

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

**Ministère De L'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique**

**Université Mouloud Mammeri –Tizi Ouzou**

**Faculté des Sciences Biologiques et des sciences Agronomiques**

**Département de Biochimie – Microbiologie**



## **Mémoire de fin d'études**

**En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en  
Biotechnologie.**

**Spécialité : Biotechnologie Microbienne.**

**THEME :**

# **Les technologies vaccinales : évolution et comparaisons**

**Réalisé par :**

**M<sup>elle</sup> Leticia RABHI**

**§**

**M<sup>elle</sup> Lynda RAMDANI**

**Examiné par :**

**Grade**

**lieu d'exercice**

**Président : M<sup>f</sup> YEZID.H**

**MCA**

**UMMTO**

**Promoteur : M<sup>f</sup> SMAIL.R**

**MAA**

**UMMTO**

**Examineur : M<sup>f</sup> HADJ KADDOUR.K**

**MCB**

**UMMTO**

**Année : 2022.**

# *Remerciements*

## Remerciements

*Nous tenons à remercier le bon DIEU le tout puissant, de nous avoir donné la force, le courage et la volonté pour accomplir ce travail.*

*Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à notre promoteur  
M'SMAIL R., Maitre Assistant classe A.*

*Nous remercions vivement M' YEZID H., Maitre de Conférence classe A et M'  
HADJ KADDOUR K., Maitre de Conférence classe B Pour avoir accepté  
d'examiner notre travail.*

*Nous tenons également à adresser nos sincères remerciements à tous les  
enseignants qu'on a eu durant notre parcours universitaire.*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail*

*A mes parents ;*

*A mon frère AKCEL ;*

*A mes amis CELIA ; LISA et SLIMENE ;*

*A ma collègue LYNDA et sa famille.*

***LITICIA.***

*Je dédie ce travail*

*A mes parents ;*

*A mes frères AMINE, ANIS et NAZIM.*

*A mes grands-parents ;*

*A mes amies MELISSA, FOUZIA et SONIA ;*

*A ma collègue LITICIA et sa famille.*

**LYNDA.**

# **Sommaire**

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>12</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>14</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>16</b>
<b>Chapitre I : Les vaccins.....</b>	<b>19</b>
<b>I. Les vaccins .....</b>	<b>20</b>
<b>1. Définition.....</b>	<b>20</b>
<b>2. Historique.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Types de vaccins .....</b>	<b>22</b>
3.1. Vaccins conventionnels .....	23
3.1.1. Vaccins à agent infectieux vivant atténué.....	23
3.1.1.1. Procédés d'atténuation de l'agent infectieux.....	23
3.1.1.2. Avantages et inconvénients .....	23
3.1.2. Vaccins à agent infectieux entier tué ou inactivé.....	24
3.1.2.1. Procédés d'inactivation .....	24
3.1.2.2. Avantages et inconvénients .....	24
3.2. Vaccins non conventionnels.....	25
3.2.1. Vaccins à protéine ou peptide .....	25
3.2.2. Vaccins à ADN .....	25
3.2.3. Vaccins à ARNm .....	26
3.2.4. Vaccins recombinant.....	28
3.2.5. Vaccins à particules pseudo virales (VLP) .....	28
3.2.6. Vaccins à plasmide codant pour VLP .....	29
3.2.7. Vaccins à base de cellules .....	29
<b>II. Les adjuvants .....</b>	<b>31</b>
<b>1. Définition.....</b>	<b>31</b>
<b>2. Historique.....</b>	<b>31</b>
<b>3. Modes d'action des adjuvants .....</b>	<b>33</b>
<b>4. Types d'adjuvants .....</b>	<b>33</b>
4.1. Les sels d'aluminium .....	33
4.2. Les huiles .....	34
<b>Chapitre II : Rappel clinique des infections.....</b>	<b>36</b>

<b>Chapitre III : Processus de développement d'un vaccin.....</b>	<b>47</b>
<b>1. Phase d'exploration .....</b>	<b>48</b>
<b>1.1. Etapes de fabrication d'un vaccin.....</b>	<b>48</b>
1.1.1. Production de la substance active (antigène).....	48
1.1.2 Production pharmaceutique .....	49
<b>2. Phase préclinique .....</b>	<b>49</b>
2.1. Etudes cliniques chez l'humain.....	49
2.2. La sécurité vaccinale avant homologation .....	49
2.3. L'homologation du vaccin .....	49
2.4. La sécurité post-homologation (post-commercialisation).....	50
<b>Chapitre IV : Effets indésirables des vaccins.....</b>	<b>51</b>
<b>I. Effets indésirables des vaccins .....</b>	<b>52</b>
<b>1. Effets indésirables liés à l'antigène.....</b>	<b>52</b>
1.1. Cas de vaccins vivants atténués .....	52
1.2. Cas de vaccins inactivés.....	54
1.3. Effets indésirables non spécifiques : dus à d'autres composants que l'antigène .....	55
<b>Chapitre V : La recherche en vaccinologie .....</b>	<b>58</b>
<b>I. La recherche en vaccinologie .....</b>	<b>59</b>
<b>1. Comparaison de certains vaccins du Covid-19.....</b>	<b>60</b>
1.1. Le vaccin de COMIRNATY (Pfizer/BioNTech) .....	60
1.2. Le vaccin de SPIKEVAX (ModeRNA) .....	61
1.3. Le vaccin de Sputnik V .....	61
1.4. Le vaccin de VAXZEVRIA (AstraZenica).....	61
1.5. Le vaccin de Janssen Johnson et Johnson .....	62
1.6. Le vaccin de NUVAXOVID .....	62
1.7. Le vaccin de Sinopharm.....	63
1.8. Le vaccin de Sinovac-CoronaVac.....	63
<b>Conclusion .....</b>	<b>64</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>66</b>
<b>Sites web.....</b>	<b>71</b>

# Liste des abréviations

### Liste des abréviations :

- **AAV** : Adéno-Associés Virus.
- **Ac** : Anticorps.
- **Ad** : Adénovirus.
- **ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique.
- **Ag** : Antigène.
- **BCG** : Bacille de Calmette et Guérin.
- **ECP**: Effet Cyto-Pathogène.
- **FDA**: Food and Drug Administration.
- **HPV**: Human papillomavirus.
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé.
- **VLP**: Virus like particle.
- **VPO**: Vaccin Polio Oral.
- **RRO** : Rougeole-Rubéole-Oreillons.
- **DTP** : Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite
- **TMV** : Virus de la Mosaïque du Tabac.
- **VHB** : Virus de l'Hépatite B.
- **CTL** : Lymphocytes T Cytotoxiques.
- **CFA** : Adjuvant Complet de Freund.
- **VIH** : Virus d'Immunodéficience Humaine.
- **PPAV** : poliomyélite paralytique associée au vaccin.
- **SAGE** : Serial Analysis of Gene Expression.
- **INSP** : Institut National de Santé Publique.

# Liste des figures

**Liste des figures :**

**Figure 1.** Principes de l'électroporation (à gauche) et de la biolistique (à droite).....26

**Figure 2.** Schéma illustrant le principe d'un vaccin à ARNm : exemple du vaccin contre le virus de la Covid-19 le Sars-Cov-2.....27

**Figure 3.** Comparaison de certains des vaccins Covid-19.....64

# Liste des tableaux

**Liste des tableaux :**

**Tableau 1 :** Rappel clinique sur les maladies et l'année de développement des différents vaccins.....36

**Tableau 2 :** Les étapes de pré-homologation d'un vaccin.....50

# **Introduction**

### Introduction :

Deux cent ans après la découverte du vaccin antivariolique, la vaccination reste un pilier de la médecine préventive. C'est le moyen le plus efficace et le moins coûteux de se protéger contre plusieurs maladies infectieuses et certains types de cancers. Partie d'une observation empirique d'immunité croisée entre deux maladies : la vaccine et la variole, la vaccination est devenue une science à part, débutant par l'isolement de l'agent pathogène, sa culture, son atténuation ou son inactivation pour fabriquer un vaccin.

La vaccination est l'une des découvertes les plus importantes de la médecine, admise qu'en dehors de l'eau potable, rien n'a eu un effet aussi important sur la réduction de la mortalité et sur la croissance démographique que cette dernière (**Plotkin, 2014**). Elle permet de sauver deux millions de vies chaque année dans le monde (**INSERM, 2022**). Elle a deux objectifs complémentaires, elle procure une protection individuelle lors de la rencontre avec l'agent pathogène et assure un bénéfice collectif en limitant la circulation et la transmission de ces agents.

En outre, la vaccination offre d'autres avantages tels que d'économiser les frais médicaux et la baisse de l'absentéisme dans les lieux de travail causée par la maladie. Ces économies permettent d'améliorer la vie, de renforcer la croissance économique et de réduire la pauvreté (**Bloom, 2015**).

En Algérie, le programme de vaccination comprend la vaccination contre la Diphtérie, le Tétanos, la Poliomyélite, la Coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), l'Hépatite B, les infections à Pneumocoques, la Rougeole, la Rubéole et syndrome de Rubéole congénitale, les Oreillons (**kheddache, 2021**).

Récemment, de nombreuses recherches ont permis de mettre sur le marché de nouveaux vaccins ou d'améliorer certains vaccins déjà existants afin de renforcer la lutte contre des maladies souvent graves comme les cancers (vaccins contre le virus de l'hépatite B, vaccin contre le papillomavirus humain).

Pour les vaccins nouvellement introduits, il existe un système de vaccinovigilance pour la surveillance des effets indésirables et aussi plusieurs études pour vérifier l'impact de ces vaccins contre les maladies cibles (**Beytout et al., 2001**) ; (**Denis et ploy, 2009**).

L'objectif de notre travail est d'évoquer l'existant en matière des stratégies vaccinales, leurs évolutions et comparaisons, en rappelant l'histoire de la vaccination et en citant les types de vaccins existants, ainsi que les processus de leurs développements, mais aussi, l'impact des vaccins apparus récemment et les recherches en cours concernant quelques vaccins, très attendus étant très important pour l'humanité.

# **Chapitre I : Les vaccins**

## I. Les vaccins :

### 1. Définition :

Un vaccin est un produit pharmaceutique destiné à procurer à l'organisme auquel il est administré une immunité contre une maladie infectieuse donnée. Il est composé d'une substance biologique (agent infectieux entier vivant atténué ou tué, ou particules de l'agent infectieux comme les protéines ou/et les acides nucléiques) mise en solution en présence de produits chimiques divers notamment des métaux à l'état ionique (sels) et/ou des huiles ; la substance biologique constitue l'antigène et les matières minérales et/ou les huiles constituent l'adjuvant.

### 2. Historique :

Dès l'antiquité, les gens ont remarqué que les personnes déjà atteintes d'une maladie infectieuse ne tombaient pas malades à nouveau, au deuxième contact avec la même maladie.

A titre d'exemple, jusqu'au 18ème siècle, la variole, une maladie virale appelée aussi la petite vérole ou la mort rouge, a fait des ravages, et causait la mort d'une personne atteinte sur trois, les autres devenaient aveugles et gardaient des cicatrices à vie.

Pour lutter contre cette pandémie, au cours du 15ème siècle, en Chine, on pratiquait un protocole, appelé : « variolisation », qui consiste à introduire, par divers procédés, des croûtes sèches ou du pus, provenant des lésions causées par la variole chez des personnes saines ou ayant une forme légère de la maladie, dans le corps de personnes saines dans le but de déclencher une forme légère de cette maladie et les en prémunir.

À la fin du 18ème siècle, Edward Jenner, un médecin de campagne anglais, a fait une découverte très importante : il remarqua que lorsque la variole frappe un village, certaines personnes sont comme immunisées. Et il s'agit toujours des fermières qui traient le lait des vaches atteintes d'une maladie qui ressemble très fortement à la variole. Jenner, en inoculant du pus, issu d'une patiente atteinte de la variole de la vache, à une personne saine, cette dernière n'est pas infectée par la variole humaine quoiqu'il fasse. Edward Jenner publie ses résultats et nomme son procédé «vaccine » qui est dérivé du mot latin Vacca (vache). Jenner est aujourd'hui considéré comme le fondateur de la vaccinologie (**Baxby, 1999**).

Pendant la seconde moitié du 19ème siècle, Louis Pasteur réussit à cultiver la bactérie causant le cholera chez les poulets. Un jour il retrouva dans son laboratoire de vieilles

cultures de cette bactérie et décida de les administrer à des poulets. Ces volailles ainsi traitées ne tombèrent pas malades de choléra même en les infectant sciemment avec des germes vivants et virulents. Louis Pasteur conclut que la poule a été vaccinée (**Pasteur, 1880**), reprenant le nom « vaccine » issu des découvertes d'Edward Jenner un siècle auparavant.

Louis Pasteur poursuit ses travaux sur la maladie du charbon qui décimait des troupeaux entiers d'ovins et de bovins. Il orienta ensuite ses recherches sur les maladies touchant les animaux et les humains à la fois. Après avoir isolé et traité le virus de la rage, il l'injecta à un lapin sur lequel il préleva ensuite un peu de moelle épinière qu'il injecta à 50 chiens et réussit ainsi à les immuniser. Le 6 juillet 1885, Louis Pasteur injecta son vaccin à un garçon de 9 ans mordu par un chien enragé, et lui sauva la vie (**Pasteur, 1885**).

Les Français Albert Calmette et Camille Guérin ont poursuivi l'œuvre de Louis Pasteur et ont mis au point le vaccin contre la tuberculose causée par une bactérie, isolée la toute première fois en 1882 par le médecin Allemand Robert Koch et qui porte aujourd'hui son nom : « bacille de Koch » (**Gradmann, 2011**).

À la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, il a été observé qu'une bactérie, après traitement chimique ou traitement à la chaleur, conservait son caractère immunogène, d'où une autre catégorie de vaccins a vu le jour. Ils sont dits : « vaccins à agent infectieux inactivé ». La composante antigénique de ces vaccins est l'agent infectieux entier mais inactivé ou tué.

Par ailleurs, plusieurs bactéries causant des maladies comme les bacilles de la diphtérie et du tétanos ont été étudiées. Les scientifiques ont démontré que ce sont les toxines produites par ces bacilles qui rendent ces maladies (diphtéries et tétanos) redoutables. Ils ont alors développé un vaccin à base de toxines inactivées mais gardant leurs propriétés antigéniques. C'est à cette période également qu'Alexander Glennie et Gaston Ramon découvrirent l'effet adjuvant de certaines substances comme les sels d'aluminium qui augmentent l'efficacité et la sécurité du vaccin en boostant la production d'anticorps par l'organisme traité.

À partir de cette époque-là, les découvertes des vaccins se succédèrent : Fabrication du vaccin contre la fièvre jaune en 1930, la mise au point du premier vaccin antigrippal par l'américain Jonas Salk quinze ans plus tard (1945) ainsi que le vaccin contre la poliomyélite 10 ans après (1955).

Les vaccins à plusieurs valences virent le jour entre les années 50 et les années 60. Ces derniers offrent une protection combinée contre plusieurs maladies ou germes à la fois. C'est

le cas du vaccin trivalent diphtérie-tétanos-poliomyélite (DTP) et le vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons (RRO).

Après les années 60, la vaccination continue sa progression soutenue par les avancées en matière de la culture cellulaire, des biotechnologies et du génie génétique. Plusieurs vaccins « modernes » firent leur apparition dont le vaccin contre l'hépatite B, développé au début des années 80 en recourant aux techniques d'insertion de gène viral dans une cellule hôte (eucaryote ou procaryote) pour la production d'antigènes, ces principales composantes des vaccins. Les vaccins contre les pneumocoques, les méningocoques A et B, l'hémophilus influenza de type b, responsables d'infections tout aussi graves que les méningites, ont été mis au point.

En 2006 c'est le vaccin contre les infections à papillomavirus humain qui fit son apparition pour la toute première fois. Ce vaccin est utilisé dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus, de l'anus et des verrues génitales dues à des papillomavirus spécifiques.

De nos jours, les vaccins sont utilisés pour prévenir de nombreuses maladies infectieuses comme la rougeole, les oreillons, la varicelle, la rubéole, la fièvre jaune, la poliomyélite (vaccin oral), la tuberculose ou les gastroentérites à rotavirus, et tout récemment, la COVID-19, dont les vaccins mis au point ont battu le record de vitesse de fabrication. Les candidats vaccins de cette dernière maladie proposés par les firmes Moderna et Pfizer/BioNTech, ont été développés en seulement dix mois, temps écoulé entre la date du premier séquençage entier du génome du virus causal, le SARS-CoV-2, réalisé en Chine, et la première approbation de candidats vaccins aux Etats-Unis.

### **3. Types de vaccins :**

Depuis l'apparition de la vaccination, plusieurs types de vaccins ont été développés. Ils sont classés aujourd'hui en deux grands groupes : les vaccins conventionnels dits aussi vaccins classiques et les vaccins non conventionnels dits aussi vaccins modernes.

Dans les vaccins conventionnels la composante antigénique est l'agent infectieux en entier. Il peut être vivant mais atténué (sa virulence amoindrie) comme il peut être tué. Ces vaccins peuvent être avec ou sans adjuvant.

Dans les vaccins modernes la composante antigénique est une partie de l'agent infectieux. Il peut s'agir de ses structures, de ses protéines, de son génome (ADN ou ARN), de peptides

ou d'ARN messager de synthèse à partir de séquences de son génome.

### **3.1. Vaccins conventionnels :**

Le terme conventionnel regroupe les vaccins classiques qui contiennent l'agent pathogène en entier mais atténué ou inactivé.

#### **3.1.1. Vaccins à agent infectieux vivant atténué :**

Ce type de vaccin est le premier à être mis au point. L'antigène qui y est utilisé est l'agent infectieux (virus ou bactérie) en entier mais traité de sorte à ce qu'il perde son pouvoir pathogène mais sans toutefois perdre son pouvoir immunogène, c'est-à-dire sa capacité à faire réagir le système immunitaire de l'organisme et lui faire produire des anticorps (**Beytout et al., 2009 et Bertrand, 2009**).

Autrement dit, ce type de vaccin, induit une véritable infection sans manifestations pathologiques, génère une réponse immunitaire complète et efficace (cellulaire et humorale) et une protection durable et ce, le plus souvent, après une seule injection. Ce type de vaccins ne nécessite pas d'adjuvants.

##### **3.1.1.1. Procédés d'atténuation de l'agent infectieux :**

L'atténuation du pouvoir pathogène est obtenue par des mutations génétiques qu'on fait survenir, soit après inoculation plusieurs fois répétée de l'agent infectieux à des animaux vivants ou à des cultures de cellules d'autres espèces ou de la même espèce (espèce humaine) mais dans des conditions de température défavorables, soit par voie chimique.

Dans le cas de l'inoculation de l'agent infectieux à des cultures cellulaires, deux cas de figures sont actuellement possibles : Les cellules en culture sont soit d'une autre espèce (hétérospécifiques) que l'espèce humaine ou de la même espèce (homospécifique).

En culture cellulaire hétérospécifique, l'agent infectieux reste immunisant mais perd sa capacité à se multiplier chez l'espèce humaine. Ce procédé est le premier à être utilisé.

En culture cellulaire homospécifique, l'agent infectieux s'adapte au froid en le faisant se multiplier à une température inférieure à 37°C, ce qui le rend ensuite incapable de se multiplier chez l'être humain à 37°C.

##### **3.1.1.2. Avantages et inconvénients :**

Ce type de vaccins est contre indiqué chez la personne immunodéprimée à cause de la virulence potentielle de l'agent infectieux utilisé.

Lorsque l'agent infectieux utilisé comme antigène est un virus, bien qu'atténué, celui-ci continue à se multiplier.

Risque de reconversion à la forme virulente de l'agent infectieux utilisé comme antigène ; Lors des premières vaccinations contre la poliomyélite aux Etats-Unis, des cas de poliomyélite paralytique dus au vaccin ont été rapportés (**Pliaka et al., 2012**). Les conditions de conservation doivent être rigoureuses.

L'avantage de ce type de vaccins est d'induire des réponses immunitaires similaires à celles induites par l'agent infectieux vivant non atténué lors d'une contamination. Par conséquent une seule dose est suffisante pour protéger les personnes.

### **3.1.2. Vaccins à agent infectieux entier tué ou inactivé :**

La composante antigénique de ce type de vaccins est l'agent infectieux entier tué ou inactivé par la chaleur, les rayonnements ultraviolets ou des substances chimiques. Les vaccins à base de toxines inactivées (appelées aussi : « toxoïdes » ou « anatoxines ») font partie de cette catégorie de vaccins. Le tétanos et la diphtérie sont deux exemples de maladies infectieuses dont les symptômes sont dus à des toxines et dont les vaccins sont des anatoxines.

Des adjuvants et des agents de stabilisation et de conservation sont généralement ajoutés (**Bertrand, 2009**).

#### **3.1.2.1. Procédés d'inactivation :**

Cette inactivation se fait par blocage de certaines propriétés telles que l'infection virale ou la réplication par un traitement chimique, ultraviolets, UV ou à la chaleur, sans affecter la structure des protéines afin de conserver au mieux les conformations antigéniques (**Bertrand, 2009**), puis seront séparés du milieu de culture par une succession d'étapes de purification et de concentration, les principes actifs portant les antigènes sélectionnés font alors l'objet de l'étape de formulation, au cours de laquelle plusieurs principes actifs peuvent être mélangés. Des adjuvants de l'immunité et des agents de stabilisation et de conservation sont généralement ajoutés.

#### **3.1.2.2. Avantages et inconvénients :**

L'avantage de ce type de vaccins par rapport aux vaccins à agent infectieux vivant mais atténué, tient à leur innocuité.

Les vaccins de ce type sont associés à un pouvoir immunogène réduit. En effet, l'inactivation s'accompagne souvent d'une perte du pouvoir de réplication de l'agent infectieux une fois injecté, ce qui se traduit par une présentation antigénique très limitée et une exposition du système immunitaire à une quantité d'antigènes insuffisante pour l'induction d'une réponse immunitaire correcte. Pour y remédier des administrations répétées sont alors nécessaires en vue de l'obtention d'une protection satisfaisante (**Provost et al., 1986 ; Thomas et Magill., 1936**).

Le risque de réactions locales indésirables liées à la présence d'adjuvants n'est pas négligeable.

### **3.2. Vaccins non conventionnels :**

Dans ce type de vaccins, l'agent infectieux entier n'est plus utilisé comme composante antigénique. A sa place ce sont ses fragments résultant de son fractionnement qui sont utilisés. Ainsi, selon la nature chimique de la composante antigénique, on distingue des vaccins à protéine ou peptide, des vaccins à ADN et des vaccins à ARN.

#### **3.2.1. Vaccins à protéine ou peptide :**

Les peptides ou protéines utilisés comme antigènes dans ce type de vaccins, sont obtenus, soit par isolement et purification à partir de l'agent infectieux entier, soit par synthèse en utilisant une bactérie, une levure ou une cellule de mammifère, dans les génomes desquelles l'information génétique de ce peptide ou protéine est préalablement introduite.

Le premier vaccin de ce type à être mis au point est le vaccin anti hépatite B. Il est à base de la protéine de surface (HBsAg) du virus causal, obtenue par isolement et purification à partir de plasma de personnes infectées (**Hilleman et al., 1983**).

Les vaccins à peptide s'y prêtent bien au développement de vaccins tolérogènes permettant d'induire des tolérances immunitaires face à un antigène, pour la lutte contre les maladies allergiques comme l'asthme.

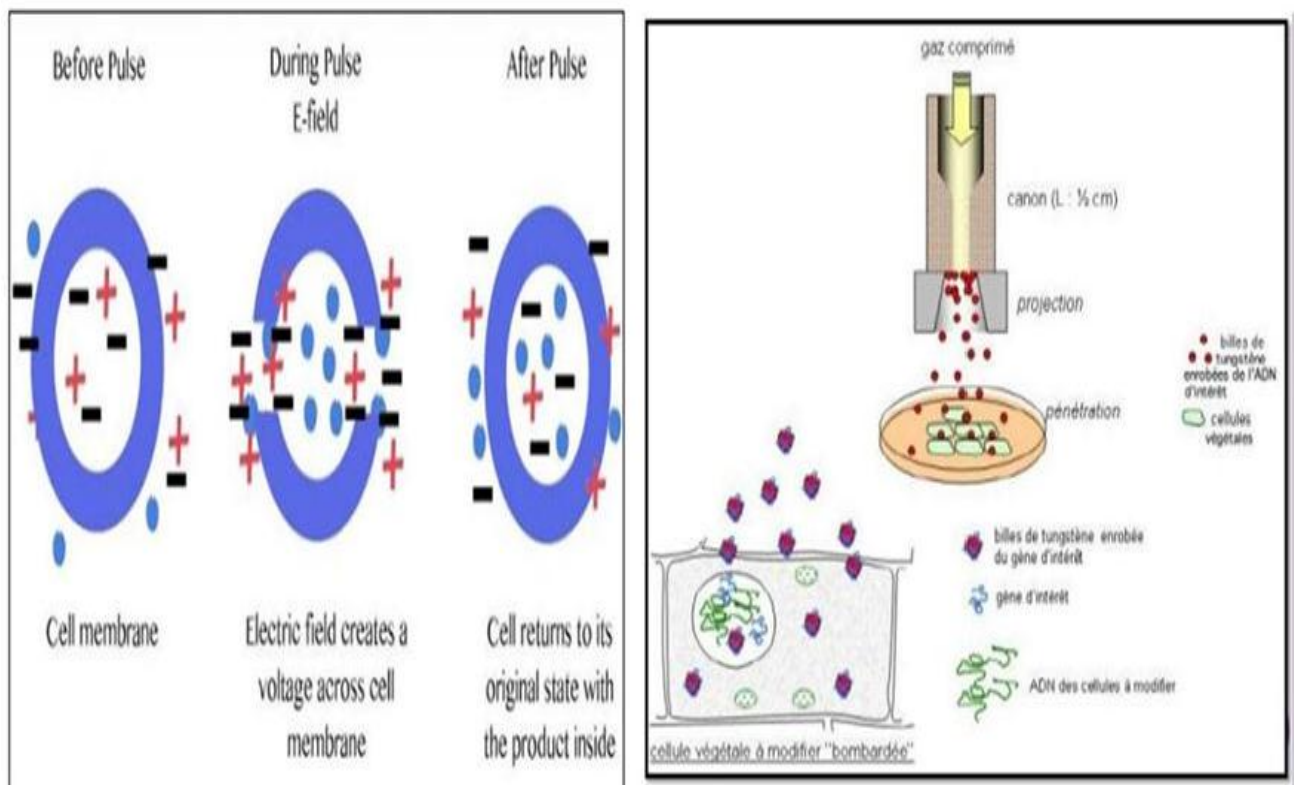
#### **3.2.2. Vaccins à ADN :**

Dans ce type de vaccins c'est un fragment de l'ADN de l'agent infectieux qui est utilisé, non pas comme antigène, puisque l'ADN n'a pas de pouvoir immunogène, mais comme vecteur d'une information génétique de l'agent infectieux qui sera traduite dans l'organisme, après injection intramusculaire ou intradermique, en protéine ou peptide immunogène.

Le fragment d'ADN de l'agent infectieux est inséré dans un plasmide à ADN bactérien parce que celui-ci peut se répliquer dans une bactérie mais pas dans une cellule humaine. Le plasmide à ADN généralement utilisé est isolé et purifié à partir d'une culture d'*Eschérichia coli*.

La substance des vaccins de ce type est donc composée d'un plasmide bactérien contenant un fragment d'ADN de l'agent infectieux. C'est cette substance qui est injectée. (Bertrand, 2009 ; Kusters, 2001).

Deux techniques sont utilisées pour l'insertion d'un fragment d'ADN dans un plasmide. L'une repose sur la perméabilité membranaire induite par l'application d'un choc électrique de part et d'autre des membranes et/ou des parois cellulaires, l'autre utilise le bombardement de cellules par un canon à ADN (Figure 1). La première est appelée : « Electroporation » ou « électroperméabilisation », la deuxième est appelée : « Biolistique ».



**Figure 1.** Principes de l'électroporation (à gauche) et de la biolistique (à droite) (Ferraro et al., 2011).

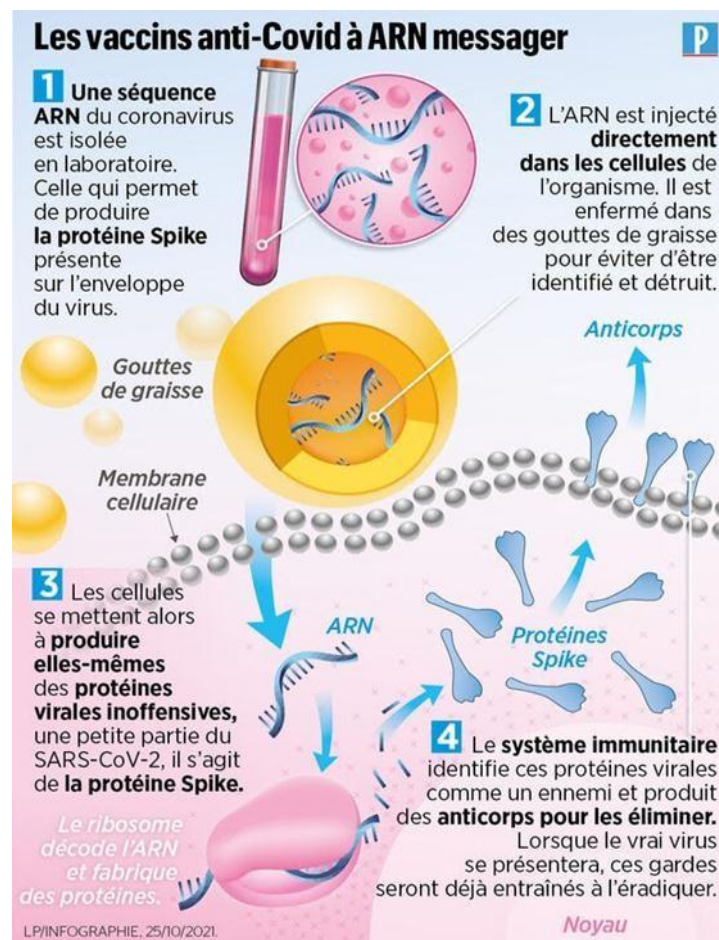
### 3.2.3. Vaccins à ARNm :

Comme pour les vaccins à ADN, dans ce type de vaccins, l'ARNm n'est pas utilisé comme antigène mais plutôt comme vecteur d'une information génétique de l'agent infectieux qui

sera traduite, une fois dans l'organisme, en protéine ou peptide immunogène (Figure 2).

L'ARN messager est introduit soit sous forme nu ou sous forme encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.

Comparés aux vaccins à ADN, les vaccins à ARNm, étant traduits dans le cytosol des cellules, le risque lié à la possibilité d'incorporation dans le génome de l'hôte est éliminé. Cependant, leur risque lié à la possibilité de déclenchement d'une réponse immunitaire excessive contre eux-mêmes (ce qui signifie l'accélération de leur dégradation et la réduction du taux de leur traduction en protéines ou peptides immunogènes) en se liant aux récepteurs TLR, notamment le TLR7, reste entier. Des possibilités de réduction de ce risque existent, il s'agit, en particulier, de l'introduction, dans l'ARN messager, de nucléotides modifiés, comme la pseudouridine (Luigi et al., 2010), la 5-méthylcytidine (Luigi et al., 2010), ou de nucléotides 2'-O-méthylés (exemple : la 2'-O-méthyladénosine) (Katalin, 2001) ; (Katalin et al., 2005) ; (Andreas et al., 2015) ; (Norbert and Drew., 2017).



**Figure 2.** Schéma illustrant le principe d'un vaccin à ARNm : exemple du vaccin contre le virus de la Covid-19 le Sars-Cov-2.

### **3.2.4. Vaccins recombinant :**

Les vaccins de ce type s'obtiennent en abritant une information génétique de l'agent infectieux dans le corps de virus ou de bactéries vivants atténués et rendus non répliatifs servant de vecteurs à cette information, qui la transféreront, après administration, dans les cellules de l'organisme où elle sera traduite en antigène.

Ces vaccins ont l'avantage d'induire des réponses immunitaires durables et de forte intensité contre les antigènes cibles mais aussi contre les virus et bactéries vecteurs eux-mêmes. Leur particularité réside l'efficacité de la pénétration du matériel génétique dans la cellule, qu'ils offrent.

Les virus et bactéries utilisés comme vecteurs, sont rendus totalement inoffensifs par inactivation et élimination des gènes responsables de leur pouvoir pathogène. Ces virus et ces bactéries sont des outils couramment utilisés en biologie moléculaire pour délivrer un gène (ou une construction génétique) d'intérêt à l'intérieur de cellules. Quant au procédé, il est utilisé sur des organismes vivants comme sur des cellules maintenues en culture.

Parmi les virus utilisés comme vecteurs, les adénovirus (Ad), les virus adéno-associés (AAV), les rétrovirus ainsi que les différents virus de la famille des Poxviridae.

Les adénovirus sont des virus responsables d'infections bénignes des voies respiratoires supérieures, ce qui les rend un bon outil de vaccination contre les pathologies touchant ces parties du corps.

### **3.2.1. Vaccins à particules pseudo virales (VLP) :**

Les vaccins de ce type, comme leur nom l'indique, sont dirigés contre des virus. La composante antigénique de ce genre de vaccins, est, comme dans les vaccins à protéine ou peptide, de nature peptidique ou protéique. C'est une composante plurielle dans la mesure où elle est constituée de plusieurs protéines ou unités protéiques, de l'agent infectieux, appelées : « particules pseudo virales » (en abrégé : « VLP » qui vient de l'anglais : « Virus-Like Particle »), capables de s'assembler, à l'intérieur de l'organisme, en reproduisant fidèlement la structure de l'agent infectieux (qui est dans ce cas un virus), ce qui leur confère un fort pouvoir immunogène.

Ces vaccins rallient donc efficacité, grâce à un fort pouvoir immunogène, et sécurité, du fait qu'ils sont dépourvus de génome viral (Noad et Roy., 2003).

La production de vaccins à VLP fait appel aux techniques du génie génétique et passe par

le clonage des gènes codant des protéines structurales suivi de leurs expressions dans des systèmes procaryotes ou eucaryotes. Pour les virus sans enveloppes, les protéines ciblées sont celles de la capsid, qui sont encore plus intéressantes de par leur tendance à s'auto-assembler après expression in vitro. Pour les virus enveloppés, c'est la combinaison entre les protéines de la capsid et les glycoprotéines de l'enveloppe qui est recherchée.

Le premier vaccin à VLP a été mis au point en utilisant la protéine d'enveloppe virale de deux virus, le virus de l'hépatite B et le virus de la mosaïque du tabac (Zeltins, 2013). En 2006, un deuxième vaccin à VLP, appelé : « Gardasil », dirigé contre le papillomavirus humain, a même été autorisé par la Food and Drug Administration (Koutsky, 2009).

Malgré l'ensemble des données collectées sur des modèles d'études expérimentaux et chez l'homme, qui confirme le potentiel des vaccins à VLP à induire des réponses immunitaires complètes et de forte intensité, leur production à grande échelle ne suit toujours pas.

### **3.2.1. Vaccins à plasmide codant pour VLP :**

Les vaccins de ce type résultent de la combinaison du principe des vaccins à VLP avec celui des vaccins à ADN. Ils sont appelés : « vaccins à plasmovLP », « Plasmov », parce qu'ils contiennent un plasmide bactérien, « VLP », parce que dans ce plasmide une information génétique codant pour des VLP (particules pseudo virales) est insérée, ce qui permet un contournement de la production in vitro des VLP (Bellier, 2009).

Il a été démontré que l'administration de vaccins à plasmovLP, induit des réponses anticorps plus importantes que celles induites par des vaccins à ADN où le plasmide code pour une seule protéine (Bellier et al., 2009).

### **3.2.2. Vaccins à base de cellules :**

Les vaccins cellulaires sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses CTL. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec des antigènes tumoraux (Bellier, 2009).

L'utilisation des cellules tumorales inactivées, associées à un adjuvant, en vaccination anti-tumorale, est conceptuellement satisfaisante, puisque ces cellules constituent une source authentique d'antigènes tumoraux qui seront activement reconnus en présence d'adjuvant.

Des modifications génétiques des cellules tumorales ont également été réalisées, en leurs faisant exprimer des cytokines immunostimulatrices et/ou des molécules de co-stimulation dans le but de renforcer l'immunogénicité de ces vaccins (Xiang et al., 2000). Ces modifications rendent les cellules tumorales en tant que de véritables CPA artificielles et ces dernières activent facilement les lymphocytes T spécifiques des antigènes tumoraux.

L'utilisation des cellules dendritiques chargées avec des antigènes tumoraux est une stratégie directe qui permet l'induction efficace des réponses T spécifiques chez les patients traités. Ces antigènes peuvent être apportés sous forme peptides synthétiques spécifiques de la tumeur, de broyat tumoral ou présentés par les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) du patient, ou de séquences génétiques (ADN ou ARN) spécifiques des antigènes exprimés ex-vivo dans les cellules dendritiques.

## II. Les adjuvants :

### 1. Définition :

Les adjuvants, au sens adjuvant immunologique, sont des substances, de natures chimiques variées (sels, huiles associées à un antigène dans un vaccin dans le but de rehausser le pouvoir immunogène de celui-ci).

### 2. Historique :

C'est à Gaston Ramon que l'on doit la découverte de l'effet adjuvant de certaines substances lorsqu'elles sont associées, en administration, à un antigène destiné à vacciner un organisme donné.

Ce biologiste démarre d'une observation qu'il fit alors qu'il travaillait à l'immunisation de chevaux et la collecte de sérums à partir de ces animaux. Il observa en effet et établit ensuite une corrélation entre la présence de réactions inflammatoires au point d'injection de l'antigène (vaccin) et l'augmentation du taux d'anticorps dans le sérum. Plus tard, en 1924, il conceptualise la notion d'adjuvant immunologique et instaure le principe de l'adjuvant qui permet de rehausser le pouvoir immunogène des vaccins. En 1925, il mit au point un adjuvant pour le vaccin contre la diphtérie, composé jusque-là que de l'antigène, l'anatoxine D, en l'occurrence.

Sur cette voie, Gaston Ramon sera suivi par Alexander Glenny qui a découvert, en 1926, les propriétés de l'alun comme adjuvant. Dès 1927 d'autres substances comme la mie de pain, le tapioca, les sels d'aluminium (les hydroxydes et les phosphates d'aluminium) ... furent testées comme adjuvants. En 1937 Jules Freund a mis au point un adjuvant à base de la bactérie responsable de la tuberculose (le *bacille de Koch*). Cet adjuvant est connu, depuis, sous le nom d'adjuvant de Freund complet par opposition à l'adjuvant de Freund incomplet qui est à base de fragments de bacille de Koch, développé plus tard pour limiter les réactions inflammatoires locales du premier.

A partir des années 1940, deux familles d'adjuvants seront reconnues : la famille à base d'alun et la famille à base d'émulsions huileuses. Sur une période allant jusqu'aux années 1970, ces deux familles connaîtront une généralisation au cours de laquelle elles révéleront aussi leurs limites. A titre d'exemple, l'alun n'accroît pas de réponse immune contre la diphtérie ni contre le tétanos. N'empêche, l'alun continua à être l'adjuvant le plus utilisé et ce jusqu'à début des années 1980.

Quant à l'adjuvant de Freund, avec les travaux de Jonas Salk qui ont abouti à l'obtention d'huiles et d'émulsifiants purifiés, il a connu une utilisation dans de vastes essais cliniques, notamment dans le cadre du développement du vaccin contre la grippe puis du vaccin contre la poliomyélite, et devint même une référence. Cependant, durant la décennie 1950-1960, une corrélation entre les inflammations intenses et les lésions granulomateuses connues aux vaccins contenant cet adjuvant, a été mise en évidence, ce qui va diminuer considérablement de l'intérêt porté à cet adjuvant. Mais, c'est surtout la découverte que les huiles minérales sont cancérigènes et de plus ne sont pas complètement métabolisées par l'organisme humain, qui en freinera l'usage.

D'autres chercheurs comme, Hilleman et ses collaborateurs, par la suite ont proposé d'autres huiles (huile d'arachide) et d'autres adjuvants comme l'arlacel, mais qui se sont tous avérés cancérigènes, au terme d'études de sécurité menées sur dix ans. Les adjuvants huileux ont été, suite à cela, momentanément abandonnés.

Les recherches se tournèrent alors vers d'autres familles de substances, notamment les hétérosides et les sels d'aluminium. Les propriétés adjuvantes des saponines (hétérosides) qui ont été mises en évidence par Ramon, sont redécouvertes et connurent une large utilisation. C'est le cas aussi pour les sels d'aluminium qui sont jusqu'à présent très utilisés et cela non sans controverse.

Il reste que, même si le recours aux adjuvants pour rehausser la réponse immunitaire des vaccins semble incontournable, très peu d'adjuvants sont homologués pour un usage humain.

### 3. Modes d'action des adjuvants :

Les adjuvants peuvent être actifs selon deux mécanismes d'action : en servant de vecteurs ou en servant d'immunostimulants (**De Gregorio et al., 2013**).

Les adjuvants servant de vecteurs, simulent la présence d'un agent infectieux aux cellules du système immunitaire, ce qui accélère la capture de celui-ci et améliore la réponse immunitaire.

Les adjuvants de ce type peuvent être des virus recombinants (mutés) avec une enveloppe rendue spécifique des cellules dendritiques (**Bertrand, 2009**) ou des sels adsorbants comme les sels d'aluminium. En général, cette stratégie repose sur la présentation de l'antigène aux cellules immunitaires et a pour but l'accroissement du niveau d'induction des réponses cellulaires.

Les agents servants d'immunostimulants interagissent spécifiquement avec des récepteurs situés sur les cellules immunitaires.

### 4. Types d'adjuvants :

#### 4.1. Les sels d'aluminium :

Les sels d'aluminium servent de supports adsorbants (donc de vecteurs) pour les antigènes qui sont ainsi plus rapidement captés et mieux internalisés par les cellules présentatrices d'antigène (**Morefield et al., 2005**).

Quoique, il est rapporté dans la littérature que les cristaux d'aluminium qui se forment à l'intérieur des cellules à partir des sels d'aluminium, sont responsables de l'activation d'un certain type de récepteurs cytoplasmiques du système immunitaire inné, en l'occurrence le récepteur NLRP3, qui s'oligomérisent en une structure polymérique appelée : « inflammasome » qui active une cascade de réactions conduisant à la maturation et la sécrétion de plusieurs médiateurs (interleukines, interféron,...) et à l'initiation de plusieurs événements (fragmentation de l'ADN cellulaire, formation de pores cellulaires, activation d'enzymes et inhibition d'autres enzymes, activation de lymphocytes Th, NK,...) de la réaction immunitaire (**Hornung et al., 2008**).

#### 4.2. Les huiles :

L'émulsion la plus connue et la plus utilisée est l'adjuvant complet de Freund. C'est une émulsion d'eau dans l'huile. Elle induit une toxicité si importante que son utilisation chez l'homme est carrément abandonnée.

Parmi les émulsions de nouvelle génération, il y a la Montanide 720 qui est une émulsion d'eau dans l'huile et la MF59 et l'ASo3 qui sont des émulsions d'huile dans l'eau.

Les émulsions d'huile dans l'eau sont homologuées pour une utilisation dans les vaccins antigrippaux. C'est le cas notamment du MF59, homologué en 1997 pour une utilisation dans les vaccins contre la grippe, destinés aux personnes âgées, et de l'ASo3, approuvés pour une utilisation dans les vaccins contre la grippe pandémique (**Durando et al., 2010**).

La MF59 est composée de gouttelettes de petites tailles (160 nm environ) de squalène, stabilisées par du Tween 80 (polysorbate 80) et du Span 85 (trioléate 50 de sorbitan) (**Peek et al., 2008**). La particularité de tous ces adjuvants est leur pouvoir de stimulation du système immunitaire.

**Chapitre II :**  
**Rappel clinique des**  
**infections**

**I. Rappel clinique des infections :**

**Tableau 1.** Rappel clinique sur les maladies et l'année de développement des différents vaccins.

Nom	Année	Type de vaccins	Rappel clinique sur la maladie.
Variole	(1798)	Vivant atténué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une maladie infectieuse d'origine virale, très contagieuse et épidémique, due à un poxvirus.</li> <li>• Il s'agit d'une maladie exclusivement inter-humaine. Il n'y a aucun réservoir de virus animal et pas de transmission par les insectes.</li> <li>• Se transmet d'une personne à une autre par voie respiratoire rapprochée (postillons, aérosols, etc.), à partir des voies aérodigestives supérieures des personnes infectées et par contact cutané direct à partir des lésions cutanées.</li> <li>• En 1950, un traitement antiviral a été utilisé &lt;&lt; la méthisazone&gt;&gt;, qui fut surtout utilisé pour soigner certaines complications vaccinales mais, le traitement préventif éprouvé est la vaccination.</li> </ul>
Rage Rage (culture cellulaire)	(1885) (1980)	Vivant atténué Organisme entier tué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La rage est une maladie d'origine virale, qui peut être évitée grâce à la vaccination.</li> <li>• Elle touche plus de 150 pays et territoires et tue des dizaines de milliers de personnes chaque année.</li> <li>• Ce sont principalement les chiens qui sont à l'origine des cas mortels de rage humaine et ils représentent jusqu'à 99 % des cas de transmission à l'homme.</li> </ul>

## Rappel clinique des infections

			<ul style="list-style-type: none"> <li>Le nettoyage immédiat et soigneux de la plaie à l'eau et au savon après le contact avec un animal suspect est essentiel et il peut sauver des vies.</li> </ul>
Fièvre typhoïde  Typhoïde (salmonella ty21a)  Typhoïde (Vi) polysaccharidique	(1896)  (1989)  (1994)	Organisme entier tué  Vivant atténué  Protéine /polysaccharide	<ul style="list-style-type: none"> <li>La fièvre typhoïde est causée par salmonella enterica sérovar typhi, une entérobactérie strictement humaine.</li> <li>La fièvre est la première manifestation de la maladie suivit par d'autres symptômes : anorexie, constipation, douleurs abdominales .....</li> <li>D'après l'OMS 21 millions de cas par an et de 216000 à 600000 décès par an et en Algérie entre 3000 et 4000 cas/an.</li> <li>La <i>salmonelle typhi</i> est déclarée comme : multirésistante aux antibiotiques, ces résistances sont dues à un plasmide dit plasmide H1.</li> </ul>
Cholera  Cholera (WC-rBS)  Cholera (toxine B recombinant)  Cholera  Cholera (WC only)	(1869)  (1991)  (1993)  (1994)  (2009)	Organisme entier tué  Idem  Génétiquement synthétisé  Vivant atténué  Organisme entier tué	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'infection est due à une bactérie : <i>Vibrio cholerae</i> 0139, absorbé avec l'eau et colonise la partie proximale de l'intestin grêle.</li> <li>Les symptômes se traduits par des diarrhées profuses, vomissements, douleurs musculaires....</li> <li>1.4 - 4.3 millions de cas/ an et 142000-280000 décès par an mondialement.</li> </ul>
Peste	(1897)	Organisme entier tué	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anthropozoonose transmise par pique de puce, son réservoir est constitué de rongeurs sauvages ou de commensaux de rats.</li> <li>Due à <i>Yersinia pestis</i> qui est un coccobacille</li> <li>Ce germe est résistant, il reste virulent plusieurs jours dans un organisme en putréfaction.</li> </ul>

## Rappel clinique des infections

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Foyer : ganglions lymphatiques, se traduit par une adénite suppurée.</li> <li>• Formes cliniques : P. bubonique, P. septicémique,</li> <li>• P. pulmonaire.</li> </ul>
Anatoxine diphtérique	(1923)	Protéine /polysaccharide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La maladie est caractérisée par une laryngite, une pharyngite ou une amygdalite et la présence d'une membrane adhérente sur les amygdales, le pharynx et/ou le nez, c'est une toxi-infection strictement humaine et très contagieuse, causée par l'agent <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, un bacille à gram positif.</li> </ul>
Anatoxine tétanique	(1926)	Protéine /polysaccharide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le tétanos est une toxi-infection aiguë grave, non contagieuse et souvent mortelle.</li> <li>• Due à une neurotoxine extrêmement puissante &lt;&lt;la tetanospasmine&gt;&gt;, produite par un bacille anaérobie à Gram positif, sporulé de &lt;&lt;clostridium tetani &gt;&gt;.</li> <li>• Les spores de C tetani pénètrent dans l'organisme via une plaie cutanée puis, quand les conditions d'anaérobie sont réunies cette dernière se germine et produit des toxines.</li> <li>• La maladie se présente sous trois formes : généralisée, localisée, céphalique.</li> <li>• Étant donné l'absence d'immunité naturelle, la vaccination est le seul moyen de prévenir la maladie et depuis 1940, elle est devenue obligatoire pour l'enfant âgé de moins de 18 mois.</li> </ul>
Coqueluche	(1926)	Organisme entier tué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La coqueluche est une toxi-infection respiratoire strictement humaine, causée par</li> </ul>

## Rappel clinique des infections

Coquelucheux acellulaire	(1996)	Protéine /polysaccharide	<p><i>Bordetella pertussis</i> et <i>Bordetella parapertussis</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elle survient à tout âge chez les sujets non vaccinés ainsi, la phase d'incubation est de 2 à 3 semaines.</li> <li>• Elle se manifeste par rhinorrhée et éternuements pendant 5 à 10 jours, pendant cette période le sujet en question est contagieux et diminue dès la deuxième semaine</li> <li>• En 1980, l'introduction du vaccin acellulaire au Japon a été suivie par une baisse constante de l'incidence de la coqueluche ; et depuis une variété de différents vaccins acellulaires a été développée incluant trois antigènes ou plus au lieu de deux gènes était plus efficace après 6 essais d'efficacité et 45 essais de sécurité. Il était également plus efficace qu'un type de vaccin à cellules entières.</li> </ul>
Tuberculose (BCG)	(1927)	Vivant atténué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le vaccin BCG est un vaccin vivant atténué, administré pour toute personne qui présente des symptômes ou des signes qui laissent présager une tuberculose : une toux de longue durée, qui sont identifiés par un prélèvement d'expectorations.</li> <li>• Chez le cas confirmé de tuberculose, le patient dont la culture pour le complexe <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> est positive ou présentant deux frottis d'expectorations positifs pour les bacilles acido-résistants.</li> <li>• Le BCG doit être administré à la maternité ou dès la sortie à tous les nouveau-nés, quels</li> </ul>

## Rappel clinique des infections

			que soient leurs poids de naissance ainsi qu'aux prématurés
Fièvre jaune (Anti-amarile)	(1935)	Vivant atténué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anciennement appelée <b>fièvre amarile, typhus amaril</b>, ou <i>vomito negro</i>.</li> <li>• Zoonose due à un Flavivirus, c'est une arbovirose des singes de la forêt équatoriale et elle est transmise de singe à singe par divers moustiques du genre Aedes.</li> <li>• Après infection lors d'une piqûre de moustique, le virus se réplique dans les ganglions lymphatiques et infecte en particulier les cellules dendritiques.</li> <li>• Asymptomatique ou de gravité variable. Dans la forme complète et sévère, le tableau est celui d'une fièvre hémorragique virale.</li> </ul>
Grippe  Grippe (cold-adapted influenza)	(1936)  (2003)	Organisme entier tué  Vivant atténué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La <b>grippe</b> (ou <b>influenza</b>) est une maladie infectieuse fréquente et contagieuse causée par certains virus à ARN de la famille des Orthomyxoviridés : le virus de la grippe A, le virus de la grippe B, le virus de la grippe C et le virus de la grippe D.</li> <li>• La transmission interhumaine de la maladie est essentiellement respiratoire, via des gouttelettes riches en virus provenant de la toux et des éternuements des sujets infectés.</li> <li>• La maladie débute brutalement par une fièvre supérieure à 38,5 °C avec frissons, des céphalées, une sensation de malaise général (asthénie), de l'anorexie, avec des douleurs diffuses en particulier des muscles (myalgies) et des articulations (arthralgies).</li> <li>• Les vaccins antigrippaux sont fabriqués en</li> </ul>

## Rappel clinique des infections

			utilisant la même procédure de réassortiment aboutissant à, des souches pandémiques, son développement a commencé les années 40 après la découverte de ce virus.
Typhus	(1938)	Organisme entier tué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Due à des bactéries appelées rickettsies.</li> <li>• Transmises à l'homme par le biais des acariens.</li> <li>• Frissons, nausées, maux de tête et courbatures, éruptions cutanées, fièvre...</li> <li>• Un vaccin a été développé au 20<sup>ème</sup> siècle, ce qui a permis de quasiment éradiquer cette maladie.</li> </ul>
Polio(injection)	(1955)	Organisme entier tué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causé par le genre Entérovirus de la famille des Picornaviridae.</li> <li>• La poliomyélite est infection ubiquitaire due aux 3 sérotypes du poliovirus (type1, 2 et 3), sa période d'incubation est de 3 à 7 jours et une paralysie débute 7 à 21 jours après l'infection.</li> </ul>
Polio (oral)	(1963) (2010)	Vivant atténué Inactivé	
Rougeole	(1963)	Vivant atténué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La rougeole est causée par un virus à ARN du genre Morbillivirus de la famille des paramyxoviridae, ayant 8 clades de virus rougeoleux et 24 génotypes.</li> <li>• L'infection se manifeste par une fièvre, un catarrhe oculo-nasal et une toux, elle se propage selon un mode endémo-épidémique avec une incidence maximale au printemps.</li> <li>• La plupart des cas de l'infection naturelle confèrent une protection à vie contre le virus mais aussi, la vaccination a évité plusieurs décès.</li> </ul>
Oreillons	(1967)	Vivant atténué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'encéphalite ourlienne était une maladie courante partout dans le monde mais,</li> </ul>

## Rappel clinique des infections

			<p>l'incidence de la maladie a chuté de façon spectaculaire après la découverte du vaccin contre l'agent déclenchant cette dernière.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cette infection est le résultat du virus à ARN du genre Rubulavirus dont l'homme est le seul hôte naturel connu pour ce dernier.</li> <li>• La maladie débute par des myalgies, des céphalées, une fièvre ...se transmettant par contact direct ou par voie aérienne et sa période d'incubation est en moyenne de 16 à 18 jours.</li> </ul>
Rubéole	(1969)	Vivant atténué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C'est une maladie virale épidémique, généralement bénigne qui touche essentiellement les enfants mais qui peut provoquer de graves malformations congénitales.</li> <li>• Incubation voisine de 13 à 20 jours.</li> <li>• L'agent pathogène est un virus de la famille des Togaviridae, unique représentant du genre Rubivirus.</li> <li>• Après inhalation, le virus se multiplie dans la muqueuse respiratoire pour gagner les ganglions cervicaux puis passer dans le sang (virémie).</li> <li>• Signes : céphalées, fièvre, ADP, pharyngite...</li> </ul>
Polysaccharide pneumococcique non-conjugué. Polysaccharide pneumococcique conjugué (13 valent).	(1977)  (2010)	Protéine /polysaccharide  Idem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une infection des voies aériennes supérieures, causée par <i>Streptococcus Pneumoniae</i>, qui un Cocci à gram positif commensal du nasopharynx de l'homme, responsable aussi des infections invasives de type méningite, pneumonie et bactériémie.</li> <li>• Le diagnostic est basé sur la culture mais aussi des techniques de PCR et de PCR en</li> </ul>

## Rappel clinique des infections

			temps réel ont également été mises au point.
Polysaccharide méningococcique Méningo conjugué (groupe c) Méningococcique conjugué ACYW-135	(1977)  (1999)  (2016)	Protéine /polysaccharide Idem  Idem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Due à une bactérie strictement humaine <i>N. meningitidis</i>, un Cocci à Gram négatif, dont l'habitat naturel est le rhino-pharynx et d'une transmission interhumaine par voie aérienne à travers des sécrétions rhino-pharyngées.</li> <li>• Les manifestations cliniques la plus courante de l'infection à méningocoque est la méningite aiguë caractérisée par une fièvre et des frissons, des vomissements, des céphalées....</li> <li>• La vaccination demeure le meilleur moyen de prévention contre les infections invasives à méningocoque.</li> </ul>
Adénovirus	(1980)	Vivant atténué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un virus appartenant à la famille des adenoviridae.</li> <li>• Virus à ADN double brin linéaire.</li> <li>• Entraîne des infections des voies aériennes supérieures, associées à un syndrome grippal.</li> </ul>
Encéphalite à tique Encéphalite japonaise Encéphalite japonaise (sur cellule VERO)	(1981)  (1992)  (2009)	Organisme entier tué Idem Idem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Est une arbovirose du sud-est asiatique et de l'Extrême-Orient due à un virus de la famille des Flaviviridae, ayant un virus à ARN monocaténaire.</li> <li>• Cette maladie est une infection grave, à tropisme neurologique.</li> <li>• Il n'existe aucun traitement spécifique efficace de l'encéphalite japonaise, cependant des soins cliniques de soutien sont importants pour atténuer les symptômes et stabiliser le patient.</li> </ul>
Hépatite B	(1982)	Protéine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à</li> </ul>

## Rappel clinique des infections

<p>(dérivé du plasma) Vaccin recombinant à base d'AG de surface, Hépatite B</p>	<p>(1986)</p>	<p>/polysaccharide Génétiquement synthétisé</p>	<p>ADN appartenant à la famille des Hepadnaviridae.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'infection reste asymptomatique pendant la phase aigüe, mais après 70 à 75 jours d'incubation il y aura apparition d'une fatigue extrême, des nausées, des urines foncé ...etc.</li> <li>• L'infection par le (VHB), représente un problème de santé publique majeur partout dans le monde et vient en deuxième position après le tabac par rapport à ses effets cancérigènes.</li> <li>• Le vaccin développé en 1986 par génie génétique, est efficace à 95% dans la prévention de l'infection et empêche une hépatite chronique et un cancer du foie.</li> </ul>
<p>Polysaccharide à <i>Haemophilus influenzae</i> type b Haemophilus influenzae type B conjugué</p>	<p>(1985)  (1987)</p>	<p>Protéine /polysaccharide  Idem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C'est une infection qui touche essentiellement le nourrisson de 3 mois à 3ans, causée par <i>Haemophilus influenzae</i>, une bactérie à Gram négatif.</li> <li>• Elle se manifeste par méningites purulentes, des épiglottites, des pneumonies bactériémiques, des cellulites, des arthrites, des pneumopathies, des éthmoidites.</li> <li>• Les vaccins anti-<i>Haemophilus influenzae</i> sont préparés à base de PRP conjugué à des protéines porteuses, commercialisés seuls ou bien combiné à d'autres antigènes, comme la vaccination contre la diphtérie, le tétanos ...etc.</li> </ul>
<p>Varicelle</p>	<p>(1995)</p>	<p>Vivant atténué</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C'est une maladie infectieuse très fréquente, avec éruption cutanée de vésicules. Elle est due au <b>virus varicelle-zona.</b></li> </ul>

## Rappel clinique des infections

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• La transmission se fait par contact direct avec les vésicules cutanées et muqueuses ou par voie respiratoire</li> <li>• La contamination par une personne atteinte par la <b>varicelle</b> est suivie d'une période d'incubation de 10 à 21 jours.</li> <li>• Signes : fièvre, maux de tête, vésicules rouges, démangeaisons cutanées...</li> </ul>
Hépatite A	(1996)	Organisme entier tué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'agent infectieux de cette maladie est un virus à ARN de la famille des Picornaviridae, provoquant une infection aigue, dont l'incubation est de 14 à 28 jours.</li> <li>• Dans certains cas, les symptômes sont moins graves se manifestant par une perte d'appétit, des diarrhées, des nausées, mais chez certains cas elle peut provoquer des symptômes débilissants et arriver à la mort.</li> </ul>
Lyme OSpA+	(1998)	Génétiquement synthétisé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmise lors d'une piqûre de tique infectée par une bactérie de la famille des spirochètes.</li> <li>• Asymptomatique mais peut dans certains cas entraîner une maladie parfois invalidante.</li> <li>• L'évolution est très favorable lorsque la maladie est diagnostiquée et traitée précocement.</li> <li>• Signes : érythème, chancre, troubles articulaires, neurologiques...</li> </ul>
Rotavirus Rotavirus (nouveaux assortiments)	(1999) (2006)	Vivant atténué Idem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les études épidémiologiques de ces 30 dernières années ont montré que les rotavirus de la famille des Reoviridae, sont la cause majeure de mortalité dans les pays en voies de développement et une cause significative de morbidité dans les pays développés.</li> <li>• Ils ont été les principaux responsables des</li> </ul>

### Rappel clinique des infections

			gastroentérites des nourrissons, et on en distingue 7 groupes (A à G), ceux pathogène pour l'homme appartiennent aux groupes A, B et C.
Vaccin du HPV recombinant (quadrivalent)  Human papillomavirus recombinant (bivalent)	(2006)  (2009)	Génétiquement synthétisé (Pseudo-particules virales) VLP  Idem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'infection à HPV est l'une des plus fréquentes infections sexuellement transmissibles.</li> <li>• Elle est causée par le papillomavirus appartenant à la famille des Papillomaviridae ayant 120 génotypes, décrit chez l'homme.</li> <li>• Parmi ces 20 génotypes, certains sont dit à haut risque (HR-HPV) qui peuvent développer du carcinome du col utérin et d'autres, HPV à bas risque qui sont liées à des lésions épithéliales réversibles.</li> </ul>
Zona	(2006)	Vivant atténué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le zona est la manifestation d'une réactivation du virus de la varicelle, le plus souvent chez les adultes âgés de plus de 50 ans.</li> <li>• Virus en latence dans les ganglions, se réactive après baisse de l'immunité.</li> <li>• Signes : douleurs intenses, nécrose de la peau, surinfection locale ou générale...</li> </ul>

# **Chapitre III : Processus de développement d'un vaccin.**

### I. Processus de développement d'un vaccin :

Les vaccins se différencient des autres médicaments par l'origine biologique de leurs substances actives qui ne peuvent pas être synthétisées chimiquement et souvent Les procédés de fabrication sont longs et complexes, il faut entre six à vingt-deux mois pour produire un vaccin contre un virus ou une bactérie.

La fabrication d'un vaccin comprend deux principales étapes :

- La production de la substance active ;
- La production pharmaceutique.

#### 1. Phase d'exploration :

Avant d'entamer cette production, on commence par l'exploration qui est faite en plusieurs étapes. En premier lieu il faut savoir reconnaître et diagnostiquer la maladie afin d'identifier l'agent infectieux (le virus ou la bactérie responsable de la maladie), puis en deuxième lieu, comprendre l'agent infectieux et ses propriétés biochimiques, sa capacité de se reproduire de façon artificielle, et analyser son matériel génétique (gènes et antigènes). Ainsi vient la production.

#### 1.1. Etapes de fabrication d'un vaccin :

##### 1.1.1. Production de la substance active (antigène) :

On fabrique un antigène qui provient du germe (virus, bactérie ou parasite) qui provoque la maladie, afin de stimuler la production d'anticorps par notre système immunitaire. C'est ainsi que sont fabriqué les différents types de vaccin cités dans le chapitre précédents (Un germe vivant et atténué, un germe ou une fraction de germe inactivé, une toxine et un vaccin recombinant).

- a. La constitution de la banque de germes :** Regroupant des virus ou des bactéries très bien caractérisé, notamment sans aucune mutation et qui doivent garder des propriétés constantes afin de garantir des vaccins de qualité.
- b. La mise en culture et l'amplification :** Il faut conditionner tous les paramètres de la culture comme : la durée, la température, la pression, la composition du milieu de culture, le nombre de germes, l'aération, ...etc.
- c. La récolte de l'antigène :** L'extraction de l'antigène que l'on a produit, du milieu de culture.

- d. La purification et la concentration :** En enlevant toutes les impuretés de la substance et à la concentrer grâce à des procédés physiques telle que la centrifugation pour la purifier.
- e. Inactivation de la substance produite :** Par des agents chimiques afin de supprimer le pouvoir pathogène tout en gardant les propriétés immunologiques.
- f. Rassembler les substances antigéniques actives :** (Fabrication des valences antigéniques).

### 1.1.2 Production pharmaceutique :

Cette étape permet d'obtenir le produit final qui sera proposé en pharmacie et se réalise en plusieurs étapes :

- a. L'assemblage des valences pour les vaccins combinés ;**
- b. La formulation :** les ingrédients seront mélangés puis des adjuvants, des stabilisateurs ou des conservateurs peuvent être ajoutés si nécessaire ;
- c. La répartition aseptique ;**
- d. La lyophilisation :** permet d'extraire l'eau contenue dans la préparation pour la transformer en poudre. Cette opération assure une meilleure stabilité et donc une meilleure Conservation ;
- e. Le conditionnement ;**
- f. Le contrôle et la libération des lots ;**
- g. La livraison des lots dans les pharmacies, hôpitaux, centres de vaccination (Blin, 2021).**

## 2. Phase préclinique :

Cette étape permet de faire l'essai de plusieurs dosages et compositions et ceci est effectué en testant sur l'espèce animale choisie le / les vaccin (s), sur ce on pourra mettre en évidence la production d'anticorps chez l'animal et les réactions indésirables ensuite, la version du vaccin qui a donné les meilleurs résultats et qui est la mieux tolérée sera sélectionnée.

### 2.1. Etudes cliniques chez l'humain :

Des études dites essai clinique seront faites dans le but de tester l'efficacité du produit (vaccin) ainsi l'immunogénicité et prévenir tout danger dans son administration.

### 2.2. La sécurité vaccinale avant homologation

Dans cette étape les scientifiques et le personnel de la santé surveillent les réactions indésirables peu courante ou rare.

**Tableau 2.** Les étapes d'homologation d'un vaccin (K.RAHAL, 2017).

Les phases des essais cliniques.	L'activité.	Le nombre de volontaire.
Phase I.	Tester la sécurité du vaccin chez des adultes en bonne santé pour déterminer la réponse immunitaire et la tolérance de ce dernier.	10-100
Phase II.	Le vaccin est administré à un plus grand nombre de volontaires en bonne santé, cette phase permet de confirmer son efficacité et sa sécurité, mais aussi elle permet de déterminer le calendrier de vaccination et le nombre de doses nécessaires pour que la personne soit protégée contre la maladie.	100-1000
Phase III.	Cette phase vise à déterminer si le vaccin est efficace pour prévenir la maladie chez un nombre important de gens.	1000-10000
Phase IV.	Surveillance post-homologation.	/

**2.3. L'homologation du vaccin :**

C'est le processus qui permet de vérifier qu'un vaccin réponde aux normes et aux recommandations du pays où il sera administré ensuite, une demande du vaccin sera soumise aux autorités de réglementation afin qu'elles approuvent la commercialisation de ce dernier.

**2.4. La sécurité post-homologation (post-commercialisation) :**

Cette étape repose sur un système de surveillance passive qui vise à recueillir les événements des effets indésirables après que le sujet en question soit vacciné. Il existe aussi un système de surveillance active (phase IV), évaluant les effets du changement dans la formulation du vaccin comme la souche vaccinale, l'âge de la vaccination, le nombre de doses ...etc. Le but de cette phase est de détecter des événements indésirables non détectés lors des essais pré-homologation (K.RAHAL, 2017).

# **Chapitre IV : Effets indésirables des vaccins.**

## **I. Effets indésirables des vaccins :**

Aucun vaccin ne peut être considéré comme complètement dépourvu d'effet indésirable et il n'existe aucune assurance sans prime. Notre préoccupation est d'apporter une assurance toujours plus efficace tout en diminuant le coût de la prime. **(Wilson, 1967).**

Comme tous médicaments ou compléments alimentaire (y compris les vitamines), les vaccins peuvent entraîner des effets secondaires et des réactions. De nos jours, tout évènement post vaccinal indésirable prend une tonalité médicale inquiétante. Ceci, parce que les vaccins sont souvent recommandés et administrés à des personnes en bonne santé dans un but préventif. En outre, un nombre non négligeable d'effets indésirables augmente avec l'utilisation croissante du vaccin **(OMS, 2009).**

Bien que les produits immunisants modernes soient efficaces et sécuritaires, aucun vaccin ne protège la totalité des personnes vaccinées et tous peuvent occasionner de certains effets secondaires suite à leur vaccination. La nature et la fréquence des effets secondaires sont liées aux caractéristiques intrinsèques du produit utilisé et à la réponse individuelle de la personne vaccinée.

Il existe trois grandes catégories d'effets secondaires : effets secondaires relatifs, effets secondaires présumés et effets secondaires avérés. On s'intéressera surtout au dernier dont l'existence est reconnue à l'unanimité **(Leblanc, 2010).**

### **1. Effets indésirables liés à l'antigène :**

#### **1.1. Cas de vaccins vivants atténués :**

##### **1.1.1 Vaccin poliomyélitique oral (VPO) : risque de réversion de la souche vaccinale :**

Les vaccins vivants atténués sont capables de se répliquer chez le sujet vacciné ce qui provoque l'apparition des symptômes de la maladie. Le VPO est un exemple type, il a été observé que le vaccin (Ppav) a provoqué une poliomyélite paralytique chez un très faible nombre de personnes vaccinées. Cette dernière est une maladie vaccinale qui ressemble à celle survenant lors de l'infection par un virus sauvage **(Soubeyrand, 2003).**

Le VPO a été conçu par la sélection de souches virales atténuées appartenant à 3 sérotypes conservant leur phénotype sauvage, leur capacité d'infection et de réplication. Après l'avoir injectée, la charge virale augmente en raison de réplication du virus dans les cellules du tube digestif de la personne vaccinée. Cette prolifération virale induit une stimulation antigénique prolongée, habituellement asymptomatique, génératrice d'une stimulation intense du système immunitaire, mimant celle d'une primo-infection par le virus sauvage **(Soubeyrand, 2003).**

Pour 2,5 millions de doses de VPO administrées on dénombre environ 1 cas de PPAV (Strebel et coll., 1992) (Minor, 1992), mais ce nombre peut atteindre dans certaines circonstances 1 cas pour 200 000 doses (Strebel et coll., 1994).

Les Ppav sont dues à l'apparition de mutants neurovirulents lors de la réplication intestinale qui gagnent secondairement le système nerveux central. La diminution de fréquence de Ppav lors des prises ultérieures de vaccin est liée à la présence d'anticorps neutralisants circulants spécifiques induits par la première dose. La fréquence des Ppav est 10 000 fois plus élevée chez les individus porteurs d'un déficit immunitaire. L'absence de synthèse d'anticorps circulants explique le risque élevé d'atteinte médullaire par le virus vaccinal et l'inefficacité de la vaccination chez les personnes atteintes d'un déficit de l'immunité humorale (maladie de Bruton). Lors de déficit de l'immunité cellulaire, l'atteinte de la fonction LTCD8<sup>+</sup> est responsable de l'absence du contrôle de la réplication du virus vaccinal, et l'atteinte des LTCD4<sup>+</sup> est responsable d'une diminution marquée de la réponse immunitaire spécifique portant à la fois sur l'activation des LTCD8<sup>+</sup> et la synthèse des IgA et IgG par absence de coopération lymphocytaire T-B (Soubeyrand, 2003).

#### **1.1.2. Vaccin contre la rougeole : Savoir éliminer une infection intercurrente :**

Suite à une vaccination contre la rougeole, l'éruption cutanée et/ou la conjonctivite (yeux rouges) qui apparaissent peuvent correspondre à une maladie vaccinale, surtout dans le cas où elles surviennent pendant la seconde semaine post vaccinale. Pour 1000 vaccinés, 17 personnes représentent cette maladie vaccinale (Soubeyrand, 2003). Cependant, un exanthème survenant dans les suites d'une vaccination contre la rougeole n'est pas obligatoirement causé par la vaccination récente. Il peut être causé par plusieurs autres infections, dont on distingue une infection à herpès virus HHV6, une infection virale intercurrente à parvovirus B19 ou à voir même par le virus rougeoleux sauvage contacté avant vaccination.

#### **1.1.3. Vaccin rougeole oreillons rubéole (ROR) et thrombocytopénie :**

La thrombocytopénie est une complication fréquente au décours d'une rubéole, elle atteint une personne sur 3000. Suite à une vaccination rubéoleuse, plusieurs cas de thrombocytopénie ont été rapportés mais d'un taux 10 fois moindre. Des cas d'exacerbation et de récurrence d'une thrombocytopénie préexistante ont également été rapportés suite à une vaccination ROR. Il semble que les cas de thrombocytopénie rapportés après vaccination ROR puissent être causés par le composant rougeole ou le composant rubéole, quelles que soient les souches vaccinales considérées. La revaccination ROR n'est donc pas recommandée pour les individus qui ont

présentés une thrombocytopénie dans les suites d'une première vaccination (**Soubeyrand, 2003**).

## **1.2. Cas de vaccins inactivés :**

### **1.2.1. Vaccin poliomyélitique inactivé (VPI) : rôle de l'inactivation de l'antigène :**

Contrairement au VPO, le VPI est un vaccin bien toléré. Il est dépourvu de tout risque d'induire des Ppav grâce à l'inactivation des virus sauvages qui est évidemment l'étape essentielle de production de vaccins inactivés. Un défaut d'inactivation de 2 lots de poliovirus de type 1 du vaccin produit par les laboratoires Cutter fut responsable en 1955 de 204 cas de poliomyélite aux États-Unis. Cet accident, dramatique, a conduit à une amélioration sensible des techniques d'inactivation et de contrôle. Depuis, plus de 100 millions de doses de VPI ont été distribuées sans qu'une réaction indésirable grave ne soit rapportée (**Plotkin et al, 1999**).

### **1.2.2. Vaccin coquelucheux : rôle de purification de l'antigène :**

Pour les vaccins inactivés, la tolérance de l'antigène dépend de la qualité de sa purification. Le vaccin coquelucheux à germe entier, inactivé, contient des lipopolysaccharides (LPS) dont l'effet adjuvant est bien connu. La purification de *Bordetella pertussis* vise à limiter la présence de LPS dans les vaccins entiers inactivés, afin de réduire l'intensité des réactions locales et la fièvre qui surviennent chez la moitié des personnes vaccinées par le vaccin coquelucheux à germe entier. Le développement de vaccins coquelucheux acellulaires, contenant de 1 à 5 antigènes purifiés de *B. pertussis* sont dépourvus de LPS ce qui a permis de réduire de 2/3 la fréquence de la fièvre et des réactions locales. De la même façon, la tolérance locale des vaccins diphtérique et tétanique dépend également pour partie de la purification des 2 anatoxines (**Mills, 2001**) (**Edwards et al, 1999**).

### **1.2.3. Vaccin grippal : syndrome de Guillain et Barré :**

Le syndrome de Guillain et Barré est une affection considérée comme auto-immune. Il a été observé chez les personnes vaccinées par le vaccin grippal produit aux États-Unis en 1976, où une personne pour 110000 vaccinés a été touchée. Il est possible que la souche particulière, isolée chez le porc et utilisée cette seule année, puisse en être la raison. En effet, à l'exception de la période 1992–1994, pendant laquelle une très faible augmentation du risque a été évaluée à 1 par million de personnes vaccinées contre la grippe aux États-Unis, aucune étude n'a mis depuis en évidence une association entre un vaccin et la survenue d'un syndrome de Guillain et Barré (**Halsey, 2002**).

### **1.3. Effets indésirables non spécifiques : dus à d'autres composants que l'antigène :**

D'autres composants que l'antigène entrent dans la production des vaccins, les adjuvants et les excipients (stabilisateurs et conservateurs) ainsi que les résidus de la production (composants indésirables), en effet de multiples étapes de purification visent à éliminer au maximum les nombreux composants du milieu sur lequel la souche vaccinale est cultivée. Ce procédé n'est jamais parfait, pour cela des traces de substances résiduelles restent dans la composition du vaccin ce qui provoque des effets indésirables, parfois graves.

#### **1.3.1. Symptômes :**

La réaction inflammatoire est considérée en tant qu'une réaction non spécifique d'un vaccin donné, elle survie chez la plupart des vaccinés. Elle est inhérente au principe de la vaccination. L'intensité de l'inflammation et sa durée varie selon la nature de l'antigène (vivant ou non), la présence ou non d'adjuvant, ainsi que du vacciné lui-même (tout le monde ne fait pas la même réaction à un même vaccin).

L'injection d'un vaccin est responsable d'une réaction inflammatoire locale (douleur, rougeur, chaleur, œdème) accompagnée parfois d'une adénopathie satellite, dont l'expression clinique est quasi constante lorsqu'elle est activement recherchée, comme c'est le cas lors des essais cliniques. La voie sous-cutanée augmente la fréquence des réactions locales par rapport à la voie intramusculaire, particulièrement lors d'administration d'anatoxines adsorbées.

Des réactions locales importantes peuvent aussi être observées lors d'une première injection ou d'injections de rappel avec des lots de vaccins contenant des taux élevés d'anatoxines diphtériques ou d'hydroxyde d'aluminium. La majorité de ces réactions paraît donc résulter d'une inflammation non allergique (non spécifique) induite par des facteurs variés et associés comme la teneur élevée en hydroxyde d'aluminium et/ou en substances d'origine microbienne (**Ponvert, 2006**). L'intensité de la réaction inflammatoire induite par les adjuvants est une limite à leur utilisation. L'hydroxyde d'aluminium contenu dans les vaccins fait actuellement l'objet de spéculations (**Soubeyrand, 2003**).

Les réactions inflammatoires générales sont plus rares mais plus préoccupantes que les réactions locales. 5 à 13 % des sujets vaccinés rapportent des réactions généralisées de chronologies diverses, le plus souvent bénignes ou modérément graves (**Ponvert, 2009**). Malgré l'absence de preuve, « Gerardhi et al. » soutiennent en effet que l'hydroxyde d'aluminium contenu dans les vaccins serait responsable d'un tableau clinique chronique associant fatigue, myalgies et arthralgies (**Soubeyrand, 2003**).

Au total, la vaccination induit des réactions inflammatoires locales et générales. Ces réactions sont habituellement transitoires et d'intensité modérée chez la majorité des sujets vaccinés.

### **1.3.2. Réactions allergéniques :**

Les réactions allergiques peuvent être dues à diverses substances composantes des vaccins, l'allergie à la néomycine, à l'œuf ou à la gélatine ainsi que l'allergie aux milieux de culture utilisés.

Certaines personnes présentent une allergie à la néomycine. Cet antibiotique est utilisé au cours de la production d'un vaccin afin de protéger les cultures cellulaires des risques de contamination bactérienne. Des traces de la néomycine sont souvent retrouvés dans les vaccins viraux ce qui provoque des réactions allergiques locales et générales, dans les rares cas de réactions d'hypersensibilité après injection de vaccin en contenant. Il est donc contre indiqué de vacciner les personnes ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à la néomycine avec des vaccins pouvant contenir des traces de cet antibiotique.

Des protéines d'œufs sont présentes dans plusieurs vaccins tels que les vaccins grippaux et amarils. Ces vaccins ne doivent pas être administrés aux personnes allergiques aux œufs car ils sont produits sur œufs de poule embryonnés ce qui peut provoquer des réactions anaphylactiques chez ces vaccinés. Les notifications spontanées de réactions anaphylactiques survenant après ces deux vaccins restent rarissimes. En revanche, d'autres vaccins présentent un risque beaucoup plus limité pour les allergiques aux œufs, il s'agit des vaccins rougeoleux et ourliens, ils sont obtenus à partir de cultures de fibroblastes d'embryons de poulet. Il est en effet bien admis actuellement que c'est la gélatine contenue dans le vaccin, et non pas l'ovalbumine, qui est responsable des réactions rapportées après vaccination ROR.

Actuellement, 8 vaccins rabiques différents sont utilisés dans le monde. Tous ces vaccins sont inactivés et deux d'entre eux sont produits sur tissu nerveux d'animaux. Environ treize à quinze jours après injection de ces vaccins cultivés sur tissu nerveux d'animaux, les syndromes neuroparalytiques se développent chez le vacciné. Ils correspondent à une encéphalomyélite allergique quasi expérimentale dont on a pu montrer que la fréquence de survenue est corrélée à la quantité résiduelle de myéline présente dans les différents vaccins. En revanche, les vaccins cultivés sur des cultures cellulaires n'entraînent pas d'effets indésirables neurologiques. En Thaïlande, ils ont observé que la fréquence des complications neurologiques rapportées après remplacement du vaccin rabique cultivé sur tissu nerveux par

un vaccin obtenu sur cellules est passée de 1 sur 155 à moins de 1 sur 50000 personnes vaccinées (**Soubeyrand, 2003**).

### **1.3.3. Le rôle du terrain :**

Des catégories d'individus sont prédisposées à la survenue d'effets indésirables dus aux vaccins pour des raisons immunologiques liées à leur âge, leur génome ou alors leur environnement. Des vaccins inactivés peuvent être administrés à des individus souffrant de déficit immunitaire, congénital ou acquis car les antigènes contenus dans le vaccin ne peuvent pas se répliquer et le risque d'événements indésirables liés au vaccin n'augmente pas. Les experts recommandent donc qu'ils soient vaccinés conformément aux recommandations en vigueur.

En revanche, les vaccins vivants atténués sont contre indiqués de principe chez les personnes dont l'état immunitaire est incertain, cela en raison du risque de maladie potentiellement grave causée par les souches vaccinales, ou voire même mortelle. Dans ce cas, les vaccinés sont difficilement capables de contrôler la répllication de l'antigène vaccinal dans l'organisme.

Dans le cas des individus déjà immuns, la sensibilisation antérieure à l'antigène et/ou la présence d'anticorps circulants spécifiques préexistants peuvent en fonction du vaccin considéré, induire des effets améliorant la tolérance ou la diminuant. Des études ont montré que l'immunisation antérieure avec les anatoxines tétaniques ou diphtériques provoque des réactions locales intenses (**Fuchs et Janot, 1998**). Ces réactions semblent correspondre à un phénomène d'Arthus, une hypersensibilité de type III, avec formation puis précipitation locale de complexes immuns formés par les anticorps préexistants et l'antigène apporté lors d'une revaccination. Grâce à ces réactions, les vaccins de rappel contenant moins de quantités d'anatoxines ont été développés, tout en recommandant des injections éloignées.

En revanche, la revaccination d'un individu déjà immunisé avec un vaccin vivant atténué, comme le vaccin rougeoleux, soit par une infection naturelle ou par vaccination antérieur, donne lieu à moins d'effets indésirables qu'une vaccination chez une personne non immune (**Soubeyrand, 2003**). Le virus vaccinal, neutralisé par la présence d'anticorps circulants neutralisants, ne peut pas se répliquer et n'induit donc pas les symptômes d'infection bénigne parfois observés lors d'une vaccination réalisée en absence d'anticorps spécifiques circulants.

# **Chapitre V : la recherche en vaccinologie.**

### I. La recherche en vaccinologie :

Développer des vaccins permettrait de réduire l'incidence de certains cancers ou bien encore possible en améliorant le confort, la tolérance et l'efficacité des vaccins déjà existants afin de mettre fin à la propagation des maladies contagieuses comme le sida, l'hépatite C, le SRAS, Ebola...

Pour cela plusieurs pistes sont explorées mettant en œuvre des techniques récentes qui ne reposent pas sur l'inactivation du virus, mais, sur l'atténuation par génie génétique ou l'administration d'un fragment d'ADN codant pour un antigène vaccinal directement dans les cellules de la personne à vacciner, citant comme exemple le vaccin du covid-19 développé récemment.

Pour le virus de la grippe, d'après Aubert et al en 2013, des chercheurs de la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis, ont commencé à travailler sur des vaccins à base de protéines recombinantes produites en bioréacteur par *Escherichia coli*, sur des vaccins à ADN, des adénovirus ou des virus adéno-associés exprimant les antigènes conservés NP (nucléoprotéine) et M2 (matrix 2) étant des vaccins à protection large, pouvant avoir des implications dans l'anticipation et le contrôle des situations épidémiques.

De nombreuses études rapportent l'efficacité de l'utilisation des bactériophages (virus infectant des bactéries) dans l'induction de réponses immunitaires contre l'antigène exposé. Ils ont été initialement utilisés dans des approches biotechnologiques, notamment en phage display comme plateforme pour l'exposition de peptides ou de protéines à leur surface puis, ils sont vite apparus comme des plateformes potentielles des présentations d'antigènes.

En 2019 d'après Ramdani, une équipe de chercheurs de l'université de Paris sud travaille sur l'infection des bactéries *E.coli* par un phage T5 muté sur le gène de la terminase, incapable d'encapsider l'ADN, produisant des procapsides vides d'ADN. Ces dernières peuvent être après purification, expansées in vitro notamment par acidification (**Preux et al., 2013**) puis décorées par une protéine dite pb10 purifiée (**Vernhes, 2017**) visant à utiliser les capsides vides de bactériophages T5 comme plateforme vaccinale.

Ces dernières années, de grands laboratoires procèdent à d'immenses recherches pour la mise au point de vaccins contre la tuberculose, le paludisme, le sida, Zika, Chikungunya, la fièvre du Nil... Parmi les derniers vaccins élaborés suite à une pandémie récente est celui contre le virus du sras-cov-2, ayant plusieurs formes.

## 1. Comparaison de certains vaccins du Covid-19 :

Le développement rapide d'un vaccin pour prévenir la propagation du Covid-19 était un impératif mondial. En décembre 2020, plus de 200 vaccins candidats contre ce virus étaient en cours de développement. Sur ceux-ci, 52 vaccins candidats aient mis en essais sur l'homme (OMS). Mais la définition des enjeux et des obstacles potentiels sont essentiels car les décisions réglementaires et médicales sont basées sur des calculs des avantages et risques.

Différents types de vaccins disponibles dans plusieurs pays :

- **Vaccins à ARN messager sans adjuvant** : COMIRNATY des laboratoires Pfizer/BioNTech et SPIKEVAX des laboratoires Moderna ;
- **Vaccins à ADN recombinant sans adjuvant** : VAXZEVRIA des laboratoires AstraZeneca (en partenariat avec l'Université d'Oxford), COVID-19 VACCINE Janssen Johnson and Johnson des laboratoires Janssen et SPUTNIK V de l'institut Gamaleïa ;
- **Vaccins protéiques recombinants avec adjuvant** : NUVAXOVID des laboratoires Novavax ;
- **Vaccins inactivés** : vaccin de Sinopharm et CORONAVAC des laboratoires Sinovac.

### 1.1. Le vaccin de COMIRNATY (Pfizer/BioNTech) :

Ce vaccin est d'une grande efficacité pour prévenir les formes symptomatiques légères à modérées chez les personnes n'ayant pas été infectées par SARS-CoV-19 au part avant. L'ensemble des données analysées montre un taux de protection de ce vaccin de 95%. L'efficacité apparaît rapidement avec un taux de protection de 52,4% dès la première injection (OMS).

Ce vaccin conserve son efficacité face aux premiers variants (Alpha, Bêta, Gamma et Delta), en particulier contre les formes sévères. Cependant, face au variant Omicron, son efficacité après deux doses diminue à environ 38%, alors que l'efficacité de trois doses est maintenue autour de 75%.

Cette efficacité semble se maintenir à travers divers sous-groupes évalués selon leur âge, leur sexe, leur origine ethnique et leurs facteurs de risque. Par ailleurs, il a été observé chez les personnes âgées que ce vaccin est très efficace pour prévenir les formes sévères dans cette population : au moins 90 % pour les 75-85 ans et au moins 80 % pour les sujets âgés plus de 85 ans.

Les observations du profil de sécurité du vaccin COMIRNATY sont rassurantes. Après la seconde injection, les réactions habituellement observées après une vaccination, assez fréquentes, plus intenses chez les personnes de moins de 56 ans sont de la fatigue, des maux de tête, des courbatures, des frissons, des douleurs articulaires, de la fièvre...etc. Des cas de myocardite (inflammation du muscle du cœur) ont été signalés chez des jeunes hommes avec une fréquence d'1 cas pour 37000 injections, la majorité de ces cas ont spontanément disparu en une semaine.

### **1.2. Le vaccin de SPIKEVAX (ModeRNA) :**

Ce vaccin semble d'avoir une grande efficacité, l'ensemble des données analysées montre un taux de protection de 94,1%, et cela 14 jours après la deuxième injection.

Ce vaccin protège des formes sévères chez les personnes âgées et chez celles infectées par les variants Alpha et Delta. Le profil de sécurité est également rassurant, tout comme pour COMIRNATY, les réactions habituellement observées après la deuxième dose, assez fréquentes, plus intenses chez les personnes de moins de 65 ans sont : une fatigue, des maux de tête, des courbatures, des frissons, des douleurs articulaires, de la fièvre...etc. Des cas de myocardite ont été signalés chez des jeunes hommes avec une fréquence d'un cas pour 10000 et donc plus élevée qu'avec COMIRNATY. Pour cela, ce vaccin est recommandé que pour les personnes âgées de plus de 30 ans (OMS).

### **1.3. Le vaccin de Sputnik V :**

Le vaccin russe Gam-Covid-Vac (Sputnik V) a montré une efficacité meilleure que celle obtenue avec les autres vaccins à adénovirus (AstraZeneca et Janssen) avec un taux de protection de 91.6%. Cette efficacité semble se maintenir dans toutes les classes d'âge jusqu'à 70 ans. Il peut également maintenir une protection contre les formes sévères. Malgré la forte présence de personnes souffrant de comorbidités dans cet essai (environ 25%), aucune donnée n'a été publiée concernant le taux de protection dans cette population.

L'observation du profil de sécurité de ce vaccin est rassurante, il semble être bien toléré avec des réactions habituelles à la suite des injections : syndrome grippal, réaction au site d'injection et des maux de tête. La fréquence des effets indésirables sévères ou rares est très faible.

### **1.4. Le vaccin de VAXZEVRIA (AstraZenica) :**

Après la mise sur le marché, ce vaccin montre un peu moins d'efficacité, en moyenne, 70,4% de protection chez les personnes ayant reçu une demi dose, alors qu'une dose complète

assure une protection de 90% contre les formes symptomatiques du Covid-19. Les personnes ayant reçu deux doses complètes, 62,1% de protection a été observée (OMS).

L'efficacité de VAXZEVRIA est d'avantage affectée lors des infections par les nouveaux variants, et cela d'avantage que dans le cas des vaccins à ARNm. Dans le cas du variant Omicron, deux injections avec ce vaccin ne semblent pas être efficaces, alors que, deux injections du vaccin AstraZeneca suivies de vaccin à ARNm semblent garder une efficacité autour de 70% de protection.

Des effets indésirables graves ont été peu observés. Des cas de formes de thrombose et de coagulation intravasculaire disséminée ont rarement été signalés en particulier chez des femmes de moins de 50 ans. Ce vaccin a été brièvement suspendu, mais la haute autorité de santé (HAS) a autorisé à nouveau son utilisation, mais il est recommandé que pour les sujets âgés de plus de 55 ans.

### **1.5. Le vaccin de Janssen Johnson et Johnson :**

Ce vaccin utilisant un vecteur adénoviral montre une efficacité qui apparaît rapidement avec un taux de protection estimé à 66,9% deux semaines après l'injection (jusqu'à 75% en absence du variant sud-Africain). Elle se maintient dans les divers groupes évalués selon leur âge, sexe et origine ethnique. Ce vaccin semble avoir une bonne efficacité face aux formes sévères avec un taux de protection d'environ de 85%, et cela quatre semaines après l'injection (y compris le variant sud-Africain).

Au départ, ce vaccin a été administré en une seule dose, alors que maintenant il doit désormais être suivi d'un vaccin à ARNm (quatre semaines après la première injection) ou d'une deuxième injection avec le vaccin Janssen (deux mois après). Ce vaccin est réservé aux personnes de 55 ans ou plus.

### **1.6. Le vaccin de NUVAXOVID :**

Selon les essais, le vaccin NUVAXOVID a montré une efficacité entre 89,7% et 90,4% de protection contre les formes symptomatiques de l'infection par ce virus. Une efficacité similaire a été mise en évidence chez les sujets vaccinés âgés de 65 à 84 ans.

Des effets indésirables locaux et généraux ont été observés plus fréquemment chez les personnes âgées de 18 à 64 ans, notamment après la 2ème dose de NUVAXOVID : la douleur au site d'injection, la fatigue, les maux de tête ainsi que les malaises. Ces effets indésirables étaient moins fréquents après la première injection. De façon générale, après la deuxième

injection, la fréquence des effets indésirables était plus élevée chez les vaccinés âgés de 18 à 64 ans par rapport à ceux de 65 ans et plus.

### **1.7. Le vaccin de Sinopharm :**

Selon les essais, il a été montré que l'administration de deux doses de ce vaccin avec un intervalle de 21 jours, avait une efficacité de 79% contre l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique 14 jours ou plus après la deuxième dose alors que l'efficacité potentielle contre l'hospitalisation était aussi de 79% (OMS). Ces essais n'ont pas été conçus d'une façon à démontrer l'efficacité du vaccin contre les formes sévères, les femmes enceintes ou les personnes âgées de 60 ans ou plus. Deux autres essais d'efficacité potentielle sont en cours, mais les données ne sont pas encore disponibles.

Le SAGE recommande d'administrer deux doses du vaccin de Sinopharm par voie intramusculaire. Ainsi que proposer une troisième dose supplémentaire du vaccin de Sinopharm aux personnes âgées de 60 ans et plus dans le cadre d'une prolongation de la primovaccination. Selon les données actuellement disponibles, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire aux personnes de moins de 60 ans. Le vaccin de Sinopharm peut être aussi combiné à d'autres vaccins afin de garantir une immunogénicité ou une efficacité vaccinale équivalente ou favorable, les vaccins à ARNm ou les vaccins à vecteur contre la Covid-19 peuvent être utilisés comme deuxième dose après l'injection d'une première dose du vaccin de Sinopharm, en fonction de la disponibilité des produits (OMS).

Ce vaccin est sûr et efficace pour toutes les personnes âgées de 18 ans et plus. Il n'est pas recommandé pour les personnes ayant des antécédents d'anaphylaxie à l'un des composants du vaccin.


### **1.8. Le vaccin de Sinovac-CoronaVac :**

Un vaste essai de phase 3 au Brésil a montré que deux doses, administrées à 14 jours d'intervalle, avaient une efficacité de 51 % contre l'infection symptomatique par le SRAS-CoV-2, de 100 % contre la Covid-19 sévère et de 100 % contre l'hospitalisation à partir du 14 jours après avoir reçu la deuxième dose (OMS).

Le SAGE recommande d'administrer deux doses du vaccin Sinovac-CoronaVac par voie intramusculaire. Pour les personnes âgées de 60 ans et plus, une 3ème dose est recommandée dans le cadre d'une extension de la primo-série. Une dose supplémentaire de ce vaccin est aussi recommandée pour les personnes immunodéprimées sévères et modérément immunodéprimées. Cela est dû au fait que ce groupe est moins susceptible de répondre de

manière adéquate à la vaccination après une série de primo-vaccination standard et présente un risque plus élevé de maladie Covid-19 sévère.

Les vaccins à ARN (Pfizer ou Moderna) ou les vaccins vectorisés (AstraZeneca Vaxzevria/COVISHIELD ou Janssen) peuvent être utilisés comme 2ème dose après une première dose avec le vaccin Sinovac afin de garantir une immunogénicité ou une efficacité vaccinale équivalente ou favorable.

Laboratoire	Type	Doses	Stockage
 <b>Oxford Uni-AstraZeneca</b>	Vecteur viral (virus génétiquement modifié)	x2 	 2 à 8°C (6 mois)
 <b>Moderna</b>	ARN (partie du code génétique du virus)	x2 	 De -25 à -15°C (7 mois)
 <b>Pfizer-BioNTech</b>	ARN	x2 	 De -80 à -60°C (6 mois)
 <b>Gamaleya (Sputnik V)</b>	Vecteur viral	x2 	 -18,5°C (forme liquide) 2 à 8°C (forme sèche)
 <b>Sinovac (CoronaVac)</b>	Virus inactivé	x2 	 2 à 8°C
 <b>Sinopharm</b>	Virus inactivé	x2 	 2 à 8°C
 <b>Novavax</b>	À base de protéines	x2 	 2 à 8°C
 <b>Janssen Johnson &amp; Johnson</b>	Vecteur viral	x2 	 2 à 8°C (3 mois)

**Figure 3.** Comparaison de certains des vaccins Covid-19.

# **Conclusion**

### **Conclusion :**

La recherche vaccinale a pour objectif de nous protéger contre les maladies contemporaines et les pathogènes émergents.

Si les maladies infectieuses ont régressé de façon spectaculaire, c'est essentiellement grâce à la vaccination. La recherche vaccinale fait aussi des efforts considérables pour améliorer l'efficacité et l'acceptabilité des vaccins dans un contexte actuel où plusieurs échecs ont été essayés car de nombreuses zones d'ombres existent encore dans la compréhension de certains germes ou souvent c'est la complexité de ces germes que les chercheurs n'arrivent pas à cerner.

Il faudrait donc une meilleure connaissance des germes pour une bonne sélection des antigènes candidats qui seront capables de donner des résultats plus intéressants.

# **Références bibliographiques**

- **Abbas AK. (2009).** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 3e ed. Elsevier Masson.
- **Bellier B, Dalba C, Clerc B, Desjardins D, Drury R, Cosset FL, et al. (2006).** Les vaccins à ADN codant pour des particules pseudo-virales à base de rétrovirus induisent des réponses immunitaires efficaces sans adjuvant. *Vaccine*, 24, 2643-2655.
- **Bellier B, Huret C, Miyalou M, Desjardins D, Frenkiel MP and P Despres et al. (2009).** DNA vaccines expressing retrovirus-like particles are efficient immunogens to induce neutralizing antibodies. *Vaccine*, 27 (42), 5772– 5780.
- **Bertrand Bellier. (2009).** Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies. *Revue Francophone des Laboratoires*, 417, 69– 77.
- **Beytout J, Laurichesse H et Rey M. (2001).** Vaccinations. *Encycl Med chir* (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), maladies infectieuses, 8-002-1010, 14.
- **Beytout. J, Laurichesse H et Rey M. (2001).** vaccinations. *Encycl Med chir* (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), maladies infectieuses, 8-002-1010, 14.
- **Blin, A. (2021).** Actualités pharmaceutiques. Consulté le 2022, sur PMC-NCBI : <https://www.ncbi.nlm.gov>
- **Bloom DE. (2015).** Valuing vaccines: deficiencies and remedies. *Vaccine*, 33(Suppl 2), p B29-33.
- **Durando P, Icardi G, Ansaldi F. (2010).** Vaccin avec adjuvant MF59 : un outil sûr et utile pour améliorer et élargir la protection contre les virus de la grippe saisonnière chez les sujets à risque. *Expert Opin Biol Ther*, 10 (4), 639-51.
- **Ennio De Gregorio, Elena Caproni, Jeffrey B. Ulmer. (2013).** Vaccine adjuvants: mode of action. *Front Immunol*.
- **F. Denis M, Ploy C. (2009).** Stratégies de recherche et de développement, illustrées par les nouveaux vaccins. *Annales pharmaceutiques Français*, 67, 198 – 202.
- **Ferraro, B., Morrow, M.P., Hutnick N.A., Shin, T.H., Lucke, C.E.,and Weiner, D.B. (2011).** Clinical Applications of DNA Vaccines: Current Progress. *Clin Infect Dis*, 53, 296–302.
- **Halsey NA. (2002).** The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Semin Pediatr Infect Dis*, 13(3), 205–14.
- **Hilleman,M.R.(1987).**Yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Infection*, 15,3–7.

- **Kusters I. (2001).** Vaccins du futur : nouvelles technologies. *Journal de pédiatrie puériculture 2001*, 14 : 370-379.
- **INSERM.** Vaccins et vaccinations : un bénéfice individuel et collectif [en ligne], 2022. [Consulter le 15 juin 2022].
- **INSP.** DE LA COUVERTURE VACCINALE SYSTEMATIQUE DE ROUTINE – Algérie - Annuel 2019 [en ligne], 2021. [Consulter le 15 juin 2022]. Disponible sur : [https://www.insp.dz/images/PDF/Vaccination/PROGRAMME%20NATIONAL%20DE%20VACCINATION%20INSP\\_%20Bilan%20Annuel%202019.pdf](https://www.insp.dz/images/PDF/Vaccination/PROGRAMME%20NATIONAL%20DE%20VACCINATION%20INSP_%20Bilan%20Annuel%202019.pdf)
- **Jonas E .Salk ; et al. (1947).** Experience with Vaccination Against Influenza in the Spring of 1947. *Public Health*, Volume 37, Pages 1013-1016.
- **Jonas E. Salk ; et al. (1954).** Formaldehyde Treatment and Safety Testing of Experimental Poliomyelitis Vaccines. *Public Health*, Numéro 5, Volume 44, pages 563-570.
- **K.RAHAL. (2017).** Vaccins et sérums. Alger : Office des publications universitaires. 464p.
- **Katalin Kariko, Hiromi Muramatsu, János Ludwig et Drew Weissman. (2011).** Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA. *Nucleic Acids Research*, vol. 39, no21, article no e142 (PMID 21890902).
- **Katalin Karikó, Michael Buckstein, Houping Ni et Drew Weissman. (2005).** Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity*, vol. 23, no 2, p. 165-175.
- **Klein, J, Sato, A. (2000).** The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*, 343, 702–709.
- **Koutsky, L. (2009).** L'épidémiologie derrière la découverte du vaccin contre le VPH. *Ann Épidémiol*, 19, 239-244.
- **Minor, P.D. (2015).** Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology*, 479–480, 379–392.
- **Momburg F, Hammerling GJ. (1998).** Génération et transport médié par TAP de peptides pour les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. *Adv. Immunol*, 68, 191 – 256.
- **OMS.** Manifestations cliniques possibles après la vaccination .Chapitre 7. Avril 2009.

- **Plotkin S. (2014).** History of vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 111,12283–7,19.
- **Plotkin SA, Murdin A, Vidor E. (1999).** Inactivated polio vaccine. 3rd ed. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders Company. p. 345–63. Chap 15.
- **Ponvert C. (2006).** Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux vaccins. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 21 (2), 99-104.
- **Ponvert C. (2009).** Les réactions d’hypersensibilité allergique et non allergique aux vaccins contenant des anatoxines. *Archives de Pédiatrie*, 16 (4), 391- 395.
- **Preux, O., Durand, D.,Huet, A., Conway, J.F.,Bertin, A., Boulogne, C.,Drouin-Wahbi, J.,Trévarin,D.,Pérez,J.,Vachette,P.,et al.(2013).** A two-state cooperative expansion converts the procapsid shell of bacteriophage T5 into a highly stable capsid isomorphous to the final virion head. *J. Mol.Biol*, 425, 1999–2014.
- **Provost, P.J., Hughes, J.V., Miller, W.J., Giesa, P.A., Banker, F.S.,and Emini, E.A. (1986).** An Inactivated hepatitis A viral vaccine of cell culture origin. *J. Med. Virol*, 19, 23–31.
- **Puel, A., Cypowyj, S., Bustamante, J., Wright, J.F., Liu, L., Lim, H.K., Migaud, M., Israel, L., Chrabieh, M., Audry, M., et al. (2011).** Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*, 332, 65-68.
- **Santé public france. (2017).** Processus de fabrication d'un vaccin. Consulté le Juin 2022, sur Vaccination infoservice.fr: <https://vaccination-info-service.fr>
- **Soubeyrand B. (2003).** Tolérance des vaccins : faits et spéculations. *Médecine et maladies infectieuses*, 33, 287 – 299.
- **Strebel PM, Aubert-Combiescu A, Ion-Nedelcu N, Biberi-Moroeanu S, Combiescu M et Coll. (1994).** Paralytic poliomyelitis in Romania, 1984-1992. Evidence for a high risk of vaccine-associated disease and reintroduction of wild virus infection. *Am J Epidemiol*, 140, 1111-1124.
- **Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, Brink EW et Coll. (1992).** Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis*, 14, 568-579.
- **Thomas, F., and Magill, T.P. (1936).** Vaccination of Human Subjects with Virus of Human Influenza. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 33, 604–606.

- **Vaillan A. (2021).** Vaccins contre le Covid-19 : quel recul a-t-on sur la technologie ARN messenger ? Ouest-France [cédérom].
- **Vernhes, E., Renouard, M., Gilquin, B., Cuniasse, P., Durand, D., England, P., Hoos, S., Huet, A., Conway, J.F., Glukhov, A., et al. (2017).** High affinity anchoring of the decoration protein pb10 on to the bacteriophage T5 capsid. *Scientific Reports*, 7, 41662.
- **Wilson GS. (1967).** The hazards of immunization. *London: Athlone Press.*
- **Xiang J, Chen Y, Moyana T, Cormack S, Stohr W, Barber T, Bart PA, Harari A, Moog C. (2000).** Combinational immunotherapy for established tumors with engineered tumor vaccines and adenovirus-mediated gene transfer. *Cancer Gene Ther* 2000, 7(7), 1023-1033.
- **Zeltins, A (2003).** Construction et caractérisation des particules pseudo-virales : une revue. *Mol. Biotechnol*, 53, 92-107.

**Sites web :**

- <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
- <https://www.ouest-france.fr/sante/vaccin/covid-19-quel-recul-a-t-on-sur-la-technologie-arn-messenger-ec22615c-e574-11eb-8ee1-0deddf8c8ae2/>

## Résumé

Le vaccin est l'une des découvertes les plus importantes de la médecine, permettant de sauver deux millions de vies chaque année dans le monde. Il est utilisé pour prévenir de nombreuses maladies infectieuses comme la rougeole, les oreillons, la varicelle, la rubéole, la fièvre jaune, la poliomyélite (vaccin oral), la tuberculose ou les gastroentérites à rotavirus, et tout récemment, la COVID-19.

Depuis l'apparition de la vaccination, plusieurs types de vaccins ont été développés citant les vaccins à agent infectieux vivant atténué, les vaccins à agent infectieux entier tué ou inactivé, les vaccins à protéine ou peptide, les vaccins à ADN, les vaccins à ARNm, les vaccins à agent infectieux vivant recombinant, les VLP et les plasmos VLP.

Un vaccin est associé à un adjuvant afin de rehausser le pouvoir immunogène de celui-ci. Une fois administré, les vaccins font appel au système immunitaire où à coopération entre les différents types de cellules qui permettent la formation d'anticorps et l'installation d'une mémoire immunitaire durable suivant les rappels.

La recherche vaccinale est en cours, elle se focalise sur des pandémies comme le sida, le Paludisme et de nombreuses pistes basées sur les nouvelles technologies sont explorées.

**Mots clés :** Vaccin, Biotechnologie, recherche vaccinale, infection, pandémie.

## Abstract

The vaccine is one of the most important discoveries in medicine, saving two million lives each year worldwide. It is used to prevent many infectious diseases such as measles, mumps, chickenpox, rubella, yellow fever, poliomyelitis (oral vaccine), tuberculosis or rotavirus gastroenteritis, and most recently, COVID-19.

Since the appearance of vaccination, several types of vaccines have been developed, citing live attenuated infectious agent vaccines, killed or inactivated whole infectious agent vaccines, protein or peptide vaccines, DNA vaccines, mRNA vaccines, recombinant live infectious agent vaccines, VLPs and plasmos VLPs.

A vaccine is associated with an adjuvant in order to enhance its immunogenic power. When it's administered, vaccines appeal to the immune system where the cooperation between the different types of cells allows the formation of antibodies and the installation of a lasting immune memory following reminders.

Vaccine research is ongoing, it focuses on a pandemics such as AIDS, Malaria and many research based on new technologies are being explored.

**Keywords:** Vaccine, Biotechnology, vaccine research, infection, pandemic.

## ملخص

يعد اللقاح أحد أهم الاكتشافات في الطب، حيث ينقذ مليوني شخص كل عام في جميع أنحاء العالم. يتم استخدامه للوقاية من العديد من الأمراض المعدية مثل الحصبة، والنكاف، وجذري الماء، والحصبة الألمانية، والحمى الصفراء، وشلل الأطفال (لقاح عن طريق الفم)، والسل أو التهاب المعدة والأمعاء بفيروس الروتا، ومؤخراً، COVID-19.

منذ ظهور التطعيم، تم تطوير عدة أنواع من اللقاحات، مستشهدة بلقاحات العوامل المعدية الحية الموهنة، لقاحات العوامل المعدية الكاملة المقتولة أو المعطلة، لقاحات البروتين أو البيبتيد، لقاحات الحمض النووي، لقاحات mRNA، لقاحات العامل المعدية الحية المؤتلف، VLPs Plasmos و VLPs.

يرتبط اللقاح بمادة مساعدة من أجل تعزيز قدرته على التوليد المناعي حيث تستهوي جهاز المناعة ويسمح التعاون بين الأنواع المختلفة من الخلايا بتكوين الأجسام المضادة وتثبيت ذاكرة مناعية دائمة.

تتقدم أبحاث اللقاحات، مركزة على الأوبئة الرئيسية مثل الإيدز والمalaria ويتم استكشاف العديد من السبل القائمة على التقنيات الجديدة.

**الكلمات الرئيسية:** لقاح، تكنولوجيا، أبحاث لقاح، التهاب، وباء.