

Les vaccins (vaccination)

Cours de pharmacie galénique 2021/2022

Dr. HAMICI. A



**Université Batna -2-
Faculté de médecine
Département de pharmacie
Service de pharmacie galénique**

2021-2022

PLAN DU COURS

- 1. Historique : variole, vaccine, vaccin**
- 2. Classification des vaccins**
- 3. Préparation des vaccins**
- 4. Le pouvoir antigénique d'un vaccin est différent selon :**
- 5. Contrôle des vaccins**
- 6. Conservation des vaccins :**
- 7. Présentation**

**Université Batna -2-
Faculté de médecine
Département de pharmacie
Service de pharmacie galénique**

2021-2022

1. Historique et Définition : variole, vaccine, vaccin

C'est **Les chinois** qui ont pratiqué la plus ancienne utilisation documentée de la variolisation au XV^{ème} siècle. C'était une méthode d'**insufflation nasale** « des croutes dans les narines »

Mais c'est à la **fin du XVIII^{ème} siècle** qu'un médecin anglais, **Edward Jenner**, entrevit pour la première fois la possibilité de conférer artificiellement à un individu une immunité solide.

Cette idée lui était venue de l'observation faite que les paysans ayant contracté la « vaccine » au contact de leurs vaches n'étaient jamais atteints par la variole par la suite.

Il pensa alors que l'inoculation de pus contenu dans une pustule vaccinale pourrait protéger de la variole sans présenter les mêmes dangers que la variolisation.

Le **14/05/1796** il expérimenta son idée sur un petit garçon de 8 ans : il le « **vaccina** », puis il lui inocula la variole quelques semaines plus tard.

L'enfant résista à la variole.

Plus exactement **Jenner** a pris du pus de la main d'une laitière ayant la vaccine, l'a gratté dans le bras d'un garçon de 8 ans, **James Phipps**. Six semaines plus tard, il lui a inoculé la variole humaine : celui-ci ne l'a pas développé.

- **Vaccine** : maladie infectieuse des bovidés et des équidés, maladie voisine de la variole mais qui est bénigne chez l'homme.
- **Variole, vaccine, vaccin.**

La vaccination était née mais on ignorait toujours que les maladies infectieuses étaient dues à des microbes, il a fallu attendre les études de Pasteur pour que soit démontrée l'origine microbienne des maladies infectieuses et prouvé qu'on peut s'en protéger en injectant des germes atténués provoquant une forme bénigne, voir inapparente, de la maladie. Avec les vaccins contre le choléra et l'anthrax du poulet

- **Pasteur et la rage (1885)**

À la fin du XIX^e siècle, **Louis Pasteur** met au point un vaccin contre la **rage** à partir d'une souche atténuée du **virus**.

La première injection est réalisée avec succès en 1885 sur **Joseph Meister**, un enfant de 9 ans mordu par un chien soupçonné d'être enragé.

- **BCG, diphtérie et tétanos (années 1920)**
- le vaccin contre la tuberculose (le BCG en 1921)
- la diphtérie (1923)
- le tétanos et la coqueluche (1926)

- C'est aussi à partir de cette période qu'on commence à utiliser des sels d'aluminium pour stimuler la réaction immunitaire et accroître l'efficacité des vaccins.
- **Le premier vaccin antigrippe (1944)**
- La toute première campagne de vaccination contre la grippe a lieu en 1944-1945 pour protéger les soldats américains venus combattre en Europe. Le vaccin a été mis au point par le biologiste américain **Jonas Salk** qui élaborera en 1954 le premier vaccin contre la **poliomyélite**.
- **Le dernier cas de variole (1977)**
- Le dernier cas recensé de variole, contractée de manière naturelle, a été diagnostiqué en Somalie, le 26 octobre 1977.

- **Ce que c'est qu'un vaccin ?**

Un vaccin est un médicament destiné à empêcher la survenue d'une maladie infectieuse. Introduit dans l'organisme, il provoque la formation d'anticorps dirigés contre un agent infectieux ou une toxine microbienne pathogène.

Rq/ une maladie donnée : agent infectieux donné.

Un vaccin est donc une **préparation biologique** administrée à un organisme vivant afin d'y **stimuler son système immunitaire** et d'y développer une immunité adaptative protectrice et plus ou moins durable contre l'agent infectieux d'une maladie particulière.

• La réaction immunitaire primaire met en mémoire l'antigène menaçant présenté pour que, lors d'une contamination ultérieure, l'immunité ainsi acquise puisse s'activer plus rapidement et plus fortement.

Vacciner, c'est inoculer une forme non pathogène mais ayant la même antigénicité et donc capable de provoquer l'apparition des mêmes anticorps sans induire la maladie (réponse immunitaire).

2. Classification des vaccins

Les vaccins peuvent être classés selon :

- **Origine** : bactérienne ou virale
- **Etat** : atténué, inactivé ou transformé.
- **Nature** : complet, toxine, sous-unité
- **Valence** : monovalent ou polyvalent
- **Autres** : Conjuguer, hétérotypique.

- **Atténué** : Les agents infectieux sont multipliés en laboratoire jusqu'à ce qu'ils perdent naturellement ou artificiellement, par mutation, leur caractère pathogène. Ou par utilisation de souches apparentées moins virulente. Ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées.
Les vaccins vivants ne contiennent pas d'adjuvant.
le vaccin BCG, ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole), varicelle, zona, fièvre jaune, le vaccin oral contre la poliomyélite.
- **Inactivé** : par des produits chimique (formaldehyde), la chaleur ou les radiations. Ces vaccins nécessitent l'ajout d'adjuvant et font souvent l'objet de plus de rappels de vaccination.
- **Sous-unité** : Cette fraction peut-être un peptide de surface, un polysaccharide de paroi bactérienne, une anatoxine, ou tout autre composant immunogène. Obtenu de façon classique ou à partir de biotechnologie ou de biologie de synthèse. Ces vaccins sont moins immunogènes, mais avec moins d'effets secondaires
Comme le vaccin contre l'HBV composé de protéines de surface.
- **Conjugué** : certaines bactéries ont des couches externe de polysaccharides faiblement immunogènes, en reliant ces couche à des protéines, le système immunitaire va reconnaître ses couche comme étant un antigène protéique : **ex : vaccin contre l'haemophilus influenzae type B**
- **Vaccin hétérologue ou hétérotypique** : fabriqué à partir d'un MO différent de celui de la maladie à combattre mais ayant des similitudes immunologiques suffisantes pour induire une protection croisée de qualité acceptable
- **Anatoxine** : obtenue par inactivation physique ou chimique de la molécule initialement toxique qui cause la maladie et qui est produite par l'agent infectieux. **Ex** : Les vaccins antitétaniques et antidiphtériques
- **En expérimentation** : des vaccins à base de cellules dendretiques et à base d'ADN recombinanat

Exemples :

- **Vaccins antibactériens :**
- Vaccin vivant atténué : **B.C.G**
- Vaccin tué ou inactivé : **Typhoïde**
- Anatoxine : **diphthérie**
- **Vaccins viraux :**
- **Rougeole** (atténué)
- **Grippe** (inactivé)
- **Hépatite** (sous-unité)

3. Nomenclature des vaccins

- Diverses abréviations standardisées mais pas de centralisation à travers le monde.
- Ex :
DTaP: les majuscules **(D)** et **(T)** pour des doses à pleine concentration de diphtérie et de tétanos, (P) anticoquelucheux et le (a) pour acellulaire
Tdap : **(d)** et **(p)** désigne des doses réduite de diphtérie et de coqueluche

**Fig.1 calendrier
Vaccinal algérien**

العمر Age	التلقيح Type de vaccination	المرض Contre
عند الولادة A la naissance	B.C.G POLIO ORAL HBV (1)	التصلب - السل - التهاب الكبد الفيروسي ب (1) TUBERCULOSE - POLIOMYELITIS HEPATITE VIRALE B (1)
1 شهر 1 mois	HBV (2)	التهاب الكبد الفيروسي ب (2) HEPATITE VIRALE B (2)
3 أشهر 3 mois	D.T. Coq.Hib POLIO ORAL	التهاب الكبد الفيروسي ب (3) - حمى التيفوئيد - السعال الديكي - السعال - حمى التيفوئيد - التهاب الكبد الفيروسي ب (3) DIPHTERIE - TETANOS - COQUELUCHE - POLIOMYELITIS 1 ^{re} DOSE HAEMOPHILUS INFLUENZAE B
4 أشهر 4 mois	D.T. Coq.Hib POLIO ORAL	التهاب الكبد الفيروسي ب (3) - حمى التيفوئيد - السعال الديكي - السعال - حمى التيفوئيد - التهاب الكبد الفيروسي ب (3) DIPHTERIE - TETANOS - COQUELUCHE - POLIOMYELITIS 2 ^{eme} DOSE HAEMOPHILUS INFLUENZAE B
5 أشهر 5 mois	D.T. Coq.Hib POLIO ORAL HBV (3)	التهاب الكبد الفيروسي ب (3) - حمى التيفوئيد - السعال الديكي - السعال - حمى التيفوئيد - التهاب الكبد الفيروسي ب (3) DIPHTERIE - TETANOS - COQUELUCHE - POLIOMYELITIS HEPATITE VIRALE B (3) - 3 ^{eme} DOSE HAEMOPHILUS INFLUENZAE B
9 أشهر 9 mois	ANTIROUGELOLEUX	الحصبة ROUGEOLE
18 شهر 18 mois	D.T. Coq.Hib POLIO ORAL	التهاب الكبد الفيروسي ب (3) - حمى التيفوئيد - السعال الديكي - السعال - حمى التيفوئيد - التهاب الكبد الفيروسي ب (3) DIPHTERIE - TETANOS - COQUELUCHE - POLIOMYELITIS RAPPEL HAEMOPHILUS INFLUENZAE B
06 سنوات 6 ans	D.T. enfant POLIO ORAL ANTIROUGELOLEUX	التهاب الكبد الفيروسي ب (3) - حمى التيفوئيد - السعال الديكي - السعال - حمى التيفوئيد - التهاب الكبد الفيروسي ب (3) DIPHTERIE - TETANOS - ROUGEOLE - POLIO
11/13 سنة 11/13 ans	D.T.P. adulte POLIO ORAL	التهاب الكبد الفيروسي ب (3) - حمى التيفوئيد - السعال الديكي - السعال - حمى التيفوئيد - التهاب الكبد الفيروسي ب (3) DIPHTERIE - TETANOS - POLIOMYELITIS
16/18 سنة 16/18 ans	D.T.P. adulte POLIO ORAL	التهاب الكبد الفيروسي ب (3) - حمى التيفوئيد - السعال الديكي - السعال - حمى التيفوئيد - التهاب الكبد الفيروسي ب (3) DIPHTERIE - TETANOS - POLIOMYELITIS
كل 10 سنوات Tous les 10 ans	D.T. adulte	التهاب الكبد الفيروسي ب (3) - حمى التيفوئيد - السعال الديكي - السعال - حمى التيفوئيد - التهاب الكبد الفيروسي ب (3) DIPHTERIE - TETANOS

4. Préparation des vaccins

Les vaccins peuvent être préparés à partir soit d'agents pathogènes soit de substances élaborées par ces agents pathogènes.

4.1 Vaccins bactériens :

Ils sont obtenus à partir de culture effectuée sur des milieux liquides ou solides contenant des bactéries vivantes ou tuées.

- Vaccins préparés à partir de bactéries tuées : l'inactivation se fait par la chaleur (Coqueluche, Diphtérie, Tétanos, Haemophilus, Méningite A,C) ou le formol ou un antiseptique.
- Vaccins préparés à base de bactéries vivantes : la préparation est effectuée à partir de souches atténuées. Cette atténuation se fait par passage successif du germe vivant sur un milieu donné ; le germe perd ainsi son pouvoir pathogène.
Ex : le vaccin polio oral Sabin été obtenu par passages successifs (une vingtaine environ) sur des cellules de reins de singe vert d'Afrique ou de singe Rhésus ; pour le BCG, le bacille de Koch bovin est atténué par 230 passages sur pommes de terre biliées (contenant de la bile de boeuf) glycerinées.

- Anatoxines bactériennes

Anatoxine : c'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.

L'emploi thérapeutique des anatoxines, ou encore appelé, anatoxinothérapie, trouve son application pratique dans la vaccination antitétanique et antidiphtérique.

Elles sont préparées à partir de toxine sécrétée par un agent infectieux par exemple, purifiée et détoxiquée par le formol.

4.2 Vaccins viraux

Les vaccins viraux sont des suspensions de virus cultivée sur œuf embryonnaire ou sur cellules embryonnaires animales (ex : poulet), ou sur des cellules humaines (cellules diploïdes) ou sur des milieux appropriés puis soumises à l'action de substance chimique et parfois accompagnée d'un traitement à la chaleur.

4.3 Adjuvants et vaccins

L'usage des adjuvants remonte aux années 1925 lorsque Gaston RAMON s'était aperçu que la réponse aux anatoxines tétanique et diphtérique était augmentée grâce à la présence dans le vaccin de divers produits qui y furent testés, tels que la gélose, le tapioca, la lécithine, l'amidon, la fécule, la saponine et même des miettes de pain.

Les adjuvants sont utilisés pour « booster » l'immunité. Ils obligent le corps à déclencher une réaction plus intense et de durée prolongée.

- Adjuvants adsorbants :

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

Exemple : L'hydroxyde ou le phosphate d'aluminium, Le phosphate de calcium, Le squalène (H1 N1).

Composition des vaccins en dehors des agents infectieux

•Des adjuvants :

- des sels ou gels d'aluminium,
- une association aluminium-lipides (AS04),
- des émulsions eau-squalène,
- des virus végétaux (qui ne peut se reproduire chez l'homme),

•Des produits antimicrobiens :

- Des ATB,
- le formaldéhyde, utilisé pour inactiver les produits bactériens,
- le thiomersal, antimicrobien controversé contenant du mercure (vaccins multidoses),

•Le glutamate monosodique (MSG) stabilisants;

•La protéine d'œuf, dans les vaccins antigrippales et contre la fièvre jaune car ils sont préparés à partir d'œufs de poule.

5. Le pouvoir antigénique d'un vaccin est différent :

- Selon qu'il est préparé à partir d'un germe vivant ou tué.

Les vaccins vivants ont un pouvoir antigénique plus fort et une action plus longue, mais ils sont plus sensibles aux conditions extérieures.

- Selon le mode de préparation ; vaccins adsorbés ou utilisés à l'état brut.

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

Vaccins de routine : antigènes adsorbés

Vaccins d'épidémies : antigènes bruts

6. Contrôle des vaccins

Les contrôles sont spécifiques pour chaque vaccin (identification).

a/ identification

Suivant le cas, elle peut se faire soit par :

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

b/ stérilité

Pour la réalisation de l'essai de stérilité, les méthodes utilisées sont décrites à la Pharmacopée Française IXème édition 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 Française IXème édition.

Cette recherche consiste à injecter une dose de vaccin par voie intra péritonéale à cinq 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 sous-cutané la dose unitaire d'anatoxine.

Aucun animal ne doit présenter des signes de 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 des vaccins :

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.

- Thermo sensibilité de certains vaccins
- Les vaccins diphtériques et tétaniques peuvent résister à des températures élevées (37°C) pendant plusieurs mois.
- Les vaccins rougeoleux lyophilisés reconstitués ne sont stable que pendant quelques heures.
- Certains vaccins peuvent être congelés lors de leur stockage : vaccins vivants atténués ex : vaccin de la rubéole.
- Les vaccins inactivés, surtout adsorbés ne doivent en aucun cas être congelé, car la congélation diminue leur activité et contre indique ainsi leur utilisation.
- Les vaccins ne doivent jamais être exposés au soleil.

8. Présentation

- Ils sont commercialisés sous forme de solutions, suspensions, lyophilisats.
- Actuellement : liposome et ISCOM
- Une approche Microneedle (système sans aiguille : pansement adhésif)

Exemples

- B.C.G : lyophilisé.
- Polio buccal : liquide.