

LES VACCINS

1. HISTORIQUE

- 3000 ans avant Jésus Christ : des écrits rapportent l'utilisation par les égyptiens de croûtes séchées de vaches atteintes de la variole pour prévenir de cette infection. Divers travaux montrent par la suite la reprise de cette pratique.
- En 1796 : le médecin anglais Edward Jenner décrit officiellement l'immunisation efficace du jeune James Phipps, âgé de 8 ans, à l'aide du pus prélevé sur la main de Sarah Nelmes, une fermière infectée par la vaccine. Cette pratique s'est répandue progressivement à l'époque dans toute l'Europe. C'est pour cette raison que le mot vaccination vient du latin vacca qui signifie vache.
- 5 mai 1881, la première vaccination réalisée par Louis Pasteur fut celle d'un troupeau de moutons contre le charbon. Sa première vaccination humaine fut celle d'un enfant contre la rage le 6 juillet 1885.

2. DEFINITIONS

- Biomédicament : Tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ». [Directive européenne 2003/63/CE].
- Vaccin : c'est un médicament destiné à empêcher la survenue d'une maladie infectieuse. Introduit dans l'organisme, il provoque la formation d'anticorps (réponse immunitaire) dirigés contre un agent infectieux ou une toxine microbienne pathogène.

Un vaccin doit être :

- ✓ immunogène,
- ✓ non toxique (non pathogène)
- ✓ stable
- ✓ et peu coûteux.

3. TYPES DE VACCINS

Les vaccins peuvent être classés selon :

- Origine : bactérienne, virale ou génie génétique
- Etat : vivant atténué ou inerte
- Nature : anatoxine

3.1. Vaccins vivants atténués

- Atténuation obtenue par passages successifs sur des animaux ou des systèmes cellulaires afin d'induire une série de mutations sélectives pouvant aboutir à la perte du pouvoir pathogène pour l'homme.
- Production en grande quantité et à un coût de production très faible.
- Nécessité des contrôles très complexes : contrôle de l'atténuation, recherche d'agents potentiellement contaminants apportés par les matières premières ou lors de la production.

Il y a des vaccins vivants atténués:

- ✓ Antibactériens : BCG (Bacille de Calmette et Guérin)
- ✓ Antiviraux : poliomyélite oral

3.2. Vaccins inertes ou inactivés

Ils sont obtenus par cultures du germe et inactivés, après purification, à l'aide d'un agent chimique (formaldéhyde) et/ou par un procédé thermique qui inactive l'infectiosité du germe tout en maintenant son immunogénicité.

Il y a des vaccins inertes:

- ✓ Antibactérien (contre la coqueluche)
- ✓ Antiviraux (antigrippal)
- ✓ Anatoxines (antidiphtérique et antitétanique): par transformation des toxines sous l'effet du formol et de la chaleur

NB/ Leur coût est beaucoup plus élevé que celui des vaccins vivants atténués.

Remarque : les vaccins vivants ont un pouvoir antigénique plus fort et une action plus longue, mais plus sensibles aux conditions extérieures.

3.3. Vaccins recombinants

Ils sont obtenus par les techniques de génie génétique : protéine recombinante. C'est une insertion du plasmide contenant le gène codant pour la protéine (Ag) dans un système d'expression cellulaire (principalement sur levure ou accessoirement sur cellules) permettant l'expression « in vitro » de la protéine.

Exemple : vaccin contre le virus de l'hépatite B.

3.4. Vaccins combinés

Pour limiter le nombre d'injection des vaccins, on associe généralement des vaccins. La réponse conférée est globalement meilleure que celle obtenue avec les vaccins correspondants seuls (mélange d'anatoxines diphtérique et tétanique).

4. **ADJUVANTS ET VACCINS**

Les adjuvants jouent le rôle de stimulant humoral, ils accroissent ainsi la mémoire des cellules responsables de la réponse immunitaire avec augmentation de la production d'anticorps.

Les vaccins adsorbés provoquent une sécrétion d'anticorps plus tardive mais plus intense que les antigènes bruts correspondants.

Les sels d'aluminium ont été et sont encore essentiellement utilisés.

- Vaccins de routine : antigènes adsorbés
- Vaccins d'épidémies : antigènes bruts.

5. **PRODUCTION**

Le Procédé de fabrication comprend deux phases :

- Fabrication biologique : production de l'antigène
- Fabrication pharmaceutique : remplissage, lyophilisation et conditionnement

5.1. **Production de l'antigène**

Les vaccins peuvent être préparés à partir :

- ✓ soit d'agents pathogènes (virus, bactéries)
- ✓ soit de substances élaborées par ces agents pathogènes (toxines).

Chaque type de vaccin a son propre process de production et doit généralement être produit dans un bâtiment entièrement dédié à sa production. Tous suivent néanmoins le même "chemin".

- a) **Culture de germes** : on part d'une banque de germes que l'on met en culture. Il faut des germes bien caractérisés avec des propriétés constantes (absence de dérives génétiques).
- Milieux de culture complexes. Les vaccins bactériens sont obtenus à partir des de culture effectuée sur des milieux liquides ou solides contenant des bactéries vivantes ou tuées. Les vaccins viraux sont des suspensions de virus cultivés sur œuf embryonnaire ou sur cellules embryonnaires animales.
 - Conditions opératoires : asepsie, stérilité
 - Paramètres de culture : température, durée, pureté, aspect du germe, pH, agitation,....

b) Récolte de l'antigène :

- Elimination du milieu par centrifugation aseptique (coqueluche, levures pour vaccins de l'hépatite B).
- Récolte du milieu et sauvegarde ou élimination des cellules par centrifugation ou filtration aseptique (vaccins viraux)

c) Purification :

- Par précipitation à l'aide des sels (sulfate d'ammonium) ou de solvants (éthanol, PEG) (exemple. Anatoxines).
- Par ultrafiltration sur membranes filtrantes minérales ou organiques (pouvoir retenir les grosses molécules). Exemples : vaccin polio, rage,....
- Par chromatographie.

d) Inactivation : par la chaleur, agent chimique (formol, bétapropiolactone). L'inactivation doit être totale et respecter les structures immunogéniques de l'antigène. On obtient alors la valence antigénique du vaccin.

5.2. Production pharmaceutique

- Mélange des antigènes entre eux puis préparation des valences vaccinales.
- Préparation du produit final vrac avec addition de stabilisants, de diluants et d'adjuvants.
- Répartition du produit en doses standardisées: Flacons simple doses, Flacons multidoses, Tubes plastiques (OPV), Ampoules, Différents types de seringues.
- Lyophilisation : certains antigènes, tels les vaccins vivants, sont trop fragiles pour être gardés en dilution liquide, même au froid. On a recours le plus souvent à la cryodessiccation.

NB/ respecter les conditions de la chaîne d'asepsie et de la chaîne du froid.

- Conditionnement : étiquetage et mise en boîte.

6. CONTROLE

a) Identification : suivant le cas, elle peut se faire soit par :

- Examen microscopique : BCG
- Réaction d'agglutination spécifique : coqueluche, typhoïde, grippe
- Recherche des anticorps : poliomyélite.

b) Stérilité

Les méthodes utilisées sont décrites à la pharmacopée et comportent une recherche de bactéries aérobies ou anaérobies et des champignons microscopiques par ensemencement sur milieux appropriés.

c) Toxicité anormale

La recherche est effectuée selon la méthode générale décrite à la pharmacopée. Cette recherche consiste à injecter une dose de vaccin par voie intra péritonéale à 5 souris. Ces dernières ne doivent présenter aucun symptôme dans les 07 jours qui suivent l'inoculation, si l'une des souris, meurt ou présente des symptômes de maladie, l'essai doit être répété, celui-ci ne sera considéré comme satisfaisant que si aucun animal ne meurt ou ne manifeste des symptômes de maladie pendant la période prescrite.

d) Toxicité spécifique (anatoxine)

Cinq cobayes reçoivent en SC la dose unitaire d'anatoxine. Aucun animal ne doit présenter des signes de la maladie pendant les 30 jours qui suivent l'injection.

e) Recherche d'activité

Elle est recherchée soit par la mise en évidence de la protection des animaux soit par la recherche de la DL50.

7. CONSERVATION

Pour qu'un vaccin soit efficace, il faut qu'il soit conservé à une température adéquate afin de maintenir l'intégrité de son activité, de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

▪ Chaîne de froid :

✓ Chaîne fixe : réfrigérateur

✓ Chaîne mobile : boîtes isothermes ou glacières.

▪ Thermosensibilité de certains vaccins :

✓ Les vaccins diphtériques et tétaniques peuvent résister à des températures élevées 37°C pendant plusieurs mois.

- ✓ Les vaccins rougeoles lyophilisés reconstitués ne sont stables que pendant quelques heures.
- ✓ Certains vaccins peuvent être congelés lors de leur stockage : vaccins vivants atténués (vaccin de la rubéole).
- ✓ Les vaccins inactivés, surtout adsorbés ne doivent en aucun cas être congelés, car la congélation diminue leur activité et contre indique ainsi leur utilisation.
- ✓ Les vaccins ne doivent jamais être exposés au soleil.

LES SERUMS

1. HISTORIQUE

- En 1877, Raymond a protégé une génisse contre la vaccine en lui injectant du sang provenant d'une vache porteuse de pustules. Il démontre pour la première fois le rôle protecteur du sang d'animal ayant contracté la maladie.
- Richet et Héricourt ont injecté au chien des cultures de staphylocoque et ont constaté que le sang de cet animal protégeait le lapin contre l'action pathogène du microbe.
- En 1890, Behring et Kitasato ont mis en évidence l'existence d'antitoxine dans le sérum d'animaux vaccinés contre la diphtérie et le tétanos.
- Les premières tentatives de sérothérapie humaine remonte à 1893 - 1894 quand Houche utilisait le sérum de convalescent pour combattre la variole.

2. PRINCIPE

Les sérums sont utilisés pour la prévention (séroprophylaxie) et pour la thérapie (sérothérapie). Dans les deux cas, ils fournissent à l'individu une immunité, c'est-à-dire des anticorps spécifiques dirigés contre un antigène identifié.

Le système immunitaire du receveur n'est pas sollicité, il n'y a pas de fabrication d'anticorps donc, ils sont limités dans le temps.

Un sérum est obtenu sur un animal vacciné et hyperimmunisé. Les globulines ainsi obtenus ont une durée de vie courte chez l'homme 10 à 15 jours.

On peut aussi employer des immunoglobulines humaines provenant de malade convalescent. Ce sont des gamma-globulines recueillis dans le sérum.

Remarque : la sérothérapie constitue un traitement d'urgence.

3. PREPARATION

3.1. Sérums d'origine animale

Principe : la production des sérums s'effectue chez l'animal. On lui inocule l'agent pathogène puis, on prélève le sérum. On le purifie pour récupérer les anticorps spécifiques polyclonaux d'origine animale.

a) Choix de l'espèce productrice :

Dans la plupart des cas, c'est le cheval car il développe rarement la maladie. C'est un animal qui répond par une importante production de sérum, animal très propre et en plus sur le plan immunitaire, il a l'avantage de donner pour la plupart des antigènes de bonnes réponses immunitaires.

Des animaux jeunes entre 3 à 5 ans sont choisis et mis en quarantaine pendant 15 jours (température et analyse).

b) Antigène :

Il est constitué par l'anatoxine, la toxine, le venin ou le produit microbien.

c) Immunisation et hyperimmunisation :

Multiplier le nombre d'injections d'antigène jusqu'à 15 ou 30 fois.

Selon les cas, les chevaux sont immunisés puis hyperimmunisés par injection (IV, IM, SC) de suspension avirulente (anatoxine) puis virulente (toxine).

L'anatoxine est une substance inoffensive pour l'organisme (contrairement à la toxine) mais qui a conservé ses propriétés immunisantes et suscite dans l'organisme de la personne à qui on l'injecte la production d'anticorps.

d) Prélèvement :

Il est réalisé dans des conditions rigoureuses d'asepsie. Tout le matériel doit être stérile.

Après un repos de 8 jours à compter de la dernière injection d'antigène et si la teneur en anticorps est suffisante, une signée est pratiquée sur le cheval puis une 2^{ème} saignée quelques jours après.

Après un repos d'une semaine, le cheval reçoit une 2^{ème} série d'injection d'antigène et subit 2 saignées à nouveau.

Enfin, les mêmes opérations sont répétées jusqu'à ce que le sérum devienne pauvre en anticorps.

e) Obtention de sérum :

Après coagulation du sang recueilli, le sérum subit une tyndallisation par chauffage à 55°C, 3 fois pendant 1 heure et à 24 heures d'intervalle.

f) Purification du sérum :

Les sérums bruts d'origine animale sont purifiés pour éviter ou supprimer les réactions allergiques de l'homme.

La purification aura pour objectif d'éliminer les constituants albuminiques et de ne garder que les fractions globuliniques qui sont le support des anticorps.

Remarque : malgré la purification des sérums d'origine animale, le risque d'allergie (chocs anaphylactiques) n'est pas écarté.

3.2. Sérums d'origine humaine

On utilise des sérums de convalescents ce qui a permis de supprimer tout accident allergie. On distingue :

- *Immunoglobulines standards* : préparés à partir de poule de plasma provenant d'un grand nombre de sujets.
- *Immunoglobulines spécifiques* : préparés à partir de plasma riche en anticorps provenant de sujet convalescent.

4. CONTROLE

- Identification : le sérum neutralise spécifiquement la toxine ou l'agent pathogène en le rendant inoffensif vis-à-vis d'animaux sensibles.
- Détermination du pH : il doit être voisin de la neutralité.
- Dosage de l'albumine : par électrophorèse, elle ne doit être présente qu'à l'état de trace.
- Toxicité anormale
- Stérilité : les sérums doivent satisfaire aux essais de stérilité et de toxicité anormale décrits à la pharmacopée.
- Dosage de l'activité : dosage effectué par des méthodes propres à chaque sérum et par rapport à un étalon international.

5. CONSERVATION

La durée d'utilisation des sérums liquides est de 3 années. Exception faite pour les sérums antivenimeux où elle est de 05 années. Lorsqu'il s'agit de sérums lyophilisés, la durée d'utilisation est plus longue.

Remarque: tout sérum trouble ou présentant un dépôt doit être retiré de la consommation.

Sérums d'usage courant :

- Sérum antitétanique
- Sérum antidiphtérique
- Sérum antirabique
- Sérum antivenimeux
- Sérum anti-rhésus.

SEROVACCINATION

Principe :

C'est un procédé permettant d'immuniser un sujet contre une maladie par l'action combinée d'une sérothérapie et d'une vaccination. La sérothérapie apportera des anticorps tout élaborés, dirigés contre l'agent de la maladie en cause ou contre les toxines qu'il sécrète. Ces anticorps, obtenus par immunisation d'un animal (cheval, porc) ou de l'homme, conféreront une protection immédiate mais de courte durée, car ils seront rapidement éliminés.

Pendant cette période pourra s'établir une immunisation active et durable, induite par la vaccination, mais dont le délai d'apparition est trop long pour que seule elle prévienne la maladie redoutée.

Les circonstances les plus fréquentes de sérovaccination : les risques de tétanos de rage et de diphtérie.

CONCLUSION

Un vaccin confère une défense active et de longue durée. Le sérum, d'une efficacité rapide, ne protège que pendant un temps de courte durée 2 à 3 semaines.