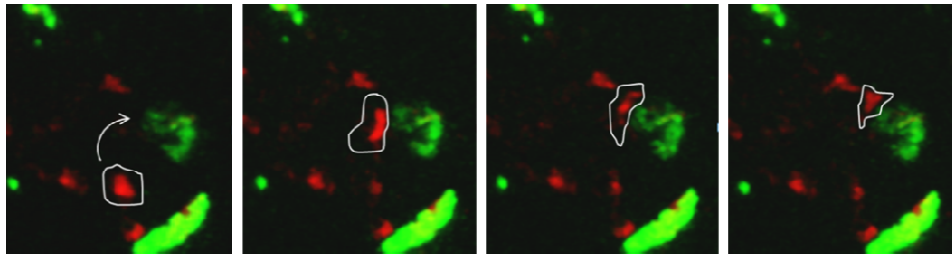
DNA



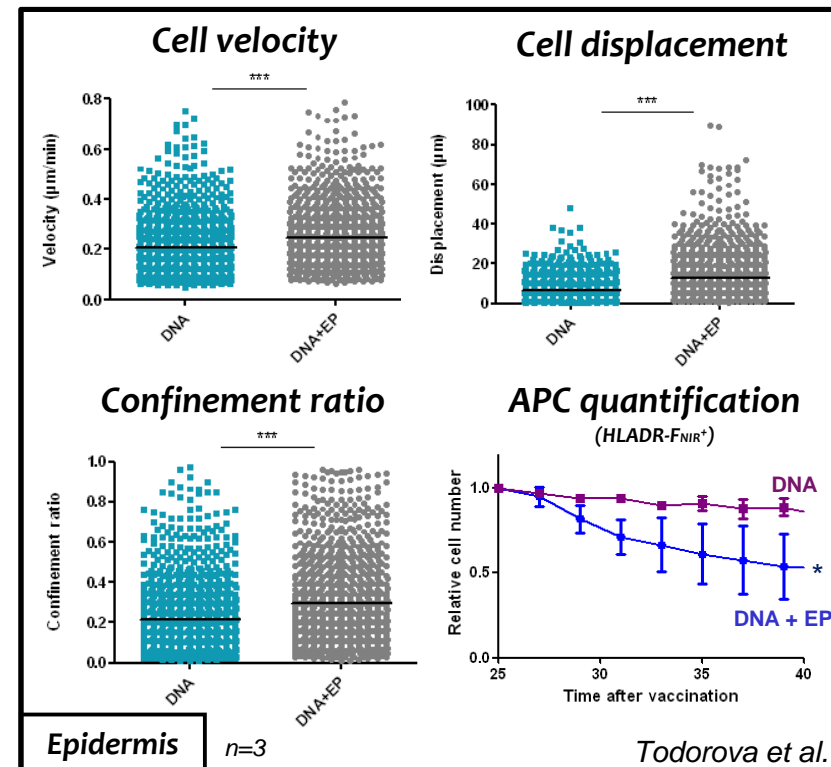
➔ EP decreases Langerhans cell density on the vaccination site

MONITORING ANTIGEN EXPRESSION and TRACKING of EPIDERMAL APC

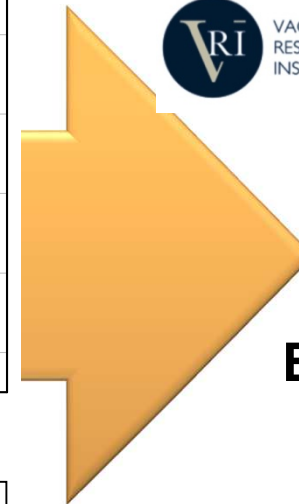
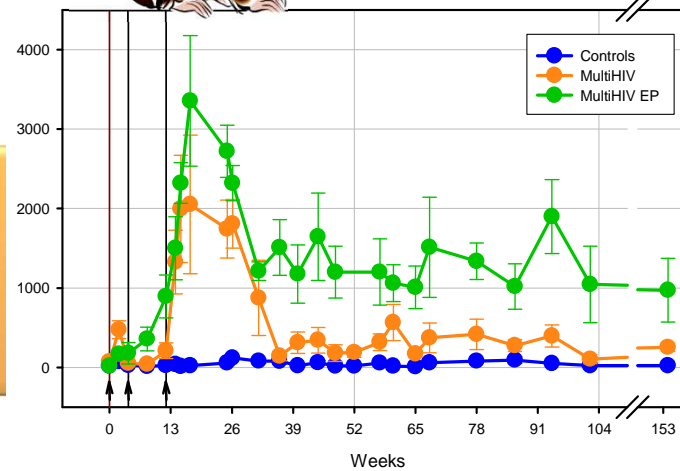
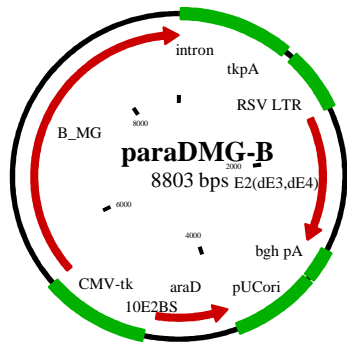
- Auxo-GTU
- id injection + electroporation (EP)



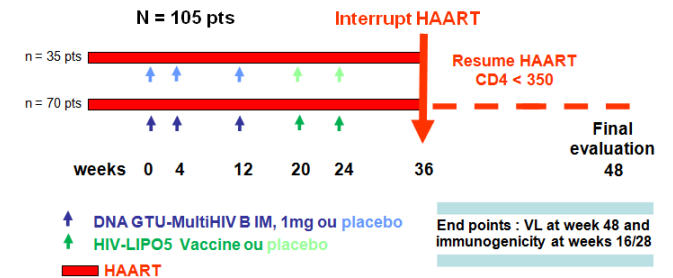
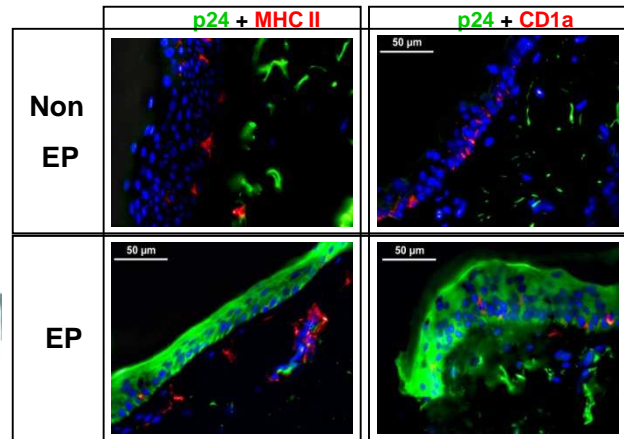
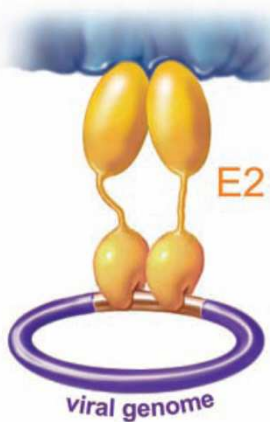
*Epidermis – 24h post DNA+EP
Ex vivo confocal microsopy*

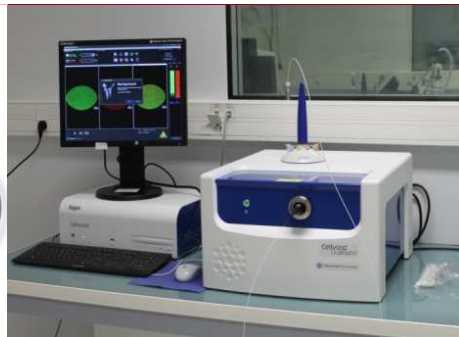


Développement d'un vaccin ADN



**Essai Clinique
LIGHT
(2014-2016)**



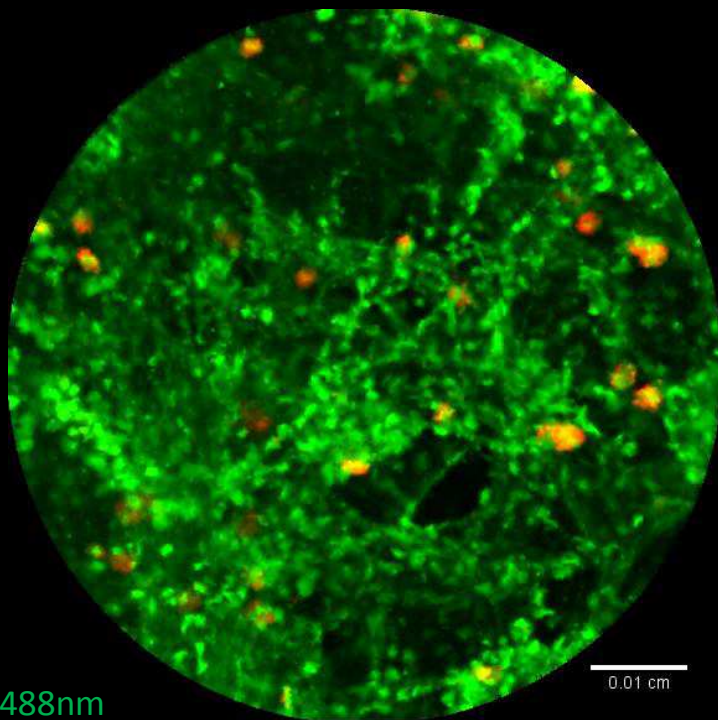


peri scope

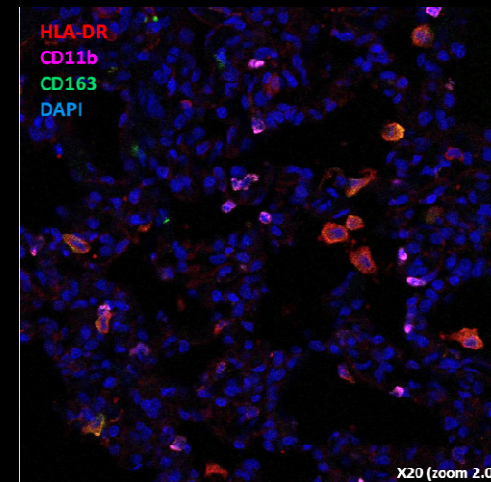
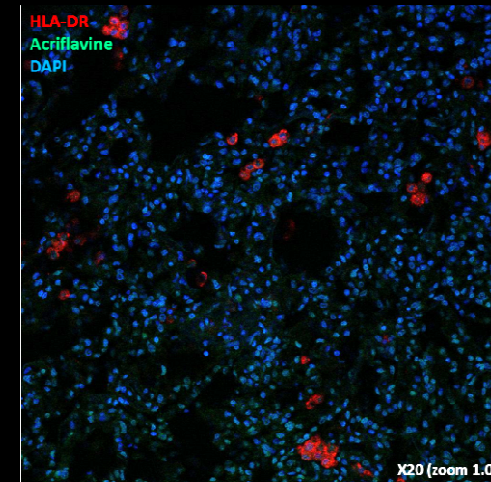
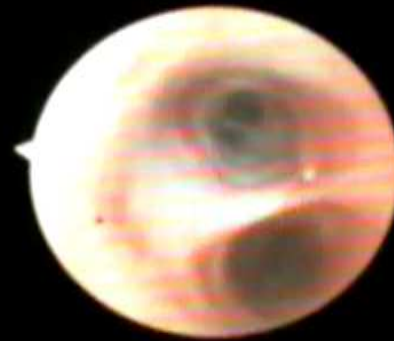


EXPLORATION OF THE RESPIRATORY TRACT LUNG

Acriflavine 0,05mg/mL
HLA-DR Af647



488nm
660nm



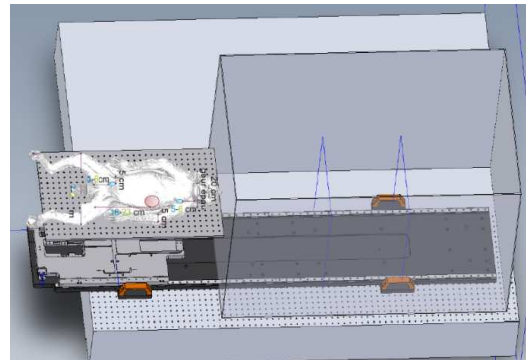
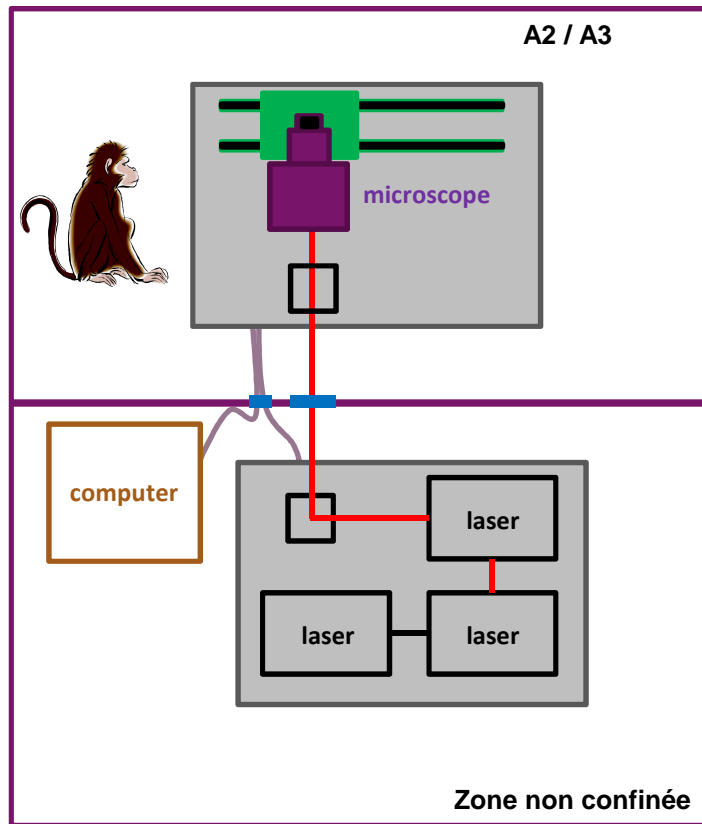
Ex vivo confocal laser endomicroscopy (CLE) in macaque lung following the topical administration of acriflavine and fluorescent HLA-DR antibody

HLA-DR-Af647
CD11b-AF555
CD163-AF647

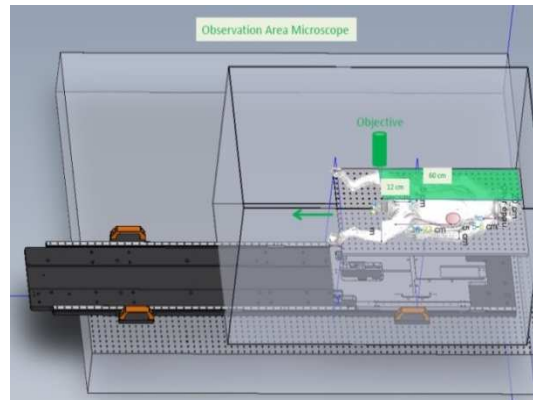
Thibaut Naninck et al

Microscopie Bi-photon chez l'individu vivant

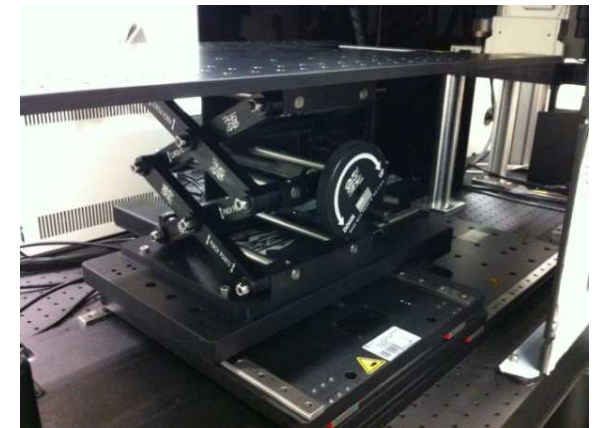
Leica
MICROSYSTEMS



Préparation de l'animal

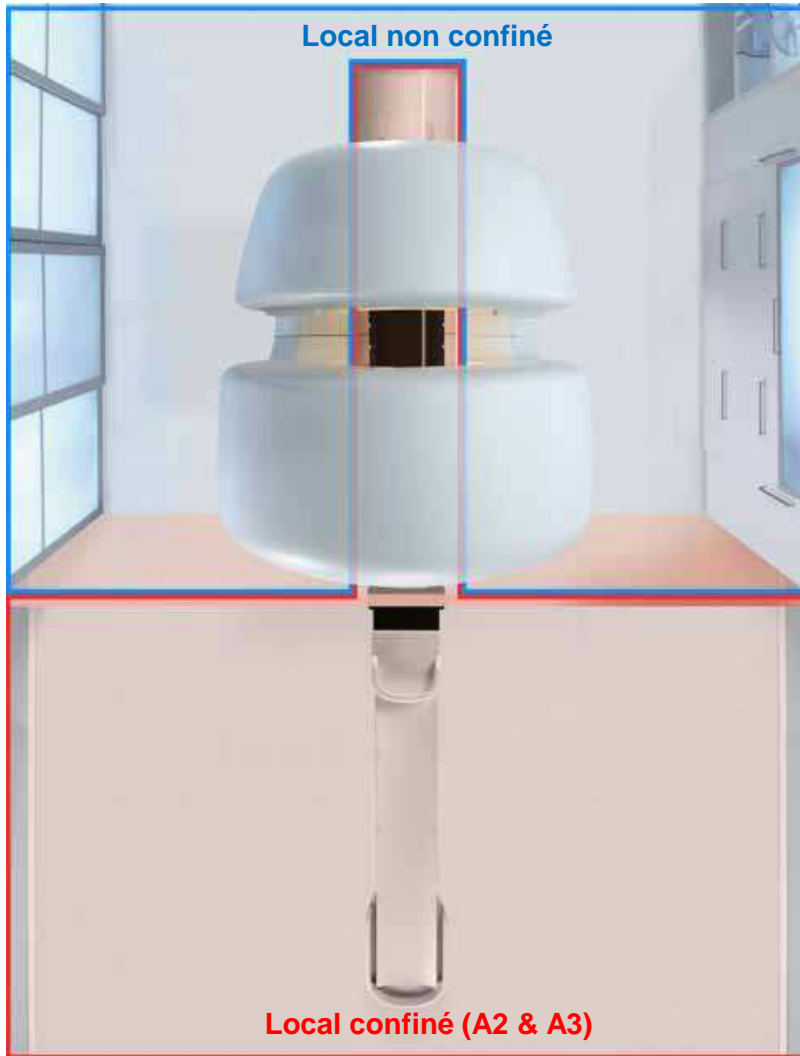


Position d'acquisition

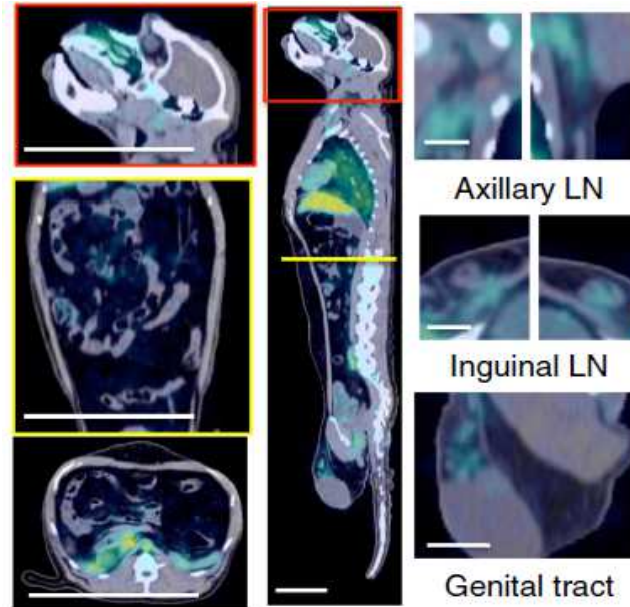


Imagerie corps-entier en TEP-CT

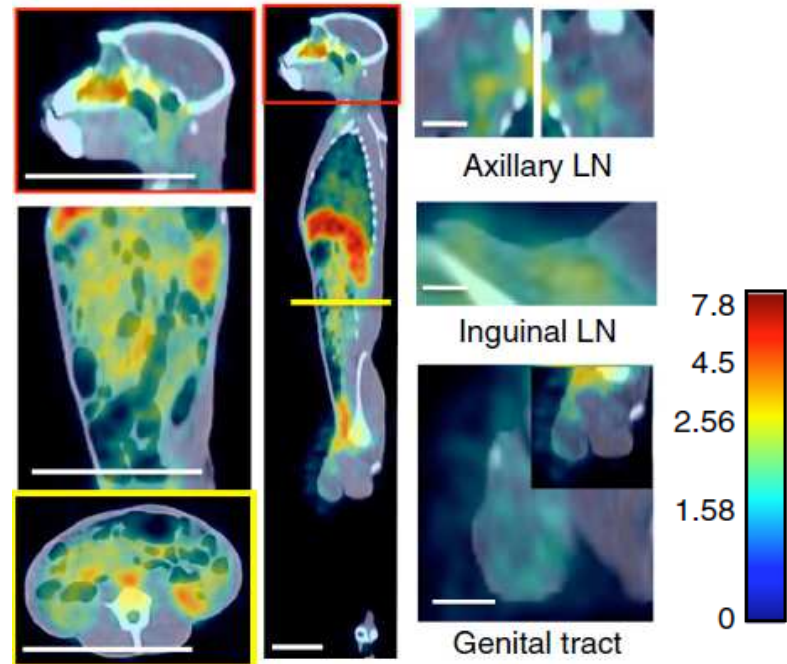
Visualisation de la réplication du VIH



Animal Témoin



Animal Infecté



Immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes

U1184

De la préclinique à la clinique



CEA-FAR



Hôpital de Bicêtre





Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Agence autonome de l'Inserm



Comprendre le monde,
construire l'avenir®



les investissements d'avenir pour
l'enseignement supérieur et la recherche



université
PARIS-SACLAY



Nina Salabert
Vanessa Contreras
Olivier Epaulard
Lucille Adam

Pierre Rosenbaum
Gabrielle Romain
Catherine Chapon
Anne-Sophie Beignon

David Pejoski
Inana Namet
Simon Delandre
André Rodriguez
Frédéric Martinon

Julie Morin
Naya Sylla
Sophie Even
Benoît Delache

Aurélien Corniau
Patricia Brochard
Sébastien Langlois
Sabrina Guenounou
Leslie Gosse

Delphine Desjardins
Isabelle Méderlé-Mangeot
Christophe Joubert

Nathalie Dereuddre-Bosquet
Nicolas Tchitchek
Antonio Cosma

Baylor Institute
Gerard Zurawski
Sandy Zurawski
Sangkon Oh
Jason Skinner
Jacques Banchereau

Zellnet Consulting
Sylvia Janetzki

Institut Pasteur
Elisabeth Menu
Romain Marlin
Matie-Thérèse Nugère



Yves Lévy
Hakim Hocini



Inserm U897
CR Thiebaut,



Pascal Clayette
Rahima Yousfi
Christine Kreuz



