

Classification des vaccins mode de préparation

Odile Launay
Centre d'Investigation Clinique
de vaccinologie Cochin-Pasteur



*DIU Physiopathologie et Thérapeutiques en maladies infectieuses,
5 avril 2007*

Plan

Généralités - Définitions

Historique

Classification des vaccins

Préparation des vaccins

Perspectives

Histoire naturelle des maladies infectieuses

= Chaîne épidémiologique (épidémiologie descriptive) de l'agent pathogène (« réservoir de virus ») au sujet réceptif.

⇒ Transmission directe ou indirecte

Prophylaxie :

- lutte contre le réservoir
- lutte contre la transmission
- protection du sujet réceptif

Protection du sujet réceptif

1. Vaccins = antigènes

⇒ Réponse immunitaire spécifique

Immunisation active, différée et durable

2. Immunoglobulines = anticorps

⇒ Immunisation passive, immédiate et transitoire

Définition du vaccin

Un vaccin est une **préparation antigénique** qui a pour but d'induire chez la personne ou l'animal qu'on vaccine,
une **réponse immunitaire spécifique** d'un agent pathogène capable de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences

Antigènes vaccinaux

Principes d'obtention

Mutants stables empiriques

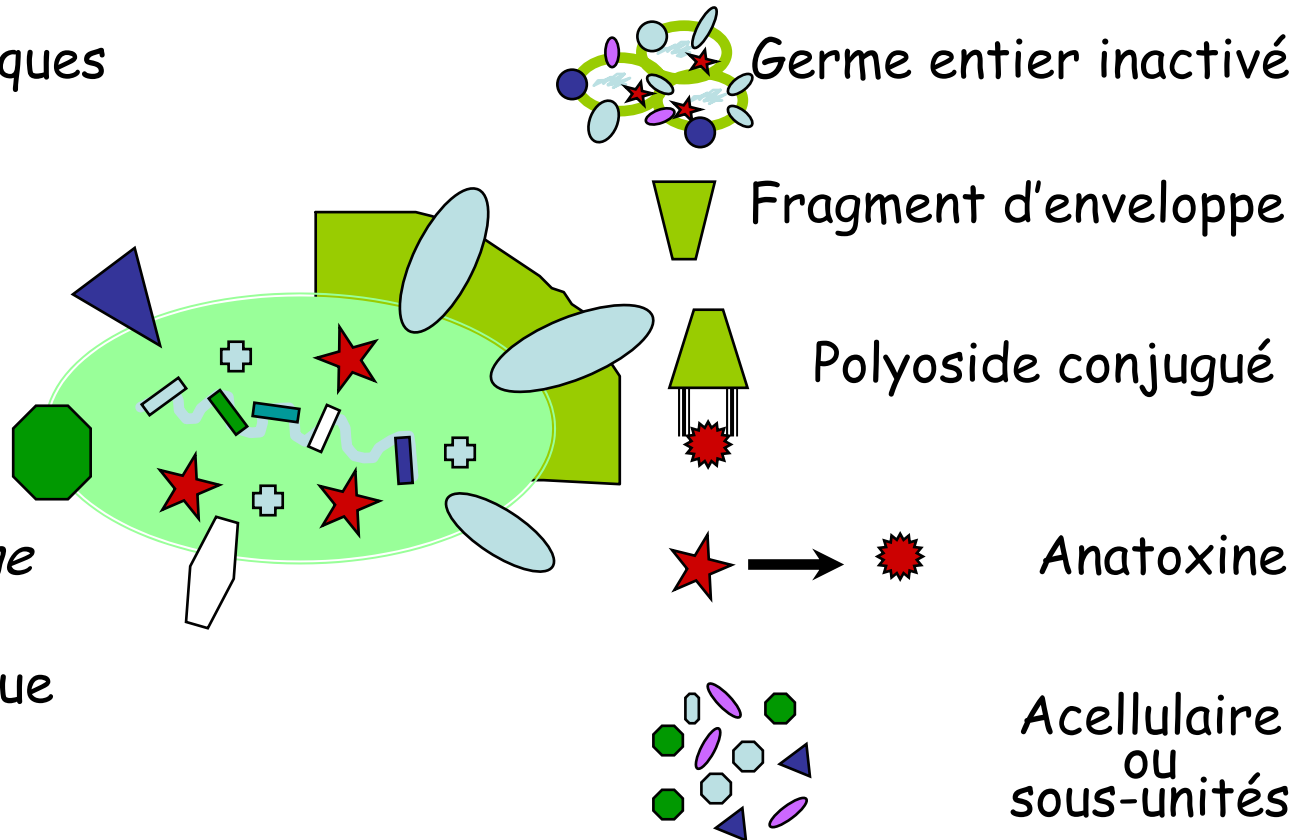


Génie génétique :

1. *délétion dirigée*

2. *identification Ag/gène*

- recombinaison
 - synthèse protéique
 - vecteur vivant
- ADN nu



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^{ème} 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^{ère} 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 (passages sur cerveau de souriceau puis sur œuf embryonné) 1936
- Passages en culture: Polio orale, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Varicelle

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 inactivé contre la poliomyélite : 1954)

De nombreux autres suivirent: 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

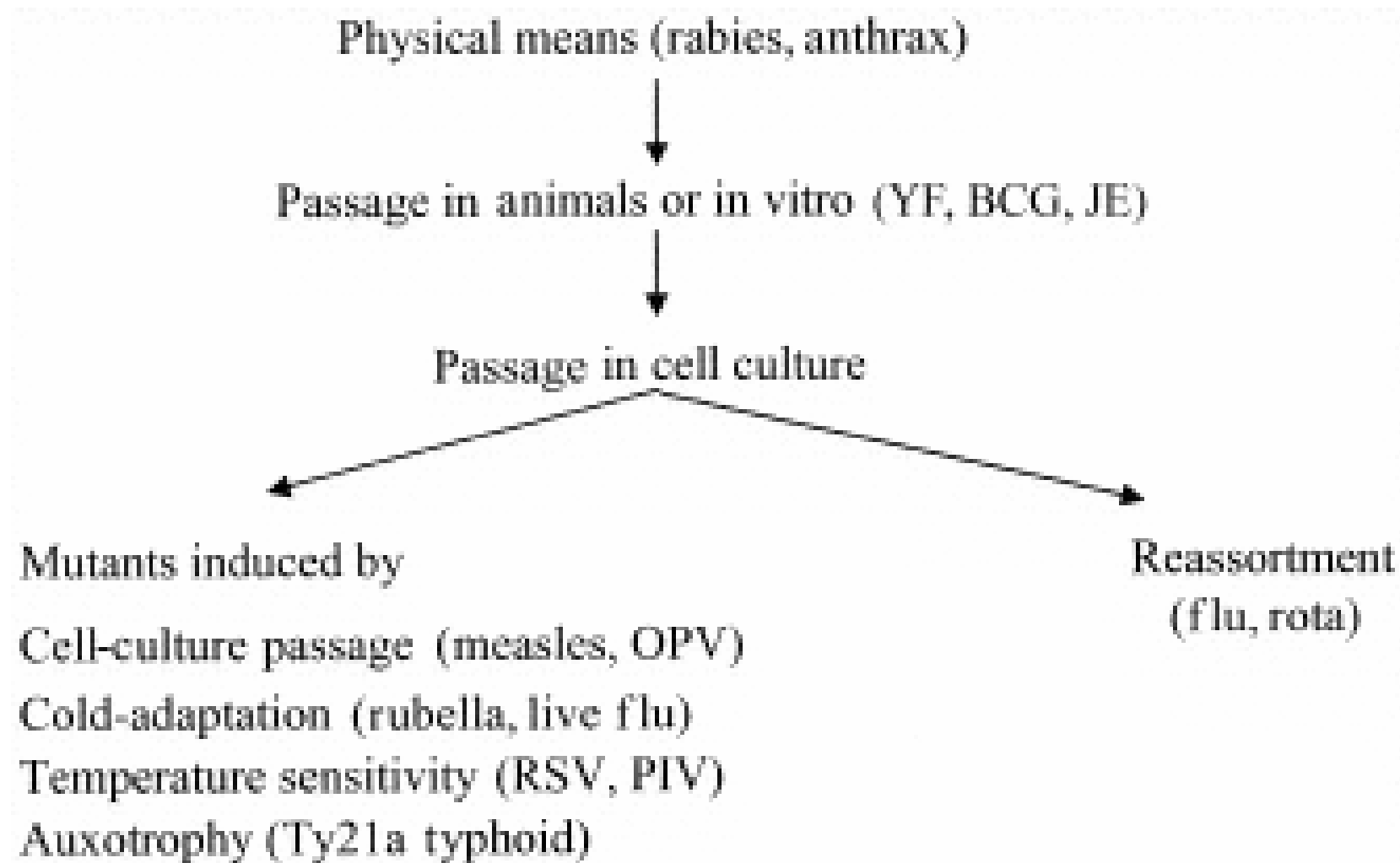
Charles
MERIEUX



Jonas
SALK

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

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

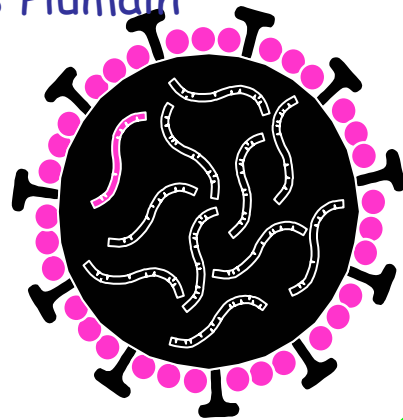
Application à des vaccins contre des virus à ARN segmenté

ex: rotavirus, grippe

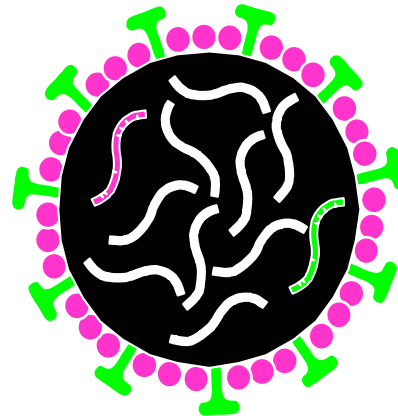
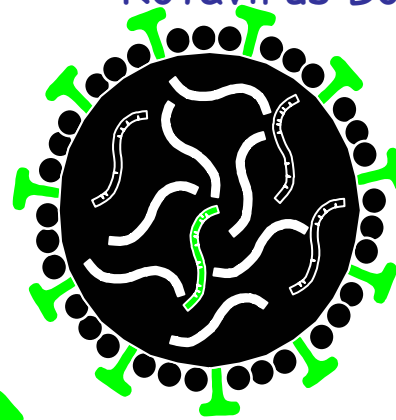
Souches vaccinales chimères: Dengue-Fièvre jaune, West Nile-Fièvre jaune...

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 réplique 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

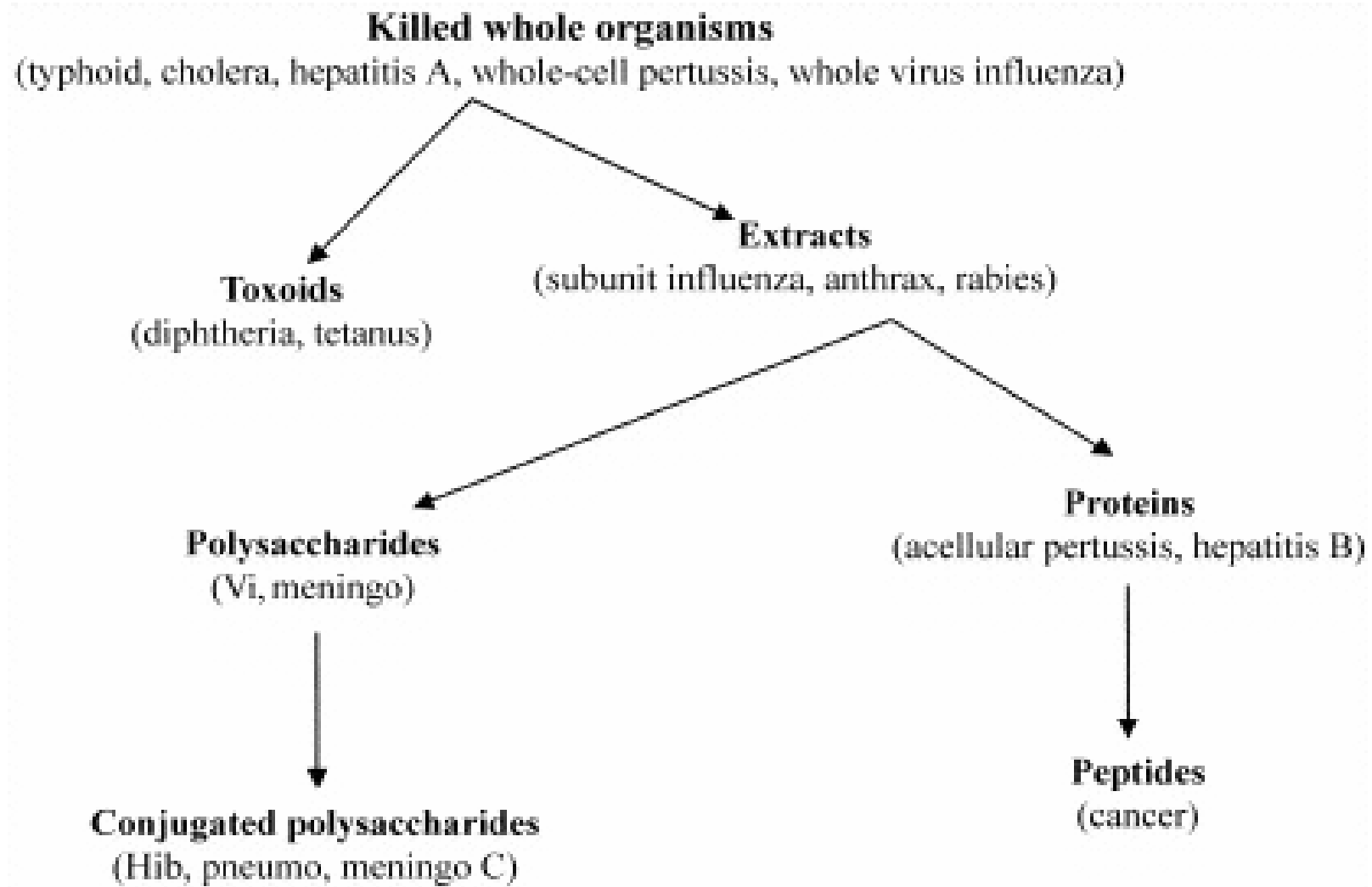
Administration par voie intranasale
réponse immunitaire locale (muqueuse) et
systémique (Ac neutralisants anti-HA et anti-NA)

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

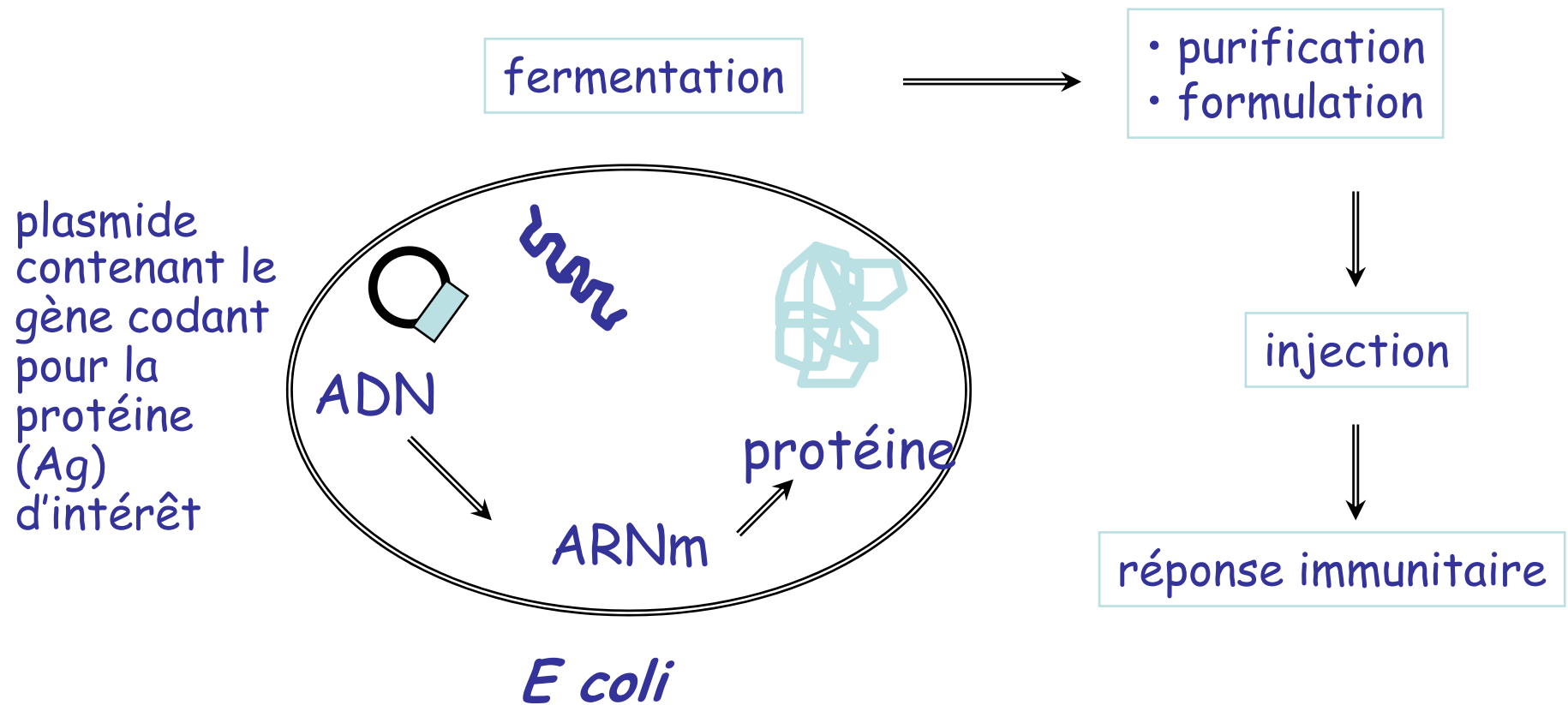
Vaccins sous-unitaires à base de protéine :
stratégie de choix lorsque la protéine porte les
épitopes protecteurs

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

Production d'une protéine recombinante



Vaccins sous-unités peptidiques

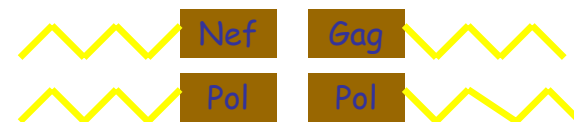
Sélection des épitopes

- 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 sous-unités polysaccharidiques conjugués

Bactéries encapsulées:

- capsules polysaccharidiques
- anticorps bactéricides et/ou opsonisants

Vaccins basés sur le polysaccharide capsulaire

- pas immunogènes chez le jeune enfant
- pas de mémoire

Ex: méningocoque, pneumocoque

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

- Applications futures:

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

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

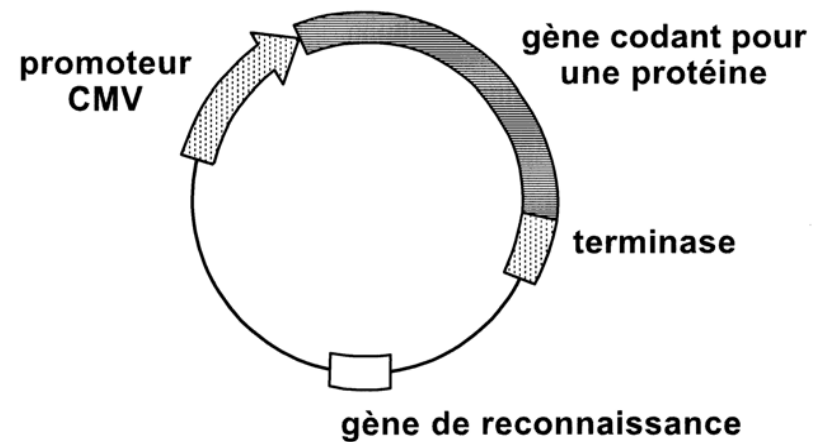
- maladies infectieuses: préventif et thérapeutique
- cancer
- maladies auto-immunes
- allergie

Vaccins ADN: vaccin ADN « nu »

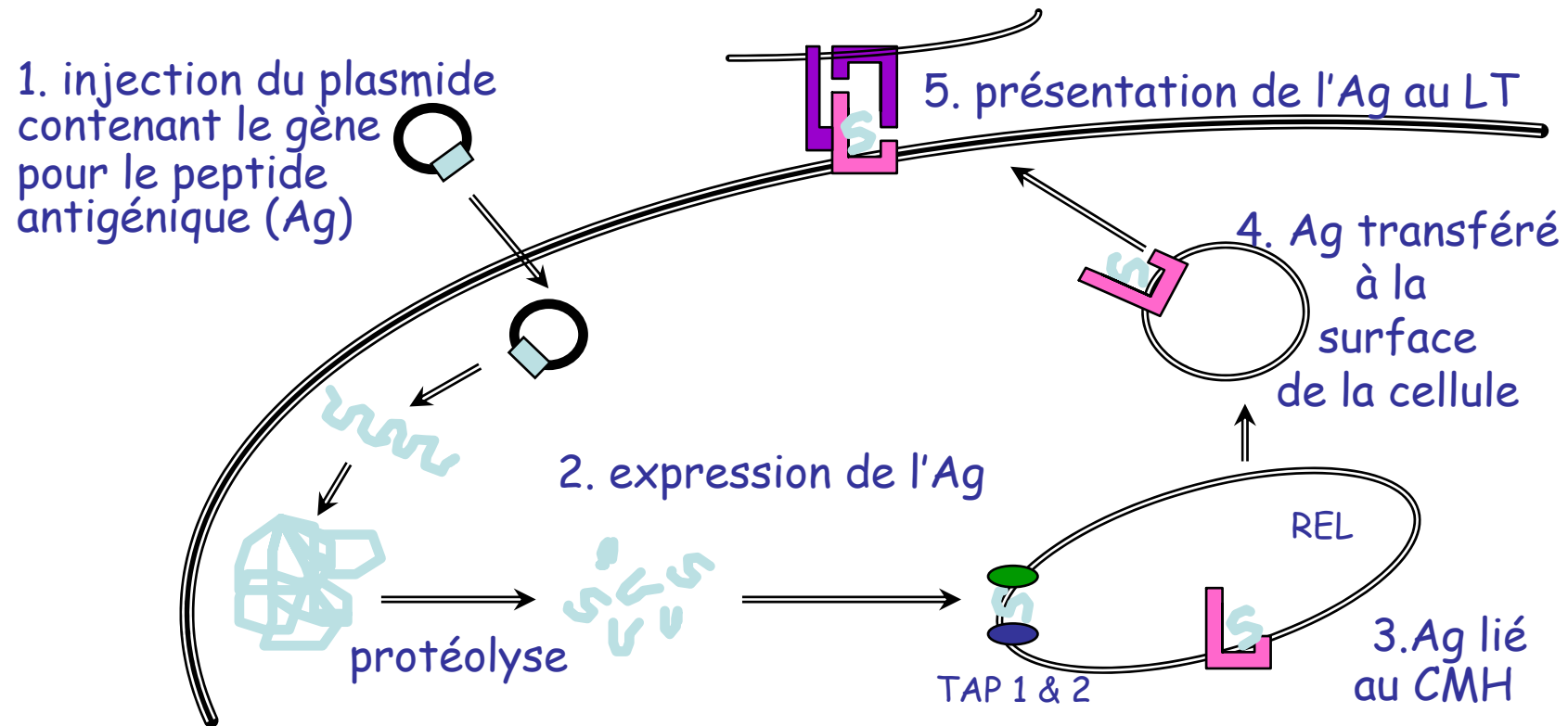
Vaccin ADN

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

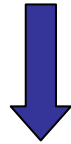
Intégration dans le génome de l'organisme vecteur

- 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

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

Immunogénicité souvent moindre et de plus courte durée nécessitant une primo-vaccination comportant plusieurs doses puis des rappels réguliers.

Vaccins antiviraux disponibles en France

Vaccins viraux inactivés (ou vaccin recombinant)	Grippe Polio injectable Hépatite B Hépatite A Encéphalite japonaise ** Encéphalite à tiques ** Rage ** HPV
Vaccins viraux vivants*	Rougeole Oreillons Rubéole Rotavirus Varicelle Fièvre jaune ** Zona

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

Vaccins antibactériens disponibles en France

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

Approches vaccinales: perspectives

- **Nouvelles voies d'administration**
 - intranasale (grippe), aérosol (rougeole, rubéole)
 - transcutanée
 - orale
 - rectale (MST)
- **Adjuvants de l'immunité**

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
- Cancers

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