

Nouveaux vaccins

Pr Jean Beytout

Service des maladies infectieuses

Hôtel-Dieu. CHU de Clermont-Fd

Objectifs des nouveaux vaccins

- **Améliorer l'immunisation:**
- Immuniser vis-à-vis d'un nouvel agent infectieux (ex: rotavirus).
- Immunisation plus efficace, plus intense, plus durable (ex: méningocoque C)
- Action plus précise, plus étroite (méningocoque C) ou au contraire plus large (vaccins hexavalents).

Objectifs des nouveaux vaccins

- **Améliorer la tolérance ou l'acceptabilité en**
- Modifiant la composition du vaccin (sous unités vaccinales au lieu de vaccin « corps entier »),
- Retirant ou remplaçant certains conservateurs (ex: albumine humaine par alb. recombinante [dans vaccin ROR], thiomersal...),
- Retirant ou remplaçant certains adjuvants (ex: hydroxyde d'aluminium / vaccins HB),
- Modification des modalités d'administration des vaccins

Modification de la composition

- Changement de souche. Ex: souche Jeryll-Lynn à la place de Urabe et Moraten à la place Schwarz dans le vaccin ROR => ROR Vax
- Réduction de la dose du vaccin diphtérique (dans le Diphtavax* ou le Revaxis*).
- Conservateur thiomersal (dérivé mercuriel) retiré d'un certain nombre de vaccins.
- Adjuvant: hydroxyde d'alumine (accusé -à tort- de favoriser la myofasciite à macrophage) , phosphate d'alumine, squalènes...

Valence diphtérique

- Anatoxine très immunisante: excellente efficacité.
- Réactogénicité augmente avec la répétition des injections.
- Vaccins utilisés chez le nourrisson DTCPH
- Rappel à 6 ans DTP
- Rappel DTCaP à 11-13 ans
- Rappels ultérieurs?

Vaccin diphtérique d

- Vaccin destiné à la revaccination des adultes dTPolio = Revaxis*
- Utilisé dans d'autres pays pour la revaccination des adolescents et même des enfants (à l'âge de 6 ans).
- Associé au coquelucheux acellulaire dans le Répévac* = dTCaPolio.

Vaccin coquelucheux

- **Vaccins coquelucheux entiers** = corps bactérien complet inactivé: présence de lipopolysaccharides à l'origine de réactions générales (fièvre, convulsion...). Plusieurs vaccins n'ayant pas tous la même efficacité.
- **Vaccins acellulaires** = ils comportent plusieurs sous-unités biologiques: pertactine, *fimbriae*, toxine, hémagglutinine... Là aussi, plusieurs vaccins (comportant 2, 3, 5 composants) qui ne sont pas équivalents.

Coquelucheux entier ou acellulaire?

- **Le vaccin coquelucheux entier** français a une activité supérieure à l'acellulaire mais serait plus réactogène à l'occasion des revaccinations.
- L'efficacité du **vaccin acellulaire** est bonne et sa tolérance meilleure.
- Le **calendrier français** recommande le vaccin **corps entier** pour les (3) injections avant 1 an et l'**acellulaire** pour les rappels (1 an+, 11-13 ans, adultes...).
- Le laboratoire annonce la suppression des associations comportant la valence coqueluche entière.

Actualité des vaccins coquelucheux

- Disponibilité récente de vaccins tétravalents dTcoqPolio comportant le vaccin acellulaire à destination des adolescents et adultes: Repevax*, Boostrix tetra*.
- Pas de vaccin coquelucheux monovalent.
- Disparition annoncée des vaccins contenant le coquelucheux entier.

Vaccins associés

- Pentacoq*: diphtérie + tétanos + polio + coqueluche (entier) + *Haemophilus* (doit disparaître)
- Pentavax* : diphtérie + tétanos + polio + coqueluche (acellulaire) + *Haemophilus*
- Infanrix*: diphtérie + tétanos + polio + coqueluche (acellulaire)
- Infanrix-Hib: diphtérie + tétanos + polio + coqueluche (acellulaire) + *Haemophilus*
- Hexavalents: diphtérie + tétanos + coqueluche (acel.) + Hib + **hépatite B**

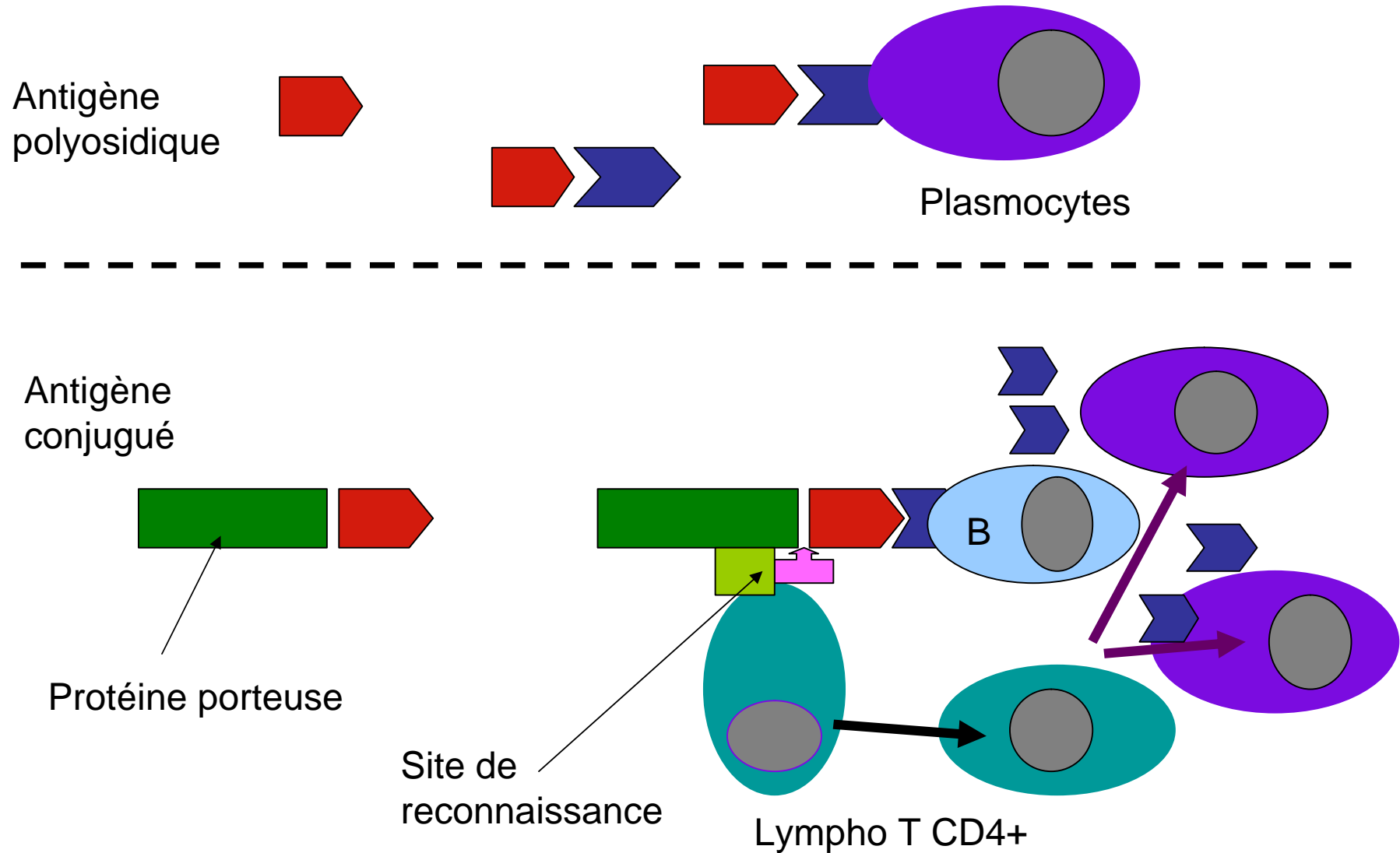
Vaccins hexavalents

- Sur le marché français produits issus de 2 laboratoires concurrents,
- Comportent l'un comme l'autre le vaccin coquelucheux acellulaire (discuté au cours de la première année chez l'enfant en France),
- Composition différente. Résultats pas strictement comparables.
- Commercialisation provisoirement suspendue. Enquête sur mort suspecte de nourrissons...

Vaccins bactériens conjugués

- Sur le modèle du vaccin *Haemophilus influenzae* b,
- Concerne des bactéries dont les polysaccharides de surface (capsulaires) sont les antigènes vaccinaux: pneumocoques, méningocoques...
- Combinaison de ces structures osidiques à une protéine porteuse (toxines tétaniques ou diphtériques détoxifiées) permettant une stimulation spécifique du système immunitaire T dépendant.

Différence de réponse immunitaire en fonction de la complexité de l'antigène



Vaccins conjugués

- En associant l'antigène polysidique à certaines protéines porteuses, on obtient une réponse plus intense, plus durable et restimulable.
- Les lymphocytes T CD4+ « auxiliaires », qui reconnaissent la protéine et sont ainsi stimulés, activent les lymphocytes B et les plasmocytes vecteurs de la réponse en anticorps.
- Les meilleures protéines porteuses sont les toxines tétaniques ou diphtériques détoxifiées...
- Les vaccins infantiles actuels *Haemophilus*, pneumocoque, méningocoque sont conjugués.
- Ils sont applicables chez les enfants en bas âge.

Vaccin pneumococcique conjugué

- Vaccin polysaccharidique 23 valent: réduction des infections invasives à pneumocoque; inactif chez l'enfant < 2 ans.
- Vaccin heptavalent conjugué: antigènes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F combiné à la toxine diphtérique détoxifiée.
- Peut être pratiqué chez l'enfant en bas âge. Efficacité démontrée dans la prévention des méningites et des formes invasives. Inefficace dans la prévention des otites. Durée de l'immunité?
- Perspectives de vaccins à 11 valences.

Vaccins méningococciques

- Il existe de vaccins polysaccharidiques A + C et ACYW135; efficacité de courte durée ou même inefficacité chez l'enfant.
- Vaccin conjugué monovalent C: efficacité chez l'enfant < 1 an
 - + protéine diphtérique Méningitec*, Méninvact*: 3 injections avant 9 mois, 2 entre 9 mois et 1 an; une seule après.
 - + protéine tétanique: Neisvac* 2 injections avant 1 an; une seule après.

Vaccin staphylococcique

- Rôle important de la capsule dans la pathogénicité des staphylocoques: les polysaccharides de surface de type 5 et 8 sont prévalents (85% isolements path.).
- Démonstration du rôle protecteur des anticorps opsonisant la phagocytose dans la prévention des infections invasives.
- Développement d'un vaccin associant les PS 5 et 8 à l'exotoxine A recombinante de *Ps. aeruginosa*.
- Etudes d'immunogénicité et de tolérance effectuée chez adultes sains (phase I-II)
- Etude d'efficacité (vaccin vs placebo) menée chez hémodialysés. Résultats: avant 20 semaines, pas de différence significative; entre 20 et 40 semaines efficacité appréciable; au-delà de 40 semaines, pas de différence.

Vaccin VZV

- Vaccin vivant atténué: souche OKA. 2 vaccins disponibles # identiques Varivax* et Varilrix*
- Changement de cible: vaccination en population générale
- Une seule injection avant l'âge de 12 ans.
- Nouvel objectif: couvrir les adolescents non immunisés
- Perspectives ultérieures:
 - Prévention du zona par rappels (v. inactivé)
 - Vaccin quadrivalent RORV pour l'enfant.

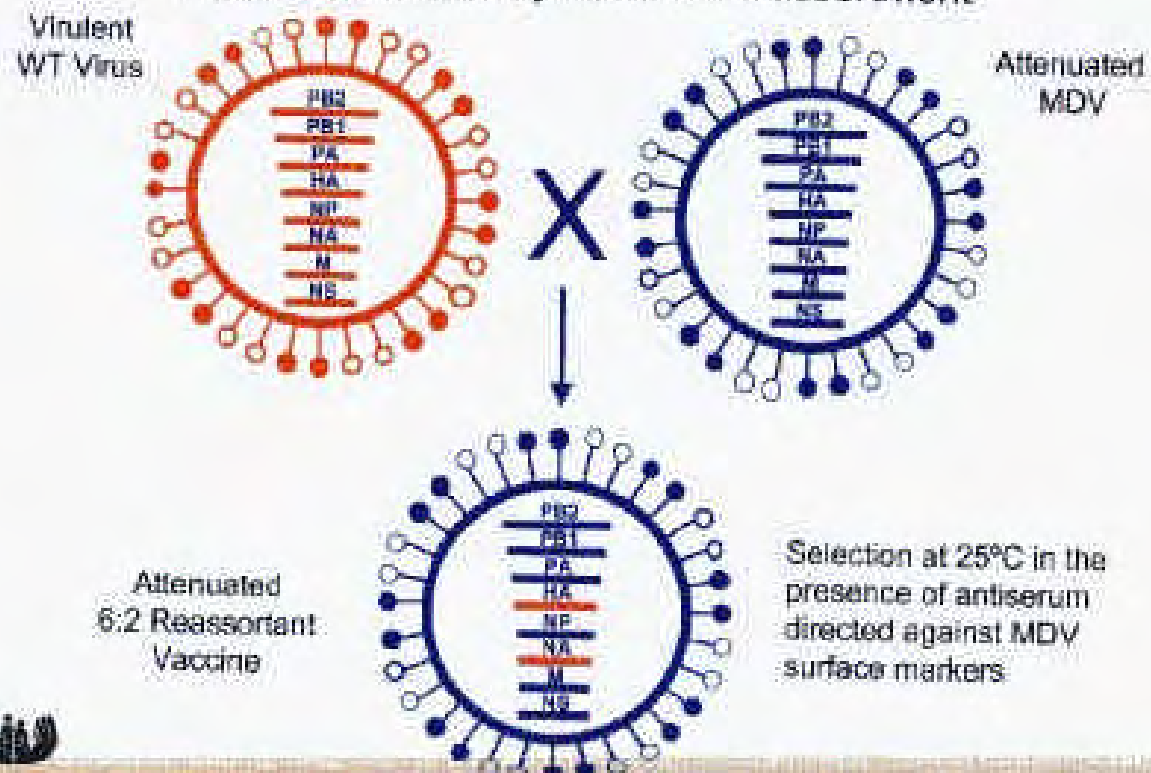
Vaccins grippaux inactivés

- Vaccins inactivés actuels
 - Vaccins fragmentés
 - Vaccins sous-unités: importance des antigènes spécifiques hémagglutinines et neuraminidases
- Composition: A (H1N1), A(H3N2), B ; actualisation annuelle.
- Vaccins adjuvés par squalènes SF59: Fluad* ou Addigrip*,
- Nouveaux vaccins préparés sur cell. Vero.

Vaccins grippaux viraux vivants

- Vaccins viraux réassortants: utilisation d'une souche replicative non pathogène à qui on fait produire les antigènes spécifiques des souches pathogènes.
- Sélection par le froid.
- Intérêt:
 - vaccin utilisé par voie nasale (Flumist*)
 - utilisation chez les enfants
- Résultats appréciables dans collectivité

Figure 1. Production of Cold-Adapted, Attenuated Influenza Viruses by Genetic Reassortment



Vaccins rotavirus

- Virus à génome fragmenté,
- Existence de souches animales peu ou pas virulentes (souche simienne: Rotashield*),
- Possibilités de réassortiments souche avirulente x virulente,
- Mise au point d'un vaccin actif sur 4 souches impliquées dans la plupart des diarrhées du nourrisson aux USA. Commercialisé en 1998.
- Survenue invaginations intestinales aiguës (IVA). Interruption de la commercialisation; plusieurs études en cours pour comprendre la physiopath. et la pathogénie des IVA, l'implication éventuelle du vaccin.

Nouveaux vaccins rotavirus

- **De nouveaux vaccins sont en préparation (phase III)**
 - Un rotavirus bovin réassorti des gènes de 4 sérotypes humains
 - Un rotavirus humain inactivé comportant les antigènes de 5 sérotypes humains...
- **L'absence d'effet adverse constitue désormais une priorité pour le développement de ces vaccins.**
- **Cette recherche semble montrer que les infections à rotavirus constituent toujours un créneau dans les pays développés.**
- **Les PVD sont susceptibles d'en bénéficier directement ou indirectement...**

Vaccin choléra

- Choléra: toxi-infection; dépend de l'attachement du vibron à la muqueuse intestinale
- Vaccin choléra injectable: efficacité modérée; durée de protection courte
- Recherche d'un vaccin susceptible d'immuniser par voie naturelle
 - Vaccin sous-unités: Dukoral*
 - Vaccin vivant: Orochol*
- Dukoral* disponible dans les Centres de Vaccination Internationales pour les personnes très exposées.

Vaccin maladie de Lyme

- *Borrelia burgdoferi* (US, Eur.), *afzelii* et *garini* (Eur.) transmis par morsure tique (Ixodes)
- Structures de surface spécifiques Osp.
- Production Osp A recombinante
- Vaccin injectable Lymerix* utilisé aux USA. Douleurs articulaires. Retrait.
- Vaccin pour l'Europe en développement.

Vaccin HIV

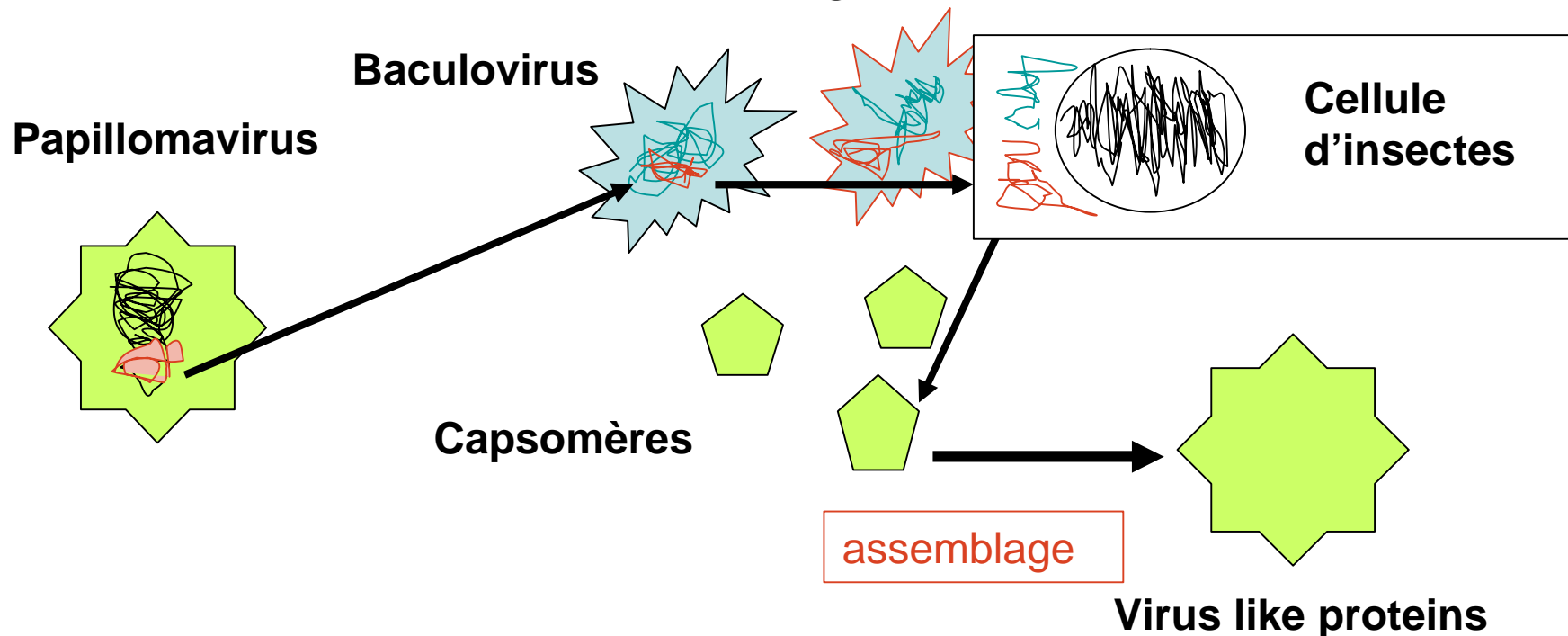
- Vaccins entiers.
- Sous-unités gp160, gp120, p24, Tat obtenus par génie génétique (produits par baculovirus ou vaccine ou levures ou CHO) + adjuvants
- Peptides: boucle V3, gag-pol-nef-env obtenus par synthèse chimique + adjuvants.
- Vaccins recombinants: virus de la vaccine ou canarypox ou adénovirus ou Salmonella ou plasmide exprimant les glycoprotéines spécifiques ou les protéines d'enveloppe.

Vaccin papillomavirus (1)

- Condylomes génitaux (« verrues ») dus à HPV6 et 11 très fréquents (1% de la population française atteinte).
- 99% des cancers du col contiennent les séquences génomiques de l'un ou l'autre de 15 génotypes oncogènes (/100 connus): HPV16 = 50%; HPV18 = 20%.
- Infections transitoires fréquentes (initiation). Lésions prolifératives: condylome, papillome, dysplasie légère à modérée favorisée par certains génotypes, imprégnation hormonale, prédisposition génétique, dysimmunité (promotion). L'intégration de l'ADN viral provoque une transformation cellulaire pouvant progresser après plusieurs dizaines d'années en cancer, d'abord intra-épithélial (CIN1 puis 2 et 3) puis végétant associé à l'infection chronique.
- Réplication virale: établissement, maintenance, amplification enfin intégration ou infection chronique.

Vaccin papillomavirus

Vaccin sous forme de virus like proteins (VLP) : fragments de capsides vides produites par baculovirus qui ont la propriété de se réassembler formant des pseudo-virions ne contenant pas de matériel génétique.



Vaccin papillomavirus

- Injection IM => titre élevés d'Ac neutralisants. Protection liée à la transsudation dans le mucus cervical d'anticorps sériques empêchant l'implantation de l'infection. Pas de protection croisée entre les différents génotypes d'HPV.
- Objectif préventif: surtout prévention du cancer du col chez la femme. Vaccination femmes jeunes: 3 vaccins en préparation: Sanofi Pasteur MSD développe un vaccin monovalent VLP16 et un quadrivalent 6,11,16,18 (levure). GSK un vaccin bivalent 16,18.
- En perspective:vaccin curatif pour prévenir carcinogénèse et vaccins mixtes...

Vaccin paludisme

- Complexité liée à la multiplicité des phases de l'évolution de cette protozoose.
- Vaccins à partir d'antigènes de sporozoïtes à la phase pré-erythrocytique véritablement préventif.
- Vaccins actifs sur les mérozoïtes: vaccination curative.
- Autre vaccin susceptible d'intervenir en bloquant la transmission du parasite par son action sur la maturation sexuée du parasite chez le moustique.

Vaccin des maladies entériques

- *E. coli* O157:H7 producteur de Shiga toxin. Vaccin à partir de cette toxine par voie orale (vectorisée par *E. coli*) ou parentérale.
- *ETEC*: vaccins bactériens entiers tués actifs également dans la prévention choléra. Vaccin vivant / souche délétée.
- Vaccins *Shigella*: souches délétées. Recherche d'un vaccin multivalent / différentes souches.
- Vaccins *Campylobacter*: vaccin corps entier combinée à adjuvant. Efficacité expérimentale; crainte de Guillain-Barré.

Nouveaux vaccins

- Résultats de la meilleure connaissance des facteurs de virulence des agents infectieux et des structures antigéniques.
- Synthèse de sous-unités vaccinales par génie génétique. Augmentation de l'efficacité par utilisation d'adjuvants...
- Production possible de quantités importantes de vaccin par fermenteurs.
- Facteurs déterminants:
 - Intérêt pour la santé publique
 - Sécurité
 - Coût