

# Introduction

Deux cents ans après la découverte du premier vaccin contre la variole, des progrès scientifiques majeurs ont transformé l'image des soins préventifs pour les populations du globe. Depuis 1980, quatorze vaccins nouveaux ou améliorés sont apparus, complétant la panoplie des premiers vaccins utilisés extensivement au XX<sup>e</sup> siècle. Il s'agit en particulier des vaccins contre les hépatites A et B ou contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) et de nouvelles combinaisons vaccinales telles que celle associant le vaccin Hib aux vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite. Les vaccins ont permis de réduire considérablement la morbidité et la mortalité infantiles causées par la poliomyélite, la rougeole, la rubéole, les méningites à Hib. Aujourd'hui les recherches s'orientent vers tout un éventail de vaccins potentiels contre des maladies variées d'origine virale, bactérienne ou parasitaire : méningites, diarrhées, fièvres hémorragiques. Le développement de vaccins anticancers à visée préventive et/ou curative apparaît comme une réalité possible et non plus une utopie.

Les progrès extrêmement rapides intervenus ces dernières années dans le domaine des vaccins accroissent encore leur potentiel déjà immense pour l'amélioration de la santé à l'échelle mondiale. Parallèlement, l'utilisation des dernières avancées technologiques a rendu nécessaire et urgente la mise au point de procédés capables de garantir la qualité des vaccins et des produits biologiques en général. En effet, les « Bonnes pratiques de fabrication » applicables à la production des vaccins sont issues des dispositions générales prévues pour les médicaments chimiques. Mais les vaccins diffèrent des autres médicaments par de nombreux aspects : leurs sources et leurs modes d'obtention, leur utilisation en prophylaxie, leur dosage en microgrammes au lieu de milligrammes ou grammes, leurs faibles volumes et fréquences d'injection en comparaison avec certains traitements médicamenteux dont certains sont permanents. Il a donc fallu adapter les méthodes de fabrication et de contrôle à ces caractéristiques et, de ce point de vue, les méthodes de biologie moléculaire appliquées au contrôle de qualité et de sécurité des vaccins devraient, dans un proche avenir, être utilisées en routine par les fabricants mais aussi par les autorités de contrôle.

Les vaccins viraux conventionnels sont constitués de suspensions de virus, soit vivants atténués (oreillons, rougeole, rubéole, poliomyélite, varicelle, fièvre jaune), soit inactivés par le formol ou la  $\beta$ -propiolactone (grippe, rage, poliomyélite, hépatite A, encéphalite japonaise, encéphalite à tiques, dengue). Plus récemment, des vaccins viraux ont été obtenus par recombinaison génétique. Cette méthode permet de faire fabriquer la fraction vaccinante

d'un virus (généralement une protéine de sa surface) par un autre micro-organisme comme une levure, ou par une lignée cellulaire appropriée. L'ADN codant pour la protéine immunogène est introduit dans le micro-organisme ou dans les cellules de la lignée au moyen d'un vecteur. Les protéines synthétisées par la cellule hôte sont ensuite extraites et purifiées pour obtenir la préparation vaccinale. Ce procédé a été appliqué pour la première fois aux vaccins de deuxième génération contre l'hépatite B qui ont remplacé définitivement les vaccins d'origine plasmatisque. Les techniques de modifications génétiques ciblées permettent également d'atténuer les agents pathogènes. De nouvelles souches vaccinales vivantes ainsi construites, sont actuellement l'objet de recherches. De telles souches pourraient, à leur tour, être utilisées comme vecteurs pour exprimer des antigènes protecteurs dont les gènes ont été clonés à partir d'autres agents pathogènes. Récemment, des plantes transgéniques ont été utilisées pour la production d'antigènes recombinants.

Depuis quelques années, des combinaisons vaccinales multivalentes sont apparues. Il s'agit par exemple des combinaisons vaccinales associant les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin « germes entiers » ou acellulaire), la poliomyélite et les infections à Hib. Ces combinaisons sont largement utilisées en France pour la primovaccination ou le rappel des nourrissons. Récemment a été développé un vaccin associé contre les hépatites A et B. L'avantage de telles préparations dont certaines deviendront dans le futur hexa- ou heptavalentes, est de réduire le nombre des injections vaccinales, d'assurer une meilleure couverture des populations en limitant les échecs dus au non-suivi des vaccinés et de réduire les coûts.

Le renouveau d'intérêt que connaît la mise au point de nouveaux vaccins a conduit à s'interroger sur le vaccin idéal, c'est-à-dire celui qui permettrait la réalisation à l'échelle mondiale de la couverture vaccinale la plus large et la plus efficace. Cette réalisation implique la satisfaction d'exigences de plusieurs ordres : scientifiques (efficacité sans effets secondaires), technologiques (stabilité), sociologiques (facilité d'administration) et économiques (faible coût du vaccin et de la vaccination). L'idéal serait une préparation vaccinale stable conférant, à vie, une immunité protectrice universelle (totivalente) après une seule administration par voie non invasive. Il est hautement vraisemblable que la satisfaction de cet idéal se heurtera à des obstacles théoriques et pratiques, dont certains seront insurmontables. Néanmoins, cette définition a le mérite de donner aux chercheurs l'impulsion nécessaire pour aborder ce défi, dont l'accomplissement requiert la mise en jeu des technologies les plus innovantes. C'est ainsi que beaucoup d'efforts sont consacrés à obtenir des structures chimiques plus performantes comme antigènes vaccinaux, des vecteurs plus efficaces dans la production de vaccins multivalents, et aussi des moyens de présentation antigénique convenant à la voie muqueuse et permettant l'administration par voie orale ou nasale.