

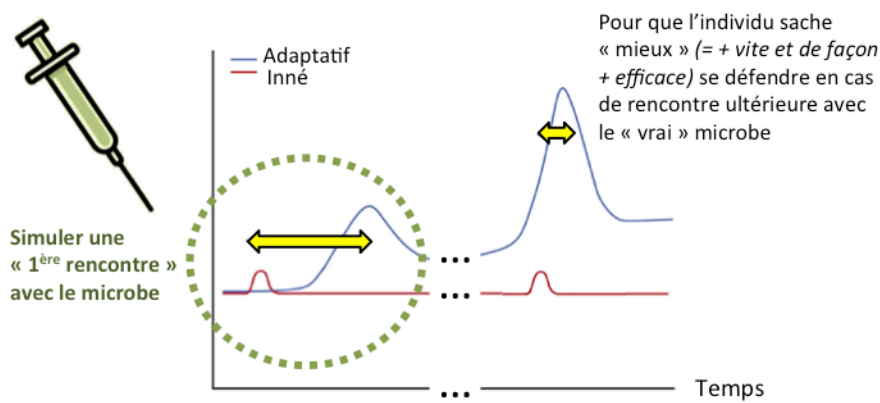
LES VACCINS : APPROCHE IMMUNOLOGIQUE

(Rédaction : Annick GUIMEZANES & Marion MATHIEU)

[1. LES VACCINS : GENERALITES]

1.1. Qu'est-ce que la vaccination ?

La vaccination s'appuie sur la propriété de mémoire du système immunitaire adaptatif. Elle consiste à administrer à un individu sain des fragments d'un pathogène pour le protéger contre une maladie infectieuse, lors d'une rencontre ultérieure avec le même pathogène. Les fragments de l'agent pathogène vont activer le système immunitaire qui gardera la mémoire de cette première rencontre. L'idée est de simuler une première rencontre « inoffensive » avec le microbe pour qu'une réponse immunitaire plus efficace se produise lors d'une rencontre ultérieure avec le même microbe.



La mémoire immunitaire induite par les vaccins conduit ainsi à une protection de longue durée contre des infections par le même agent pathogène.

1.2. Les étapes lors de la réponse vaccinale

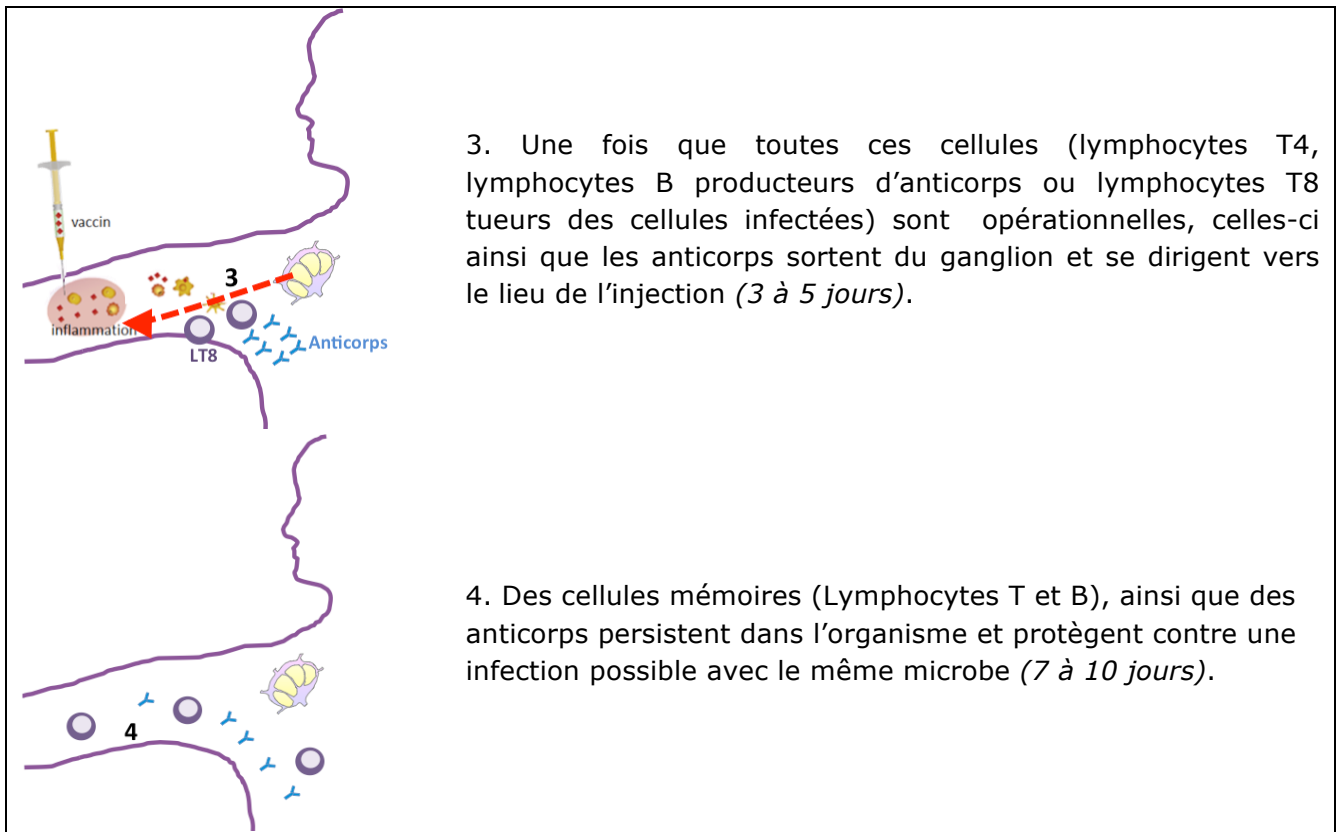
La cascade de réactions immunitaires lors de la vaccination rappelle celle qui se produit lors d'une infection et qui a été abordée précédemment.

Les différentes étapes sont résumées ci-après :

1. Lors de l'administration du vaccin, l'antigène microbien est capté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) présente au niveau du site d'injection (*immédiatement à quelques heures*) ;

2. Après avoir phagocyté l'antigène microbien, la CPA migre vers le ganglion le plus proche pour présenter l'antigène au lymphocyte T4 (*quelques heures*). Un dialogue se met alors en place entre la CPA et le lymphocyte T4, ce qui conduit à l'activation du lymphocyte T4 (*7 à 24 heures*). Ce dernier active à son tour soit majoritairement les lymphocytes T8 « tueurs », soit les lymphocytes B producteurs d'anticorps (*1 à 2 jours*).

Antigène
Anticorps



3. Une fois que toutes ces cellules (lymphocytes T4, lymphocytes B producteurs d'anticorps ou lymphocytes T8 tueurs des cellules infectées) sont opérationnelles, celles-ci ainsi que les anticorps sortent du ganglion et se dirigent vers le lieu de l'injection (3 à 5 jours).

4. Des cellules mémoires (Lymphocytes T et B), ainsi que des anticorps persistent dans l'organisme et protègent contre une infection possible avec le même microbe (7 à 10 jours).

(Adapté de : Leo O, et coll., Vaccine immunology, Vol. 1 Issue 1 - Understanding Modern Vaccines)

1.3. Vaccin idéal et vaccin dans la vraie vie ...

Le tableau ci-dessous fait le parallèle entre les caractéristiques du vaccin « idéal » et les vaccins tels qu'ils existent dans la vraie vie.

	Vaccin « idéal »	Vaccin « dans la vraie vie »
Sûreté	Ne provoque pas par lui-même d'infection et n'a pas d'effet secondaire	Les effets secondaires liés au vaccin sont rares mais peuvent exister
Protection	<ul style="list-style-type: none"> Protège de la maladie contre laquelle il a été fabriqué ; Protège sur une très longue durée ; Est efficace sur toutes les populations. 	<ul style="list-style-type: none"> Certains vaccins doivent évoluer face à un microbe qui change (ex : vaccin contre la grippe) ; Certains vaccins, nécessitent des rappels 📖 ; Leur efficacité varie selon les populations (ex : immunodéprimés, personnes âgées, non répondeurs).
Stimulation du système immunitaire	Stimule la bonne voie du système immunitaire en fonction du pathogène (voie Th1 & lymphocytes tueurs /voie Th2 & anticorps neutralisants 📖)	Certains candidats vaccins doivent être abandonnés en cours de développement (mauvaise stimulation, anticorps non neutralisant, ...)
Autres aspects pratiques	<ul style="list-style-type: none"> Peu cher par dose ; Biologiquement stable et facile à administrer. 	<ul style="list-style-type: none"> Coûts élevés, contraintes de production ; Précautions de conservation et d'administration ; ... tout cela dans un contexte de santé publique à prendre en compte



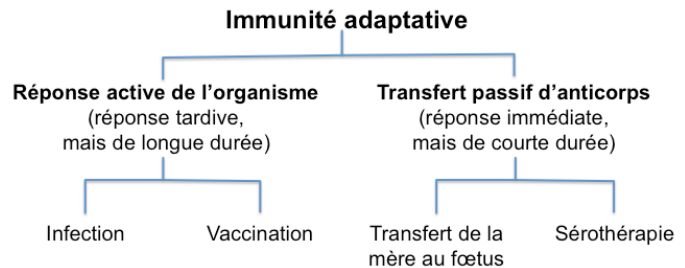
Encart n°4 – Sérothérapie et séro-vaccination

Sérum

Le sérum correspond à la partie liquide du sang, c'est-à-dire débarrassée des cellules. Le sérum contient notamment les anticorps.

Sérothérapie

La sérothérapie est l'utilisation de sérum, animal ou humain, riche en anticorps, à visée thérapeutique. Il s'agit donc d'un **apport passif** d'anticorps spécifiques : les anticorps du donneur vont agir, l'action ne dure que le temps de la durée de vie des anticorps dans l'organisme.



Elle est notamment utilisée dans le cas d'une intoxication ou d'une envenimation par piqûre de serpent ou de scorpion. La sérothérapie s'est développée à la fin du 19^{ème} siècle avec le traitement de la diphtérie par des injections de sérum de cheval hyperimmunisé avec de l'anatoxine diphtérique. Le cheval est longtemps resté la principale source des sérums utilisés en thérapeutique anti-diphtérique, anti-tétanique ou anti-botulique. Ce type de sérum, dit hétérologue car provenant d'une autre espèce, a été abandonné du fait des accidents allergiques qu'il risquait de provoquer. De nos jours, on administre de préférence des fragments d'anticorps, d'origine humaine. Par rapport à la vaccination, la sérothérapie a l'avantage d'agir quasi immédiatement dès l'injection du sérum, mais son action est de courte durée.

Remarque : Emil Adolf von Behring et Shitasaburo Kitasato ont découvert autour de 1890 que la protection contre la diphtérie se trouvait dans le sérum, c'était la découverte des anticorps. Von Behring a obtenu en 1901 le 1^{er} prix Nobel de physiologie ou médecine «*pour son travail sur la thérapie par le sérum (=sérothérapie), particulièrement son application contre la diphtérie, grâce à laquelle il a ouvert une nouvelle voie dans le domaine de la science médicale et par conséquent placé dans les mains du médecin une arme victorieuse contre la maladie et la mort*». (source : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1901/)

Séro-vaccination



La sérovaccination consiste à associer la sérothérapie à une vaccination : on immunise, contre un pathogène ou une toxine, par une injection associant un sérum immun et un vaccin. Le sérum immun (ou antisérum) apporte, par les anticorps qu'il contient, une immunité quasi immédiate, mais de courte durée, contre le microbe ou la toxine, le vaccin prend le relais après quelques jours en conférant une immunité de longue durée. La sérovaccination s'utilise principalement pour prévenir le tétanos dans le cas d'une plaie souillée chez un blessé qui n'est pas vacciné ou qui n'a pas reçu ses injections de rappel.

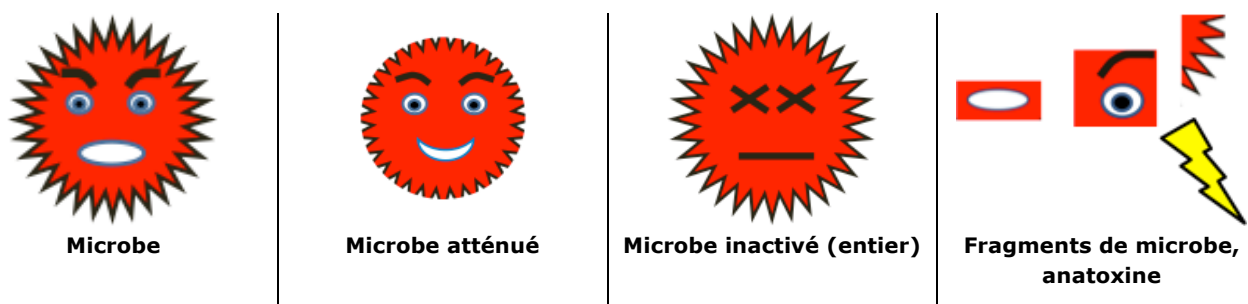
[2. LES VACCINS : DE QUOI SONT-ILS FAITS ?]

2.1. Introduction

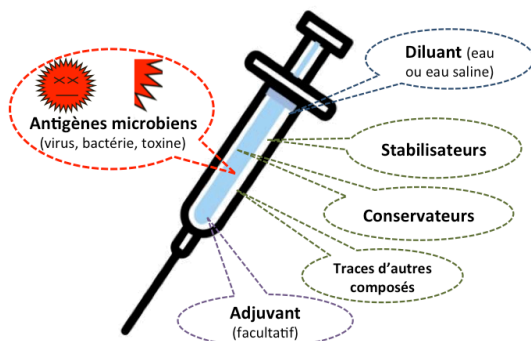
Les vaccins sont des médicaments particuliers car il s'agit de produits biologiques : ils sont fabriqués à partir d'agents pathogènes, comme des virus ou des bactéries.


On les classe généralement en 2 grands groupes, selon le type d'antigènes qu'ils renferment :

- Les vaccins vivants  atténués : ils contiennent des bactéries ou des virus entiers et « vivants » (dans le cas des virus, capables de se répliquer) mais affaiblis. Administrés dans l'organisme, ils déclenchent ainsi une affection *a minima* ;
- Les vaccins inactivés  : ils contiennent des bactéries ou des virus tués, entiers ou certains de leurs fragments (sous-unités, protéines, sucres complexes ou toxines inactivées). Ils ne peuvent en aucun cas provoquer la maladie qu'ils doivent prévenir.



En plus du principe actif  qu'est l'antigène microbien, un vaccin contient d'autres composés :



- des stabilisateurs
- des conservateurs
- un diluant
- éventuellement, un (ou des) adjuvant(s) 
- des traces d'autres composés liés au mode de fabrication du vaccin

La nature et la fonction de ces composés seront détaillées dans les paragraphes suivants.

2.2. Antigènes microbiens

Vaccins vivants atténués



Comme nous venons de le voir, ces vaccins contiennent des agents vivants ou capables de se multiplier dans l'hôte. Néanmoins, le pathogène a été atténué, c'est-à-dire rendu moins virulent, pour créer, chez la personne vaccinée, une infection avec peu ou pas de symptômes.

Ces vaccins présentent à la fois des avantages et des inconvénients comme énumérés dans le tableau ci-après.

Avantages	Limites et inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Protection vaccinale très proche de celle qui succède à une infection naturelle ; • Protection vaccinale rapidement obtenue (moins de 14 jours après vaccination) ; • Agissent à faible dose ; • N'exigent, en général, pas de rappel. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas toujours possible d'atténuer la virulence d'un microbe tout en lui conservant des capacités immunogènes ; • Risque infectieux faible mais possible : ces vaccins peuvent être à l'origine de maladies infectieuses vaccinales, notamment sur des terrains à risque comme les immunodéprimés ou les femmes enceintes. Certaines personnes peuvent devenir porteurs chroniques (exemple : cas du vaccin poliomyélite oral).




Compte tenu du risque infectieux non nul de ces vaccins, ils sont **contre-indiqués sur des terrains à risque, notamment chez les immunodéprimés.**

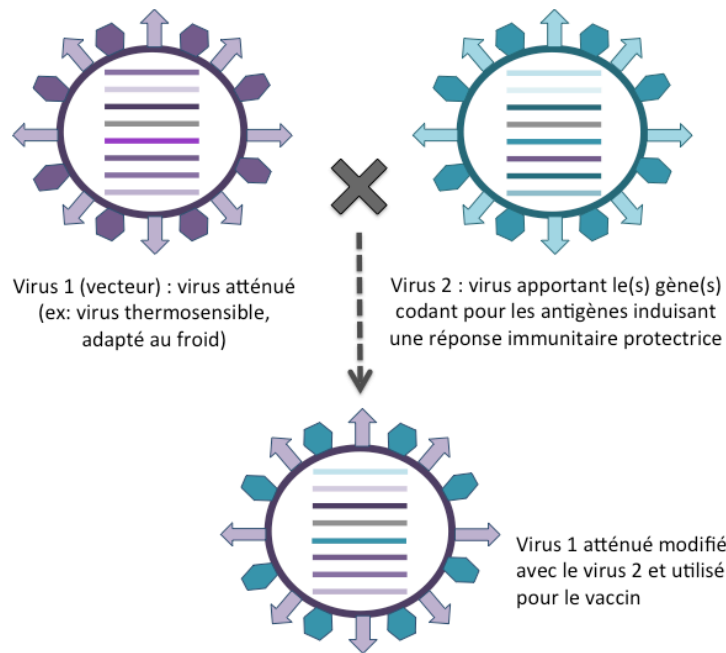
Comment atténue-t-on un pathogène ?



La photographie ci-contre illustre l'atténuation du virus de la rage par séchage (dessiccation) de moelle épinière de lapin, méthode utilisée dans les années « Pasteur ». Les techniques d'atténuation de microbes ont bien changé par rapport aux années « Pasteur » (pour plus de détails, voir l'introduction page 7 et l'encart n°1), grâce à la maîtrise de la culture de cellules en laboratoire depuis les années 1950.

Dorénavant, l'atténuation du pouvoir pathogène peut être obtenue :

- par passages successifs du microbe sur des cultures de cellules dans des conditions particulières : milieux nutritifs spécifiques ou cultures à froid (cultivés à basse température, ils deviennent inoffensifs à la température du corps) ;
- par manipulation génétique. En pratique, on inactive spécifiquement ou on élimine le(s) gène(s) responsable(s) du pouvoir pathogène du microbe (=gène(s) de virulence). Il faut bien entendu que ces gènes soient connus, ce qui n'est pas le cas de tous les microbes existants ... On obtient ainsi des microorganismes totalement inoffensifs mais très proches, immunologiquement, du microbe d'origine. Ils sont également intéressants du point de vue de la sécurité car ils évitent le risque de réversion vers la virulence ;
- par des techniques dites de « réassortiment ». Ces techniques permettent de faire présenter par un micro-organisme totalement inoffensif (le vecteur), des fragments du pathogène contre lequel on souhaite avoir un vaccin. Les gènes  codants pour ces fragments sont introduits dans le vecteur, qui les présentera ensuite à sa surface (voir la figure ci-après). On peut imaginer à terme faire porter par des vecteurs des fragments provenant de plusieurs agents pathogènes différents et obtenir ainsi des vaccins multivalents.



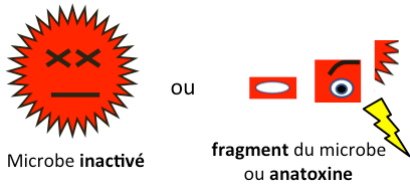
Réassortiment entre un virus atténué (virus 1) et un virus virulent (virus 2) lors de l'élaboration d'un vaccin vivant atténué
Adapté de Treanor JJ Infect. Med. 15:714

Quels sont les vaccins atténués disponibles en France ?

Pour la plupart, ce sont des vaccins dirigés contre des virus car la mise au point de vaccins antibactériens atténués se révèle difficile. Il existe en fait un seul vaccin antibactérien de ce type largement utilisé chez l'homme : le vaccin contre la tuberculose ou B.C.G. (le B.C.G. ou Bacille de Calmette et Guérin est une forme atténuée du bacille responsable de la tuberculose bovine, le *Mycobacterium bovis*).


Vaccins viraux (nom commercial du vaccin®)	Vaccin bactérien (nom commercial du vaccin®)
Disponibles en France : Fièvre jaune (Stamaril®) Poliomyélite <i>en administration orale</i> Rougeole-Oreillons-Rubéole ou ROR (M-M-R VaxPro® ou Priorix®) Rotavirus (Rotateq® ou Rotarix®) Varicelle (Varivax® ou Varilrix®) Rougeole-Oreillons-Rubéole-Varicelle (Priorix Tetra® Proquad®)	BCG (Vaccin BCG SSI® intradermique)


Vaccins non vivants (ou inactivés)



Les vaccins non vivants ou inactivés peuvent contenir :

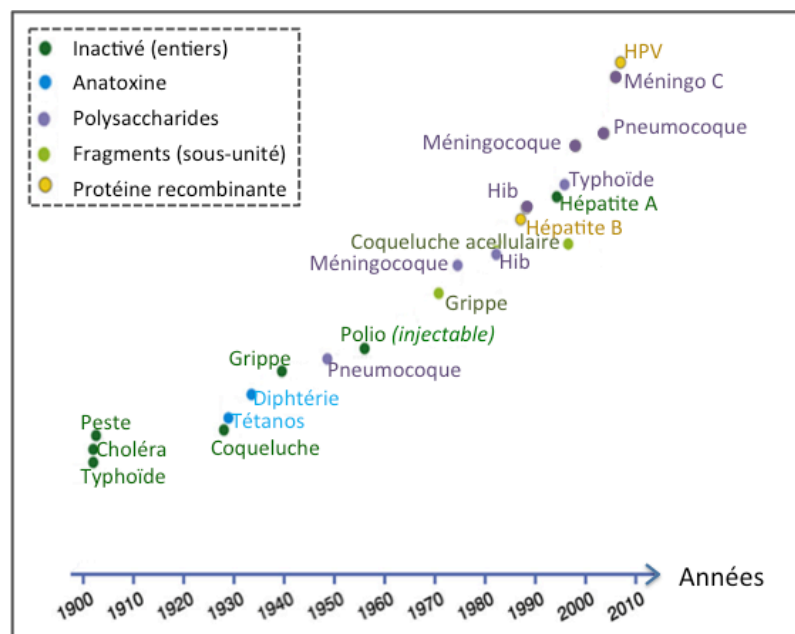
- le pathogène entier tué ;
- la toxine produite par le microbe, inactivée (on parle dans ce cas d'anatoxine). C'est le cas notamment des vaccins contre la diphtérie et contre le tétanos ;

- des sous-unités du pathogène qui sont des composés hautement purifiés. Il peut s'agir soit de fragments du microbe correspondant à des antigènes de surface du microbe, soit des protéines fabriquées par génie génétique (le vaccin contre l'hépatite B est le 1^{er} vaccin à avoir été fabriqué par cette méthode, en 1985), soit des sucres complexes (appelés polysaccharides ).

Les vaccins inactivés à pathogènes entiers sont généralement bien immunogènes mais peuvent avoir des effets indésirables  fréquents. Au contraire, les vaccins constitués de fractions antigéniques ou de sous-unités permettent généralement d'induire une stimulation immunitaire plus ciblée et une meilleure tolérance. C'est ainsi que le vaccin anti-coquelucheux à germe entier qui était mal toléré n'est désormais plus disponible en France et a été remplacé par le vaccin acellulaire (sans cellule, composé de protéines bactériennes purifiées).

Avantages	Limites et inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Aucun risque infectieux car microbe non vivant => vaccin plus sûr, aucun risque d'infection vaccinale. • Vaccins constitués de sous-unités : stimulation immunitaire plus ciblée et meilleure tolérance 	<p>Vaccins souvent moins immunogènes car il s'agit de microbes tués, ou de fragments de microbes. => Ils nécessitent généralement d'être administrés à des doses plus élevées, éventuellement en présence d'adjuvant, et avec des rappels pour induire une bonne immunité à long terme.</p>

Le graphe suivant présente, en fonction du temps, les différents vaccins non vivants qui ont été développés ainsi que la nature de ces vaccins (entier, anatoxine, fragments, ...).




Composition des vaccins non vivants et date de mise sur le marché

abréviations : Hib=Haemophilus influenzae type b


Adapté de Perspectives in Vaccinology, Oberdan Leo O. et coll., 1 (2011)




Encart n°5 – vaccins monovalents, polyvalents ou combinés

Les vaccins **monovalents**  ne renferment qu'un seul antigène et sont donc dirigés contre une seule maladie.

Par exemple, le vaccin Stamaryl® contre la fièvre jaune est un vaccin monovalent.

Les vaccins **polyvalents**  (ou multivalents) renferment plusieurs antigènes d'un même agent infectieux.

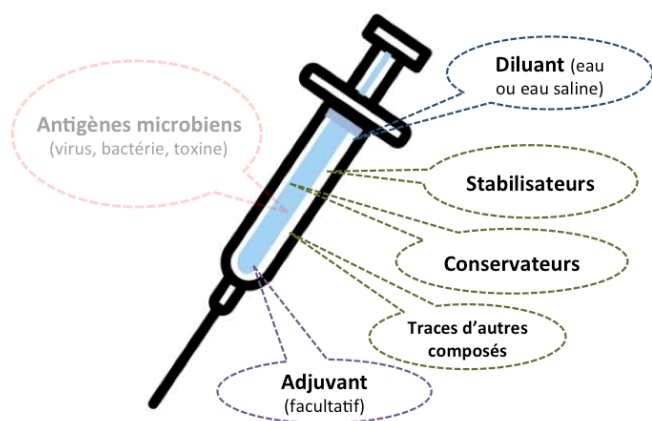
Par exemple les vaccins contre les infections à pneumocoque Prevenar 13® et Pneumo 23® contiennent respectivement 13 et 23 antigènes du pneumocoque.

Les vaccins **combinés**  (ou en association) renferment des antigènes de plusieurs agents infectieux différents.

Par exemple, les vaccins M-M-R VaxPro® et Priorix® contre la rougeole, la rubéole et les oreillons sont des vaccins combinés.

Par abus de langage, le terme "polyvalent" est aujourd'hui souvent utilisé pour désigner des vaccins combinés, pour les opposer aux monovalents dirigés contre une seule maladie.

2.3. Autres composants du vaccin



- L'adjuvant : voir le paragraphe 2.4. ;
- Le *diluant* est un liquide fourni en même temps que le vaccin. Il est utilisé pour diluer le vaccin jusqu'à la bonne concentration, avant son administration. Il s'agit généralement d'eau stérile ou de solution saline stérile ;
- Des additifs sont utilisés comme *stabilisateurs* : ils aident à garder l'efficacité d'un vaccin en maintenant stables l'antigène et d'autres composants du vaccin, pendant le stockage.

Ils empêchent notamment les composants du vaccin d'adhérer à la paroi du flacon. Ces additifs peuvent être des sucres (comme le lactose et le saccharose), des acides aminés (comme la glycine), ou des protéines (comme l'albumine ou la gélatine).

- Des *conservateurs* peuvent être ajoutés, pour prévenir toute prolifération bactérienne ou fongique, plus particulièrement lors de l'utilisation de flacons multi doses. Ils comprennent le thiomersal (voir encart n°6), le phénoxyethanol (utilisé aussi dans de nombreux cosmétiques) et le phénol (beaucoup moins utilisé).
- On peut retrouver aussi des *traces de composés* utilisés notamment lors des étapes de fabrication du vaccin, malgré les différentes étapes de filtration et de centrifugation qui

réduisent fortement la quantité de ces produits. En fonction des procédés de fabrication mis en œuvre, il peut s'agir de traces :

- ✓ de milieux de culture utilisés pour la culture des cellules ;
- ✓ d'antibiotiques, qui peuvent être utilisés lors de la culture des cellules pour éviter la contamination des cellules par des bactéries. Parmi les antibiotiques utilisés, on peut citer la néomycine, la streptomycine, la polymyxine B ou la gentamicine. La concentration en antibiotiques varie d'un vaccin à un autre, mais il s'agit souvent de traces résiduelles ;
- ✓ de protéines d'œuf ou de levure. C'est le cas de certains vaccins, notamment le vaccin contre la grippe : en effet, le virus de la grippe utilisé pour le vaccin est cultivé actuellement sur des œufs de poule, avant d'être inactivé. D'autres vaccins, comme le vaccin contre l'hépatite B ou le vaccin contre le papillomavirus (HPV) sont produits en utilisant une levure ;
- ✓ d'agent inactivant comme la formaldéhyde ou glutaraldéhyde, utilisé pour inactiver le microbe entier ou la toxine. Mais il est presque entièrement supprimé au cours de la purification du vaccin, les quantités restant dans le vaccin sont donc infimes.



Encart n°6 – Trois questions & réponses sur le thiomersal

Qu'est-ce que le thiomersal? (*Autres noms : thimérosal, mercuriothiolate et 2-éthylmercuriothio-benzoate de sodium*)

C'est un antiseptique dérivé du mercure. Il est utilisé généralement comme conservateur. Il a également été employé dans la fabrication de vaccins pour inactiver certains micro-organismes et toxines et pour maintenir une chaîne de fabrication stérile. On utilise le thiomersal depuis les années 1930 dans la fabrication de certains vaccins et autres produits médicaux.

Tous les vaccins contiennent-ils du thiomersal?

De nombreux vaccins homologués ne contiennent pas de thiomersal (vaccins sous forme monodose, vaccins dans lesquels le thiomersal interférerait avec l'efficacité vaccinale, par exemple de nombreux vaccins vivants). D'autres vaccins peuvent contenir des traces de thiomersal (<0,5 µg par dose) s'il a été employé comme conservateur au cours du processus de fabrication. Un troisième groupe de vaccins contient du thiomersal ajouté à des concentrations variables (10-50 µg par dose) comme conservateur afin de prévenir toute contamination par des micro-organismes lorsqu'ils sont présentés en flacons multi-doses. Ces vaccins multi-doses ne sont généralement pas utilisés en France.

Le thiomersal est-il identique au méthyl-mercure?

Non. Le thiomersal contient une forme de mercure différente à savoir de l'éthylmercure qui ne s'accumule pas : il est métabolisé et éliminé de l'organisme beaucoup plus rapidement que le méthyl mercure.

Pour consulter le dossier complet :

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/questions/fr/



Encart n°7 – Allergies et vaccination

La vaccination des personnes allergiques suscite des appréhensions de la part du public et du corps médical. Les travaux les plus récents et la purification de plus en plus poussée des vaccins ont prouvé le caractère périmé et abusif du dogme de la contre-indication vaccinale formelle chez les personnes allergiques. Seuls quelques rares cas obligent le médecin à différer ou à suspendre le rythme normal des vaccinations. Le caractère parfois imprévisible de l'allergie, et en particulier de sa forme grave (la réaction ou le choc anaphylactique) impose que tout vaccinateur, dans son cabinet, dispose des moyens thérapeutiques immédiats pour y faire face.

De plus, il faut savoir que l'abstention vaccinale n'est pas sans inconvénient : la personne allergique est plus qu'une autre sensible à certaines infections. La connaissance de la composition des vaccins permet de lever certaines des appréhensions. Toute personne allergique avérée à l'un des constituants d'un vaccin ne devrait pas recevoir un autre vaccin le contenant : pour la néomycine et la streptomycine, seules les réactions anaphylactiques immédiates sont des contre-indications. Aucun vaccin ne contient de pénicilline.

Chez les personnes allergiques à l'œuf, il faut distinguer les vaccins cultivés sur œuf embryonné de poule (grippe, fièvre jaune, encéphalite à tiques), dont le contenu en protéines de l'œuf est démontré et qui comportent un risque chez l'allergique à l'œuf, des vaccins préparés sur culture de fibroblastes de poulet (rougeole, oreillons, rubéole), dont le contenu en protéines de l'œuf est pratiquement nul et le risque chez l'allergique à l'œuf, limité.

Les allergies supposées, non avérées, ou les allergies chez des proches de la famille ne sont pas des contre-indications. Les seules contre-indications sont les réactions anaphylactiques chez la personne à vacciner.

Voir dossier complet « Vaccination des personnes allergiques » dans le Guide des vaccinations 2012 – Inpes éditions (www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1133.pdf).

2.4. Zoom sur les adjuvants

Les adjuvants sont utilisés pour augmenter la réponse immunitaire contre l'antigène microbien contenu dans le vaccin. Les vaccins n'en contiennent pas obligatoirement :

- les vaccins vivants atténués sont suffisamment immunogènes et ne nécessitent donc pas d'adjuvant ;
- la plupart des vaccins inactivés nécessitent l'ajout d'un adjuvant.

Les adjuvants permettent aussi de :

- réduire la quantité d'antigène par dose (intéressant notamment en cas de pandémie où la fabrication d'un nombre suffisant de doses de vaccin peut être un facteur limitant la vaccination) ;
- réduire le nombre de doses nécessaires pour assurer une bonne immunisation ;
- renforcer la réponse immunitaire chez des personnes « faibles répondeurs » ou avec un certain degré d'immunosuppression (notamment les personnes âgées).

Un peu d'histoire autour des adjuvants

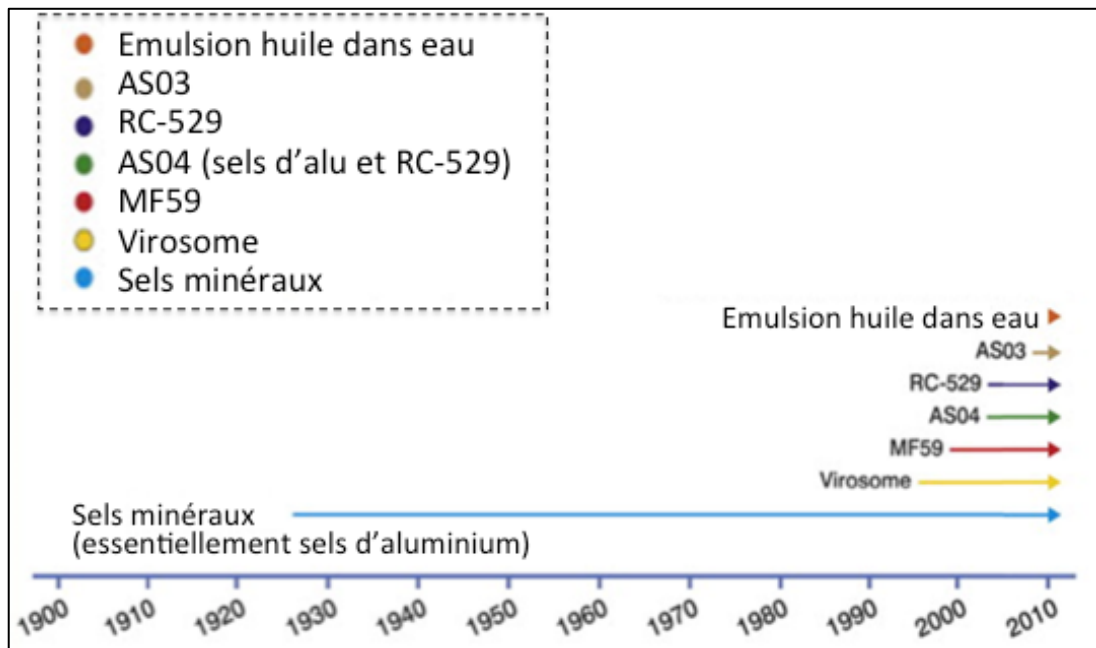
Comportant des pathogènes entiers, les 1^{ers} vaccins mis au point ne nécessitaient pas d'adjuvant pour déclencher une réponse immunitaire suffisante. C'est avec la production des sérums antitétanique et antidiphtérique que l'on observa l'insuffisance de cette réponse après injections d'anatoxines purifiées, et que la notion d'adjuvant vit le jour. Gaston Ramon avait conclu en 1925 que la production d'antitoxines par les chevaux était meilleure lorsque l'on générait des abcès ou d'autres réactions inflammatoires chez l'animal. Il se tourna alors vers des substances diverses (ex : tapioca, saponine, miettes de pain !), appelées **adjuvants**, qui amélioraient fortement la réponse en anticorps si elles étaient injectées en même temps que l'antigène. En 1926, Alexander Thomas Glenny conçut le premier vaccin anti-diphtérique avec les sels d'aluminium comme adjuvant. Depuis la fin des années 1920, des adjuvants ont ainsi été ajoutés dans les vaccins de manière empirique pour augmenter l'amplitude et la durabilité de la réponse vaccinale. Les sels d'aluminium ont été et sont encore essentiellement utilisés.

Quels adjuvants sont utilisés ?

Les plus utilisés sont les sels d'aluminium, mais depuis quelques années de nouveaux adjuvants ont été développés.

On peut les classer en différents groupes :

- les sels minéraux dont les sels de calcium et les sels d'aluminium ;
- les émulsions composées d'un mélange huile et eau : le squalène fait partie de cette catégorie (adjuvants MF59 et AS03) ;
- les dérivés bactériens qui sont souvent des extraits de membranes bactériennes (lipopolysaccharide ou LPS, Monophosphoryl lipid A ou RC-529) ;
- les glucides ou carbohydrates ;
- les liposomes (vésicules artificielles formées de couches de lipides) ou virosomes (liposomes incluant des protéines virales).



Utilisation des adjuvants dans les vaccins

(Adapté de Perspectives in Vaccinology Garçon N. et coll., 1 (2011))

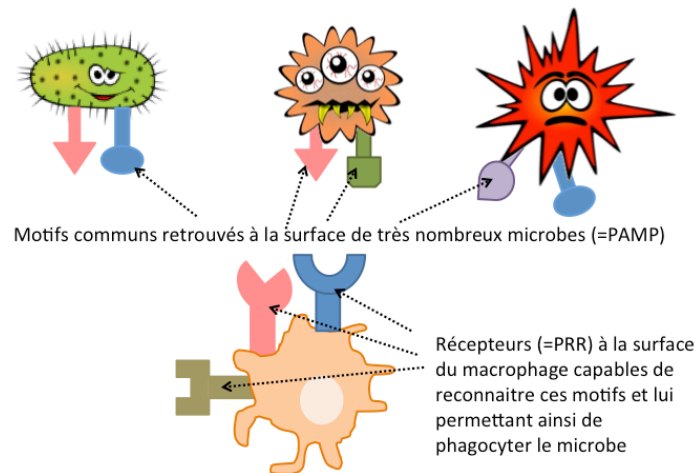
Mode d'action des adjuvants

Les adjuvants sont utilisés depuis environ un siècle mais leur mécanisme d'action est de connaissance récente. Leur rôle est maintenant mieux compris, à la lumière des travaux actuels sur l'immunité innée, qui ont valu le prix Nobel de médecine à Jules Hoffmann, Ralph Steinman et Bruce Beutler, en 2011.

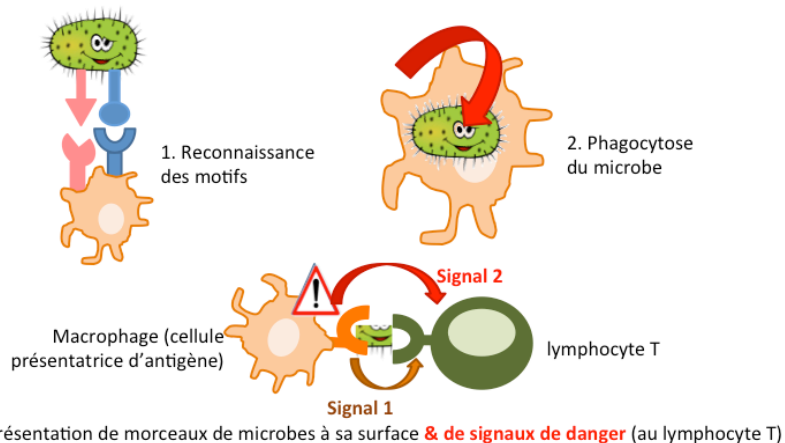
Nous avons vu qu'un vaccin a pour but d'induire chez un individu, sans lui nuire, les réactions immunitaires qu'il développerait normalement en réponse à une attaque par un pathogène. Dans un vaccin, l'antigène microbien permet d'induire une réponse spécifique (via le système immunitaire adaptatif et la production de cellules T & B mémoires). Mais, pour être efficace, le vaccin doit d'abord stimuler les cellules du système immunitaire inné qui activeront à leur tour les cellules du système immunitaire adaptatif. Certains antigènes microbiens vaccinaux ne stimulent pas suffisamment le système immunitaire inné, il faut dans ce cas ajouter un adjuvant.

Faisons un petit retour en arrière sur la cascade de réactions immunitaires suite à l'entrée d'un microbe. Dès l'entrée du microbe au niveau du tissu, les cellules résidentes (macrophages et cellules dendritiques) le reconnaissent et le phagocytent. Comment se fait cette reconnaissance ? On sait maintenant que les cellules résidentes possèdent des récepteurs capables de détecter certains motifs retrouvés à la surface de nombreux pathogènes. Les récepteurs sont appelés PRR (de l'anglais « *Pathogen-Recognition-Receptor* ») et les motifs microbiens, PAMP (de l'anglais « *Pathogen-Associated- Molecular Pattern* »).

Par exemple, les dérivés bactériens comme le LPS ou le Monophosphoryl lipid A (utilisés comme adjuvant) sont des motifs PAMP.



C'est grâce à la présence de ces motifs PAMP que le macrophage peut détecter, grâce à ses récepteurs PRR, que le microbe est un pathogène et le phagocytoser. C'est aussi grâce à ces motifs que le macrophage va produire, dans un deuxième temps, des signaux de danger (signal 2 dans le schéma ci-dessous) en plus du signal 1 qui correspond à la présentation de l'antigène microbien au lymphocyte T4.



Contrairement aux vaccins vivants atténués, les vaccins inactivés (notamment ceux constitués de sous-unités, de protéines recombinantes [📖], d'anatoxines) sont dépourvus de ces motifs PAMP. Les adjuvants en activant les récepteurs PRR des macrophages permettent de compenser l'absence de PAMP dans ces vaccins et donc signaler que ces antigènes sont à associer à des pathogènes.



Les adjuvants servent entre autres à donner le « signal de danger » pour que le système immunitaire soit activé et que le vaccin fonctionne !



Encart n°8 – L'aluminium-adjuvant, comment cela marche ?

Les sels d'aluminium sont le plus ancien adjuvant utilisé, dès 1920 (Ramon, Glenny) pour favoriser la réponse immunitaire contre les toxines diphtérique et tétanique. Les formes les plus utilisées sont l'hydroxyde et le phosphate d'aluminium, et le phosphate double aluminium et potassium...

On a longtemps pensé que l'aluminium avait le rôle « physique » de présenter plus efficacement l'antigène (Ag) aux cellules présentatrices d'antigène (CPA), et permettait un contact plus long entre l'Ag et la CPA. L'analyse des mécanismes moléculaires de la présentation antigénique a montré récemment (2007-2009 !) que les sels d'aluminium agissent en stimulant la réponse anti-pathogène du système immunitaire inné, jouant ainsi le rôle du signal de danger décrit précédemment.

[3. LES VACCINS : COMMENT LES FABRIQUE-T-ON?]

3.1. En bref : de la conception du vaccin à sa commercialisation


Les vaccins font partie des produits pharmaceutiques les plus difficiles et les plus longs à mettre au point. En effet, les vaccins ont généralement pour cible une large population d'individus sains, notamment une population pédiatrique, en vue de mesures préventives contre une maladie infectieuse. La sécurité est donc un enjeu majeur pour tous les vaccins : elle est

évaluée à chaque étape du développement d'un vaccin et la surveillance se poursuit indéfiniment après la mise sur le marché du vaccin.

Il faut compter entre 10 et 20 ans pour développer un vaccin (temps moyen : 12 ans).

Un grand nombre d'étapes sont nécessaires, de sa conception à sa commercialisation :

1/ Comprendre la maladie :

La caractériser (diagnostic fiable, données épidémiologiques ) ;

Connaître la physiopathologie et les mécanismes de défense du corps humain.

2/ Comprendre l'agent pathogène associé à la maladie :

L'identifier, connaître son réservoir (Source ? Vecteurs ?) ;

Bien le caractériser (propriétés biochimiques et physiques, antigènes, modalités de prolifération, ...) ;


Générer des modèles animaux capables de mimer la maladie de l'homme.

3/ Fabriquer différents vaccins candidats (études précliniques) :

Trouver des méthodes d'inactivation ou d'atténuation du pathogène ;

Sélectionner et purifier l'antigène approprié susceptible de stimuler la réponse immunitaire ;


Trouver (si nécessaire) l'adjuvant le plus adapté à ce microbe ;

Démontrer la stabilité, l'innocuité (en fonction des doses) et l'immunogénicité  du candidat-vaccin, ainsi que son aptitude à protéger contre la maladie dans des modèles animaux ;

Produire les lots pilotes.

4/ Réaliser l'étude clinique chez l'Homme (voir encart n°8 sur les essais cliniques) :

Les différentes phases (phases I, II et III) visent à déterminer à la fois l'efficacité et la sécurité du vaccin chez l'Homme, mais aussi les doses optimales et l'éventuelle place du vaccin dans le calendrier vaccinal. Cela prend entre 9 et 14 ans.

5/ *En cas de résultats positifs de l'étude clinique* : Enregistrer le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM ), auprès de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), dans le cas de la procédure centralisée (délai : 210 jours – hors procédure d'urgence)


La réglementation européenne relative à l'AMM pour les médicaments à usage humain classe les vaccins dans les médicaments immunologiques. L'AMM n'est délivrée qu'après une évaluation de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin, c'est-à-dire une appréciation du rapport bénéfice/risque.

6/ Produire le vaccin à des fins commerciales

70% du temps de production du vaccin est dédié aux contrôles qualité (100 à 500 tests qualité par production de lot de vaccin) ! La production peut prendre de 6 à 24 mois.

Les étapes de production seront détaillées dans les paragraphes suivants.

7/ Réaliser un suivi post-AMM

Des études post-AMM sont menées pour détecter des effets indésirables rares (non détectés lors des études cliniques), des interactions avec d'autres vaccins ou, plus largement, d'autres médicaments. La pharmacovigilance  est ainsi réalisée sur le terrain, dans la « vraie vie » et non pas sur la population restreinte des essais cliniques.

Développement préclinique	Développement clinique			Suivi post-AMM
Mise au point du candidat vaccin	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
	<i>Tolérance</i> 1 ^{ère} administration chez l'homme	<i>Immunogénicité</i> Choix de la dose et du schéma vaccinal	<i>Efficacité</i> vaccinale Etudes « pivots » pour le dossier d'enregistrement	<i>Pharmaco-épidémiologie</i> Etudes post-AMM
	Nombre restreint d'individus (généralement entre 10 et 100)	Nombre plus important d'individus (habituellement entre 50 et 500)	Nombre important d'individus (plusieurs milliers) faisant partie de la population ciblée	Larges cohortes, population générale

Phases de développement d'un nouveau vaccin

(Adapté de « Recherche publique et privée autour des vaccins en France » de O. Launay, ADSP n°71 juin 2010)



Encart n°9 – Les essais cliniques

(Extraits du Grand angle « Essais cliniques » de la revue n°16 Science & santé de l'Inserm)

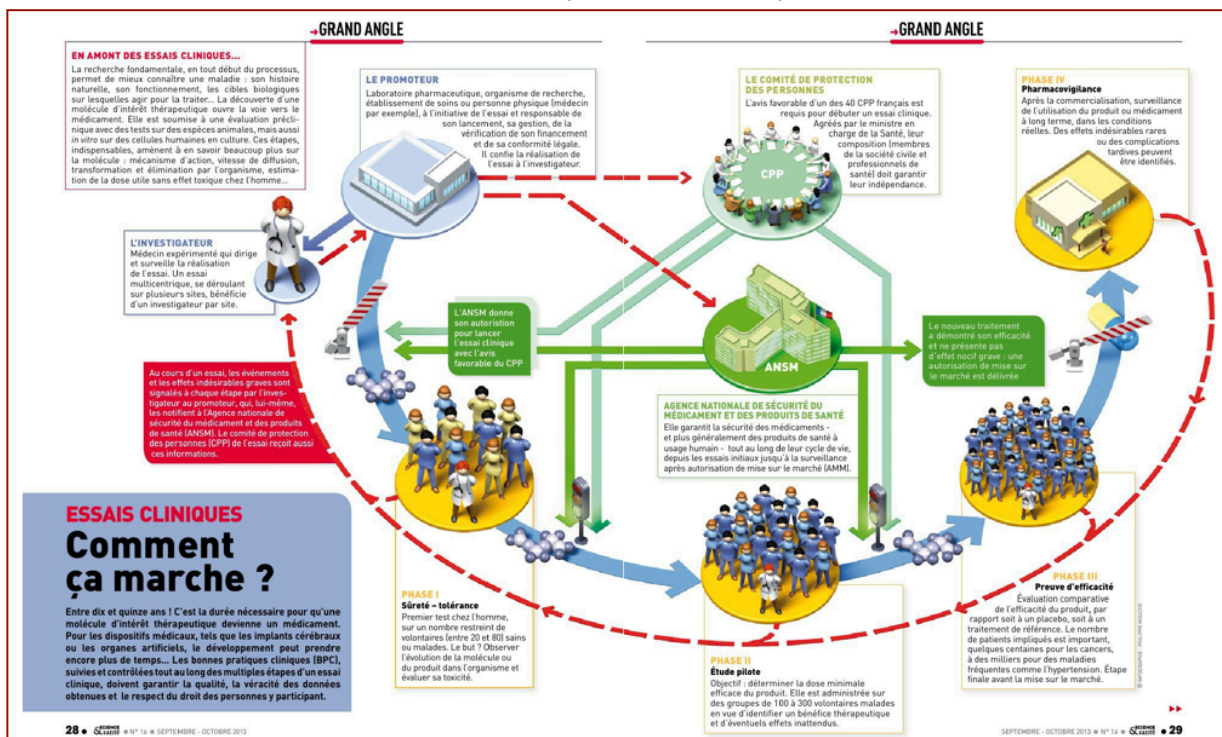
Surveillés et contrôlés de près par les autorités sanitaires, les essais cliniques constituent une étape essentielle entre le laboratoire de recherche et le malade. Ils permettent de valider ou invalider une hypothèse scientifique issue de la recherche fondamentale. Avec pour résultat espéré la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouvelles perspectives de recherche.

Qui peut participer ?

Des patients sous traitement ou des personnes non malades. Le recrutement se fait chez le médecin, par voie d'affichage ou par annonces, mais on peut aussi se porter volontaire auprès des centres d'investigation clinique (CIC) ou des sociétés pharmaceutiques. Chaque étude possède des critères d'inclusion, fondés sur l'âge, le sexe, le type et le stade de la maladie, les antécédents médicaux, les maladies associées, qui garantissent l'homogénéité des groupes, et donc l'obtention de résultats fiables, pertinents et robustes.

À quels essais ?

Le site www.notre-recherche-clinique.fr localise les essais conduits en France, d'après le Répertoire public des essais cliniques de médicaments menés par des promoteurs hospitaliers, académiques et industriels. Des répertoires internationaux existent (*Clinical Trials* et *My Clinical Trial Allocator*). On peut consulter aussi les bases spécialisées sur le cancer, via l'Institut national du cancer, ou sur les maladies orphelines, via Orphanet.



Dossier complet à télécharger sur le lien :

<http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/magazine-science-sante/archives-du-magazine>

3.2. Les étapes de fabrication des vaccins

Les différentes étapes de fabrication du vaccin comprennent :

La **fabrication du principe actif** (l'antigène microbien), notée « fabrication biologique et biochimique » dans le schéma suivant : elle est réalisée quasi exclusivement dans un environnement stérile pour éviter toute contamination. Elle nécessite de constituer une *banque de germes* (virus ou bactéries) qui doivent garder des propriétés constantes afin de produire des vaccins de qualité et des lots reproductibles (stocks congelés ou lyophilisés 📖).



Exemple de fermenteurs utilisés pour la production de vaccins

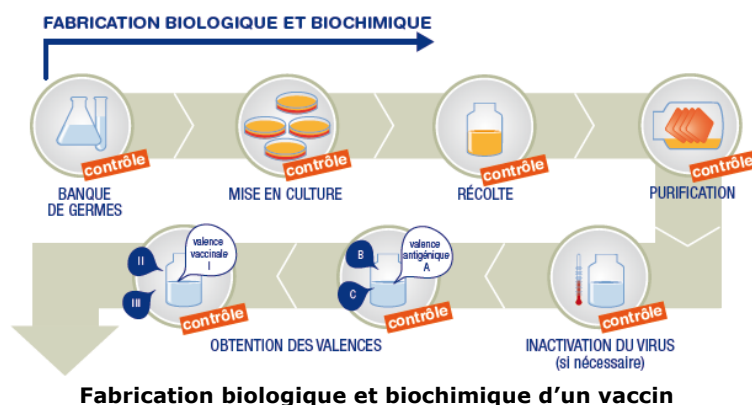
(source : <http://www.pierreguerin.fr/>)

La *mise en culture* du pathogène est aussi une étape cruciale.

La mise en culture des bactéries suppose la maîtrise des paramètres de culture (temps, température, pression, pureté, concentration, aspect des bactéries, aération) soumis à d'exigeants contrôles de qualité. Elle se fait généralement dans de gros fermenteurs pour permettre l'obtention d'un nombre suffisant de bactéries (culture de 20 000 à 30 000 litres !).

Quant aux virus, ils ne sont pas capables de se multiplier de façon autonome. La mise en culture des virus implique donc de cultiver au préalable des cellules animales, puis de les infecter avec le virus. Les cellules sont soumises à des règles très spécifiques de qualité et de traçabilité 📖 (contrôles des banques cellulaires pour vérifier la qualité des cellules, leur stérilité, l'absence de contamination...), ainsi que tous les produits utilisés pour la culture (milieux de culture, sérum, antiseptiques).

Le germe est ensuite purifié par une succession d'étapes et inactivé (si nécessaire). L'étape d'inactivation est une étape clé : elle peut se faire par la chaleur ou à l'aide d'agents chimiques (ex : formol, formaldéhyde). Elle doit se faire ... sans altérer les propriétés immunogènes du microbe ni laisser de résidus indésirables !

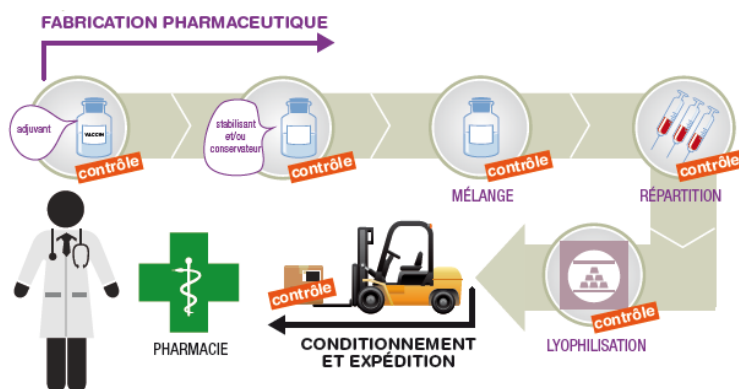


(Valence 📖 : nombre de souches microbiennes présentes dans un vaccin)

Source : Leem (Les Entreprises du Médicament) • Septembre 2013

Une fois le principe actif produit, reste la **fabrication pharmaceutique** : ajout (si nécessaire) des adjuvants, stabilisateurs et de conservateurs, remplissage des seringues ou des flacons, lyophilisation (procédé qui permet de retirer l'eau contenue dans un produit afin d'assurer une

meilleure conservation), étiquetage et conditionnement des produits, avant de les expédier. Toutes ces procédures doivent être menées conformément à une réglementation très précise.



Fabrication pharmaceutique d'un vaccin

Source : Leem (Les Entreprises du Médicament) • Septembre 2013

Les contrôles s'effectuent tout au long du processus de fabrication pour assurer la qualité, la pureté et la sécurité du produit final.

3.3. Le contrôle des vaccins et la libération de lots

La libération de lots est un dispositif réglementaire issu des directives européennes. Elle permet de garantir que tous les lots de vaccins mis sur le marché européen ont fait l'objet d'un *contrôle de qualité* par une *autorité nationale indépendante* en parallèle du fabricant (comparaison avec les données fournies dans le dossier d'AMM). Si le résultat des contrôles est conforme, un certificat de libération de lot est émis, permettant la circulation du lot sur l'ensemble du marché européen.

Les laboratoires de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) représentent le 1^{er} centre de libération de vaccins en Europe. Ils libèrent environ 40% des lots de vaccins utilisés en Europe et environ 50% des doses de vaccins administrées en France chaque année. L'ANSM contribue également largement aux programmes de vaccination des Nations-Unies (libération de lots pour l'Organisation Mondiale de la Santé).

Le concept de libération lot par lot par une autorité indépendante en parallèle du fabricant, est une garantie supplémentaire de la maîtrise dans le temps de la sécurité et de la qualité pharmaceutique des vaccins.

Le contrôle des lots de vaccin en bref

(Source : dossier « La libération de lots de vaccins » de l'ANSM)

Des contrôles sont effectués en routine sur des échantillons de produits finis mais également sur des intermédiaires de production. Il s'agit principalement de tester les paramètres suivants:

- Identité
- Activité *in vitro* / *in vivo*
- Stabilité
- Sécurité microbiologique et virale
- Physico-chimie
- Caractérisation du produit
- Toxicité spécifique

Vaccins viraux

Les principaux contrôles sont les suivants :

- Titrages en culture cellulaire pour les vaccins vivants atténués (ROR, fièvre jaune, polio atténué)
- Immunodiffusion radiale (vaccins grippaux)
- Test de neurovirulence (vaccin polio atténué)
- Tests d'activité *in vitro* (hépatites B et A, polio inactivé, rage)

Vaccins bactériens

Les principaux contrôles sont les suivants :

- Culture bactérienne (BCG)
- Tests d'activité *in vivo* (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche acellulaire ou à germes entiers)
- Tests *in vitro* de toxicité, d'identité et de suivi de production (Tétanos, Diphtérie, Coqueluche)
- Méthodes Physico-chimiques

Vaccins saisonniers pour la grippe hémisphère nord

Environ 350 lots sont libérés chaque année en 3 mois pour garantir le début de la campagne de vaccination dès la fin septembre.



Encart n°10 – Pour en savoir plus sur l'AMM

La procédure d'enregistrement du médicament au sein de l'union européenne peut être de trois types : centralisée, de reconnaissance mutuelle et décentralisée. Dans tous les cas, ces procédures doivent être finalisées dans les 210 jours qui suivent la réception de la demande.

La procédure centralisée

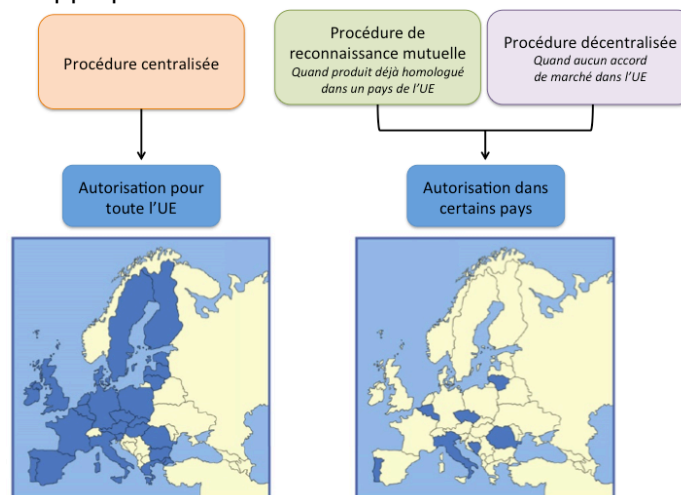
Cette procédure est coordonnée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (Ema). Le demandeur soumet un dossier à l'Ema, l'avis scientifique est rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). La décision administrative revient à la Commission européenne de Bruxelles après consultation officielle des États (Comité permanent). L'autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée de façon centralisée contraint l'ensemble des 25 États membres de l'Union européenne (plus la Norvège et l'Islande).

La procédure de reconnaissance mutuelle

Cette procédure permet la reconnaissance, par un ou plusieurs États membres, de l'AMM octroyée par un État membre. L'enregistrement se fait d'abord dans un seul État membre (État membre de référence) ; l'AMM est ensuite reconnue par un ou plusieurs autres États membres concernés. Si les positions entre l'État membre de référence qui a octroyé l'AMM et les États membres concernés divergent et mettent en cause la santé publique, un arbitrage peut être demandé par un État membre concerné. Une discussion par l'ensemble des membres du CHMP est menée à l'Ema, qui émet un avis scientifique pour la Commission européenne. Seule la Commission européenne prendra la décision réglementaire finale.

La procédure décentralisée

Un dossier de demande d'AMM est soumis par un laboratoire pharmaceutique pour un médicament pour lequel il n'existe pas d'AMM dans l'Union européenne. Un État membre (État membre de référence) émet un rapport avec proposition de résumé des caractéristiques du produit (RCP), notice et étiquetage. Ce rapport est commenté par les États membres dans lesquels le laboratoire pharmaceutique souhaite avoir une AMM. À l'issue de la procédure, les États membres peuvent accorder nationalement l'AMM. En cas de divergence de position entre les États membres, les mêmes prérogatives que pour la procédure de reconnaissance mutuelle en matière d'arbitrage s'appliquent.



(Source : Leroux-Roels et coll., Vaccine development – Understanding Modern Vaccines, Vol. 1 Issue 1)

3.4. Cas particulier des procédures d'urgence

La procédure d'autorisation d'un nouveau vaccin dans l'Union Européenne (UE) prend généralement un peu plus de 6 mois (210 jours – voir encart n°9 « Pour en savoir plus sur l'AMM »). Ce délai n'est pas acceptable dans le cas d'une pandémie. Par conséquent, de nombreux pays ont mis en place des procédures d'autorisation alternatives, permettant ainsi de diminuer ce délai et d'avoir un vaccin disponible plus rapidement.

Dans le cas des vaccins pandémiques au sein de l'UE, deux procédures peuvent être utilisées :

1/ Procédure appelée « mock-up » ou « vaccins prototype ». Elle consiste à adapter un vaccin précédemment conçu pour fabriquer un vaccin pandémique. Cette procédure permet donc de développer et autoriser un vaccin en amont d'une pandémie, à partir d'une souche virale très proche, potentiellement capable de générer une pandémie. Dans le cas de la pandémie de 2009, des données de qualité, d'efficacité et de tolérance de vaccins contre la grippe H5N1 avaient été évaluées entre 2005 et 2009, selon la procédure habituelle, hors de toute situation de pandémie. Une fois que la souche virale provoquant la pandémie a été identifiée (H1N1 ici), il suffisait de remplacer cette souche dans le vaccin prototype (« vaccin pré-pandémique » pour lequel l'approbation réglementaire a déjà été accordé) et demander l'autorisation en tant que «vaccin final» contre la pandémie. Le vaccin prototype est spécialement conçu pour imiter le vaccin final (mêmes modes de production, même composition, même mode d'administration) et les données issues de ce « vaccin prototype » peuvent, en outre, être utilisées pour prédire la sécurité et de l'efficacité du vaccin pandémique final. Une fois que la souche pandémique est introduite dans le vaccin pré-pandémique, toutes les nouvelles données produites (clinique, stabilité, efficacité) sont soumises aux autorités et mises à jour.

2/ Procédure d'urgence. Elle permet une approbation accélérée d'un nouveau vaccin mis au point après le début de la pandémie. L'autorisation de ces vaccins pandémiques est plus rapide que pour un vaccin normal, car les informations fournies par le laboratoire sont évaluées dans un délai accéléré (environ 70 jours, au lieu des 210 jours dans le cas classique). Contrairement à la procédure « mock-up », le dossier soumis pour ce vaccin est un dossier complet (mais le laboratoire peut fournir les données au fur et à mesure du développement du vaccin contrairement à la procédure classique où le laboratoire doit avoir collecté toutes les données avant de les transmettre).



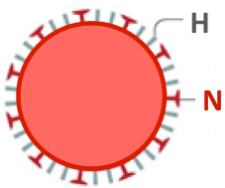
Les vaccins utilisés dans le cas de pandémies ont une approbation accélérée mais ils restent soumis à une régulation stricte pour assurer la sécurité et la qualité du vaccin (profils de sécurité et d'efficacité contrôlés en continu).



Encart n°11 – Pourquoi faut-il se faire vacciner tous les ans contre le virus de la grippe?

Le virus de la grippe est très variable : d'une année sur l'autre, il change d'habits et le système immunitaire ne le reconnaît plus! Et c'est une grande famille, qui infecte l'Homme, les oiseaux et d'autres animaux.

L'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N) sont les protéines de surface du virus reconnues par le système immunitaire. Il y a 16 hémagglutinines différentes (notées H1 à H16, mais les virus contagieux chez l'Homme ne contiennent que H1, H2 et H3 et 9 neuraminidases (notées N1 à 9, mais seulement N1 ou N2 pour les virus infectant l'Homme). On nomme les différents virus par leurs protéines H et N : H1N1 (homme), H2N3 (homme), H5N1 (oiseaux et porc)...



Hémagglutinine : l'hémagglutinine assure la fixation du virus aux cellules sensibles => *Les anticorps dirigés contre l'hémagglutinine empêchent l'infection (ce sont donc des anticorps protecteurs).*

Neuraminidase : La neuraminidase permet le détachement des particules virales qui bourgeonnent => *Les anticorps dirigés contre la neuraminidase limitent la diffusion virale, atténuant ainsi la sévérité de l'infection grippale.*

Il y a plusieurs niveaux de variabilité, appelés dérives et cassures :

- **Les dérives** sont dues à des mutations qui entraînent de petites différences d'une année sur l'autre. Ces modifications s'accumulent, ce qui impose le changement de souches vaccinales ; elles sont à l'origine d'épidémies saisonnières.
- **Les cassures** sont dues à de grosses modifications génétiques (recombinaisons génétiques). Elles surviennent brutalement, et donnent naissance à des virus nouveaux, qui expriment des protéines antigéniques, totalement différentes du virus dont elles dérivent. Ces modifications surviennent brutalement, à plus de 10 ans d'intervalle et provoquent des pandémies.

Par des études rétrospectives, on a pu déterminer les espèces virales qui sont apparues successivement : H1N1 : de 1918 à 1957 et réapparu depuis 1977 / H2N2 : de 1957 à 1968 / H3N2 : de 1968 à nos jours.

La surveillance mondiale de la grippe est coordonnée par l'OMS : 118 postes dans 81 pays analysent les virus circulant tout au long de l'année pour détecter les variants au fur et à mesure de leur apparition. L'OMS édite en février pour l'hémisphère Nord et en septembre pour l'hémisphère Sud la composition du vaccin, actualisée chaque année en fonction des souches qui ont circulé majoritairement durant l'hiver précédent et qui sont les plus susceptibles d'être présentes lors de l'hiver suivant.

L'OMS fournit les souches de référence à partir desquelles les stocks vaccinaux seront constitués. Ces stocks sont régulièrement testés, et la mise en fabrication de vaccin se fait selon le même protocole pour tous les fabricants : pour chaque type de virus grippal inclus dans le vaccin, le virus vaccinal est obtenu par réassortiment entre une souche « mère » atténuée et la souche apportant les gènes codant pour les H et N spécifiques de chaque recommandation annuelle (voir figure page 30). Après sa préparation, il faut tester le virus hybride pour vérifier qu'il produit bien les protéines H et N des souches annuelles avant de lancer la fabrication. Le vaccin nouveau, ainsi préparé à partir du vaccin précédent, peut être prêt en 6 mois. Suivant les années, le vaccin est donc plus ou moins efficace en fonction des mutations ayant eu lieu entre février et octobre.

3.5. L'industrie du vaccin

Seuls 5 laboratoires pharmaceutiques se partagent 80 % du marché mondial des vaccins, à savoir : Sanofi-Pasteur, Glaxo-Smith-Kline, Merck, Pfizer et Novartis.

Aucune start-up n'a jusqu'à présent émergé à partir du concept d'un vaccin ...

Pourquoi une telle concentration ?

Ceci est lié à la spécificité de production des vaccins : il s'agit d'une activité de très haute technologie, nécessitant un savoir-faire pointu, des équipements sophistiqués et des investissements considérables par rapport à ceux des médicaments classiques. Le temps de mise sur le marché des vaccins est aussi plus long que celui des médicaments classiques (multiplicité des contrôles d'efficacité et de sécurité).

Tout ceci fait que seuls quelques « gros » laboratoires pharmaceutiques ont les moyens techniques et financiers pour pouvoir produire des vaccins...

Pour plus d'informations, consulter le dossier :

<http://leem.org/quel-est-poids-de-l-industrie-du-vaccin>