

# FABRICATION DES VACCINS

**Professeur Daniel Floret**

Université Claude Bernard Lyon1

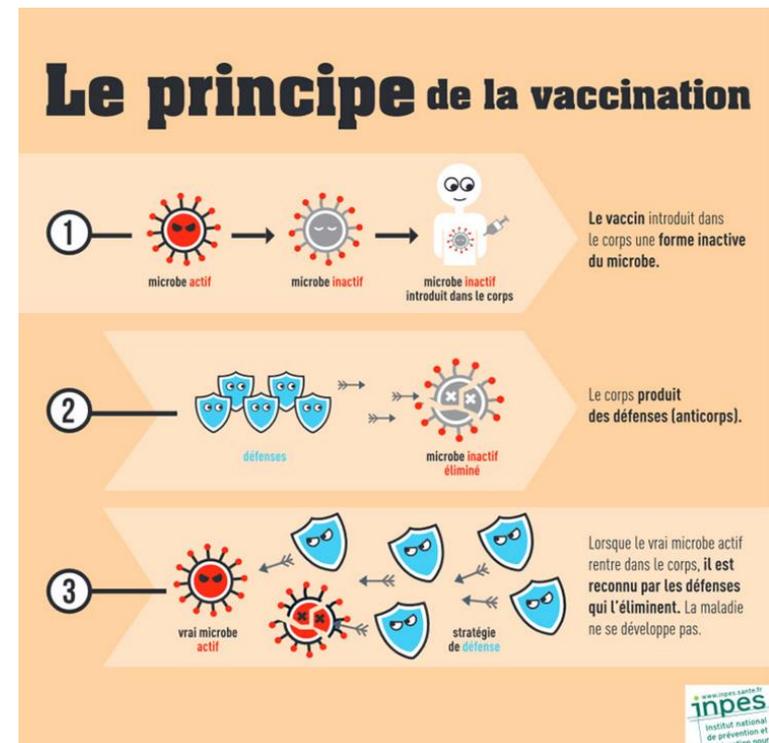
*Décembre 2020*

# Conflits d'intérêt

- Président du CTV de 2007 à 2016 et membre du GTV jusqu'au 14 mars 2016
- Vice président de la Commission Technique des vaccinations HAS. DPI consultables sur <https://dpi-declaration.sante.gouv.fr/dpi-webapp/app/declaration/accueil>
- Président du Groupe d'Étude en Préventologie (structure d'expertise de MesVaccins.net)
- Pas de conflit d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique

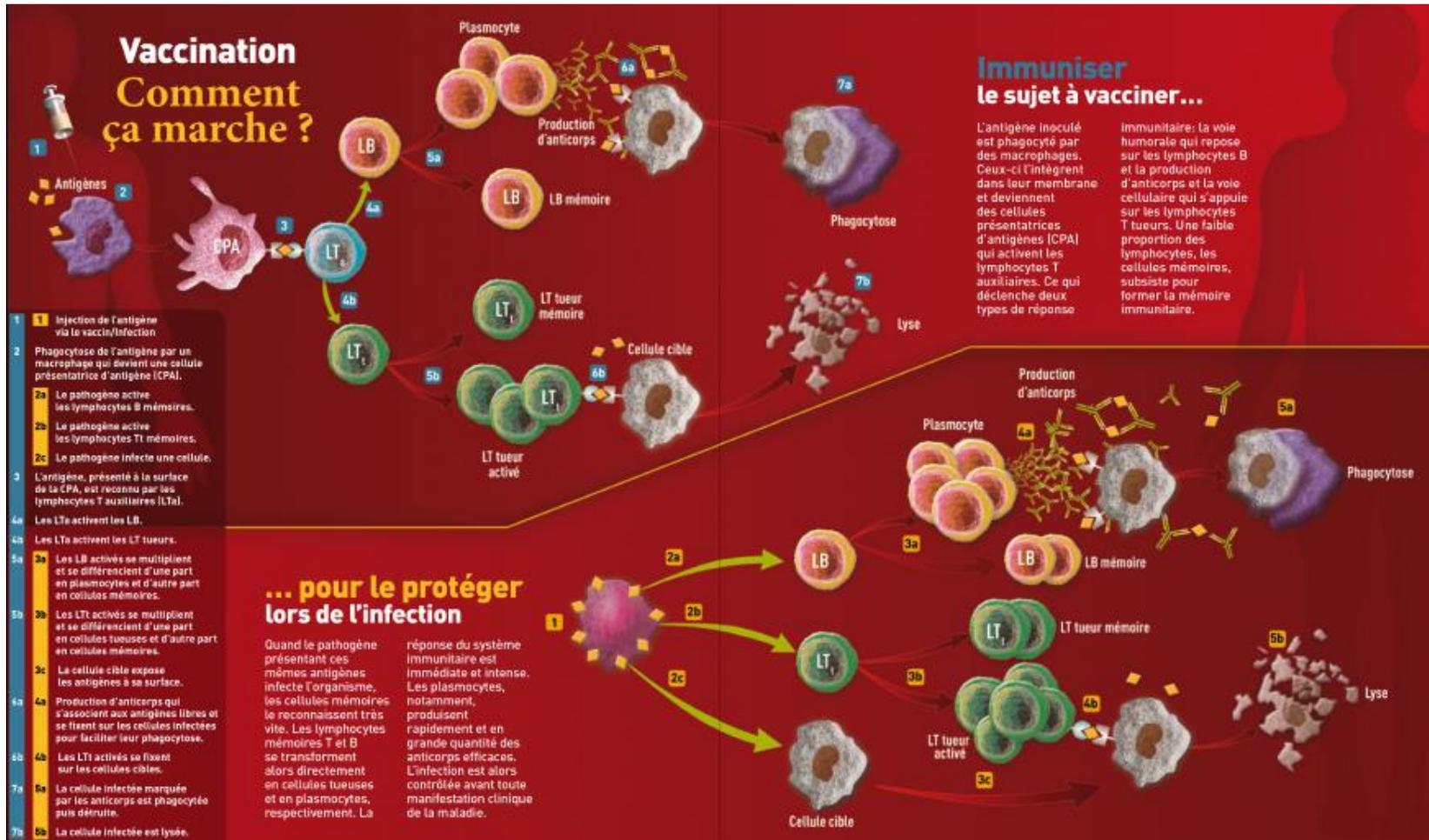
# Comment fonctionne un vaccin?

- Les maladies infectieuses activent le système immunitaire permettant la mise en place de mécanismes de défense qui peuvent être gardés en mémoire pour une protection au long cours
- La vaccination a pour objectif de reproduire les mêmes phénomènes, sans la maladie
- La première étape consiste à identifier les composants du germe (= les antigènes) qui activent le système immunitaire (pour certains vaccins on utilise le germe entier qui a été soit tué, soit rendu inoffensif)



# Réponse immune aux vaccins

- 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
- 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



<http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination>

# Classification des vaccins

- Vaccins vivants atténués
- Vaccins inactivés
  - Vaccins germe entier
  - Vaccins sous unitaires
    - Anatoxines
    - Vaccins sous unitaires protéiques
    - Pseudo particules virales
  - Vaccins polysaccharidiques
    - Non conjugués
    - Conjugués

# Classification des vaccins : vaccins vivants atténués

- Procurent une réponse immune proche de celle générée par la maladie :
  - Efficacité
  - Durée de protection longue
  - Nécessité d'un nombre limité d'injections
- Risque d'effets indésirables infectieux :
  - Chez les patients immunodéprimés
  - Chez les femmes enceintes (risque théorique)

# Modalités de l'atténuation

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

# Vaccins tués : à germe entiers

- Inactivation par voie physique ou chimique (formalin, formaldéhyde...)
- Vaccin coquelucheux germe entier, vaccin polio injectable, Hépatite A, Rage, Encéphalite à tiques, encéphalite japonaise, vaccin grippal inactivé
- Pas de risque infectieux
- Bonne immunogénicité mais nécessitent des injections répétées et des rappels
- Réactogénicité, essentiellement locale (vaccin coquelucheux germe entier)

# Vaccins tués : vaccins sous unitaires

- Utilisent la fraction du pathogène identifiée comme responsable de la réponse immune
- L'antigène purifié est préparé soit par extraction soit par génie génétique
- Bien tolérés
- Nécessitent habituellement l'adjonction d'un adjuvant
- Comportent :
  - Les anatoxines
  - Les pseudo-particules virales

# Anatoxines

- Quelques bactéries (*Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*) produisent des toxines puissantes, responsables de la maladie. Les patients guéris de la maladie ont des anticorps dirigés contre la toxine
- La formaline (formol) inactive la toxine donnant naissance à une anatoxine, inoffensive mais immunogène
- Vaccins Diphtérie (1923) et Tétanos (1926)

# Vaccins protéiques sous unitaires

- Obtenus par extraction :
  - Vaccin coquelucheux acellulaire antigènes purifiés : Toxine pertussique, Pertactine, FHA, Fimbriae - améliore la tolérance
  - Choléra
- Obtenus par recombinaison génétique :
  - Hépatite B : les particules de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg) sont immunogènes et non infectieuses. Premier vaccin. Emergence du SIDA : les produits venant du sang humain sont potentiellement dangereux. Clonage du gène codant pour l'HBsAg chez la levure : premier vaccin recombinant (1986)
  - Vaccin MenB

# Vaccins polysaccharidiques

- La capsule polysaccharidique de quelques bactéries est immunogène : développement du vaccin méningococcique A, C (Gotschlich 1970-1980), pneumococcique (Austrian 1977), première génération du vaccin Hib vaccine (1985)
- Avery et Goebel (1929) : l'immunogénicité du vaccin capsulaire polysaccharidique est augmentée si l'antigène capsulaire est lié à une protéine porteuse - conjugaison

# Vaccins à acide nucléique

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

## En résumé : vaccins vivants atténués

| Pathogènes humains atténués  | Pathogènes animaux proches de pathogènes humains |     | Vaccins recombinants | Vaccins à vecteur viral  |
|--|--|-----|----------------------|--|
| OPV,<br>Rougeole,<br>Oreillons,<br>Rubéole,<br>Varicelle,<br>Fièvre jaune,<br>Zona | Variole,<br>Rotavirus                            | BCG | Rotavirus,<br>Grippe | <u>Réplicatifs :</u><br>Dengue,<br>Ebola VSV<br><u>Non réplicatifs :</u><br>Ebola ADV,<br>COVID-19 ADV |

# Vaccins tués

| Germe entier   | Sous unitaires  | Polysaccharides   | Vaccins à Acide Nucléique  |
|--|---|---|--|
| Coqueluche germe entier, IPV,<br>Hépatite A,<br>Rage,<br>Encéphalite à tiques,<br>Encéphalite japonaise,<br>Grippe | <u>Anatoxines</u><br>Diphtérie, Tétanos   | <u>Non conjugués</u><br>MenA + C,<br>Typhoïde,<br>Pneumovax<br><u>Conjugués</u><br>MenC/<br>MenACYW<br>Vaccin Pneumococcique conjugué | COVID-19 DNA candidats vaccins<br>COVID-19 RNA candidats vaccins |
|  | <u>Proteiques</u><br>Extraction :<br>Coqueluche acellulaire, Choléra<br>Recombinant :<br>HB, MenB, COVID-19 |   |  |
|  | <u>VLP</u><br>HPV   |   |  |

# Composition des vaccins : l'antigène

- Produit actif du vaccin, à l'origine de la réaction immune - vivant ou inactivé
- Certains vaccins ne comportent qu'un seul antigène : **vaccins monovalents**. Exemple : vaccin contre l'hépatite B (Ag HBs) ou vaccin méningococcique C
- Certains vaccins contiennent plusieurs antigènes mais ne protègent que contre une seule maladie : **vaccins multivalents**. Exemples : vaccin Prevenar13 contient 13 sérotypes de pneumocoques. Vaccin grippal inactivé tétravalent (souche A(H1N1), A(H3N2) et 2 souches B). Vaccin méningococcique tétravalent ACYW
- Certains vaccins contiennent plusieurs antigènes et protègent contre plusieurs maladies : **vaccins combinés**. Exemple : vaccins hexavalents DTCaPHibHB, vaccins pentavalents DTCaPHib, vaccins quadrivalents DTCaP, vaccin trivalent dTP

# Les additifs aux vaccins : les adjuvants

- Les adjuvants sont des produits ajoutés aux vaccins pour renforcer leur efficacité
- Depuis les années 1920 des adjuvants ont été ajoutés dans les vaccins de manière empirique pour augmenter l'amplitude et la durabilité de la réponse vaccinale (anticorps) et/ou la protection
- Les sels d'aluminium ont été et sont encore essentiellement utilisés
- Leur mécanisme d'action est de connaissance récente

# La plupart des vaccins contient un adjuvant sauf...

- Tous les vaccins vivants
- Les vaccins contre la grippe saisonnière
- Les vaccins quadrivalents méningococciques conjugués A,C,Y,W
- Le vaccin pneumococcique 23 valent (Pneumovax)
- Le vaccin DTP (plus disponible) n'avait pas d'adjuvant

# Pourquoi certains vaccins ont besoin d'adjuvants et d'autres pas ?

- Les agents infectieux possèdent des molécules propres (PAMP) qui sont repérées par des récepteurs (PRR) des cellules du système immunitaire (CPA)
- Ces molécules sont altérées lors des procédures d'inactivation alors qu'elles restent d'intactes dans les vaccins vivants atténués
- Les adjuvants activent directement les PRR et compensent l'absence des PAMP dans les vaccins inactivés sous unitaires

# Les raisons immunologiques d'ajouter un adjuvant

- Accroître la réponse immune en population générale
- Permettre une réponse chez les personnes ayant un système immunitaire altéré (personnes âgées, immunodéprimés)
- Réduire la quantité d'antigène nécessaire (ex pandémie grippale) et le nombre d'injections

# Les additifs des vaccins

- Certains sont ajoutés aux vaccins pour permettre leur conservation, ou augmenter leur stabilité :
  - Conservateurs thiomersal (ethyl mercure)
  - Stabilisants : albumine, gélatine, sucres, acides aminés
- Produits considérés comme inactifs et dénués d'effets secondaires
- Mais polémiques pour certains

# Résidus de fabrication

- Présents à l'état de traces
- Produits utilisés pour inactiver les bactéries/ toxines : formaldéhyde (formol)
- Des antibiotiques (aminosides) ajoutés aux milieux de culture des virus
- Certains virus vaccinaux sont cultivés sur œuf (grippe, fièvre jaune). Ces vaccins contiennent des résidus de protéines de l'œuf
- Ces résidus peuvent être responsables de réactions allergiques

# Fabrication et contrôle des vaccins

- Vaccin : produit complexe qui n'est pas défini chimiquement en raison de la nature biologique du matériel
- Diverses étapes :
  - Préparation de l'antigène : culture, purification, inactivation
  - Adjonction : adjuvants, stabilisants, conservateurs
  - Conditionnement
  - Acheminement
- Des contrôles interviennent à chaque étape, assurés par les autorités sanitaires (ANSM) : [autorisation de libération des lots](#)
- Le contrôle porte sur l'activité, les caractéristiques physico-chimiques, la stabilité, la toxicité spécifique, la sécurité microbiologique

# Les conséquences

- Le vaccin est le produit médicamenteux le plus contrôlé
- Mais :
  - Cycle de production long (plusieurs mois pour un lot)
  - Exposition aux risques de rupture d'approvisionnement : rejet de lot, accidents de production, modification de la demande (industries mondialisées)

# Conservation des vaccins, péremption

- Les vaccins doivent être conservés à une température entre +2 et +8°C
- La chaîne du froid doit être maintenue du conditionnement à l'utilisation
- Certains vaccins doivent être conservés congelés (vaccins ARN)
- Une rupture de la chaîne du froid est susceptible d'altérer gravement l'efficacité du produit dans des délais variables selon le type du vaccin, les vaccins vivants atténués étant les plus sensibles
- La durée de validité du vaccin est précisée sur l'emballage de chaque vaccin. Elle est déterminée par la durée maximale pour laquelle il a été établi que le vaccin gardait sa pleine efficacité

# Développement des vaccins : l'AMM

- Dans la plupart des cas les vaccins sont développés par l'industrie pharmaceutique
  - Qui achète des brevets de candidats vaccins issus de la recherche académique
  - Met en place des essais cliniques en 3 phases (phase I : sécurité et relation dose/réponse, phase II : immunogénicité, tolérance, schéma vaccinal et interactions sur un nombre limité de personnes et phase III : efficacité vaccinale et tolérance sur un grand nombre de personnes)
- Le dossier du vaccin est soumis pour analyse en Europe, à l'Agence européenne du médicament (EMA) qui regroupe toutes les agences nationales des Etats membres de l'Union Européenne (dont l'ANSM)
- Les experts de l'EMA examinent les données et recommandent l'octroi (ou non) d'une autorisation de mise sur le marché qui est donnée par la Commission Européenne. Cette décision s'applique à tous les Etats membres

# Après l'AMM

- Nécessité d'assurer un suivi lors de l'utilisation en vie réelle
- Études dites de phase 4 portant sur une grande population :
  - Effectiveness
  - Impact de la vaccination sur l'incidence de la maladie
  - Effets indésirables rares
- Suivi de pharmacovigilance :
  - Plan de gestion des risques obligatoire pour tout produit nouveau : EMA, déclinaison par état possible
  - Retour à l'EMA des EI collectés par la firme : édition des PSURS