

# Classification et mode de préparation des vaccins

Odile Launay

Centre d'Investigation Clinique  
de vaccinologie Cochin-Pasteur

*DESC 2010 : module vaccinologie, 15 octobre 2010*

# Plan

Historique

Classification des vaccins

Préparation des vaccins

Perspectives

# **Historique**

Classification des vaccins

Préparation des vaccins

Perspectives

# Vaccins - Historique

- 1789 : découverte du vaccin contre la variole
- **Edward JENNER**
  - observation :  
la vaccine protège contre la variole
  - démonstration expérimentale :  
l'administration de pulpe vaccinale à des enfants les protège contre une inoculation ultérieure de virus



# Fin du 19<sup>ème</sup> siècle



**Louis PASTEUR**

établit scientifiquement  
le principe général de la  
vaccination

# Pasteur : principe général de la vaccination

- ◆ 1 dose de culture vieillie de *P. multocida* ne tue pas les poules
  - ◆ l'administration ultérieure d'une dose de culture fraîche, mortelle chez des poules témoins, ne tue pas les poules ayant reçu préalablement la préparation
- ⇒ application de ce principe à la rage  
= 1<sup>ère</sup> vaccination anti-rabique humaine administrée avec succès à l'enfant Joseph MEISTER le **6 juillet 1885**



# **Gaston RAMON**

Mise au point des **anatoxines**

- diphtériques (**1923**)
- tétaniques (**1926**)

**par transformation des toxines sous l'effet du formol  
et de la chaleur**

(travaux développés simultanément au Royaume Uni  
par A. GLENNY et B. HOPKINS)

# Atténuation par culture en série

- Calmette et Guérin : le **BCG (1927)**
- Theiler : la souche 17D du virus de la **fièvre jaune** par passages sur cerveau de souris puis sur œuf embryonné (**1936**)

# Atténuation par passage sur cultures cellulaires

En **1948** : maîtrise des cultures cellulaires *in vitro*

Possibilité de cultiver les virus en dehors d'un hôte vivant

→ technique mise à profit pour la première fois par J. SALK pour préparer un vaccin (vaccin trivalent contre la poliomyélite : **1954**)

De nombreux autres vaccins seront ensuite préparés sur cultures cellulaires : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle

# Vaccins polysidiques

- **1970 : E.C. Gotschlich**

Capsule des bactéries constituées de sucres (polyosides)

Meningo A et C - Pneumo- *S. typhi* - *H. influenzae b*

⇒ immunogènes à partir de 15 mois (anticorps protecteurs); pas de mémoire immunitaire

- **1980 : R. Schneerson et J. Robins**

Conjugaison des polyosides à une protéine « porteuse »

- immunogènes dès les premières semaines de vie; effets rappel

# Vaccinologie

Concept né dans le milieu des années 70

Charles  
MERIEUX



Jonas  
SALK

« Vaccinology » : première apparition du mot dans  
**Science 1977** n° 195

# Vaccinologie

## Ojectifs

- ➔ Améliorer les vaccins disponibles
- ➔ Optimiser leur utilisation
- ➔ Développer de nouveaux vaccins
- ➔ Mettre au point des stratégies vaccinales adaptées à l'épidémiologie des maladies et leur impact sur la santé et l'économie
- ➔ Prendre en charge les problèmes logistiques et les conditions locales de la mise en œuvre des vaccinations

Historique

**Classification des vaccins**

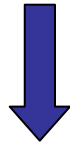
Préparation des vaccins

Perspectives

# Classification des Vaccins

## vaccins vivants (atténués)/inertes

vaccins vivants: agents vivants atténués



infection asymptomatique ou à peine apparente

- protection proche de celle qui succède à une infection naturelle
- rapidement obtenue (< 14 j après vaccination) et prolongée (dose unique souvent suffisante)

**MAIS** responsables dans certains cas maladie infectieuse vaccinale (réversion du virus vaccinal de la polio orale, BCGite, vaccine généralisée) notamment sur des terrains à risque (immunodépression, grossesse,...)

# Classification des Vaccins

## vaccins vivants (atténués)/inertes

**vaccins inertes:** dépourvus de tout pouvoir infectieux  
nécessitent + d'antigène, des injections répétées et souvent un adjuvant

1. **vaccins inactivés complets ou entiers** : bactéries ou virus inactivés/ procédés physiques ou chimiques (chaleur, formol, bêtapropionolactone)  
immunogènes mais effets indésirables fréquents (ex : vaccin coquelucheux à germe entier)

2. **vaccins constitués de fractions antigéniques ou de sous-unités**

- toxines détoxifiées (anatoxines),
- antigènes capsulaires (polysaccharides), ou membranaires (protéines)

Les sous-unités immunogènes permettent d'induire une **stimulation immunitaire plus ciblée et une meilleure tolérance**

**MAIS immunogénicité souvent moindre qu'avec les VVA et de plus courte durée nécessitant une primo-vaccination comportant plusieurs doses puis des rappels réguliers.**

# Vaccins antiviraux disponibles en France en 2010

<b>Vaccins viraux inactivés</b>	Grippes injectables Polio injectable Hépatite B Hépatite A HPV Encéphalite japonaise ** Encéphalite à tiques ** Rage **
<b>Vaccins viraux vivants*</b>	Rougeole Oreillons Rubéole Rotavirus Varicelle Fièvre jaune ** <i>Zona, grippe nasale</i>

\*contre-indiqués en cas d'immunodépression, \*\*centres agréés 17

# Vaccins antibactériens disponibles en France en 2010

<b>Vaccins bactériens inertes</b>	
<u>Vaccins complets</u>	(Coqueluche), Leptospirose, Choléra
<u>Vaccins sous-unitaires</u>	
Anatoxines	Tétanos, Diphtérie
Vaccins polysacchariques	Pneumocoque (23 valences), Thyphoïde Vi Méningo A-C, Méningo A-C-Y-W135
Vaccins conjuguées	Pneumocoque conjugué (7 et 13 valences) <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugué Méningo C conjugué, Méningo A-C-Y-W135
Autres	Coqueluche acellulaire
<b>Vaccin bactérien vivant*</b>	BCG

Généralités - Définitions

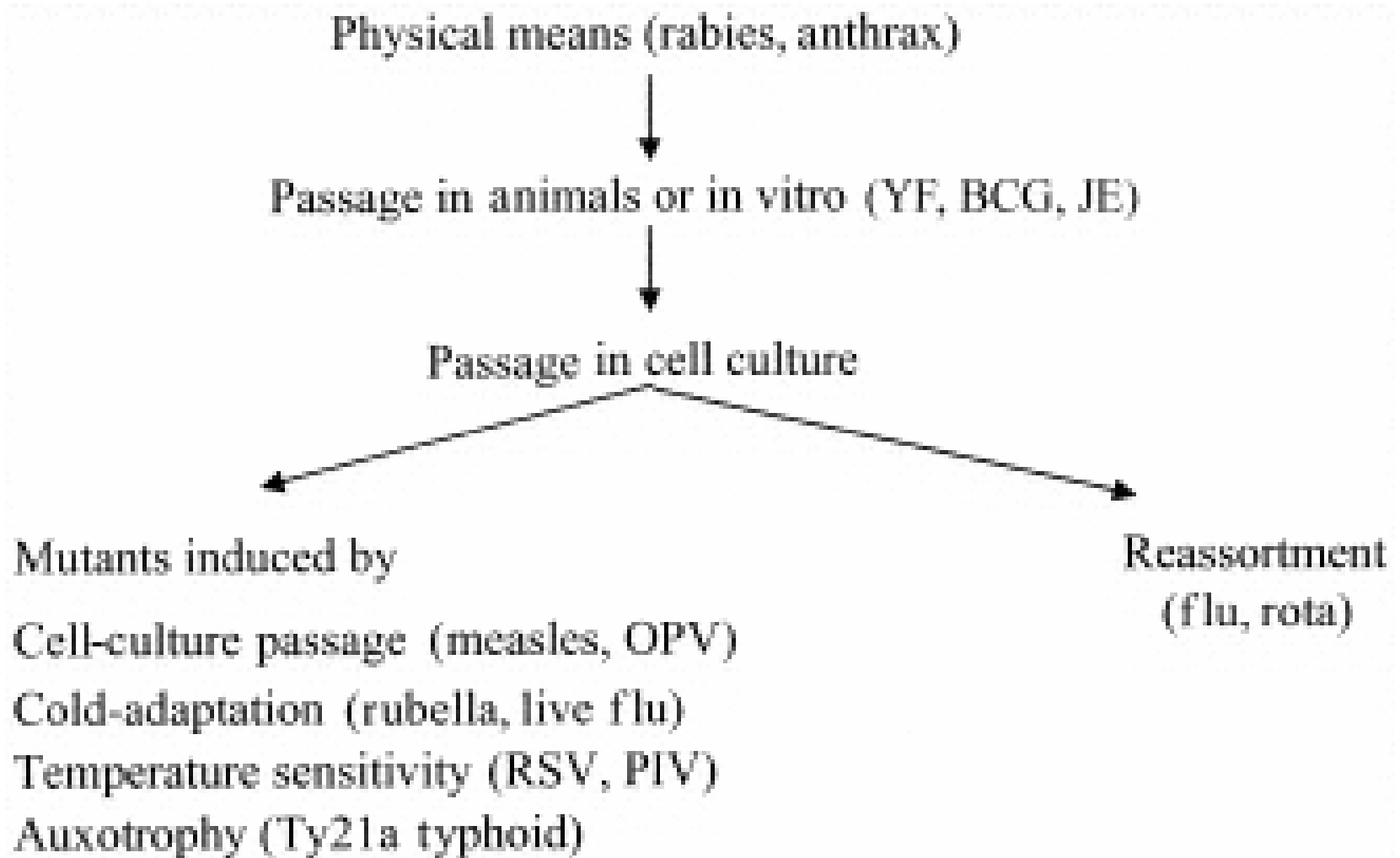
Historique

Classification des vaccins

**Préparation des vaccins**

Perspectives

# Vaccins Vivants Atténués



# Vaccins vivants atténués par réassortiment ou réarrangement

Réassortiment génétique lors de co-infection en culture cellulaire entre :

- le virus atténué
- le virus sauvage apportant le(s) gène(s) codant pour les antigènes induisant une réponse immunitaire protectrice

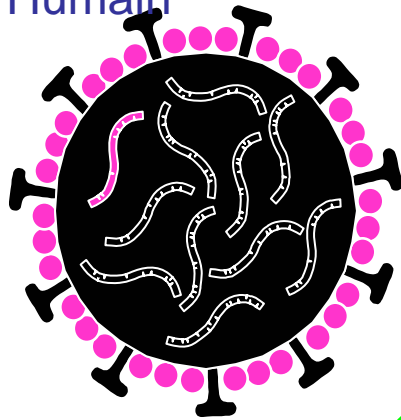
Application à des vaccins contre des virus à ARN segmenté

ex: rotavirus, grippe

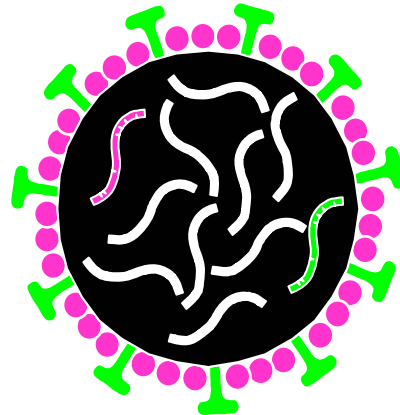
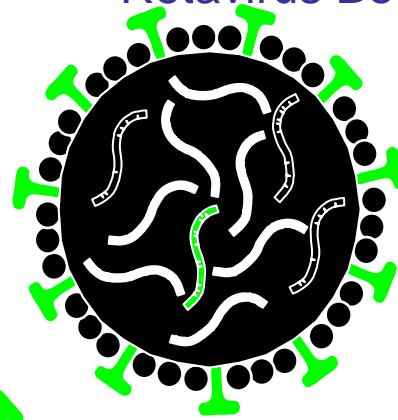
Souches vaccinales chimères: Dengue-Fièvre jaune, West Nile-Fièvre jaune...

# Vaccin Viral Réassortant Rotavirus

Rotavirus Humain



Rotavirus Bovin (WC3)



Réassortant Humain-Bovin

# Vaccins viraux vivants atténués thermosensibles

Virus capables de se multiplier à une température différente de 37°C

- mutants thermosensibles adaptés au froid après passages successifs en culture cellulaire à basse température et répliation très réduite à 37°C

Ex: vaccin contre la grippe, VRS

# Vaccin grippal vivant atténué

Pour chaque type de virus grippal inclus dans le vaccin

Virus vaccinal obtenu par réassortiment

- souche « mère » atténuée: réplication réduite à 37° et multiplication au niveau de la muqueuse nasale
- souche sauvage apportant les gènes codant pour HA et NA spécifiques de chaque recommandation annuelle

Administration par voie intranasale

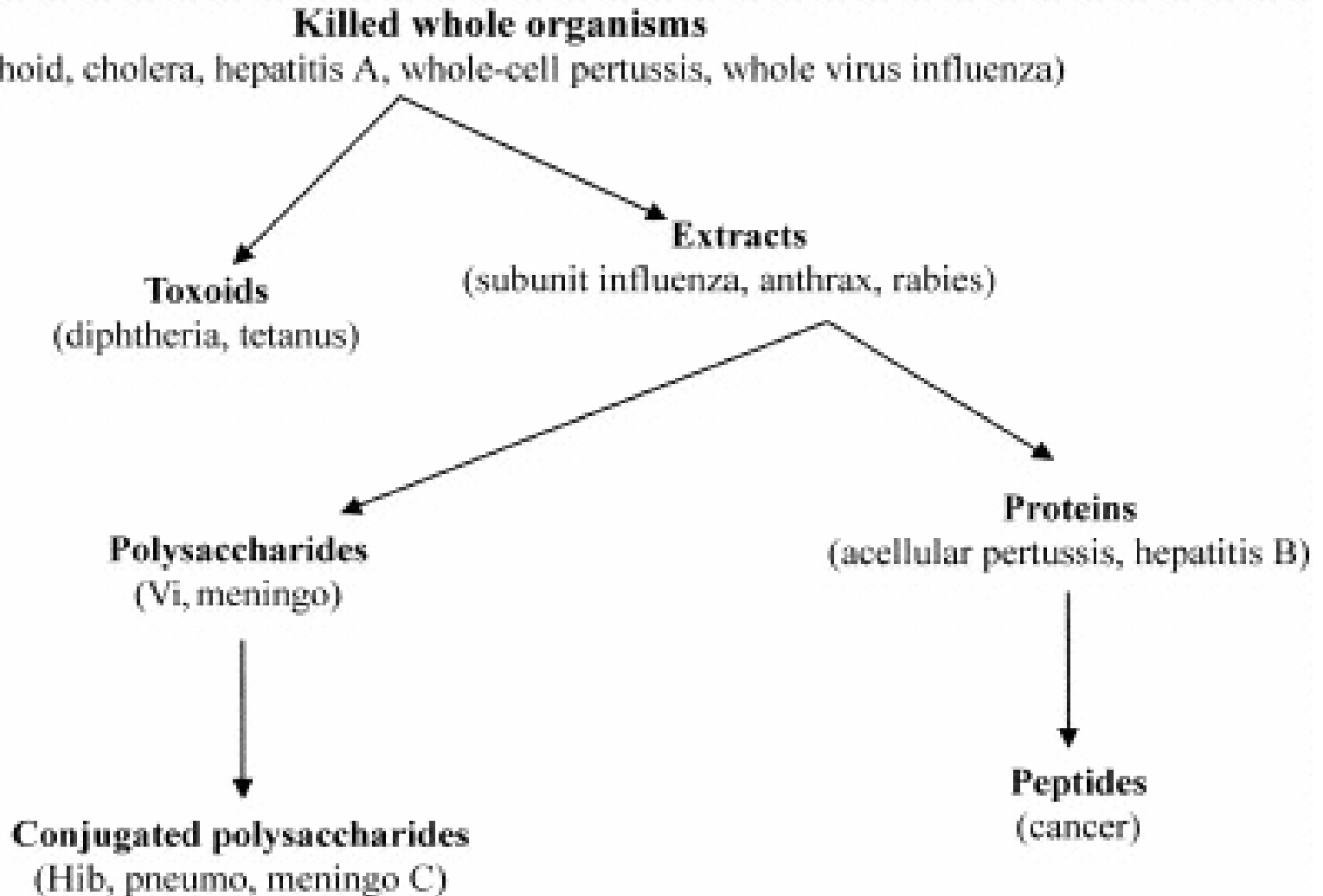
réponse immunitaire locale (muqueuse) et systémique  
(Ac neutralisants anti-HA et anti-NA)

# Vaccin Vivant Atténué par délétion génique

Manipulations génétiques (délétions) guidées par l'identification de gènes responsables de la virulence, de la colonisation, de la capacité à survivre dans les cellules hôtes

- *HSV-1* : délétion du gène gH codant pour la glycoprotéine H nécessaire à l'entrée dans la cellule
- *Shigella flexneri* : délétion de la région aroA
- *Vibrio cholera* : délétion du gène codant pour la toxine cholérique
- *Salmonella typhi* : délétion de la région aro A

# Vaccins entiers inactivés et vaccins sous-unités



# Vaccins sous-unités

## Protéine recombinante

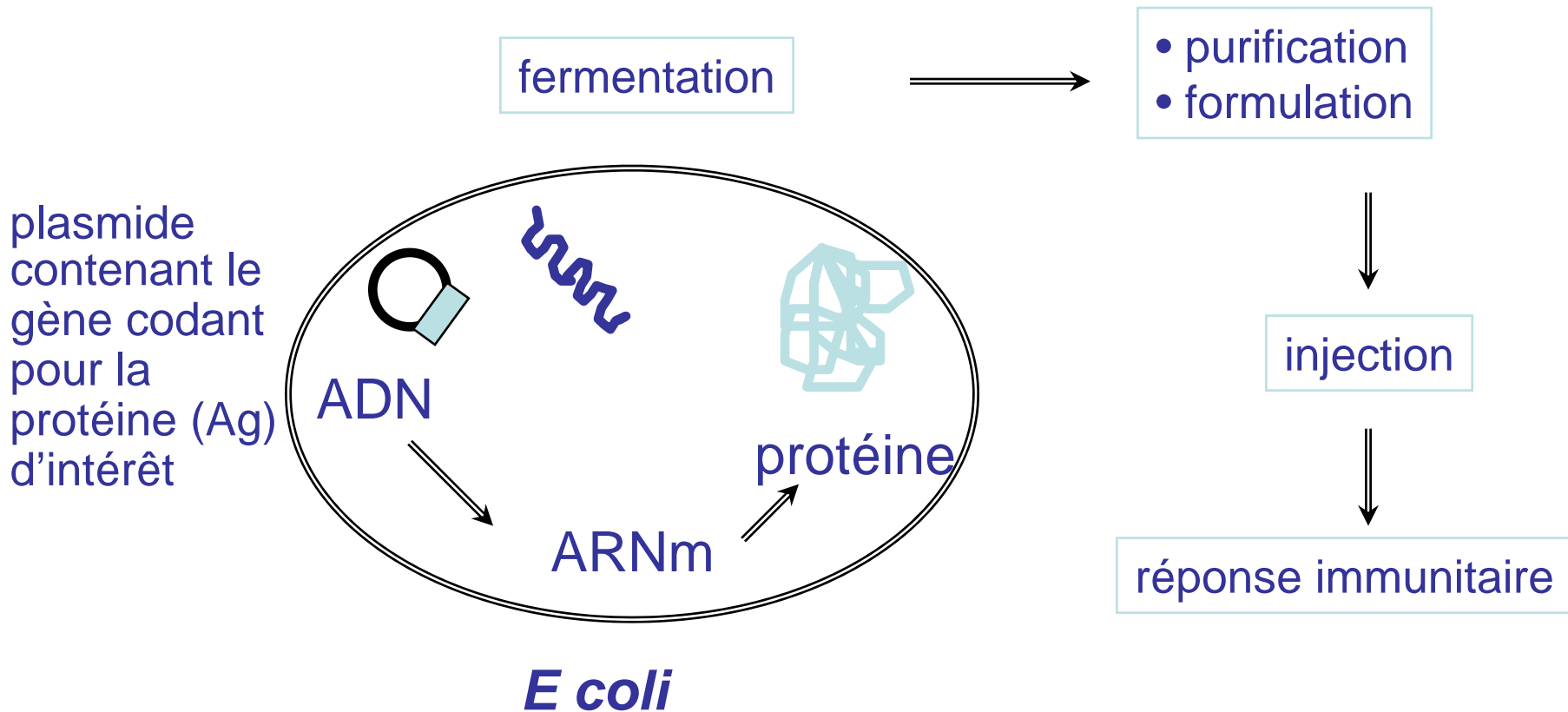
Vaccins sous-unitaires à base de protéine :  
stratégie de choix lorsque la protéine porte les épitopes protecteurs

Protéine recombinante : insertion du plasmide contenant le gène codant pour la protéine dans un système d'expression cellulaire (levure, bactérie, baculovirus, eucaryote) permettant l'expression « *in vitro* » de la protéine

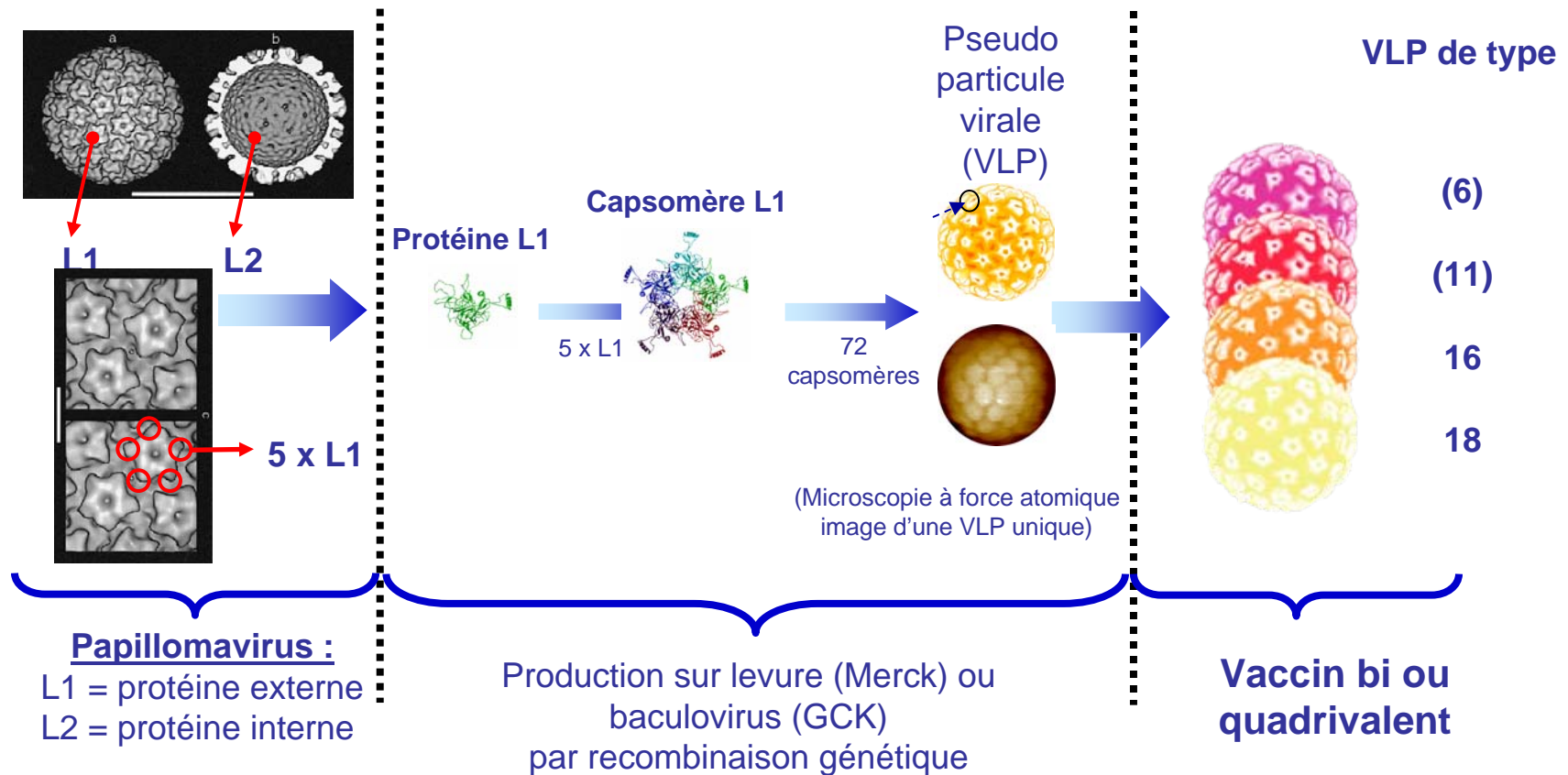
Applications:

- *HBV* : protéine HBs, HPV (protéine L1)
- *HIV* : gp160, gp 120, protéine TAT
- Lyme, CMV, paludisme, charbon

# Production d'une protéine recombinante



# Vaccins anti-HPV: vaccins qui miment les particules virales ou virus like particles (VLP)<sup>1</sup>



**Capside virale de synthèse**

**→ Absence de matériel génétique**

# Vaccins sous-unités polysaccharidiques conjugués

## Vaccins polysaccharidiques conjugués:

- conjugaison du polysaccharide capsulaire à une protéine porteuse permettant une réponse immunitaire TH2: immunogène chez l'enfant et mémoire.

### - Applications actuelles:

- *Haemophilus influenzae b*
- méningocoque C (A, C, Y, W135)
- pneumocoque (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)

### -Applications futures:

- *S aureus*, *Strepto B*, *S typhi*, *V Cholera 0139*

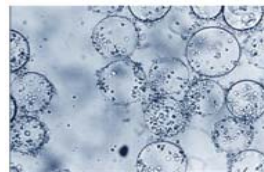
# Procédés de production des vaccins pandémiques

## Vaccins inactivés

## Vaccins vivants atténués



**Oeufs embryonnés**

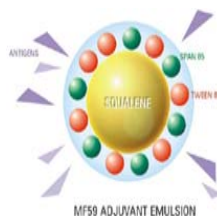


**Substrat cellulaire**

Vero, MDCK, PERC6



**Oeufs embryonnés SPF**



**+/- Adjuvants**  
(Sels d'aluminium,  
Emulsions H/O)

Généralités - Définitions

Historique

Classification des vaccins

Préparation des vaccins

**Perspectives**

# Vaccins sous-unités peptidiques

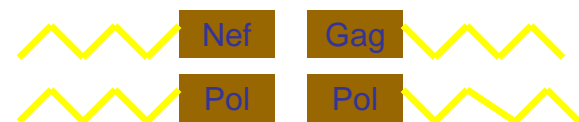
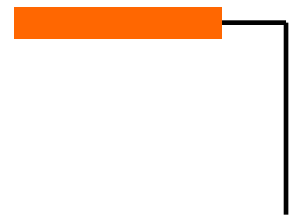
## Sélection des épitopes

- forte affinité pour les molécules HLA de classe I et de classe II
- formation de complexes stables avec les molécules de classe I
- capacité d'être reconnu par les lymphocytes T

Nécessité d'améliorer l'immunogénicité de ces peptides:

- conjugaison à une protéine porteuse
- lipidation
- ex: lipopopetides du VIH

peptide HIV



# **Vaccins ADN ou vaccins géniques**

## **Nouvelle approche vaccinale**

- introduction de l'ADN codant pour l'Ag identifié
- permet des réponses humorales et cellulaires spécifiques de l'Ag
- ADN «nu» ou ADN au sein d'un vecteur vivant non pathogène chez l'homme

## **Applications des vaccins ADN**

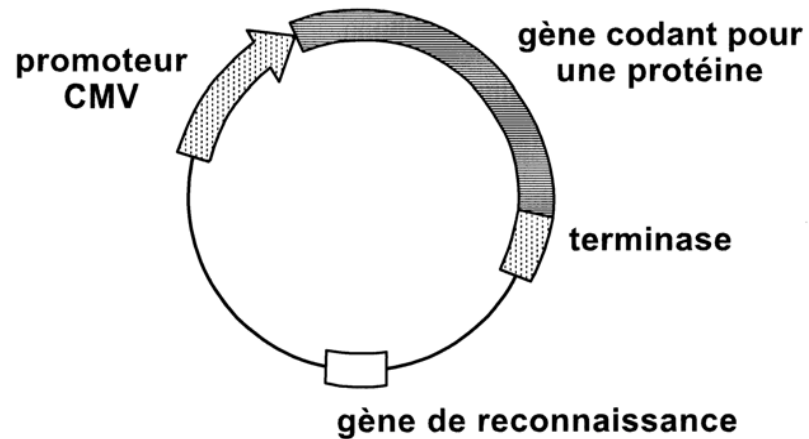
- maladies infectieuses: préventif et thérapeutique
- cancer
- maladies auto-immunes
- allergie

# Vaccins ADN: vaccin ADN « nu »

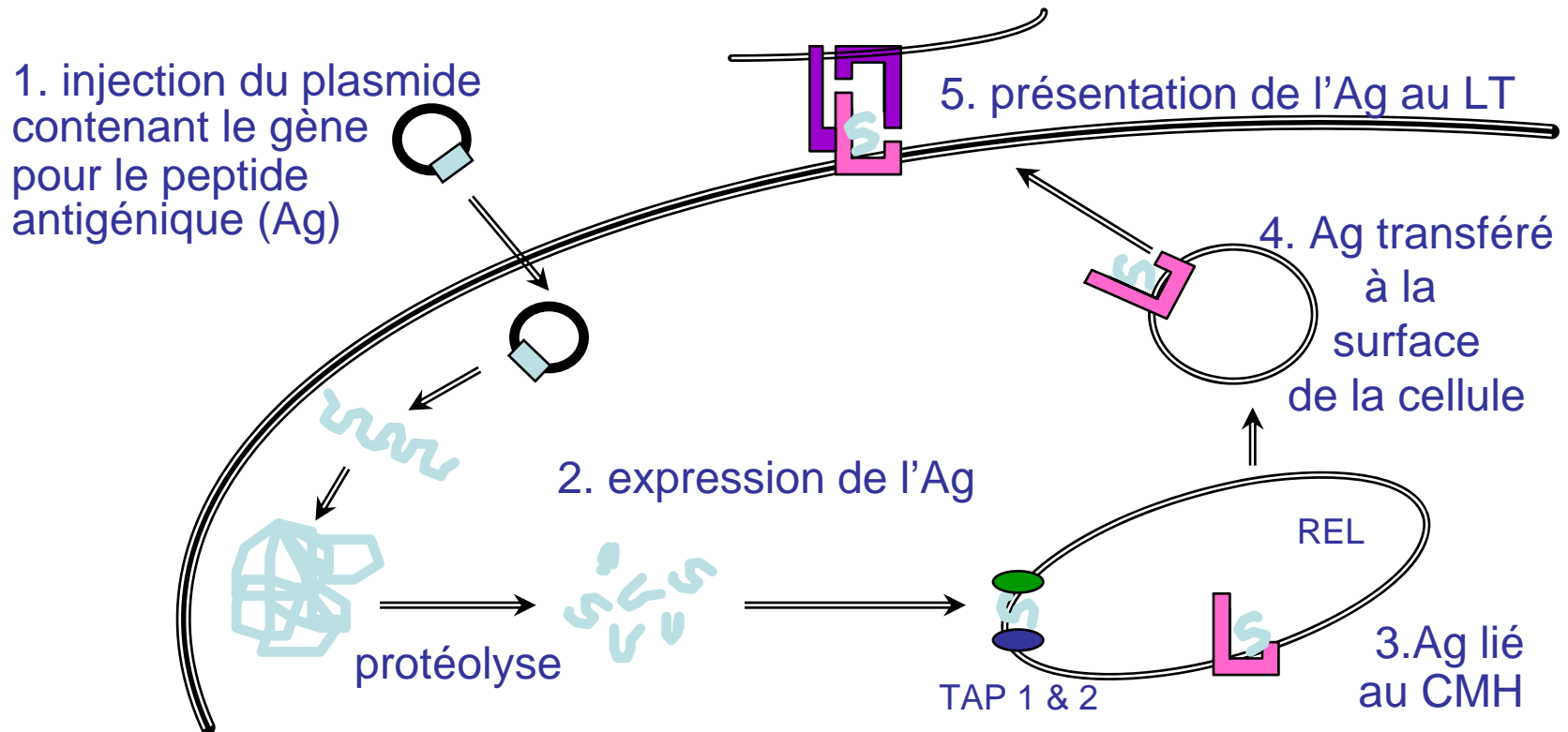
## Vaccin ADN

Plasmide porteur :

- d'un gène à exprimer
- d'un promoteur de CMV humain



# Vaccins ADN: vaccin ADN nu



# Vecteur vivant recombinant

## Principe

Les vecteurs sont des « véhicules » non pathogènes pour l'homme dans lesquels sont insérés les gènes du pathogène

- vecteur viraux: poxvirus (Modified Vaccine Ankara, canarypox), adenovirus, rougeole.
- vecteurs bactériens: Salmonella, BCG, Listeria monocytogenes.....

→ apporter les Ag ciblés aux cellules immunitaires dans le cadre d'une infection

Intégration dans le génome de l'organisme vecteur

- de(s) gène(s) codant pour le ou les Ag identifiés
- de(s) gène(s) codant pour une cytokine permettant d'améliorer la réponse immunitaire

# Approches vaccinales: perspectives

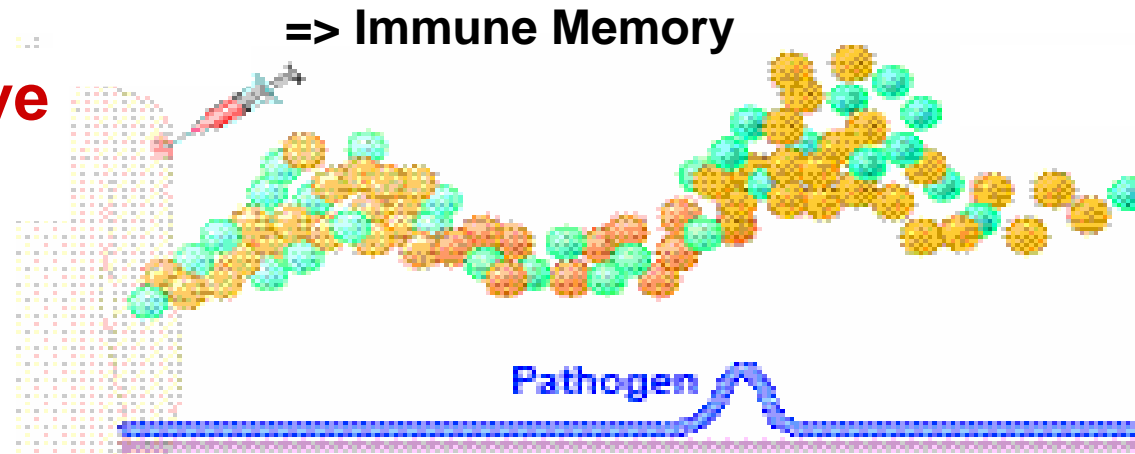
- **Nouvelles voies d'administration**
  - intranasale (grippe), aérosol (rougeole, rubéole)
  - transcutanée
  - orale
  - rectale (IST)
- **Adjuvants de l'immunité: ex: adjuvant huile dans l'eau**

# **Nouvelle application des vaccins: la vaccination thérapeutique ou immunothérapie spécifique**

- Maladies chroniques persistantes: infection par le VIH, hépatites B et C
- Maladies auto-immunes (LED, SEP), diabète, allergie, maladie d'Alzheimer, HTA
- Cancers

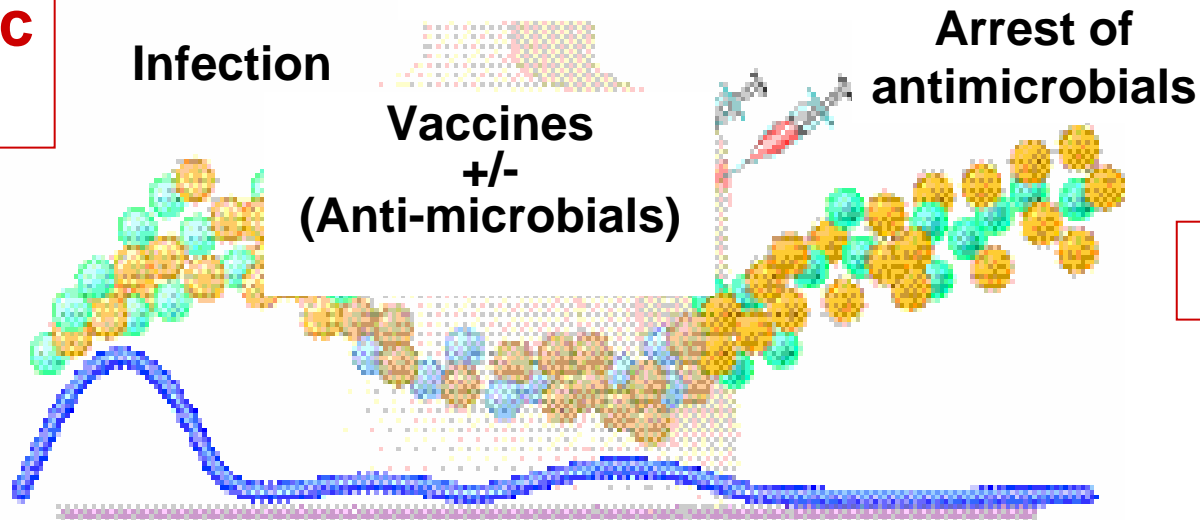
# Vaccins préventifs et thérapeutiques

## Preventative Vaccine



No infection

## Therapeutic Vaccine



# Vaccins thérapeutiques et Cancers

## Objectif:

- Stimuler le système immunitaire du patient réfractaire au traitement classique afin d'activer spécifiquement ses défenses contre la tumeur et ses métastases
- Peuvent agir à différents stades:
  - limiter le développement tumoral
  - prévenir les récurrences
  - éliminer les cellules tumorales non tuées par les traitements conventionnels

# Vaccins thérapeutiques et Cancers

## Principe de la vaccination anti-tumorale:

- Identifier les antigènes tumoraux (sur)exprimés par les cellules tumorales (antigènes associés aux tumeurs) et par la vaccination renforcer la réponse immunitaire spécifique du patient
- 5 catégories d'antigènes associés au cancer qui sont des cibles potentielles pour le vaccin thérapeutique:
  - Ag d'activation: MAGE-1, MAGE-3, NY-ESO-1
  - Ag de différenciation: PSA, tyrosinase, Gp100, alphafoetoprotéine
  - Ag surexprimés: Her-2/neu, Muc-1
  - Ag codés par des gènes mutés: P53 mutée, TCR...
  - certains Ag viraux: EBV, HBV, HCV, HPV

**Merci pour votre attention**