



Présentation de l'UEL 362

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

23 septembre 2024

Objectif de cette UE

- Connaitre les principes du développement d'un vaccin
- Connaitre la vaccination en France (vaccins disponibles, politique.....)
- Connaitre 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 intercative 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**

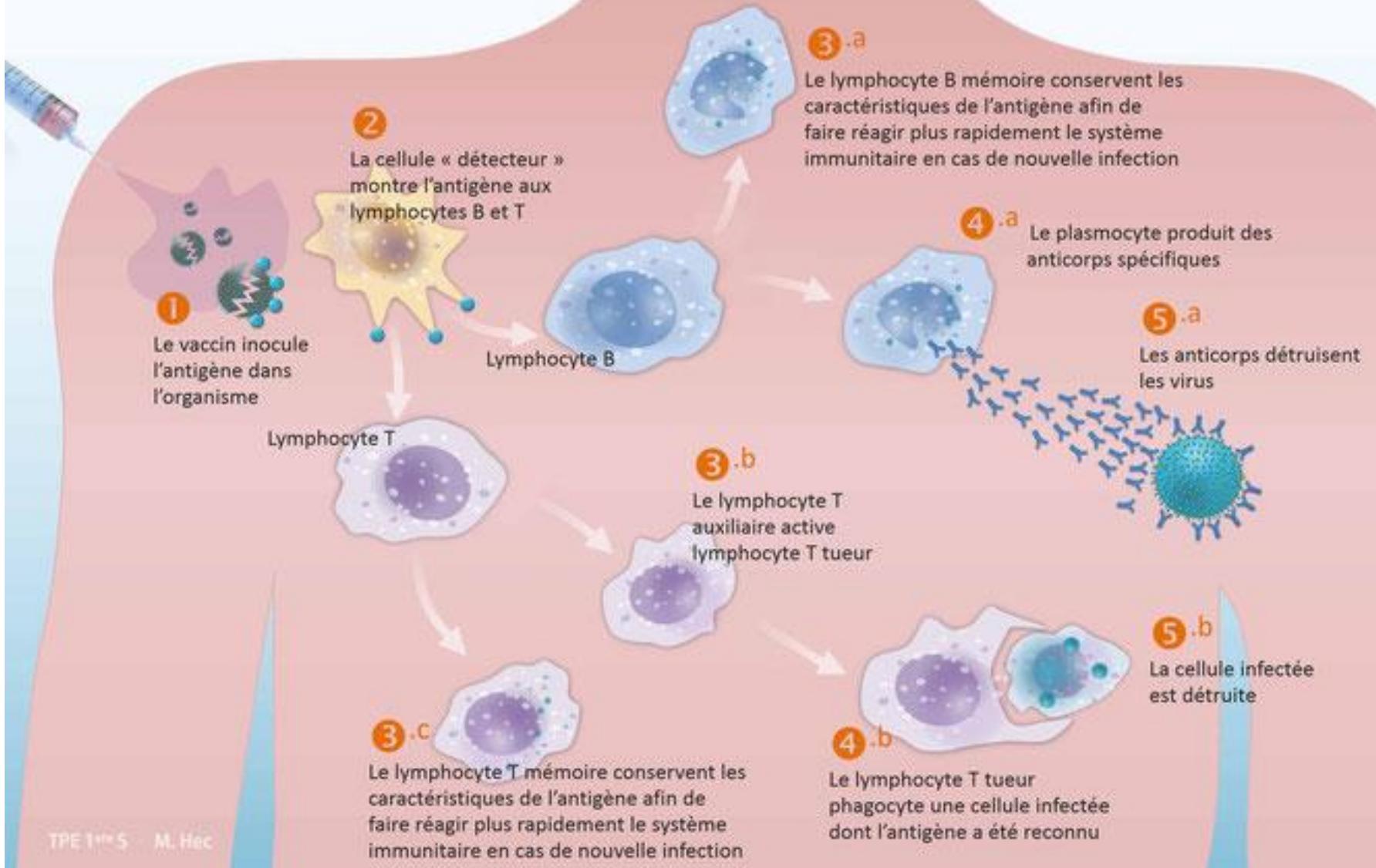


Introduction

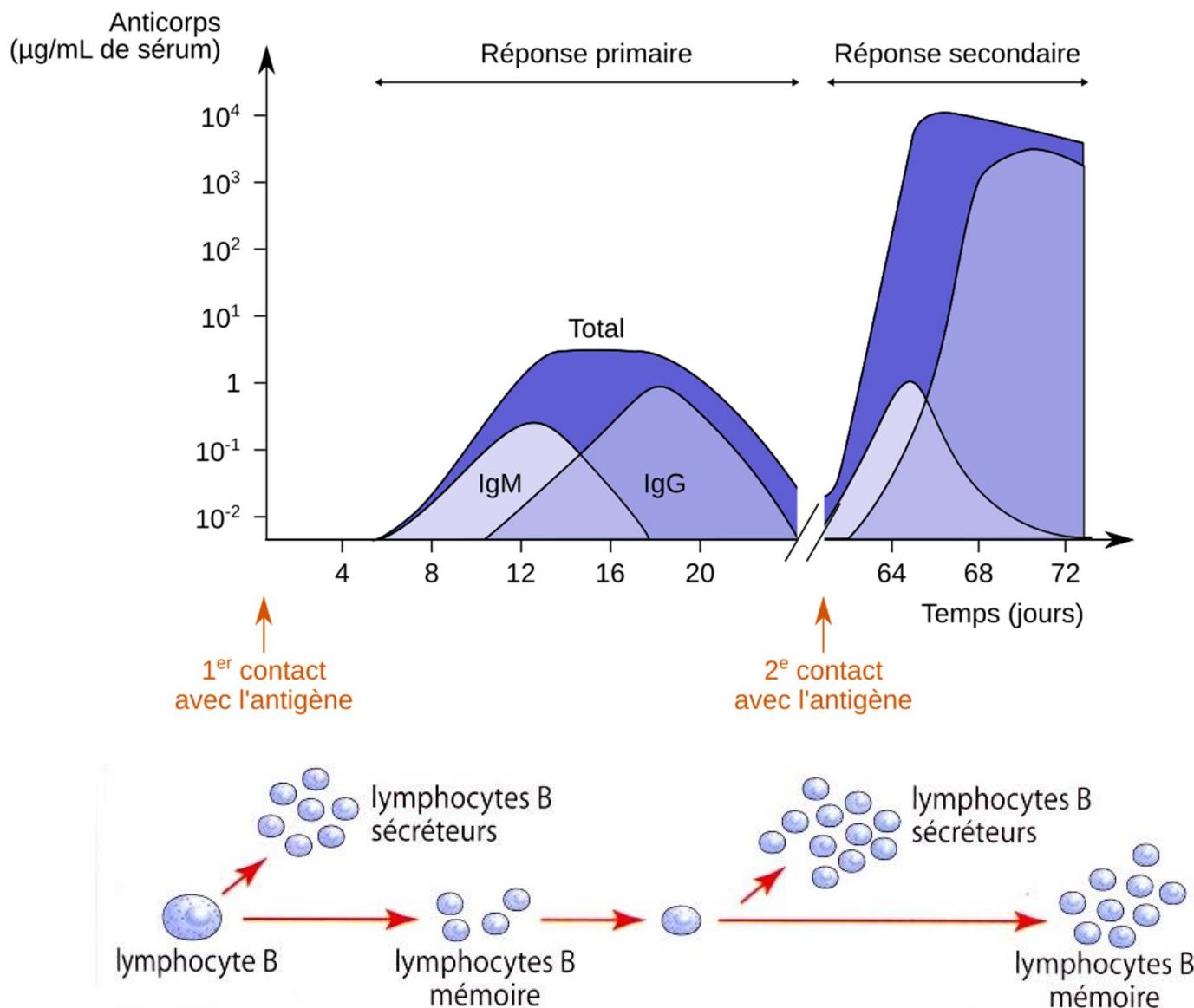


Mécanisme d'action des vaccins

Comment agit un vaccin auprès du système immunitaire ?



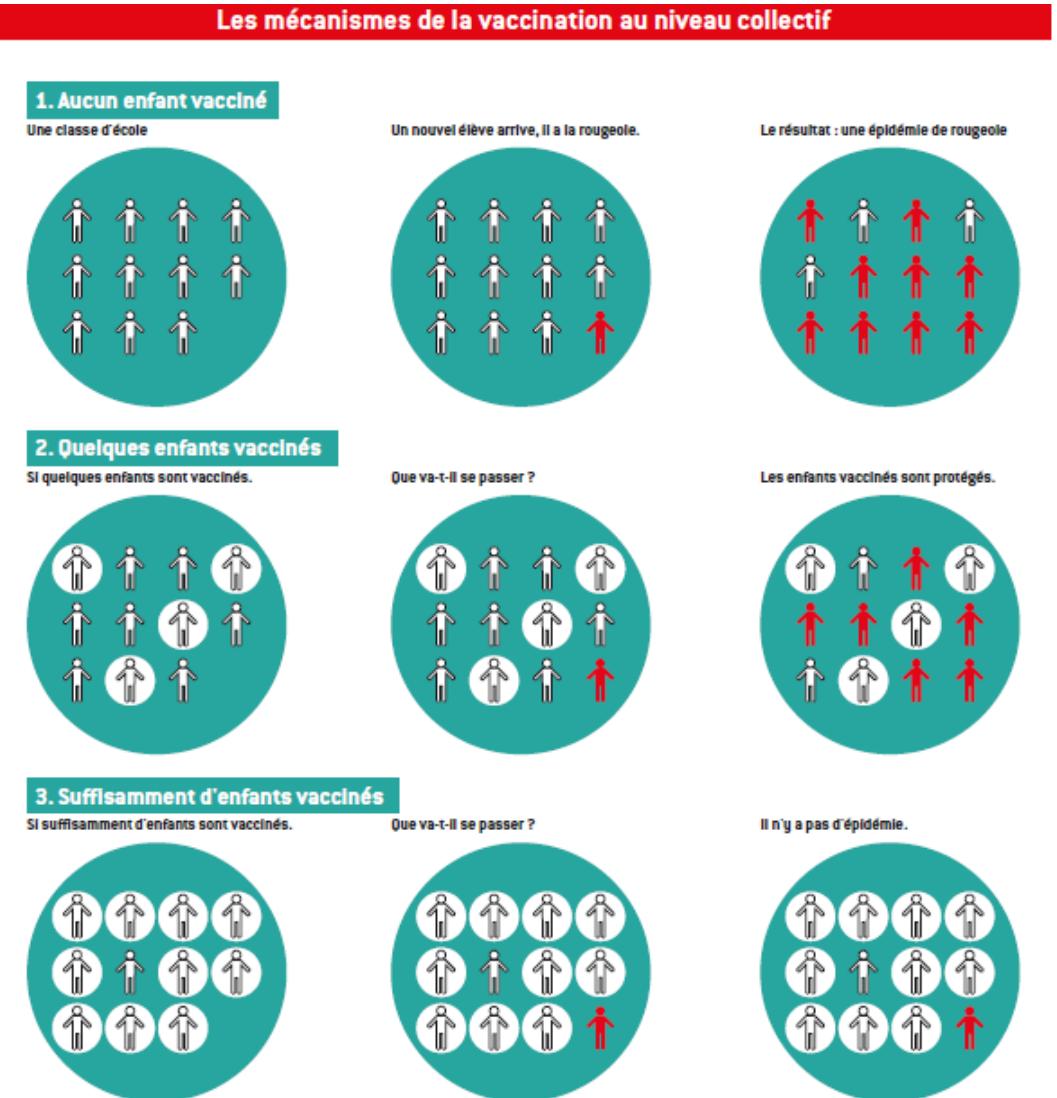
Les vaccins préparent le système immunitaire de façon à ce qu'il réagisse plus rapidement et plus fortement





Principe de la vaccination

- Intérêt individuel
- Intérêt collectif

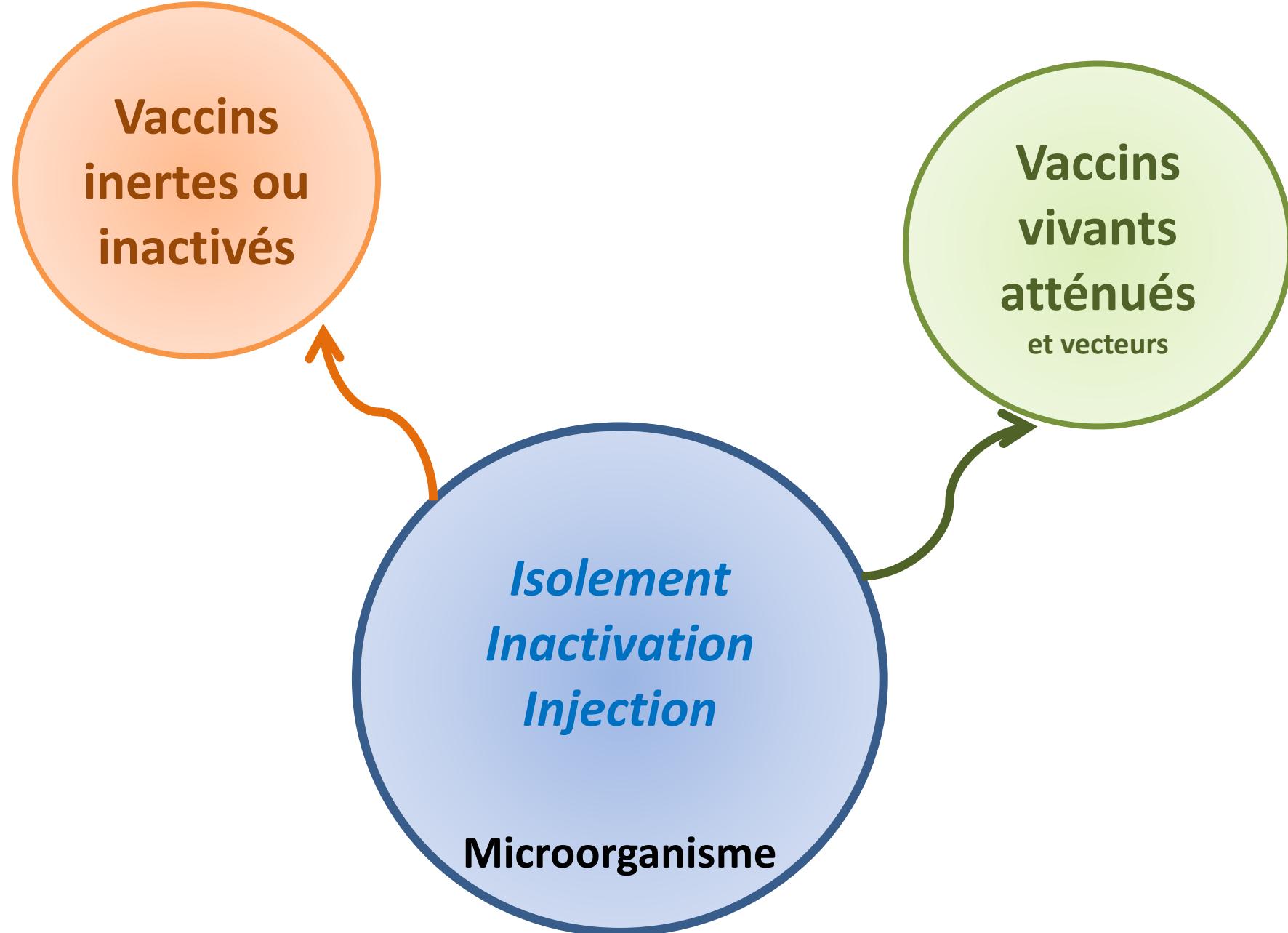


Les objectifs de santé publique

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 sécrétaires.

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

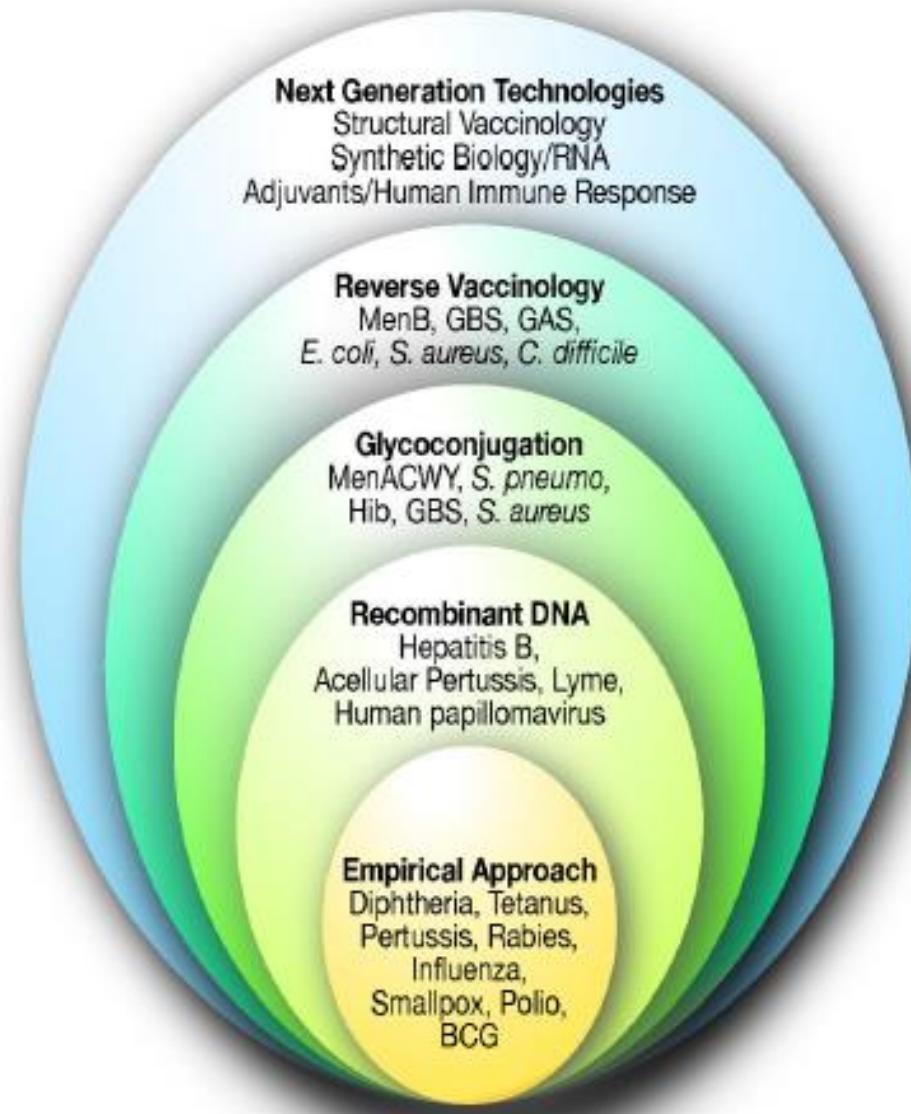
Les vaccins inertes ou inactivés

- **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 diptérique ou tétanique) ;
 - antigènes capsulaires polyosidiques (polysaccharides capsulaires de pneumocoque).

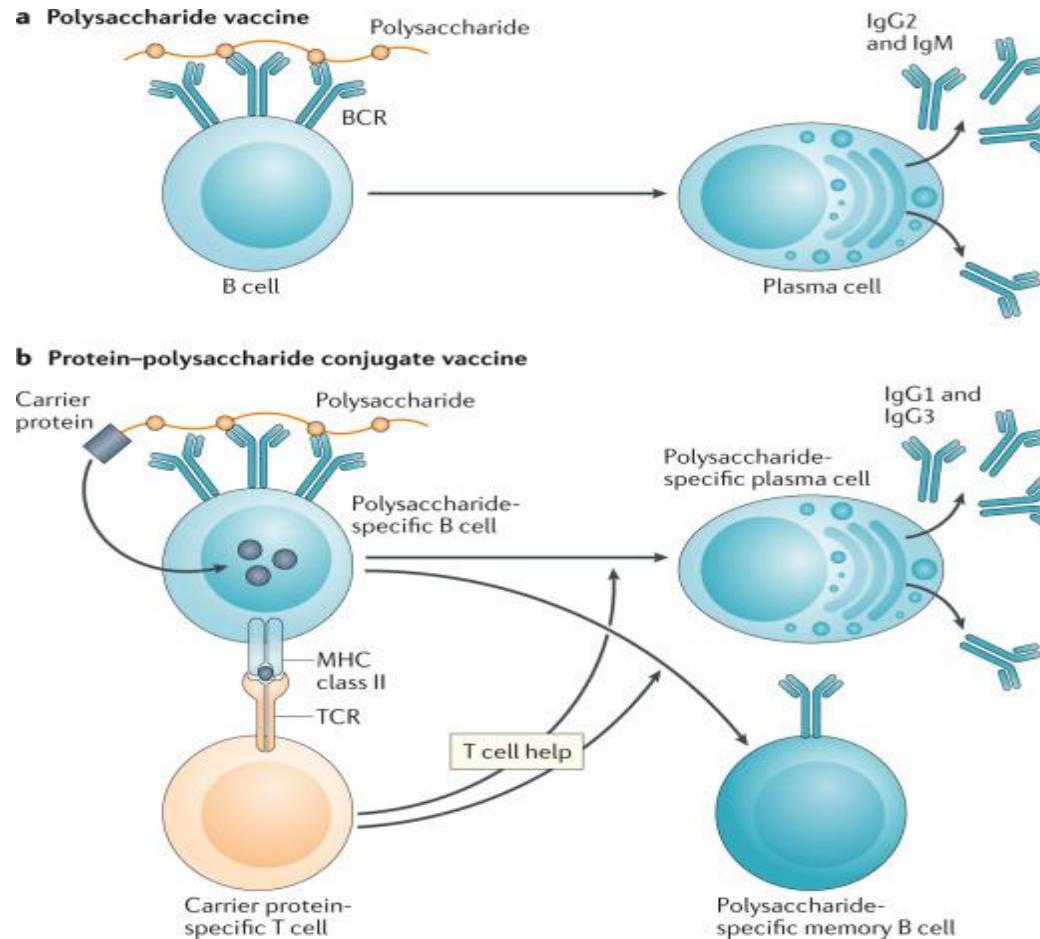
Tableau des vaccins inactivés ou inertes selon leur cible et leur composition.

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

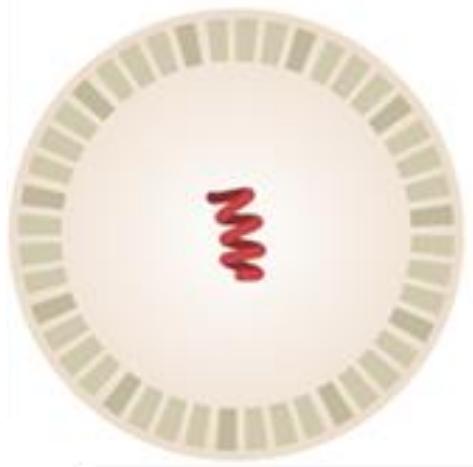


- Pas de production de cellules B mémoires
- production d'anticorps à courte durée de vie
- Peu d'affinité
- Pas de réponses immunitaire chez les – de 2 ans
- Bonne affinité
- Production de cellules B mémoires
- production d'anticorps à durée de vie longue
- Bonne réponses immunitaire chez les enfants

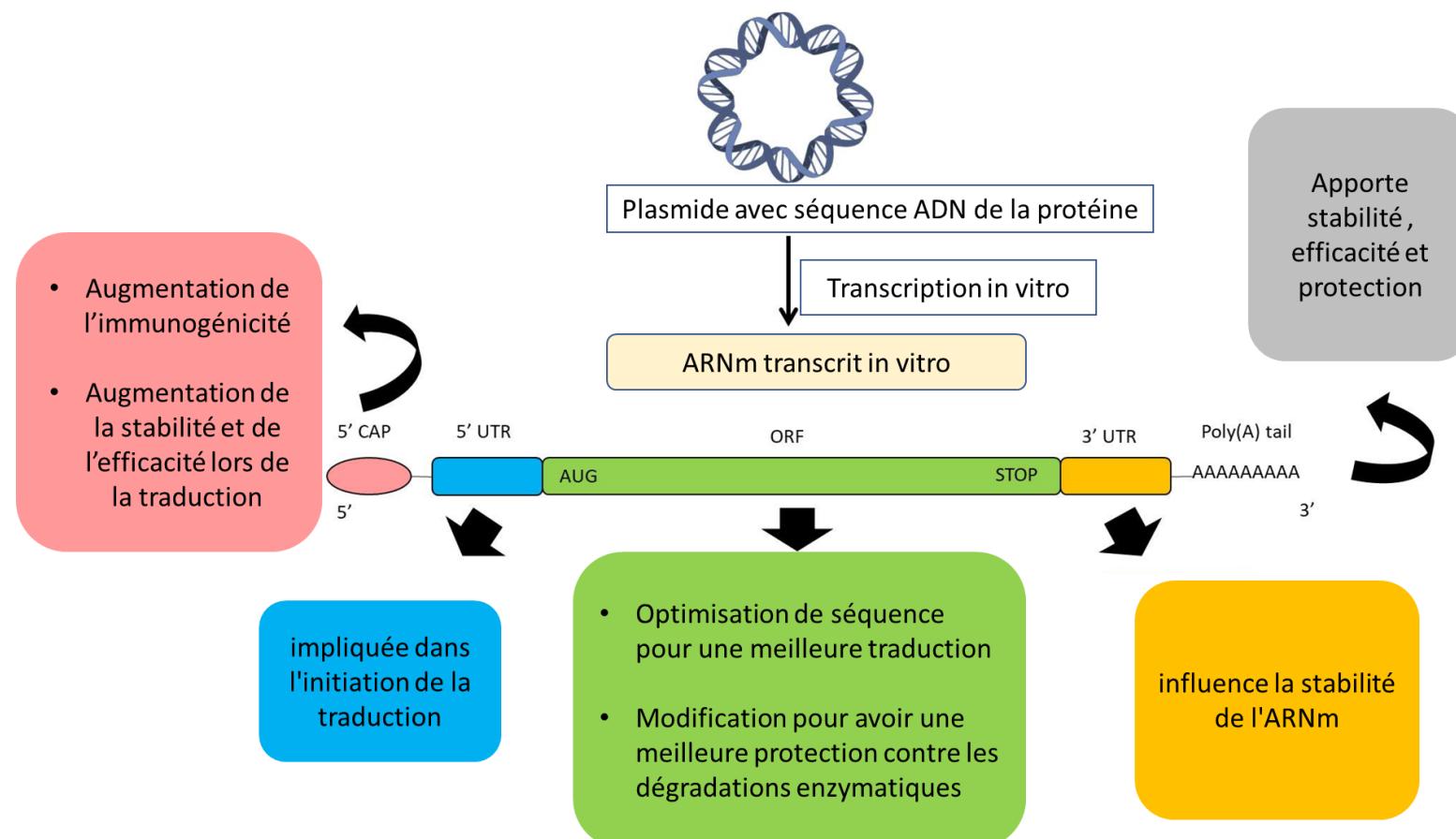
Exemple, avec le vaccin ***Haemophilus influenzae b*** : le polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) de surface est conjugué à la toxine tétanique détoxifiée

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).

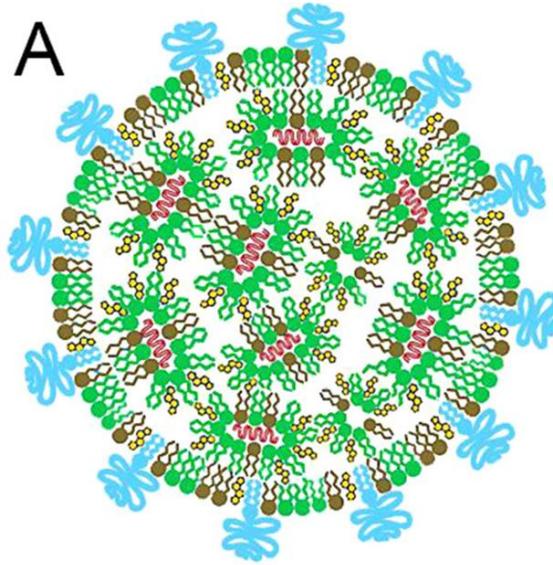
Exemple des vaccins à ARNm



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



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

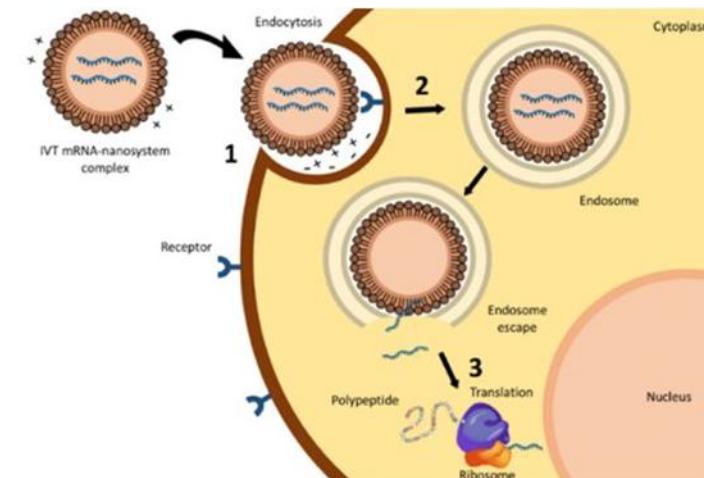


PEG: empêche les nanocapsules de fusionner entre elles

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

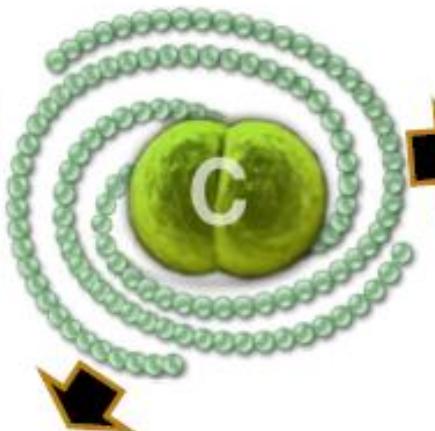


Reverse Vaccinology

Meningococcal disease

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

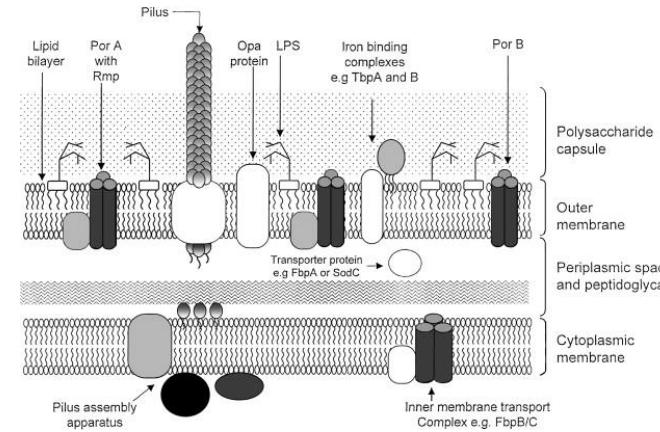
Caused by *Neisseria meningitidis* capsular serogroups **A, B, C, Y, W₁₃₅**



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

Dreaming the olympic games like Pistorius

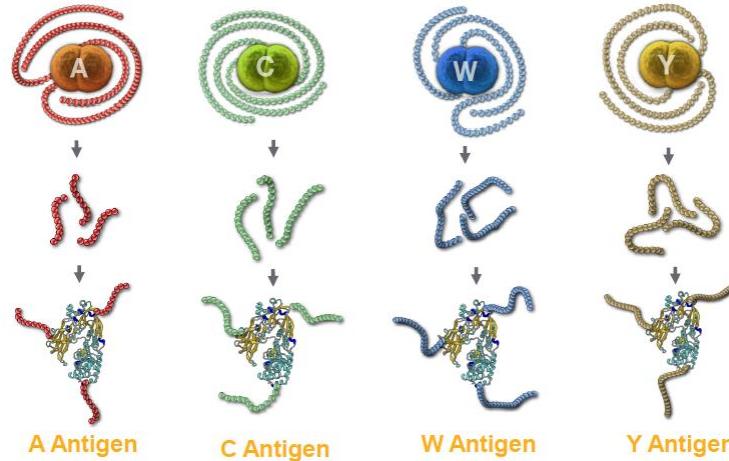
Vaccins Glycoconjugués : exemple du meningocoque



Vaccine

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

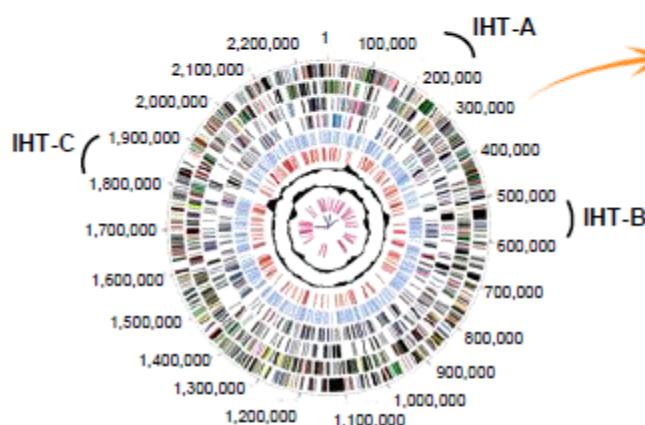
Conjugated capsular polysaccharides induce protection in all ages against serogroups A, C, W, Y



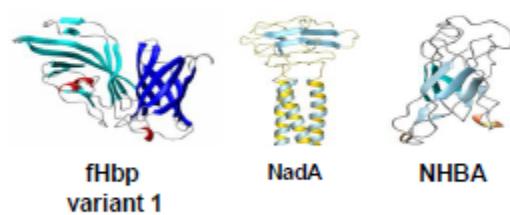
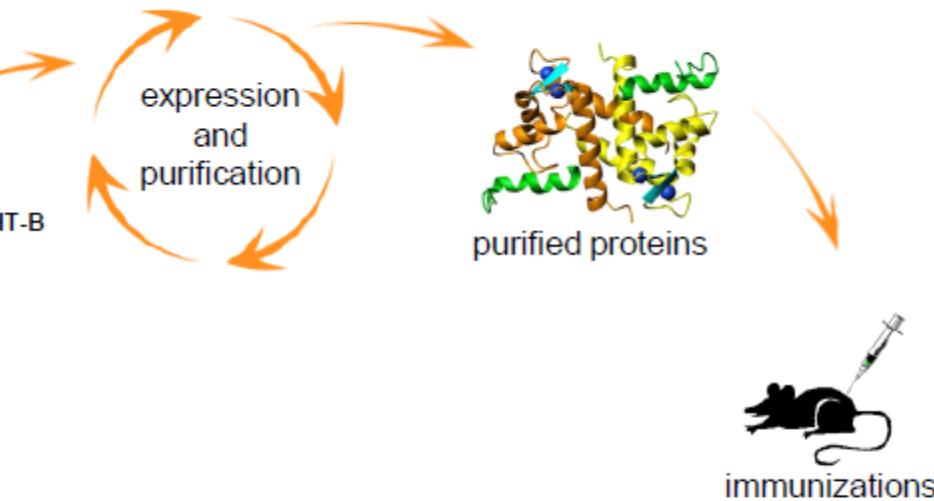
Problème du menigocoque B dont le polysaccharide capsulaire ne peut pas être utilisé comme antigène (self-antigène)

« 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

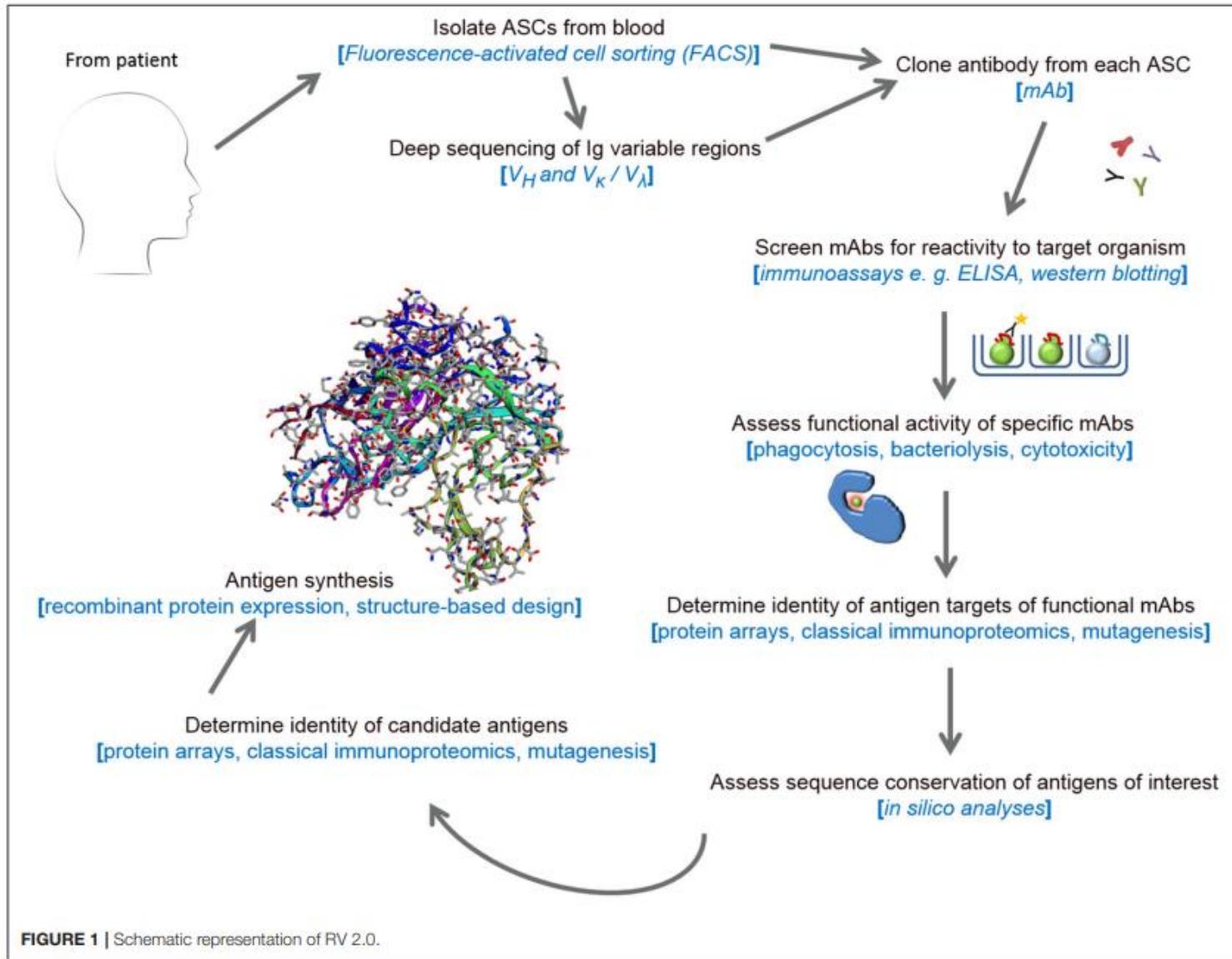


~350 proteins successfully expressed in *E.coli*, purified, and used to immunize mice



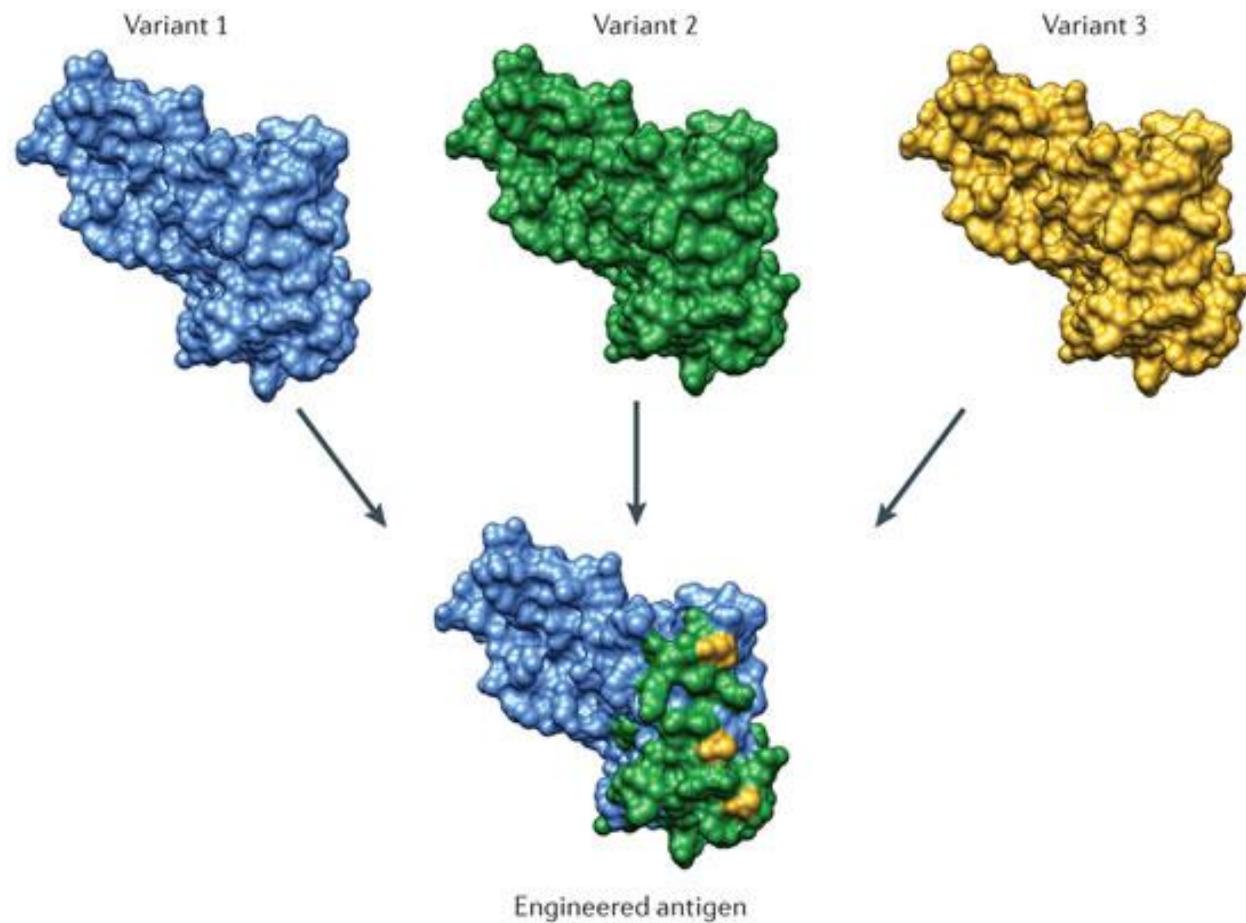
Testing for
bactericidal
activity

La reverse vaccinology 2.0?



antibody-secreting cells (ASCs)

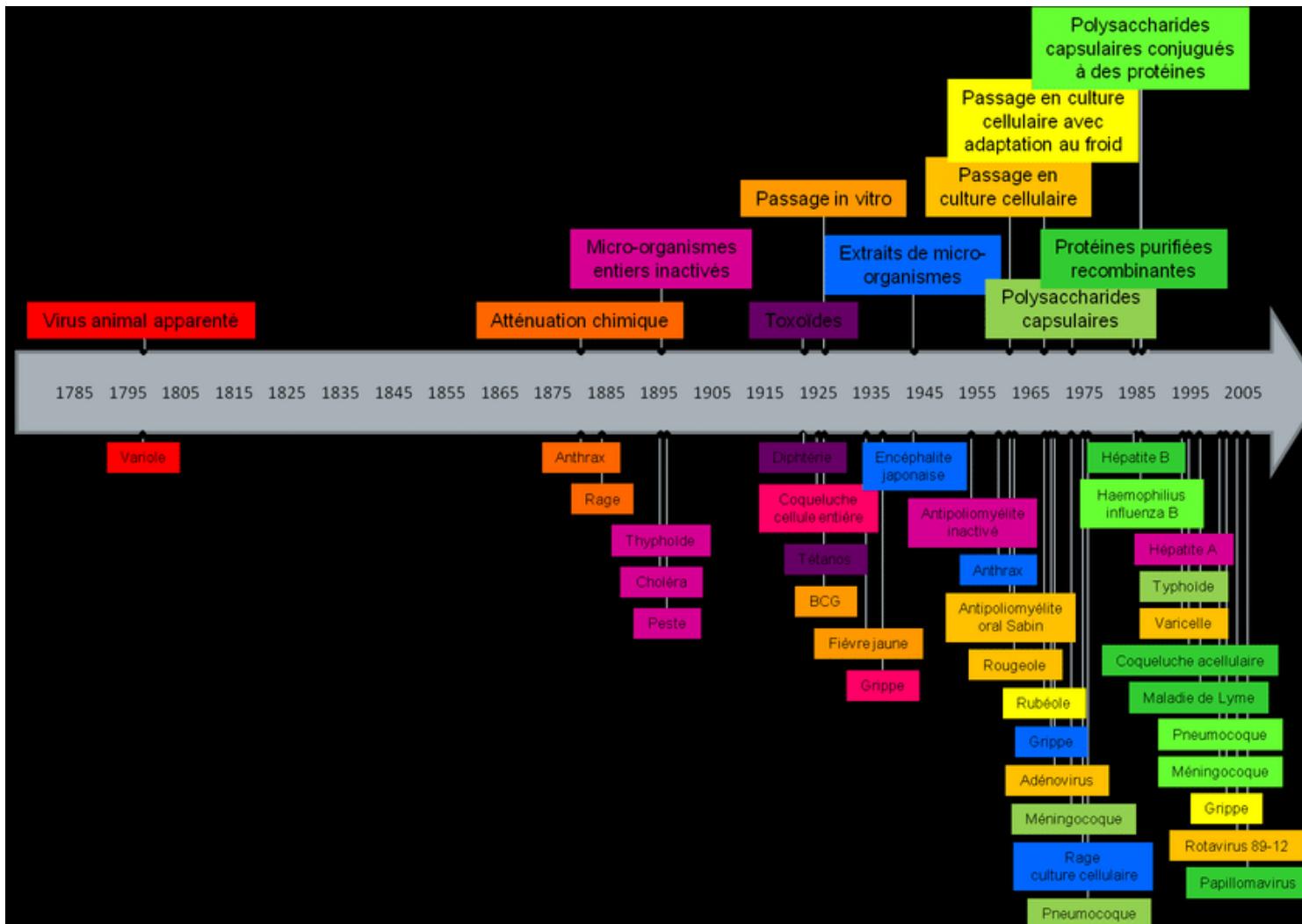
« Vaccinologie structurale »



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

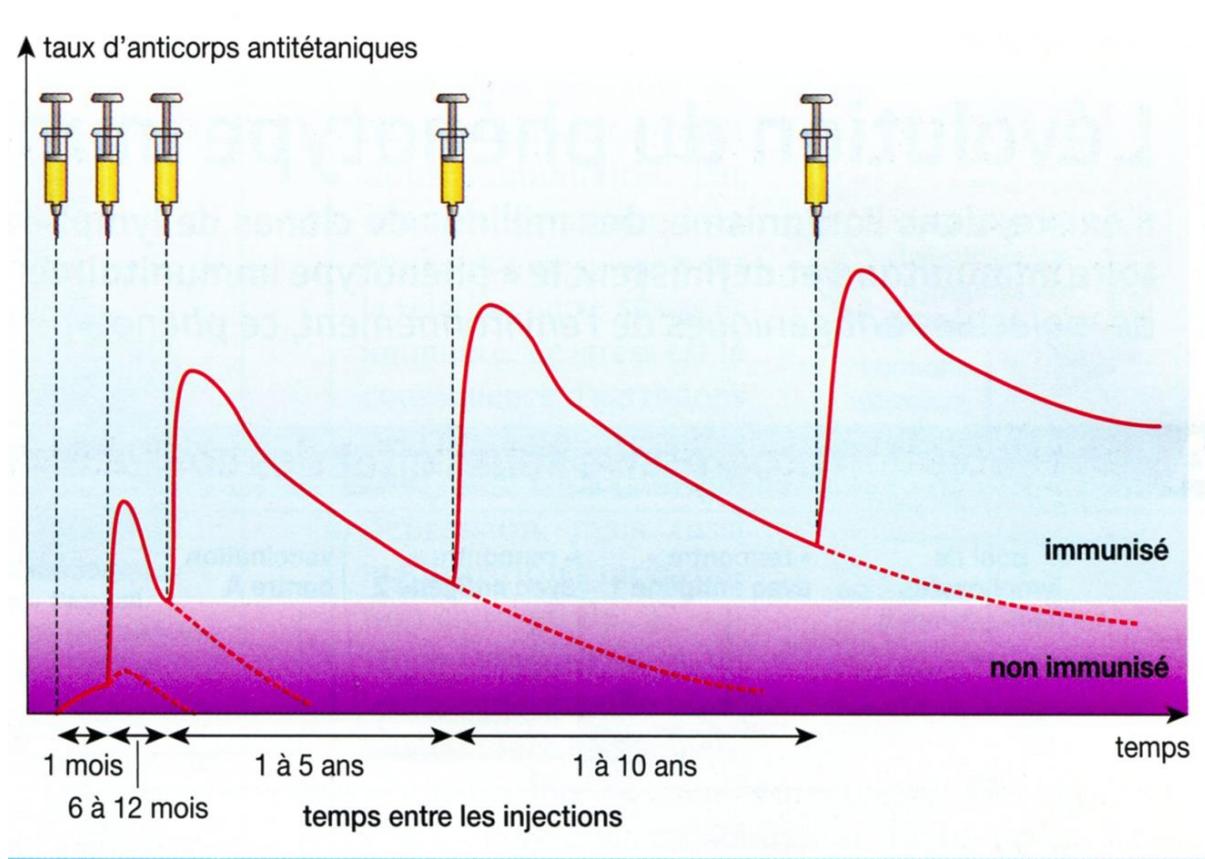




Définition du «corrélat de protection»

« Corrélat 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?

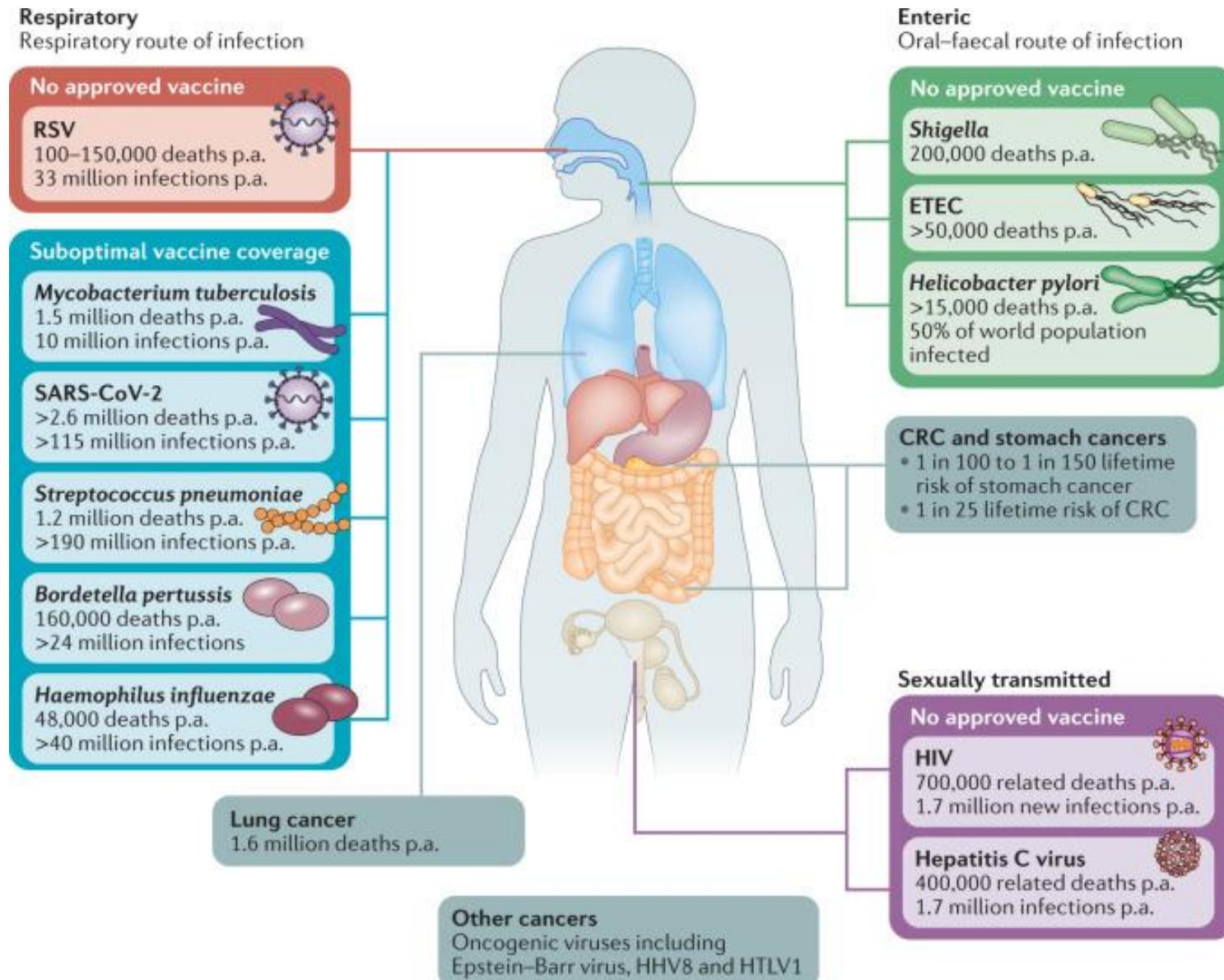
- Augmentation des cellules T effectrices et des anticorps
- Induit une réponse protectrice plus rapidement
- Améliore la réponse des cellules T et B mémoires
- Elargie la spécificité de la réponse
- Augmente la réponse qui est parfois limitée dans certains groupes de population (personnes âgées, enfants,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

Vaccins inertes (inactivés) sans adjuvant		
▪ Typhoïde	▪ Typhim®/Typhérix®	
▪ Méningocoque C	▪ Menjugate®/Neisvac®	Voie SC ou IM
▪ Méningocoque ACWY	▪ Nimenrix®/Menvéo®	
▪ Pneumocoque 23-valent	▪ Pneumovax®	
▪ Grippe saisonnière	▪ Vaxigrip®/Influvac®/Immugrip®	Voie IM préférentielle
▪ Leptospirose	▪ Spirolept®	Voie SC
▪ Rage	▪ Rabipur® /Vaccin rabique Pasteur®	Voie IM
Vaccins inertes (inactivés) avec adjuvant		
▪ Diphtérie/Tétanos/Poliomyélite	▪ Adulte : Revaxis®	
▪ Diphtérie/Tétanos/Coqueluche/Poliomyélite	▪ Enfants : InfanrixTetra®/Tétravac-acellulaire®	
▪ Diphtérie/Tétanos/Coqueluche/Poliomyélite/Hib	▪ Adolescents et adultes : Boostrixtetra®/Repevax®	
▪ Diphtérie/Tétanos/Coqueluche/Poliomyélite/Hib/Hépatite B	▪ InfanrixQuinta®/Pentavac®	
▪ Encéphalite japonaise	▪ Infanrix Hexa®/Hexyon®/Vaxelis®	
▪ Encéphalite à tiques	▪ Ixiaro®	
▪ <i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)	▪ Encepur®/Ticovac adultes®/Ticovac enfants®	
▪ Hépatite A	▪ Act-Hib®	Voie IM
▪ Hépatite B	▪ Vaqta 50 U®/Avaxim 160®/Havrix 720 ®	
▪ Hépatite A/Typhoïde	▪ Engerix B 20®/HBVaxpro 10®/HBVaxpro 40®/HBVaxpro 5®/Fendrix®	
▪ Hépatite A/Hépatite B	▪ Tyavax®	
▪ Méningocoque C	▪ Twinrix adulte®/Twinrix enfants®	
▪ Papillomavirus	▪ Menjugate 10®/Neisvac®	
▪ Pneumocoque 13-valent	▪ Cervarix®/Gardasil®/Gardasil 9®	
	▪ Prevenar 13®	



Les voies d'immunisation

Besoin en vaccin pour certaines infections

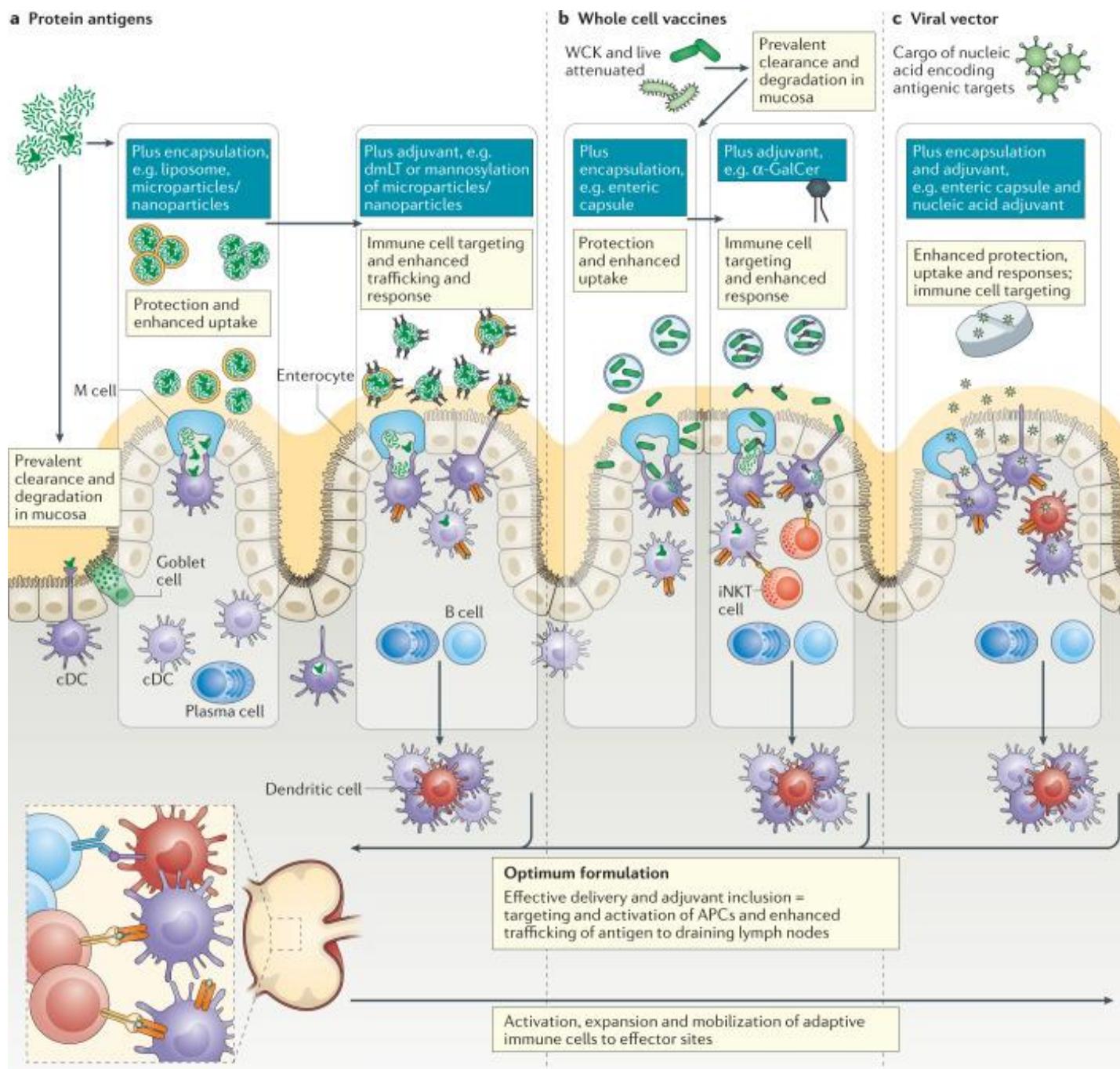


Vaccins administrés par voie muqueuse autorisés

Vibrio cholerae		
Inactivated	Dukoral	Oral — aqueous
	Composition: heat and formaldehyde-inactivated O1 serogroups (Inaba + Ogawa) + CTB	
Euvichol, Shanchol	Oral — aqueous	
	Composition: heat and formaldehyde-inactivated O1 serogroups (Inaba + Ogawa) + 0139	
Live attenuated	Vaxchora	Oral — aqueous
	Composition: live attenuated 01 serogroup (Inaba) - ctxA attenuation	
Influenza A and influenza B viruses		
Live attenuated/reassortant	FluMist/Fluenz	Nasal — spray
	Composition: quadrivalent antigens from circulating strains incorporated into live attenuated, cold adapted donor influenza vector	
Salmonella typhimurium		
Live attenuated/reassortant	Typhi Vivotif	Oral — capsule
	Composition: • Live attenuated Ty21a strain • Mutagenesis in LPS synthesis and Vi polysaccharide genes	
Poliovirus		
Live attenuated	Biopolio (bOPV)	Oral — aqueous
	Composition: culture passage attenuated polioviruses 1 and 3 serotypes (5' non-coding region attenuation)	
mOPV and tOPV	Oral — aqueous	
	Composition: culture passage attenuated polioviruses 1, 2 and 3 serotypes (5' non-coding region attenuation)	
Rotavirus		
Live reassortant	Rotateq	Oral — aqueous
	Composition: pentavalent — five human-bovine reassortant rotaviruses (expression of G1, G2, G3, G4, G5 with P7 and G6 with P1A)	
Live attenuated	Rotarix	Oral — aqueous
	Composition: monovalent — culture passage attenuated (G1 with P1A expression)	

Nat Rev Immunol. 2022; 22(4): 236–250. doi: [10.1038/s41577-021-00583-2](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00583-2)

Absorption du vaccin au niveau des muqueuses

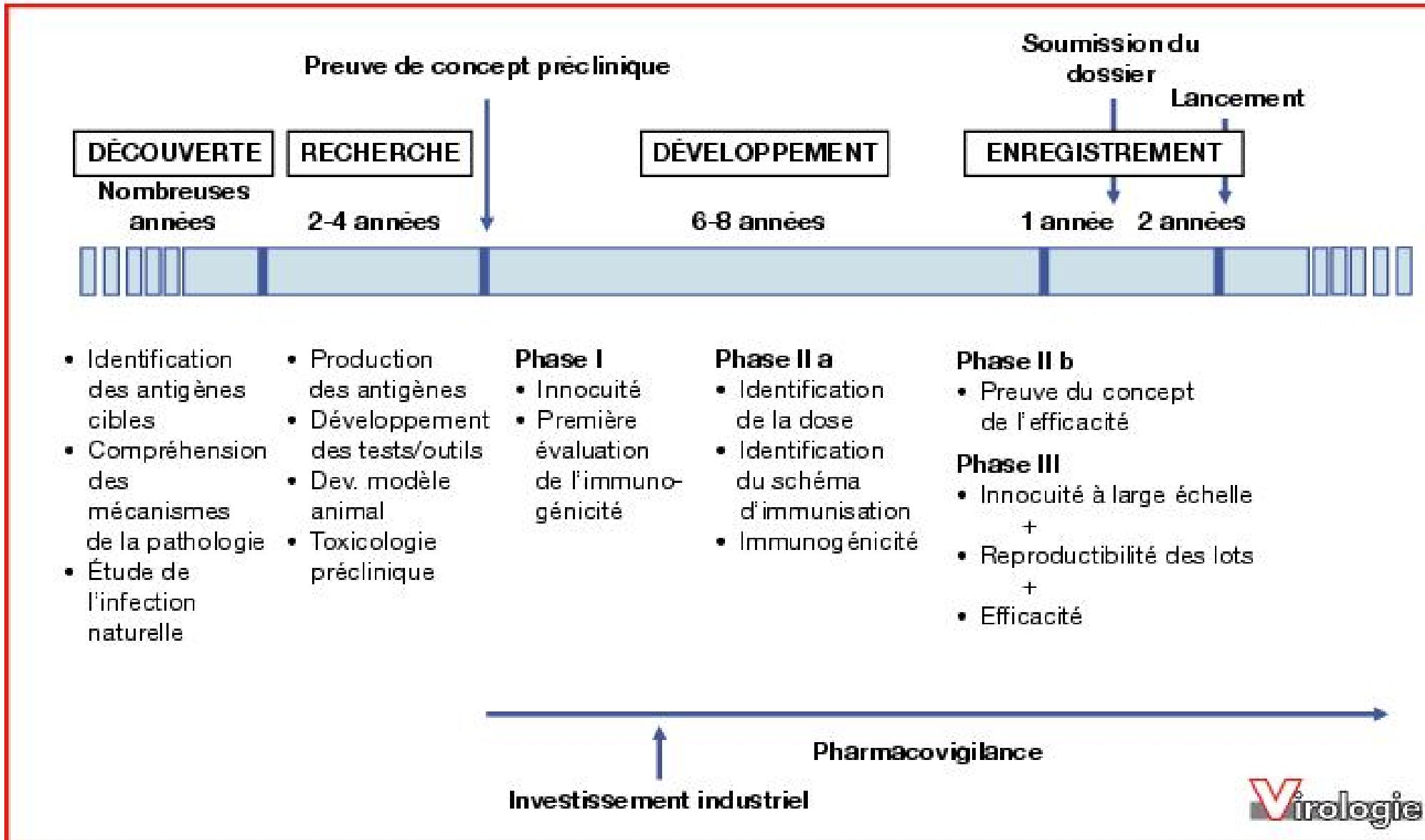




Le développement des vaccins

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





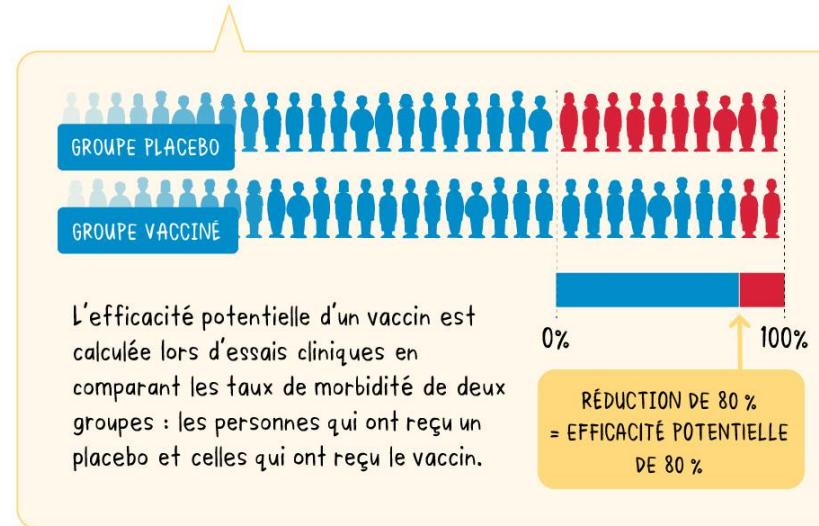
L'efficacité vaccinale

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:



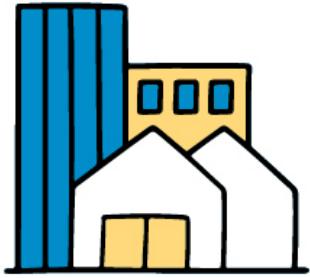
Cela ne signifie pas qu'il ne fonctionnera que dans 80 % des cas.



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

- 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)



Efficacité réelle

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

Candidates for the sixth revolution in vaccinology

