





Jean-Noël JOFFIN

# Vaccins

**Le covid nous a conduit à bien des controverses sur les vaccins. C'est l'occasion de faire un bilan sur la vaccination pour tenter de voir ce qui peut être utile aux élèves et aux étudiants en particulier en termes de définition... et de compléter la frise parue dans le n°98.**

Un merci à Éric TOLÉDANO pour ses contributions pertinentes.

## 1. Comment construire une définition du vocabulaire vaccin ?

Quels sont les éléments nécessaires pour définir le vocabulaire « vaccin » (ou technologies vaccinales...) ?

- **Que provoque-t-il ?**: un vaccin déclenche une réaction immunitaire adaptative, production d'anticorps ou réaction cellulaire (lymphocytes T) dirigés contre des antigènes déterminés en fonction du vaccin.
- **Que contient-il ?**: un vaccin peut contenir des antigènes ou des acides nucléiques (ADN ou ARN) pouvant générer des antigènes chez l'individu.
- **À quoi sert-il ?**: un vaccin est très souvent destiné à prévenir et rarement combattre une maladie infectieuse (liée à la multiplication de microorganismes pathogènes) ou non (liée à des produits toxiques de microorganismes) mais des développements pour des vaccins dirigés contre des cancers sont en cours de développement. Ils peuvent permettre une réduction de la propagation d'une maladie ou réduire la gravité chez le malade.
- **Curatif ou préventif ?**: en règle très générale les vaccins sont préventifs. Toutefois le premier vaccin contre la rage était curatif et les vaccins anti-cancers seront aussi curatifs. Les vaccins préventifs reposent sur la mémoire immunitaire au travers de la réponse secondaire.
- **Comment est-il administré ?**: de nombreuses voies sont utilisées avec l'injection, l'ingestion par la bouche, l'inhalation... dépendants de la nature de chaque vaccin.

Une définition possible :

Un vaccin est une préparation biologique introduite dans un individu, chez qui il provoque une réaction immunitaire spécifique (adaptative), de façon directe (antigènes) ou indirecte (antigènes fabriqués par l'individu à partir d'un acide nucléique codant pour les antigènes), réaction dirigée spécifiquement contre ces antigènes provenant le plus souvent de microorganismes pathogènes, réaction destinée à la neutralisation du pouvoir pathogène. Cette réaction immunologique est une production d'anticorps ou de cellules tueuses.

Pour illustrer et préciser cette approche, un panorama des différents types de vaccins, des problèmes posés par les vaccins, des différents vaccins commercialisés... vous est proposé.

### NOTE 1: les nouveaux vaccins ADN/ARN

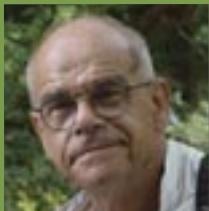
Le covid vient de nous apporter de nouveaux vaccins basés sur des acides nucléiques. Ils bouleversent notre approche traditionnelle car ce ne sont pas des antigènes. Ils bousculent les définitions classiques et perturbent la classification...

Diverses appellations sont envisagées comme les interventions d'Alphonse MEYER et de Jean-Luc TOLEDANO sur la liste l'ont montré. Ce peut être vaccins génétiques, géniques, à acides nucléiques... Le lien fait avec thérapie génique rend quelque peu inapproprié les deux premiers vocabulaires pour éviter une confusion.

### NOTE 2: ChatGTP

Le fameux système d'intelligence artificielle donne la définition suivante...

« Un vaccin est une substance médicale utilisée pour stimuler le système immunitaire d'une personne afin de lui fournir une protection contre une maladie spécifique. »



Jean-Noël JOFFIN  
retraité  
Courriel:  
jinjoffin3@gmail.com

## 2. Quels sont les différents types de vaccins ?

La frise parue dans le numéro 98 de l'Opéron a été l'occasion d'une réflexion sur les différents types de vaccins existants. Projetons-nous au-delà.

Dans un premier temps, grâce à Jenner puis aux travaux de Pasteur, l'idée a été d'utiliser des **agents pathogènes vivants** ou «tués» (**ou inactivés**). Il fallait pour cela supprimer ou atténuer fortement le pouvoir pathogène du produit utilisé comme vaccin.

Distinguons donc différents types de vaccins :

- Vaccins **vivants**
- Vaccins **inactivés ou tués** ou plutôt **sous-unitaires** (parfois qualifiés **d'inertes**) :
- Agents pathogènes inactivés ou tués entiers à la limite du sous-unitaire
- Fractions antigéniques actives
- Vaccins ARN et ADN dont le classement dans cette catégorie peut être discuté. Une partie spécifique peut leur être réservée.

Un délicat problème se pose pour les virus génétiquement modifiés : certains sont incapables de se multiplier chez le vacciné. Doivent-ils être considérés comme vivants (il a bien fallu les multiplier par culture) ou comme inertes, simples vecteurs d'ADN ?

Les schémas suivants illustrent cette approche, soit en distinguant vivant/sous-unitaire, soit en distinguant classique/manipulé génétiquement.

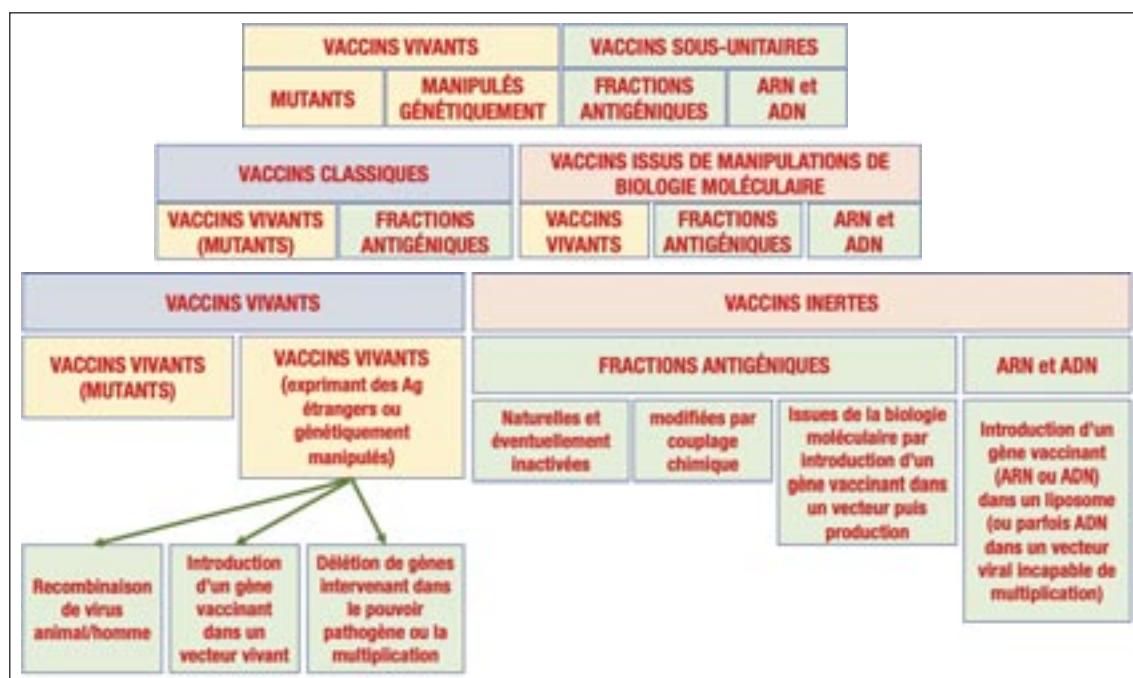


FIGURE 1 – Schémas de divers types de classement des vaccins

Remarque :

Du point de vue vocabulaire, le terme de *vaccin génétique* est parfois utilisé. Il serait préférable de parler de *vaccin génique* qui évoque l'introduction de gènes n'impliquant pas forcément une modification génomique alors que génétique évoque la transmission de gènes.

Le terme de sous-unitaires n'est pas très approprié aux vaccins ARN ou ADN car ce ne sont pas des anti-gènes.

Je propose pour ma part de les qualifier de « moléculaires », sachant que les vaccins vivants sont aussi constitués de molécules...

Difficile de les qualifier de « non vivants » ! d'où le terme « d'inerte » utilisé parfois.

### 2.1. Vaccins vivants

Les vaccins contiennent un agent biologique dont la multiplication, plus ou moins importante, est nécessaire à l'effet vaccinal. Le terme de vaccins vivants atténués est aussi utilisé.

*Ici, la notion de vivant pour un virus est adoptée en considérant qu'un microorganisme capable de se multiplier est vivant. Le fait qu'il soit parasite strict est notamment vrai pour nombre de bactéries (Rickettsies, Treponema pallidum, bacille de la lèpre Mycobacterium leprae par ex.). Le débat sera toujours ouvert et ce choix n'a rien de définitif et reste arbitraire même si les arguments avancés ne sont pas ridicules !*

Ces vaccins vivants sont soit des variants des agents pathogènes, naturels ou obtenus par atténuation selon des méthodes empiriques, comme le BCG, soit des constructions artificielles du génie génétique.

Cette approche de vaccins vivants restera toujours suspendue à la possibilité de réversion de la souche vaccinale ou de la diffusion des gènes mutés rencontrée aussi avec des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). Un danger sanitaire est possible.

## Vue d'ensemble

### Virus

- **Virus proche antigéniquement du virus pathogène**: c'est le cas de la vaccine (maladie animale appelée *cow-pox* en anglais) due à un pox-virus proche de celui de la variole et qui déclenche une maladie bénigne chez le vacciné, et induit une protection contre la variole.
- **Mutant avirulent d'un virus pathogène**: c'est le cas de très nombreux vaccins (fièvre jaune, poliomyélite oral, rougeole, rubéole, oreillons...). *Inclure les virus proches antigéniquement est possible et simplifierait l'approche, d'autant que le seul exemple est celui de la vaccine en médecine humaine.*
- **Recombinaison de virus humain et animal**: c'est le cas d'un vaccin commercialisé pour les rotavirus, recombinant un rotavirus humain et un rotavirus bovin.
- **Virus vaccinal modifié par génie génétique** par introduction d'un gène vaccinant contre une autre maladie: c'est le cas du vaccin formé du virus de la vaccine dans lequel est introduit un gène vaccinant contre la rage, vaccin destiné aux renards qui vont l'ingérer.

Pour le covid, des virus humains ou animaux ont été modifiés par l'introduction du gène de la protéine de surface du Sars-CoV2. Ces virus ont une multiplication très limitée ou nulle dans l'hôte ce qui pose un délicat problème de classification.

Le terme de virus vecteurs est utilisé. Notons qu'il existe de nombreux vaccins de ce type dans le domaine vétérinaire, souvent basés sur le virus de variole du canari. Il semble que les gènes permettant la réplication virale soit excisés, les gènes de fusion du virus avec la membrane plasmique conservés.

**NOTE:** les virus vivants peuvent redevenir pathogènes par mutation (réversion). C'est en particulier le cas des virus ARN qui mutent très facilement (HIV, HCV...) ce qui rend les rend « *d'utilisation délicate et discutable* ».

### Bactéries

Les vaccins antibactériens vivants sont très rares...

- **Bactérie mutante**: c'est le cas du BCG, mutant de *Mycobacterium bovis*, un des agents de la tuberculose, et qui assure une protection limitée contre cette maladie (voir taxonomie dans: [http://techmicrobio.eu/systematique/actinomycetales\\_mycobacterium.pdf](http://techmicrobio.eu/systematique/actinomycetales_mycobacterium.pdf))
- **Bactérie manipulée génétiquement**: C'est aussi le cas du « vaccin vivant » contre le polio : le virus sauvage a disparu mais on assiste depuis des années à des cas de polio vaccinale induite par mutation du vaccin vivant de type Sabin

Des recherches portant sur l'utilisation de bactéries lactiques sont testées mais sans application concrète en 2023.

### Champignons et Parasites

Aucun vaccin vivant.

## Méthodes de fabrication

De nombreux vaccins vivants ont été isolés de la « nature » c'est à dire sans manipulation.

### Vaccins vivants: obtention de mutants des souches pathogènes ou de virus proche

#### Obtention « naturelle »

Il s'agit essentiellement d'isoler des mutants avirulents ou des microorganismes proches immunologiquement (vaccine pour la variole). Des repiquages multiples, sur des milieux de culture sélectifs, ou sur cultures cellulaires, éventuellement sur des animaux différents, permettent la perte « naturelle » de gènes support de la pathogénicité pour l'homme (ou l'animal). L'utilisation de produits ou méthodes mutagènes aléatoires est possible (ce qui n'est pas très naturel !)

Trouver des mutants thermosensibles pour certaines protéines est possible, et obtenir des virus à multiplication limitée dans l'individu, donc peu pathogènes: la maladie est inapparente mais immunisante. La souche doit être stable tant au niveau de son immunogénicité que de son innocuité. L'obtention de ces mutants est souvent liée à une multiplication à basse température.

De nombreux vaccins de ce type existent:

- Utilisant un **virus vivant**:
  - virus mutant avirulent: fièvre jaune, poliomyélite buvable type Sabin, rubéole, oreillons.
  - virus proche du virus pathogène: virus de la vaccine ou cow-pox (pour la variole).

- Utilisant une **bactérie vivante**:

Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin, variant de *Mycobacterium bovis*) est utilisé en pratique courante contre la tuberculose. Il a été obtenu après de nombreux repiquages de la souche pathogène conduisant à un mutant avirulent qui a perdu quelques gènes (voir référence Mycobactéries ci-dessus). Son efficacité est discutée sauf pour les méningites tuberculeuses, pathologies rarissimes.

### Obtention par des manipulations génétiques des gènes de l'agent pathogène

Les méthodes modernes de biologie moléculaire permettent de modifier génétiquement par mutagénèse dirigée le génome de l'agent pathogène. Ces modifications portent sur les gènes responsables de la pathogénicité: on peut par exemple éliminer les gènes de production d'une toxine ou les modifier spécifiquement. C'est le cas des souches de bactéries utilisées contre le choléra ou la typhoïde. Pour la souche cholérique mutante, les gènes codant pour la toxine A ou/et la toxine B ont été éliminés. Des gènes métaboliques peuvent être eux aussi excisés pour assurer la limitation de la multiplication bactérienne ou pour éviter sa diffusion dans l'environnement.

- Un premier vaccin bactérien vivant commercialisé utilisant ces techniques est une souche de **Salmonella Typhi** déletée pour la région *aro A*. (souche Ty21a, auxotrophe) (marques Vivotif®, Berna Biotech, Crucell; Zerotyph Caps, Boryung <https://en.wikipedia.org/wiki/Ty21a>

Le gène *aro* code pour une enzyme impliquée dans la voie de synthèse du chorismate, la chorismate synthase (voie de synthèse des acides aminés aromatiques).

- Un deuxième vaccin bactérien vivant est dirigé contre le **choléra** et utilisé dans les pays atteints. Il est constitué d'une suspension de *Vibrio cholerae* vivants de souche atténuée CVD 103-HgR (biotype classique, sérotype Inaba) par suppression à 95 % du gène codant pour la toxine A. Un gène codant pour la résistance au mercure a été introduit dans un locus défini du chromosome, de façon à pouvoir différencier la souche vaccinale des souches sauvages (Vaccin Orocrol).

- Un vaccin **anticoquelucheux** est en phase 2 d'essais cliniques. Il est constitué de *Bordetella pertussis* souche BPZE1 modifiée par génie génétique avec élimination des gènes de la toxine dermonécrotique et de la cytotoxine trachéale et deux mutations indépendantes portant sur le gène de la toxine coquelucheuse (PT), chacune d'entre-elles supprimant le pouvoir toxique sans affecter le pouvoir antigénique. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0083449>

- Il semble exister un vaccin pour **l'herpès simplex 1** (HSV-1) obtenu par délétion du gène gH codant pour une glycoprotéine nécessaire à l'entrée cellulaire du virus.

### Obtention par recombinaison de vaccins vivants par manipulation génétique

Il s'agit de réaliser un vaccin contre une maladie grâce au transfert des gènes vaccinants dans un microorganisme hôte, vaccin vivant utilisé contre une autre maladie ou non.

Dans un premier temps il faut identifier et isoler les gènes susceptibles de produire des antigènes vaccinants. L'ADN correspondant sera isolé (ou synthétisé) pour être introduit dans le vecteur (clonage) où il devra s'exprimer pour être vaccinant. Les vecteurs utilisables doivent se multiplier de façon limitée dans l'organisme: on utilise des vaccins classiques comme pour le virus de la variole (ou d'autres poxvirus), des adénovirus, le virus de la rougeole et le BCG (expérimental)...

Les vaccins recombinants existants sont limités:

#### • **Adjonction d'un gène à un agent porteur vivant**

- Virus de la variole ou à un adénovirus humain recombiné pour la rage (porteur d'ADN capable de synthétiser un fragment d'enveloppe d'un autre virus) utilisé pour la vaccination des renards par hélicoptère...
- Virus auxquels est ajoutée une fraction d'ADN du Sars-CoV-2 codant généralement pour la protéine de surface S... Il est probable que ces virus aient une multiplication très limitée ou même nulle dans l'organisme. Ils pourraient alors être classés dans les vaccins moléculaires comme simples vecteurs d'ADN. Le rappel vaccinal doit utiliser un autre vecteur en raison de la réaction immunitaire contre le premier.
- Virus de la stomatite vésiculeuse utilisé vivant pour le virus Ebola. Il a été génétiquement modifié par suppression du gène de la glycoprotéine d'enveloppe et introduction du gène de l'enveloppe de la glycoprotéine de surface de la souche Ebola Zaïre (**ZEBOV**: Zaïre Ebola Virus).

#### • **Recombinaisons (réassortiments) de virus**: c'est le cas pour des virus à génomes fragmentés en plusieurs molécules:

- Virus grippal construit à partir d'un virus grippal de réplication limitée à 37 °C et de souche sauvage apportant les gènes des antigènes HA et NA. Destiné à un vaccin nasal.
- Rotavirus obtenus en combinant des ARN de souches humaines et de souches bovines. Un des virus utilisé peut être thermosensible.

FIGURE 2 – Exemple des rotavirus avec des souches chimères humain/bovin



## 2.2. Vaccins sous-unitaires ou inertes ou moléculaires

Ces vaccins ne contiennent pas d'agent biologique capable de multiplication, mais seulement des molécules ayant un effet vaccinal. D'autres termes peuvent être trouvés: vaccins moléculaires, vaccins inactivés inertes ou tués, fractions antigéniques (n'incluant pas les vaccins à ARN)...

La place des vaccins à ARN ou ADN est difficile à trouver dans ces vaccins ne contenant pas d'agent biologique vivant. Tous ces vaccins pourraient être dits « non-vivants »... ce que l'on retrouve dans le terme inactivé.

### Vue d'ensemble

#### Virus

- **Virus entier inactivé**: c'est le cas de nombreux vaccins antiviraux.
- **Fraction antigénique protéique**: hépatite B, rage.
- **Fraction antigénique polyosidique**: HPV (papillomavirus).
- **ADN et ARN** codant pour des antigènes viraux.

#### Bactéries

- **Une toxine produite par la bactérie mais détoxifiée**: anatoxines.
- **Bactérie entière inactivée**: c'est le cas d'un vaccin oral contre le choléra, les bactéries étant tuées par la chaleur ou le méthanal et accompagnées de la fraction B de la toxine cholérique.
- **Fraction polyosidique**: les polyosides concernés sont capsulaires (méningocoque, pneumocoque, *Haemophilus influenzae* b, *Salmonella Typhi*). Pour les deux (trois?) premières bactéries, ces polyosides sont peu immunogènes chez les nourrissons qui sont la cible: combinés avec des protéines (souvent des anatoxines téstaniques ou diphtériques), ils deviennent efficaces. Ce sont des vaccins couplés chimiquement.
- **Fraction protéique**: voir choléra, coqueluche

#### Champignons

Aucun vaccin.

#### Parasites

Aucun vaccin sauf un vaccin contre le paludisme (malaria) en cours de diffusion sur le terrain...

## Méthodes de fabrication des vaccins à antigènes

Il s'agit d'obtenir une préparation vaccinale donc des molécules vaccinantes:

- En utilisant l'agent pathogène complet, pourvu qu'il soit rendu inapte à la multiplication, c'est à dire « tué » (inactivé): il s'agit alors d'un cocktail de molécules du parasite,
- En n'utilisant qu'une fraction antigénique obtenue par purification ou d'autres méthodes comme le clonage ce qui est généralement préférable.

La culture de l'agent pathogène ou de l'OGM obtenu par clonage s'imposent donc.

#### Inhibition totale de la multiplication de l'agent pathogène (vaccin tué)

L'inactivation des agents entiers virulents peut se faire par:

- la chaleur
- des agents chimiques comme la  $\beta$ -propriolactone (oxétane-2-one), le méthanal (formol), le phénol.

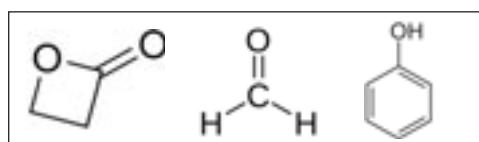


FIGURE 3 – Formules chimiques d'agents d'inactivation (oxétane-2-one, méthanal, phénol)

De nombreux vaccins de ce type existent ou ont existé:

- **à virus tués (ou inactivés)**: polio injectable type Salk, hépatite A (culture du virus en 1979), grippal...
- **à bactéries tuées**: TAB, Choléra injectable, Coqueluche, ... (représentant l'endotoxine ou lipopolysaccharide LPS). Notons toutefois qu'en dehors de la coqueluche, ces vaccins sont abandonnés en raison de leur faible efficacité et des troubles qu'ils provoquent. Les effets gênants du vaccin anticoqueluchéux ont stimulé les recherches pour fabriquer un vaccin efficace et mieux toléré.
- **à bactéries tuées et toxine**: Choléra oral constitué de *Vibrio cholerae* tuées et de toxine B recombinante (Dukoral $\circledR$ ); la toxine B seule est inactive.

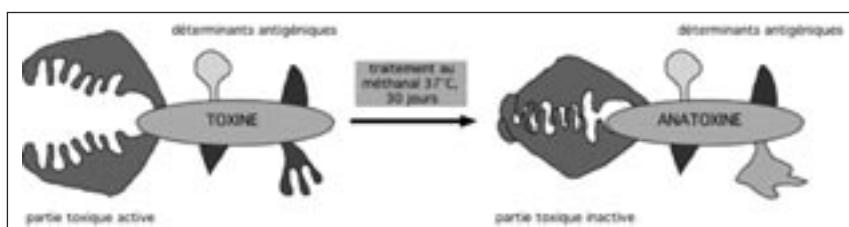


FIGURE 4 – Schématisation de la formation d'anatoxines

#### Extraction de toxine d'un filtrat de culture du microorganisme pathogène puis détoxicification (anatoxines)

L'inactivation des produits toxiques utilise différentes méthodes, en particulier l'action du méthanal (formol) à 37 °C durant 30 jours. Des anatoxines sont ainsi obtenues. On peut les représenter ainsi:

Les vaccins existants sont ceux dirigés contre les toxines protéiques de certains bacilles GRAM +, toxines responsables des troubles observés :

- anatoxine tétanique (contre le tétonas) ;
- anatoxine diptérique (contre la diptérite) ;
- anatoxines botuliniques (contre le botulisme), utilisées dans des cas très particuliers (intoxication alimentaire, travail sur le botulisme...).

Il n'existe pas d'autres exemples d'anatoxines. Contre le bilharziose (maladie due à un helminthe sanguin) la fabrication d'un vaccin de ce type, dirigé contre une hormone sécrétée par le parasite, a été envisagée (Institut Pasteur de Lille).

Attention, le terme anatoxine est utilisé pour certaines toxines de cyanobactéries (voir wikipedia).

### Extraction de l'antigène d'une culture du microorganisme pathogène ou du microorganisme cloné

L'extraction des antigènes est une autre solution, ces antigènes n'étant pas forcément toxiques mais pouvant être immunogènes. Il faut identifier la fraction qui sera immunologiquement efficace et l'extraire dans de bonnes conditions techniques sans en perdre l'activité. C'est particulièrement difficile avec le LPS. De plus, les polyosides posent des problèmes particuliers : (bioFutur juillet août 1993)

- Leur immunogénicité est variable selon le polyoside, souvent nulle chez le jeune enfant de moins de deux ans (*Haemophilus influenzae b*) et parfois nulle tant chez l'adulte que l'enfant (ménigocoque B).
- Pourtant ils sont faciles à produire, très peu toxiques et utilisables à faible dose (50 µg). Toutefois, la purification ne doit pas être dénaturante : les premières méthodes pour l'antigène Vi de *Salmonella Typhi* provoquaient la perte de résidus acétyle essentiels rendant l'extrait inefficace.
- Malheureusement leur variabilité est extrême ce qui rend le nombre de polyosides nécessaires très important (cas de *Streptococcus pneumoniae* avec le *Pneumovax* contenant 23 sérotypes pneumococciques : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F avec 25 µL de chacun des polyosides).

Des modifications chimiques des polyosides ont été envisagées par couplage : voir ci-dessous.

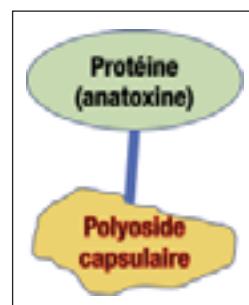
Des manipulations génétiques peuvent permettre d'augmenter la production.

Exemples majeurs de vaccins actuels :

- Polyoside de microcapsule (ou enveloppe) Vi de *Salmonella Typhi*,
- Capsule de *Neisseria meningitidis* A, C, Y, W135. (il existe des monovalents). Aujourd'hui ces polyosides sont couplés (voir ci-dessous).
- Capsule de *Streptococcus pneumoniae* (voir au-dessus)
- Exemple historique : enveloppe purifiée du virus de l'hépatite virale B à partir de sérum de convalescents. Cette enveloppe est une forme de liposome... car le malade guéri continue de produire des particules virales vides.

### Par modification chimique d'antigènes vaccinants (couplage)

Les antigènes ne sont pas toujours suffisamment immunogènes notamment chez l'enfant de moins de deux ans. La construction de molécules hybrides comme l'association polyosides-protéine porteuse a été envisagée. Les polyosides sont en effet particulièrement concernés en raison de leur faible immunogénicité chez le jeune enfant. L'exemple majeur de vaccin actuel est celui contre *Haemophilus influenzae b*, dit PRT-T. Le couplage utilise comme protéine porteuse, une anatoxine déjà présente dans les vaccins multiples injectés au cours de l'enfance, l'anatoxine tétanique et l'enveloppe polyosidique d'*Haemophilus b* (PRT = polyribosylribitol phosphate peut être un acide téichoïque ?). La protéine utilisée est souvent un mutant atoxique de la toxine diptérique, la CRM<sub>197</sub>, obtenue par remplacement d'un acide aminé par un autre par génie génétique. Un effet adjuvant est probable.



Mais d'autres vaccins ont été ainsi conçus :

- Capsules de *Neisseria meningitidis* qui remplacent les vaccins non conjugués.
- Capsules de *Streptococcus pneumoniae* avec le Prevenar 7 ou 13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 13C, 15A, 19F, 23F) conjugués avec la CRM<sub>197</sub>.

Un autre type de couplage est expérimenté : une protéine de surface du HIV est couplée à un anticorps anti-CD40 qui se lie spécifiquement aux cellules dendritiques, permettant une amélioration très importante de la production d'anticorps anti-HIV... (voir Le Monde du 01 mars 2023). Attention cette approche n'est qu'expérimentale chez l'homme aujourd'hui.

### Par synthèse biologique après clonage

Comme dans le cas des vaccins vivants recombinants, il faut identifier le gène correspondant à une molécule vaccinante. Une fois identifié et isolé, l'ADN de ce gène est introduit (cloné) dans un être vivant producteur (bactérie, levure, culture cellulaire eucaryote, animal comme le porc ou la chèvre...). La protéine produite lors de la culture est purifiée et constitue alors le vaccin après d'éventuels traitements.

Il existe des manipulations plus subtiles comme l'ajout d'une séquence d'ADN d'un antigène à une séquence d'un autre ADN d'antigène : un nouveau vaccin contre le paludisme est constitué par l'ajout de la séquence d'une protéine du *Plasmodium* à celle de l'Ag HBs (hépatite virale B), l'ensemble étant inclus

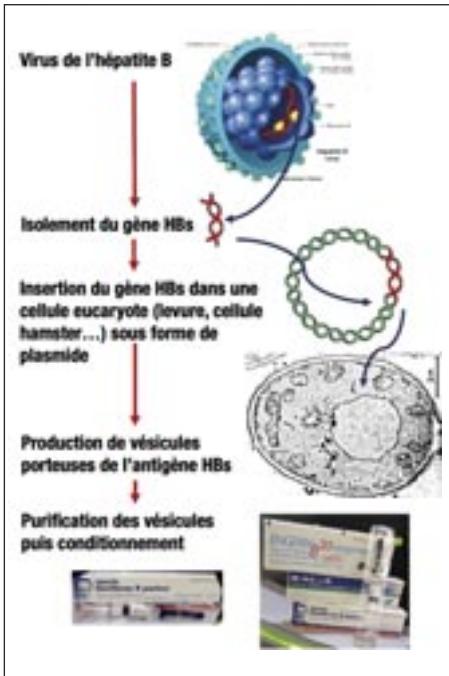


FIGURE 5 – Clonage

dans un vecteur mycélien (*Hansonella*). Exemples: Enveloppe du HBV (protéine de surface du virus de l'hépatite B, dite HBs), sous la forme de vésicules/vacuoles intégrant la protéine transmembranaire. Enveloppes de HPV (papillomavirus) présentant une protéine L1. Les protéines de surface de *Neisseria meningitidis* groupe B, protéines obtenues par clonage à la suite d'une recherche des gènes par « *reverse vaccinology* » (recherche des gènes des protéines puis production et test de l'immunogénérité des protéines).

#### Par synthèse chimique de l'antigène

La synthèse chimique est possible une fois la structure établie, mais, pour les protéines, elle ne peut concurrencer la production après clonage, évoquée ci-dessus, sauf si le nombre d'acides aminés est réduit: c'est le cas si les épitopes ont pu être identifiés mais cela reste une voie expérimentale (voir la controverse sur le vaccin antipaludéen).

Pour les antigènes protéiques, on peut même imaginer (ce qui figure dans le schéma) de créer un ADN correspondant et de cloner comme indiqué ci-dessus.

### Méthodes de fabrication des vaccins à acides nucléiques (ADN ou ARN)

Ces vaccins de fabrication très récente reposent sur des acides nucléiques qui, une fois introduits dans les individus vaccinés, vont provoquer la synthèse des molécules antigéniques par des cellules de l'individu.

L'acide nucléique peut être produit par les techniques classiques de biologie moléculaire (clonage...) ou par synthèse chimique, ou encore en mixant les deux méthodes.

#### Vaccins utilisant de l'ADN

Le gène (ADN) est sélectionné, synthétisé puis:

- est introduit directement dans des cellules du vacciné (vaccin ADN). Il s'exprime alors en libérant de l'antigène vaccinant. Cette approche reste expérimentale et très discutée puisque l'on manipule le génome du vacciné (voir La Recherche 295 fév 1997).
- est introduit dans des cellules du vacciné par un **virus porteur** (vaccin ADN). Il est alors transcrit en ARN puis traduit en protéine, antigène vaccinant. Le virus utilisé peut ne pas se multiplier dans les cellules ou avoir une multiplication limitée (devenant donc alors un vaccin « vivant »).

L'utilisation de ADN est délicate dans la mesure où le génome des cellules productrices est modifié et deviennent des OGM avec les techniques décrites aujourd'hui.

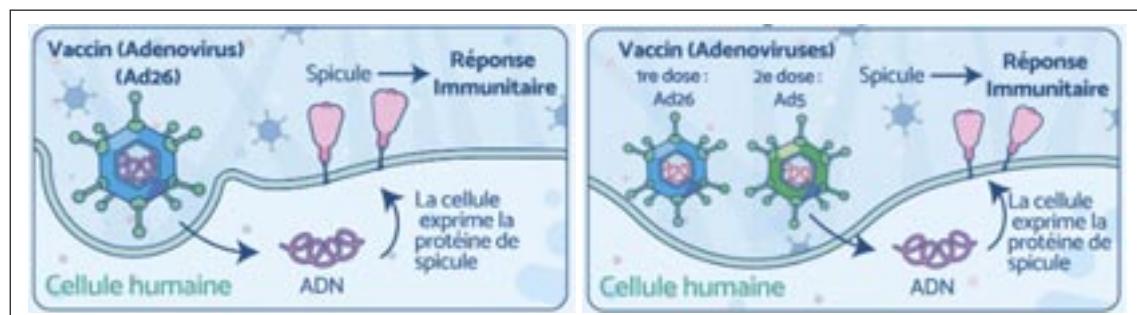


FIGURE 6 – Vaccin ADN type Johnson & Johnson et vaccin type Spoutnik

#### Vaccins utilisant de l'ARN

- Le gène sélectionné (ADN) est transcrit en ARN puis est introduit dans des cellules du vacciné (vaccin ARN). L'ARN peut être aussi directement synthétisé. Ces ARN doivent être encapsulés dans une sorte de liposome pour résister aux RNases de l'hôte et pénétrer dans les cellules: l'enveloppe utilisée doit pouvoir fusionner avec les cellules cibles. Ils sont souvent modifiés avec des bases azotées inhabituelles et fortement repliés. Une fois dans les cellules, ils s'expriment au travers de l'appareil de traduction de la cellule en antigène vaccinant.

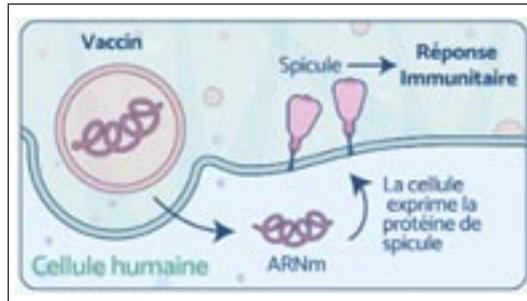


FIGURE 7 – Vaccin ARN (type Moderna - Pfizer)  
dessin de La pipette Étienne

Ces vaccins à ARN posent moins de problème que les vaccins ADN dans la mesure où le génome des vaccinés n'est pas modifié.

Leur utilisation peut être étendue à des pathologies non infectieuses comme les cancers. Des tests sont réalisés pour déterminer la faisabilité.

## 2.3. Schéma d'ensemble

Le schéma ci-dessous tente de rassembler les informations précédentes pour montrer diverses voies possibles de synthèse d'un vaccin.

Ce schéma complexe s'adresse au niveau BTS. Pour un public plus large, il convient d'éliminer quelques données. On peut tout aussi bien discuter des injections d'ADN vaccinant au vacciné.

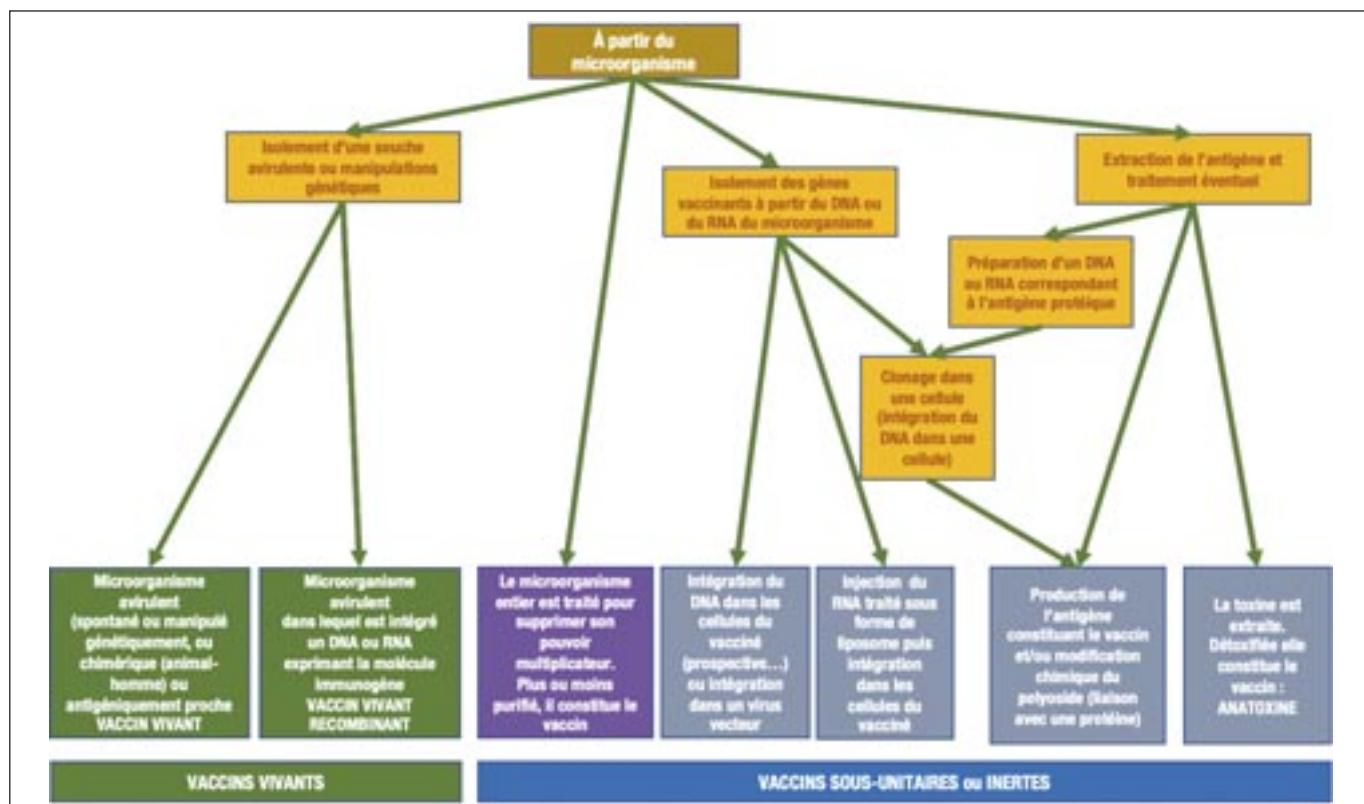


FIGURE 8 – Schéma récapitulatif des différentes méthodes d'obtention de vaccins

## 2.4. Tableaux récapitulatifs

Selon la classification des êtres vivants

<b>Bactéries</b>	Anatoxines	Tétanique, diphtérique, botuliniques (plusieurs types)
	Bactéries tuées	Quasiment abandonnées pour coqueluche, typhoïde et paratyphoïdes
	Fractions antigéniques	Polyosides (pneumocoque, méningocoque, <i>Haemophilus influenzae</i> , antigène Vi <i>Salmonella Typhi</i> ) Polyosides couplés à des protéines (pneumocoque, méningocoque) Protéine (méningocoque B)
	Bactéries vivantes	BCG <i>Vibrio cholerae</i> avirulent en test <i>Salmonella Typhi</i> avirulente
<b>Virus</b>	Virus tués (inactivés)	Polio injectable, hépatite A, grippe
	Virus vivants avirulents ou proches du virus pathogène	Polio buvable, Rotavirus buvable, Vaccine (pour la variole), fièvre jaune, Varicelle-Zona...
	Fractions antigéniques	Hépatite B (Ag HBs), Hépatite A, Grippe (protéines H), Zona...
	ARN	Covid-19
	ADN	Covid-19, Ebola
<b>Champignons</b>	Aucun vaccin	
<b>Parasites (vers, protozoaires)</b>	Un seul vaccin	Paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i>

TABLEAU 1 – Vaccins en fonction de la classification des êtres vivants

## Les vaccins existants en santé humaine (commercialisés, abandonnés, en cours d'essais)

Maladie	Type	Date de découverte ou de commercialisation	Statut	Nature du vaccin et méthode d'inactivation et de fabrication
<b>Adénovirus 4 et 7</b>	Vivant	Repris en 2011	Usage militaire	Adénovirus vivants avirulents dans des gélules à délitement intestinal
<b>Bronchiolite</b>	Sous-unitaire	2023	Commercialisé pour séniors	Antigène glycoprotéique de la protéine de préfusion du RSV recombinante associée à un adjuvant (GSK)
<b>Brucellose</b>	Sous-unitaire		Usage particulier	Fraction phénolo-insoluble de <i>Brucella abortus</i> .Vaccin utilisé chez des individus séronégatifs à haut risque.
<b>Chikungunya</b>	Vivant		En cours d'essai de phase 3	Virus Chikungunya vivant atténué par délétion de 61 acides aminés dans sa protéine 3 non structurale, codée par un gène complexe de réplique virale
<b>Charbon – Anthrax</b>	Vivant	1881	Abandonné	Culture à « haute température » de la bactérie
	Sous-unitaire		Commercialisé	Filtrat de culture de <i>B. Anthracis</i> avirulent contenant une protéine vaccinante, fraction de la toxine
<b>Choléra</b>	Sous-unitaire	2006 ?	Commercialisé	Suspension de <i>Vibrio cholerae</i> tués par méthanol et/ou chaleur (souches O1 Inaba, El Tor, Ogawa) et additionnée de toxine B (recombinante) vaccin Dukoral®
	Sous-unitaire		Abandonné	Suspension de <i>Vibrio cholerae</i> tués par méthanol et chaleur.
	Vivant		Commercialisé (Canada, Monde)	Suspension de <i>Vibrio cholerae</i> vivants de souche atténuée CVD 103-HgR avec suppression à 95 % du gène codant pour la toxine A. Vaccin Orochol®.
<b>Coqueluche</b>	Sous-unitaire	1923 ?	Abandonné	Émulsion de <i>Bordetella pertussis</i> phase 1 tués par le méthanol
	Sous-unitaire	1970	Commercialisé	Toxine pertussique traitée par méthanol ou le glutaraldéhyde (anatoxine), FHA (facteur d'attachement), éventuellement des agglutinogènes (pilis ?) Et une protéine de la membrane externe (69 kg · mol <sup>-1</sup> )
	Vivant	2023	Expérimental	<i>Bordetella pertussis</i> dont les gènes de trois toxines ont été excisés, utilisée par voie intranasale.
<b>Covid-19</b>	Sous-unitaire	2020	Commercialisé	ARN de la protéine S (Moderna, Pfizer...)
	Vivant ?	2020	Commercialisé	Virus modifié intégrant le ADN ou le ARN de la protéine S du virus modifié intégrant le ADN ou le ARN de la protéine S qui est exprimé à sa surface
	Sous-unitaire	2022	Commercialisé	Protéine S obtenu par génie génétique
<b>Dengue</b>	Vivant			Virus de la fièvre jaune recombinant ou virus chimérique fièvre jaune-dengue (types 1, 2, 3, 4)
<b>Diphthérie</b>	Sous-unitaire	1923	Commercialisé	Anatoxine (toxine détoxifiée par méthanol 30 jours à 37 °C)
<b>Ébola</b>	Vivant		Commercialisé	Virus de la stomatite vésiculaire recombinant (rVSV) souche Indiana avec une délétion de la glycoprotéine (G) d'enveloppe du VSV remplacée par la glycoprotéine (GP) de surface du virus Ebola Zaïre (ZEBOV) souche Kikwit 1995. voir la note 1.
<b>Encéphalite à tiques</b>	Sous-unitaire		Commercialisé	Virus cultivé sur cellules d'embryon de poulet et inactivé
<b>Encéphalite japonaise</b>	Sous-unitaire		Commercialisé	Virus produit par inoculation intracérébrale de souris et inactivé
<b>Fièvre jaune</b>	Vivant	1932	Commercialisé	Virus avirulent vivant. Obtenu par culture sur cellules embryonnaires de poulet. Il est conservé déshydraté. Plusieurs souches ont été utilisées avant la souche actuelle.
<b>Fièvre typhoïde</b>	Sous-unitaire	1989	Commercialisé	Solution d'antigène polyosidique Vi de <i>Salmonella Typhi</i> purifié (Typhim Vi)
	Vivant	1983	Pour les pays pauvres	Suspension de <i>Salmonella Typhi</i> souche Ty21 avirulente en gélules gastroprotectrices.
<b>Fièvres typhoïdes et paratyphoïdes</b>	Sous-unitaire	1896	Abandonné	Suspension de <i>Salmonella Typhi</i> , Paratyphi A et B tuées par la chaleur et le phénol, purifié. Vaccin abandonné.
<b>Grippe</b>	Sous-unitaire		Commercialisé	Virus inactivé par le méthanol ou la 2-propiolactone (ou les UV). Obtenu par culture sur œuf embryonné (parfois culture de cellules de poulet) puis purifié. On tend à purifier pour n'obtenir que la neuraminidase et l'hémagglutinine. Existe aussi un vaccin constitué de virus fragmentés.
	Sous-unitaire	2020	Commercialisé	Hémagglutinines obtenues par génie génétique.
<b>Grippe (nasal)</b>	Vivant	2014	Commercialisé	Virus mutants thermosensibles inoculés par voie nasale (non commercialisé en France)

<b>Haemophilus influenzae b</b>	Sous-unitaire	1985/1990	Commercialisé	Conjugué polyoside capsulaire PRT et anatoxine diptérique ou tétanique
<b>Hépatite A</b>	Sous-unitaire	1992	Commercialisé	Suspension de virus inactivés par le méthanol, obtenus par culture cellulaire
<b>Hépatite B</b>	Sous-unitaire	1975	Abandonné	Pseudoparticules intégrant l'Ag Hbs extrait de malades guéris
	Sous-unitaire	1980	Commercialisé	Pseudoparticules intégrant l'Ag Hbs avec les protéines S et pré-S obtenue par génie génétique (culture de cellules ovarienne de hamster chinois recombinante ou <i>Saccharomyces cerevisiae</i> recombinant)
<b>Hépatite E</b>	Sous-unitaire		Commercialisé	Protéine recombinante
<b>Leptospirose</b>	Sous-unitaire		Commercialisé	Suspension de <i>Leptospira</i> tuées.
<b>Méningococcémies</b>	Sous-unitaire	1969/1972	Abandonné ?	Solution de polyosides A ou C purifiés. Un vaccin contenant A, C, Y, W135 est commercialisé en Amérique.
<b>Méningococcémies</b>	Sous-unitaire		Commercialisé	Solution de polyosides A ou C purifiés liés à une protéine (vaccin conjugué). Un vaccin contenant A, C, Y, W135 est commercialisé en Amérique.
<b>Méningococcémies B</b>	Sous-unitaire		Commercialisé	Protéines de vésicules de membrane externe de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B souche 44/76(1). Ce vaccin semble efficace contre <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonocoque)
<b>Norovirus</b>	Vivant		En cours d'essai	Adénovirus exprimant une protéine virale de Norovirus
<b>Oreillons</b>	Vivant	1965	Commercialisé	Virus avirulent vivant. Obtenu par culture sur cellules d'embryon de poulet.
<b>Paludisme (malaria)</b>	Sous-unitaire	Vers 2021	Commercialisé en zone d'endémie	Portion de la protéine circumsporozoïte de <i>P. falciparum</i> fusionnée avec l'antigène de surface de l'hépatite B (RTS), et combinée avec l'antigène de surface de l'hépatite B (S) dans une particule pseudovirale.
<b>Papillomavirus (HPV)</b>	Sous-unitaire	2006	Commercialisé	Protéines de surface L1 intégrées dans des membranes sous forme de particules « pseudovirales » obtenues par génie génétique en culture sur levures transformées
<b>Pneumococcémies</b>	Sous-unitaire	1977 ou 1981	Abandonné ?	Solution de 23 polyosides purifiés
	Sous-unitaire		Commercialisé	Solution de 23 polyosides purifiés liés à une protéine (vaccin conjugué)
<b>Poliomyélite</b>	Sous-unitaire	1953/1955	Commercialisé	Virus (trois sérogroupe) inactivés par le méthanol conservé au froid.
<b>Poliomyélite buccal</b>	Vivant	1957/1962	Commercialisé	Virus avirulent vivant.
<b>Rage</b>	Sous-unitaire	1885	Commercialisé	Suspension de virus tués par le phénol. Obtenu par culture sur tissus nerveux
	Sous-unitaire		Commercialisé	Suspension de virus tués par le phénol. Obtenu par culture notamment sur cellules MRC5
	Vivant		Commercialisé	Adénovirus modifié pour exprimer la protéine de surface
<b>Rotavirus</b>	Vivant	2014	Commercialisé	Virus vivant mutant (souche RIX4414), vaccin ROTARIX (GSK)
	Vivant		Commercialisé	Virus recombinant à partir de virus bovin. Obtenu par culture sur cellules Vero, vaccin Rotateq® (MSD)
<b>Rougeole</b>	Vivant	1954/1963 ?	Commercialisé	Virus avirulent vivant conservé à +4 °C. Obtenu par culture sur cellules d'embryon de poulet
<b>Rubéole</b>	Vivant	1956/1969 ?	Commercialisé	Virus avirulent vivant. Obtenu par culture sur cellules diploïdes humaines ( fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-3) ou sur cellules MRC5
<b>Tétanos</b>	Sous-unitaire	1926	Commercialisé	Anatoxine (toxine détoxifiée par méthanol 30 jours à 37 °C)
<b>Tuberculose</b>	Vivant	1921	Commercialisé	Suspension de BCG ou bacille de Calmette et Guérin obtenu par culture et lyophilisé
<b>Varicelle et Zona</b>	Vivant	1973	Commercialisé	Virus avirulent vivant (souche OKA) cultivé sur cellules diploïdes humaines
<b>Zona</b>	Sous-unitaire		Commercialisé	Glycoprotéine virale E
<b>Variole</b>	Vivant	1798	Commercialisé	Virus de la vaccine antigéniquement proche de celui de la variole. Initialement obtenu par culture sur génisse ou mouton puis par culture sur cellule de génisse (ou brebis). Un vaccin de 3 <sup>ème</sup> génération, non réplicatif chez l'homme, est commercialisé. Traitement par le glycérol à 20 °C durant 40 jours puis conservation à -20 °C. Utilisé pour la prévention de la variole du singe ( <i>monkey-pox</i> )

TABLEAU 2 – Ensemble des vaccins existants en médecine humaine en 2022  
(dans la colonne 1, en vert les infections bactériennes, en orange les infections virales)

#### NOTE 1: Ébola

EBOLA: un deuxième vaccin est possible. Il s'agit de l'association de deux virus génétiquement modifiés, incapables de se multiplier chez l'homme, vecteurs d'ADN de plusieurs protéines d'Ebola, un adénovirus de type 26 et le virus du vaccin Ankara (<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/vaccination/vaccin-ebola> ).

#### NOTE 2: Associations de vaccins

Ces vaccins sont en général associés car l'association de plusieurs vaccins amplifie l'immunité obtenue (effet adjuvant): les Ac élaborés contre chacun des Ag sont en plus grand nombre que si les Ag étaient injectés seuls (ou l'immunité cellulaire renforcée...). L'association facilite de plus les opérations vaccinales. Exemples:

- HEXYON (Sanofi) ou INFANRIX HEXA (GSK): Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de *l'Haemophilus influenzae* type b, adsorbé.
- M-M-RVAXPRO (MSD) ou PRIORIX (GSK): Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux

Voir site: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/> (tous les vaccins commercialisés sont répertoriés)

#### NOTE 3: Des « autovaccins » (vétérinaires)

<https://www.anses.fr/fr/content/autovaccins>

Ce sont des vaccins réalisés à partir de souches pathogènes inactivées et utilisés dans les élevages s'il n'existe aucun vaccin commercialisé. C'est le cas, par exemple, de vaccins pour la colibacilleuse chez les poules (voir <https://www.filieres-avicoles.com/technique/autovaccins-l-alternative-aux-antibiotiques-qui-a-la-cote>)

### Exemples de l'efficacité des vaccins

Quelques statistiques permettent d'apprécier l'impact des vaccinations sur certaines pathologies (Source Santé publique France)

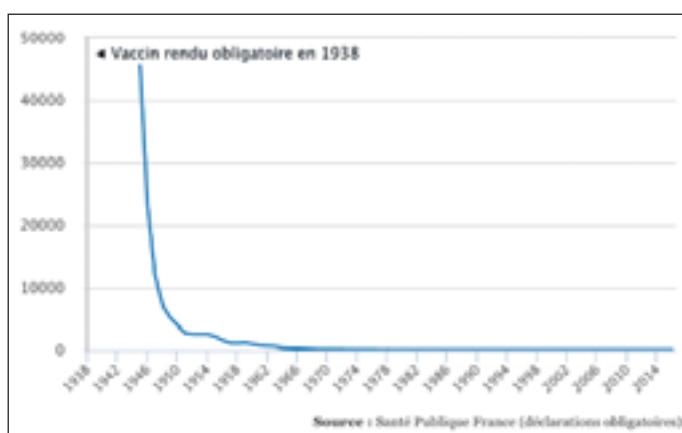


FIGURE 9-a - Nombre de cas de diphtérie entre 1945 et 2016 (*Corynebacterium diphtheriae* + *C. ulcerans*) - Impact épidémiologique : chute de 99,98 % des cas en soixante-dix ans



FIGURE 9-b - Nombre de cas de rougeole entre 1985 et 2015 - Impact épidémiologique : chute de 99,8 % des infections depuis 1985

## 2.5. Histoire de quelques vaccins et de leur évolution

### Vaccin antigrippal

<https://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere>

Les vaccins utilisés sont les suivants.

#### 1.1. Vaccins inactivés injectables

Il existe trois types de vaccins grippaux inactivés cultivés sur œuf embryonné de poule ou cultures cellulaires canines :

- à virus entier;
- à virus fragmenté;
- sous-unités à antigène de surface.

Ces deux derniers sont de loin les plus utilisés, car moins réactogènes que les préparations à virus entier (dont il n'existe pas de vaccin commercialisé en France). Les vaccins à virions fragmentés (**VaxigripTetra** et **FluarixTetra**) sont constitués de particules obtenues après dissociation du virus par un détergent.

Les vaccins sous-unités à antigènes de surface (**Influvac** et **InfluvacTetraA**) sont composés de neuramidase et d'hémagglutinine virales purifiées après élimination des autres constituants.

Depuis décembre 2018, il faut ajouter un autre type de vaccin inactivé injectable à antigènes de surface : il s'agit d'un vaccin obtenu à partir de virus multipliés sur culture de cellules de rein de chien (MDCK). Ce vaccin (**Flucelvax tetra**) ne contenant pas de traces de protéines d'œuf ou d'antibiotiques, il peut être utilisé chez les personnes allergiques à ces produits (avis de la HAS d'octobre 2019) à partir de l'âge de 9 ans.

Pour la saison 2021-2022, au moins trois vaccins tétravalents inactivés contre la grippe devraient être disponibles en pharmacie d'officine en France:

- **VaxigripTetra**: Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté). Virus grippal (inactivé, fragmenté) des quatre souches suivantes (culture sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains): A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 A/Cambodia/e0826360/ B/Washington/02/ B/Phuket/3073/
- **Influvac Tetra**: Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface composition Antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase)\* de virus de la grippe inactivé des souches suivantes (culture sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains): A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 A/Cambodia/e0826360/ B/Washington/02/ B/Phuket/3073/
- **Flucelvax Tetra**: Vaccin grippal tétravalent produit sur culture cellulaire. Vaccin grippal inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) Antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase) du virus de la grippe, inactivé, des souches suivantes (\* cultivés sur cellules rénales canines Madin Darby (MDCK)\*\* hémagglutinine): A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 A/Kansas/14/2017 (H3N2) B/Colorado/06/2017 B/Phuket/3073/2013

## 1.2. Vaccin vivant atténué

- Le vaccin vivant atténué contre la grippe **Fluenz Tetra** (utilisable de l'âge de 24 mois à 17 ans révolu), administré par voie nasale, n'est pas disponible en France.

Virus 1 grippal (cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains) réassorti (vivant atténué) des quatre souches suivantes; A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 A/Cambodia/e0826360/ B/Washington/02/ B/Phuket/3073/ produites sur cellules Vero par technologie de génétique inverse. Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM)



FIGURE 10 – Introduction du vaccin par voie intranasale  
(<https://farmacistdegarra.ro/fluenz-tetra-vaccin-antigripal/>)

Droits réservés

- LIRE:
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2643340/?tool=pmcentrez>
  - [http://www.grog.org/documents/Courte\\_histoire\\_du\\_vaccin\\_grippal.pdf](http://www.grog.org/documents/Courte_histoire_du_vaccin_grippal.pdf)
  - [https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/\\_grippe/articles/la-grippe-une-epidemie-saisonniere](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/_grippe/articles/la-grippe-une-epidemie-saisonniere)
  - [https://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccin\\_contre\\_la\\_grippe\\_saisonni%C3%A8re](https://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccin_contre_la_grippe_saisonni%C3%A8re)

## Vaccin pour la rage des renards (vaccin vétérinaire)

Le vaccin utilisé pour vacciner les renards est un virus de la vaccine génétiquement modifié. Le virus recombinant contient le génome du virus de la vaccine où le gène de la thymidine kinase (TK) est inactivé par coupure pour l'insertion d'un ADNc codant pour la glycoprotéine du virus rabique flanqué d'un promoteur du virus de la vaccine.

Pour obtenir le virus, une transfection est réalisée en culture de cellules infectées par le virus rabique avec un plasmide contenant le ADNc avec la glycoprotéine.

Dans la culture cellulaire, deux types de virus seront produits: le sauvage TK+ et le recombinant TK-. La sélection utilisera cette différence de génotypes pour récupérer le virus vaccinal.

Le vaccin est encapsulé dans des aliments appétant pour le renard: en croquant, il s'infecte et le virus se développe dans le pharynx et les amygdales. De la tétracycline ajoutée permet de visualiser la vaccination sur les mandibules des renards autopsiés car l'antibiotique se fixe sur les os (mandibule). Il est visualisé par lumière ultraviolette.

Le virus de la vaccine est très résistant en particulier au soleil et au gel.

## Vaccin pour *Neisseria meningitidis* B (MenB)

### Le vaccin Bexero (Novartis - 2013)

Composition:

- Protéine de fusion recombinante NHBA (antigène de liaison à l'héparine) de *Neisseria meningitidis* groupe B;
- Protéine recombinante NadA (adhésine A) de *Neisseria meningitidis* groupe B;
- Protéine de fusion recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H) de *Neisseria meningitidis* groupe B;
- Vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B (souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4).

### Démarche la mise au point

Il s'agit d'un vaccin tout à fait original et novateur: Rino RAPPOLI a utilisé la technique de la « *reverse vaccinology* » ou vaccinologie inverse.

Aucun vaccin efficace n'existe contre MenB car une séquence polyosidique présente chez tous les MenB est retrouvée dans de nombreuses cellules humaines (acide polysialique). Le couplage avec une protéine est inefficace contrairement aux autres vaccins anti-méningocoque.

Le chercheur s'est donc tourné vers les protéines de surface, à la suite d'autres chercheurs utilisant les porines A et B qui se sont révélées adaptées aux seules souches locales.

Pour rechercher les protéines efficaces, Rino RAPPOLI a :

- Séquencé le génome de MenB
- Identifié les séquences pouvant coder des protéines de surface par analyse bioinformatique prédictive en faisant appel à des banques de données génomiques.
- Sélectionné les séquences d'intérêt présentes chez tous les MenB (soit 650 séquences)
- Cloné dans des *E. coli* ces séquences
- Purifié et analysé les protéines produites, puis testé leur immunogénicité sur souris (affinité des Ac et capacité d'activation du complément). Sur 350 protéines produites, 91 sont de surface et finalement 28 sont sélectionnées et enfin 5 retenues

Cette approche de la vaccinologie est révolutionnaire et devrait permettre l'apparition de nouveaux vaccins, par exemple pour les *Staphylococcus aureus* ou les *Streptococcus*.

De plus, ce vaccin semble efficace contre *N. gonorrhoeae* (blennorragie).

### Vaccin pour les *Rotavirus*

Les rotavirus provoquent des diarrhées infantiles dans le monde entier. La mortalité est importante dans les pays pauvres, évaluée à 600 000 morts par an. Ces virus existent chez de nombreux animaux mais restent spécifiques d'espèce, même si une immunité peut être induite par des rotavirus bovins par exemple chez l'homme. Un premier rotavirus bovin (WC3) a été isolé en 1981 et adapté à la culture cellulaire. Son immunogénicité était insuffisante en raison d'un grand nombre de sérovars humains, liés à des protéines de surface vp1 (P1 à P7) et vp7 (glycoprotéine G1, G2, G3, G4).

Le rotavirus le plus fréquent est P1G1. La fragmentation du génome a permis de réaliser des recombinaisons pour intégrer les gènes des souches humaines dans WC3. Les recombinants ont été obtenus par culture sur cellules de singe. Le vaccin sera constitué de 5 souches portant les Ag P1, G1, G2, G3, G4, cultivées sur cellules Vero. Le vaccin est administré par voie orale. De nombreuses études ont été réalisées pour tester les bonnes combinaisons et éviter un effet secondaire indésirable des premiers vaccins, l'invagination intestinale aiguë.

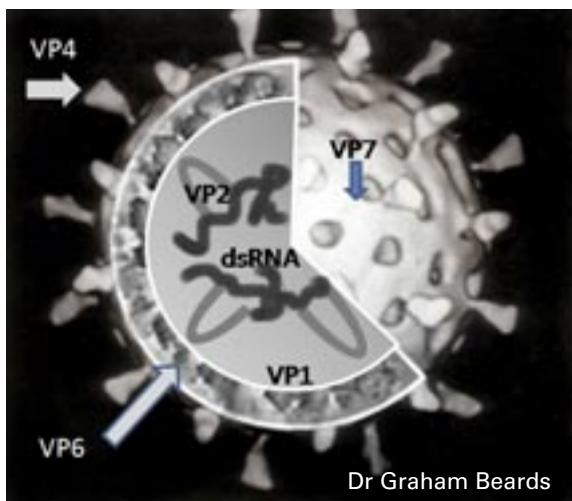


FIGURE 11 – Rotavirus (voir Rotavirus sur Wikipedia en anglais, [https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Rotavirus-page-3.html#ref\\_8](https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Rotavirus-page-3.html#ref_8), et <http://www.microbes-edu.org/etudiant/gastro-enterites.html>)

## 3. Pharmacologie

Parmi les médicaments, le statut des vaccins est un peu particulier : ils s'adressent à un large public (des nourrissons aux personnes âgées), normalement en bonne santé, qui doit en tirer un bénéfice ultérieur non prévisible. Ils sont à visée individuelle mais aussi collective pour enrayer une épidémie ou protéger les personnes fragiles. Les effets secondaires, qui existent pour tout médicament, doivent être limités pour les rendre acceptables.

### 3.1. Composition des vaccins

- Principe actif
- Adjuvant permettant de renforcer la réaction immunitaire (effet adjuvant du mélange de vaccins – composés ioniques de l'aluminium)
- Forme galénique et forme d'introduction du vaccin
  - Injection (piqûres) sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM)
  - Ingestion (déposé sur un sucre ou directement sur la langue, capsules gastrorésistantes...)
  - Pulvérisation (aérosol) : l'idée est d'introduire le vaccin par voie nasale via un aérosol. On ne fait que reproduire la maladie quand elle atteint l'arbre respiratoire. Cette voie est très intéressante car elle évite l'injection et semble parfois plus efficace pour l'immunité locale.
  - Patch
- Contrôle des vaccins
  - Stérilité
  - Efficacité
  - Innocuité



FIGURE 12 - Différents modes d'introduction du vaccin chez le patient  
 Wikipedia in english (By K - Own work, CC BY-SA 3.0,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=33939984>)

### 3.2. Caractéristiques attendues et problèmes posés par les vaccins

Aucun médicament n'est inoffensif. Les vaccins pas plus que les autres. Une différence: le vaccin est très généralement préventif... Un accident thérapeutique semble donc moins admissible que pour un médicament qui traite une maladie.

Avec la vaccine, il y avait quelques accidents mortels (peut-être 1/100 000).

#### Qu'attend-on d'un bon vaccin ?

- Il doit être **immunogène** avec une réponse adéquate et suffisante. Les vaccins vivants sont souvent de meilleurs immunogènes et font souvent appel à l'immunité cellulaire plutôt qu'humorale. La voie d'introduction peut être déterminante: l'injection sous-cutanée ou intramusculaire ne permet pas une immunité muqueuse très forte. L'introduction directe dans ces muqueuses peut y pallier. Le ciblage des cellules présentant l'antigène, en particulier les cellules dendritiques, est recherché avec des Ac anti CD40 fixés sur l'Ag vaccinant...
- Il doit être **non toxique** (tant par sa partie immunogène que les adjuvants liés à la fabrication):
  - pas de réaction fébrile
  - pas d'allergie
  - pas de réversion vers une forme pathologique (vaccin vivant redevenant virulent, anatoxine redevenant toxine) (voir figure 12 pour la poliomyélite)
  - pas de virus ou autre agent pathogène (autre que l'agent vaccinant) (Pensons en particulier au HIV qui pouvait éventuellement exister dans les premiers vaccins contre l'hépatite B ou de l'hépatite C préparés avec le sérum des malades convalescents);
- il doit être **stable et de conservation simple** (si possible à température ambiante);
- il doit être **peu coûteux** à la conception, à la fabrication et à l'introduction dans l'individu.

#### Quelques problèmes liés aux vaccins

L'actualité comme l'histoire montrent qu'il n'y a pas de vaccin idéal. Pour le Sars-CoV-2 s'est posé le problème de la conservation à -80 °C qui disqualifie les pays pauvres, pour de nombreux autres la réaction fébrile quasi inévitable.

Des effets secondaires ou indésirables peuvent apparaître sans pouvoir toujours être prévus du fait de notre diversité génétique, de l'état immunitaire de la personne... Il n'est pas toujours facile de distinguer un effet lié au vaccin: la fatigue par exemple... Sans oublier des effets psychologiques: des proches ou les informations parlent d'effets secondaires et on se les imagine assez simplement! (effet placebo).

Ces effets secondaires sont, par exemple:

- **Réactions systémiques** (fièvre, nausée, frissons, myalgies, fatigue, diarrhée, arthralgies, asthénie, prurit au lieu d'injection, insomnies, rash, paresthésie, hyperhydrose, extrémités douloureuses...)

- **Allergies** à des composants (trométamol, polyéthylène glycol, polysorbate) ou à l'**œuf** pour les vaccins utilisant la culture sur oeuf embryonné.
- Actions sur le **système cardiovasculaire** comme thrombose, myocardite...
- **Syndrome de Guillain-Barré** (maladie auto-immune atteignant le système nerveux périphérique avec une paralysie flasque, pouvant conduire, dans de rares cas, à une paralysie très grave; elle peut être due à une infection à *Campylobacter*, au Cytomégalovirus (HHV4 ou CMV), au virus Zika...)
- **Infection liée au vaccin** comme les BCGéite après inoculation du BCG, des encéphalites

L'apparition de **maladies auto-immunes** a souvent été évoquée, notamment la sclérose en plaques pour le vaccin contre l'hépatite B. La maladie apparaît chez des jeunes de façon aléatoire mais on ne peut pas exclure que le vaccin la provoque ou accélère son apparition. Toutefois, démontrer le lien n'est possible que par des analyses statistiques rendues très difficiles à interpréter vu le faible nombre de cas de sclérose en plaques suivant une injection vaccinale. Aujourd'hui, le lien est estimé non établi. Le rapport bénéfices/risques balance très fortement en faveur d'une vaccination systématique réalisée de préférence chez les enfants, la maladie n'apparaissant que chez les adultes.

« *Trente millions de Français ont été vaccinés, renchérit Jean-Michel Pawlotsky, chef du laboratoire de virologie de l'hôpital Henri-Mondor, à Créteil, et du Centre national de référence des hépatites virales B, C et delta. Que certains aient développé une sclérose en plaques dans la foulée est logique d'un point de vue statistique. Sans être fréquente, cette maladie n'est pas rare en effet. Et ces personnes l'auraient développée sans le vaccin. Par ailleurs, des dizaines de millions de personnes ont reçu le vaccin dans le monde sans que les cas de sclérose en plaques n'augmentent. Plus un pays ne se pose la question de l'innocuité du vaccin... À l'exception de la France !* » (in La Recherche n°418, avril 2008)

Assez curieusement, la vaccination contre la fièvre jaune est fortement déconseillée pour les malades... (d'après wikipedia)

Pour les femmes enceintes, les vaccins vivants sont déconseillés sauf si la prévention est essentielle. Il en est de même pour les immunodéprimés.

Pour certains vaccins vivants, une réversion vers un virus pathogène est malheureusement possible. C'est le cas du vaccin polio buccal. La **figure 13** montre les cas dérivés du vaccin dans le monde.

L'utilisation de ce vaccin est donc contestable: une analyse bénéfices/risques peut conclure à son intérêt tout particulièrement dans les pays pauvres dans la mesure où le coût est faible et l'acte vaccinal simple.

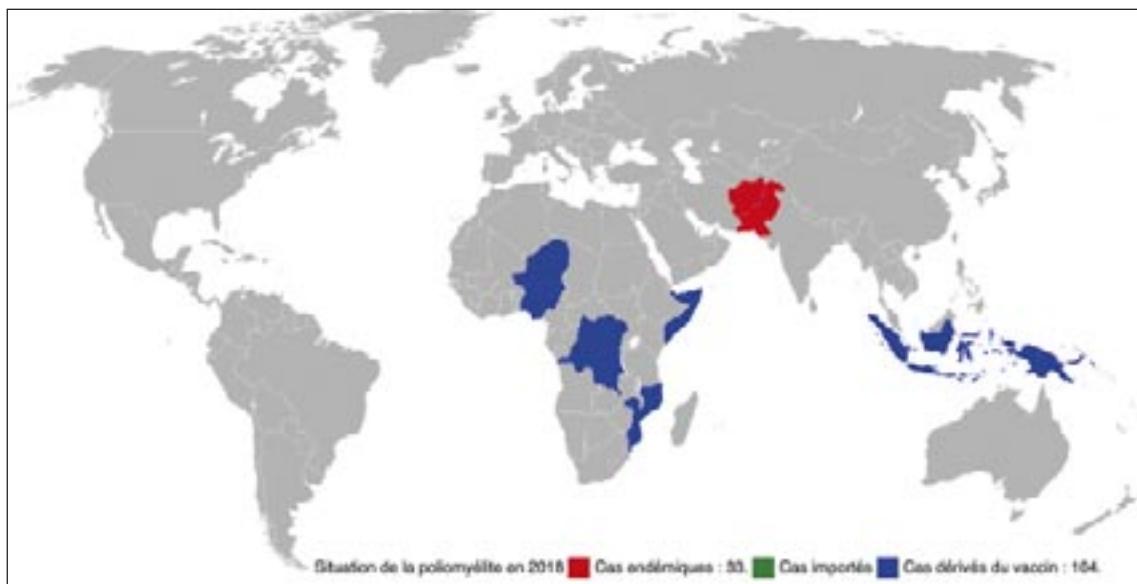


FIGURE 13 – État de la poliomyélite dans le monde en 2018 (article Poliomyélite dans Wikipedia)

### Échappement à la réaction immunitaire

Les agents pathogènes mutent et mutent considérablement en particulier pour les virus à ARN. Ils peuvent aussi se recombiner en particulier pour les virus à ARN segmentés.

Ces mutations peuvent affecter les molécules immunogènes: l'épidémie de covid en est malheureusement une illustration récente. Les vaccins perdent alors de l'efficacité.

### Sélection de souches par le vaccin

Dans le cas de la coqueluche, les souches isolées de *Bordetella pertussis*, depuis l'utilisation du vaccin acellulaire, sont des souches ayant perdu une des toxines, la pertactine. C'est le séquençage des souches qui a permis de montrer cet effet pervers du vaccin. Ces souches n'étant pas arrêtées par le vaccin diffusent dans les populations. (Le Monde 11 mai 2022). L'Institut Pasteur de Lille travaille sur un vaccin vivant administré par voie nasale pour tenter d'éliminer ces souches tout en assurant l'immunité contre les souches pathogènes

## Limites de l'efficacité vaccinale dans la transmission de l'agent pathogène

Le covid et la coqueluche montrent que la transmission de l'agent pathogène n'est pas toujours arrêtée par la vaccination. L'infection peut être moins grave ou inapparente. Toutefois, la vaccination limite l'incidence de la maladie.

### Cas du vaccin Varicelle

Une grande hésitation européenne concerne la vaccination systématique contre la varicelle. La crainte porte sur l'augmentation du risque de zona chez les séniors et de grave varicelle chez le jeune adulte. En effet, la maladie infantile naturelle relance l'immunité chez les plus vieux et les protègent ainsi de la réactivation par le VZV (virus varicelle zona) par une relance d'immunité cellulaire. Le nombre d'adultes jeunes n'ayant pas subi la maladie naturelle est aussi bien réduit.

La vaccination n'est préconisée que pour les personnes à haut risque.

(RFL 347 – novembre 2002)

### Problèmes immunitaire pour le vaccin contre la dengue (Dengvaxia de Sanofi)

Dans de rares cas (apparus lors d'une étude de phase 3 aux Philippines), des individus n'ayant jamais eu la dengue font une réaction anormale et parfois mortelle quand ils rencontrent le virus sauvage. Pour ce vaccin la recommandation est donc de réaliser un test permettant de savoir s'il y a eu contact avec la dengue avant et de ne vacciner que ces individus.

### Ligues antivaccinales et antivaccins

« La vaccination sauve environ 2 à 3 millions de personnes chaque année en prévenant l'émergence d'infections dans la population vaccinée. Néanmoins, les angoisses de la population autour de la vaccination ont toujours existé comme en témoignent les peurs de « bovinisation » au 18<sup>ème</sup> siècle avec un vaccin contre la variole produit à partir des pustules de la variole des vaches présente chez les bovins. Comme tout produit de santé, les vaccins sont autorisés sur la base d'évaluation d'un rapport bénéfices/risques. Il est donc important que la population accepte le risque. Cela exige une meilleure quantification et compréhension des risques et une communication plus efficace sur le bénéfice de la vaccination. » (Marc PALLARDY professeur de toxicologie INSERM, OMS in La recherche)



FIGURE 14 – Quelques exemples complotistes sur internet

Un certain nombre de personnes luttent activement contre les vaccins, y compris avec des infox (*fake news*).

De nombreuses raisons pour cela :

- Lutte contre l'obligation vaccinale comme une atteinte aux libertés individuelles avec une défiance envers l'autorité.
- Opposition idéologique avec l'argument nature (opposition aux OGM, aux nouvelles techniques comme l'ARN considérées comme expérimentales ou peu sûres...).
- Opposition religieuse avec l'idée de « *laissez faire Dieu* ». Elle est rencontrée, par exemple, dans certains pays, comme le Pakistan, avec l'assassinat des vaccinateurs.
- Mise en cause de vaccins dans des maladies qui seraient induites par les vaccins, en particulier les maladies auto-immunes.
- Dénonciation des adjuvants qui auraient des effets délétères.
- Soupçons de collusions avec le « *big pharma* ».
- Évocation d'accidents vaccinaux (en particulier pour la variole et les réversions dans le vaccin polio-myélite buccal).

## Obligation vaccinale ?

Faut-il rendre des vaccins obligatoires ?

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, onze vaccins sont rendus obligatoires pour les enfants (en conformité avec le calendrier vaccinal). Les maladies concernées sont la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole, hépatite B, méningococcie C, maladies dues à *Hæmophilus influenzae* et à pneumocoque.

Durant l'épidémie de covid, la question s'est posée et le pouvoir politique n'a pas choisi l'obligation directe en préférant l'adoption d'un pass sanitaire rendant nécessaire la vaccination pour nombre d'activités quotidiennes. Le but était de ne pas braquer les antivaccins tout en assurant une couverture vaccinale importante. En janvier 2022, il reste relativement peu de non vaccinés, et, en comparant à d'autres pays imposant la vaccination, le taux semble très comparable.

Il faut s'interroger sur les motivations des antivaccins dont l'existence est aussi ancienne que les vaccins eux-mêmes. Ils se divisent en deux catégories : les antivaccins idéologiques (« *le vaccin n'est pas naturel, ma religion l'interdit, je n'obéis pas aux injonctions gouvernementales...* ») et l'hésitation vaccinale (« *j'ai des doutes, mon médecin n'est pas convaincu...* »).

Il est légitime de ne pas nier des accidents possibles pour un médicament destiné à la prévention et non à soigner. Pas facile d'admettre une maladie induite par un médicament « non indispensable »... Mais toutes les études montrant l'inanité de nombre de critiques sur les vaccins n'arrivent pas à convaincre...

## Immunité de groupe

L'intérêt de la vaccination réside dans l'acquisition d'une immunité de groupe pour arrêter une épidémie ou atteindre l'éradication de la maladie. Le covid, mais aussi la coqueluche, nous ont montré combien cette immunité de groupe était difficile à atteindre...

Un point particulier : de façon tout à fait surprenante, la bactérie responsable de la diphtérie est quasiment absente dans les pays vaccinés par l'anatoxine alors que la bactérie n'est pas atteinte par le vaccin... L'éradication de la maladie n'est possible que si tous les individus du monde entier sont vaccinés et si l'agent pathogène est spécifiquement humain. À l'heure actuelle, seule l'éradication de la variole, déclarée par l'OMS en 1980, a été réalisée avec pour conséquence l'arrêt de la vaccination, des stocks étant constitués pour contrer une éventuelle utilisation du virus en guerre microbiologique. Mais cela laisse la place à la variole du singe (*Monkey pox*) qui reste toutefois très limitée avec une bonne efficacité du vaccin de la variole humaine.

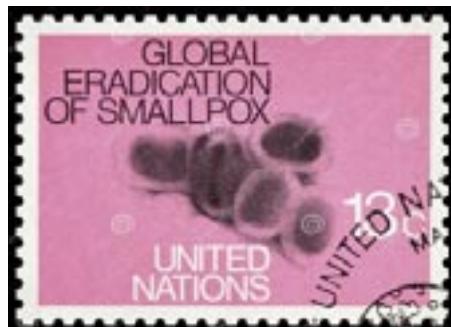


FIGURE 15 – Timbres sur la variole

## Réflexions sur la production de vaccins et les producteurs

Le texte ci-dessous est extrait du site web du journal *La Croix*.

<https://www.la-croix.com/Economie/Industrie-pharmaceutique-Le-developpement-vaccins-nest-pas-activite-rentable-2021-06-21-1201162364>

**La Croix : Les grandes entreprises pharmaceutiques avaient mauvaise réputation aux États-Unis avant le Covid. Cela a-t-il changé ?**

**William Comanor :** La stature publique de ces compagnies est indéniablement meilleure aujourd'hui, mais cela ne durera probablement pas. Avant la **pandémie**, elles étaient vues d'un mauvais œil car elles vendaient des médicaments à un prix élevé.

On voit se multiplier les propositions politiques pour réduire le prix des médicaments alors que ces prix élevés donnent aux entreprises pharmaceutiques l'argent dont elles ont besoin pour investir dans les activités de recherche et de développement (R & D).

**Johnson & Johnson a décidé de vendre son vaccin à prix coûtant jusqu'à la fin de la pandémie, ce que ne font ni Pfizer ni Moderna. Les vaccins ont-ils été une aubaine financière pour ces entreprises ?**

**W. C. :** Les **vaccins** sont des choses bizarres dans le monde médical. Si un vaccin a du succès, cela met l'entreprise en difficulté car le virus disparaît et plus personne n'a besoin de votre produit. Par ailleurs, le développement de vaccins n'est pas une activité rentable, à la différence des médicaments. Elle requiert beaucoup de recherche et développement et la plupart des vaccins sont achetés par le gouvernement à un prix relativement bas, 19,50 dollars dans le cas du **vaccin de Pfizer-BioNTech**. Ce n'est pas un hasard si le nombre de fabricants de vaccins aux États-Unis est passé d'une dizaine

à deux ou trois. Malgré l'intérêt actuel autour des vaccins, cela reste un secteur peu rentable et cela ne changera pas. Or, il faut que les entreprises pharmaceutiques soient riches. C'est un avantage pour le monde entier.

#### Quelles sont les entreprises qui se sont révélées pendant la pandémie ?

W. C. : Pfizer, dont le vaccin a été approuvé en premier, a fait un très bon travail. Ils ont été chanceux d'avoir été en contact avec un couple de chercheurs en Allemagne [Ugur Sahin et son épouse Özlem Türeci, fondateurs de l'entreprise de biotechnologie BioNTech, NDLR] qui maîtrisaient la technologie de l'ARN messager et qui ont pu développer des vaccins rapidement.

Avant le virus, BioNTech n'avait jamais eu de médicament approuvé, mais Pfizer leur a donné les sommes d'argent nécessaires pour leurs recherches. Pfizer a pu faire ce pari gagnant car c'est une entreprise avec des moyens financiers considérables, mais c'était un risque.

Regardez Merck, le plus grand producteur de vaccins aux États-Unis, **AstraZeneca** ou encore Johnson & Johnson. Toutes ces entreprises historiques ont connu des difficultés. L'autre révélation est **Moderna**, une start-up américaine inconnue avant la pandémie. Maintenant, c'est une entreprise de stature internationale.

#### La déclaration de Joe Biden en faveur de la levée des brevets sur les vaccins est-elle une menace pour ces entreprises ?

W. C. : C'est une très mauvaise idée. On ne peut pas saborder la propriété intellectuelle parce qu'on est sous pression sur le plan politique. Cela enlève toute incitation à faire ce genre de recherches et crée un mauvais précédent. Il me paraît plus judicieux d'inclure la distribution de vaccins dans la politique d'aide internationale.

### 3.3. Quels sont les fabricants ?

En 2016, les vaccins représentaient 5 % du marché mondial du médicament pour un chiffre d'affaires de 12,3 G€.

65 % du marché est dans les mains de Merck (Merck Sharp and Dohme), Sanofi Pasteur, GSK (**GlaxoSmithKline**) et Pfizer.

Novartis, en 2015, a cédé ses vaccins à GlaxoSmithKline à l'exception de ses vaccins antigrippaux qui ont été vendus au laboratoire australien CSL qui ne semble pas les produire !

L'épidémie de covid a permis l'émergence de nombreuses sociétés nouvelles grâce à des capacités d'innovations conduisant notamment à l'invention d'un vaccin à ARN :

- La société BioNTech produit un des premiers sinon le premier vaccin contre le Covid et s'associe à Pfizer pour la production.
- La société MODERNA qui produit aussi un vaccin ARN pour le Covid.
- Valneva SE (Nantes), Johnson and Johnson (au moins pour la Covid avec filiale Janssen), Laboratoire ARROW Génériques, AstraZeneca AB (peut-être seulement pour Covid), Bavarian Nordic A/S, Novavax (en particulier covid)...

L'élaboration d'un vaccin nécessite deux étapes : la conception et les études de faisabilité dans un premier temps, puis la production proprement dite. Certaines sociétés font les deux opérations, d'autres ne sont que des fabricants de vaccins, en particulier en Inde, utilisant une méthode brevetée inventée par d'autres sociétés (licence). La recherche est très importante pour les médicaments en général, sur le produit actif bien sûr, mais aussi sur les moyens d'introduction chez le patient, les formes galéniques et les adjuvants au vaccin.

Les différentes sociétés impliquées dans les vaccins covid sont représentées en figure 16.

La figure 17 montre les différents sites de production de Sanofi.

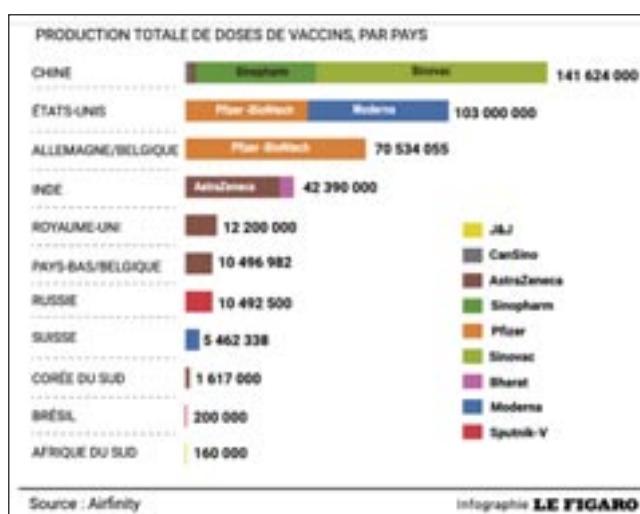


FIGURE 16 – Vaccins COVID -  
<https://www.lefigaro.fr/sciences/covid-19-dans-quels-pays-produit-on-le-plus-de-vaccins-20210325>  
Par AFP agence, Nicole Triouleyre et Service  
Infographie - Publié le 25/03/2021 à 19:53,  
Mis à jour le 12/04/2021



FIGURE 17 – Sites de production de Sanofi

**NOTE: vaccin vivant contre le choléra** (Le Monde 21 décembre 2022)

« Aujourd’hui, l’essentiel de la fabrication mondiale est assuré par la société sud-coréenne EuBiologics, qui représente près de 80 % du marché. Environ 15 % sont fabriqués par Shantha Biotechnics, une filiale indienne du laboratoire Sanofi. Mais, comble de la malchance, ce dernier a annoncé, il y a deux ans, qu’il arrêterait définitivement la production de son vaccin à la fin de 2022 ».

Cette situation montre clairement une grande dépendance du monde entier vis-à-vis de rares usines produisant un médicament essentiel...

### 3.3. Contrôle des vaccins

À voir à partir de <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-vaccins/p/les-vaccins-2>

« Les vaccins sont des médicaments sensibles: leur fabrication fait appel à des matières premières d’origine biologique ainsi qu’à un processus complexe et soumis à variabilité. Leurs **conditions de mise sur le marché sont renforcées** via un processus de libération par une autorité nationale en plus du contrôle effectué de façon générale par l’industriel.

Le contrôle de libération de chaque lot par l’ANSM, en parallèle du contrôle effectué par le fabricant, est une garantie supplémentaire de la sécurité des vaccins ». Le concept de **libération lot par lot par une autorité indépendante** en parallèle du fabricant, est une **garantie supplémentaire de la maîtrise** dans le temps de la sécurité et de la qualité pharmaceutique des vaccins.

Les vaccins sont composés de principes actifs d’origine biologique. Certains systèmes de production font intervenir des organismes vivants (culture sur œufs, sur cellules). Les procédés de fabrication sont souvent longs et complexes. Les faibles dosages en principe actif ou la faible fréquence d’utilisation renforcent également l’intérêt d’un suivi lot par lot sous la responsabilité d’une autorité indépendante du fabricant pour en garantir la qualité et **maintenir une bonne régularité de production au cours du temps**. **Les laboratoires de l’ANSM sont le premier centre de libération de vaccins en Europe**. Près de 40 % des lots de vaccins utilisés en Europe et environ 50 % des doses de vaccins administrées en France chaque année sont libérées par l’Agence. L’ANSM contribue également largement aux programmes de vaccination des Nations-Unies (libération de lots pour l’Organisation Mondiale de la Santé).

[En savoir plus sur le contrôle de la sécurité des vaccins](#)

#### Le contrôle des lots de vaccin en bref

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

- identité;
- activité in vitro / in vivo;
- stabilité;sécurité microbiologique;
- physico-chimie;
- caractérisation du produit;
- toxicité spécifique.

Les tests effectués peuvent être:

- titrages en culture cellulaire pour les vaccins vivants atténusés (rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune, vaccin polio atténué);
- immunodiffusion radiale (vaccins grippaux);
- test de neurovirulence (vaccin polio atténué);
- tests d’activité in vitro principalement par méthode ELISA (hep B, hep A, vaccin polio inactivé, rage);
- culture bactérienne (BCG);

- tests d'activité *in vivo* (Diphthérie, Tétanos, Coqueluche acellulaire ou à germes entiers);
  - tests *in vitro* de toxicité, d'identité et de suivi de production (Tétanos, Diphthérie, Coqueluche);
  - méthodes physico-chimiques: quantification des polyosides par méthodes chromatographiques, colorimétriques, néphéломétriques. Distribution de tailles moléculaires des polyosides par chromatographie liquide haute performance.

## La surveillance des vaccins après la mise sur le marché

L'ANSM surveille la sécurité d'emploi des vaccins en général, notamment par le suivi des **déclarations d'effets indésirables** (pharmacovigilance) et la conduite d'études **pharmaco-épidémiologiques**. Nous informons régulièrement les professionnels de santé et le grand public des résultats de ces suivis.

## À retenir

Comme tous les médicaments, les vaccins peuvent provoquer des effets indésirables. La plupart des réactions vaccinales sont mineures et passagères. Les effets indésirables graves sont très rares et font l'objet d'un suivi et de recherches approfondies lorsqu'ils surviennent.

Pour en savoir plus sur le contrôle de la sécurité des vaccins, vous pouvez consulter la page suivante : <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/>

## 4. Calendrier vaccinal 2023

Le document publié par le ministère de la Santé prend en compte de nombreux cas particulier (consulter le site <https://solidarites-sante.gouv.fr/> ou <https://www.mesvaccins.net/>). S'y référer est donc nécessaire pour adapter le schéma au cas particulier du patient considéré.

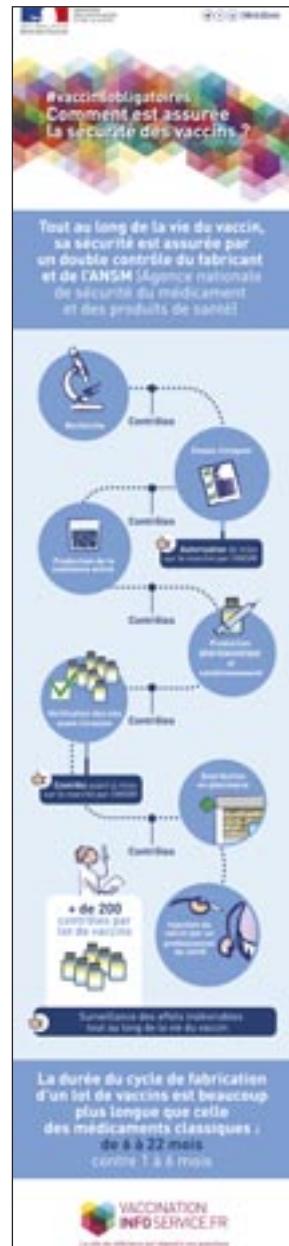
La figure 19 montre le schéma standard pour l'enfant et l'adolescent. Il faudra se reporter au schéma complet pour le rattrapage en cas de retard et les cas particuliers non précisés ici.

## NOTES:

- 1: PnC: vaccin conjugué à 13 valences  
2: soit deux doses (Rotarix®) soit trois doses (RotaTeq®)  
3: le schéma dépend de l'âge du nourrisson à l'initiation de la vaccination (voir document complet)  
4: dTcaP: vaccin combiné à doses réduites en anatoxine diphtérique et d'antigènes coqueluchéaux

### Quelques remarques:

- Le schéma est adapté pour les personnes à risques qui sont les femmes enceintes, des enfants atteints de déficits génétiques divers et des maladies diverses, les enfants nés de mère portant l'AgHBs à la naissance, les enfants venant de Guyane ou Mayotte ou d'autres pays endémiques pour la tuberculose...
  - La vaccination contre la coqueluche est fortement recommandée aux futurs parents et aux adultes en contact avec des enfants. En fait, par une révision de la recommandation en 2022, ce sont les femmes enceintes qui doivent avant tout être revaccinées pour permettre une protection de leur bébé avant sa propre vaccination qui ne peut intervenir avant l'âge de 2 mois. Une collègue a eu son nouveau-né atteint de façon très sévère avant d'être vacciné. Son mari, malade, l'avait probablement contaminé.
  - Pour les voyageurs et les habitants de la Guyane, d'autres vaccins sont nécessaires, en particulier contre la fièvre jaune (obligatoire) ou l'hépatite A.



## FIGURE 18 – Contrôle de la sécurité des vaccins dans un document de vaccination info service

Vaccin contre :	Référence	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	10-18 mois	6 ans	11-12 ans	13 ans	16-18 ans
Diphthérie (D), Tetanos (T), coqueluche-acétoxycline (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP		DTCaP		DTCaP			DTCaP			
Hémoophilus influenzae B (Hib)		Hib		Hib		Hib						
<b>Hépatite B (Hep B)</b>				Hep B		Hep B						
<b>Pneumocoque (PnC)</b>				PnC		PnC						
<b>Rotavirus</b>		Rota	Rota	et/ Rota <sup>1</sup>								
Meningocoque C (vaccin conjugué MnC)					MnC		MnC					
Meningocoque B <sup>1</sup>			MnB		MnB		MnB					
Varicelle (V), Oreillons (O), Rubéole (R)							ROR1	ROR2				
Diphthérie (D), Tetanos (T), coqueluche-acétoxycline (Ca), Poliomyélite (P) <sup>1</sup>									dTcP			
<b>Papillomavirus humain (HPV) chez jeunes filles</b>									2 doses (0,6 mois/0,5 vaccin) Réarrangé <sup>2</sup> (1/3/4 ans)			

**FIGURE 19 – Calendrier vaccinal chez l'enfant et l'adolescent en 2023**  
 (en vert sur fond bleu, vaccins obligatoires depuis 2018, encadrés verts : coadministration possible)

- Pour des professions particulières, d'autres vaccins sont ajoutés, comme l'hépatite B pour les professions de santé, la leptospirose pour les égoutiers et le personnel de traitement des eaux usées.
- Le calendrier est différent aux USA: voir [https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/vaccination-chez-l-enfant/calendrier-vaccinal-chez-enfant#v6523129\\_fr](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/vaccination-chez-l-enfant/calendrier-vaccinal-chez-enfant#v6523129_fr)

Il intègre notamment un vaccin contre la varicelle (combiné avec ROR) et éventuellement la grippe.

## Conclusion

Quoiqu'en disent les antivaccins, les vaccins constituent une avancée considérable pour la médecine et en particulier la prévention des maladies infectieuses. La variole était redoutée de tous avec une mortalité qui devait atteindre les 25% pour les personnes contaminées... N'oublions pas la disparition de la diphtérie dans les pays vaccinés alors que la bactérie est toujours présente.

Titre d'un article paru dans Le Monde 11 juin 2015:

### Trente ans après son éradication, la diphtérie réapparaît en Espagne

Le cas d'un enfant de 6 ans, non vacciné et dans un état critique après avoir contracté la maladie, suscite une vive polémique

Les progrès récents avec les vaccins ARN ou ADN constituent un **saut technologique majeur**. Envisager des vaccins thérapeutiques contre certaines maladies comme les cancers devient possible même si le chemin est encore long et couteux.

De nombreux vaccins sont en cours de développement, y compris des essais cliniques, en particulier contre la maladie de Lyme, le virus Zika, la Dengue, le Chikungunya, *Clostridioides (ex Clostridium) difficile*, le virus RSV (VRS)...

L'ensemble des exemples proposés devrait permettre une critique de la définition donnée au départ du vocable vaccin...

Ajoutons qu'il existe de nombreuses approches similaires ou non dans la vaccinologie vétérinaire (voir par ex: [https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user\\_upload/Publication/Bulletin-AVF/BAVF\\_2023/Ridremont\\_vaccins\\_veterinaires\\_partie1\\_bavf\\_2023.pdf](https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/Publication/Bulletin-AVF/BAVF_2023/Ridremont_vaccins_veterinaires_partie1_bavf_2023.pdf))

Citons par exemple l'injection du vaccin dans l'œuf!

## Bibliographie

De nombreux liens seront trouvés sur le web avec un moteur de recherche.

- Un ouvrage est très complet, notamment sur l'histoire des vaccins:  
« L'Histoire des vaccinations ».
- À lire <https://books.openedition.org/irdeditions/31872>
- [https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/8946/MS\\_2016\\_08-09\\_739.html?sequence=22&isAllowed=y](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/8946/MS_2016_08-09_739.html?sequence=22&isAllowed=y)
- Un dossier très complet du Haut conseil de la Santé publique:  
À lire: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/adsp> en particulier <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111> dossier très intéressant sur les vaccinations.
- Dossier vaccins/vaccinations de l'INSERM:  
<https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
- Dossier de la Revue Française des Laboratoires (RFL) numéro 512 (mai 2019).
- Site apportant des informations sur tous les vaccins commercialisés: <https://www.mesvaccins.net/> ou <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>
- Site Merck: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/vaccination>
- Revue « Sciences et pseudosciences » n°342 (octobre-décembre 2022) pour « *L'hésitation vaccinale chez les professionnels de santé* (Pierre Verger) ».
- Cet excellent article <https://www.nature.com/articles/s41541-021-00369-6> d'août 2021 fait une synthèse des modes d'action des différents vaccins anti-covid actuellement autorisés et nomme les vaccins à ARN et ADN (et à adénovirus) « vaccins géniques ».
- Sur la grande diversité de candidats vaccins pour le covid voir:  
<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- l'onglet 3 du fichier excel téléchargé montre l'originalité des vaccins étudiés
- [https://images.cnrs.fr/photo/20040001\\_0291](https://images.cnrs.fr/photo/20040001_0291): photo de particules virales non infectieuses d'adénovirus.
- Site suisse très complet: <https://www.infovac.ch/f>



Un ensemble de textes de journaux sur les vaccins peut être téléchargé sur le site [techmicrobio.eu](http://techmicrobio.eu).