

nVPO2 : résumé du développement clinique et des données probantes

Mise à jour : avril 2023

Sommaire

Qu'est-ce que le nVPO2 et pourquoi est-il nécessaire ?	1
Comment le nVPO2 a-t-il été développé ?	2
Tableau 1. Modifications apportées au génome du virus du VPOM2 pour générer le nVPO2 c1, la souche du nVPO2 candidat sélectionnée pour le développement clinique complet et la soumission d'une autorisation d'utilisation d'urgence au titre du protocole EUL	3
Quel a été le cadre de recherche clinique utilisé pour tester le nVPO2 et le comparer au VPOM2 ?	4
Figure 1. Aperçu des essais clés du cadre de développement clinique du nVPO2	5
Qu'ont démontré les essais cliniques du nVPO2 à ce jour en matière d'innocuité, d'immunogénicité et de stabilité génétique du vaccin ?	5
Tableau 2. Essais clés du nVPO2 : résumé des résultats de chaque essai clinique	6
Quelles autres études fournissent des informations utiles sur le nVPO2 (en plus des études menées dans le cadre de la recherche clinique sur le nVPO2) ?	11
Tableau 3. Études établissant l'efficacité du nVPO2 sur le terrain	11
Tableau 4 : Liste détaillée des publications sur le nVPO2 à consulter	12
Qu'a démontré la recherche sur le nVPO2 concernant le VPOM2 ?	14
Prochaines étapes et informations supplémentaires	14

Qu'est-ce que le nVPO2 et pourquoi est-il nécessaire ?

Les vaccins antipoliomyélitiques oraux (VPO), utilisés pour prévenir ou interrompre les flambées de poliomyélite, contiennent des souches atténuées (affaiblies) du poliovirus vivant. Le virus vaccinal affaibli induit une immunité protectrice contre la poliomyélite paralytique grâce à la production d'anticorps. En outre, il se reproduit dans l'intestin humain et est excrété (rejeté) dans les communautés, principalement par les selles. Cette réplication et cette excrétion dans les communautés sont bénéfiques dans la plupart des cas : comme le virus vaccinal induit une immunité muqueuse au site de réplication virale (dans l'intestin) et qu'il est excrété pendant plusieurs semaines, il peut ensuite passer d'une personne à une autre dans la communauté pendant cette période, ce qui permet une immunisation secondaire ou « passive » contre le virus de la poliomyélite.

Toutefois, dans de rares cas, les virus vaccinaux VPO peuvent muter, de telle sorte qu'ils deviennent des poliovirus virulents comparables aux poliovirus sauvages. Étant donné que ces poliovirus sont dérivés du virus vaccinal atténué, on les appelle des poliovirus dérivés d'une souche vaccinale, ou PVDV. Dans les zones où l'immunité de la population

contre le poliovirus est faible et persistante, les PVDV peuvent circuler entre les individus d'une même communauté, et sont alors appelés **poliovirus circulant dérivé d'une souche vaccinale** ou **PVDVc**.¹²³

Le nouveau vaccin antipoliomyélitique oral de type 2, ou nVPO2, est une version modifiée du vaccin antipoliomyélitique oral monovalent de type 2 (VPOm2), le vaccin qui est actuellement utilisé pour répondre aux flambées de PVDVc2, à la suite du « passage » synchronisé à l'échelle mondiale (2016) du VPO trivalent (VPOt) au VPO bivalent (VPOb) dans le cadre de la vaccination systématique.⁴ Le nVPO2 est similaire au VPOm2, mais avec une stabilité génétique accrue conférée par des modifications de sites ciblés sur le génome de la souche vaccinale. La stabilité génétique accrue du vaccin est susceptible de réduire le risque de poliomyélite paralytique postvaccinale (PPPV) et peut également diminuer la probabilité de générer un nouveau PVDVc2, tout en maintenant la protection immunitaire fournie par le vaccin d'origine. Elle permettra de maintenir les avantages associés à l'utilisation d'un vaccin antipoliomyélitique oral (c'est-à-dire protection individuelle et communautaire) tout en diminuant fortement la probabilité de mutations qui entraînent la virulence du virus vaccinal ; autrement dit, le nVPO2 peut contribuer à réduire le risque de persistance des flambées de PVDVc2.

Comment le nVPO2 a-t-il été développé ?

Les activités de développement précoce du nVPO2 ont commencé il y a plus de dix ans, sous la direction d'un collectif d'experts qui avaient auparavant mené des études pour comprendre les bases moléculaires de l'atténuation des souches de vaccin VPO ainsi que les mutations génétiques qui avaient rendu ces souches vaccinales virulentes dans certains cas.⁵ Ces connaissances ont été exploitées pour mettre au point des souches vaccinales nVPO2 qui préservent les caractéristiques essentielles du vaccin VPOm2 (c'est-à-dire l'atténuation, les caractéristiques antigéniques et immunogènes) tout en augmentant sa stabilité génétique (c'est-à-dire en

¹ Les PVDV sont définis comme des souches de virus du VPO présentant une divergence >1 % (ou >= 10 différences nucléotidiques, pour les types 1 et 3) ou une divergence >0,6 % (>= 6 différences nucléotidiques, pour le type 2) par rapport à la souche correspondante du VPO dans la région génomique VP1 complète. Source : Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite. Classification et notification des poliovirus dérivés d'une souche vaccinale (PVDV) : Lignes directrices de l'IMEP. Genève : Organisation mondiale de la Santé (2016) (https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_FR.pdf, consulté le 3 janvier 2021). Il est à noter que le seuil du type 2 est plus bas pour permettre une détection précoce des flambées de PVDVc2 (Source : Lopalco PL. *Wild and vaccine-derived poliovirus circulation, and implications for polio eradication*. Epidemiol Infect. 2017 Feb; 145(3):413-419. doi : 10.1017/S0950268816002569).

² Note : ceci diffère de la poliomyélite paralytique postvaccinale, ou PPPV. La PPPV est une manifestation indésirable rare associée à la vaccination antipoliomyélitique, qui survient chez les personnes ayant reçu le VPO ou leurs contacts proches. Le risque de PPPV est le plus élevé après la première dose et diminue fortement avec l'administration des doses suivantes. Source : Lopalco PL, 2017.

³ Les PVDVc sont définis comme des isolats de PVDV pour lesquels existent des preuves d'une transmission interhumaine dans la communauté. Plus précisément, il s'agit de PVDV génétiquement apparentés provenant : i) d'au moins deux sujets (pas nécessairement atteints de PFA) qui ne sont pas des contacts directs (c'est-à-dire domestiques), ii) d'un sujet et d'un ou plusieurs échantillons de surveillance environnementale (ES) ou iii) d'au moins deux échantillons de surveillance environnementale s'ils ont été recueillis sur au moins deux sites distincts de prélèvement (sans chevauchement des zones desservies), ou sur un site unique si les prélèvements ont eu lieu à plus de deux mois d'écart. Source : Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite. Classification et notification des poliovirus dérivés d'une souche vaccinale (PVDV) : Lignes directrices de l'IMEP. Genève : Organisation mondiale de la Santé (2016) (https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_FR.pdf, consulté le 3 janvier 2021).

⁴ Pour plus d'informations sur le « passage », voir : Organisation mondiale de la Santé. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 11 décembre 2015 ; 90(50):681-700 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254536/WER9050.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, consulté le 26 mai 2022). Pour plus d'informations sur les précédents protocoles de riposte aux flambées de poliovirus de type 2 à l'aide du VPOm2, veuillez consulter entre autres : Global Polio Eradication Initiative. *Standard operating procedures: Responding to a poliovirus event or outbreak. Part 2: Protocol for poliovirus type 2, effective 01 November 2017 until 30 April 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé (2017) (<https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2018/01/pol-sop-responding-polio-event-outbreak-part2-20180117.pdf>, consulté le 26 mai 2022).

⁵ Les partenaires du programme nVPO2 comprennent : PT Bio Farma, Université d'Anvers, Fighting Infectious Diseases in Emerging Countries (FIDEC), icddr,b, PATH, Université de Californie à San Francisco, National Institute for Biological Standards and Control (Royaume-Uni), les CDC (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis d'Amérique), la FDA (Food and Drug Administration, États-Unis d'Amérique) et les agences partenaires de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (Organisation mondiale de la Santé, Rotary, CDC des États-Unis d'Amérique, UNICEF, Bill and Melinda Gates Foundation et Gavi).

réduisant le risque que le virus vaccinal perde son atténuation sur des sites clés liés à la virulence).

Tandis que deux vaccins candidats ont fait l'objet d'un développement, un vaccin (souvent appelé nVPO2 candidat 1, ou c1, ci-après dénommé nVPO2 sauf indication contraire) a été sélectionné après une évaluation complète des informations précliniques, cliniques et de fabrication des vaccins candidats.⁶ La souche sélectionnée comporte des modifications clés du génome (par rapport à la souche du vaccin VPOM2). Ces modifications ont été testées au moyen de plusieurs méthodes précliniques (par exemple, passages en série, essais de culture cellulaire utilisés pour estimer la sensibilité à la température, essais sur des modèles de souris transgéniques) avant d'entamer le développement clinique en 2017. De plus amples informations sur les modifications apportées à la souche sélectionnée du nVPO2 sont fournies dans le Tableau 1, à titre de référence.⁷

Tableau 1. Modifications apportées au génome du virus du VPOM2 pour générer le nVPO2 c1, la souche du nVPO2 candidat sélectionnée pour le développement clinique complet et la soumission d'une autorisation d'utilisation d'urgence au titre du protocole EUL

Modification	Justification scientifique
Une structure tige-boucle de l'ARN restructurée et génétiquement stabilisée dans la région non codante 5', connue sous le nom de domaine V ou <i>domV</i> , appelée S15domV	Ce site est le principal déterminant de l'atténuation du VPO2 et sert souvent de « gardien » qui mène à d'autres mutations. Pour le virus contenu dans le VPOM2, il existe une mutation A-G spécifique dans le nucléotide 481, qui entraîne une tolérance accrue à la température et rend le virus plus neurovirulent. Le S15domV génétiquement stabilisé a été conçu pour éviter la perte d'atténuation par des mutations ponctuelles uniques dans le domaine V.
Déplacement et modification d'un élément essentiel de réplication, appelé élément de réplication agissant en cis, dans la région non traduite 5' (cre5)	Pour réduire la fréquence des événements de recombinaison. Sans cette mutation, un seul événement de recombinaison avec un autre virus pourrait éventuellement aboutir au remplacement du <i>domV</i> décrit ci-dessus par le <i>domV</i> non atténué de l'autre virus, avec pour conséquence une perte d'atténuation du virus recombinant consécutif et sa meilleure adaptation à la réplication virale. Avec le déplacement et la

⁶ Lors du test sur les nourrissons et les enfants au cours des essais de phase II au Panama (M5a et M5b), la seconde des deux souches candidates du nVPO2 a manqué de peu le critère de non-infériorité pour l'immunogénicité (plus précisément, la séroprotection) à la dose la plus faible ; par conséquent, cette souche candidate (candidat 2, ou nVPO2 c2) n'a pas été retenue pour un développement clinique plus poussé et la soumission à l'OMS d'une autorisation d'utilisation d'urgence au titre du protocole EUL. Pour plus de détails, consultez : Sáez-Llorens X, Bandyopadhyay AS, Gast C, De Leon T, DeAntonio R, Jimeno J, Caballero MI, Aguirre G, Oberste MS, Weldon WC, Konopka-Anstadt JL, Modlin J, Bachtar NS, Fix A, Konz J, Clemens R, Costa Clemens SA, Rüttimann R. *Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials*. Lancet. 2021; 397: 27–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32540-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32540-X).

⁷ Comme nous allons le décrire plus en détail dans ce document, deux vaccins candidats nVPO2 sont entrés en développement clinique en 2017. Les modifications décrites au Tableau 1 concernent le vaccin nVPO2 candidat 1, qui a finalement été sélectionné pour un développement clinique plus poussé et une soumission au titre du protocole EUL. Pour le candidat 2, des modifications silencieuses non codantes conçues dans la capsid (VP1-4) ont été développées pour réduire l'aptitude à la réplication et, potentiellement, pour améliorer la stabilité du phénotype atténué tout en réduisant la transmission. Pour en savoir plus sur les modifications apportées au vaccin candidat 1 décrites dans ce tableau, veuillez consulter : Yeh MT, Bujaki E, Dolan PT, Smith M, Wahid R, Konz J, Weiner AJ, Bandyopadhyay AS, Van Damme P, De Coster I, Revets H, Macadam A, Andino R. *Engineering the live-attenuated polio vaccine to prevent reversion to virulence*. Cell Host Microbe. 2020 May 13;27(5):736-751.e8. doi : 10.1016/j.chom.2020.04.003. Pour plus de détails sur les modifications apportées au candidat 2, voir Konopka-Anstadt JL, Campagnoli R, Vincent A, Shaw J, Wei L, Wynn NT, Smith SE, Bujaki E, Te Yeh M, Laassri M, Zagorodnyaya T, Weiner AJ, Chumakov K, Andino R, Macadam A, Kew O, Burns CC. *Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization*. NPJ Vaccines. 2020 Mar 20; 5:26. doi : 10.1038/s41541-020-0176-7. Les modifications du candidat 1 et du candidat 2 sont également récapitulées dans la publication Macklin G, Peak C, Eisenhower M, Kurji F, Mach O, Konz J, Gast C, Bachtar NS, Bandyopadhyay AS, and Zipursky S, au nom du Groupe de travail sur le nOPV2. *Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2) experience*. Vaccine. 2022 Mar 17; S0264-410X(22)00195-5. doi : 10.1016/j.vaccine.2022.02.050.

	modification de l'élément cre, un seul événement de recombinaison qui remplace le <i>domV</i> du nVPO2 supprimera également l'élément cre, ce qui aura pour effet d'inhiber la réplication virale et par conséquent de rendre le virus non viable et non infectieux.
Introduction de deux substitutions d'acides aminés : substitution de HiFi (D53N) et Rec 1 (K38R) dans l'ARN polymérase ARN-dépendante du virus (3Dpol)	Limiter la capacité d'adaptation du virus en réduisant le taux de mutation et en améliorant la fidélité de réplication (dans le cas de D53N) et en réduisant la fréquence de recombinaison (dans le cas de K38R).

Quel a été le cadre de recherche clinique utilisé pour tester le nVPO2 et le comparer au VPOM2 ?

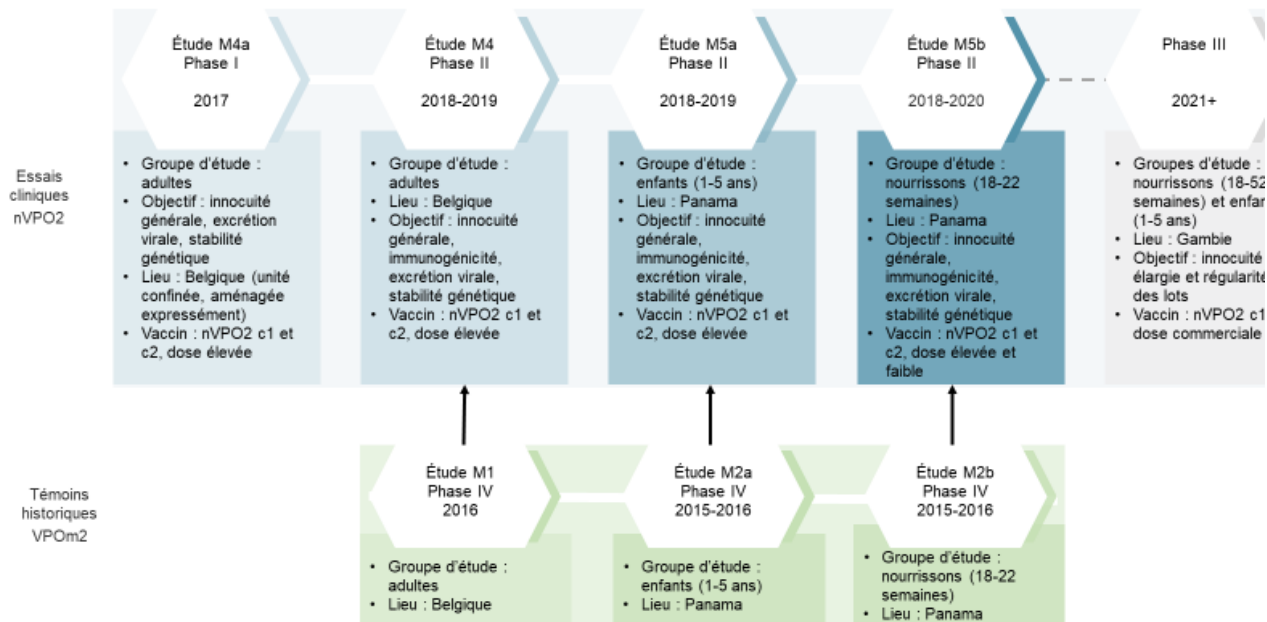
Le cadre de développement clinique du nVPO2 a été conçu non seulement pour évaluer l'innocuité, l'immunogénicité et la stabilité génétique du nVPO2 chez différentes populations, mais aussi pour fournir une évaluation comparative du nVPO2 et du VPOM2. Ce cadre a permis d'évaluer le nVPO2 chez différentes populations, pour aboutir à des populations d'étude qui représentent le mieux la population cible du nVPO2 : les enfants et les nourrissons ayant des antécédents de vaccination par le VPO et le VPI. Dans les essais qui comparent le VPOM2 au nVPO2, le nVPO2 est comparé à des groupes témoins historiques ayant reçu le vaccin VPOM2 homologué, en utilisant des structures d'étude similaires. Plutôt que d'effectuer des essais concomitants, des essais de groupes témoins historiques ont été menés avec le VPOM2 en 2015-2016 pour une comparaison future du nVPO2. Cette mesure a été prise en prévision des directives de confinement (VPOM2) qui devaient entrer en vigueur en 2016 en raison du retrait du vaccin des calendriers nationaux de vaccination, ce qui empêchait l'utilisation du VPOM2 dans les essais cliniques.⁸

Le nombre de sujets inclus dans chaque étude pour le groupe de comparaison a été déterminé en vue de garantir une puissance statistique suffisante pour tirer des conclusions sur le respect ou non des critères de non-infériorité par rapport au VPOM2. Une caractéristique unique des essais est le suivi approfondi et le prélèvement d'échantillons de selles : les nourrissons ont été suivis pendant environ six mois après la vaccination pour une évaluation de l'innocuité à long terme. En outre, entre 14 et 28 échantillons de selles par sujet ont été prélevés dans le cadre de différentes études, ce qui a permis d'évaluer en détail l'excrétion et la stabilité génétique. L'étendue d'échantillonnage et le niveau de rigueur sans précédent pour des études de ce type ont été mis en œuvre pour contribuer à générer la base factuelle la plus robuste possible et garantir un degré de confiance dans les conclusions des études.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des aspects les plus pertinents du cadre clinique.

⁸ Les lignes directrices de confinement sont entrées en vigueur en 2016, à la suite du « passage » du VPOt au VPOb. Voir : *Plan d'action mondial de l'OMS visant à réduire au minimum le risque d'exposition au poliovirus associé aux établissements après l'éradication par type des poliovirus sauvages et l'arrêt progressif de l'utilisation du vaccin antipoliomyélitique oral : GAPIII*. Organisation mondiale de la Santé (2015) (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/208873>, consulté le 26 mai 2022).

Figure 1. Aperçu des essais clés du cadre de développement clinique du nVPO2



Source : Macklin G, Peak C, Eisenhower M, Kurji F, Mach O, Konz J, Gast C, Bachtar NS, Bandyopadhyay AS, and Zipursky S, au nom du Groupe de travail sur le nVPO2. *Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2) experience*. Vaccine. 2022 Mar 17; S0264-410X(22)00195-5. doi : 10.1016/j.vaccine.2022.02.050. Fig. 1. nOPV2 Clinical Development Plan.

Les études de phase II et les essais contrôlés supplémentaires qui n'ont pas été considérés comme prioritaires pour la soumission des données EUL ne sont pas présentés sur cette figure, mais sont décrits dans le texte de cet article et par la suite dans le présent document.

Qu'ont démontré les essais cliniques du nVPO2 à ce jour en matière d'innocuité, d'immunogénicité et de stabilité génétique du vaccin ?

Les principales conclusions des études cliniques sont résumées ci-dessous.

Innocuité : les données de ces études indiquent que le nVPO2 est bien toléré chez les adultes, les jeunes enfants et les nourrissons. Aucun problème d'innocuité n'a été identifié à partir des données disponibles.

Protection immunitaire (immunogénicité) : les réponses immunitaires sont évaluées par les taux de séroprotection, les réponses de séroconversion et l'analyse des taux d'anticorps neutralisants. La non-infériorité de la séroprotection a été établie dans les essais cliniques à la fois pour les puissances à faible et à forte dose du nVPO2 (c'est-à-dire qu'il n'y avait pas de différence significative au niveau des taux de séroprotection entre le nVPO2 et le VPOM2). Dans toutes les études cliniques, le nVPO2 a démontré des réponses immunitaires robustes avec des taux de séroconversion élevés comparables à ceux du VPOM2.

Stabilité génétique : les données à ce jour indiquent une stabilité génétique accrue du nVPO2 par rapport au

VPOm2. Pour évaluer la stabilité génétique, les chercheurs ont utilisé le séquençage de nouvelle génération (NGS, *next-generation sequencing*) afin d'analyser le génome du poliovirus issu des deux lots de vaccins et des selles à la suite de la vaccination antipoliomyélitique et pour décrire la présence et la nature des éventuels polymorphismes (c'est-à-dire les variations du génome du virus vaccinal du nVPO2) identifiés. Les résultats à ce jour montrent que les modifications du nVPO2 sont intactes ; il est possible d'obtenir davantage de détails sur la méthodologie NGS dans cette [publication npj Vaccines 2022](#) (description des modalités d'utilisation du séquençage de nouvelle génération pour analyser les selles), ainsi que dans cette [publication Vaccine 2021](#) (description des modalités d'utilisation du séquençage de nouvelle génération pour identifier et analyser les polymorphismes dans les lots de vaccins fabriqués). Pour évaluer la stabilité phénotypique, les chercheurs ont utilisé une méthode standard pour estimer la perte d'atténuation du virus vaccinal : des modèles murins dérivés du test de mise en circulation de lots de VPO de l'OMS sont utilisés pour évaluer la neurovirulence des poliovirus (c.-à-d. pour mesurer les taux de paralysie chez des souris transgéniques après l'administration intrarachidienne du virus excrété et amplifié). Ce modèle murin a permis de comparer les virus vaccinaux isolés dans les selles des participants après l'administration du VPOm2 ou du nVPO2. Chez les participants qui ont reçu le VPOm2, le virus vaccinal excrété provoque généralement des taux élevés de paralysie chez le modèle murin après environ sept jours. En revanche, le nVPO2 montre une paralysie faible de la souris, associée aux échantillons de selles prélevés au cours des études cliniques, quel que soit l'âge des participants à l'étude.

Excrétion virale : les données issues d'études sur des sujets adultes ont montré des taux comparables à ceux du VPOm2 au cours de la première semaine suivant l'administration, puis des taux significativement inférieurs d'excrétion au cours des 28 jours suivant la vaccination. Les données issues de l'étude M5a publiées dans *The Lancet* ont démontré que chez les enfants âgés de 1 à 5 ans, des proportions similaires de sujets excrétaient, qu'ils aient reçu le VPOm2 ou une dose élevée de l'un ou l'autre des vaccins candidats nVPO2, à des taux comparables à ceux observés avec le nVPO2 au 28^e jour. Cependant, les enfants présentaient des titres d'excrétion significativement plus élevés (au plus fort de l'excrétion) après une dose élevée de l'un des deux vaccins candidats nVPO2, comparativement à une dose de VPOm2. Chez les nourrissons pour lesquels la faible dose utilisée sur le terrain a été évaluée (étude M5b et étude menée au Bangladesh chez des nouveau-nés naïfs au regard du vaccin), le taux d'excrétion du nVPO2 était comparable à celui du VPOm2 au plus fort de l'excrétion (deux premières semaines) ; toutefois, à la quatrième semaine, la proportion de nourrissons qui excrétaient le nVPO2 était inférieure à celle des témoins historiques ayant reçu le VPOm2, ce qui indique une durée d'excrétion probablement plus courte. En ce qui concerne la quantité de virus excrétée chez les nourrissons, l'analyse des cohortes de l'étude M5b publiée dans *The Journal of Infectious Diseases* a montré que la quantité de dose infectante excrétée chez les nourrissons au 28^e jour était significativement inférieure dans tous les groupes ayant reçu le nVPO2 ; dans l'étude menée au Bangladesh chez des nouveau-nés, les quantités globales de nVPO2 excrétées étaient faibles.

Tableau 2. Essais clés du nVPO2 : résumé des résultats de chaque essai clinique

Essai clinique	Résumé et principaux résultats
Essai du nVPO2 de phase I, Belgique, adultes (étude M4a) Résultats globaux de l'essai publiés dans The Lancet	Détails de l'étude : en 2017, 30 sujets adultes ayant des antécédents de vaccination uniquement par le VPI ont été vaccinés avec une dose élevée (10^6 de la dose infectante médiane en culture cellulaire [DIC50]) de l'un ou l'autre des deux candidats nVPO2 (n = 15 pour chacun des deux groupes). Innocuité : les deux vaccins candidats nVPO2 ont été bien tolérés chez les adultes ayant des

Essai clinique	Résumé et principaux résultats
Données d'immunogénicité supplémentaires sur les réponses des anticorps intestinaux (y compris IgA) publiées dans <i>The Journal of Infectious Diseases</i> Données supplémentaires sur la stabilité génétique publiées dans <i>npj Vaccines</i> (les données nVPO2 Phase I/M4a ont été combinées avec les données Phase II/M4 pour cette analyse ; plus d'informations dans la section Phase II/M4, ci-dessous)	antécédents de vaccination par le VPI, et aucun événement indésirable grave⁹ n'a été signalé. Immunogénicité : les deux vaccins candidats nVPO2 étaient immunogènes. Vingt-huit jours après la vaccination, les taux de séroconversion étaient élevés dans les deux groupes et tous les participants présentaient des titres d'anticorps séroprotecteurs. En outre, pour les deux candidats, une évaluation menée par les CDC et publiée dans <i>The Journal of Infectious Diseases</i> a montré une augmentation modeste, mais détectable du nombre total d'anticorps spécifiques du poliovirus et IgA après la mesure directe des titres d'anticorps dans les échantillons de selles des participants. Excrétion virale : le virus vaccinal a été détecté dans les selles des 15 sujets qui ont reçu le candidat 1 et des 13 sujets (87 %) qui ont reçu le candidat 2. L'excrétion s'est arrêtée à une médiane de 23 jours après l'administration du candidat 1 et de 12 jours après l'administration du candidat 2. Stabilité génétique : les tests de neurovirulence effectués sur des échantillons de selles des participants dans des modèles murins n'ont présenté aucune donnée probante de virulence accrue dans le domaine V de la région non traduite 5', le site du principal déterminant de l'atténuation du VPO2 Sabin (nucléotide 481). En outre, parmi les 15 échantillons issus de participants ayant reçu le candidat 1, toutes les modifications génétiques conçues dans le candidat 1 ont été maintenues.
Essai comparatif nVPO2/VPOm2 de phase II, Belgique Tous les groupes adultes nVPO2 (étude M4) comparés aux	Détails de l'étude : en 2018-2019, des adultes ayant des antécédents de vaccination par le VPO ont reçu une ou deux doses élevées de l'un des deux vaccins candidats nVPO2 (n = 50 pour chacun des quatre groupes). Les adultes ayant des antécédents de vaccination par le VPI uniquement ont reçu soit deux doses élevées du nVPO2 candidat 1 (n = 17), soit deux doses élevées du nVPO2 candidat 2 (n = 16), soit un placebo (n = 17). Pour établir la non-infériorité au VPOm2, les résultats des groupes d'étude ont été comparés à ceux de 100 adultes qui avaient été vaccinés en 2016 avec une ou deux doses standard de VPOm2. Tout comme les groupes d'étude du nVPO2, ces groupes témoins VPOm2 avaient des antécédents de

⁹ Note : un événement indésirable grave est défini comme tout événement médical fâcheux qui, quelle que soit la dose, entraîne le décès, nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante, entraîne une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, met en jeu le pronostic vital ou provoque une anomalie ou une malformation congénitale. Le terme « grave » n'est pas synonyme de sévère. Dans la langue anglaise, le terme « sévère » est utilisé pour décrire l'intensité (la sévérité) d'un événement spécifique (comme dans léger, modéré ou sévère) ; l'événement lui-même peut, cependant, avoir une signification médicale relativement mineure (comme des maux de tête graves). La gravité (et non la sévérité), qui est basée sur l'issue (patient/événement) ou sur des critères d'action, sert de guide pour définir les obligations réglementaires de notification. Source : *Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public*. Genève : Organisation mondiale de la Santé (2012) (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336225/9789241503198-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, consulté le 26 mai 2022).

Essai clinique	Résumé et principaux résultats
témoins historiques VPOM2 de phase IV (étude M1) Résultats globaux de l'essai publiés dans <i>The Lancet</i> Données supplémentaires sur la stabilité génétique publiées dans <i>npj Vaccines</i>	vaccination comprenant à la fois le VPI et le VPO. Innocuité : le VPOM2 et les deux candidats nVPO2 ont été bien tolérés par les participants, sans événements indésirables graves ou retraits qui ont été déterminés comme étant liés à la vaccination. Immunogénicité : les taux de séroprotection étaient élevés au départ et après la vaccination pour les deux candidats nVPO2, et ont démontré la non-infériorité par rapport au VPOM2. Les titres médians d'anticorps séroprotecteurs étaient similaires dans toutes les cohortes vaccinées, qu'il s'agisse du nVPO2 ou du VPOM2. Excrétion virale : le VPOM2 et les deux candidats nVPO2 ont été excrétés dans les selles à un taux similaire chez les participants ayant des antécédents de vaccination par le VPO, et pratiquement tous les participants à l'étude avaient cessé d'excréter à la fin de la période de suivi de 28 jours. Il a été observé que l'excrétion était plus élevée chez les participants vaccinés uniquement par le VPI, en particulier après la première dose (comme prévu, car le VPI n'induit que peu ou pas d'immunité intestinale primaire). Après la seconde dose, le nombre de personnes vaccinées qui excrétaient le virus et l'ampleur de l'excrétion virale étaient plus faibles qu'après la première dose, ce qui indique qu'une dose de l'un ou l'autre des candidats nVPO2 a induit une immunité intestinale chez des personnes qui n'avaient été vaccinées auparavant qu'au VPI. Stabilité génétique : de manière cohérente avec les résultats de l'étude de phase I, le séquençage du virus vaccinal à partir des échantillons de selles des participants n'a montré aucune réversion au niveau du site d'atténuation primaire génétiquement stabilisé (domaine V) pour aucun des deux candidats nVPO2. Pour nVPO2 c1, aucune mutation de l'élément agissant en cis déplacé n'a été observée et aucun variant conforme à une réversion dans les emplacements de modification Rec1/K38R ou Hifi/D53N de la polymérase 3D n'a été observé. Outre les résultats de stabilité génétique publiés dans <i>The Lancet</i>, qui ont comparé les cohortes M4 et M1, une analyse comparant les cohortes M4a et M4 aux cohortes M3 (témoins enfants VPOM2 avec antécédent de vaccination par le seul VPI) a été publiée dans <i>npj Vaccines</i>. Cette étude a permis l'évaluation de la stabilité génétique des deux candidats nVPO2 chez les adultes présentant des antécédents de vaccination à la fois par le VPI et le VPO, puis une comparaison avec le VPOM2. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) des échantillons de selles n'a pas montré de donnée probante de réversion dans le domaine V et les tests de neurovirulence au moyen de modèles murins ont indiqué que les deux candidats nVPO2 étaient largement moins susceptibles que la souche Sabin 2 d'évoluer vers une virulence PVDVc2 significative.
Essai comparatif de phase II, Panama, M5a et M5b (enfants et nourrissons nVPO2) comparés à M2a et M2b (témoins historiques)	Détails de l'étude : en 2018-2019, des études ont été réalisées pour comparer les candidats nVPO2 au VPOM2 chez les enfants et les nourrissons. Les antécédents de vaccination des groupes nVPO2 et des groupes témoins historiques ayant reçu le VPOM2 correspondaient à une vaccination antipoliomyélitique complète par le VPOt ou le VPI. Dans les groupes nVPO2, les deux candidats ont été administrés à forte et faible dose pour couvrir l'étendue de dosage rencontrée en pratique, de la première utilisation (forte dose) à la fin de la durée de conservation (faible dose). <i>Enfants</i> : 101 enfants de 1 à 5 ans ont reçu deux fortes doses de l'un des deux candidats nVPO2. Les résultats de ces groupes ont été comparés à un groupe témoin historique de 50 enfants

Essai clinique	Résumé et principaux résultats
VPOm2, enfants et nourrissons, phase IV) Résultats globaux de l'essai publiés dans <i>The Lancet</i> Analyses supplémentaires d'excrétion pour les cohortes de nourrissons publiées dans <i>The Journal of Infectious Diseases</i> Analyses supplémentaires relatives à la stabilité génétique et à la recombinaison préliminaire pour les cohortes d'enfants publiées dans <i>npj Vaccines</i> Analyses supplémentaires sur la stabilité génétique et	de 1 à 5 ans ayant reçu deux doses standard de VPOm2 en 2015-2016. Nourrissons : 574 nourrissons de 18 à 22 semaines ont reçu une faible dose ou une forte dose de l'un des deux candidats nVPO2 ; un sous-ensemble de chacun de ces groupes (n = 50 dans chaque groupe, qu'il s'agisse d'une faible ou d'une forte dose, soit 200 au total) a reçu une seconde dose. Les résultats de ces groupes ont été comparés à ceux de 110 nourrissons de 18 à 22 semaines vaccinés en 2015-2016 avec une dose de VPOm2, dont un sous-ensemble (n = 50) a reçu une seconde dose de VPOm2. Innocuité : le VPOm2 et les deux candidats nVPO2 ont été bien tolérés dans les cohortes d'étude, et aucun événement indésirable grave n'a été déterminé comme étant associé de manière causale à la vaccination. Immunogénicité : le critère de non-infériorité établi pour la séroprotection chez les nourrissons au jour 28 a été respecté pour les nouveaux VPO2 candidats à faible et à forte dose après la première dose, sauf pour la faible dose du nVPO2 candidat 2. Après la seconde dose de vaccin, les taux de séroprotection et de séroconversion étaient uniformément élevés dans tous les groupes de candidats nVPO2. Excrétion virale : l'analyse des échantillons de selles était en cours au moment de la publication de l'étude <i>The Lancet</i> ; une analyse approfondie des échantillons de nourrissons a été publiée ultérieurement dans <i>The Journal of Infectious Diseases</i>. Les taux d'excrétion estimés, mesurés sous la forme d'ARN viral et de virus infectieux, étaient similaires ou plus communément inférieurs pour le nVPO2 par rapport au VPOm2 au cours des jours d'échantillonnage après la vaccination, à la fois pour les dosages élevés et faibles. Tandis que les excrétions virales de VPOm2 et de nVPO2 étaient similaires durant la première semaine après la vaccination, le taux d'excrétion au jour 28 était significativement plus faible pour les candidats nVPO2 par rapport au VPOm2. De plus, les taux d'excrétion étaient inférieurs après la seconde dose de VPOm2 et de nVPO2, ce qui indique que la première dose de VPOm2 ainsi que de chaque candidat nVPO2 a induit une immunité intestinale. Stabilité génétique : les échantillons de selles issus d'enfants de 1 à 5 ans des essais M2 et M5 ont été analysés plus en détail dans le cadre de la stabilité génétique du virus excrété et les résultats ont été publiés dans <i>npj Vaccines</i>. Des tests de virulence sur des souris transgéniques ont indiqué une probabilité significativement réduite de paralysie dans le contexte du virus obtenu des bénéficiaires du nVPO2 c1 par rapport aux bénéficiaires du VPOm2 (odds ratio ajusté = 0,001, IC à 95 % <0,001, 0,121, p = 0,0060). En vue d'évaluer la stabilité du génome, un séquençage de nouvelle génération (NGS) a également été réalisé sur le génome complet du poliovirus excrété dans les selles. L'analyse NGS a révélé que les modifications du nVPO2 étaient conservées lors de la réplication du virus dans l'intestin : aucun polymorphisme compatible avec une virulence accrue n'a été détecté dans le S15domV du nVPO2 c1 excrété et aucune mutation ayant une incidence sur les emplacements modifiés K38R/Rec1 ou D53N/Hifi3 de la polymérase 3D n'a été observée. De même, des échantillons de selles recueillis chez des nourrissons âgés de 18 à 22 semaines dans les essais M2 et M5 ont été analysés pour déterminer la stabilité génétique et phénotypique et les résultats ont été publiés dans <i>The Lancet Microbe</i>. Les tests de virulence sur des souris transgéniques ont là aussi indiqué une probabilité significativement réduite de paralysie dans le contexte du virus obtenu des sujets ayant reçu le nVPO2 par rapport à ceux ayant reçu le VPOm2

Essai clinique	Résumé et principaux résultats
phénotypique pour les cohortes de nourrissons publiées dans The Lancet Microbe	(odds ratio ajusté estimé à 4,5 log10 = 0,007 [IC à 95 % = 0,002–0,023 ; p<0,0001]). À l'issue du NGS effectué sur l'ARN viral présent dans les échantillons de selles des nourrissons nVPO2, aucun polymorphisme indiquant une réversion n'a été observé au niveau du domaine V du virus du nVPO2 excrété. À l'inverse, l'analyse des échantillons VPOM2 a montré une réversion constante au niveau du nucléotide 481 du domaine V, le site d'atténuation primaire. Recombinaison : des cartes de couverture ont été utilisées pour mettre en correspondance les lectures issues des échantillons de selles des cohortes d'enfants avec des références virales clés (un virus de référence Sabin type 2, ainsi qu'un virus Sabin type 1, un virus Sabin type 3 et des entérovirus non poliomyélitiques). Aucun virus recombinant n'a été observé à l'issue des analyses des cohortes d'enfants et de nourrissons.
Étude de phase II comparant le nVPO2 à un placebo dans une sous-population clé : nourrissons naïfs au regard du vaccin au Bangladesh Résultats globaux de l'essai publiés dans The Lancet	Détails de l'étude : en 2020-2021, des nouveau-nés ont été répartis au hasard (2:1) pour recevoir soit deux doses de nVPO2 10⁵+/-0,5 DICC50 (n=220), soit un placebo (n=110), administrés à l'âge de 0-3 jours et à 4 semaines. Innocuité : le nVPO2 a été aussi bien toléré que le placebo, seuls des événements indésirables légers ayant été rapportés. Aucun événement indésirable grave ou d'intérêt particulier lié à l'étude n'a été signalé. Immunogénicité : deux doses de nVPO2 ont entraîné un taux de séroconversion de 90 % et des titres séroprotecteurs à la semaine 8 chez 99 % des sujets vaccinés. En outre, sur les 16 sujets ayant reçu le nVPO2 qui ne présentaient pas de titres d'anticorps détectables contre le poliovirus de type 2 à la naissance, 8 (50 %) présentaient des titres séroprotecteurs à la semaine 4 et 16 (100 %) à la semaine 8. Excrétion virale : il a été demandé aux mères de recueillir des échantillons de selles d'environ 8 g à la naissance et aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12. Comme prévu, aucune excrétion de poliovirus de types 1, 2 ou 3 détectable par RT-PCR n'a été observée dans les échantillons de selles initiaux. Toutefois, chez les sujets ayant reçu le nVPO2, une excrétion a été observée à la semaine 2 (52 %) et aux semaines 4 et 6 (40 % et 64 %, respectivement) qui a progressivement diminué (n=1 sujet vacciné excréta le virus à la semaine 12). En plus de la durée d'excrétion, la quantité excrétée a également été mesurée. Les quantités de virus excrétées par le groupe nVPO2 étaient faibles : seuls 17 % des nourrissons à la semaine 2 (2 semaines après la dose 1) et 14 % à la semaine 6 (2 semaines après la dose 2) ont excrété des quantités de virus suffisantes pour être mesurées en culture (positivité par RT-PCR pour le type 2 ou au moins la DICC50 pour le virus contenu dans le nVPO2 par gramme de selles). Cela indique que le risque de transmission du virus contenu dans le nVPO2 par les nourrissons qui ont reçu le nVPO2 comme première vaccination antipoliomyélitique n'est pas supérieur à celui des nourrissons qui ont reçu le VPI comme première vaccination antipoliomyélitique puis le nVPO2.¹⁰

¹⁰ Voir également : Gast C, Bandyopadhyay AS, Sáez-Llorens X, De Leon T, DeAntonio R, Jimeno J, Aguirre G, McDuffie LM, Coffee E, Mathis DL, Oberste MS, Weldon WC, Konopka-Anstadt JL, Modlin J, Bachtiar NS, Fix A, Konz J, Clemens R, Costa Clemens SA, Rüttimann R. Fecal Shedding of 2 Novel Live Attenuated Oral Poliovirus Type 2 Vaccine Candidates by Healthy Infants Administered Bivalent Oral Poliovirus Vaccine/Inactivated Poliovirus Vaccine: 2 Randomized Clinical Trials. *J Infect Dis.* 2022 Sep 1; 226(5): 852–861. doi: 10.1093/infdis/jiab507

Quelles autres études fournissent des informations utiles sur le nVPO2 (en plus des études menées dans le cadre de la recherche clinique sur le nVPO2) ?

En plus des études menées dans le cadre de la recherche clinique sur le nVPO2, il existe des études intéressantes portant sur les attributs clés du nVPO2. Le Tableau 3 présente un résumé des études qui établissent l'efficacité du nVPO2 sur le terrain et le Tableau 4 présente une liste détaillée des publications à consulter.

Tableau 3. Études établissant l'efficacité du nVPO2 sur le terrain

Évaluation de l'immunogénicité du nVPO2 administré lors des campagnes de riposte à une flambée épidémique au Tadjikistan, 2021 Résultats publiés dans <i>The Lancet</i>
Afin d'évaluer la séroprévalence du poliovirus de type 2 chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Tadjikistan, une enquête sérologique a été menée dans les communautés de 7 districts où le PVDVc2 a été détecté. Des échantillons de gouttes de sang séchées ont été recueillis à 3 moments lors de visites dans des établissements de santé des districts, sélectionnés par échantillonnage aléatoire simple sans remplacement en utilisant Epi Info. La 1^{re} visite a été effectuée dans les jours précédant la première campagne de vaccination avec le nVPO2, la 2^e visite a eu lieu 1 mois après la première campagne de vaccination avec le nVPO2 (juste avant la seconde campagne de vaccination avec le nVPO2) et la 3^e visite, 1 mois après la fin de la seconde campagne. La participation aux campagnes de vaccination avec le nVPO2 a été consignée d'après les souvenirs des parents. Les enfants âgés de <6 mois n'ont pas été inclus en raison de l'interférence potentielle des anticorps maternels et les enfants qui n'ont pas effectué les 3 visites de l'étude ont également été exclus. La séropositivité pour chaque sérotype était définie comme un titre réciproque d'anticorps neutralisant le poliovirus de 8 ou plus. Dans la population de l'étude, la séroprévalence contre le poliovirus de type 2 a augmenté pour atteindre 77 % (IC à 95 % = [70 ; 82] ; 161/210) après une dose de nVPO2 et 83 % (IC à 95 % = [77 ; 88] ; 174/209) après deux doses de nVPO2. Cette augmentation de la séroprévalence était statistiquement significative entre le début de l'étude et la période suivant une dose de nVPO2 (51 points de pourcentage, IC à 95 % = [42 ; 59] ; $p < 0,0001$), mais pas entre la première et la seconde dose (6 points de pourcentage, IC à 95 % = [-2 ; 15] ; $p = 0,12$). La séroconversion était définie comme le passage de la séronégativité à la séropositivité (passage du titre réciproque de <8 à ≥8) chez les enfants présentant des anticorps au départ. La proportion d'enfants qui ont obtenu une séroconversion était de 67 % (89/132 ; IC à 95 % = [59 ; 75]) entre la visite 1 et la visite 2, de 44 % (20/45 ; IC à 95 % = [30 ; 60]) entre la visite 2 et la visite 3 et de 77 % (101/132 ; IC à 95 % = [68 ; 83] ; Tableau 2) entre la visite 1 et la visite 3. La première dose de nVPO2 a été plus immunogène que la seconde (séroconversion 67 % contre 44 % ; $p = 0,010$). Il est à noter que la séroconversion variait d'un district à l'autre.
Évaluation de l'immunogénicité du nVPO2 administré lors de campagnes de riposte à une flambée épidémique au Libéria, 2021 Résultats publiés dans <i>The Lancet Global Health</i>
Pour mesurer la séroprévalence du poliovirus de type 2 et les titres d'anticorps parmi les enfants vivant dans les zones ciblées par deux campagnes de riposte à une flambée épidémique par le nVPO2 au Libéria, une enquête de séroprévalence transversale au niveau communautaire parmi les enfants âgés de moins de 5 ans a été menée plus de quatre semaines après la fin de la seconde campagne. La méthode de sondage en grappes a été utilisée dans quatre régions géographiques du Libéria, et un échantillonnage aléatoire simple des ménages dans les grappes a ensuite permis d'identifier les participants éligibles. La participation aux campagnes de vaccination avec le nVPO2 a été consignée d'après les souvenirs des parents, et des échantillons de gouttes de sang séchées ont été recueillis et

analysés. Les enfants âgés de <6 mois n'ont pas été inclus en raison de l'interférence potentielle des anticorps maternels et les enfants présentant une maladie aiguë ou chronique ou nécessitant une hospitalisation au moment du recrutement ont également été exclus de l'étude.

Sur les 436 participants dont les données étaient exploitables, 85 % auraient reçu deux doses de nVPO2, 10 % une dose et 5 % aucune dose. Aucune différence significative de séroprévalence du poliovirus de type 2 n'a été observée entre les enfants qui auraient reçu deux doses de nVPO2 (42 % ; IC à 95 % = [36,8 ; 47,5 %]), une dose (28 % ; IC à 95 % = [12,1 ; 49,4]) ou aucune dose (37,5 ; IC à 95 % = [8,5 ; 75,5]). Les antécédents de vaccination avec le VPI n'étaient pas significativement associés à la séroprévalence du poliovirus de type 2.

Les résultats de séroprévalence inférieurs à ce qui était attendu (au vu des résultats d'autres études) peuvent s'expliquer par la forte prévalence des infections intestinales chroniques dans les milieux aux ressources limitées, qui peuvent compromettre l'immunogénicité du nVPO2,¹¹ et/ou par la faible couverture des campagnes de vaccination en cours avec le nVPO2 malgré le nombre élevé d'enfants vaccinés d'après les souvenirs des parents.

Évaluation de la stabilité génétique du nVPO2 lors de son utilisation initiale dans plusieurs pays, mars-octobre 2021

Résultats publiés dans le *Morbidity and Mortality Weekly Report* des CDC

Au cours de la période initiale (mars-octobre 2021) d'utilisation du nVPO2, 128 isolats nVPO2 ont été obtenus à partir d'échantillons de selles recueillis dans le cadre de la surveillance systématique de la PFA effectuée dans 6 pays différents, et 123 isolats ont été obtenus à partir de 39 échantillons environnementaux différents prélevés dans 7 pays. Les 251 isolats nVPO2 ont fait l'objet d'un séquençage du génome entier et chaque séquence d'isolat a ensuite été comparée avec celle de la souche vaccinale utilisée dans le nVPO2. Les isolats ont été classés en 9 catégories en fonction de leur profil de risque et de la perte des mutations clés d'atténuation du nVPO2 : 32 (13 %) ont été classés dans la catégorie 9 (pas de changement par rapport au nVPO2) et 213 (85 %) dans la catégorie 8 (pas de mutation de réversion dans le domaine V, pas de recombinaison et 0 à 5 substitutions au niveau de VP1). Aucun des isolats ne présentait de modifications au niveau du site d'atténuation primaire (domaine V) susceptibles d'accroître la neurovirulence. Les mutations les plus fréquentes concernaient des positions de nucléotide dont on a montré ou déduit qu'elles réduisaient légèrement l'atténuation lorsqu'elles étaient présentes individuellement.

En plus de ces isolats nVPO2, 331 isolats de PVDVc2 obtenus lors de flambées épidémiques survenues dans des pays géographiquement associés au nVPO2 ont fait l'objet d'un séquençage du génome entier et d'une analyse des séquences dans le cadre de cette étude. Aucun ne contenait l'un des trois nucléotides spécifiques du nVPO2 dans la région codant la capsid aux positions 814, 817 et 1375, ce qui indique qu'aucun des isolats de PVDVc2 séquencés ne dérivait d'un virus nVPO2recombinant.

Tableau 4 : Liste détaillée des publications sur le nVPO2 à consulter

Remarque : les études résumées dans le présent document figurent en caractère **gras**.

Thème	Titre de la publication et lien (le cas échéant)
Description des modifications apportées au génome du virus du nVPO2 pour générer le nVPO2 candidat 1	Engineering the Live-Attenuated Polio Vaccine to Prevent Reversion to Virulence

¹¹ Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. Rev Infect Dis. 1991 Sep-Oct;13(5):926-39. doi : 10.1093/clinids/13.5.926

Thème	Titre de la publication et lien (le cas échéant)
(sélectionné pour le développement clinique complet et le protocole OMS d'autorisation d'utilisation d'urgence)	
Description des modifications apportées au génome du virus du nVPO2 pour générer le nVPO2 candidat 2	<i>Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization</i>
Résultats globaux de l'essai de phase I (essai M4a mené sur des adultes en bonne santé, Belgique)	<i>The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre phase 1 study</i>
Données supplémentaires d'immunogénicité sur les réponses des anticorps intestinaux, y compris IgA (essai M4a mené sur des adultes en bonne santé, Belgique)	<i>Intestinal Antibody Responses to 2 Novel Live Attenuated Type 2 Oral Poliovirus Vaccines in Healthy Adults in Belgium</i>
Résultats globaux de l'essai de phase II (comparaison de M4 et M1, adultes en bonne santé, Belgique)	<i>Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in healthy adults: two clinical trials</i>
Résultats globaux de l'essai de phase II (comparaison de M5a/M5b et M2a/M2b, nourrissons et enfants en bonne santé, Panama)	<i>Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials</i>
Analyses supplémentaires relatives à l'excrétion virale (cohorte de nourrissons de l'essai de phase II comparant M5a/M5b et M2a/M2b, nourrissons et enfants en bonne santé, Panama)	<i>Fecal Shedding of 2 Novel Live Attenuated Oral Poliovirus Type 2 Vaccine Candidates by Healthy Infants Administered Bivalent Oral Poliovirus Vaccine/Inactivated Poliovirus Vaccine: 2 Randomized Clinical Trials</i>
Stabilité génétique (comparaison des cohortes d'enfants de l'essai M3 de phase IV VPOm2 en Lituanie aux cohortes d'adultes des essais M4a de phase I et M4 de phase II nVPO2 en Belgique)	<i>Assessment of genetic changes and neurovirulence of shed Sabin and novel type 2 oral polio vaccine viruses</i>
Stabilité génétique et analyse de recombinaison préliminaire (cohortes d'enfants de l'essai de phase II comparant M5a/M5b et M2a/M2b, nourrissons et enfants en bonne santé, Panama)	<i>Evaluating stability of attenuated Sabin and two novel type 2 oral poliovirus vaccines in children</i>
Analyse de la stabilité génétique et phénotypique (cohortes de nourrissons de l'essai de phase II comparant M5a/M5b et M2a/M2b, nourrissons et enfants en bonne santé, Panama)	<i>Genetic and phenotypic stability of poliovirus shed from infants who received novel type 2 or Sabin type 2 oral poliovirus vaccines in Panama: an analysis of two clinical trials</i>
Résultats globaux de l'essai clinique (essai de phase II, Bangladesh, nouveau-nés naïfs au regard du vaccin antipoliomyélitique)	<i>Evaluation of the safety, immunogenicity, and faecal shedding of novel oral polio vaccine type 2 in healthy newborn infants in Bangladesh: a randomised, controlled, phase 2 clinical trial</i>
Étude visant à évaluer l'immunogénicité du nVPO2 administré lors de campagnes de riposte à une flambée épidémique au Tadjikistan, 2021	<i>Assessment of serological responses following vaccination campaigns with type 2 novel oral polio vaccine : a population-based study in Tajikistan in 2021</i>
Étude visant à évaluer l'immunogénicité du nVPO2 administré lors de campagnes de riposte à une flambée épidémique au Libéria, 2021	<i>Poliovirus antibodies following two rounds of campaigns with a type 2 novel oral poliovirus vaccine in Liberia: a clustered, population-based seroprevalence survey</i>

Thème	Titre de la publication et lien (le cas échéant)
Étude visant à évaluer la stabilité génétique du nVPO2 lors de son utilisation initiale dans plusieurs pays, mars-octobre 2021	<i>Genetic Characterization of Novel Oral Polio Vaccine Type 2 Viruses During Initial Use Phase Under Emergency Use Listing — Worldwide, March–October 2021</i>
Évaluation de l'hétérogénéité génétique du nVPO2 au moyen du séquençage de nouvelle génération au cours des tests de lots de vaccin	<i>Evaluation and validation of next-generation sequencing to support lot release for a novel type 2 oral poliovirus vaccine</i>
Résumé du parcours utilisé pour déployer le vaccin nVPO2 dans le cadre de l'autorisation d'utilisation d'urgence au titre du protocole EUL	<i>Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs) : Novel Oral Polio Vaccine type 2 (nOPV2) experience</i>
Résumé du développement clinique du nVPO2 et de son déploiement à l'échelle mondiale	<i>A novel tool to eradicate an ancient scourge: the novel oral polio vaccine type 2 story</i>

Qu'a démontré la recherche sur le nVPO2 concernant le VPOM2 ?

Les essais sur le nVPO2 ont non seulement montré l'innocuité comparable, l'immunogénicité et la stabilité génétique supérieure du nVPO2 par rapport au VPOM2, mais ils ont également apporté des éléments probants supplémentaires importants à l'ensemble des données qui montrent que le VPOM2 est un vaccin sûr et immunogène. En plus des études abordées dans le présent document, des études sur le VPOM2 qui ont été menées mais qui n'ont pas été utilisées dans les essais comparatifs ont également réaffirmé l'innocuité et l'immunogénicité du VPOM2. Par exemple, l'étude M3 menée en Lituanie a soumis des enfants déjà vaccinés par le VPI à une dose de déclenchement du VPOM2 et a démontré la capacité du VPOM2 à induire une immunité intestinale et à conférer une séroprotection contre le poliovirus de type 2.¹²

Prochaines étapes et informations supplémentaires

Ce document sera mis à jour à mesure que les études seront achevées et/ou que de nouvelles informations seront rendues publiques. Entre-temps, pour consulter l'ensemble des données disponibles sur le nVPO2, y compris le rapport d'évaluation de la recommandation d'utilisation du nVPO2 au titre du protocole EUL, veuillez consulter la page Web du nVPO2 sur le site de l'IMEP : <http://polioeradication.org/nOPV2>. Vous pouvez également écrire à nOPV2@who.int pour toute question.

¹² Pour plus de détails, voir : Bandyopadhyay AS, Gast C, Brickley EB, Rüttimann R, Clemens R, Oberste MS, Weldon WC, Ackerman ME, Connor RI, Wieland-Alter WF, Wright P, Usonis V. A randomized phase 4 study of immunogenicity and safety following monovalent oral type 2 Sabin polio vaccine challenge in IPV-vaccinated children in Lithuania. J Infect Dis. 2021; 223(1):119-127. doi: 10.1093/infdis/jiaa390.