



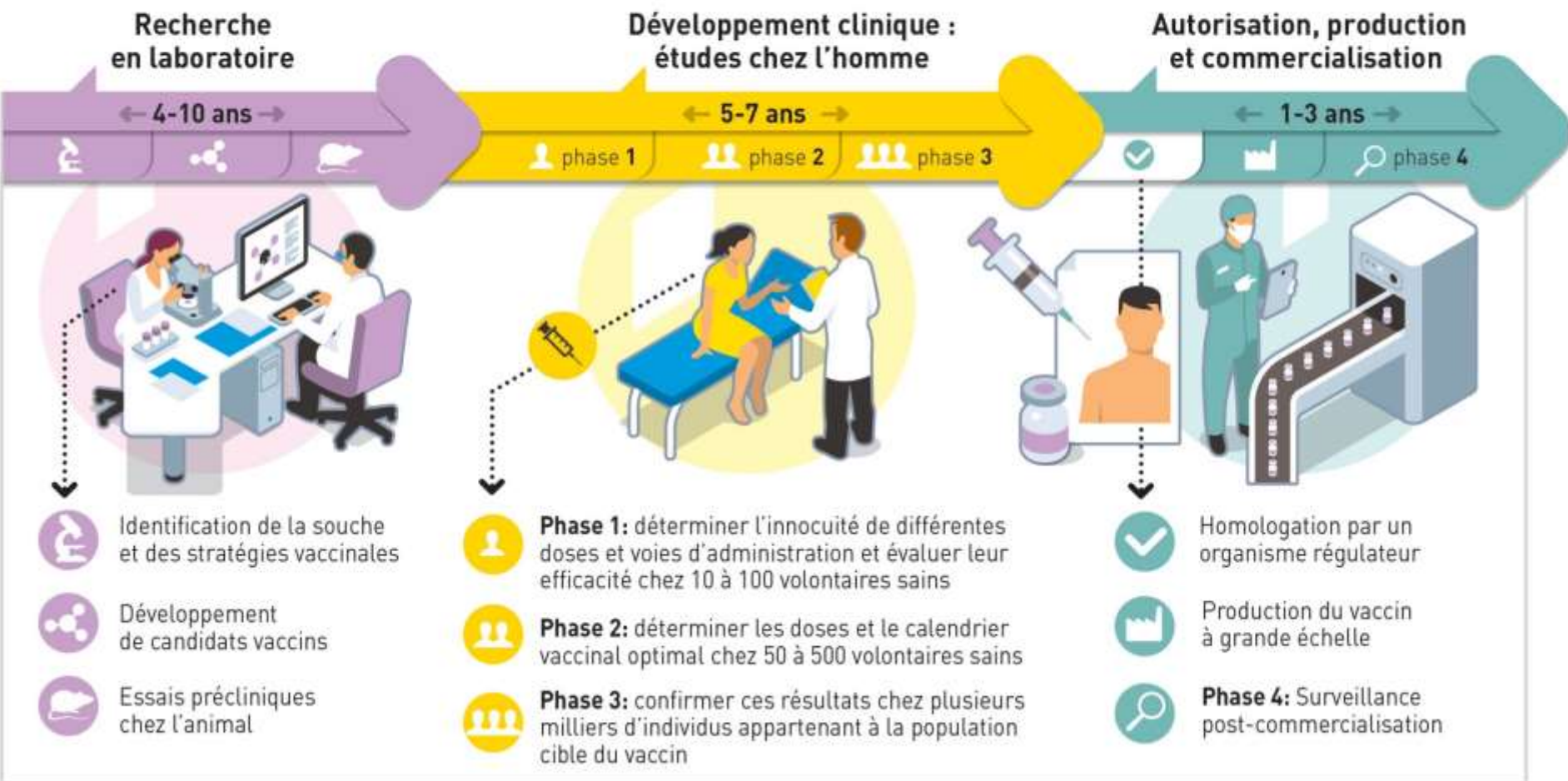
Biotechnologie des Vaccins

Pr Said ZOUHAIR et Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech,
Université CADI AYYAD MARRAKECH
DIU Vaccinologie le 20 mars 2023



LA LONGUE MISE AU POINT D'UN VACCIN

Les vaccins sont les produits pharmaceutiques les plus longs et difficiles à produire car ils nécessitent un environnement industriel hautement contrôlé et réglementé. Ce sont des produits pharmaceutiques demandant en moyenne 10 à 20 ans de travail, contre 5 à 10 ans pour un médicament. Une fois la formule mise au point et validée, 70 % du temps de fabrication est consacré aux contrôles qualité.



- Identification de la souche et des stratégies vaccinales
- Développement de candidats vaccins
- Essais précliniques chez l'animal

- Phase 1:** déterminer l'innocuité de différentes doses et voies d'administration et évaluer leur efficacité chez 10 à 100 volontaires sains
- Phase 2:** déterminer les doses et le calendrier vaccinal optimal chez 50 à 500 volontaires sains
- Phase 3:** confirmer ces résultats chez plusieurs milliers d'individus appartenant à la population cible du vaccin

- Homologation par un organisme régulateur
- Production du vaccin à grande échelle
- Phase 4: Surveillance post-commercialisation



- 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



VACCINS

Introduction

- * Les vaccinations comptent parmi les armes les plus efficaces de notre arsenal préventif contre les maladies infectieuses.
- * Certaines vaccinations ont beaucoup contribuées au recul des maladies infectieuses correspondantes.
- * Le développement des vaccins en nombre et quantité est plus que jamais d'actualité.

2 millions
de vies sauvées

CHAQUE ANNÉE
DANS LE MONDE
GRÂCE AUX VACCINATIONS

ON SE VACCINE
pour soi



MAIS AUSSI
pour les autres

VACCINS

I- Définitions :

Un vaccin est une préparation antigénique dérivée d'un agent pathogène spécifique (ou apparenté à celui-ci), capable d'induire, chez un sujet réceptif, une réaction immunitaire protectrice vis-à-vis de cet agent.

La vaccination réalise une immunoprophylaxie active >>> protection différée et durable.

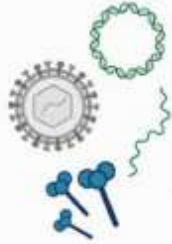
La séroprévention par les Ig humaines >>> immunoprophylaxie passive >>> protection immédiate et transitoire.

COMPOSANTS DES VACCINS

Common vaccine components

Active ingredients

Viral or bacterial antigens that directly stimulate the immune system but do not cause the disease.



Adjuvants

Help in boosting the immune response to the vaccine.



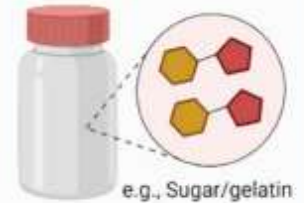
Antibiotics

Prevent contamination by bacteria during the vaccine manufacturing process.



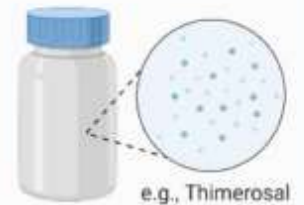
Stabilizers

Keep the vaccine stable after manufacturing, and maintaining its effectiveness during storage.



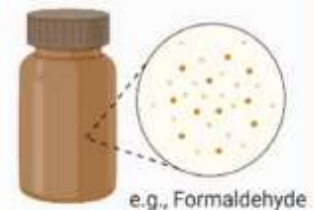
Preservatives

Prevent bacterial and fungal growth; (only in multi-dose vials of flu vaccine).



Trace components

Residual inactivating ingredients such as formaldehyde, and residual cell culture materials.



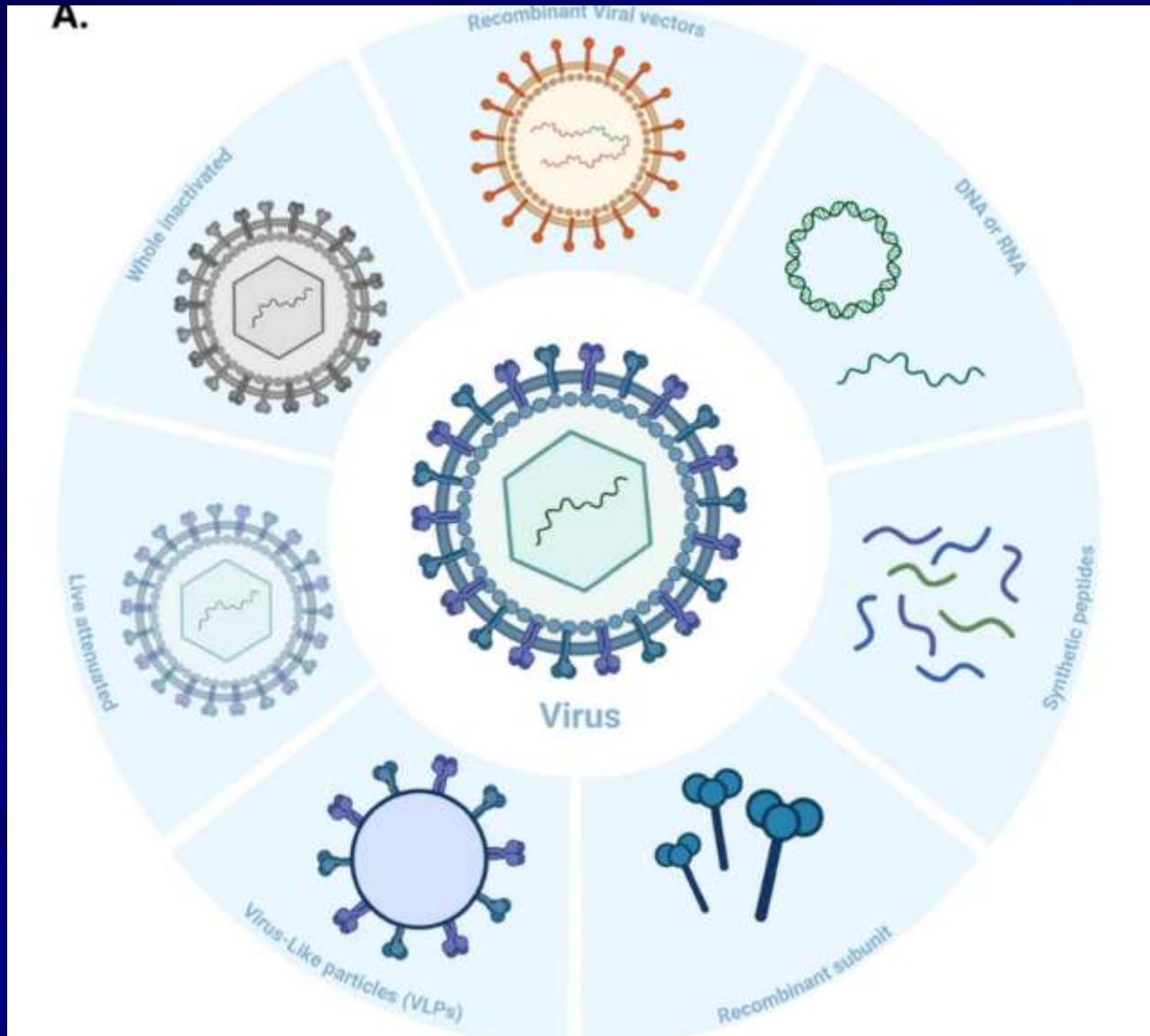
TYPES DE VACCINS

* **Vaccins vivants atténués** (dose unique) induisent une protection immunitaire proche de celle qui succède à une infection naturelle au prix d'une infection asymptomatique ou à peine apparente.

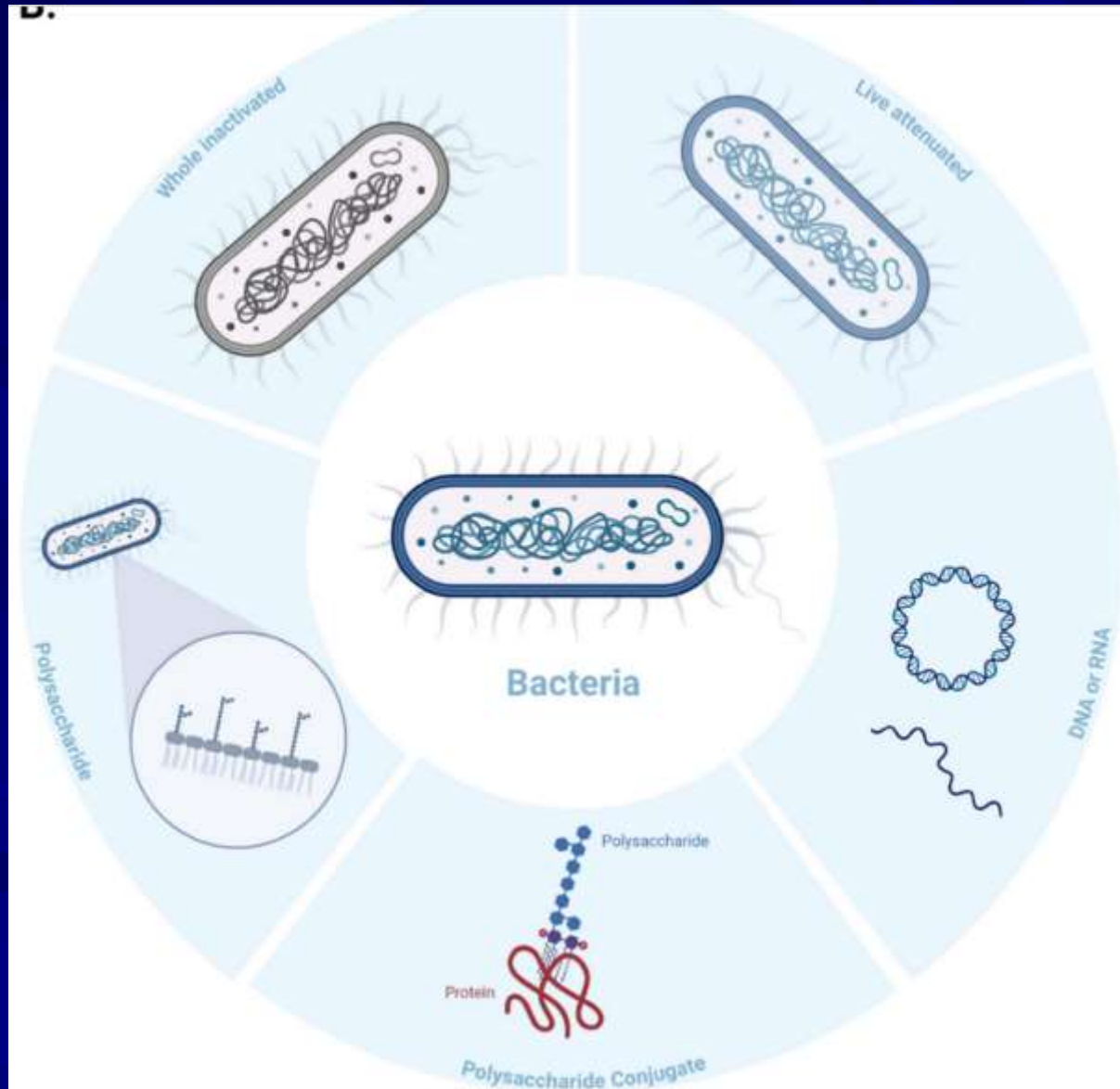
* **Vaccins inertes** sont capables de provoquer après, plusieurs doses successives, une réponse immunitaire protectrice.

- Vaccins inactivés complets (chaleur, formol, B propiolactone)
- Fraction antigénique ou sous unités vaccinantes :
 - °Anatoxines (toxines détoxifiées)
 - °Ag capsulaires (polysaccharides)
 - °Peptides synthétiques (génie génétique)
- VLP
- Vecteur bacterien
- Vecteur viral
- Vaccins ARNm
- Vaccins ADN

TYPES DE VACCINS

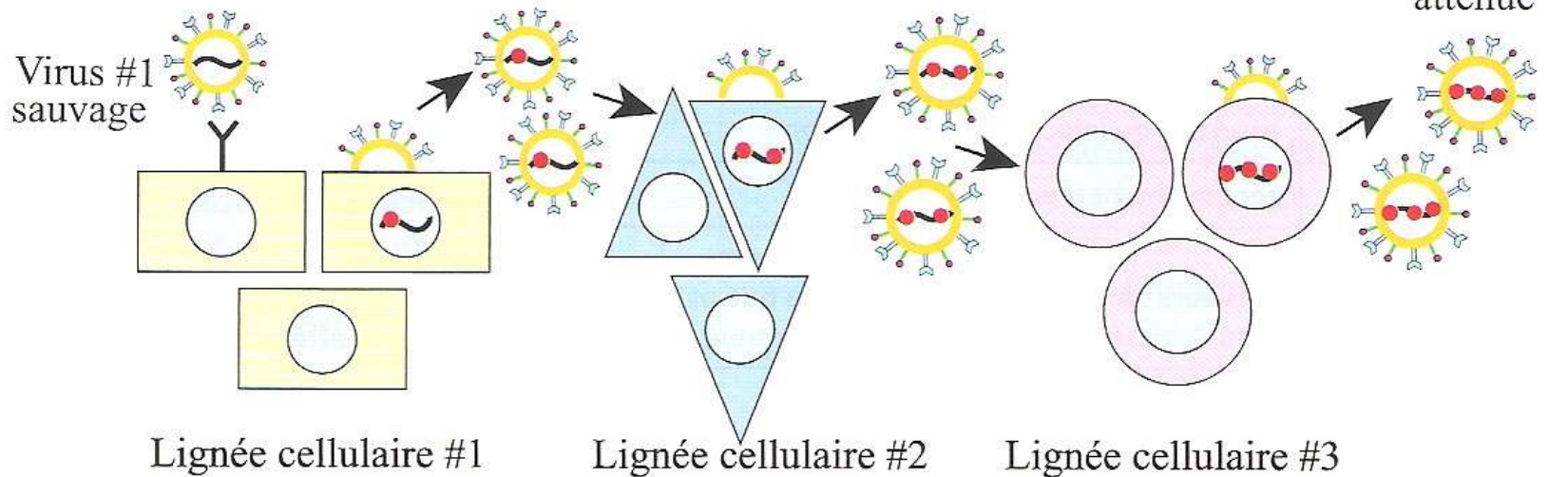


TYPES DE VACCINS

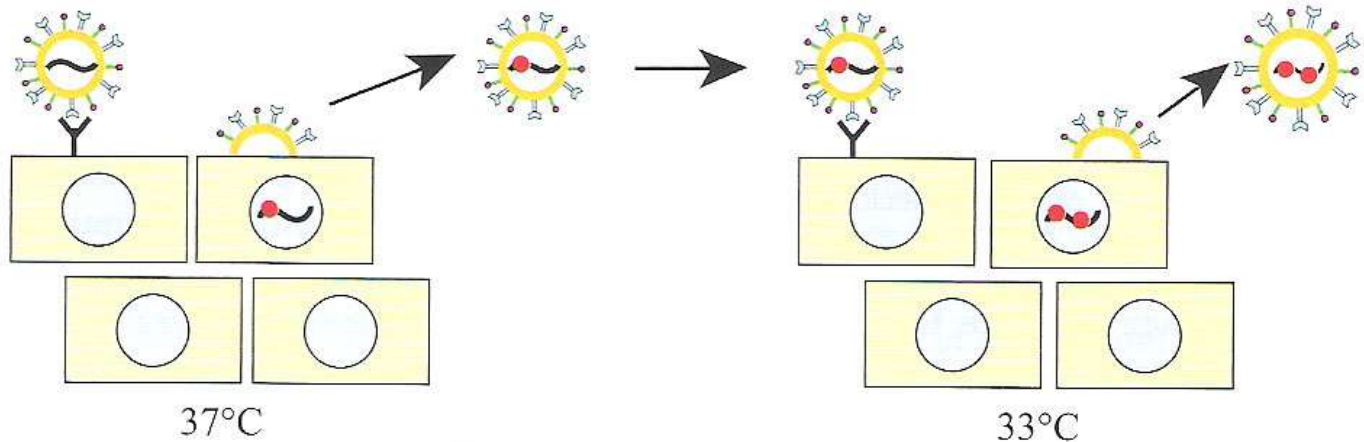


Vaccins vivants atténués

1/ Passages cellulaires en série

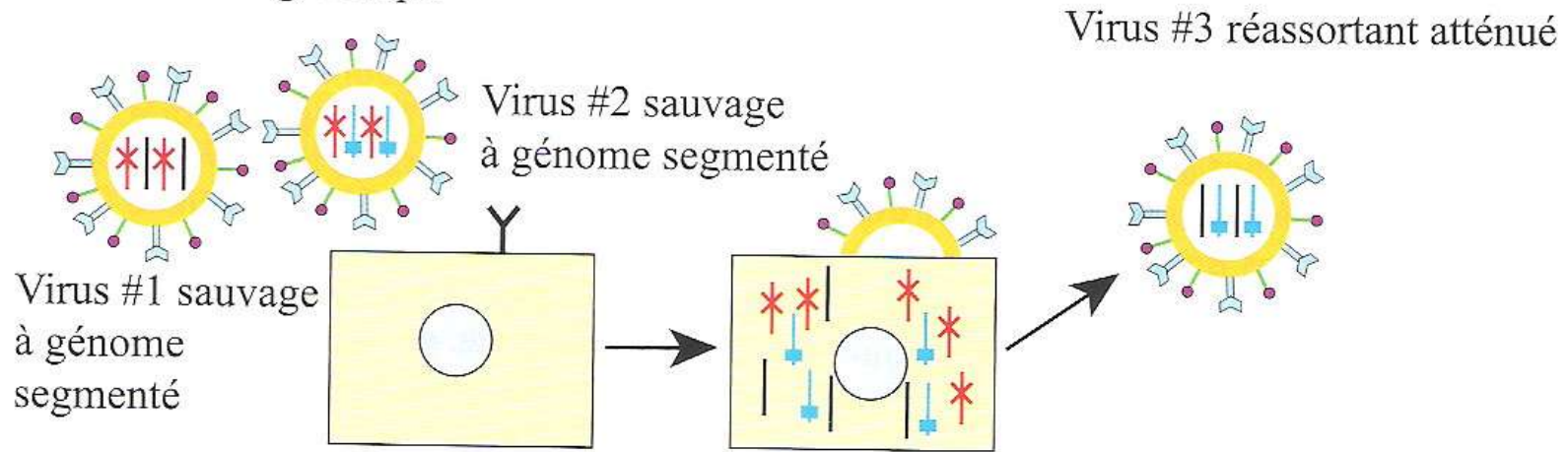


2/ Thermosensibilité Virus sauvage se répliquant à 37°C

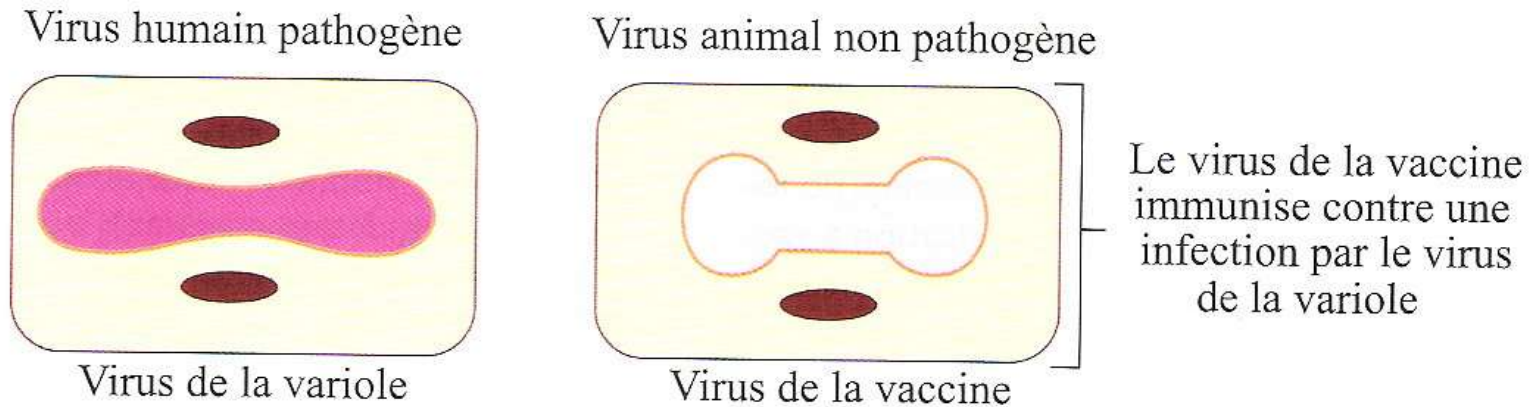


Différentes approches utilisées pour obtenir des virus atténués qui serviront à la fabrication de vaccins

3/ Réassortiment génétique



4/ Un virus non pathogène est utilisé pour immuniser contre un virus pathogène de la même famille



Différentes approches utilisées pour obtenir des virus atténués qui serviront à la fabrication de vaccins

Vaccins vivants atténués

Table 2. Examples of FDA-approved live attenuated vaccines.

Pathogen	Vaccine Tradename	Route of Administration	Adjuvant	Manufacturer
Adenovirus Type 4 and 7 Vaccine *	-	Oral	-	Barr Labs, Inc. Montvale, NJ, USA
Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine	M-M-R® II	Subcutaneous	-	Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA
Tuberculosis (Bacillus of Calmette and Guerin (BCG)) Vaccine	BCG Vaccine	Percutaneous	-	Organon Teknika Corp., LLC. Durham, NC, USA
Cholera Vaccine	Vaxchora®	Oral	-	Emergent Travel Health, Inc. Gaithersburg, MD, USA
Dengue Tetravalent Vaccine	DENGVAXIA®	Subcutaneous	-	Sanofi Pasteur Inc. Lyon, France
Ebola Zaire Vaccine	ERVEBO®	Intramuscular	-	Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA
Influenza Vaccine	FluMist®	Intranasal	-	Medimmune, LLC. Gaithersburg, MD, USA
Rotavirus Vaccine	Rotarix®	Oral	-	GlaxoSmithKline Biologicals, Brentford, UK
Varicella Virus Vaccine	VARIVAX®	Subcutaneous	-	Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA
Smallpox (Vaccinia) Vaccine	ACAM2000®	Percutaneous	-	Sanofi Pasteur Biologics Co. Cambridge, MA, USA

* Approved for use in military populations 17 through 50 years of age.

Réponse immunitaire

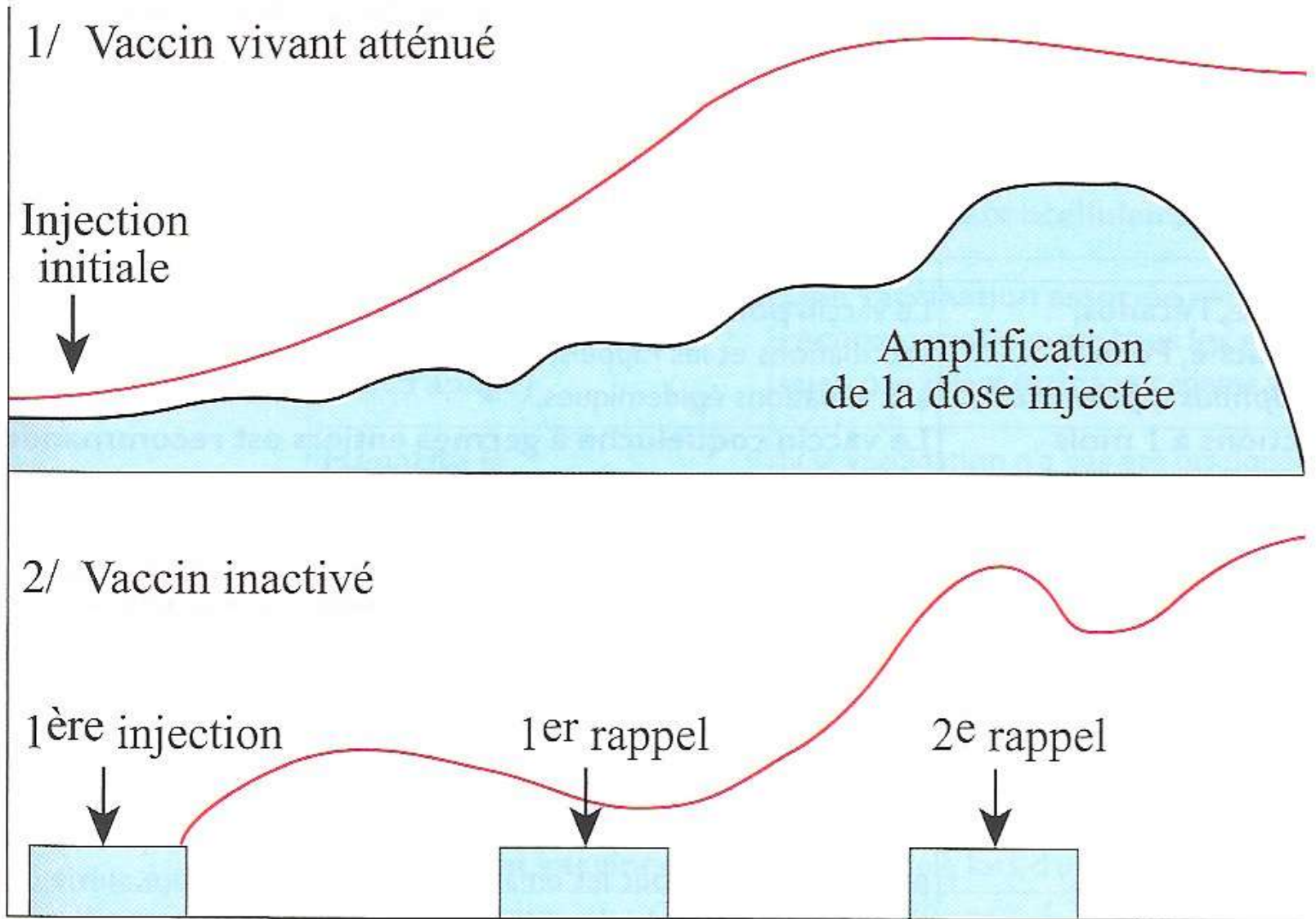


Figure 2. Réponses immunitaires induites par les vaccins vivants et inactivés.

Vaccins inactivés complets

Table 3. Examples of FDA-approved inactivated vaccines.

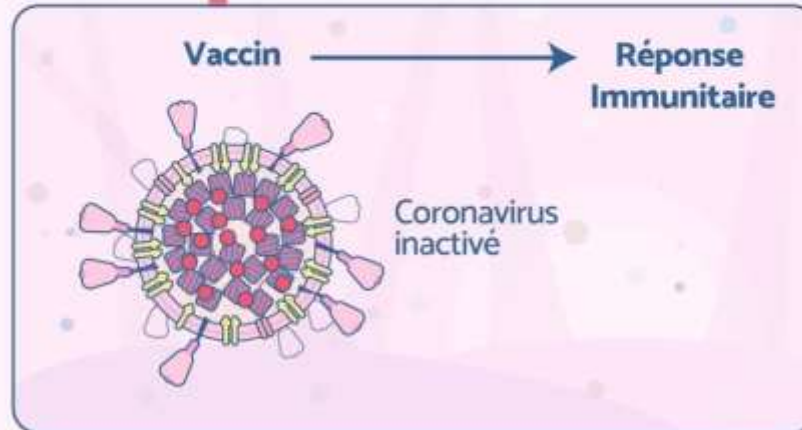
Pathogen	Vaccine Tradename	Route of Administration	Adjuvant	Manufacturer
Poliovirus Vaccine	IPOL®	Intramuscularly or subcutaneously	-	Sanofi Pasteur, SA. Lyon, France
Japanese Encephalitis Vaccine	IXIARO®	Intramuscular	-	Valneva Austria GmbH. Vienna, Austria
Hepatitis A Vaccine	HAVRIX®	Intramuscular	-	GlaxoSmithKline Biologicals. Brentford, United Kingdom

Pathogen	Vaccine Tradename	Route of Administration	Adjuvant	Manufacturer
Diphtheria and Tetanus Toxoid Vaccine	-	Intramuscular	-	Sanofi Pasteur, Inc. Lyon, France
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine	INEANRIX®	Intramuscular	Aluminum Hydroxide	GlaxoSmithKline Biologicals. Brentford, United Kingdom
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Adsorbed and Inactivated Poliovirus Vaccine	KINRIX®	Intramuscular	Aluminum Hydroxide	GlaxoSmithKline Biologicals. Brentford, United Kingdom
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed	DAPTACEL®	Intramuscular	Aluminum phosphate	Sanofi Pasteur, Inc. Lyon, France

BBIBP-CorV

Sinopharm

\$\$\$



Vaccin à virus inactivé

Le virus SARS-CoV2 est chimiquement inactivé grâce à un agent appelé beta-propiolactone•). Le virus ne peut plus répliquer mais ses protéines restent intactes.

🎯 **Efficacité :** Phase III **79%** (souche originale)
 --% (variant "SA" B1.351)

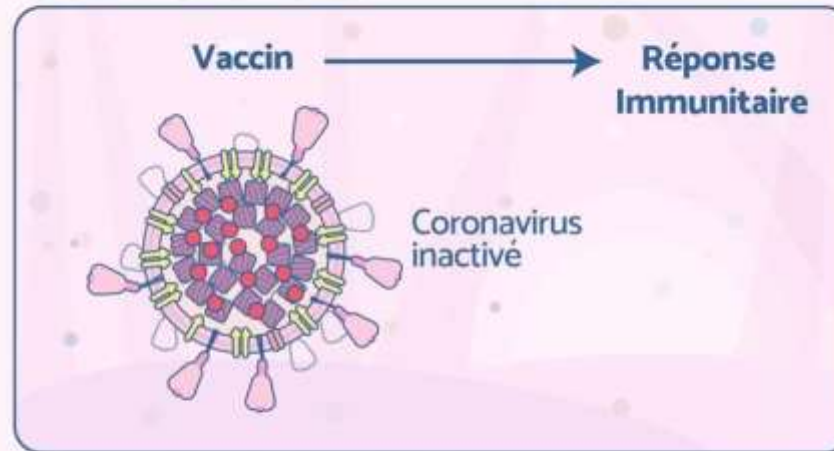
📅 **Dosage :** 2 doses - intervalle de 21 jours

📦 **Conservation :** +2-8°C

@LaPipette.labs
Mis à jour le 01/03/21

CoronaVac SinoVac

\$\$\$



Vaccin à virus inactivé

Le virus SARS-CoV2 est chimiquement inactivé grâce à un agent appelé beta-propiolactone). Le virus ne peut plus répliquer mais ses protéines restent intactes.

 **Efficacité :**   **50%** (souche originale)
 **--%** (variant "SA" B1.351)

 **Dosage :** 2 doses - intervalle de 14 jours

 **Conservation :** +2-8°C

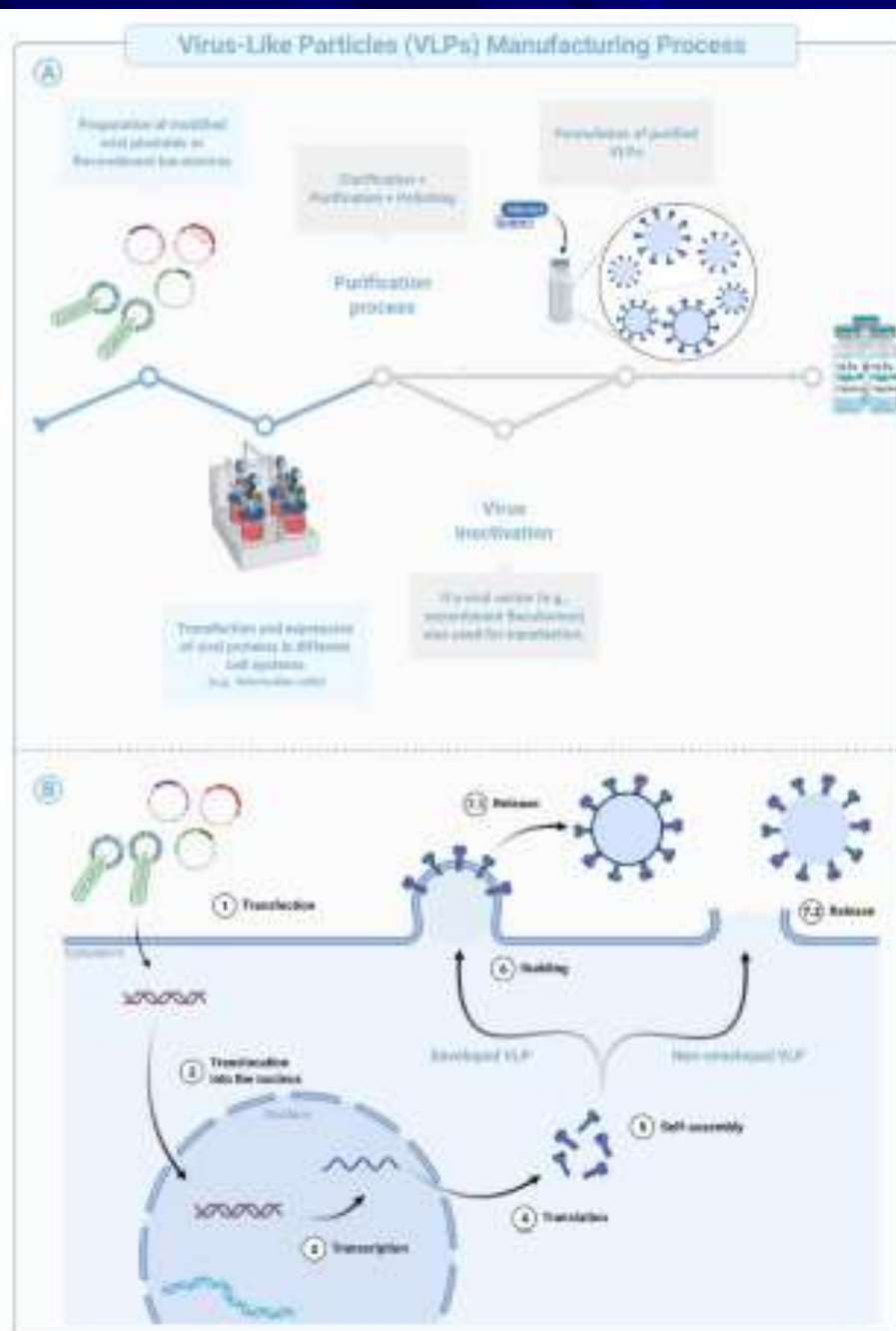
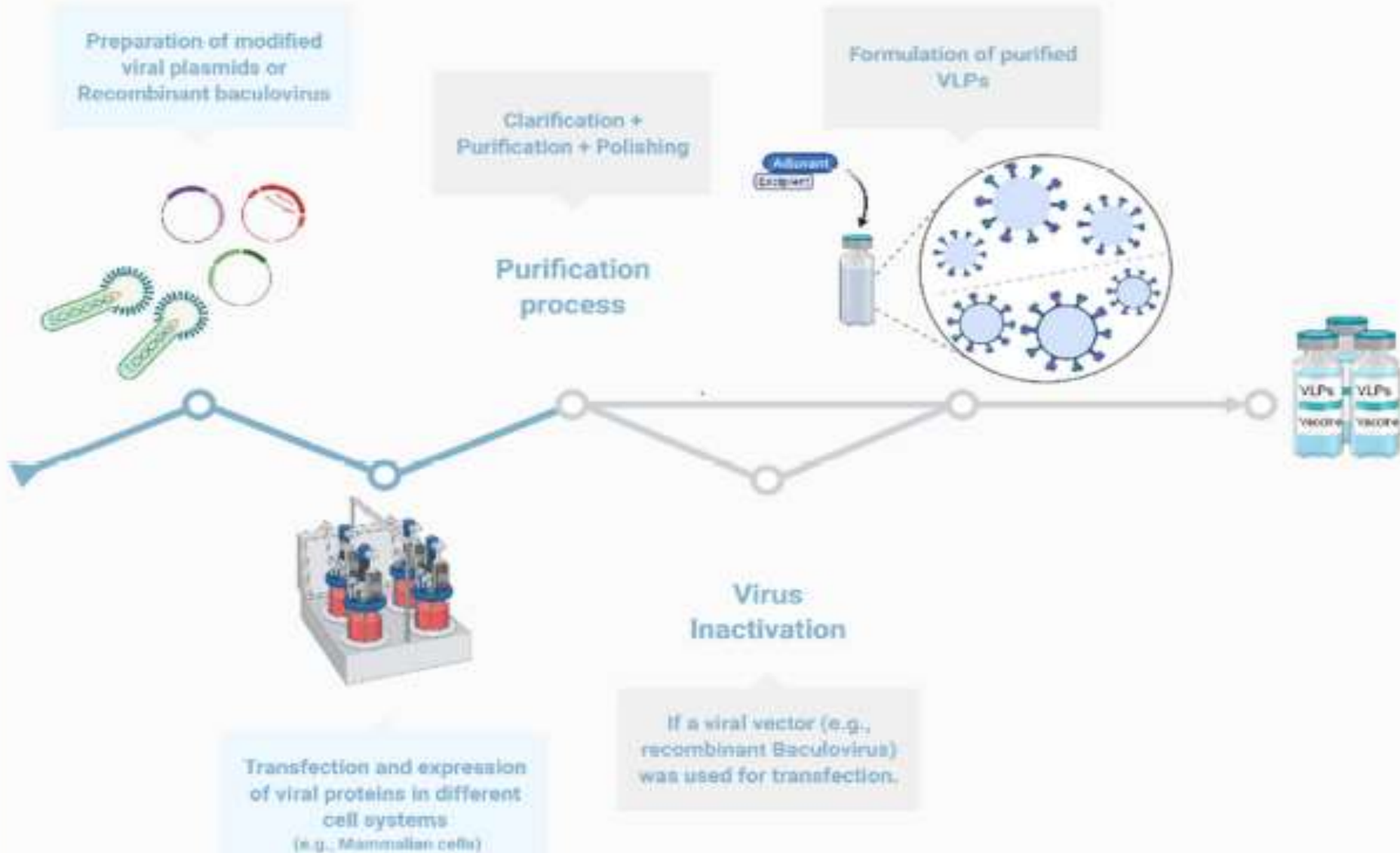


Figure 4. Schematic representation of the production and purification process during manufacturing of Virus-like Particles (VLPs), shows (A) the manufacturing process of VLPs and (B) their expression in cell systems.

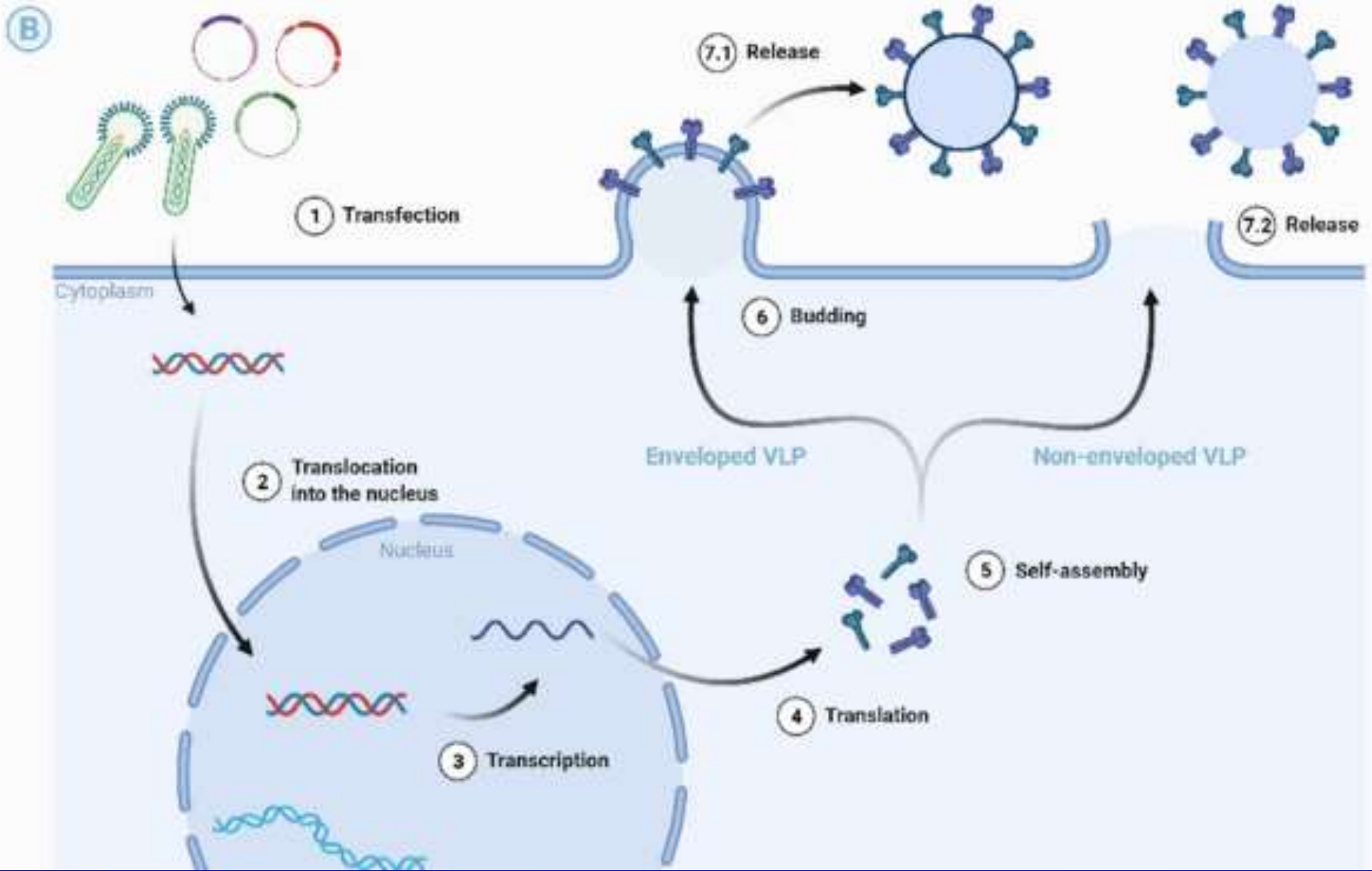
Virus-Like Particles (VLPs)

Virus-Like Particles (VLPs) Manufacturing Process

A



Virus-Like Particles (VLPs)



Virus-Like Particles (VLPs)

Table 4. Examples of FDA-approved virus-like particle (VLP) vaccines.

Pathogen	Vaccine Tradename	Route of Administration	Adjuvant	Manufacturer
Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine	CERVARIX [®]	Intramuscular	AS04	GlaxoSmithKline Biologicals, Brentford, United Kingdom
Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine	GARDASIL [®]	Intramuscular	Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate (AAHS)	Merck & Co., Inc. Kenilworth, USA
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine	GARDASIL [®] 9	Intramuscular	AAHS	Merck & Co., Inc. Kenilworth, USA

Vaccins à base de peptides synthétiques

Table 5. Examples of FDA-approved synthetic peptide vaccines.

Pathogen	Vaccine Tradename	Route of Administration	Adjuvant	Manufacturer
Meningococcal Group B Vaccine	TRUMENBA [®]	Intramuscular	-	Pfizer Inc, Inc. New York, USA

Vaccins polysaccharidiques

Table 6. Examples of FDA-approved polysaccharide vaccines.

Pathogen	Vaccine Tradename	Route of Administration	Adjuvant	Manufacturer
Meningococcal Polysaccharide Vaccine, Groups A, C, Y, W-135 Combined	Menomune [®] -A/C/Y/W-135	Subcutaneous	-	Sanofi Pasteur Inc. Lyon, France
Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine	Typhim Vi [®]	Intramuscular	-	Sanofi Pasteur SA. Lyon, France

Vaccins polysaccharides conjugués

Table 7. Examples of FDA-approved polysaccharide conjugate vaccines.

Pathogen	Vaccine Tradename	Route of Administration	Adjuvant	Manufacturer
Haemophilus B Vaccine (Meningococcal Protein Conjugate)	Liquid PedvaxHIB®	Intramuscular	-	Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA
Haemophilus b Conjugate Vaccine (Tetanus Toxoid Conjugate)	HIBERIX®	Intramuscular	-	GlaxoSmithKline Biologicals. Brentford, UK
Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM197 Protein)	Pevnar 13®	Intramuscular	Aluminum Phosphate	Pfizer Inc, Inc. New York, NY, USA
Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine	VAXNEUVANCE®	Intramuscular	Aluminum Phosphate	Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA
Haemophilus b Conjugate Vaccine (Tetanus Toxoid Conjugate)	ActHIB®	Intramuscular	-	Sanofi Pasteur, SA. Lyon, France
Meningococcal (Groups A, C, Y, W) Conjugate Vaccine	MenQuadfi®	Intramuscular	-	Sanofi Pasteur, Inc. Lyon, France

Vaccins vecteur viral

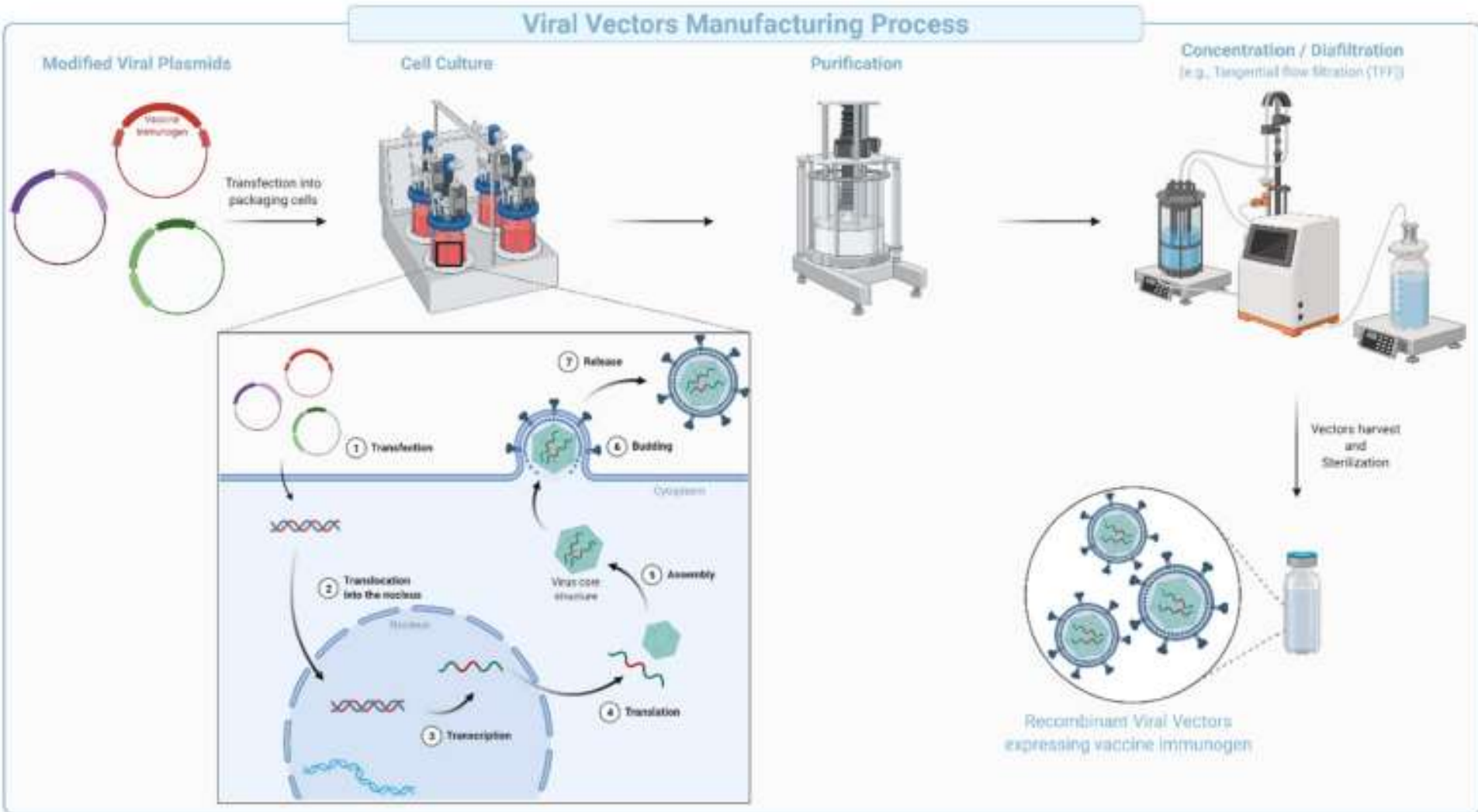


Figure 6. Schematic representation of the production and purification process during manufacturing of viral vectors. Modified viral plasmids that code for the vector components and the vaccine immunogen (transgene) are designed to co-transfect packaging cells. Within the cells, the plasmids are expressed, resulting in viral particles containing the vaccine immunogen. Particles assemble in the cytoplasm and are released into the media via cellular lysis before further purification, concentration, diafiltration, and characterization.

Vaccins vecteur viral

Table 8. Examples of FDA-approved viral vector vaccines.

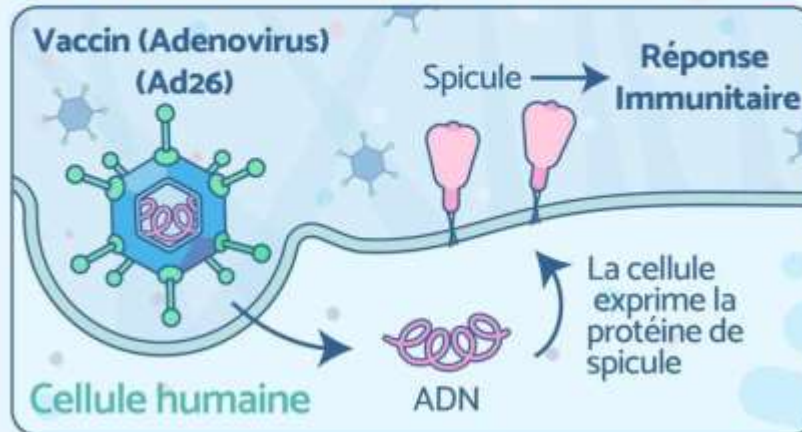
Pathogen	Vaccine Tradename **	Route of Administration	Adjuvant	Manufacturer
Ebola Zaire Vaccine	ERVEBO®	Intramuscular	-	Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA
SARS-CoV-2 (Janssen COVID-19 Vaccine) *	JNJ-78436735	Intramuscular	-	Janssen Biotech Inc. Horsham, PA, USA

* Vaccine based on Ad.26 and authorized for emergency use in the United States. ** The Oxford/AstraZeneca vaccine (trade name Vaxzevria®) was approved for emergency use by the World Health Organization, and in Europe but has not received FDA approval.

JNJ-78436735 / Ad26.COVS.2.S



Johnson & Johnson



Vaccin à vecteur viral

L'ADN codant pour la protéine Spike est protégé dans un virus inoffensif. Une fois infectée, la cellule exprime la protéine de spicule ce qui aboutit à une réponse immunitaire.

Efficacité : Phase III **72%** (souche originale - US)
cas graves à modérés Phase III **57%** (variant "SA" B1.351)

Dosage : 1 dose

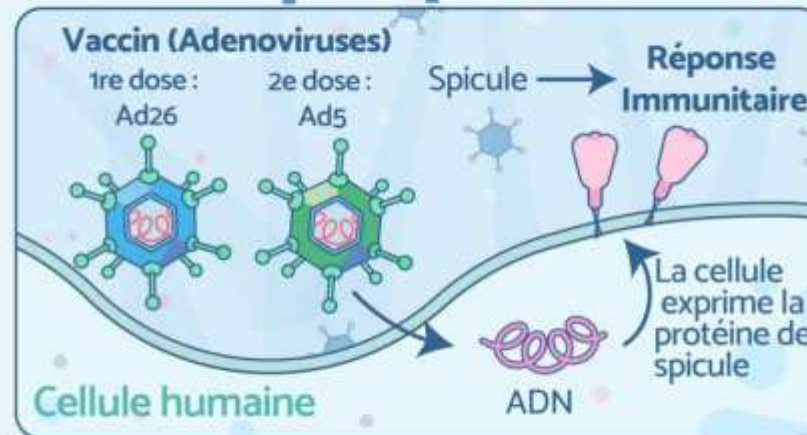
Conservation : +2-8°C - 3 mois
-20°C - 2 ans

@LaPipette.labs
Mis à jour le 01/03/21

Sputnik V / Gam-Covid-Vac



Gamaleya (Sputnik V)



Vaccin à vecteur viral

L'ADN codant pour la protéine Spike est protégé dans un virus inoffensif. Une fois infectée, la cellule exprime la protéine de spicule ce qui aboutit à une réponse immunitaire.

 **Efficacité :** Phase III **91%** (souche originale)
 --% (variant "SA" B1.351)

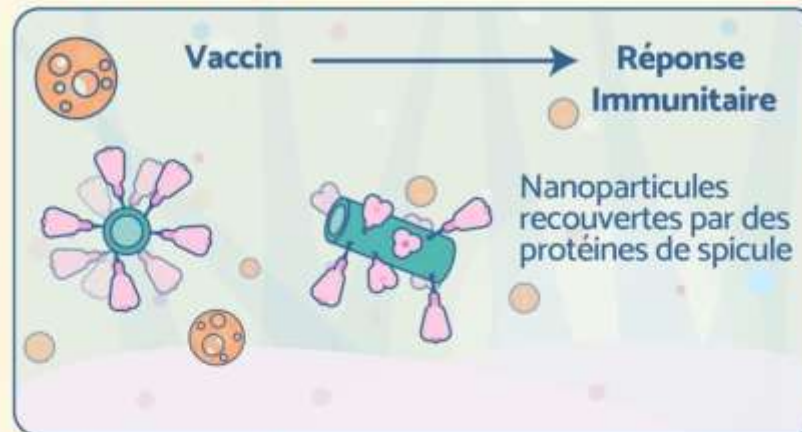
 **Dosage :** 0.5mL - 2 doses - intervalle de 21 jours

 **Conservation :** +2-8°C - 6 mois
-20°C - 2 ans

@LaPipette.labs
Mis à jour le 01/03/21

NVX-CoV2373


Novavax



Vaccin à particules pseudovirales

Des nanoparticules sont recouvertes de protéines de spicule. Un élément additionnel, appelé un adjuvant, est aussi injecté afin de booster la réaction immunitaire.

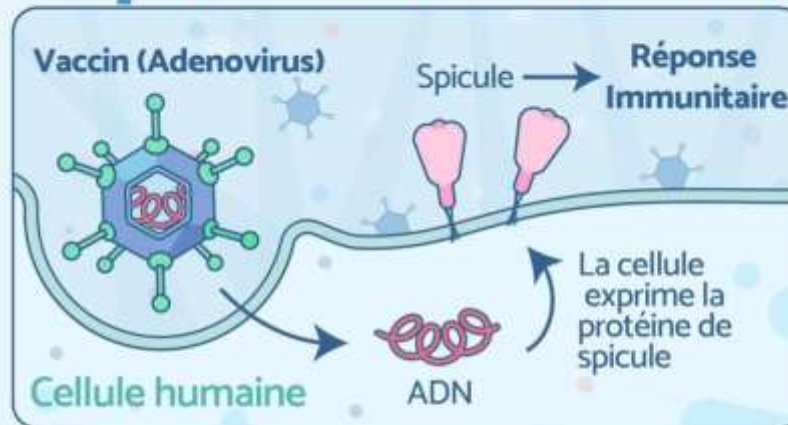
 **Efficacité :** Phase III **96%** (souche originale)
Phase III **86%** (variant "GB" B1.1.7)
Phase IIb **55%** (variant "SA" B.1.351)

 **Dosage :** 2 doses - intervalle de 21 jours

 **Conservation :** +2-8°C - 6 mois
-20°C - 2 ans

ChAdOx1 / AZD1222 (Covidshield) \$


Oxford/AstraZeneca 



Vaccin à vecteur viral

L'ADN codant pour la protéine Spike est protégé dans un virus inoffensif. Une fois infectée, la cellule exprime la protéine de spicule ce qui aboutit à une réponse immunitaire.

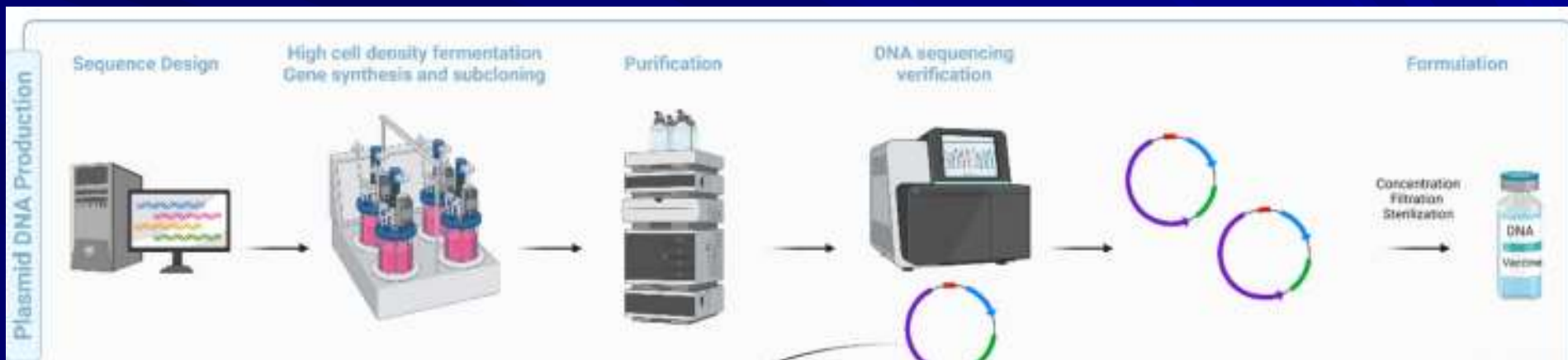
 **Efficacité :**  **82%** (souche originale)
 **10%** (variant "SA" B1.351)

 **Dosage :** 2 doses - intervalle de 12 semaines

 **Conservation :** +2-8°C - 6 mois

@LaPipette.labs
Mis à jour le 01/03/21

Vaccins vecteur bactérien



Vaccins ARNm

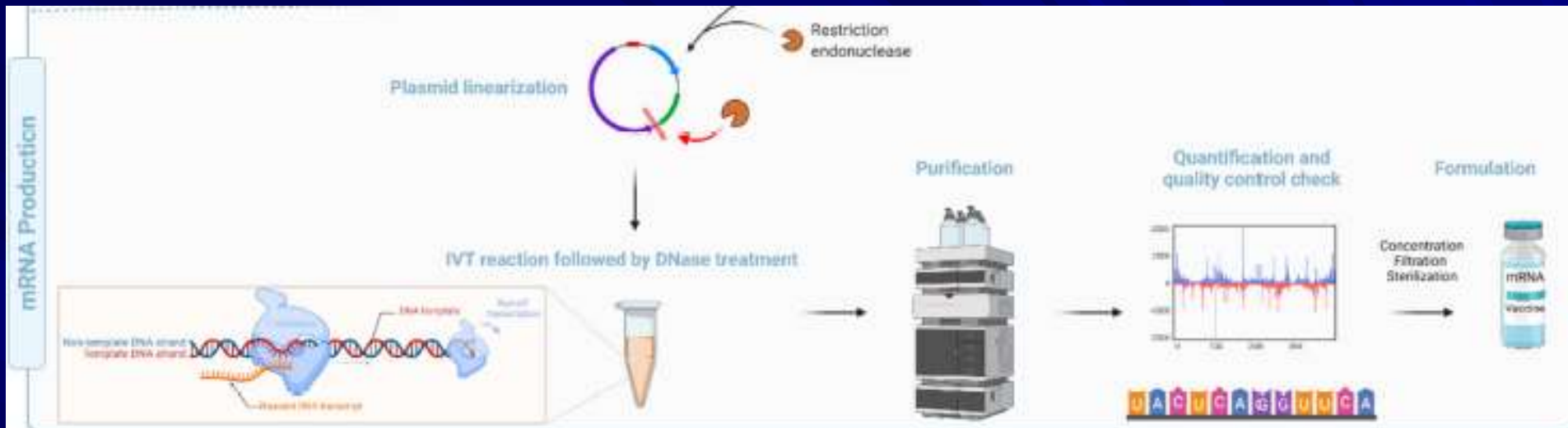


Figure 7. Schematic representation of the production and purification process during manufacturing of DNA and mRNA vaccines. **(Top):** Plasmid DNA production: Designing the sequence is the first step in developing a genomic vaccine followed by high cell-density fermentation, gene synthesis, and subcloning. Cells are harvested, lysed, and purified using chromatography. DNA plasmids are then sequenced for quality assurance before being concentrated, filtered, and sterilized for DNA vaccine formulations. **(Bottom):** mRNA production: mRNA synthesis for RNA-based vaccines requires the linearization of the DNA plasmid to ensure a run-off transcription. Synthesis of mRNA from the DNA plasmid template is catalyzed by an in vitro transcription (IVT) enzymatic process. RNA polymerase (ex. T7 Polymerase), nucleotide triphosphates (NTPs) substrates, polymerase cofactor $MgCl_2$, a pH buffer containing polyamine, and antioxidants are all components of the IVT procedure. Following QC check, the mRNA is concentrated, filtered, and sterilized.

Vaccins ARNm

Table 9. Examples of FDA-approved mRNA vaccines.

Pathogen	Vaccine Tradename	Route of Administration	Adjuvant	Manufacturer
SARS-CoV-2 (COVID-19) Vaccine *	COMIRNATY®	Intramuscular	LNP	Pfizer Inc. New York, USA/BioNTech SE.Mainz Germany
SARS-CoV-2 (COVID-19) Vaccine **	SpikeVax®	Intramuscular	LNP	ModernaTx, Inc. Massachusetts, USA

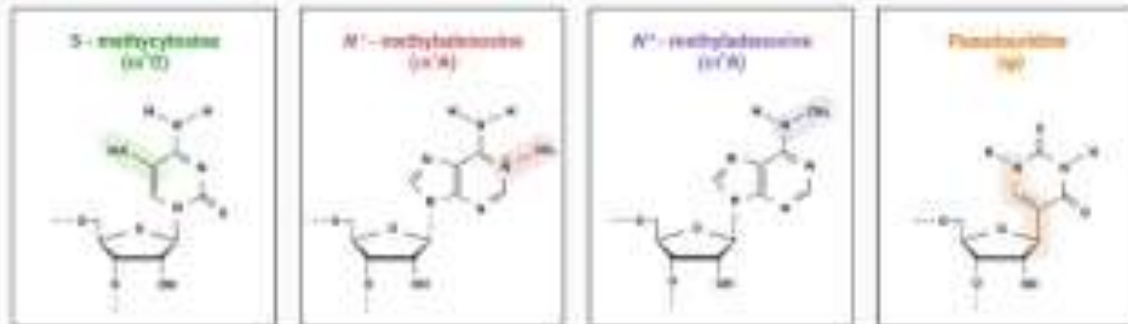
* Comirnaty was granted additional approval for the use in 5–16 years old. ** Authorized for emergency use as of publication date.

A) Conventional RNA

Unmodified RNA



Common Eukaryotic mRNA Modifications



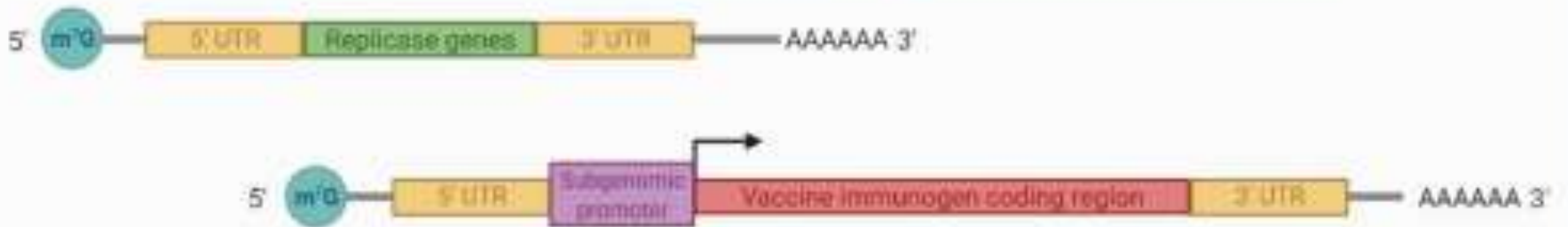
Modified RNA



B) Self-amplifying RNA



C) Trans-amplifying RNA



D) Circular RNA

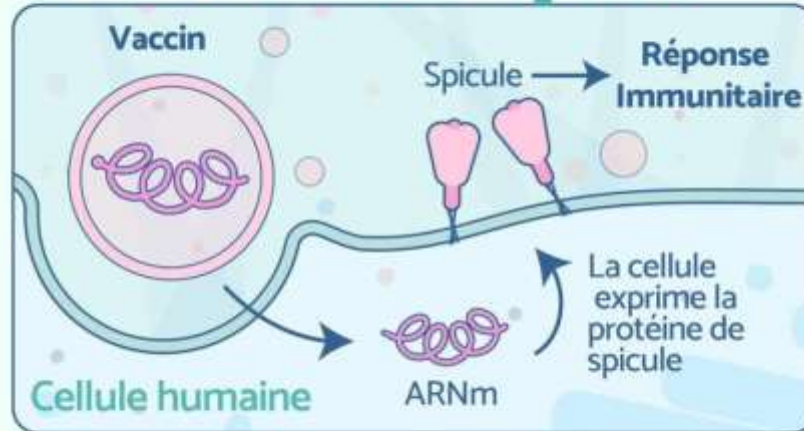


Figure 8. Conventional, self-amplifying, trans-amplifying, and circular RNA vaccine designs. 5' 7-methylguanosine triphosphate (m7G), 5' Untranslated region (5'UTR), 3' untranslated region (3'UTR), and poly A tail are common in all RNA designs. (A) Conventional unmodified, and nucleoside modified mRNA encoding vaccine immunogen. (B) Self-amplifying RNA encoding replicase gene, a subgenomic promoter, and the vaccine immunogen. Replicase genes (e.g., Alphavirus nsP1-4) code for RNA dependent RNA polymerase complex (RdRP) that recognizes the subgenomic promoter sequences and amplifies vaccine immunogen. (C) Trans-amplifying mRNA relies on the same concept of the self-amplifying mRNA but uses two different RNA transcripts: a conventional RNA encoding replicase genes and, an RNA encoding subgenomic promoter along with the vaccine immunogen. (D) Circular RNA engineered to enable protein expression through the addition of internal ribosomal entry sites (IRES) (e.g., encephalomyocarditis virus IRES) and/or the incorporation of specific nucleoside modifications in the 5' UTR.

BNT162b2

\$\$

BioNTech/Pfizer



↳ Vaccin à ARN

L'ARN codant pour la protéine de spicule est protégé dans une particule lipidique (comme une bulle de savon). Une fois absorbé, la cellule exprime la protéine de spicule ce qui aboutit à une réponse immunitaire.

📌 **Efficacité :** Phase III **95%** (souche originale)
-- **--%** (variant "SA" B1.351)

📄 **Dosage :** 0.3mL - 2 doses - intervalle de 21 jours

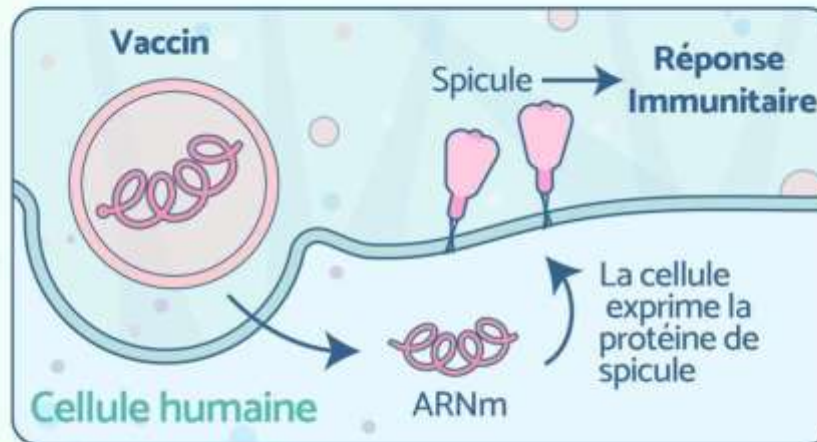
📄 **Conservation :** -70°C - 6 mois
+2-8°C - 5 jours

@LaPipette.labs
Mis à jour le 01/03/21

mRNA-1273

Moderna

\$\$\$



↳ Vaccin à ARN

L'ARN codant pour la protéine de spicule est protégé dans une particule lipidique (comme une bulle de savon). Une fois absorbé, la cellule exprime la protéine de spicule ce qui aboutit à une réponse immunitaire.

🎯 **Efficacité :** Phase III **94%** (souche originale)
--- **--%** (variant "SA" B.1.351)

📄 **Dosage :** 0.5mL - 2 doses - intervalle de 28 jours

📅 **Conservation :** -20°C - 6 mois
+2-8°C - 30 jours

VACCINS

- Nouvelles approches vaccinales :

- Vaccins à base d'ARN
- Vaccins à base de plantes transgéniques
- Vaccins à vecteur viral

- Vaccins à base de plantes transgéniques

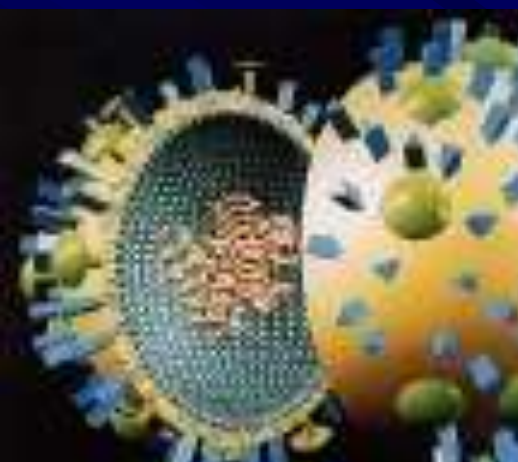


- Vaccins à vecteur viral



CONVIDECIA AIR ou PAKVAK





Biotechnologie des Vaccins

Pr Said ZOUHAIR et Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech,
Université CADI AYYAD MARRAKECH
DIU Vaccinologie le 20 mars 2023

