

Vaccins viraux

Professeur Boukhalifa Sana
Microbiologie, Faculté de Médecine Batna

Vaccination - Introduction

- Un vaccin est une préparation antigénique qui a pour but d'induire chez un sujet, une réponse immunitaire spécifique. Capable de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences.
- Le vaccin est un des moyens les plus rentables d'améliorer la santé en évitant chaque année des millions de décès et en réduisant le nombre d'handicaps dus aux infections.

Historique

Deux cents ans de batailles...

- 1796 Variole (Edward Jenner)
1882 Rage (Louis Pasteur)
1932 Fièvre jaune
1945 Grippe
1952 Poliomyélite
1964 Rougeole
1967 Oreillons
1970 Rubéole
1974 Varicelle
1981 Hépatite B
1992 Hépatite A
1998 Rotavirus
2004 papillomavirus HPV16-18(cancer de l'utérus).
- Avril 2021, 13 vaccins anti-COVID sont approuvés.

Etats des lieux

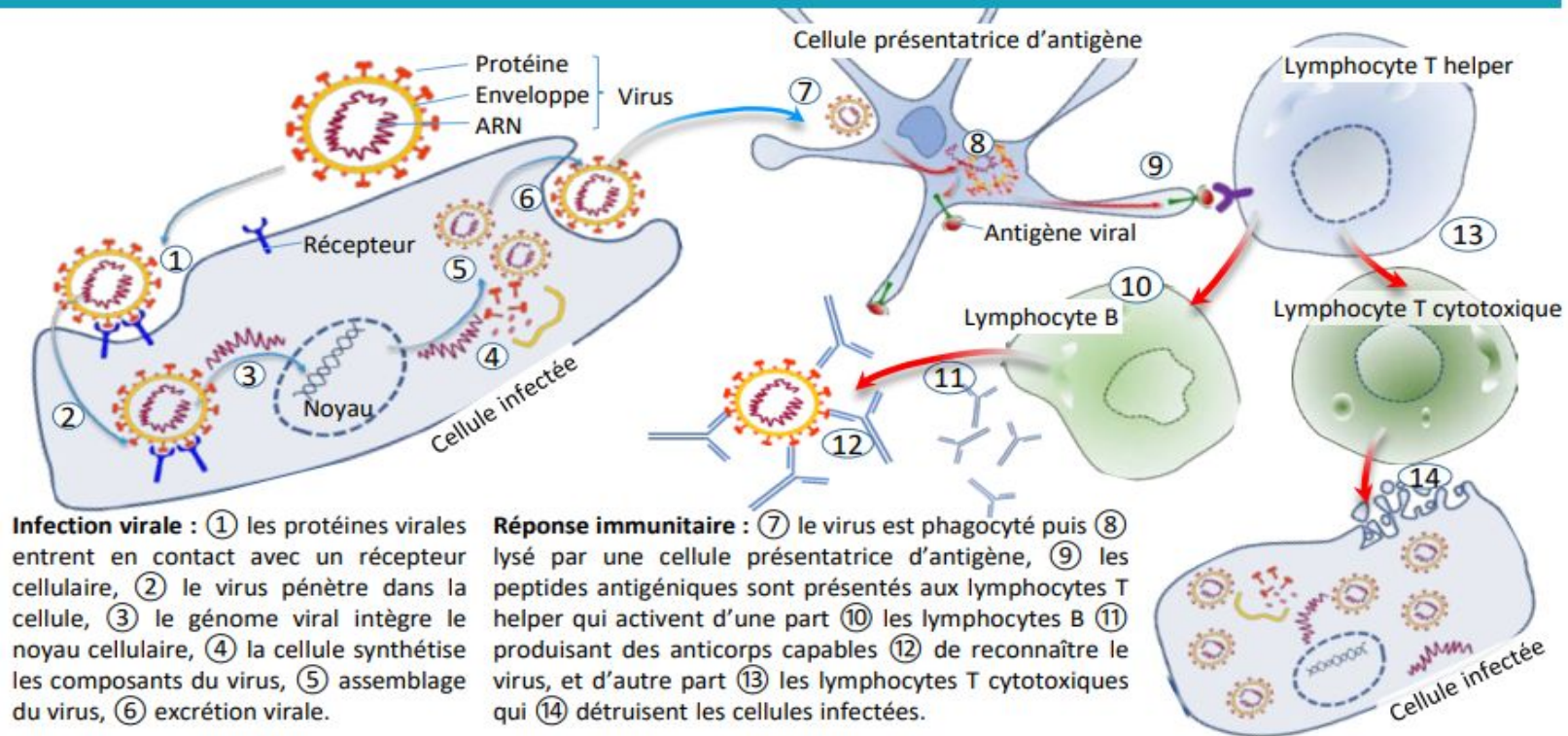
- Il existe un écart dans le taux de couverture vaccinale entre pays riches et pays pauvres .
- Ex: pour le DTCoq il est de $>80\%$ dans les pays développés, et $=50\%$ en Afrique sub-saharienne avec 18% en Somalie .
- Il se traduit aussi par le décès en l'an 2000 de 770 000 enfants de rougeole, et de 20 000 nouveaux nés de tétanos néonatal.
- Il y a aussi 520 000 décès /an d'hépatite B, mais malheureusement le vaccin anti HBV coûte autant que les 6 vaccins du PEV.

Etats des lieux

- Des progrès restent à faire essentiellement dans la mise à disposition des vaccins du programme élargi des vaccination(PEV)aux pays pauvres tout en assurant la sécurité vaccinale.
- Le PEV comprend 6 valences vaccinales: polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, rougeole, TBC.
- Covid-19: Au 18 avril 2021, 905 millions de doses de vaccin anti-Covid ont été administrées dans le monde.

L'immunité vaccinale

DE L'INFECTION VIRALE À LA REPONSE IMMUNITAIRE



L'immunité vaccinale

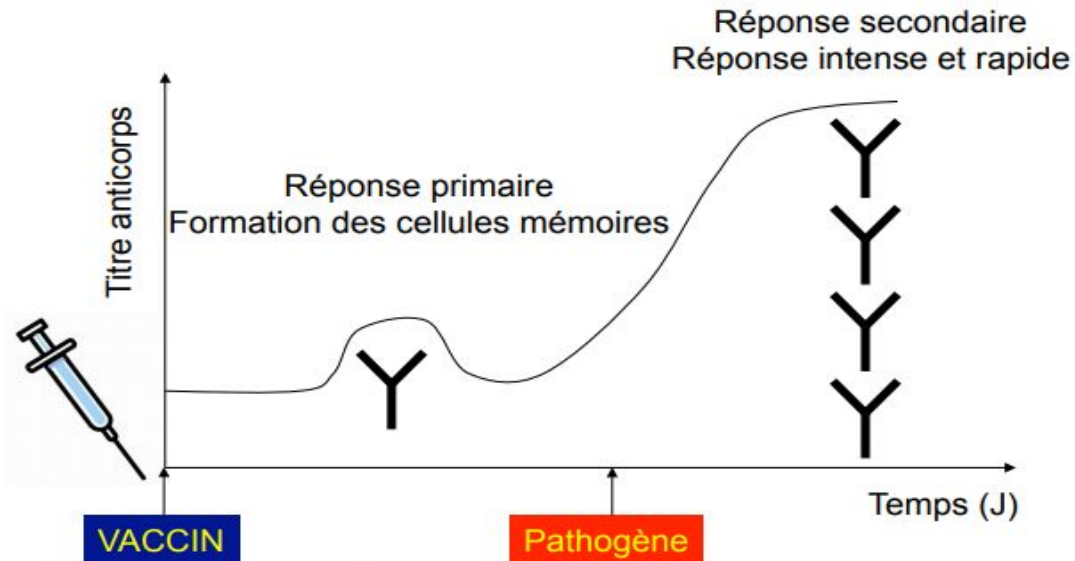
- L'antigène inoculé est capté par un macrophage qui devient une cellule présentatrice d'antigène et est reconnu par un lymphocyte T auxiliaire
- Le lymphocyte T auxiliaire active les lymphocytes B qui se transforment en plasmocytes produisant les anticorps qui vont permettre leur phagocytose des cellules infectées
- Quelques lymphocytes B se transforment en lymphocytes B mémoire qui vont garder la mémoire de l'antigène

L'immunité vaccinale

- Les lymphocytes T auxiliaires vont activer les lymphocytes « tueurs » qui se différencient soit en cellules tueuses se fixant sur les cellules infectées pour favoriser leur phagocytose, soit en cellules T mémoire
- Lors d'un contact ultérieur avec le germe pathogène, les cellules mémoire reconnaissent très rapidement ces antigènes. Les lymphocytes B mémoire se transforment en plasmocytes et produisent de grandes quantités d'anticorps, alors que les lymphocytes T mémoire se transforment en cellules tueuses, ceci permettant un contrôle très rapide de l'infection.

Réponse immunitaire aux vaccinations

Principe de la vaccination



L'immunogénicité d'un vaccin est sa capacité d'induire une réponse immune adaptative capable de protéger l'individu contre l'infection par l'agent pathogène

Classification des vaccins

- **Les vaccins vivants atténués**: par ex les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.
- **Les vaccins inertes (inactivés)**:
germe entier
ou sous-unitaires: recombinants comme l'hépatite B.
Pseudo-particules: HPV.
- **Les vaccins à acide nucléique**: SARS-COV 2.

Classification des vaccins

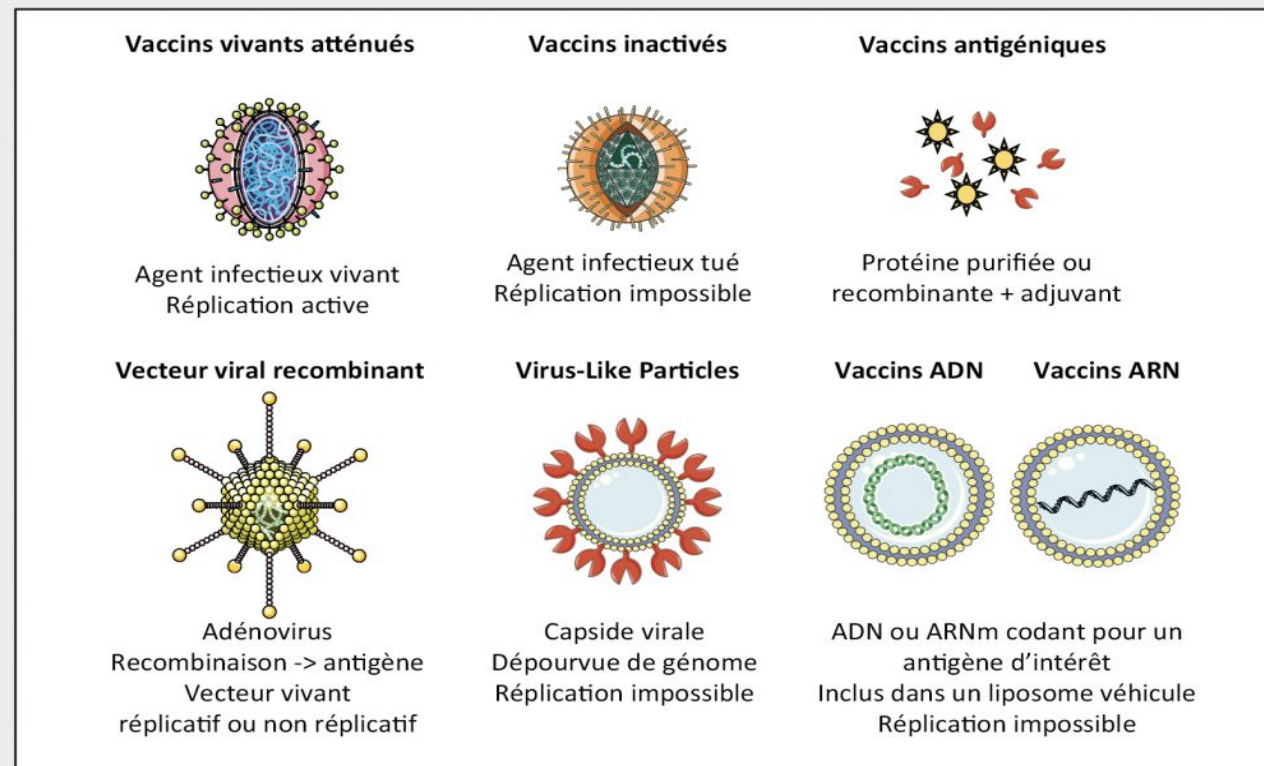



Figure 1

Les différents types de vaccins.

Objectif et caractéristiques des vaccins

L'objectif de tout vaccin est:

d'induire une réponse immunitaire protectrice, spécifique d'un agent infectieux donné, en produisant des anticorps et en induisant certains composants cellulaires.

Un vaccin doit posséder trois grandes caractéristiques :

- Etre efficace : induire une mémoire immunitaire et une protection durable
- Présenter une grande sécurité d'emploi
- Etre facile à administrer en termes de modalité et de nombre d'administration.

Vaccins vivants atténués

- Ces vaccins disposent d'une excellente immunogénicité, durée de protection longue.
- une injection unique étant souvent suffisante pour monter une bonne immunité.
- Mais il existe un risque de réversion des souches mal atténuées ou de mise en circulation dans la nature de souches vaccinales agressives avec la possibilité d'une infection ou de recombinaison (poliovirus).
- Chaîne de froid.
- Enfin, ces vaccins vivants sont naturellement contre-indiqués chez les immunodéprimés et les femmes enceintes.

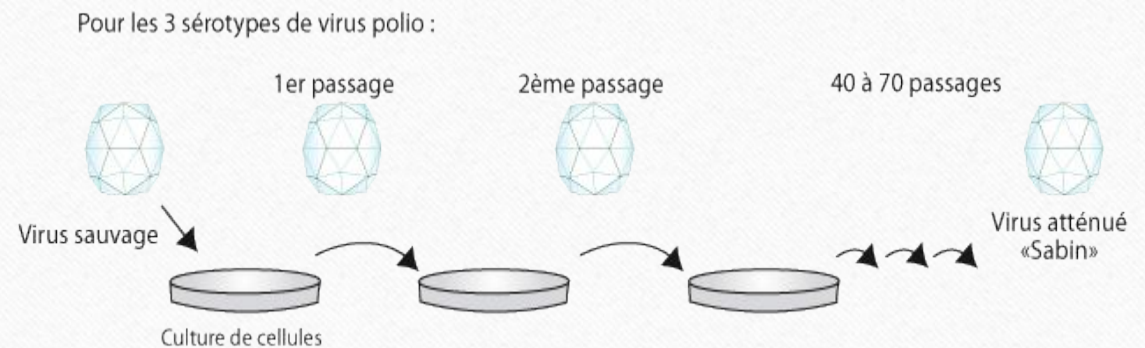
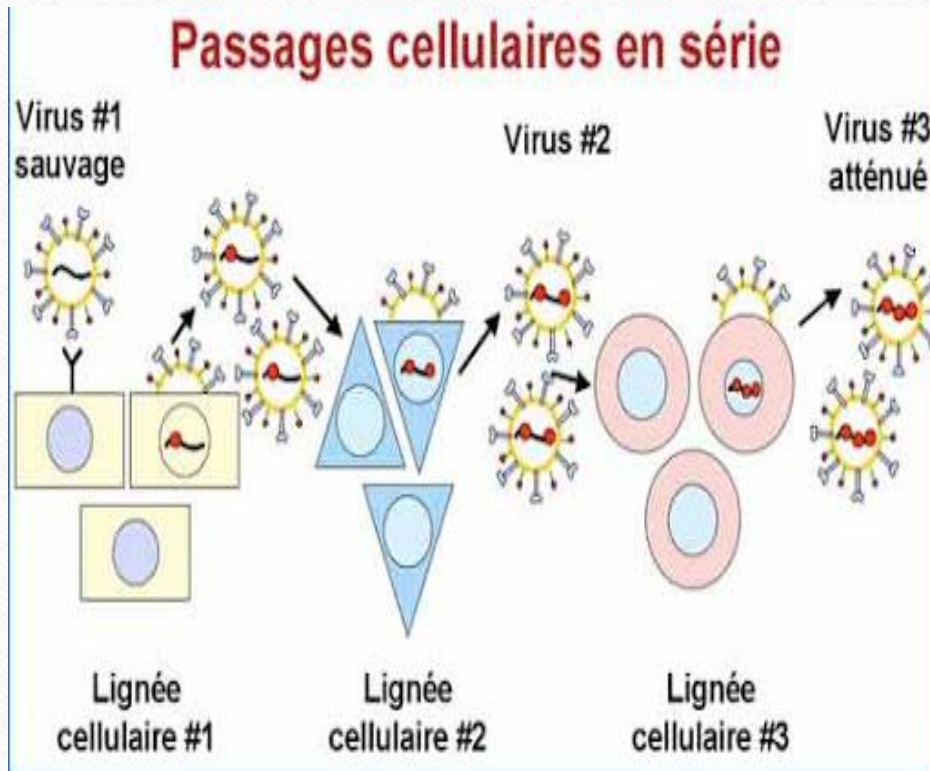
Vaccins vivants atténués

- Ce type de vaccin ne nécessite pas d'adjuvant et nécessite un petit nombre de dose (le plus souvent une à deux doses, parfois trois).
- La voie la plus fréquente est la voie sous-cutanée.
- La voie muqueuse serait appropriée pour les vaccins vivants atténués des infections respiratoires ou digestives en induisant un taux élevé d'IgA. C'est le cas actuellement pour le vaccin contre le rotavirus (administration orale) et un vaccin contre la grippe (administration nasale)

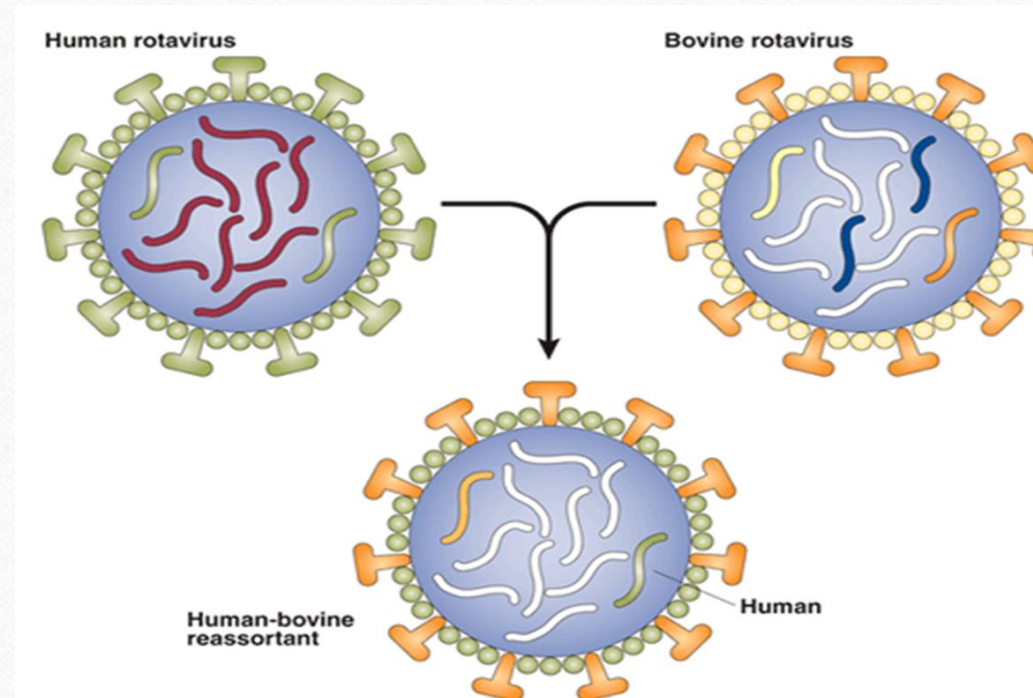
Modalités de l'atténuation

- Pathogènes humains atténués par passages sur des milieux cellulaires ou tissulaires différents : Rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune, zona
- Préparés à partir de pathogènes animaux, apparentés à des souches humaines : variole / vaccine, Rotavirus / souche bovine
- Vaccins recombinants : rotavirus, vaccin grippal vivant
- Vaccins à vecteur viral : dengue, Ebola, candidats vaccins SARS-COV2

Modalités de l'atténuation



Réassortiment de Rotavirus pour générer un vaccin vivant oral .



Vaccins vivants atténués

- Rougeole
- Oreillons
- Rubéole
- Varicelle
- Polio oral
- Fièvre jaune
- Rotavirus

Vaccin polio oral

- Il est obtenu à partir des virus vivants (Trois types polio I, II et III) par culture sur cellules rénales de singe à partir de la souche de Sabin dans du Chlorure de Magnésium.
- Voie orale facile.
- Coût bas.
- Immunité locale (IgA)+sérique.
- Empêche la multiplication au niveau du tube digestif.
- Peut être inactivé par les Ac maternels ou par phénomène d'interférence.
- Nécessite 4 prises avec rappel.

Vaccin contre la Rougeole

- La souche Schwartz est obtenue après 85 passages sur des fibroblastes de poulet.
- Il existe associé aux vaccins contre les oreillons et la rubéole (ROR).
- La population cible sont des enfants de 9 à 12 mois et tout adulte non vacciné ou n'ayant pas fait de rougeole.

Vaccin Rotavirus:Rotateq®

- Le Rotateq® est un vaccin développé à partir d'une souche bovine mise en culture en présence de souches humaines.
- Il s'agit d'un vaccin pentavalent comportant les souches humaines-bovines G1,G2,G3,G4 et P1 qui s'administre en trois doses.
- Forme buvable.
- RotaTeq est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus.

Vaccin tué –inactivé ou inerte

- Dépourvus de tout pouvoir infectieux.
- Inactivation par voie physique ou chimique (formalin, formaldéhyde...)
- Administrés au nouveau-né en présence d'anticorps maternels
- Stables à la chaleur
- Leur tolérance est bonne.
- Immunogénicité souvent moindre et de plus courte durée.

Nécessitant :

- une primo-vaccination puis des rappels réguliers.
- plus d'antigène.
- et souvent un adjuvant.

Vaccin tué –inactivé ou inerte

- Inoffensifs avec peu de contre-indications: utilisés chez la femme enceinte et l'immunodéprimé.
- Chers.
- Parfois sensibilisants.
- Pas d'immunisation de l'entourage.

Vaccin tué –inactivé ou inerte

Fabrication biologique

1 Banque de germes

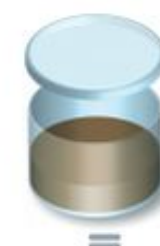


2 Mise en culture en laboratoire

En utilisant différents milieux de culture (protéines bovines, cellules d'embryon de poulet, œufs embryonnés de poule, cellules humaines particulières, levures), ce qui permet la multiplication de bactéries, de cellules et de levures



3 Récolte



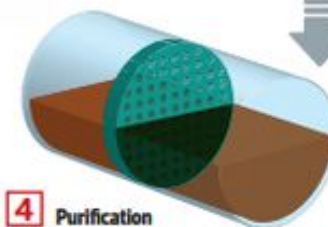
6 Obtention des valences
Valence antigénique,
valence vaccinale



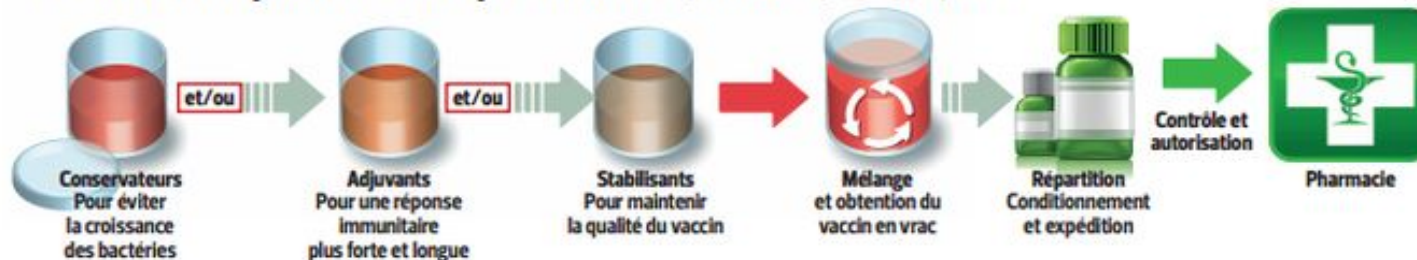
5 Inactivation des agents
Par la chaleur ou l'électrocution, ce qui rend
l'agent infectieux inoffensif pour l'homme



4 Purification
Élimination des résidus présents
dans le milieu de culture du vaccin



Fabrication pharmaceutique : le vaccin de base peut être mélangé à différents produits.



Vaccins inactivés (tués) à germe entier

- Grippe
- Polio injectable(SALK)
- Hépatite A
- Encéphalite japonaise
- Encéphalite à tiques
- Rage

Polio injectable(SALK)

- Son inactivation est réalisée par le formol (Salk) ou le B propiolactone (Lépine).
- Voie parentérale.
- Coût élevé.
- Immunité humorale sérique.
- Immunodéprimés: utilisé.
- Nécessités de rappels.
- N'empêche pas la multiplication du virus au niveau intestinal.
- Empêche la virémie, et la diffusion vers le système nerveux central.
- Contenu dans la même seringue DT ou le DT coq (vaccins combinés).

Vaccin de la Grippe

- Le virus est d'abord multiplié, par culture sur oeuf embryonné de poules saines issues d'élevages contrôlés.
- Cette multiplication s'accompagne d'une certaine atténuation du pouvoir pathogène de la souche virale cultivée.
- Les virus obtenus sont alors tués, pour obtenir un vaccin complètement atténué, par des méthodes physico-chimiques appropriées.
- La préparation est alors filtrée et purifiée: il ne reste que des antigènes viraux inoffensifs. Mais, dans certains cas on peut y trouver des traces de protéines d'oeuf ou de poulet: le vaccin est donc contre-indiqué chez les gens présentant une allergie vraie à ces protéines
- Puis le vaccin est dosé et "supplémenté ou NON" d'adjuvants.

Vaccin de la Grippe

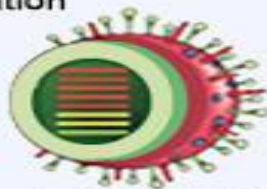
La fabrication d'un vaccin contre la grippe

Il faut entre 5 et 6 mois pour une production en masse

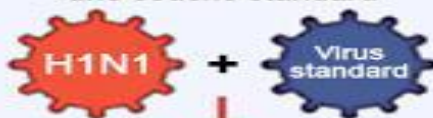
Dans les centres de l'OMS

- 1** Identification du virus

Souche H1N1



- 2** Préparation du virus vaccinal
Mélange du virus avec une souche standard



H1N1 hybride



- 3** Préparation des réactifs

Test du virus hybride
Conditionnement des doses



Dans les laboratoires

- 4** Culture des virus vaccinaux dans des oeufs



Des oeufs fécondés de 9 à 12 jours

Incubation pendant 2-3 jours

- 5** Des million de copies de virus vaccinaux récupérés dans le blanc de l'oeuf



- 6** Le virus est tué, les protéines externes purifiées pour obtenir les antigènes



Testé avec le réactif

- 7** Dilué et conditionné dans des flacons ou seringues



Vaccin de la Grippe

- Vaccin inerte fractionné.
- Tétravalent: souche A(H1N1), A(H3N2) et 2 souches B.
- Adapté chaque année aux souches circulantes d'où la nécessité d'une injection annuelle.
- Recommandé pour les personnes âgées; 65ans et plus et personnes à risque d'exposition en milieu professionnel.

Vaccin sous-unitaire

- IL s'agit d'utiliser la technique du génie génétique en introduisant un gène viral dans une cellule (CHO: Chinese Hamster Ovary) ou une levure (*Saccharomyces cerevisiae*) ou les pseudo-particules virales.
- La cellule devenant alors une véritable usine de production des antigènes produits par ce gène.
- Ces antigènes sont ensuite purifiés et conjugués à un adjuvant comme une protéine porteuse pour être utilisés comme des vaccins.
- L'exemple type en est le vaccin contre l'hépatite B et le Papillomavirus.

L'antigène vaccinal produit par:

- Les cellules CHO : gène S + Pré-S
- *S. cerevisiae*: gène S
- Bien tolérés

Vaccin de l'hépatite B

- Vaccin administré en IM.
- Il est administré en Algérie aux nouveaux nés, puis à 1 mois et à 6 mois.
- Un schéma vaccinal préférentiel en 3 inj (0-1-6 mois), est proposé sans nécessiter de rappel systématique à cause d'un effet mémoire en cas de nouveau contact avec le virus.
- Un rattrapage pour les adolescents à 2 doses séparées de 6 mois est possible.

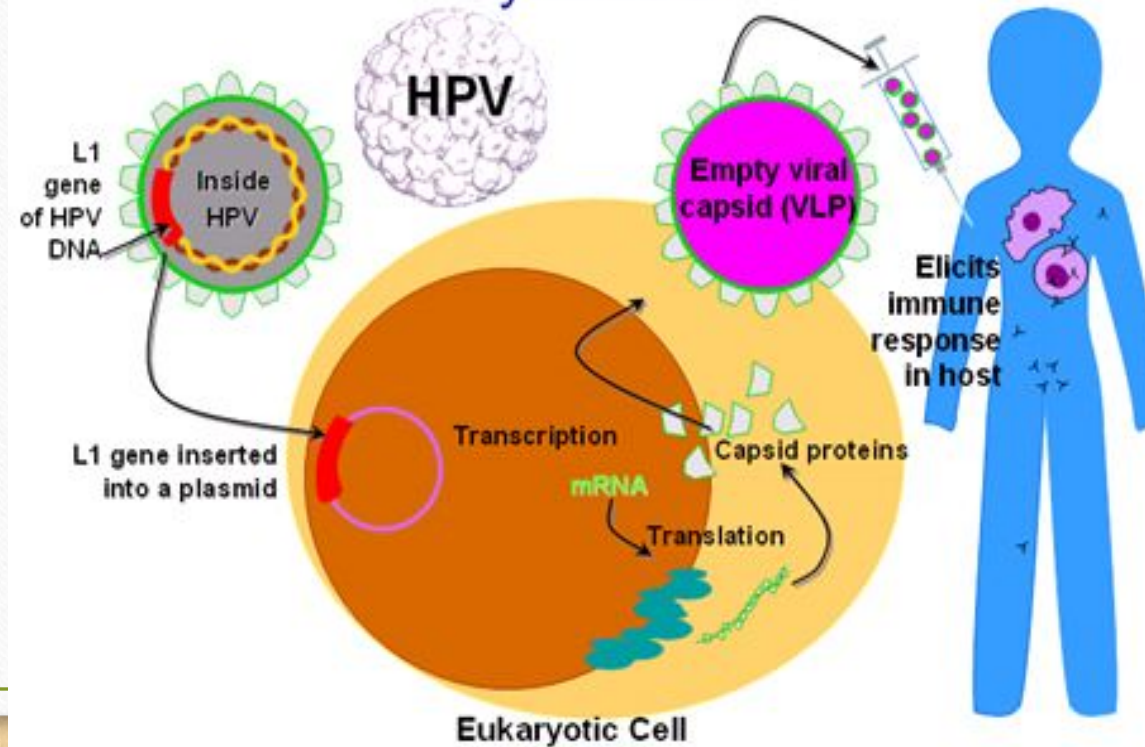
Vaccin de l'hépatite B

Populations cibles:

- Nouveaux nés.
- Entourage des porteurs de virus.
- Patients susceptibles de recevoir des transfusions; hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux.
- Obligatoire pour le personnel de santé.
- Le vaccin protège durant 5 ans et même + à cause de l'immunité cellulaire

Vaccin anti-Papillomavirus

HPV L1 Virus-Like-Particle (VLP) Vaccine Synthesis



Vaccin anti-Papillomavirus

- Le gène codant pour la protéine de capsid L1 d'un virus HPV est intégré au sein d'un plasmide. Exprimé dans une cellule eucaryote (*Saccharomyces cerevisiae*) , ce vecteur permet la production de protéines de capsid L1 s'assemblant spontanément sous forme de pseudo-particules virales dépourvues d'ADN infectieux. L'injection de ces VLP chez le sujet induit une réponse immunitaire contre HPV.

Vaccin anti-Papillomavirus

- Gardasil®: suspension injectable qui contient des protéines chimères L1 purifiées exprimées au sein de *S. cerevisiae* correspondant à 4 types de papillomavirus humains (types 6, 11, 16 et 18)
- Ce vaccin quadrivalent pourrait prévenir plus de 90% des verrues génitales et dysplasies cervicales. Ce vaccin hautement immunogène provoque de plus fortes réponses immunitaires, humorales et cellulaires, que celles induites par les infections naturelles.
- Gardasil est administré aux jeunes filles âgées de 14 ans et plus, en trois doses (0, 2 et 6 mois).

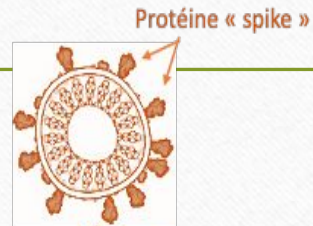
Vaccins à acide nucléique

Utilisent

- Soit l'ADN du virus (fraction qui code pour les antigènes à produire)
- Soit l'ARN messenger (relais entre la commande génétique et la production de protéines par les cellules)
- Candidats vaccins SARS-COV 2

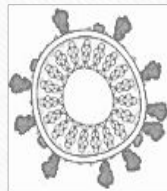
Vaccin SARS-COV 2

1-Isoler et caractériser
le virus Sars-cov-2



Cartographier son génome

2a-l'adapter pour un vaccin



Virus
vivant
atténué



Virus
inactivé



Morceau
de virus
(vaccin à
sous unité
protéique)



Vaccin à
Virus-Like
Particles



Vaccins à
ADN intégrés
dans un
plasmide



Intégration
dans des
nanoparticules
lipidiques



Intégration
dans un autre
virus

Vaccin SARS-COV 2

Les principaux candidats vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2 sont de 4 types:

- les vaccins viraux (vivants atténués ou inactivés),
- les vaccins à acides nucléiques (ADN ou ARN),
- les vaccins à vecteurs viraux (réplicatifs ou non)
- et les vaccins protéiques (sous-unités protéiques ou pseudoparticules virales)

Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins viraux vivants atténués:

Aucun vaccin dirigé contre le SARS-CoV-2 de ce type n'est actuellement à l'essai chez l'Homme.

Les vaccins viraux inactivés

Trois vaccins sont en cours d'essais cliniques de phase III référencés par l'Organisation mondiale de la santé.

Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins à acides nucléiques

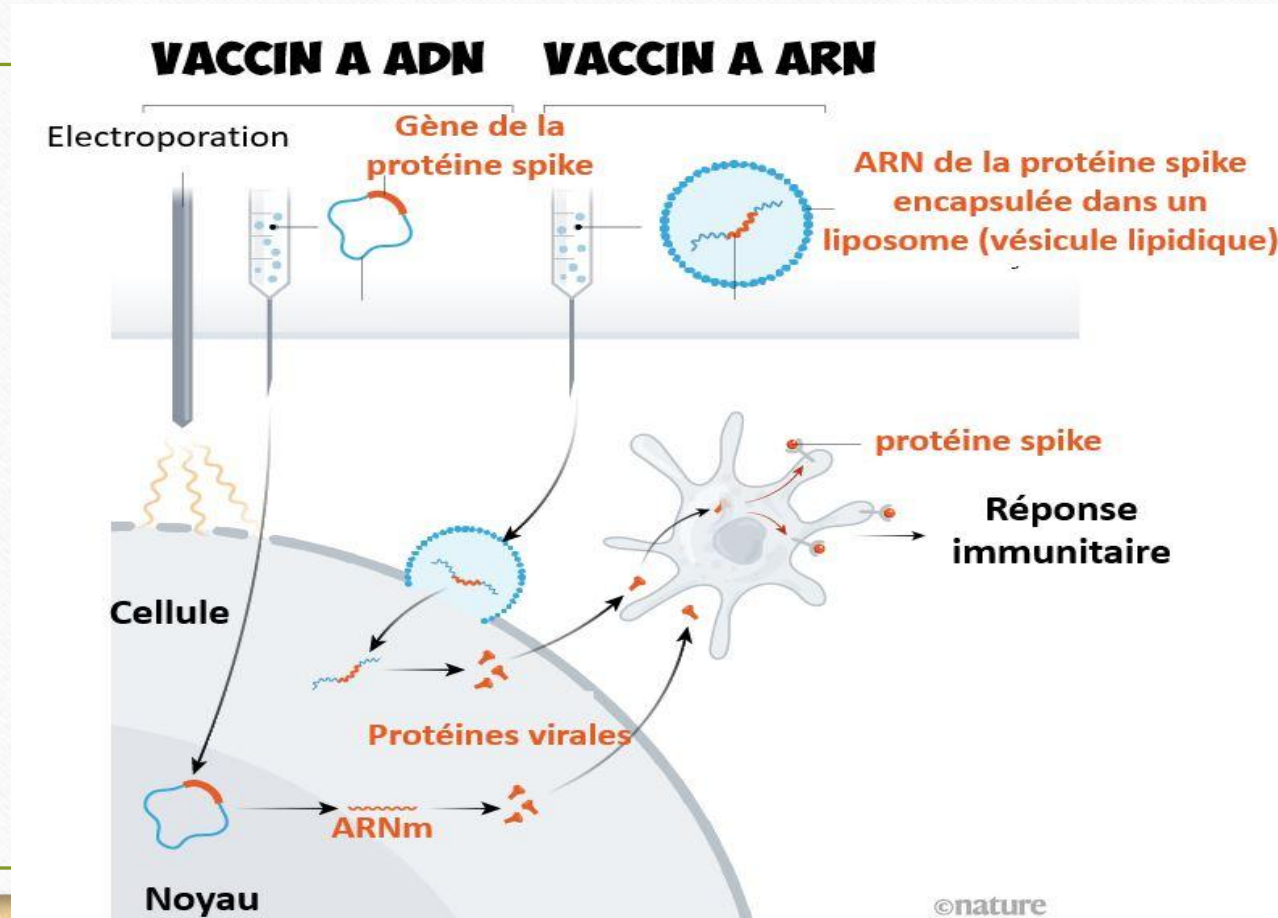
- Les vaccins à ADN

Les vaccins à ADN sont composés d'un plasmide purifié d'ADN contenant une séquence codant pour un antigène donné. Après administration du vaccin, l'antigène est exprimé par les cellules transfectées, induisant une réponse immunitaire spécifique et mesurable.

Cette technologie, développée au début des années 1990, n'a pas à ce jour permis d'obtenir des résultats probants chez l'Homme.

Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins à acides nucléiques



Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins à acides nucléiques

- Les vaccins à ARN

Les vaccins à ARN sont composés d'ARNm codant pour un antigène donné. L'ARNm est administré le plus souvent enveloppé par une couche lipidique facilitant son entrée dans la cellule. Ces vaccins représentent une alternative prometteuse aux approches vaccinales conventionnelles en raison de leurs cycles courts de production, de leur faible coût de fabrication et de leur sécurité (aucun risque d'infection ni de survenue de mutagenèse insertionnelle).

Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins à acides nucléiques

Deux vaccins à ARNm dont la cible virale est la protéine Spike (S):

- Moderna Therapeutics, NIAID, 2 (J0, J28):

L'efficacité observée du vaccin Moderna est d'environ 92 % contre la COVID-19, et la protection commence 14 jours après la première dose.

- BioNTech, Pfizer, Fosun Pharma, 2 (J0, J28):

Le vaccin Pfizer BioNTech contre la COVID-19 a une efficacité de 95 % contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2.

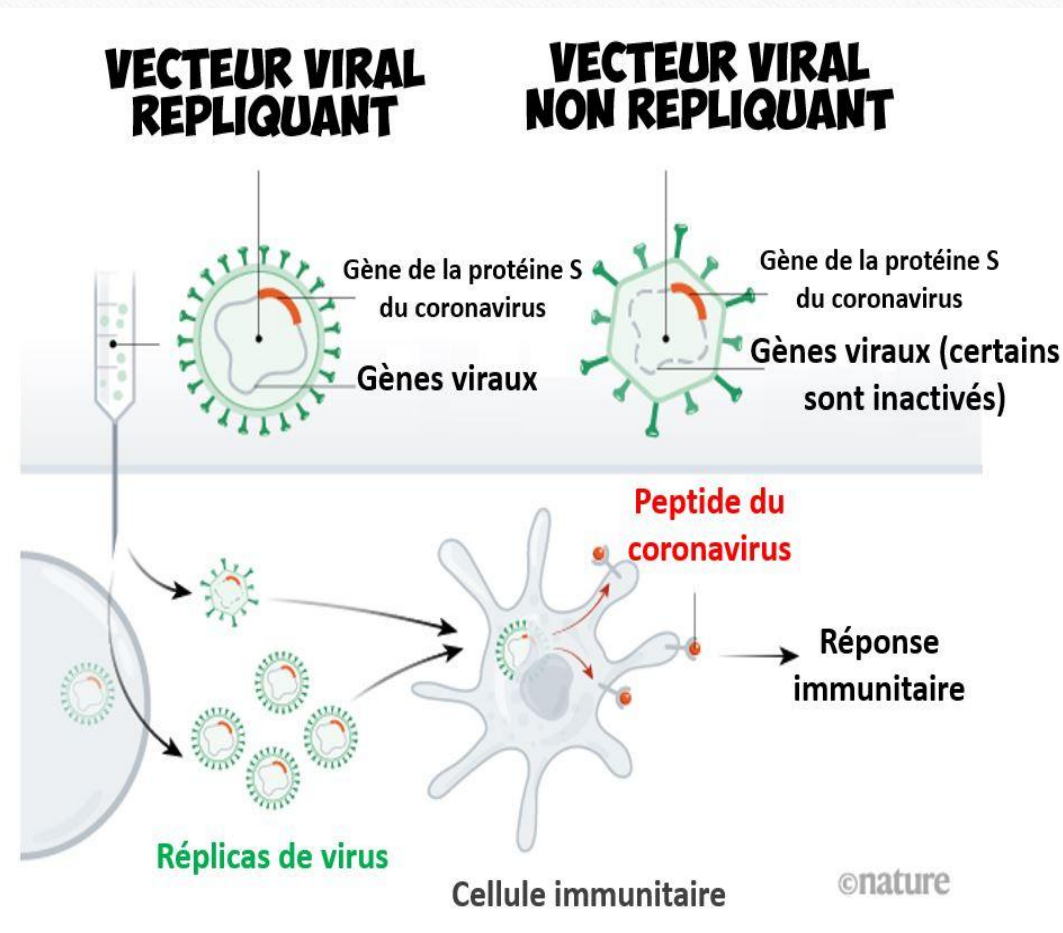
Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins à vecteurs viraux

- Les vaccins à vecteurs viraux utilisent une souche virale non pathogène pour l'homme et génétiquement modifiée (souche vaccinale de la rougeole, adénovirus du chimpanzé, par exemple) afin de produire les protéines du virus cible dans l'organisme.
- Ils sont globalement très immunogènes et sûrs.

Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins à vecteurs viraux



Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins à vecteurs viraux

- Les vaccins à vecteurs viraux réplicatifs

Des candidats vaccins de ce type, dirigés contre le SARS-CoV-2 exprimant la protéine S sont en cours de développement clinique.

- Les vaccins à vecteurs viraux non réplicatifs

Plusieurs vaccins de ce type dirigés contre le SARS-CoV-2 utilisant soit l'adénovirus de type 5, ou 26 soit un adénovirus du chimpanzé existent.

Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins à vecteurs viraux

Les vaccins à vecteurs viraux non réplicatifs, dont la cible virale est la protéine Spike (S):

- Vecteur viral non réplicatif (adénovirus ChAdOx1-S); **AstraZeneca**, Oxford: 2 (0, 12 Semaines).
- Vecteur viral non réplicatif (adénovirus type 5); CanSino Biological, Beijing : une dose.
- Vecteur viral non réplicatif (adénovirus type 5, adénovirus type 26); Gamaleya Research Institute (**Sputnik V**): 2 doses (J0, J21).
- Vecteur viral non réplicatif (adénovirus type 26); Janssen: une dose.

Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins à vecteurs viraux

AstraZeneca:

- A une efficacité de **63,09** % contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2.
- La protection débute 2 semaines après le 1ère dose.
- Réservé aux plus de 55 ans.

Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins à vecteurs viraux

- Le vaccin Gam-COVID-Vac (**Sputnik V**) utilise deux vecteurs viraux incapables de se reproduire (les adénovirus humains Ad26 pour la 1re injection et Ad5 pour la 2e), recombinaés pour exprimer l'intégralité de la protéine Spike (S) de SARS-CoV-2.
- Le choix de deux vecteurs différents repose sur la volonté de contourner le problème de l'immunité dirigée contre le vecteur après la 1re injection, immunité qui pourrait nuire aux effets immunogènes de la 2e injection.
- Sa conservation à -18°C, mais il peut être conservé entre 2 et 8°C.
- Présenté sous forme liquide, il doit être administré par voie intramusculaire, en 2 injections séparées de 21 jours.
- Bien toléré, un taux de protection global de **91,6** %.

Vaccin SARS-COV 2

Les vaccins basés sur des protéines

- Plusieurs équipes développent ce type de vaccin à base de protéine recombinante reproduisant la protéine S du virus.
- Ces vaccins nécessitent la présence d'un adjuvant et plusieurs doses pour être immunogènes.
- Sous-unité protéique (adjuvant Matrix-M (saponines)); **Novavax**: 2 (J0, J21)

Calendrier vaccinal Algérien 2016

Nouveau calendrier national de vaccination											
Vaccin \ Âge	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	11 mois	12 mois	18 mois	6 ans	11-13 ans	16-18 ans	Tous les 10 ans à partir de 18 ans
BCG	BCG										
HVB	HVB										
VPO	VPO	VPO		VPO		VPO		VPO	VPO		
DTC-Hib-HVB		DTC Hib HVB		DTC Hib HVB		DTC Hib HVB					
Pneumocoque		Pneumo-coque		Pneumo-coque		Pneumo-coque					
VPI			VPI								
ROR					ROR		ROR				
DTC								DTC			
dT Adulte									dT Adulte	dT Adulte	dT Adulte

BCG : tuberculose, **HVB** : hépatite B, **VPO** : poliomyélite orale, **DTC-Hib-HVB** : Diphtérie-Tétanos- Coqueluche- Haemophilus influenzae type b-Hépatite B, **VPI** : poliomyélite injectable, **ROR** : Rougeole-Oreillons-Rubéole, **DTC** : Diphtérie Tétanos Coqueluche, **dT Adulte** : diphtérie Tétanos Adulte.

Conclusion

L'importance de la vaccination est illustrée par ses succès.

- Diminution drastique de la morbi-mortalité des infections qui peuvent être prévenues par un vaccin
- Diminution de l'incidence de ces maladies voire éradication de certaines
- Diminution des coûts de prise en charge liés à la prévention des maladies couvertes par les vaccins.