

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

Département de Biologie Physico-Chimique, Faculté des sciences de la nature et de la vie
université A. Mira de Bejaia

Cours

Génomique Animale

Master II: Génétique Fondamentale et
Appliquée

Dr. CHERAFT-BAHLOUL Nassima

Laboratoire de Biochimie Appliquée

Année: 2023/2024



Des nouveaux vaccins pour prévenir la maladie



Généralités

Vaccin et vaccination

Vaccin

le mot *vaccination* vient du latin

vacca qui signifie « *vache* ».

Généralités

Vaccin et vaccination

Un vaccin :

➤ Est un produit biologique réglementé qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une indication spécifique, accordée sur des données pharmaceutiques, pré cliniques et cliniques. .



Généralités

Vaccin et vaccination

La vaccination:

➤ Prophylactique

➤ Thérapeutique :



Généralités

Tableau . Chronologie de la découverte des vaccins à usage humain.

PREMIÈRES DÉCOUVERTES

- 1721 Introduction de la variolisation en Grande-Bretagne
- 1798 Publication de l'Enquête sur les causes et effets de la variole vaccine de Jenner
- 1881 Découverte de la transmission de la fièvre jaune par Finlay
- 1885 Vaccination antirabique de Pasteur et traitement en post-exposition de Joseph Meister

VACCINS MICROBIENS

- 1892 Vaccin cholérique de Haffkine
- 1896 Vaccin typhoïdique de Wright
- 1913 Immunisation diphtérique : toxine-anatoxine de Behring
- 1921 Vaccin tuberculeux de Calmette et Guérin (BCG)
- 1923 Anatoxine diphtérique de Ramon et Glenny
- 1923 Vaccin coquelucheux de Madsen
- 1927 Anatoxine tétanique de Ramon et Zeller
- 1960 Vaccin coquelucheux acellulaire

VACCINS DÉCOUVERTS AVANT LA MISE AU POINT DES TECHNIQUES DE CULTURE DE TISSUS

- 1932 Vaccin antiamaril de Sellard et Laigret
- 1937 Vaccin antiamaril 17 D de Theil, premier vaccin préparé sur œuf embryonné [3]
- 1937 Premier vaccin inactivé antigrippal de Salk
- 1949 Vaccin antiourlien de Smorodintsev (vaccin vivant atténué)

VACCINS VIRAUX DÉCOUVERTS DEPUIS LA MISE AU POINT DES TECHNIQUES DE CULTURE DE TISSUS

- 1949 Culture tissulaire du virus poliomyélitique (Enders, Robbins, Weller)
- 1954 Vaccin antipoliomyélitique inactivé de Salk
- 1957 Vaccin oral antipoliomyélitique vivant atténué de Sabin
- 1960 Vaccin antimorbilleux : d'abord Edmonston (Enders), puis Schwarz
- 1961 Vaccin contre la rubéole (Weller, Neva et Parkmann)
- 1966 Vaccin antiourlien (Weibel, Buynach, Hilleman puis Takahashi)
- 1967 Vaccin rabique cultivé sur cellules diploïdes humaines de Wiktor
- 1969 Vaccin antirubéoleux cultivé sur cellules diploïdes humaines (Plotkin, Farquhar, Katz, Buzer)
- 1973 Vaccin contre la varicelle de Takahashi
- 1976 Emploi pour la première fois du vaccin contre l'hépatite B (Maupas, Hilleman)
- 1981 Vaccin acellulaire contre la coqueluche
- 1985 Vaccin rabique cultivé sur cellules Vero
- 1986 Vaccin contre l'hépatite B préparé sur levure
- 1987 Vaccin contre l'hépatite B préparé sur cellules CHO
- 1992 Vaccin inactivé contre l'hépatite A
- 2005 Vaccin vivant atténué contre les rotaviroses
- 2006 Vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18 recombinant

VACCINS POLYSACCHARIDIQUES

- 1968 Vaccin contre le méningocoque C de Gotschlich
- 1971 Vaccin contre le méningocoque A
- 1980 Vaccin contre les infections invasives à pneumocoque (14 sérotypes)
- 1983 Vaccin contre les infections invasives à pneumocoque (23 sérotypes)
- 1980 Vaccin contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae b*
- 1984 Vaccin typhoïde Vi
- 1992 Vaccin contre l'encéphalite japonaise
- 1999 Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué
- 2000 Vaccin méningococcique C conjugué, vaccin méningococcique B
- 2006 Vaccin développé à partir des vésicules membranaires (OMV) d'origine norvégien utilisé dans le cadre de lutte d'une épidémie de méningite B en Seine-Maritime (ce vaccin ne dispose pas d'AMM).

VACCINS EN COURS D'ÉTUDE

- vaccin contre l'herpès
- vaccin contre l'infection cytomégalytique
- vaccin contre les gonococcies
- vaccin contre le méningocoque B
- vaccin contre les infections à streptocoque A et B
- vaccins parasitaires : paludisme, toxoplasmose, bilharzioses, leishmanioses
- vaccin contre la maladie de Lyme (autrefois disponible aux États-Unis)
- vaccin contre les virus respiratoires syncytiaux
- vaccin contre la dengue

ÉRADICATION DE LA VARIOLE ET SUPPRESSION DE LA VACCINATION

1977 Dernier cas de variole enregistré dans le monde en Somalie, dans la petite ville de Merka

1979 Déclaration officielle par l'OMS de l'éradication totale de la variole dans le monde

1980 Suppression de la primo-vaccination variolique en France

1984 Suppression en France de l'obligation vaccinale (loi n° 84-404 du 30 avril 1984 [1])

1987 Dixième anniversaire du dernier cas de variole

1996 Bicentenaire de la découverte de la vaccination par Jenner ; la *Task Force for Child Survival and Development* a déclaré

1996 « Année du Vaccin » [2]

2002 Après plus de trois ans sans cas autochtones, l'Europe en 2002, après l'Amérique en 1994 et le Pacifique occidental en 2000, a été officiellement reconnue indemne de poliomyélite

L'éradication mondiale est prévue pour 2010

Généralités

L'histoire de la vaccination

Tableau: Évolution de l'incidence des pathologies infectieuses avant et après vaccination.

Maladies	Nombre maximum de cas	Nombre de cas en 2000
Diphthérie	206 939 (1921)	2
Rougeole	894 134 (1941)	63
Oreillons	152 209 (1968)	315
Coqueluche	265 269 (1934)	6755
Poliomyélite	21 269 (1952)	0
Rubéole	57 686 (1969)	152
Tétanos	1 560 (1923)	26
Hemophilus influenzae type B	20 000 (1984)	1212
Hépatite B	26 611 (1985)	6646

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que l'administration de la production actuelle de plus de 10 milliards d'antigènes vaccinaux permet d'éviter 2 à 3 millions de décès par an (Soubeyrand, 2018).

Généralités

CALENDRIER DES VACCINATIONS

Dès le 1 ^{er} mois	Tuberculose	La vaccination BCG précoce est réservée aux enfants vivant dans un milieu à risques. La vaccination par le BCG est obligatoire pour l'entrée en collectivité incluant la garde par une assistante maternelle. L'épreuve tuberculinique doit être pratiquée 3 à 12 mois plus tard
A partir de 2 mois	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, <i>Haemophilus influenzae</i> b 3 injections à un mois d'intervalle Hépatite B 2 injections à un mois d'intervalle, la 3 ^{ème} six mois après la 1 ^{ère}	Le vaccin polio injectable est recommandé pour les primo-infections et les rappels, le vaccin polio oral réservé uniquement aux situations épidémiques. Le vaccin coqueluche à germes entiers est recommandé. La vaccination contre l'hépatite B peut être commencée à partir de 2 mois (sauf le cas des enfants nés de mère antigène HBs positif, chez qui elle doit être faite à la naissance)
A partir de 12 mois	Rougeole, Oreillons, Rubéole Hépatite B	La vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole est recommandée de façon indiscriminée pour les garçons et les filles. La vaccination contre la rougeole peut être pratiquée plus tôt à partir de 9 mois pour les enfants vivant en collectivité, suivie d'une revaccination 6 mois plus tard en association avec les oreillons et la rubéole. En cas de menace d'épidémie dans une collectivité d'enfants, on peut vacciner tous les sujets supposés réceptifs, à partir de 9 mois . La vaccination immédiate peut être efficace si elle est faite moins de 3 jours après le contact avec un cas. Cette 3 ^{ème} injection peut être réalisée entre 5 et 12 mois après la date de la 2 ^{ème} injection.
16-18 mois	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, <i>Haemophilus influenzae</i> b 1 ^{er} rappel	Lors du 1 ^{er} rappel on peut, si nécessaire, pratiquer en un site d'injection séparé, la vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole. Le vaccin coqueluche à germes entiers ou le vaccin acellulaire peuvent être utilisés indifféremment.
Entre 3-6 ans	Rougeole, Oreillons, Rubéole 2 ^{ème} dose	Une seconde vaccination associant rougeole, oreillons, rubéole est recommandée pour tous les enfants
Avant 6 ans	Tuberculose	La vaccination par le BCG est obligatoire pour l'entrée en collectivité, donc pour l'entrée à l'école maternelle ou primaire.

Généralités

CALENDRIER DES VACCINATIONS

6 ans	Diphtérie, Tétanos, Polio 2 ^{ème} rappel	La vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole est recommandée chez les enfants n'ayant pas encore été vaccinés ou n'ayant reçu qu'une dose. L'entrée à l'école primaire est une bonne occasion de vacciner éventuellement le même jour que le 2 ^{ème} rappel diphtérie, tétanos, polio et/ou le BCG
11-13 ans	Rougeole, Oreillons, Rubéole Diphtérie, Tétanos, Polio : 3 ^{ème} rappel Coqueluche Rougeole, Oreillons, Rubéole Rattrapage Hépatite B Epreuve tuberculinique	Un rappel tardif contre la coqueluche est recommandé chez tous les enfants, l'injection devant être effectuée en même temps que le 3 ^{ème} rappel diphtérie, tétanos, polio avec le vaccin coquelucheux acellulaire. Une vaccination associée rougeole, oreillons, rubéole est recommandée pour tous les enfants n'en ayant pas bénéficié., quels que soient leurs antécédents vis à vis des trois maladies Si la vaccination n'a pas été pratiquée dans l'enfance, un schéma complet en 3 injections : les 2 premières à un mois d'intervalle, la 3 ^{ème} , 5 mois après la date de la deuxième injection. Les sujets aux tests tuberculoniques négatifs, vérifiés par IDR, seront vaccinés ou revaccinés (1)
16-18 ans	Diphtérie, Tétanos, Polio : 4 ^{ème} rappel Rubéole pour les jeunes femmes non vaccinées	Rappels ultérieurs tétanos et polio tous les 10 ans. La vaccination contre la rubéole est recommandée, par exemple lors d'une visite de contraception ou pré-nuptiale. Si la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, avant la sortie de la maternité.
A partir de 18 ans	Tétanos, Polio Hépatite B Rubéole	Tous les 10 ans. Uniquement pour les personnes appartenant à un groupe à risque : schéma complet en 3 injections : les 2 premières à un mois d'intervalle, la 3 ^{ème} , 5 mois après la date de la deuxième injection. Pour les femmes non vaccinées en âge de procréer.
A partir de 65 ans	Grippe	Tous les ans

Généralités

Tableau : Vaccins utiles pour les voyageurs

Categorie	Vaccin
1. Vaccination systématique	Diphtérie, tétanos et coqueluche Grippe ^a <i>Haemophilus influenzae</i> type b Hépatite B Infection pneumococcique Papillomavirus humain ^b Poliomyélite Rotavirus ^b Rougeole, oreillons et rubéole Tuberculose (BCG) ^c Varicelle ^b
2. Vaccination de circonstance pour les voyageurs se rendant dans des zones présentant un risque particulier ^d	Choléra Encéphalite à tiques ^e Encéphalite japonaise ^e Fièvre jaune ^e Fièvre typhoïde Hépatite A ^e Méningococcie ^e Rage
3. Vaccination exigée	Fièvre jaune (voir la liste par pays) Méningococcie (contre les sérogroupes A, C, Y et W135) et poliomyélite (vaccination exigée par l'Arabie saoudite pour les pèlerins ; voir les informations actualisées sur le site http://www.who.int/wer)

Vaccin

Antigènes



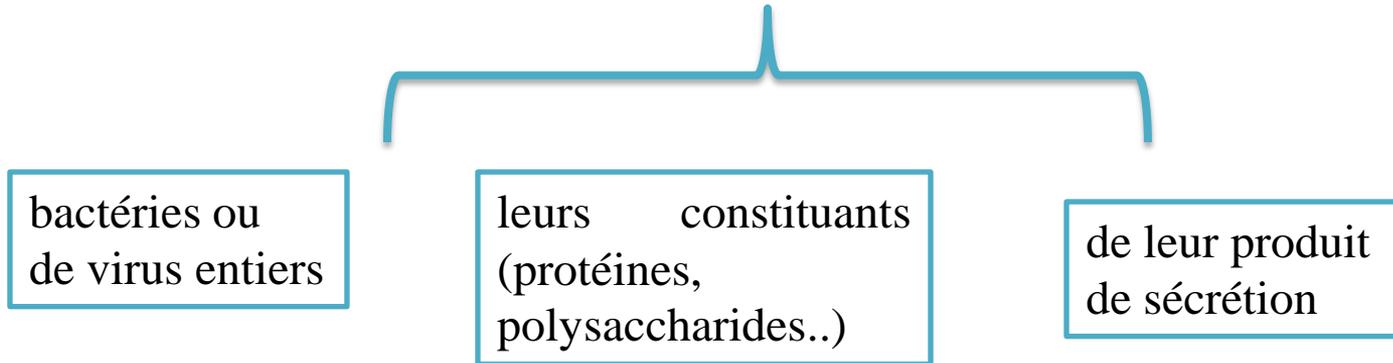
Les adjuvants

**Les excipients et les
résidus**

Vaccin

1. Antigène

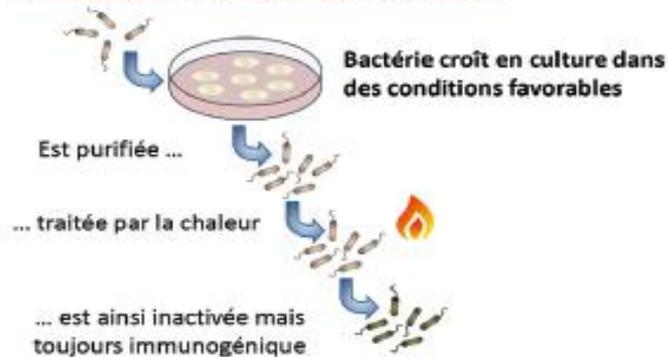
➤ Ils sont fabriqués soit à partir de



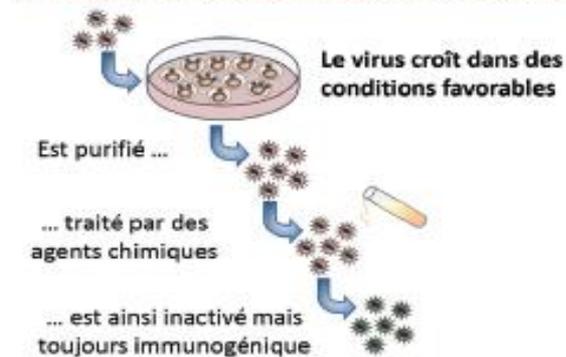
Vaccins

Les types de vaccins

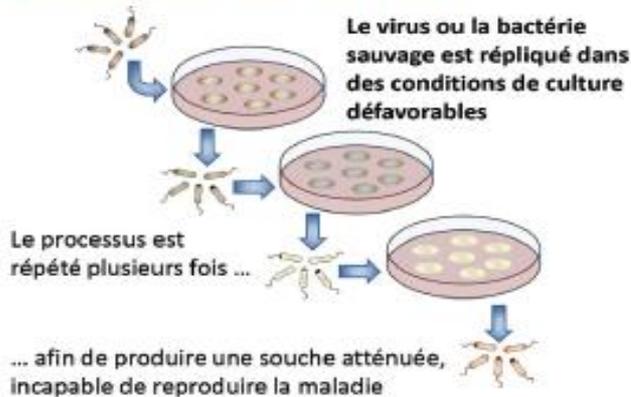
A) Fabrication d'un vaccin inactivés (Chaleur)



B) Fabrication d'un vaccin inactivés ((Agent chimique)



C) Fabrication d'un vaccin vivant atténué



D) Fabrication d'un vaccin sous-unité (antigène = anatoxine)



Le modes de production des vaccins (A, B, C et D).

Vaccins

Généralités

2. Adjuvants

- Les adjuvants (du latin *adjuvare*)
- Leur développement a été justifié par la nécessité **d'amplifier la réponse immunitaire** lorsque le vaccin seul n'est pas capable d'induire une immunité protectrice efficace et de longue durée, (exp :vaccins sous-unitaires ou inactivés)
- Leur nature (mycobactéries tuées, huiles, sels d'aluminium, microparticules, squalanes, ligands des PRRs...).

Vaccins

Généralités

2. Adjuvants

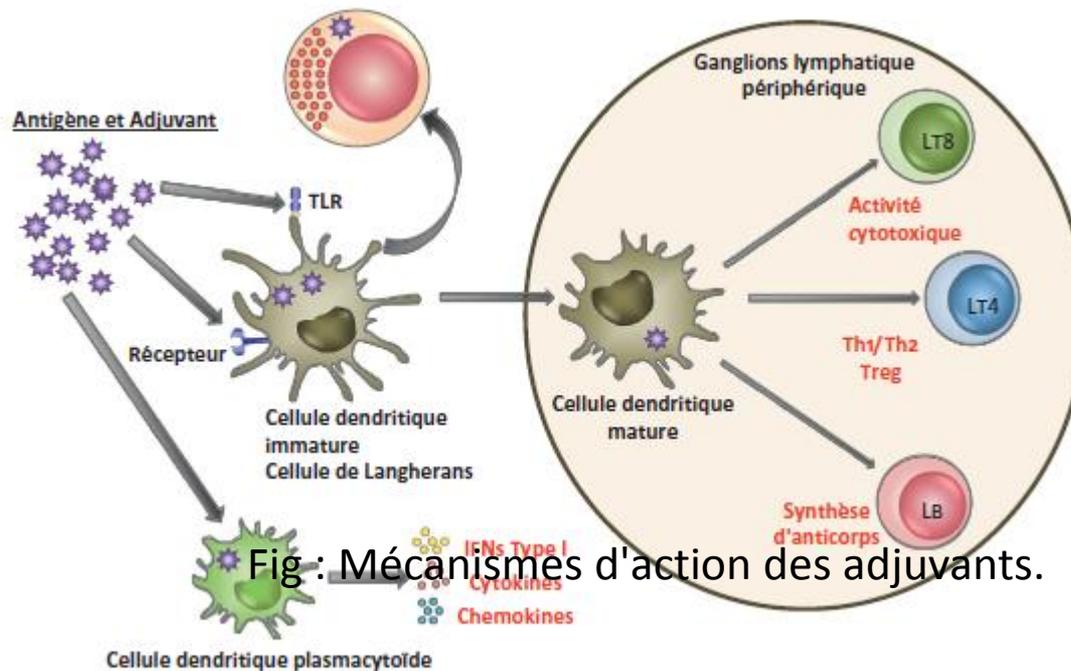


Fig: Mécanismes d'action des adjuvants.

Vaccins

Généralités

3. Les excipients et les résidus

Les excipients comprennent

conservateurs (mercurothiolate dans les présentations multidoses)

stabilisants de nature

- glucidique (saccharose ou lactose), ou
- protidique comme des acides aminés (glycine, acide glutamique), ou
- des protéines (albumine humaine ou recombinante, gélatine de veau ou de porc)

Procédure de la production des vaccins

Vaccins

La fabrication des vaccins

La fabrication des vaccins

Fabrication biologique

Fabrication pharmaceutique

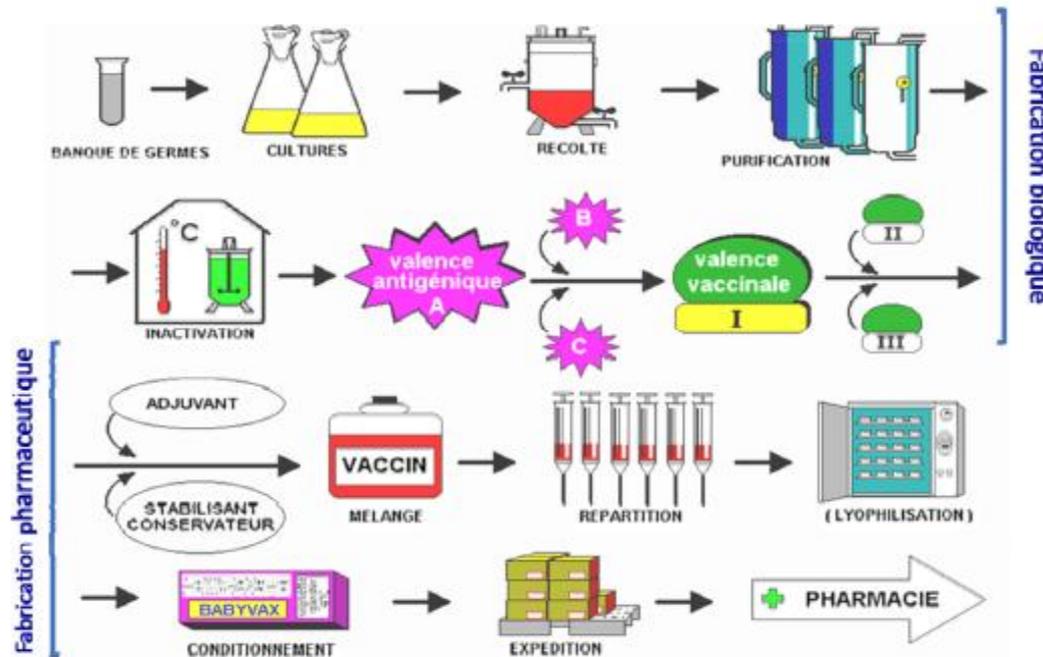


Figure . Les principales étapes de la production d'un vaccin

Vaccins

La fabrication des vaccins

1. La fabrication biologique

La fabrication biologique comprend plusieurs étapes qui aboutissent à la production d'une unité, « un lot » d'antigène(s) vaccinal(aux) mélangé(s) dans certains cas avec un adjuvant pour constituer, « un vrac » **de principe actif** (*drug substance*).

Le principe actif sera ensuite formulé et réparti lors des étapes de fabrication pharmaceutiques en produit fini, « le vaccin » (drug product)

Vaccins

La fabrication des vaccins

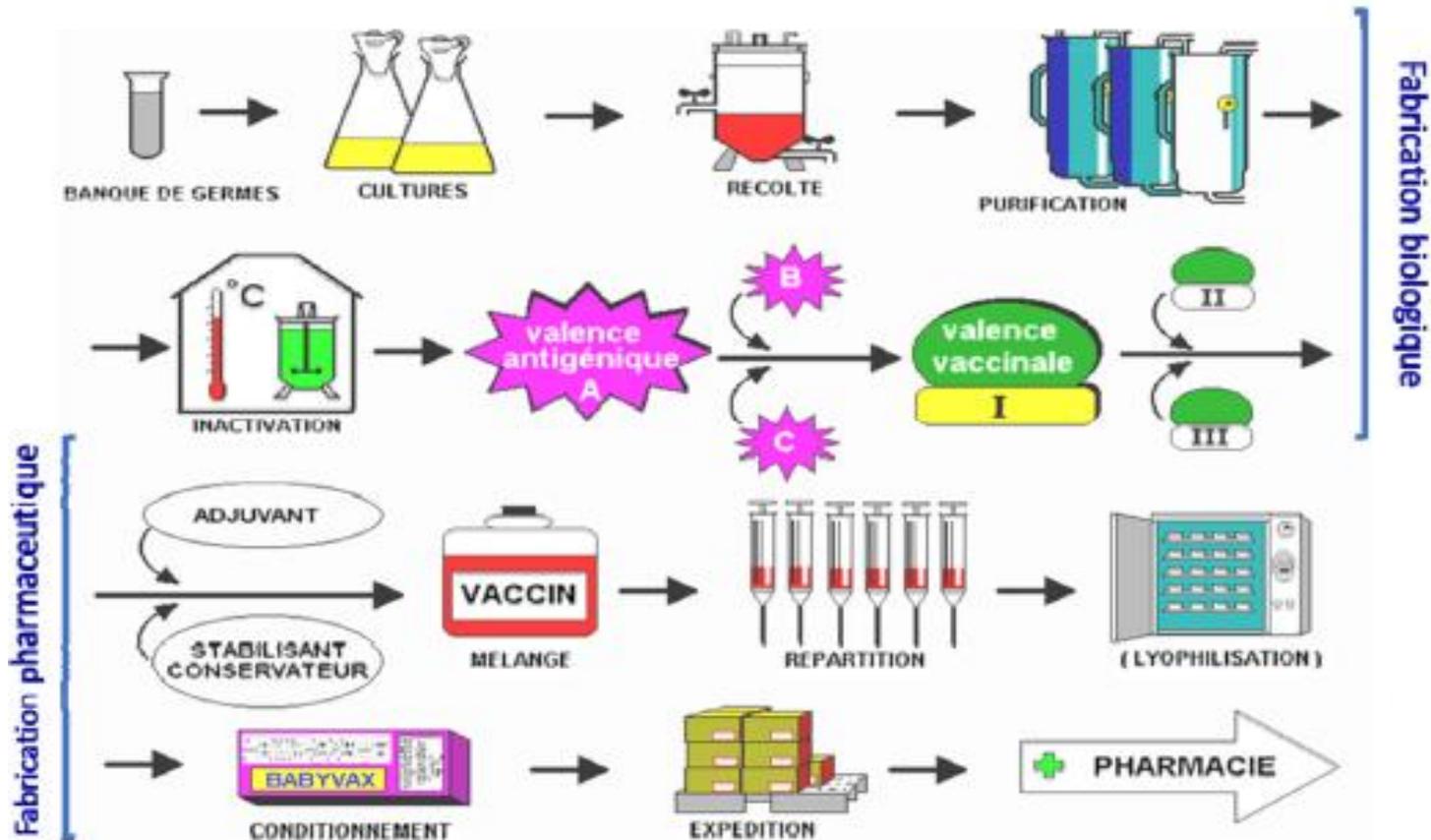
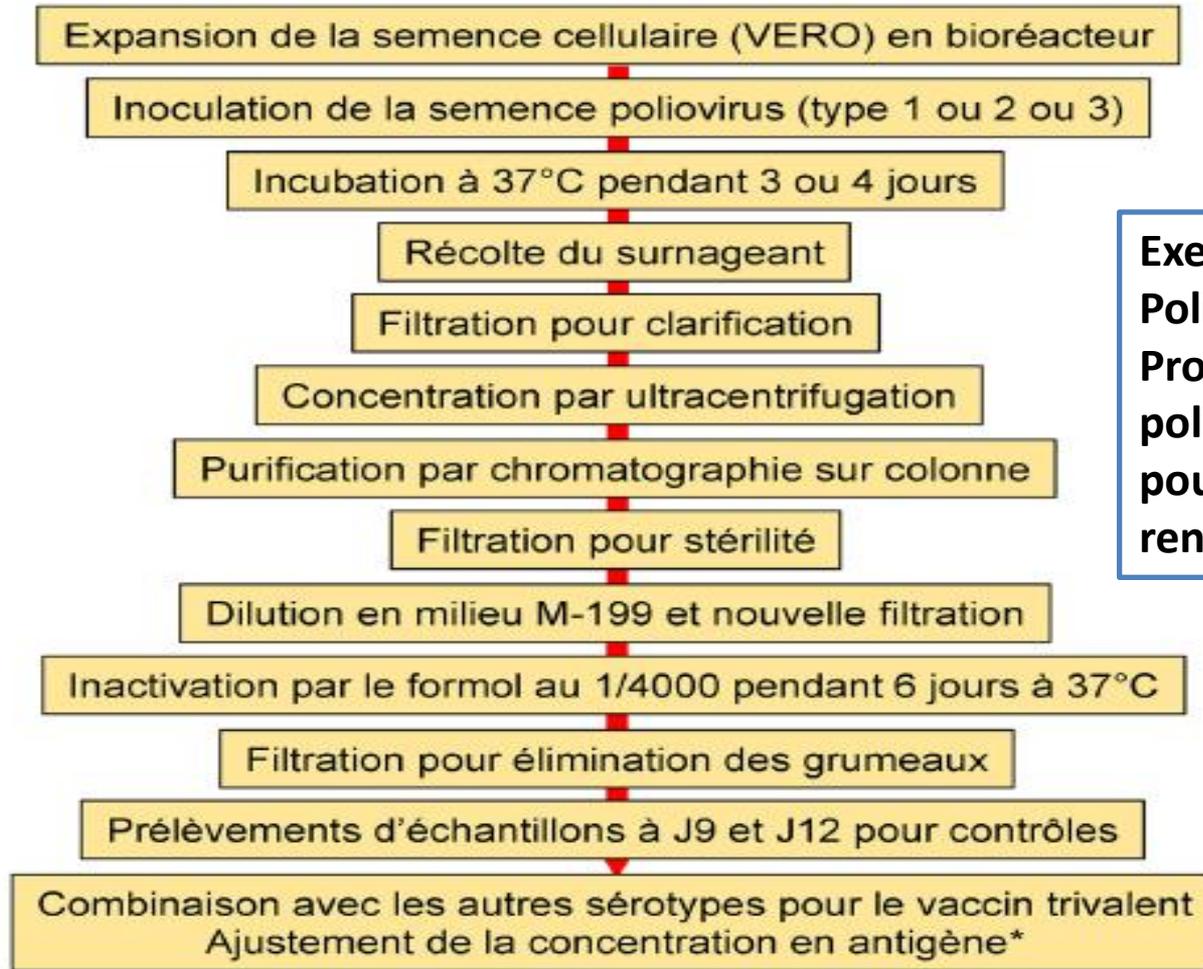


Figure . Les principales étapes de la production d'un vaccin

Vaccins



Exemple du Vaccin Polio Inactivé.
Production du vaccin polio inactivé à pouvoir antigénique renforcé

Figure . Fabrication biologique.

Vaccins

La fabrication des vaccins

1. La fabrication biologique

A. Le système des lots de semence

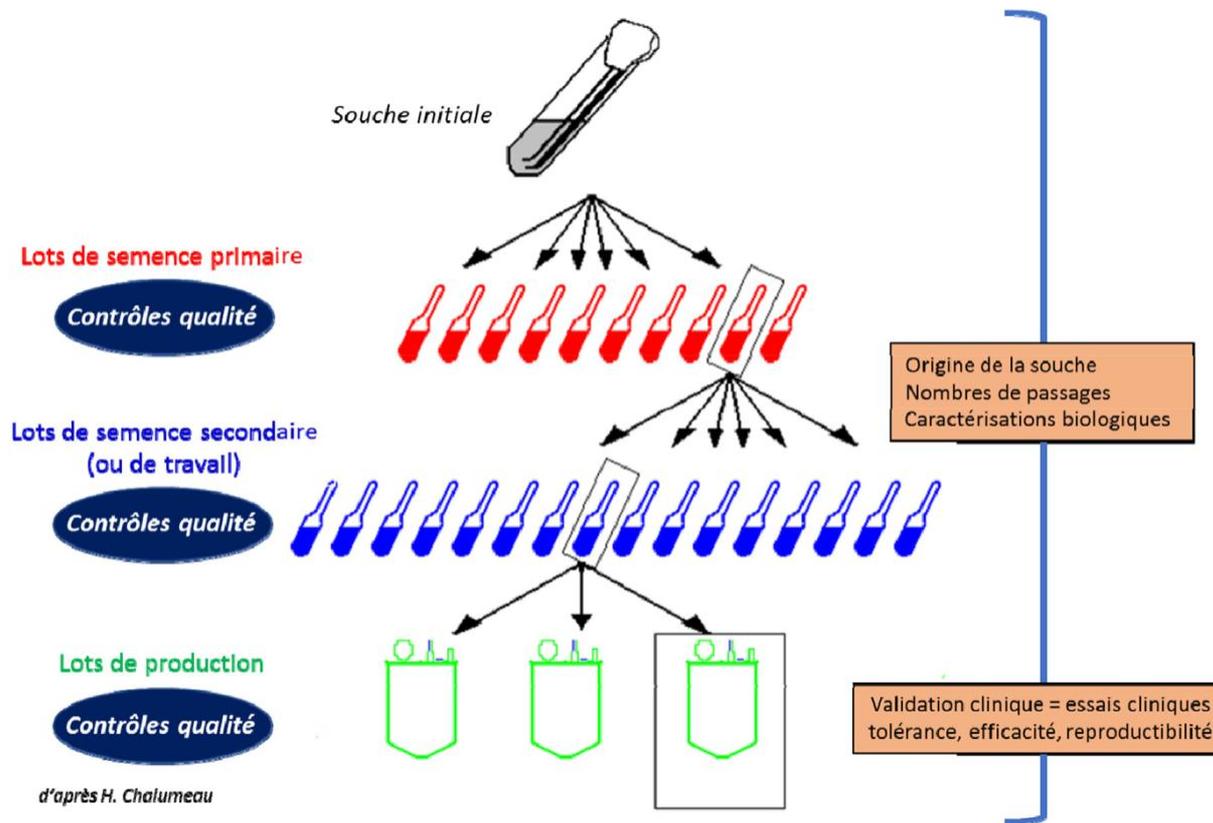


Fig . Le système de lot de semence prévient les dérives génétiques et les contaminations.

Vaccins

La fabrication des vaccins

1. La fabrication biologique

La purification de l'antigène

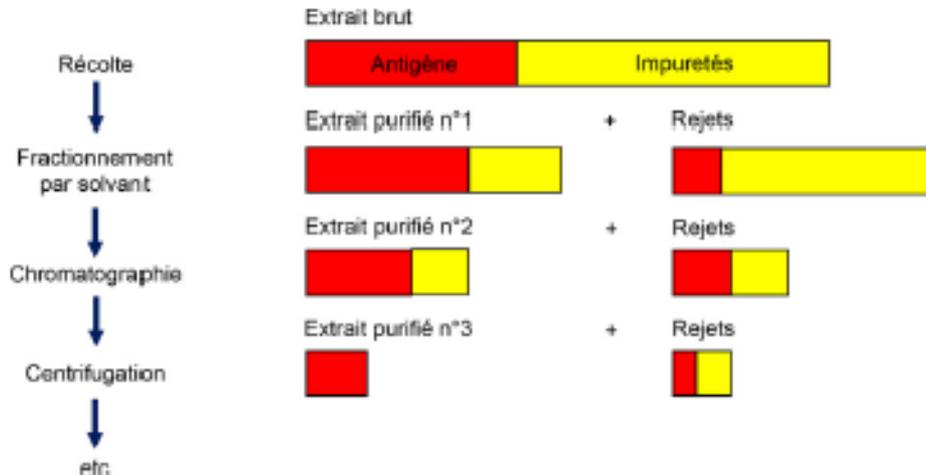


Figure . Obtention de l'antigène par purification successive, principe (d'après Hervé Chalumeau)

Vaccins

La fabrication des vaccins

1. La fabrication pharmaceutique

La fabrication pharmaceutique

```
graph TD; A[La fabrication pharmaceutique] --- B[Formulation]; A --- C[Remplissage]; A --- D[Lyophilisation]; A --- E[stabilité de l'antigène]; A --- F[contrôles];
```

Formulation

Remplissage

Lyophilisation

stabilité de
l'antigène

contrôles

Tableau 2 Exemples de contrôles effectués sur le produit fini.

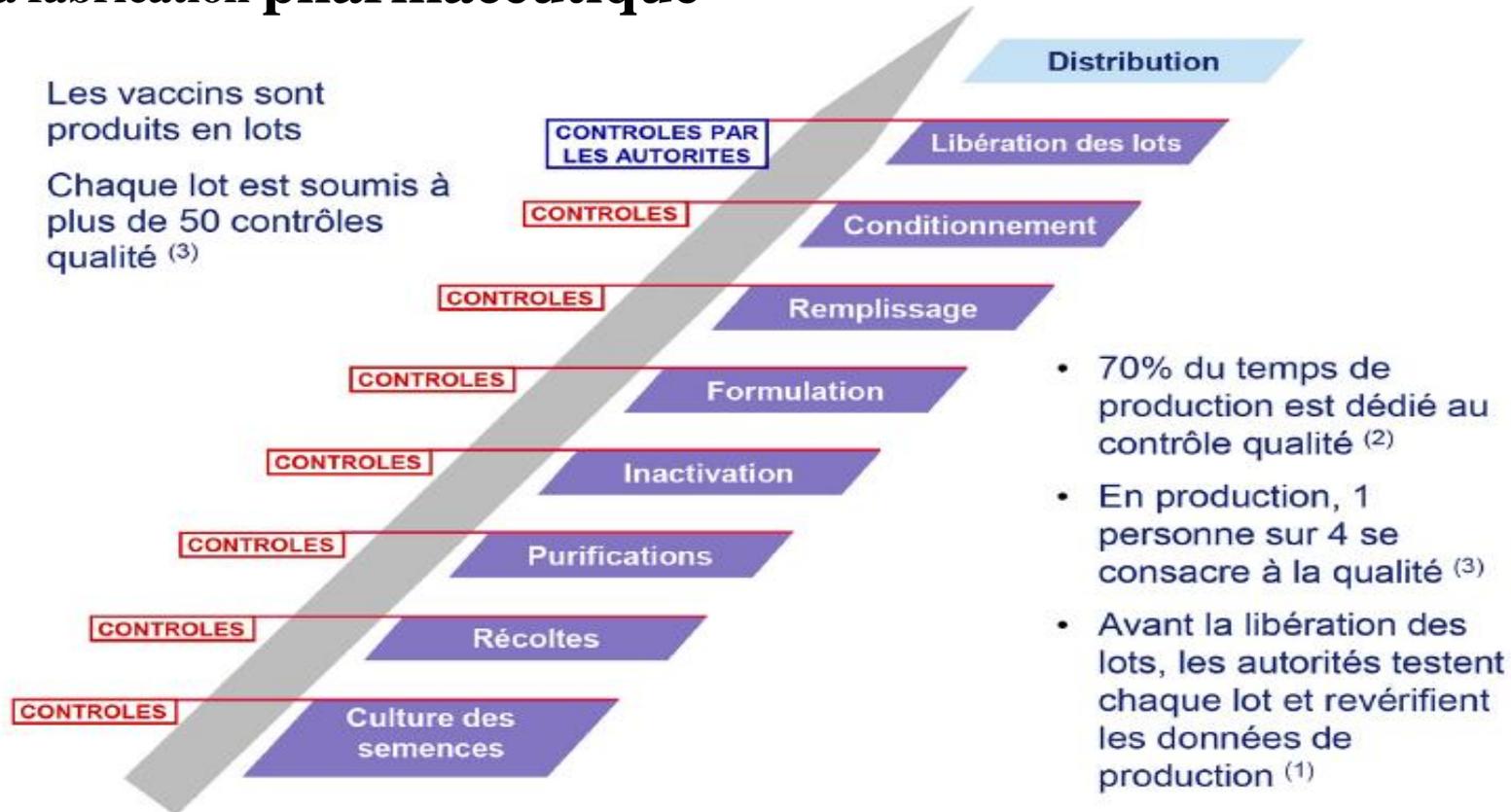
Identité	Vérification de la nature de l'antigène
Stérilité / pureté	Contrôle de l'efficacité de la purification et de l'absence de contamination microbienne
Inactivation	Inoculation à l'animal
Innocuité	En routine : tous les vaccins (absence de toxicité chez l'animal) Spécifique : neurotoxicité du VPO chez le singe
Immunogénicité / activité	VVA : détermination de la DIC50
Détermination de la dose protectrice	Vaccins inactivés : modèle animal Challenge, test anticorps neutralisants Titrage de l'antigène
Stabilité	Vérification des caractéristiques critiques du vaccin en fonction du temps et de la température

VPO : vaccin poliomyélitique oral ; VVA : vaccin vivant atténué ; DIC50 : dose infectieuse en culture de cellules sensibles.

Vaccins

La fabrication des vaccins

2. La fabrication pharmaceutique



(1) Directive 2003/94/CE de l'Union européenne établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_fr.pdf ;

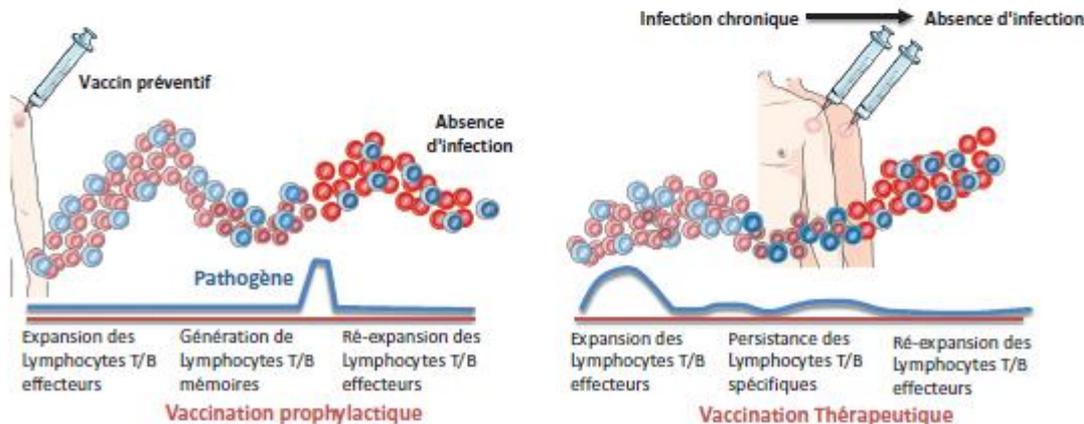
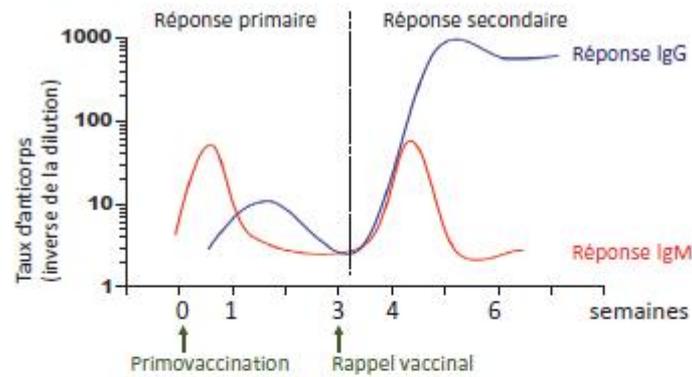
(2) Données internes sanofi pasteur : http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur2/front/index.jsp?siteCode=SP_CORP&codeRubrique=31&codePage=PAG_31_1201169545284&lang=FR ;

(3) Données internes sanofi pasteur

Figure : Les contrôles multiples démontrent la reproductibilité du procédé de fabrication garante de la constance du produit fini.

Vaccins

La réponse immunitaire post-vaccinale classique : les anticorps neutralisants



Cinétiques des réponses immunitaires après vaccination.

Vaccins