



Présentation de l'UEL 362

Pr Séverine Péchiné
severine.pechine@universite-paris-saclay.fr

23 septembre 2024

Objectif de cette UE

- Connaître les principes du développement d'un vaccin
- Connaître la vaccination en France (vaccins disponibles, politique.....)
- Connaître les maladies ciblées par les vaccinations
- Avoir des arguments pour répondre en cas d'hésitation vaccinale

Comment??

- Quelques cours d'introduction
- Travail sur un projet de développement d'un vaccin
- Des débats
- Fiches sur les vaccins

Planning de cette UE

| JEL 362 "Challenges liés aux développements des vaccins" 2024-2025 | | | | | | | | |
|--|--|-----------|-----------|-----------|---------------------------------|-----------|-----------|--|
| | 14h-14h15 | 14h15-15h | 15h-15h30 | 15h30-16h | 16h-16h30 | 16h30-17h | 17h-17h30 | SALLES |
| Lundi 23 Septembre | Introduction sur les vaccins | | | | | | | 1405 |
| lundi 30 Septembre | Projet travail en groupe | | | | Rencontre avec un professionnel | | | Cancer: 2601A Viro: 2601B Bacterio: 2605A Parasito: 2605B |
| lundi 7 Octobre | Projet travail en groupe | | | | Rencontre avec un professionnel | | | Cancer: 2601A Viro: 2601B Bacterio: 1605A Parasito: 1605B |
| lundi 14 Octobre | Projet travail en groupe | | | | Rencontre avec un professionnel | | | Tous les groupes 2601 A et B |
| lundi 21 Octobre | Projet travail en groupe | | | | Rencontre avec un professionnel | | | Tous les groupes 2601 A et B |
| lundi 28 Octobre | Activité intercatve autour de la politique vaccinale | | | | | | | 1400 |
| lundi 4 Novembre | Table ronde | | | | | | | 2501 |
| lundi 11 Novembre | | | | | | | | |
| lundi 18 Novembre | Débats | | | | | | | Groupes Cancer et Viro: 0603 Groupes bacterio et parasito: 2606 |
| lundi 25 Novembre | Travail personnel | | | | | | | |
| lundi 2 decembre | Présentations orales projets | | | | | | | 1400 |

Les projets

- **4 groupes**
 - 1 projet vaccin contre le cancer
 - 1 projet vaccin contre une infection virale (CMV)
 - 1 projet vaccin contre une infection bactérienne (*Clostridioides difficile*)
 - 1 projet vaccin contre une infection parasitaire (Toxoplasmose)
- **Chaque séances projet**
 - 2h de travail autonome pour répondre à des questions posées sur une fiche
 - 1h de discussion avec un « expert » pour compléter les réponses
 - La fiche doit être envoyée le jour même
- **4 séances de travail sur projets sont prévues :**
 - S1 : Comprendre la pathologie (nature de la pathologie, processus, épidémiologie.....)
 - S2 : Quel vaccin pourrait être proposé ? (Composition, voie d'administration, schéma vaccinal, innovation)
 - S3 : Quel outils de production ? (Comprendre le processus de fabrication des vaccins, les acteurs de la production...)
 - S4 : Comment évaluer l'efficacité du vaccin (des points de vue pré-clinique et immunologique)

La table ronde

- Rencontre avec Elsa BIAIS-SAUVETRE
 - Senior Manager, Policy & Public Affairs chez Pfizer
 - Présidente du Comité vaccins du Leem)

Les débats

- Objectifs: Savoir argumenter face aux questionnements relatifs aux vaccins
- 1 groupe débat
- 1 groupe observe et fait une fiche de synthèse
- 1 groupe observe
- La participation aux débats est notée

Les sujets abordés:

- **Débat 1: HPV**
- **Débat 2: Coqueluche**
- **Débat 3: Adjuvants**
- **Débat 4: HBV**

Organisation des débats

| | | | Débat 1 | Débat 2 | Débat 3 | Débat 4 |
|-----------------------|-------------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | | 14h-14h30 | 14h30-15h | 15h15-15h45 | 15h45-16h15 |
| | Salle 0603 | | HPV | Coqueluche | Adjuvant | HepB |
| Groupe vaccin cancer | | | POUR | Observateurs FICHE | CONTRE | Observateurs |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | Observateurs FICHE | CONTRE | Observateurs | POUR |
| | | | | | | |
| Groupe vaccin CMV | | | CONTRE | Observateurs | POUR | Observateurs FICHE |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | Observateurs | POUR | Observateurs FICHE | CONTRE |
| | | | | | | |
| | Salle 2606 | | Adjuvant | HepB | HPV | Coqueluche |
| | | | 14h-14h30 | 14h30-15h | 15h15-15h45 | 15h45-16h15 |
| Groupe vaccin C. diff | | | POUR | Observateurs FICHE | CONTRE | Observateurs |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | Observateurs FICHE | CONTRE | Observateurs | POUR |
| | | | | | | |
| Groupe vaccin Toxo | | | CONTRE | Observateurs | POUR | Observateurs FICHE |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | Observateurs | POUR | Observateurs FICHE | CONTRE |
| | | | | | | |

NOTATION

- **PROJET:**
 - Evaluation des fiches rendues lors des 4 séances « projet »
 - Evaluation de la présentation orale (présentation et réponse aux questions)
- **DEBATS**
 - Evaluation de la participation et de la préparation
- **FICHES VACCINS**
 - Test en ligne (si réalisable) sinon, sur table

**université
PARIS-SACLAY**

**FACULTÉ DE
PHARMACIE**

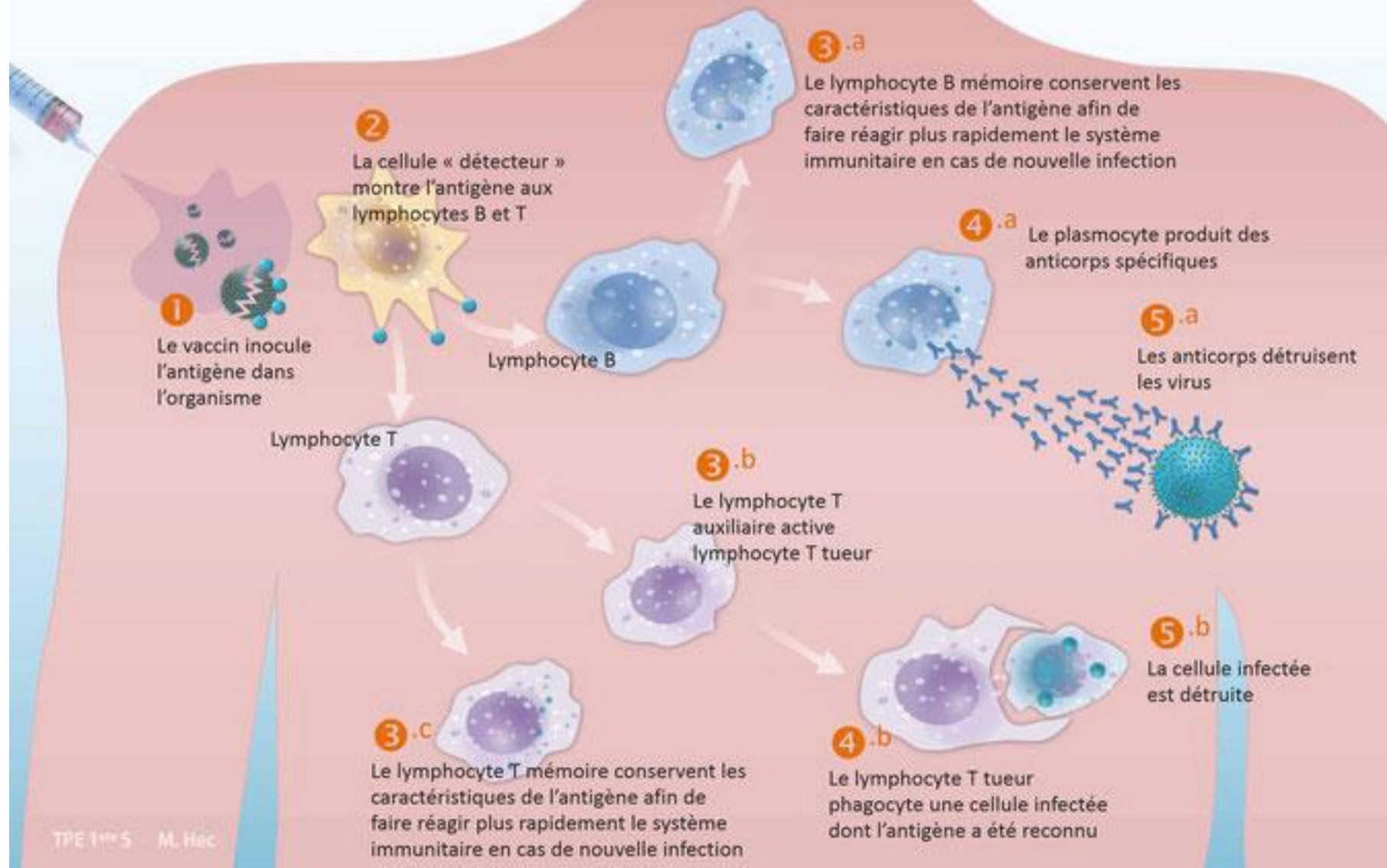


Introduction

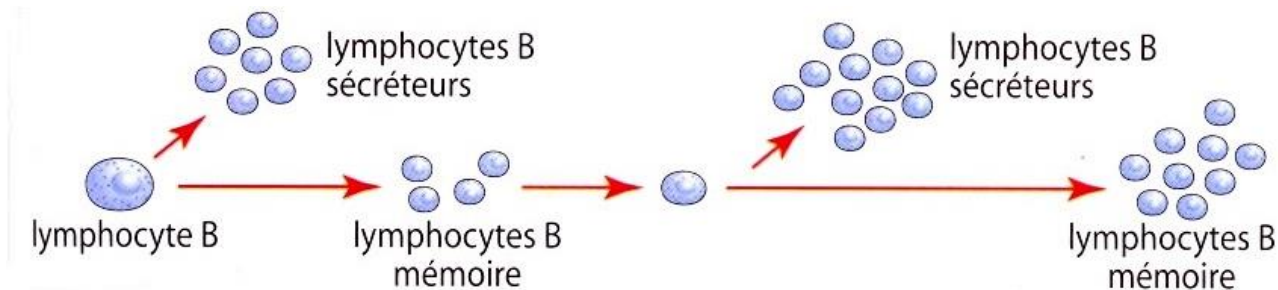
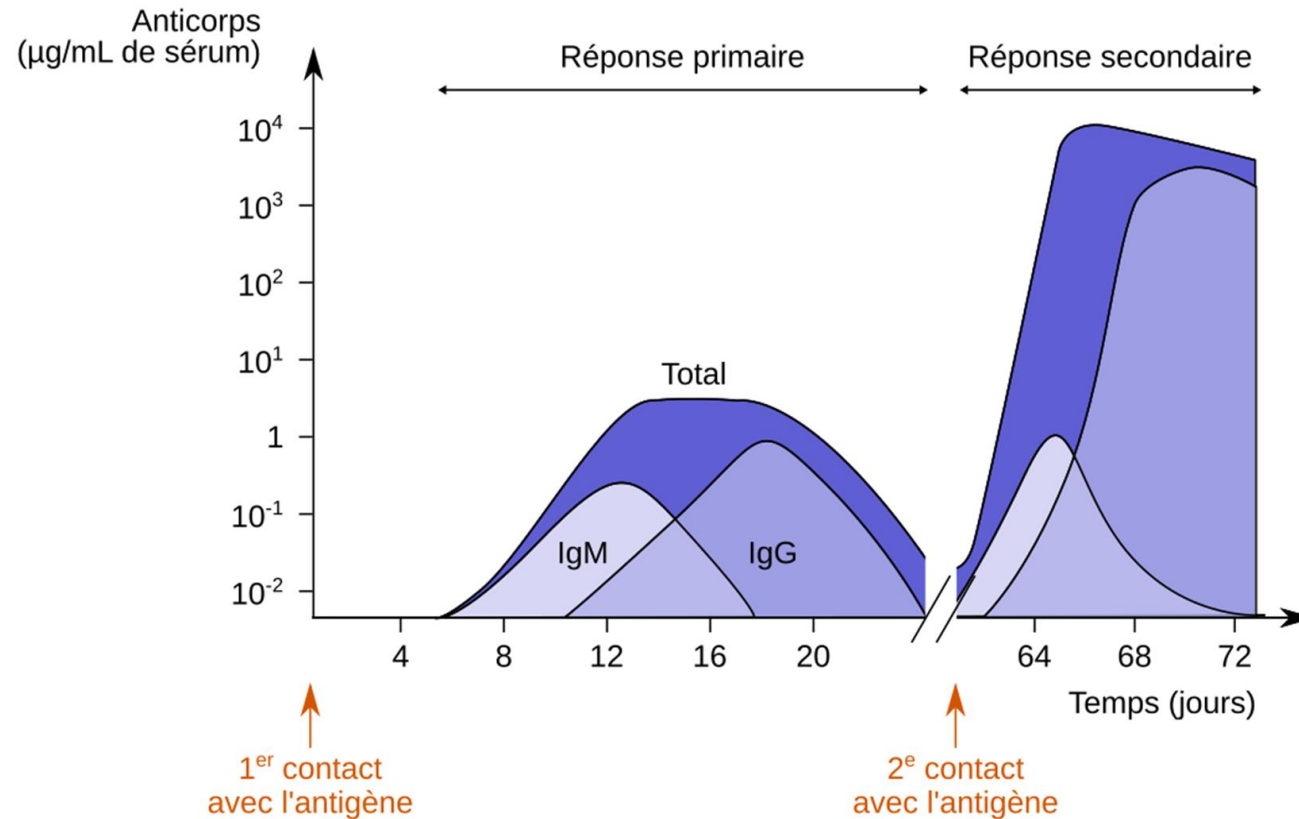


Mécanisme d'action des vaccins

Comment agit un vaccin auprès du système immunitaire ?



Les vaccins préparent le système immunitaire de façon à ce qu'il réagisse plus rapidement et plus fortement





Principe de la vaccination

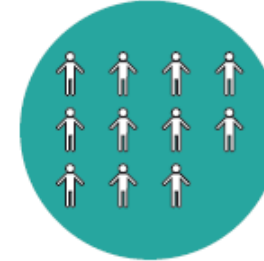
- Intérêt individuel

- Intérêt collectif

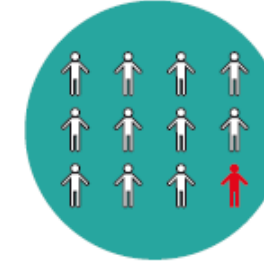
Les mécanismes de la vaccination au niveau collectif

1. Aucun enfant vacciné

Une classe d'école



Un nouvel élève arrive, il a la rougeole.



Le résultat : une épidémie de rougeole



2. Quelques enfants vaccinés

Si quelques enfants sont vaccinés.



Que va-t-il se passer ?



Les enfants vaccinés sont protégés.



3. Suffisamment d'enfants vaccinés

Si suffisamment d'enfants sont vaccinés.



Que va-t-il se passer ?



Il n'y a pas d'épidémie.

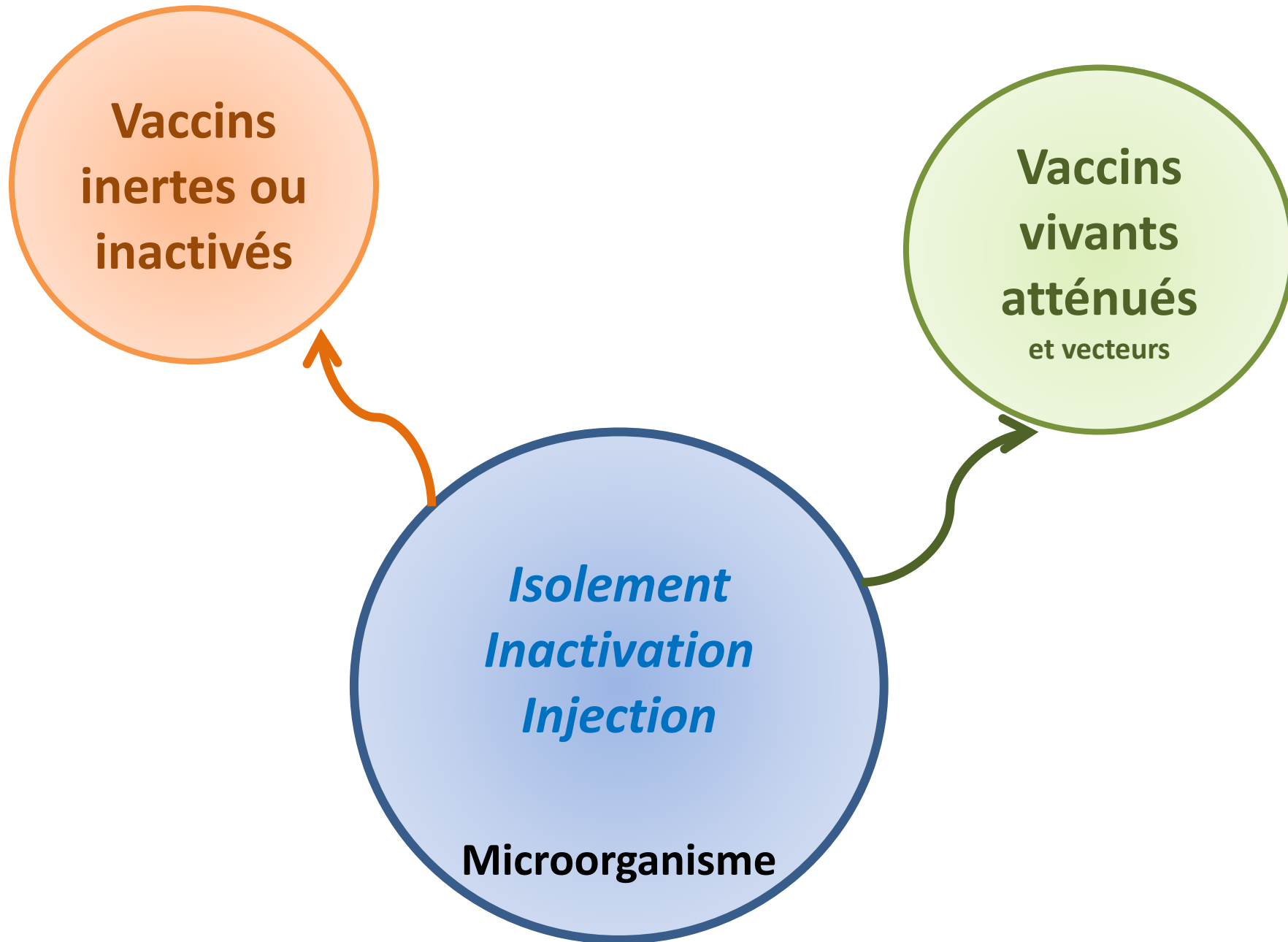


Les objectifs de santé publique

| Objectif de santé publique | Définition | Exemple |
|----------------------------|---|---|
| Contrôle | la réduction de l'incidence, de la prévalence, de la morbidité ou de la mortalité de la maladie à un niveau acceptable sur le plan local grâce à des efforts délibérés; des mesures d'intervention continues sont nécessaires pour maintenir la réduction | maladies diarrhéiques, COVID |
| Elimination | réduction à zéro de l'incidence d'une maladie donnée dans une zone géographique définie à la suite d'efforts délibérés; des mesures d'intervention continues sont nécessaires. | Rougeole et rubéole, tétanos néonatal, poliomyélite |
| Eradication | Réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection provoquée par un agent spécifique à la suite d'efforts délibérés; les mesures d'intervention ne sont plus nécessaires. | Variole |
| Destruction | L'agent infectieux spécifique n'existe plus dans la nature ou en laboratoire. | Rien à ce jour |



Quel type de vaccin?



Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont **constitués d'agents infectieux atténués** (virus, bactéries) : ils créent **une infection *a minima***. Ils induisent une **protection immunitaire proche de celle qui fait suite à une infection naturelle** : rapide et généralement durable.

- certains vaccins sont injectables, inoculés par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intradermique (BCG)
- d'autres sont administrés par voie orale (rotavirus) et par voie intranasale (vaccin vivant atténué antigrippal) avec l'avantage d'induire, via l'administration muqueuse, des taux élevés d'IgA sécrétoires.

Faible risque d'induire une maladie infectieuse vaccinale (réversion du virus poliomyélitique oral, BCGites disséminées), en particulier **chez les personnes immunodéprimées**. Ces vaccins sont **contre-indiqués chez ces patients**.

Les vaccins vivants atténués sont déconseillés pendant la grossesse, bien qu'aucune étude n'ait mis en évidence des conséquences pour le fœtus. Le risque est donc plus théorique que réel. **Une vaccination réalisée par mégarde chez une femme enceinte ne justifie pas une interruption de la grossesse.**

Les vaccins vivants atténués

Tableau des vaccins vivants atténués selon leur cible.

| Vaccins vivants atténués | |
|--|---|
| Vaccins à cible virale | Vaccin à cible bactérienne |
| <ul style="list-style-type: none">▪ Dengue▪ Fièvre jaune▪ Rougeole, oreillons, rubéole▪ Rotavirus▪ Vaccin oral contre la poliomyélite▪ Varicelle▪ Zona | <ul style="list-style-type: none">▪ BCG |

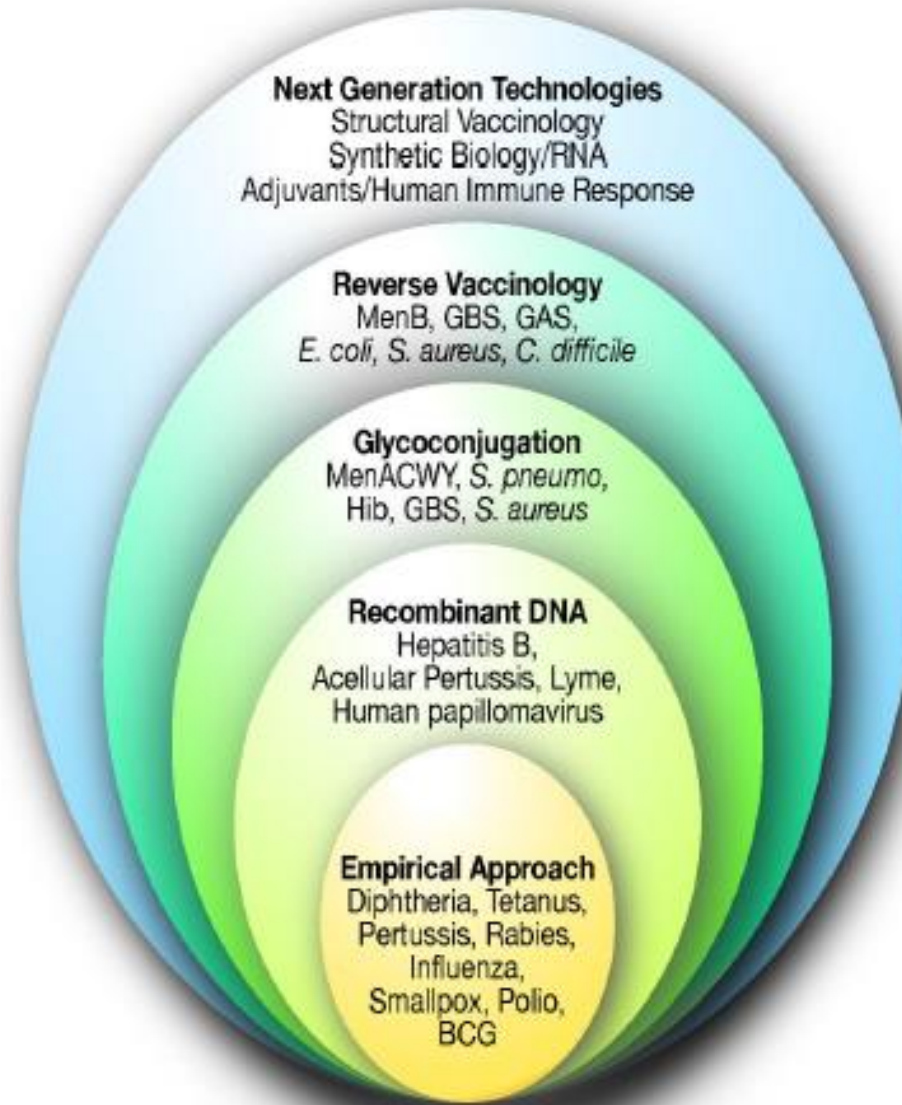
Les vaccins inertes ou inactivés

- **Les vaccins à germes entiers**, contenant les corps bactériens ou les particules virales dans leur totalité (hépatite A, poliomyélite). Leur inactivation est chimique (formol) ou thermique (chaleur).
- **Les vaccins sous-unitaires**, constitués d'antigènes susceptibles d'induire une réponse protectrice :
 - antigènes de surface ou virions fragmentés (grippe saisonnière) ;
 - toxines « détoxifiées » (anatoxine diphtérique ou tétanique) ;
 - antigènes capsulaires polysidiques (polysaccharides capsulaires de pneumocoque).

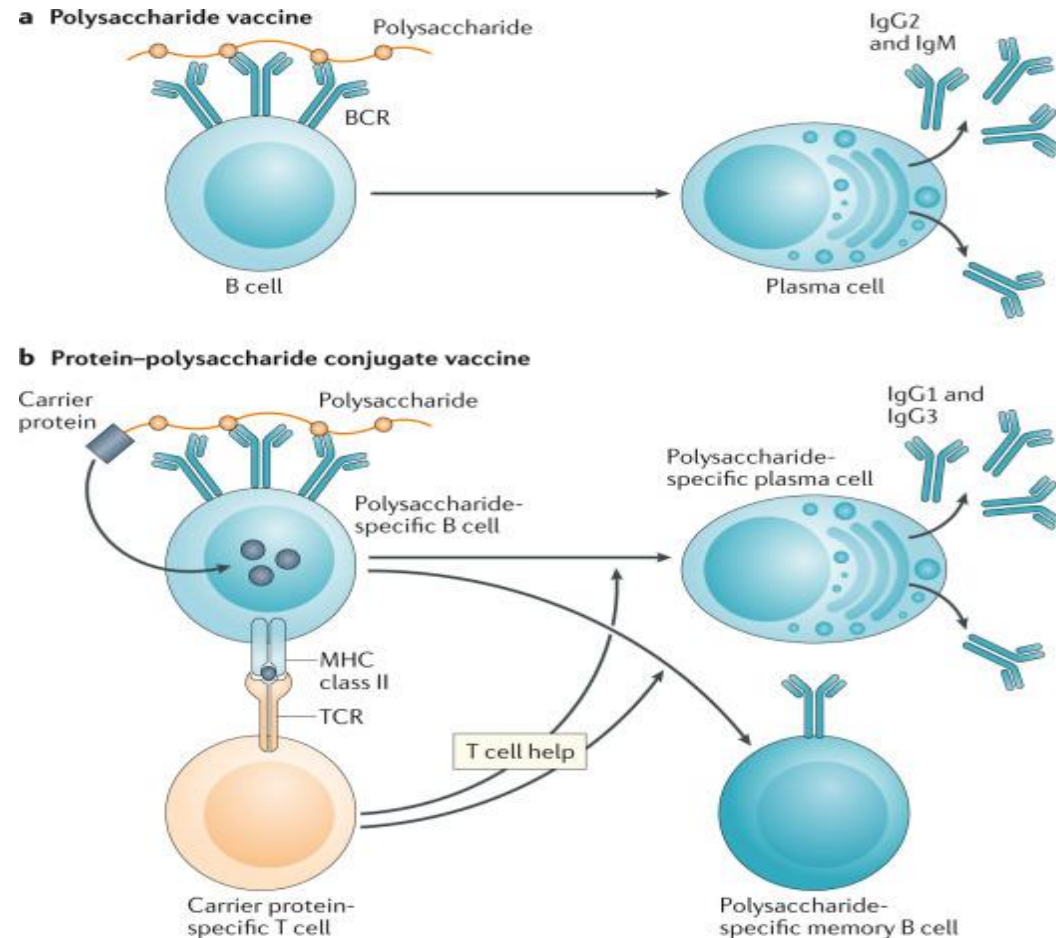
Tableau des vaccins inactivés ou inertes selon leur cible et leur composition.

| Vaccins inactivés ou inertes | | | |
|---|---|---|---|
| Vaccins à cible virale | | Vaccins à cible bactérienne | |
| Entiers | Sous-unitaires | Entiers | Sous-unitaires |
| <ul style="list-style-type: none"> • Encéphalite japonaise • Encéphalite à tiques • Grippe • Hépatite A • Poliomyélite • Rage | <ul style="list-style-type: none"> • Hépatite B • HPV | <ul style="list-style-type: none"> • Choléra • Leptospirose | <p>Toxine inactivée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie • Tétanos <p>Polysaccharides capsulaires non conjugués</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méningocoques A+C • Pneumocoque 23-valent • Typhoïde <p>Polysaccharides capsulaires conjugués</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Haemophilus influenzae</i> b • Méningocoques C et ACWY • Pneumocoque 13-valent <p>Protéines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coqueluche acellulaire • Méningocoque B |

Evolution des vaccins



Les vaccins conjugués



- Pas de production de cellules B mémoires
- production d'anticorps à courte durée de vie
- Peu d'affinité
- Pas de réponses immunitaire chez les – de 2 ans

- Bonne affinité
- Production de cellules B mémoires
- production d'anticorps à durée de vie longue
- Bonne réponses immunitaire chez les enfants

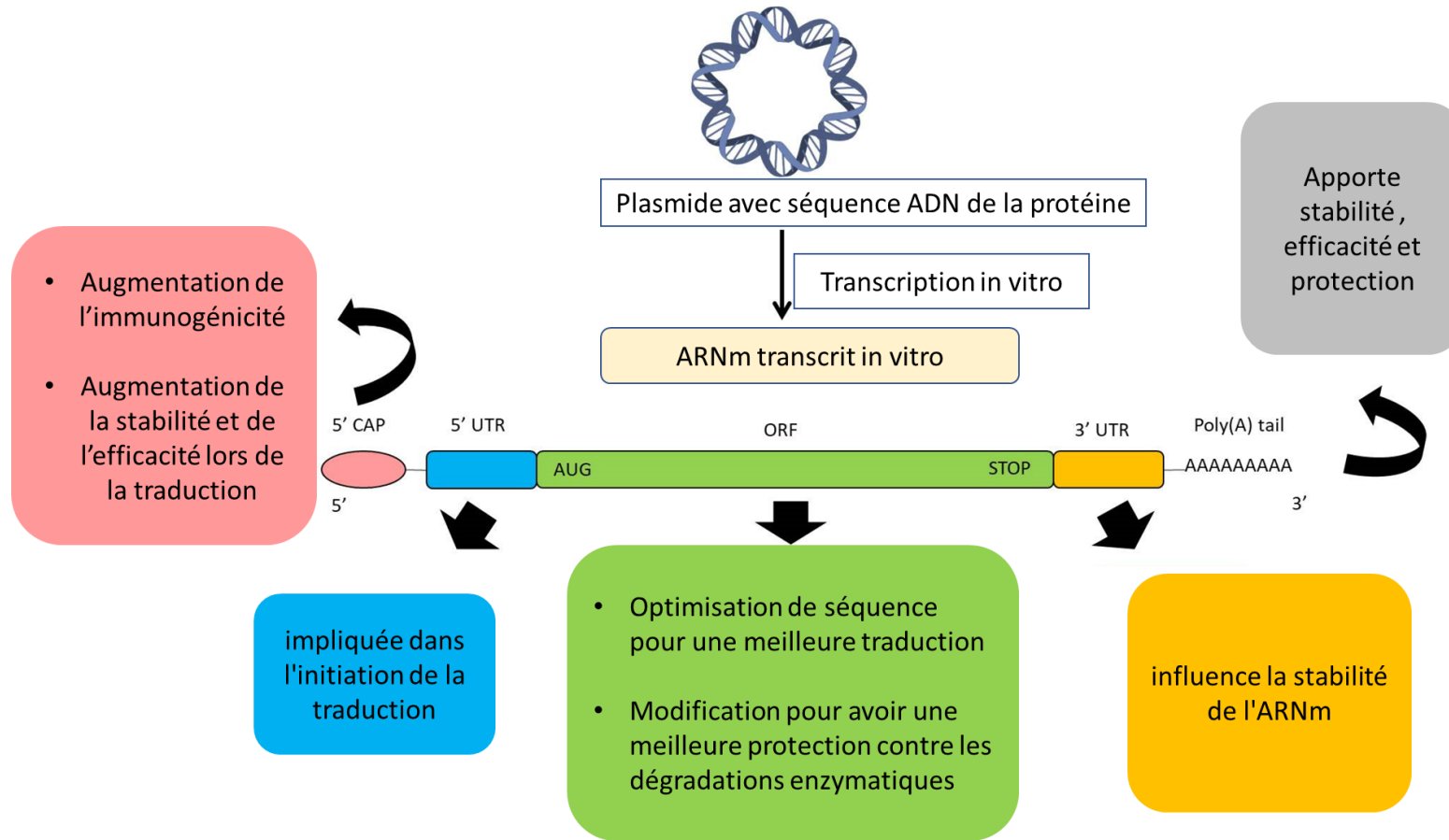
Exemple, avec le vaccin ***Haemophilus influenzae b*** : le polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) de surface est conjugué à la toxine tétanique détoxifiée

La conjugaison des polysaccharides capsulaires des pneumocoques et des méningocoques a permis le développement de vaccins particulièrement efficaces (vaccin anti-pneumococcique à 13 valences, méningocoque tétravalent A, C, Y, W).

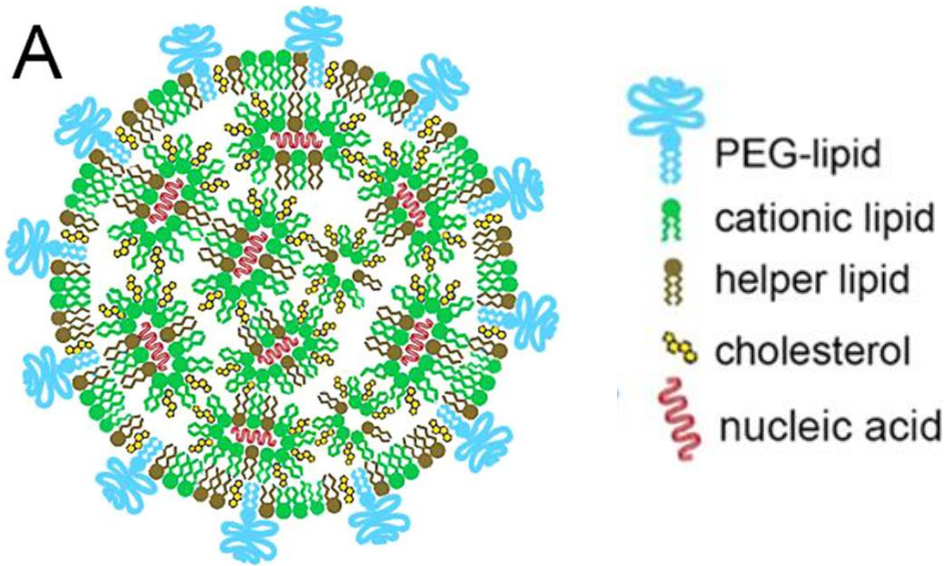
Exemple des vaccins à ARNm



Comment fonctionne le vaccin à ARNm? Production de l'ARNm



Comment fonctionne le vaccin à ARNm? Formulation de l'ARNm

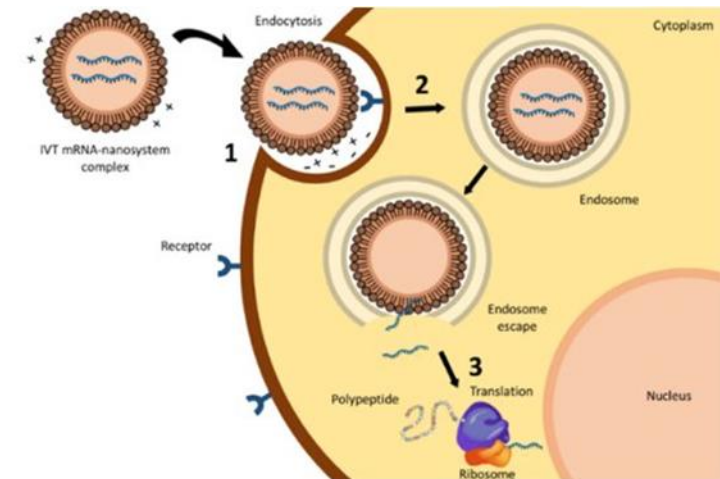


PEG: empêche les nanocapsules de fusionner entre elles

Lipide cationique (lipide ionisable): fixe l'ARN qui a une charge négative, une fois dans la cellule ce lipide libère l'ARN

Lipide DSPC (lipid helper ou phospholipide): permet à la nanocapsule de conserver sa forme

Cholestérol: assure la mobilité des composants entre eux



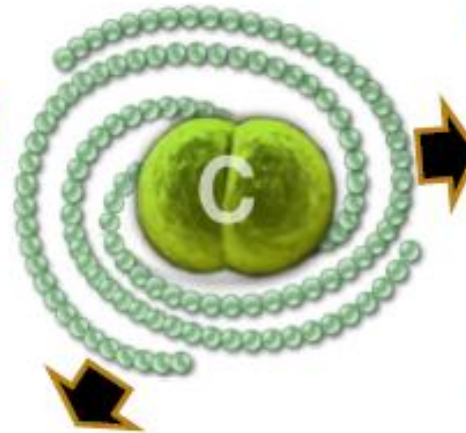
Exemple d'un vaccin découvert par « reverse vaccinology »



Meningococcal disease

Mortality rate 8-15%, permanent sequelae 20-25%

Caused by *Neisseria meningitidis* capsular serogroups **A, B, C, Y, W₁₃₅**

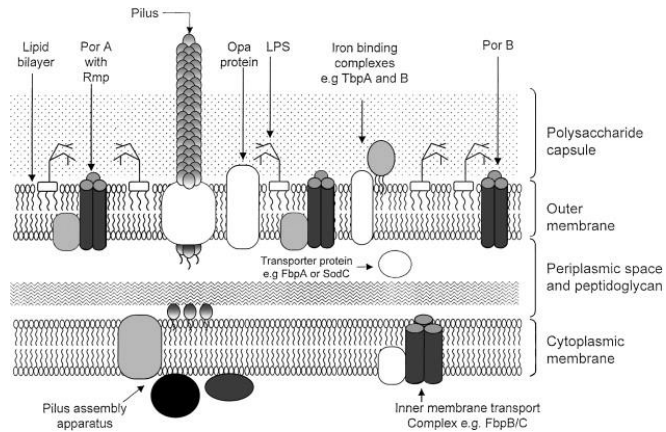


Tragedies
covered by media

Step it up ... Ellie Challis tests out her new legs

Dreaming the olympic games
like Pistorius

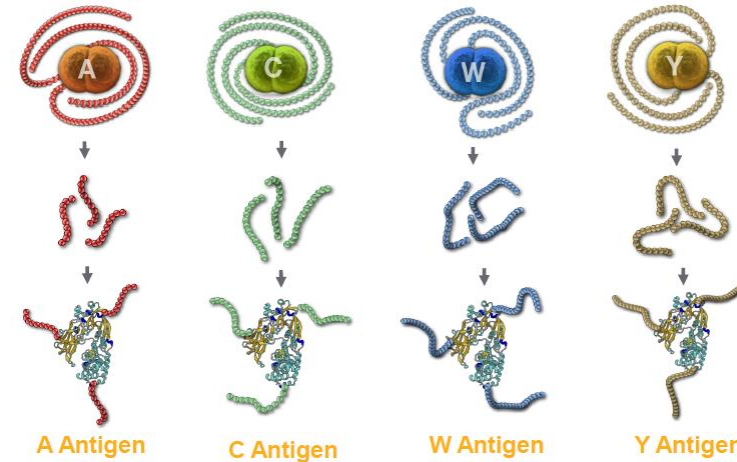
Vaccins Glycoconjugués : exemple du meningocoque



Vaccine

Volume 20, Issues 5–6, 12 December 2001, Pages 666–687

Conjugated capsular polysaccharides induce protection in all ages against serogroups A, C, W, Y

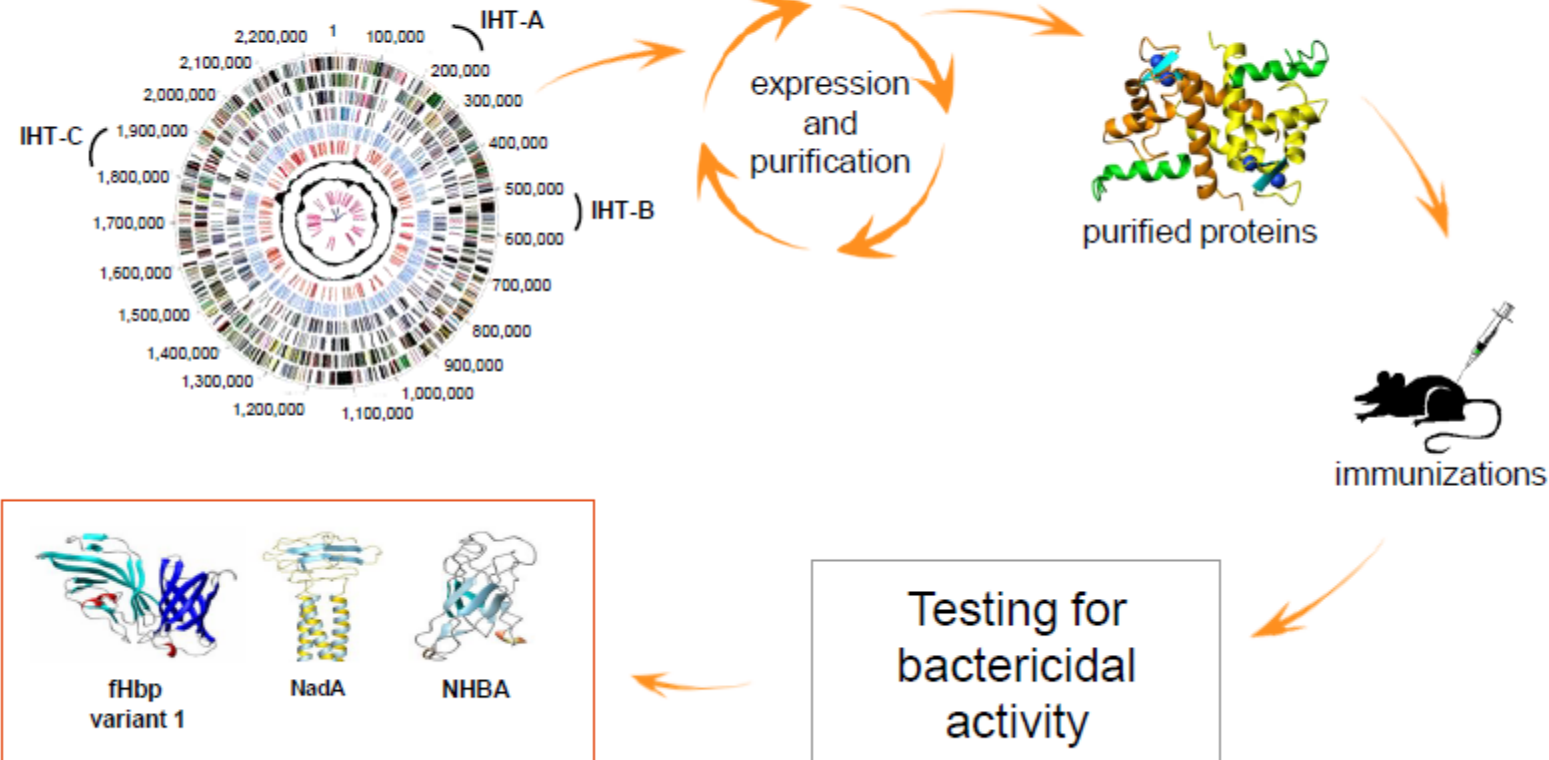


Problème du meningocoque B dont le polysaccharide capsulaire ne peut pas être utilisé comme antigène (self-antigène)

« Reverse vaccinology »: exemple du meningocoque B

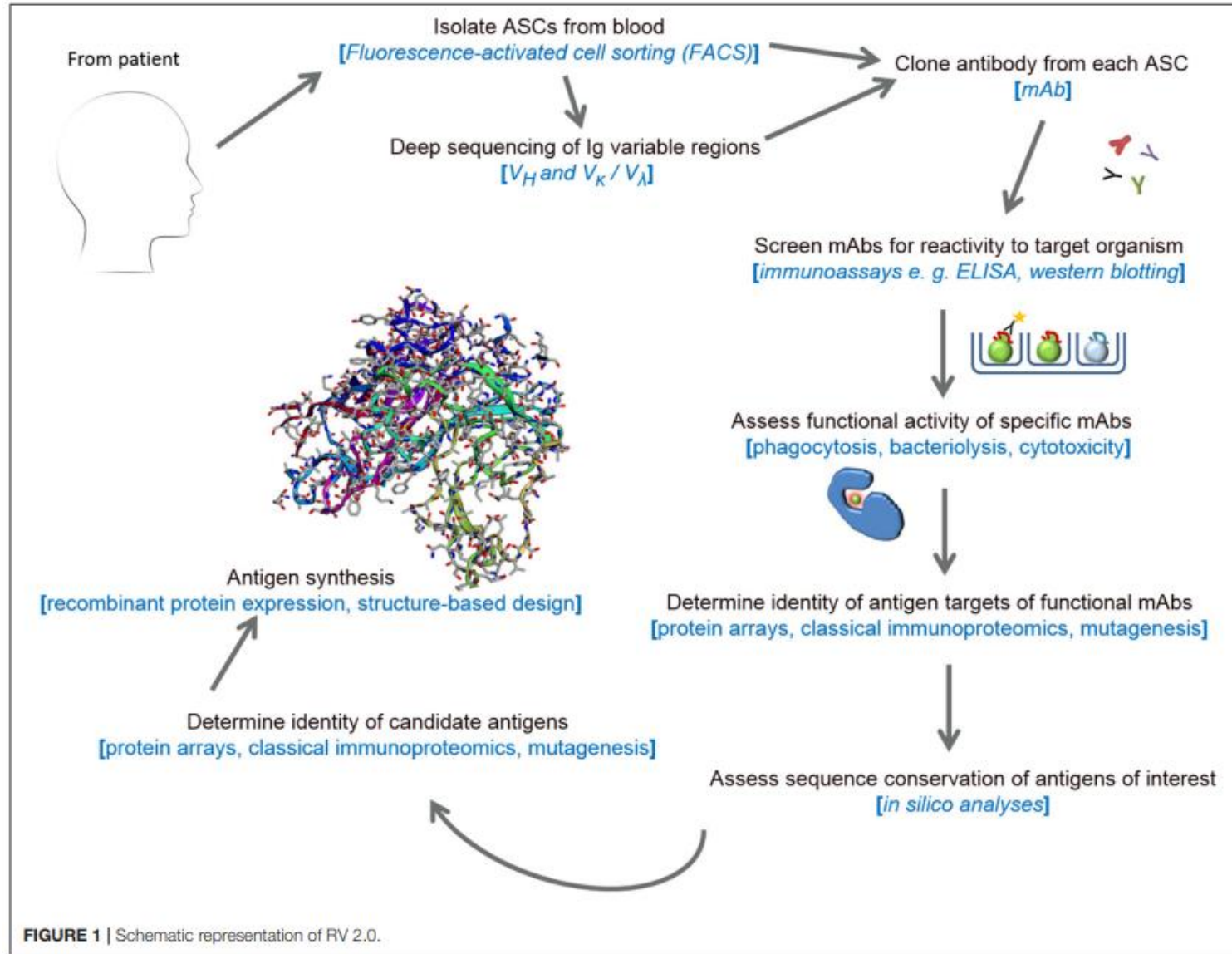
Based on the genome sequence of MC58, 600 ORFs that potentially encoded novel surface exposed or exported proteins were identified

~350 proteins successfully expressed in *E.coli*, purified, and used to immunize mice

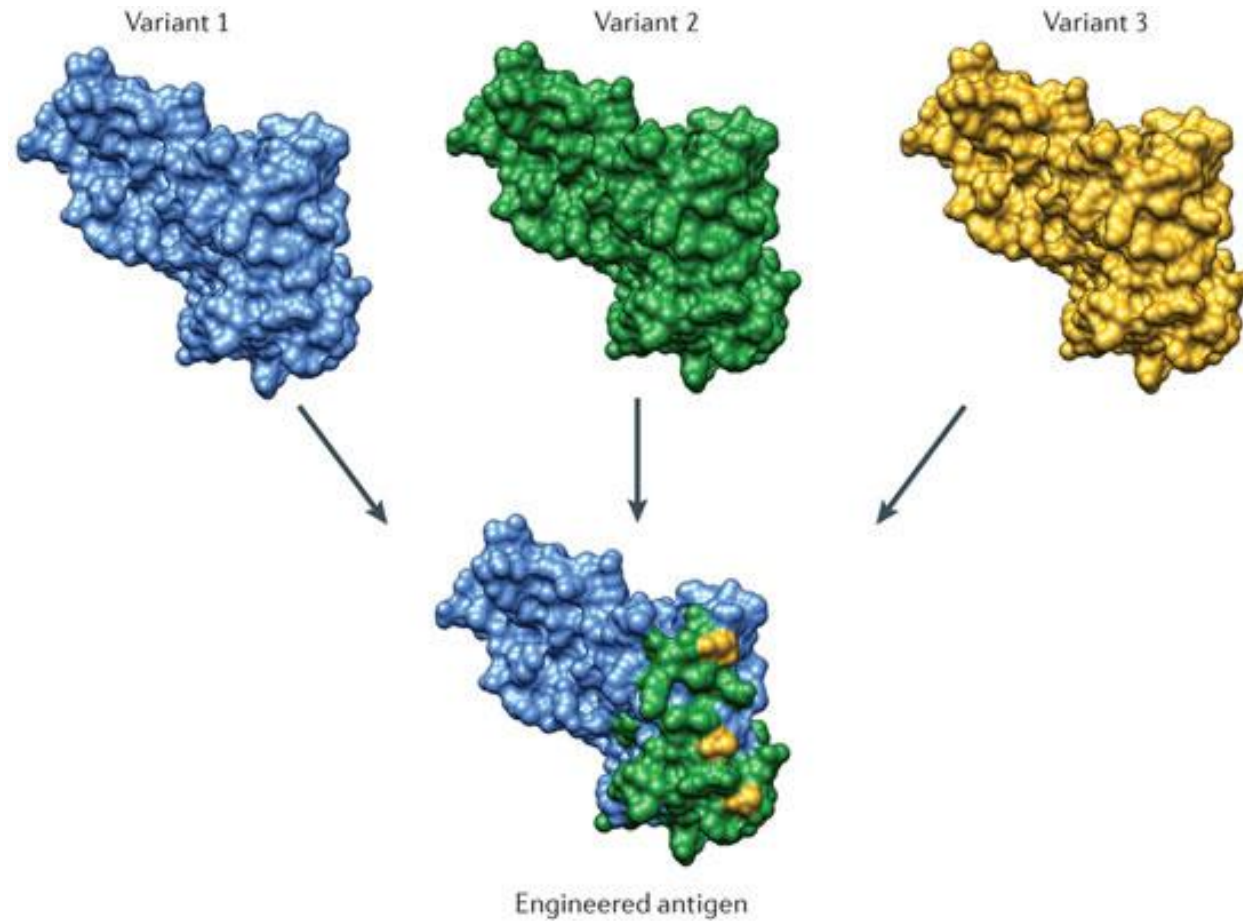


La reverse vaccinology 2.0?

antibody-secreting cells (ASCs)



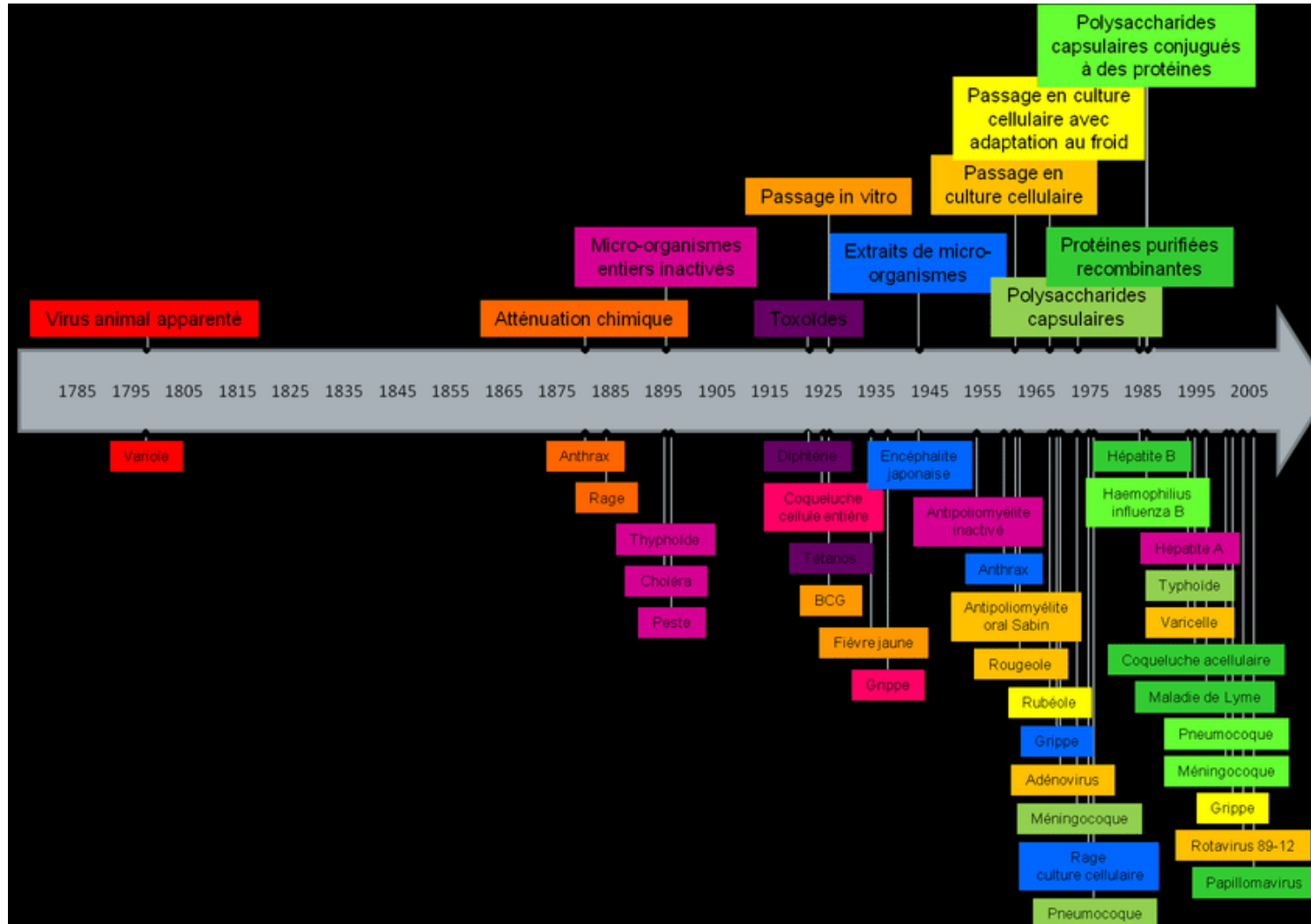
« Vaccinologie structurale »



Nature Reviews | Microbiology

The structure of factor H-binding protein variants 1, 2 and 3 from the serogroup B *meningococcus* and the engineered antigen for the vaccine.

L'évolution des vaccins

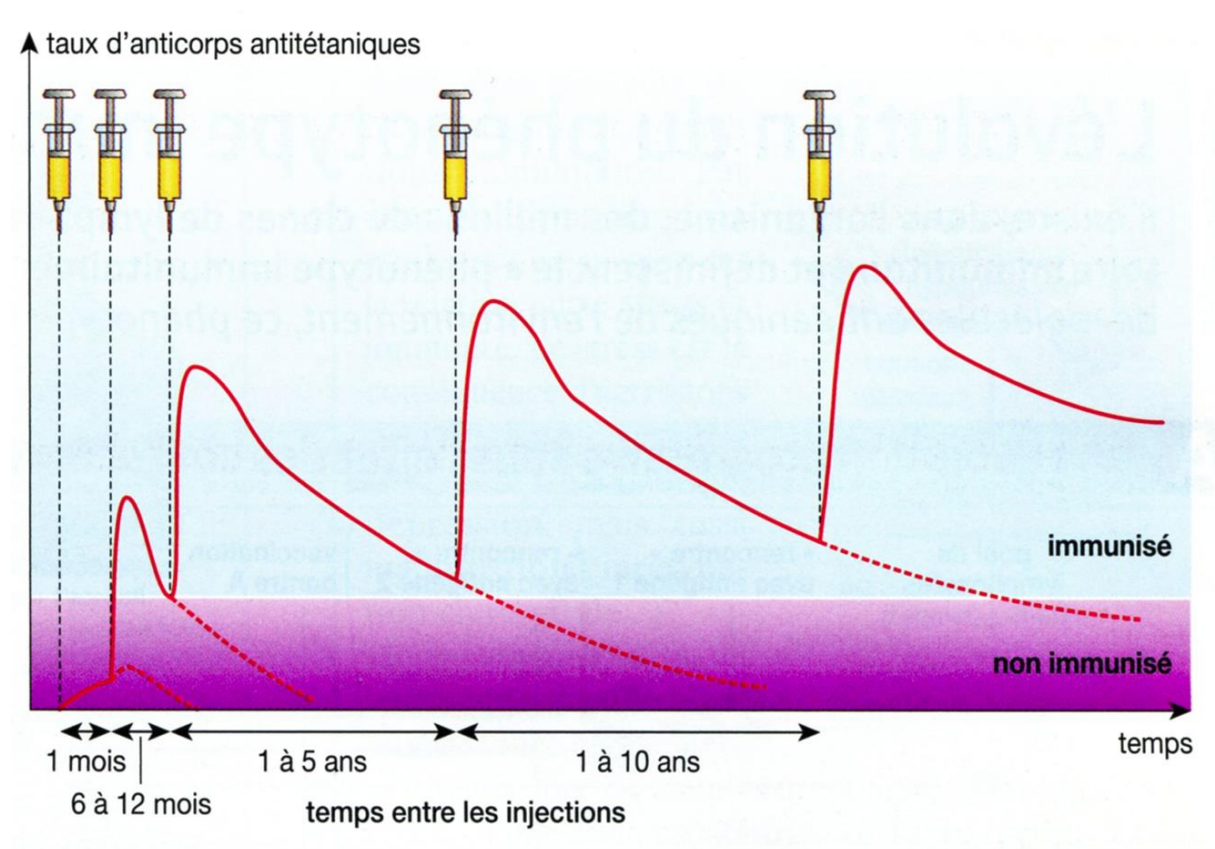




Définition du «corrélat de protection»

« Corrélât de protection »

« Une mesure immunologique en réponse à une infection ou une vaccination qui peut être corrélée à la protection vis-à-vis de cette infection ».





Les adjuvants

Historique

1^{er} vaccin: pas besoin d'adjuvant car vaccin à base de bactérie ou virus entier

1925: Gaston Ramon: la production d'antitoxines par les chevaux est meilleur lorsqu'il y a des réactions inflammatoires chez l'animal.

1926: Glenny et al. découvrent les propriétés adjuvantes des sels d'aluminium.

Essais chez l'homme peu après

Utilisation sous forme de forme d'hydroxyde d'aluminium (+++) et d'hydroxyphosphate d'aluminium.

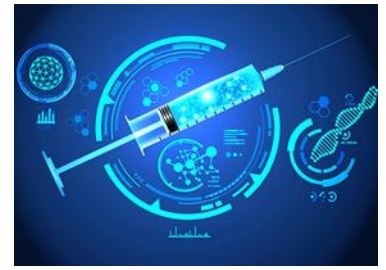
Mécanisme

Vaccin efficace: stimulation du système immunitaire inné comme premier signal avant une réponse du système immunitaire adaptatif

Pourquoi des adjuvants?

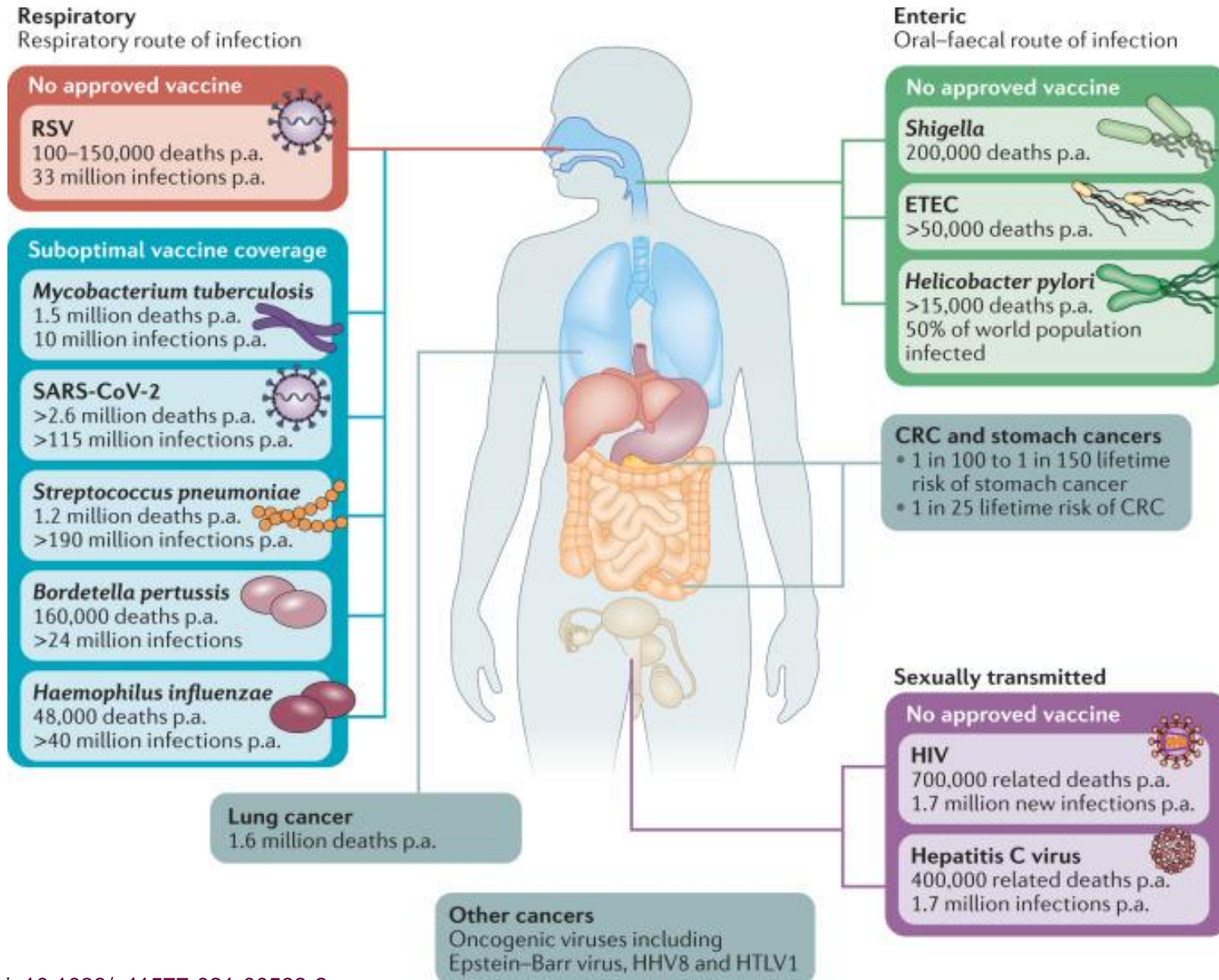
- **Augmentation des cellules T effectrices et des anticorps**
- **Induit une réponse protectrice plus rapidement**
- **Améliore la réponse des cellules T et B mémoires**
- **Elargie la spécificité de la réponse**
- **Augmente la réponse qui est parfois limitée dans certains groupes de population (personnes âgées, enfants, immunodéficients...)**
- **Permet de réduire la dose d'antigène**

| Vaccins inertes (inactivés) sans adjuvant | | |
|---|--|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Typhoïde • Méningocoque C • Méningocoque ACWY • Pneumocoque 23-valent | <ul style="list-style-type: none"> • Typhim*/Typhérix* • Menjugate*/Neisvac* • Nimenrix*/Menvéo* • Pneumovax* | Voie SC ou IM |
| <ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière | <ul style="list-style-type: none"> • Vaxigrip*/Influvac*/Immugrip* | Voie IM préférentielle |
| <ul style="list-style-type: none"> • Leptospirose | <ul style="list-style-type: none"> • Spirolept* | Voie SC |
| <ul style="list-style-type: none"> • Rage | <ul style="list-style-type: none"> • Rabipur*/Vaccin rabique Pasteur* | Voie IM |
| Vaccins inertes (inactivés) avec adjuvant | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie/Tétanos/Poliomyélite • Diphtérie/Tétanos/Coqueluche/Poliomyélite • Diphtérie/Tétanos/Coqueluche/Poliomyélite/Hib • Diphtérie/Tétanos/Coqueluche/Poliomyélite/Hib/Hépatite B • Encéphalite japonaise • Encéphalite à tiques • <i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib) • Hépatite A • Hépatite B • Hépatite A/Typhoïde • Hépatite A/Hépatite B • Méningocoque C • Papillomavirus • Pneumocoque 13-valent | <ul style="list-style-type: none"> • Adulte : Revaxis* • Enfants : InfanrixTetra*/Tétravac-acellulaire* • Adolescents et adultes : BoostrixTetra*/Repevax* • InfanrixQuinta*/Pentavac* • Infanrix Hexa*/Hexyon*/Vaxelis* • Ixiaro* • Encepur*/Ticovac adultes*/Ticovac enfants* • Act-Hib* • Vaqta 50 U*/Avaxim 160*/Havrix 720 * • Engerix B 20*/HBVaxpro 10*/HBVaxpro 40*/HBVaxpro 5*/Fendrix* • Tyavax* • Twinrix adulte*/Twinrix enfants* • Menjugate 10*/Neisvac* • Cervarix*/Gardasil*/Gardasil 9* • Prevenar 13* | Voie IM |












Les voies d'immunisation

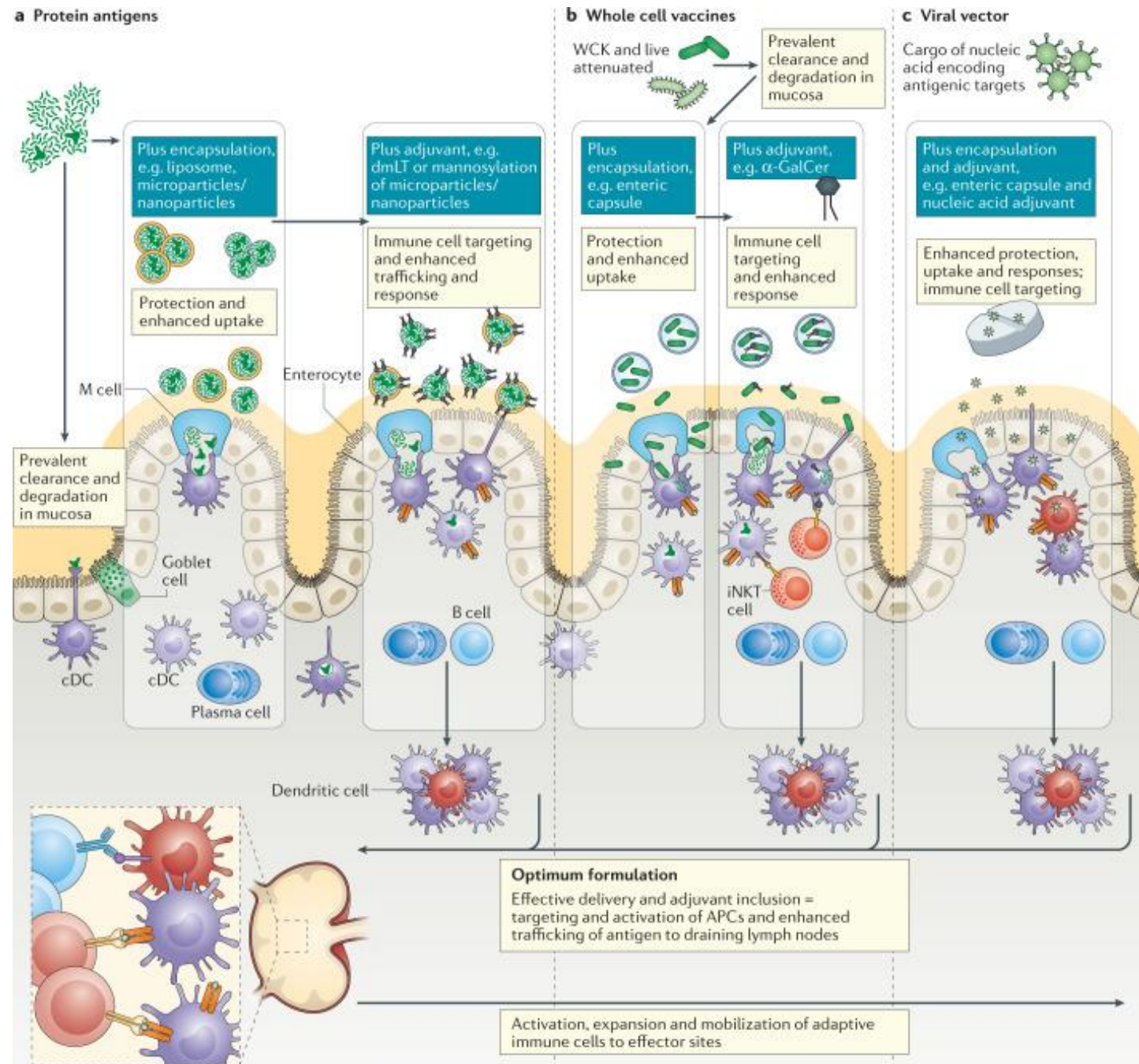
Besoin en vaccin pour certaines infections



Vaccins administrés par voie muqueuse autorisés

| | |
|---|---|
| <p><i>Vibrio cholerae</i></p> <p>Inactivated</p> <p>Dukoral Oral — aqueous  Composition: heat and formaldehyde-inactivated O1 serogroups (Inaba + Ogawa) + CTB</p> <p>Euvichol, Shanchol Oral — aqueous  Composition: heat and formaldehyde-inactivated O1 serogroups (Inaba + Ogawa) + 0139</p> <p>Live attenuated</p> <p>Vaxchora Oral — aqueous  Composition: live attenuated O1 serogroup (Inaba) - ctxA attenuation</p> | <p>Poliovirus</p> <p>Live attenuated</p> <p>Biopolio (bOPV) Oral — aqueous  Composition: culture passage attenuated polioviruses 1 and 3 serotypes (5' non-coding region attenuation)</p> <p>mOPV and tOPV Oral — aqueous  Composition: culture passage attenuated polioviruses 1, 2 and 3 serotypes (5' non-coding region attenuation)</p> |
| <p>Influenza A and influenza B viruses</p> <p>Live attenuated/reassortant</p> <p>FluMist/Fluenz Nasal — spray  Composition: quadrivalent antigens from circulating strains incorporated into live attenuated, cold adapted donor influenza vector</p> | <p>Rotavirus</p> <p>Live reassortant</p> <p>Rotateq Oral — aqueous  Composition: pentavalent — five human-bovine reassortant rotaviruses (expression of G1, G2, G3, G4, G5 with P7 and G6 with P1A)</p> <p>Live attenuated</p> <p>Rotarix Oral — aqueous  Composition: monovalent — culture passage attenuated (G1 with P1A expression)</p> |
| <p><i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>Live attenuated/reassortant</p> <p>Typhi Vivotif Oral — capsule  Composition: • Live attenuated Ty21a strain • Mutagenesis in LPS synthesis and Vi polysaccharide genes</p> | |

Absorption du vaccin au niveau des muqueuses





Le développement des vaccins

Les vaccins

- Les vaccins sont parmi les produits les plus difficiles à développer dans le pharmaceutique (10 à 20 ans)
- Ils demandent :
 - Une expérimentation clinique longue
 - Une fabrication complexe (substance biologique)
 - Un environnement hautement réglementé
 - Un management de la qualité développé



- Identification des antigènes cibles
- Compréhension des mécanismes de la pathologie
- Étude de l'infection naturelle

- Production des antigènes
- Développement des tests/outils
- Dev. modèle animal
- Toxicologie préclinique

Phase I

- Innocuité
- Première évaluation de l'immunogénicité

Phase II a

- Identification de la dose
- Identification du schéma d'immunisation
- Immunogénicité

Phase II b

- Preuve du concept de l'efficacité

Phase III

- Innocuité à large échelle +
- Reproductibilité des lots +
- Efficacité





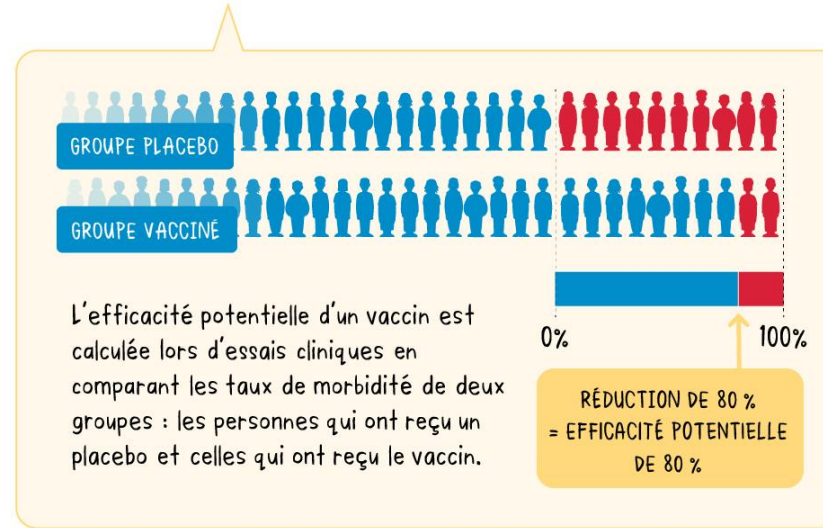
L'efficacité vaccinale

Efficacité potentielle



Efficacité potentielle

Se rapporte au comportement du vaccin dans des conditions idéales
- des essais cliniques contrôlés.



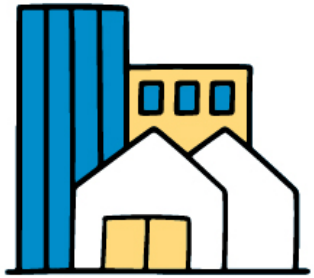
Si un vaccin a une efficacité potentielle de 80 pour cent:

Cela ne signifie pas qu'il ne fonctionnera que dans 80 % des cas.

Cela signifie qu'au sein d'une population vaccinée, il y aura 80 % de personnes en moins qui contracteront la maladie après avoir été en contact avec le virus.



Efficacité réelle



Efficacité réelle

Se rapporte au comportement du vaccin dans la population en général.

- Mesure à quel point il fonctionne dans le monde réel.
- Mesurée par l'observation de la protection que le vaccin apporte à des communautés dans leur ensemble.
- Peut être différente de celle mesurée dans les essais cliniques, (impossible de prévoir avec certitude dans quelle mesure un vaccin sera efficace pour une population plus importante et plus variée)

