



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences, de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

MÉMOIRE DE MASTER EN BIOLOGIE DANS LE CADRE DE L'ARTICLE 1275 PME

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie moléculaire et cellulaire

Thème :

Conception et production de vaccin pour
Les pathologies émergentes-Start-up

Soutenu le 19 Juin

Présenté par :

Mr: Ahmed Ammar Mohammed Amine

Melle: Alioui Soumia

Jury :

Présidente

Mme. BENMANSOUR Meriem

Pr. Université De Tlemcen

Examinatrice

Mme. SARI Lamia

MCB Université De Tlemcen

Examinatrice

Mme. BERADIA Amina

MA Université De Tlemcen

Examineur

Mr. TAFIANI choukri

Pr. Université De Tlemcen

Encadrante

Mme. SAHI-DALI YOUCEF Majda

Pr. Université De Tlemcen

Année universitaire

2022/2023

❖ بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(1) الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ (2) الرَّحْمَنُ الرَّحِيمُ (3) مَالِكِ يَوْمِ الدِّينِ (4) إِيَّاكَ نَعْبُدُ وَإِيَّاكَ
نَسْتَعِينُ (5) اهْدِنَا الصِّرَاطَ الْمُسْتَقِيمَ (6) صِرَاطَ الَّذِينَ أَنْعَمْتَ عَلَيْهِمْ غَيْرِ الْمَغْضُوبِ عَلَيْهِمْ
وَلَا الضَّالِّينَ (7)

❖ بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَا تَوْفِيقِي إِلَّا بِاللَّهِ عَلَيْهِ تَوَكَّلْتُ وَإِلَيْهِ أُنِيبُ (88)

◀ قال العالم والدكتور محمد راتب النابلسي:

العلم لا يعطيك بعضه إلا إذا أعطيته كلك.

◀ و قال أيضا:

إذا أردت الدنيا فعليك بالعلم و إذا أردت الآخرة فعليك بالعلم

و إذا أردتهما معا فعليك بالعلم.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A tous mes chers membres de la famille, à ceux qui ont toujours prié pour moi durant toutes ces années.

Dieu soit loué pour la bénédiction de l'obtention du diplôme, Dieu soit loué pour la bénédiction de l'excellence, Dieu soit loué pour la bénédiction de la patience sur le chemin de l'ambition.

Dieu soit loué pour les moments où notre résolution a diminué, alors il nous a envoyé des messages de sa part qui ont renforcé notre résolution, nous inspirant ainsi à réussir et à exceller.

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à:

Ma Chère Mère : *Hadj Abdelkader maghnia*

Je sais que quoi que je dise, je ne pourrai pas vous exprimer toute ma gratitude et mes remerciements pour tout ce que vous m'avez donné

Merci pour tout, ton bonheur est mon rêve, et ton sourire est ce pour quoi je vis... L'obtention d'un master n'est que la première marche sur l'échelle de la réussite et j'espère qu'un jour je serai ta fierté.

Mon chère Père : *Abdelkrim*

Merci, héros, de m'avoir amené à cette station.

S'il n'y avait pas eu Dieu Puis, toi, je n'en serais pas arrivé là où je suis aujourd'hui. Tu es tout pour moi dans cette vie.

A ma grande mère **BENAZIZA MAMA** que dieu lui fasse miséricorde et mon grand-père **RABAH**, que Dieu prolonge sa vie.

A mes chères sœurs, et Vos encouragements et vôtres Amour qui m'a entourée toujours.

AHMED AMMAR MOHAMMED AMINE

Dédicace

Ce mémoire est le fruit des efforts fournis et des sacrifices consentis par plusieurs personnes que je ne pourrai oublier de remercier.

Je remercie premièrement le Dieu tout puissant qui ne cesse de me protéger, merci seigneur de m'accorder ta bénédiction à travers ma soutenance.

A ma chère mère

Aucun mot n'est assez fort pour te remercier de m'avoir donné la vie. Une vie que tu as su remplir d'amour, de joie, de fous rires mais aussi une vie qui m'a permise à mon tour de donner la vie et d'aimer une autre personne inconditionnellement. Merci maman.

A mon cher père

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

A Mes chères sœurs

Chaimaa, Hafsa Zineb et Marwa Merci pour vos soutiens moral, vos confiances, vos encouragements et vos conseils précieux, qui m'ont aidé dans les moments difficiles. Je vous souhaite le bonheur et la réussite dans vos vies.

A mes grands parents

Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour vos dévouements, vos compassions, vos patiences et vos amours. Que DIEU vous protège pour nous et vous procure de santé et du bonheur .Et A la mémoire de mon grand-père paternel, que DIEU garde leurs âmes dans son vaste paradis.

A mes oncles et tantes, à toute la famille

À travers ses lignes je ne peux pas vous décrire tous mes sentiments d'amour, le seul mot que je peux dire est merci, vraiment merci beaucoup à toute personne qui a contribué à la réalisation de ce mémoire. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure de santé et du bonheur.

ALIOUI SOUMIA

Remerciement

Je remercie Dieu Tout-Puissant, qui m'a accordé la grâce de la raison et m'a guidé jusqu'à ce moment.

Celui qui ne remercie pas les gens ne remercie pas Dieu.

Nous adressons nos profondes reconnaissances et nos chaleureux Remerciements à notre encadreur **Mme. DALI SAHI MAJDA** pour les connaissances qu'elle n'a cessé de nous prodiguer, de la confiance qu'elle nous a témoignée et pour nous avoir guidés et orientés tout au long de notre projet.

Nos remerciements vont également au **professeur SARI LAMIA** D'avoir accepté de présider le jury. Ainsi qu'aux **Dr. BENMANSOUR MERIEM, Dr. BERADIA AMINA** et le **professeur BEBER WAFFA** De nous avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Nous souhaitons à exprimer notre sincère gratitude à tous les professeurs qui nous ont enseigné durant nos études à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Tlemcen.

Enfin, je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous ceux qui m'ont tendu la main et ont contribué à la réalisation de cette étude au mieux.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	06
TABLE DES FIGURES	08
LISTE DES ABREVIATIONS ET DES ACRONYMES	09
Partie 1 : Bibliographie sur les vaccins et la vaccination	10
1) Introduction	10
2) Définition	11
I Contexte historique de la vaccination	12
1.1. Le programme de vaccination en Algérie.....	14
II Principe de la vaccination tant au niveau individuel qu'au niveau de la population	14
2.1. Immunologie de la vaccination.....	16
2.1.1. Cellules présentatrices d'antigène (CPA)	17
2.1.1.1. Cellules dendritiques (CD)	17
2.1.1.2. Macrophages.....	18
2.1.2. Lymphocytes.....	18
2.1.2.1. Lymphocytes T.....	19
2.1.2.2. Lymphocytes B.....	20
2-2) Le mode d'action des vaccins.....	21
III Les différents types des vaccins	24
3. Classification des vaccins.....	25
i . Les vaccins préparés à partir d'organismes vivants ou atténués	25
ii . Les vaccins préparés à partir d'organismes tués ou inactive.....	26
iii . Les vaccins synthétiques : sous - unitaires ou conjugué.....	26
iv . Les vaccins antitoxiques.....	27
3.1. Révolution vaccinale (vaccin a ADN et a ARN)	27
3.1.1. Les Vaccin à ADN.....	27
3.1.2. Les Vaccin à ARN.....	28

3.1.2.1. Mode d'action des vaccins à ARNm.....	29
3.2. Autres types de vaccins	30
IV Les étapes impliquées dans le développement et la production d'un vaccin.	31
4.1. Les composants d'un vaccin.....	31
4.2. La fabrication des vaccins.....	32
4.2.1. La fabrication biologique.....	32
4.2.2. La fabrication pharmaceutique.....	36
Partie 2 : la présentation de la BMC (Business Model Canevas)	38
Conclusion	45
Les références	46
Résumé	49

TABLE DES FIGURES :

Figure1 : <i>Histoire des découvertes et des grands de la vaccination.</i>	12
Figure2 : <i>Quand une communauté est vaccinée tout le monde est protégé.</i>	15
Figure3 : <i>Le principe de la vaccination - comment ça marche ?</i>	16
Figure4 : <i>Vaccination préventive, comment ça marche ?</i>	22
Figure5 : <i>a) l'activation les lymphocytes B Independent des lymphocytes T. b) l'activation les lymphocytes B dépendent des lymphocytes T.</i>	24
Figure6 : <i>Structure schématique de l'ARNm et de la coiffe</i>	30
Figure07 : <i>Les principales étapes de la production d'un vaccin</i>	33

Liste des abréviations:

ANSM	L'Agence nationale de sécurité du médicament
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
CD	Cellule dendritique
CMH	Complexe d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
HPV	Les vaccins contre le papillomavirus humain
Id	Intra dermique
Im	Intra musculaire
INPES	L'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
NK	Naturel killeuse
OMS	Organisation mondiale de la santé
PEV	Le programme élargi de vaccination
Sc	Sous cutane
TLR	Les toll-like receptors
VAC	Vaccination
VLP	Virus - like particles
BPF	Les bonnes pratiques de fabrication

Partie 1: Bibliographie sur les vaccins et la vaccination**1. Introduction**

La vaccination est un moyen simple, sûr et efficace de vous protéger des maladies dangereuses, avant d'être en contact avec ces affections. Elle utilise les défenses naturelles de l'organisme pour créer une résistance à des infections spécifiques et renforcer le système immunitaire.

Une nouvelle méthodologie de vaccination souvent appelée vaccination génétique ou vaccination à base d'acides nucléiques (ADN ou ARN) a connu un essor considérable ces cinq dernières années et a débouché sur des essais cliniques. Les acides nucléiques thérapeutiques, et notamment les approches anti sens, constituent une technologie récente, porteuse d'importants espoirs. On se propose dans cette démarche d'atteindre les objectifs suivants :

- La création de cette startup qui a pour objectif de participer à la mise en place d'une politique visant à développer les nanomédicaments : Les acides nucléiques thérapeutiques.
- La Conception et production d'amorces, qui servent de point de départ pour la synthèse d'une nouvelle chaîne d'acides nucléiques complémentaire. Les amorces sont utilisées pour fournir les instructions nécessaires à la production de la protéine virale spécifique ou d'un fragment de celle-ci.
- Ensuite, celui des oligonucléotides thérapeutiques : des ARN ou des ADN complémentaires de l'ARNm et qui permettent d'en moduler la fonction. Hautement spécifiques et relativement rapides à développer, les oligonucléotides anti sens (OAS) sont les acides nucléiques thérapeutiques les plus prometteurs contre les pathologies émergentes.

2) Définition

Les vaccins sont des médicaments immunologiques.

Une vaccination préventive, consiste à administrer à une personne en bonne santé, une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux (des préparations pharmaceutiques), ou bien certains de ses composants, ou encore du matériel génétique qui code pour un de ses composants (cas des nouveaux vaccins à ARNm, ou à vecteurs viraux), **L'objectif est de déclencher une réaction immunitaire suffisante pour protéger l'individu vacciné contre les formes sévères d'une maladie (et réduire ainsi son risque d'hospitalisation et la mortalité associées à l'infection), voire lui éviter une infection ultérieure.** La vaccination permet en effet de développer des cellules immunitaires « mémoires », capables de reconnaître immédiatement l'agent pathogène s'il venait à contaminer la personne par la suite. (1)



-Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

Un vaccin est « une préparation administrée pour provoquer l'immunité contre une maladie en stimulant la production d'anticorps. On trouve dans les vaccins des suspensions de micro-organismes inactivés ou atténués, ou des produits ou dérivés de micro-organismes. L'injection est la voie d'administration la plus courante, mais certains vaccins sont donnés par voie orale ou en pulvérisations nasales ». (2)

-L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

Décrit les vaccins comme étant « des médicaments immunologiques. Ils consistent en des solutions contenant des virus, bactéries, parasites, fragments de microbes ou substances toxiques. L'objectif est de stimuler les défenses immunitaires de l'organisme en injectant à faible dose ces corps étrangers, sans provoquer la maladie concernée par le vaccin ». (3)

I -1) Contexte historique de la vaccination

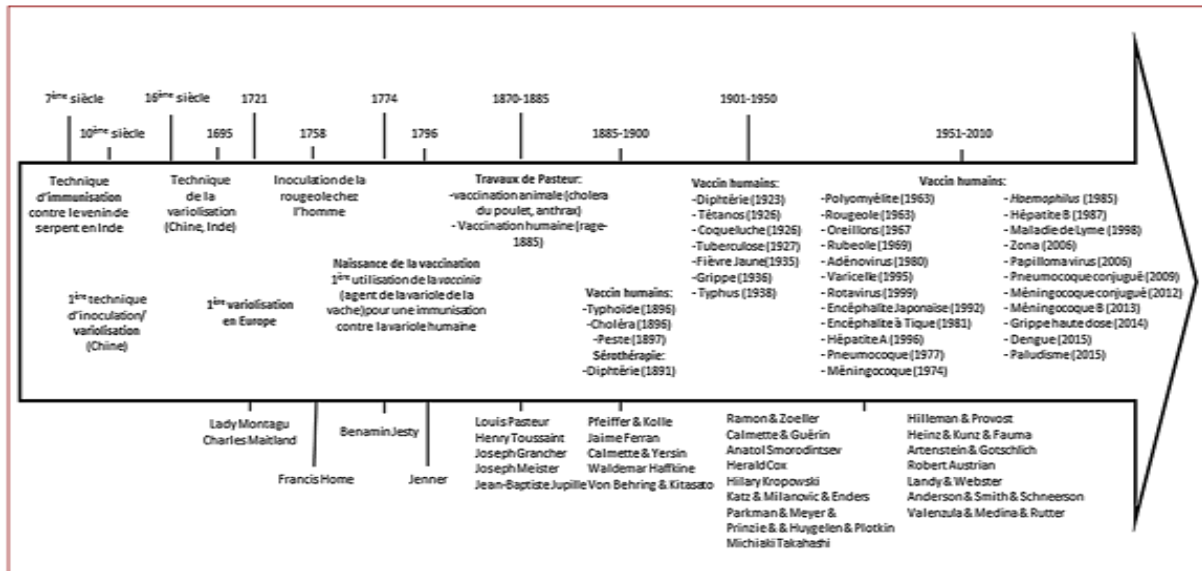


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.

Figure 1 : Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination. (4)

Les premiers principes de la vaccination remonteraient au VII^e siècle de notre ère où des bouddhistes indiens buvaient du venin de serpent dans le but de « s'immuniser » contre l'effet de cette toxine (Fig. 1). Les premières traces de varioloisation, mère de la vaccination, remonteraient au Xe siècle en Chine. Cependant, les origines précises restent inconnues. Les premiers écrits rapportant les méthodes de varioloisation en Chine datent du XVIII^e siècle. La varioloisation correspondant à injecter en sous-cutané du pus séché provenant de pustules de variole était régulièrement pratiquée au XVI^e siècle en Inde. L'avènement de la varioloisation en Europe est associé à Lady Mary Wortley Montagu qui, après son retour de Constantinople et le décès de son frère à cause de la variole, a introduit cette technique en Angleterre avec l'aide du Dr Charles Maitland qui réalisa une varioloisation sur sa fille en 1721. À la même date, en Amérique, Cotton Mather bravait les interdits et utilisait cette technique sur son propre fils en période d'épidémie de variole. En 1758, Francis Home, un médecin écossais, publiait ses résultats d'inoculation de la rougeole chez l'homme. En 1774, Benjamin Jesty, éleveur de bétail anglais, réalise la première « vaccination ». Il avait remarqué, comme d'autres éleveurs, que les laitiers semblaient protégés contre la variole après avoir contracté la

vaccin (variole de la vache), infection peu répandue en Angleterre. Ainsi, il inocula avec succès la vaccine à ses deux enfants et à sa femme.

Finalement, à la même période, **Edward Jenner**, un scientifique anglais, devant les mêmes constatations que Jesty, fit l'hypothèse d'une association possible entre la vaccine (cowpox) et la variole humaine (smallpox) (2 virus de la famille des orthopox virus) ; il pensa ainsi que la vaccine pourrait jouer le rôle d'un « **vaccin vivant atténué** » vis-à-vis de la variole. La vaccination venait de remplacer la variolisation après la publication **des résultats des travaux de Jenner en 1798**. Avec les travaux de nombreux scientifiques (Edward Ballard, Troja, Galbiati, Negri, Koch, Lanoix et Chambon), la vaccination continua sa rapide évolution.

Entre 1870 et 1885, avec les travaux de **Louis Pasteur** et de ses élèves, les principes modernes de la vaccination et les premiers vaccins voyaient le jour. **Pasteur mit ainsi au point les premiers vaccins vivants atténués** contre le choléra du poulet puis contre l'anthrax au cours de l'expérience publique de Pouilly-leFort. Enfin, en 1885, Joseph Grancher, élève de Pasteur, vaccina avec succès contre la rage deux enfants (Joseph Meister et Jean-Baptiste Pupille) selon un schéma établi par Pasteur (série de doses de virus rabique progressivement moins atténuées). La fin du XIXe siècle fut également une période riche pour la microbiologie (isolement des agents pathogènes responsables de diverses maladies infectieuses humaines [typhoïde, peste, choléra, diphtérie, tétanos]) et l'immunologie (notion d'immunité cellulaire, phagocytes, relation anticorps/antigène), ce qui permit d'enrichir la compréhension des principes de la vaccination. Au début du XXe siècle, plusieurs vaccins vivants atténués (rage, variole) et inactivés (typhoïde, choléra, peste) étaient utilisés ainsi que la sérothérapie antitétanique et antidiphtérique. Le XXe siècle a vu apparaître un grand nombre de vaccins différents (**Fig. 1**) au gré des avancées en immunologie et microbiologie. En effet, la composition des vaccins s'est enrichie à cette période avec les vaccins vivants atténués, à germes entiers inactivés, sous-unitaires (anatoxine, protéique, polysidique, polyside conjugué) et les vaccins recombinants, issus du génie génétique, sans oublier l'ajout d'adjuvants de l'immunité afin d'obtenir une réponse immunitaire efficace et durable. (5)

1-1) Le programme de vaccination en Algérie

A connu différentes phases au cours de son évolution depuis la mise en application du décret 69-88 du 17 juin 1969 rendant obligatoire la vaccination contre la tuberculose, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et recommandant la vaccination anti-rougeoleuse. Cette dernière a été rendue obligatoire en 1985. L'Arrêté du 14 janvier 1997 introduit la vaccination antipoliomyélitique orale à la naissance, une deuxième dose de DTP entre 11-13 ans et 16-18 ans, ainsi qu'un rappel DT tous les 10 ans après l'âge de 18 ans.

La vaccination contre l'hépatite B a été introduite en 2000 dans le calendrier de vaccination et a été effective à partir du 1er janvier 2003. Dans le cadre de la réduction de la morbidité et de la mortalité infantile ; l'introduction de nouveaux vaccins ayant fait leurs preuves demeure une nécessité.

II -Principe de la vaccination tant au niveau individuel qu'au niveau de la population :

Lorsqu'une personne est vaccinée, elle a plus de chances d'être protégée contre la maladie ciblée. Toutefois, il n'est pas possible de vacciner tout le monde. Les personnes atteintes d'affections préexistantes qui affaiblissent leur système immunitaire (comme le cancer ou le VIH) ou qui souffrent d'allergies graves à certains composants des vaccins peuvent ne pas être en mesure de recevoir certains vaccins. Ces personnes peuvent néanmoins être protégées si elles vivent parmi des personnes vaccinées.

Lorsqu'un grand nombre de personnes au sein d'une communauté sont vaccinées, l'agent pathogène circule difficilement car la plupart des personnes qu'il rencontre sont immunisées. Ainsi, plus le nombre de personnes vaccinées est élevé, moins il est probable que les personnes qui ne peuvent être protégées par les vaccins soient exposées aux agents pathogènes dangereux. C'est ce que l'on appelle l'immunité collective.

Ce point est particulièrement important pour les personnes qui non seulement ne peuvent pas être vaccinées, mais sont également plus sensibles aux maladies contre lesquelles un vaccin est administré. Aucun vaccin ne confère à lui seul une protection totale, et l'immunité collective ne confère pas une protection totale à ceux qui ne

peuvent pas être vaccinés en toute sécurité. Toutefois, grâce à l'immunité collective, ces personnes bénéficieront d'une protection considérable, grâce à la vaccination des personnes qui les entourent.

La vaccination permet non seulement de se protéger, mais aussi de protéger les membres de la communauté qui ne peuvent pas être vaccinés. (6)

Selon l'Organisation mondiale de la Santé L'OMS ; les vaccinations sauvent la vie de 2 millions de personnes chaque année dans le monde. Des campagnes de vaccination permettent de lutter contre la circulation d'un agent infectieux dans la population, à l'échelle régionale ou mondiale. Des campagnes internationales ont permis l'éradication de la variole, une baisse de 99 % des cas de poliomyélite depuis 1988, et de 73 % des cas de rougeole entre 2000 et 2018. (7)

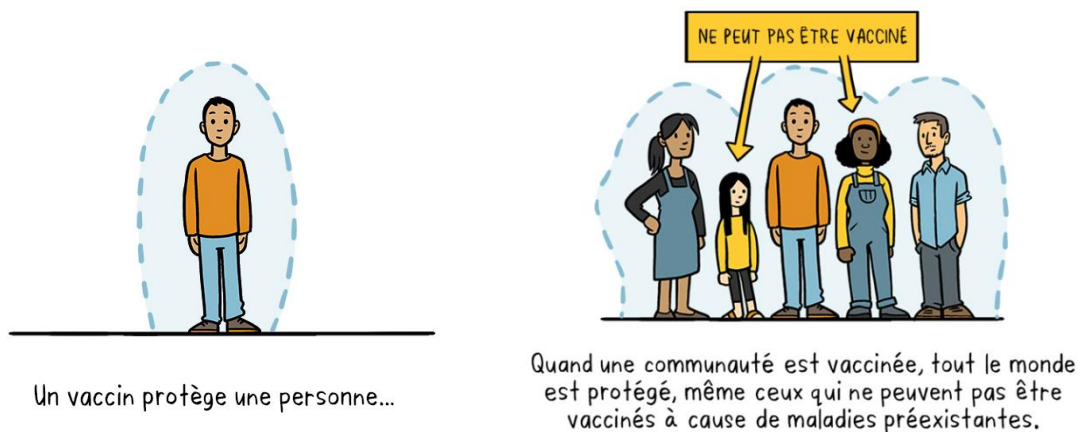


Figure2 : Quand une communauté est vaccinée tout le monde est protégé. (8)

La vaccination est **bénéfique sur le plan individuel** – en protégeant chaque personne vaccinée – et **sur le plan collectif** – en diminuant la propagation d'une maladie. Elle présente un **intérêt pour la santé publique**, en évitant des complications liées aux maladies contagieuses. (9)

2-1) Immunologie de la vaccination

Les vaccinations ont bénéficié, ces dernières années, des progrès récents fondamentaux de l'immunologie. Les mécanismes de l'immunité acquise après vaccination sont **analogues** à ceux que l'organisme utilise contre les affections (virales ou microbiennes...)

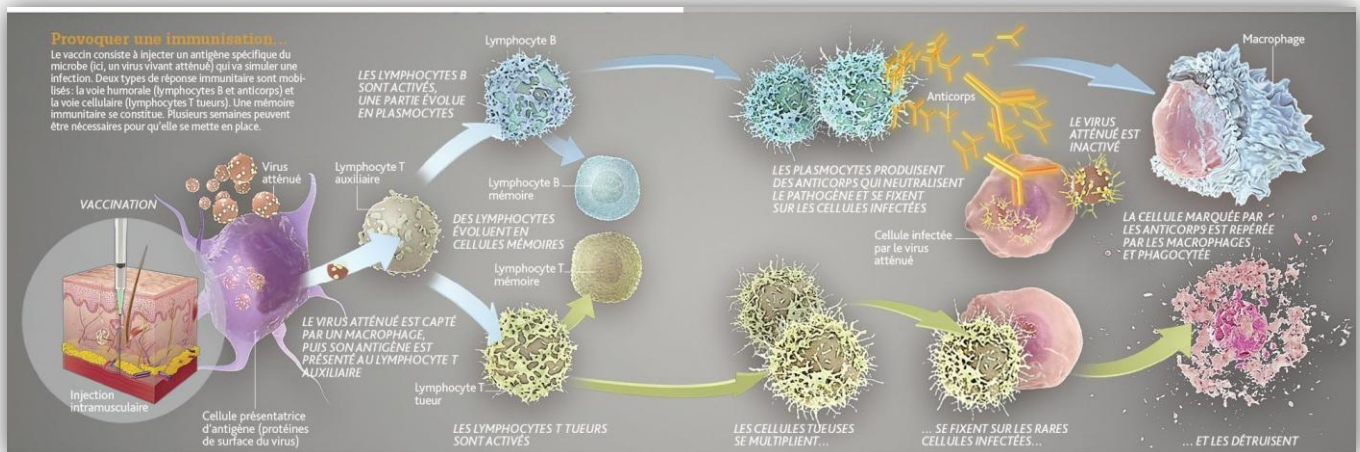


Figure3 : Le principe de la vaccination – comment ça marche ? (10)

La vaccination utilise une propriété remarquable du système immunitaire : la mémoire qui, après une vaccination réalisée dans l'enfance, permet d'enregistrer, de conserver et de réutiliser ces défenses immunitaires tout au long de la vie. La mémoire immunitaire induite par les vaccins est la même que la mémoire acquise lors d'une infection, conférant une protection de très longue durée contre des infections par le même agent pathogène, (11) Il permet ainsi d'induire une mémoire immunitaire qui nécessite plusieurs acteurs pour être mise en place. Les deux principaux compartiments sont l'immunité innée (immédiate) et l'immunité adaptative (retardée de trois à cinq jours), au sein desquelles de nombreux acteurs jouent un rôle important. La mise en œuvre de ces acteurs se fait de manière séquentielle et conjointe afin d'obtenir la réponse la plus efficace et adaptée à l'agent pathogène cible.

Enfin, l'interaction entre les acteurs de l'immunité innée et adaptative est primordiale et la sélection d'un certain nombre de cellules immunologiquement compétentes, aptes à organiser cette réponse, afin d'obtenir une mémoire immunitaire. (12)

Schématiquement, les types de cellules intervenant dans la réponse immunologique peuvent être classés en **deux catégories** principales : les cellules présentatrices d'antigène (**CPA**) (cellules dendritiques et les macrophages) et les lymphocytes (**B et T**).

2-1-1) Cellules présentatrices d'antigène (CPA)

Alors que le lymphocyte B reconnaît l'antigène sous forme native, ce dernier doit être apprêté pour être reconnu par le lymphocyte T. Cet apprêtement a lieu dans les cellules présentatrices d'antigène.

2-1-1-1) Cellules dendritiques (CD)

Les cellules dendritiques sont des cellules d'origine hématopoïétique qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle des réponses immunitaires. Leur fonction principale consiste à présenter l'antigène aux lymphocytes T, ce qui leur vaut le nom de « **cellules présentatrices d'antigène professionnelles** ». On distingue les cellules dendritiques immatures et les cellules dendritiques matures.

- **Cellules dendritiques immatures** ; Elles agissent comme de véritables sentinelles dans les tissus périphériques. Elles sont spécialisées dans la capture de l'antigène et sa dégradation en peptides antigéniques. Ceux - ci sont ensuite chargés sur les molécules du complexe d'histocompatibilité (CMH) de classe 1 (peptides endogènes ou exogènes à développement intracellulaire) ou de classe 2 (peptides exogènes ou endogènes provenant de protéines membranaires ou sécrétées). Ces cellules dendritiques immatures n'ont cependant pas la capacité de stimuler les cellules T de façon efficace.
- **Cellules dendritiques matures** ; Elles stimulent les lymphocytes T naïfs qui circulent au niveau des zones T des organes lymphoïdes, et initient la réponse immunitaire spécifique en leur présentant donc à leur surface l'antigène via le

complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II (CMH-II). Le peptide antigénique sera ainsi reconnu par les LTCD4.

Ces cellules jouent également un rôle dans la réponse innée. Par exemple, elles sont capables d'activer les cellules «naturel killeuse » (NK) en produisant d'IL-12.

2-1-1-2) Macrophages

Les macrophages issus de la lignée monocyttaire jouent une fonction importante dans le déclenchement ainsi que dans l'expression des réponses immunitaires innées et spécifiques « adaptative ».

Ils interviennent pratiquement à tous les niveaux de la réponse immunologique :

Leur rôle est majeur dans la dégradation de l'antigène « par la phagocytose » en peptides et sa présentation aux lymphocytes T.

Ils participent à la réponse Immunitaire grâce à la synthèse de nombreux produits de sécrétion qui sont des médiateurs biologiquement actifs sur les lymphocytes T.

Ils produisent en particulier certaines cytokines nécessaires à initiation de la réponse immune comme interleukine 1 (IL-1) qui active les cellules T, tandis que d'autres cytokines modulent la polarisation de la réponse immunitaire, par exemple IL-10, IL-12 ou le TGF - B.

Ils interviennent également comme modérateurs de la coopération entre les lymphocytes T et B.

À l'inverse, les macrophages reçoivent des informations des lymphocytes T toujours par l'intermédiaire des cytokines qui confèrent aux macrophages une activité cytolytique ou suppressive.

Enfin, les macrophages peuvent être cytotoxiques, capables de tuer spontanément certaines cellules cancéreuses.

2-1-2) Lymphocytes

Les lymphocytes représentent le composant spécifique cellulaire du système immunitaire. Cette spécificité leur est conférée par l'existence de récepteurs spécifiques de l'antigène sur leur surface membranaire.

On en distingue deux catégories principales : les lymphocytes issus de cellules souches originaires de la moelle osseuse mais dont la maturation dépend du thymus (**lymphocytes T**) et les lymphocytes qui se différencient en dehors du thymus, dans la moelle osseuse chez l'homme (**lymphocytes B**). En fonction de leur durée de vie, deux sous - types de lymphocytes peuvent être individualisés : ceux ayant une courte durée de vie, en moyenne quatre à cinq jours, et ceux à durée de vie longue, dits **lymphocytes mémoires** qui jouent un rôle important dans les réponses anamnestiques, lors des rappels.

2-1-2-1) Lymphocytes T

Elles sont classiquement responsables de l'immunité à médiation cellulaire, qui est à l'origine des processus d'hypersensibilité retardée et de cytotoxicité. Ils ont également un rôle essentiel dans la régulation des réponses immunitaires, en coopération étroite avec les autres acteurs cellulaires principalement les lymphocytes B et interviennent de façon capitale au cours des réponses humorales. Les lymphocytes T possèdent sur leur surface membranaire un certain nombre de marqueurs dont le récepteur T_H l'antigène (ou TCR), leur permet d'agir par contacts cellulaires directs et par la sécrétion de cytokines.

Lors d'un contact avec l'antigène, il se produit une activation des lymphocytes T (via le TCR qui reconnaît le complexe CMH - peptide antigénique), et grâce à l'action de l'IL-2, elles subissent une transformation blastique (Un **blaste** est une cellule indifférenciée). et se divisent pour donner naissance à des cellules filles, responsables des réactions immunologiques dites cellulaires.

Au sein des lymphocytes T matures, on peut distinguer deux sous populations essentielles, par l'expression de deux récepteurs exclusifs : **CD4 ou CD8**

Schématiquement, les cellules **CD4** dites « **auxiliaires** » ont une fonction régulatrice d'amplification de réponses immunitaires, par leur capacité à produire de grandes quantités de diverses cytokines. En fonction du profil de cytokines produit, on les

subdivise en cellules **TH1** (T Helper de type 1, impliquées dans immunité cellulaire) ou **TH2** (T Helper de type 2 impliqués dans les réactions humorales) au stade ultime de leur différenciation.

Les cellules **CD8** produisent également des cytokines, mais en quantité moindre. Elles sont composées en grande majorité par les lymphocytes T **effecteurs ou cytotoxiques**. En fonction du profil de cytokine produit, on les distingue de la même façon que les lymphocytes TCD4 en cellules **TC1 et TC2**.

2-1-2-2) Lymphocytes B

Elles sont spécialisées dans la production **d'anticorps spécifiques** et assurent l'immunité humorale qui est à la base des réactions d'hypersensibilité immédiate (anaphylaxie, atopie), de phagocytose et cytolysse de certains micro-organismes en présence de complément, enfin du phénomène d'Arthus. Leur récepteur de reconnaissance pour l'antigène est constitué par une immunoglobuline complète exprimée à la membrane lymphocytaire (BCR).

Au contact de l'antigène, les cellules B quiescentes se différencient en plasmocytes qui sont hautement spécialisés dans la synthèse et l'excrétion des immunoglobulines ou anticorps.

Les lymphocytes sécrètent et libèrent, selon les cas et en fonction de l'environnement cytokinique les différents types d'immunoglobuline : IgM, IgG, IgA, IgD, IgE Les IgD et IgE ont une concentration plasmatique très faible à l'état normal.

La dualité du système lymphoïde et des réponses immunitaires n'exclut pas des interrelations étroites entre les deux systèmes : c'est la coopération cellulaire T - B, au niveau des zones T - dépendantes des organes lymphoïdes secondaires.

Une fois activés par l'antigène les lymphocytes T auxiliaires spécifiques vont être attirés par les lymphocytes B qui présentent aussi l'antigène spécifique. Leur interaction déclenche la production de diverses cytokines et l'expression de récepteurs de membranes spécialisés (par exemple, le ligand de CD40) à la surface de la cellule T auxiliaire. C'est l'activation des lymphocytes B. résultant de l'action conjointe des cytokines et des signaux transduits par les récepteurs membranaires spécialisés, qui

aboutit à leur prolifération et leur différenciation en cellules productrices d'anticorps (effet Helper TH2).

Chez l'homme, l'importance du rôle fonctionnel de la voie CD40 - CD40 ligand dans la coopération T - B est bien montrée par le déficit immunitaire en CD40 ligand qui entraîne le syndrome d'hyper-IgM avec chez ces patients, une fréquence accrue d'infections. Les taux élevés d'IgM sont vraisemblablement produits en réponse aux nombreuses infections. L'absence des autres isotypes d'immunoglobuline s'explique par un défaut du phénomène de commutation isotypique (ou Switch), qui ne peut avoir lieu sans cette voie d'activation.

Un rôle central est donné aux cellules T dans les phénomènes de régulation qui peuvent agir de façon positive en aidant les cellules B ou d'autres cellules T à se différencier en cellules effectrices [effet Helper ou auxiliaire) comme nous venons de le voir ou , de façon négative en inhibant cette différenciation , Cette fonction inhibitrice est le fait des cellules T régulatrices (ou suppressives) dont les mécanismes d'action font l'objet de nombreuses études actuellement.(13)

L'idée générale, est le principe actif du vaccin est capté par des cellules du système immunitaire dites « présentatrices d'antigène », directement sur le site d'injection. Ces cellules migrent ensuite vers le ganglion lymphatique le plus proche pour présenter les antigènes vaccinaux aux lymphocytes T CD4. Dans les heures qui suivent, ces derniers activent les lymphocytes T CD8 « tueurs » et les lymphocytes B producteurs d'anticorps spécifiques de l'agent infectieux ciblé par le vaccin. Des lymphocytes T et B mémoires ainsi que des anticorps spécifiques persistent ensuite plusieurs années dans l'organisme : ils protègent contre une éventuelle future infection par le pathogène ciblé. (14)

2-2) Le mode d'action des vaccins

Selon l'OMS : « La vaccination consiste à immuniser une personne contre une maladie infectieuse, généralement en lui administrant un vaccin. Les vaccins, qui stimulent le système immunitaire, prémunissent la personne d'une infection ou d'une maladie ».

Le système immunitaire assure la défense contre les infections, quatre fonctions principales lui sont associées :

- La reconnaissance immunologique, qui correspond à la détection de l'infection.
- La possibilité de contenir l'infection.
- Un rétrocontrôle de la réponse immunitaire qui permet une régulation immunitaire.
- La protection contre un même agent infectieux déjà rencontré, soit la mémoire immunologique.

Un vaccin est constitué le plus souvent d'antigènes sous forme purifié. Ces molécules reconnues par l'organisme comme étrangères induisent une réponse immunitaire. (15)

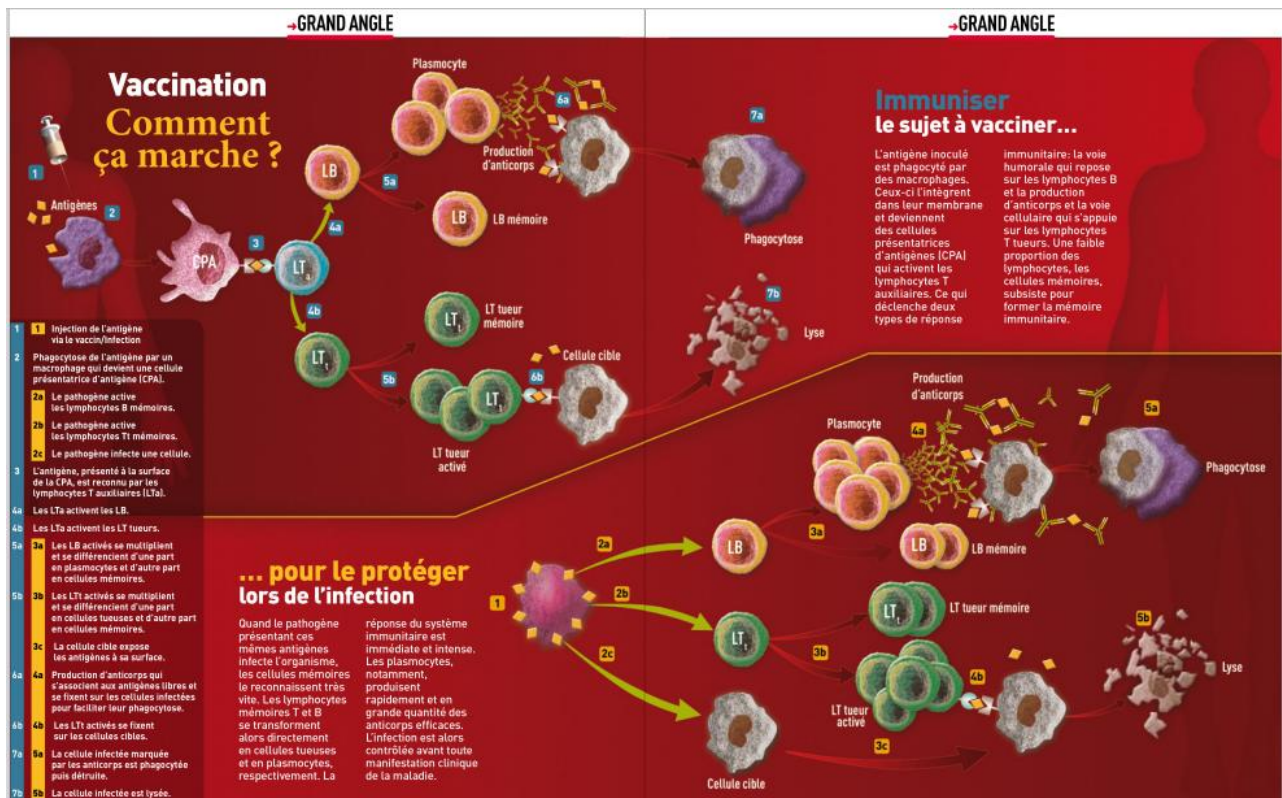


Figure 04: Vaccination préventive, comment ça marche ? (16)

Les vaccins, comme les infections naturelles, agissent en déclenchant une réponse immunitaire innée, qui à son tour active une réponse immunitaire adaptative spécifique à l'antigène. L'immunité innée est la première ligne de défense contre les agents pathogènes qui ont pénétré dans le corps. Il s'établit en quelques heures mais n'est pas spécifique d'un agent pathogène particulier et n'a pas de mémoire. L'immunité adaptative fournit une deuxième ligne de défense, généralement à un stade ultérieur de l'infection, caractérisée par un ensemble extraordinairement diversifié de lymphocytes

et d'anticorps capables de reconnaître et d'éliminer pratiquement tous les agents pathogènes connus.(17)

Il existe deux types de réponses : la réponse primaire, suivant la première injection et la réponse secondaire induite par la seconde injection, le rappel qui a lieu plus d'un mois après la première injection. La réponse primaire, correspondant à la primo-vaccination, correspond à une chaîne complexe impliquant la coopération de tous les acteurs de l'immunité, innée et adaptative. Le début de la réponse vaccinale commence par la présentation de la préparation antigénique aux LTCD4 par les CPA. Ainsi, la formulation vaccinale va influencer cette première étape et donc la qualité de la réponse vaccinale (les vaccins à germes entiers seront plus facilement capturés et présentés). Les antigènes vaccinaux doivent reproduire au mieux le signal initial créé par le pathogène naturel. Le signal initial correspond à la détection « d'un signal de danger » ou pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), par un système de récepteurs, les patterns recognition receptors (PRR), exprimés à la surface des cellules de l'immunité innée. Ainsi, certains antigènes vaccinaux, interprétés comme PAMPs se lient ainsi aux CPA via des récepteurs de la famille des PRR, les toll-like receptors (TLR) et activent une cascade inflammatoire. Elle mène à la migration des CPA au ganglion de drainage, la synthèse de cytokines (dépendant de la nature de l'antigène) activant les autres cellules immunitaires et notamment les LTCD4 naïfs via la présentation du couple peptide antigénique-CMH-II. Les lymphocytes B, quant à eux, qui jouent également un rôle de CPA par ailleurs, vont s'activer au contact de l'antigène vaccinal ayant migré dans le ganglion. Ils vont se transformer en plasmocytes producteurs d'IgM de faible efficacité. En présence de LTCD4, les lymphocytes B vont être activés en plasmocytes producteurs d'IgG ou IgA de haute affinité et mémoires suite à une longue chaîne de modifications génétiques. Cela traduit l'importance de la stimulation des LTDCD4 et des CPA, notamment les cellules dendritiques et donc des adjuvants. (18)

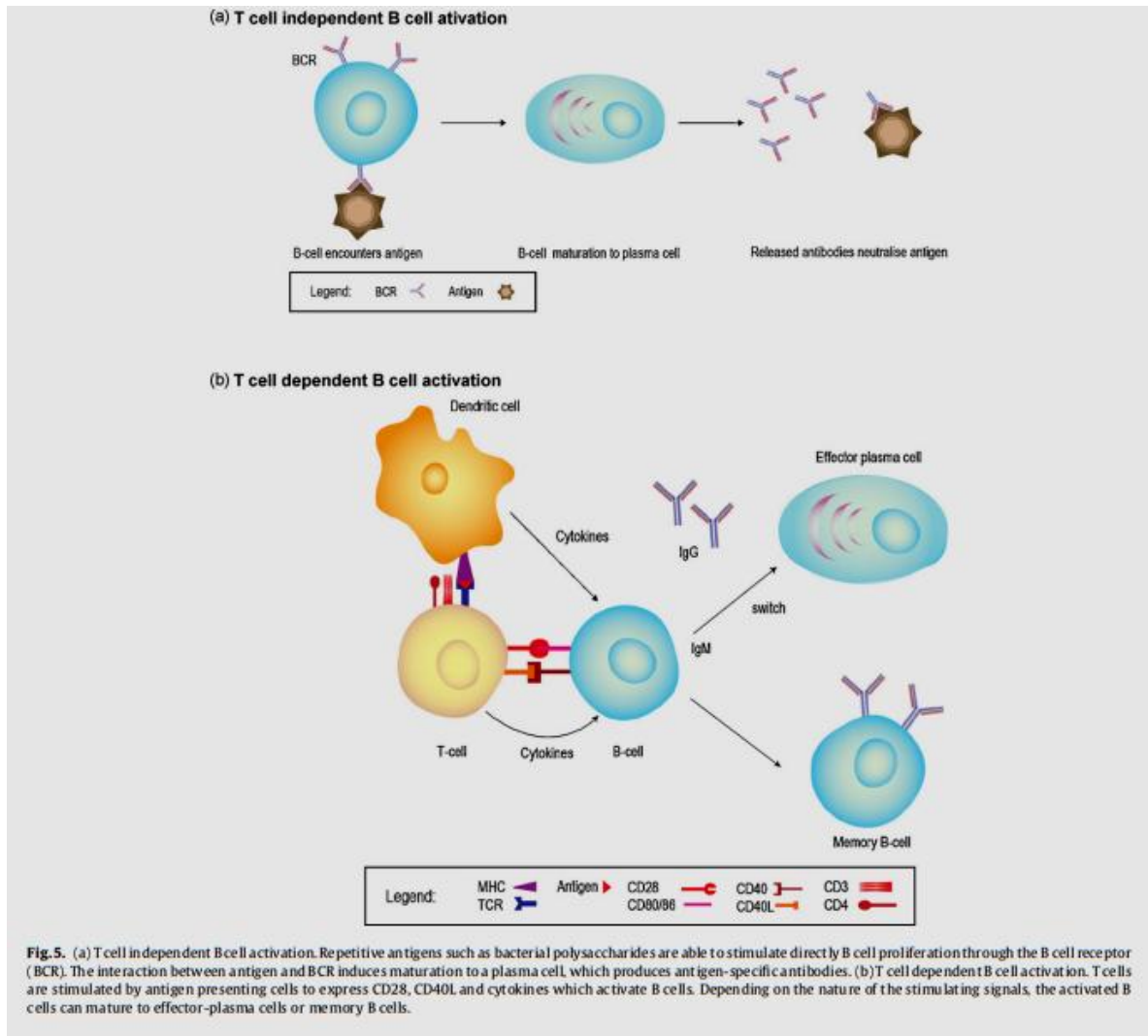


Figure 05: a) l'activation les lymphocytes B Independent des lymphocytes T.

b) l'activation les lymphocytes B dépendent des lymphocytes T. (19)

III Les différents types des vaccins

- On distingue 4 types de vaccins :
 - i) Les vaccins préparés à partir d'organismes vivants ou atténués
 - ii) Les vaccins préparés à partir d'organismes tués ou inactivés
 - iii) Les vaccins synthétiques : sous - unitaires ou conjugués
 - iv) Les vaccins antitoxiques

Les deux grandes classes de vaccins issues des découvertes de Jenner et Pasteur sont les vaccins vivants atténués et les vaccins inertes (germe entier ou sous-unitaires). De nouveaux vaccins sont élaborés par génie génétique (vaccins vivants ou vaccins sous-unitaires). **L'objectif de tout vaccin est d'induire une réponse immunitaire protectrice, spécifique d'un agent infectieux donné,** en produisant des anticorps et en induisant certains composants cellulaires. Un vaccin doit posséder trois grandes caractéristiques qui dépendent de la composition du vaccin en lui-même.

- Etre efficace : induire une mémoire immunitaire et une protection durable.
- Présenter une grande sécurité d'emploi.
- Etre facile à administrer en termes de modalité et de nombre d'administration. (20)

3) **Classification des vaccins :**

i) **Les vaccins préparés à partir d'organismes vivants ou atténués.**

Les vaccins vivants atténués contiennent des agents pathogènes vivants, qui sont soit atténués donc non virulents, soit inoffensifs chez l'hôte considéré, (par leur mise en culture dans des conditions particulières. Ces vaccins provoquent une infection avec peu ou pas de symptômes) car spécifiques d'un hôte différent (animal) donc hétérologues, mais conférant à l'hôte considéré une immunité croisée avec l'agent infectieux virulent. Le premier vaccin vivant utilisé a été le virus de la vaccine qu'Edward Jenner a introduit comme vaccin contre la variole, bien que la variolisation (inoculation de pus de patient présentant un cas bénin de variole) ait été utilisée depuis plus de 1000 ans.

Les vaccins vivants sont moins inoffensifs que les vaccins tués mais sont généralement les seuls à être efficaces dans les infections où les mécanismes de défense sont doubles (humoral et cellulaire) telles que la tuberculose ou la rougeole. Ces vaccins offrent une protection de longue durée après une ou deux injections. Leur immunogénicité, c'est-à-dire leur potentiel à provoquer une réponse immunitaire, est excellente, proche de celle du pathogène virulent. (21)

Néanmoins le risque infectieux de ces vaccins n'est pas nul. De ce fait, ils ne doivent pas être administrés à des personnes qui présentent un déficit immunitaire ou encore aux femmes enceintes, par ce que ces vaccins, se pose le problème de la stabilité de l'atténuation et du risque de survenue d'une réversion avec retour à la forme pathogène. C'est pour cette raison que le vaccin vivant contre la poliomyélite (vaccin Sabin) a été remplacé dans de nombreux pays par le vaccin inactivé Salk. Les vaccins vivants atténués sont bactériens (BCG) ou viraux (Polio , Rubéole , rougeole , oreillons , fièvre jaune , Varicelle).

ii) Les vaccins préparés à partir d'organismes tués ou inactivés

Sont à base d'éléments microbiens tués d'une manière physique(chaleur)ou chimique. Les vaccins tués sont bactériens (coqueluche, Choléra) ou viraux inactivés complets (grippe, polio injectable, rage, hépatite A) ou inactivés à fraction antigénique (Hépatite B), Ces vaccins ne présentent aucun risque infectieux, mais ils sont souvent responsables de réactions importantes (douleurs, rougeur et gonflement au point d'injection, fièvre, douleurs musculaires et articulaires).

iii) Les vaccins synthétiques : sous - unitaires ou conjugués

Ce sont des molécules immunogènes, généralement de nature protéique, provenant d'un agent infectieux et qui ont été identifiées pour de nombreux agents. Certains de ces vaccins sous - unitaires ont été produits et amplifiés par génie génétique après expression dans des systèmes cellulaires procaryotes ou eucaryotes. L'antigène doit être choisi minutieusement afin d'obtenir un bon effet immunogène. On distingue ainsi les vaccins qui consistent en une forme modifiée d'une toxine **qui a perdu sa toxicité** tout en restant immunogène : c'est le cas du vaccin antidiphtérique, antitétanique ou anticholérique. Le second type de vaccin sous - unitaire est à base de composants de la paroi cellulaire bactérienne, purifiés (Haemophilus, coqueluche, méningocoque, pneumocoque ...)

D'autres vaccins utilisent des antigènes purifiés comme celui de la grippe. Les vaccins sous - unitaires peuvent aussi consister en des protéines ou des polysaccharides dont l'immunogénicité est renforcée par conjugaison avec des protéines porteuses « carrier »

(c'est le cas du vaccin anti - Haemophilus influenzae) ou des adjuvants (émulsion huile / eau). Enfin, certains de ces vaccins sont des protéines antigéniques recombinantes purifiées. Obtenues en faisant exprimer un gène cloné dans un vecteur approprié.

iv) Les vaccins antitoxiques

Les vaccins utilisant un agent infectieux vivant recombinant ou Virus - like particules (VLP) : Ce type de vaccination se base sur le développement de pseudoparticule virale, sorte de virus dépourvu de son contenu génétique et qui, injecté dans l'organisme, va mimer la structure du virus sauvage. Cette stratégie a été utilisée pour développer les deux vaccins contre le papillomavirus humain (HPV) : il s'agit de Cervarix (GSK) et de Gardasil (Merck) . De même, elle a été tentée pour développer des vaccins anti - VIH, anti - Filovirus et anti grippe. (22)

3-1) Révolution vaccinale (vaccin a ADN et a ARN)

Les nouvelles approches pour l'immunisation active sont encore en cours de développement et commencent à voir le jour. On distingue ainsi **les vaccins à ADN** et **les vaccins à ARN**.

3-1-1) Les Vaccin à ADN

Quant aux **vaccins à ADN**, à base de gènes codant pour des peptides viraux. Ils transfectent les cellules hôtes après injection ce qui conduit à une réponse similaire à celle obtenue contre les virus vivants atténués. Après administration, les cellules des tissus captent l'ADN étranger et leur machinerie cellulaire va produire l'antigène qui va alors stimuler le système immunitaire. Pour augmenter leur efficacité de transfection, ces ADN sont couplés à des microparticules ou à des billes d'or. Les essais cliniques chez l'homme ne sont pas encourageants alors qu'au moins quatre vaccins vétérinaires utilisant ce principe ont été commercialisés, dont deux contre les infections virales. Chez l'homme, plusieurs vaccins à ADN anti-VIH ont été développés mais sans grande efficacité à ce jour. Mes L'introduction d'ADN dans la cellule hôte est délicate, car il doit atteindre le noyau cellulaire, en traversant deux membranes cellulaires, afin de faciliter

l'expression de l'antigène. De plus, **la livraison d'ADN étranger dans une cellule hôte comporte un risque d'intégration dans le génome de l'hôte**, ce qui pourrait entraîner des effets secondaires indésirables, **y compris l'oncogenèse**, selon le site d'intégration. (23)

3-1-2) Les Vaccin à ARN

Les vaccins à ARN messager (ARNm), dont les deux premiers ont été commercialisés fin 2020 pour lutter contre la Covid-19 (Pfizer ; Moderna), ont pour objectif de faire transitoirement produire une protéine de l'agent infectieux ciblé «un antigène » par des cellules de la personne vaccinée. Pour cela, on administre l'ARNm correspondant.

Dans le cas de la vaccination anti-Covid, il s'agit de l'ARNm codant pour la protéine Spike qui permet au virus SARS-CoV2 d'entrer dans nos cellules, Les cellules dans lesquelles l'ARNm pénètre (au site d'injection) fabriquent cette protéine et la « présentent » à leur surface, Le système immunitaire la reconnaît comme si elle était portée par le virus lui-même et active les mécanismes de défense et la réponse mémoire, Suite à cela, les cellules qui ont reçu l'ARNm sont rapidement détruites, et l'ARNm vaccinal avec.

Ce mécanisme est donc très transitoire, Par rapport aux vaccins traditionnels, l'avantage de cette approche est la facilité de production d'un ARNm : pas besoin de cultiver des germes potentiellement dangereux et de purifier certains de leurs composants, deux processus complexes et coûteux nécessaires à la production des vaccins classiques. En outre, en plus de coder pour un antigène, les molécules d'ARN stimulent l'immunité innée : ainsi, il n'est pas nécessaire d'ajouter un adjuvant à la préparation vaccinale. (24)

Les vaccins à ARNm ont permis l'expression d'antigènes par les cellules hôtes et l'expression des protéines transmembranaires et de glycoprotéines virales avec un profil de glycosylation naturel.

Comparé aux vaccins à ADN, l'ARNm peut être plus facilement délivré dans la cellule, car il n'a besoin que d'atteindre le cytoplasme pour la traduction. Par conséquent et en raison de l'absence d'une transcriptase inverse qui pourrait copier l'ARNm dans l'ADN, il n'y a aucun risque d'intégration dans le génome de l'ADN hôte.

La production d'un vaccin à ARNm ne nécessite que les informations sur la séquence génétique, aujourd'hui souvent disponibles via des bases de données en ligne. De plus, seul un nombre limité d'antigènes sont exprimés et pendant une courte période de temps. Pendant longtemps, l'ARN a été perçu comme une molécule très instable pour être utilisée comme vecteur génétique. Cependant, la manipulation dans un environnement sans ARNase et la formulation des molécules d'ARNm permettent la production de vaccins à ARNm stables.

3-1-2-1) Mode d'action des vaccins à ARNm

Les vaccins à ARNm, cela est réalisé en délivrant la séquence antigénique dans les cellules du vacciné, afin qu'elles puissent exprimer la protéine codée et la présenter au système immunitaire. Les vaccins à ARNm présentent plusieurs avantages par rapport aux vaccins à protéines recombinantes et à particules virales entières : l'ARNs lui-même a un effet adjuvant, qui supprime le besoin d'un adjuvant supplémentaire .De plus, l'expression de l'antigène par les cellules hôtes facilite le repliement correct de l'antigène et permet l'incorporation des protéines transmembranaires présentées à la surface cellulaire dans leur conformation native.

Les antigènes viraux sont exprimés de manière similaire lors d'une infection virale. Comme d'autres vaccins, les vaccins à ARNm peuvent être administrés par différentes voies. Pour des raisons pratiques, la plupart des vaccins sont administrés par voie intramusculaire (i.m.), même si divers essais cliniques suggèrent que l'administration intradermique (i.d.) induit des réponses immunitaires plus fortes ou nécessite moins de vaccin pour induire la même réponse par rapport à l'i.m. ou s.c. immunisations (sous-cutanées).

On pense que davantage de cellules présentatrices d'antigènes (APC) professionnelles, telles que les cellules dendritiques (CD), résident dans la peau et induisent ainsi une réponse immunitaire plus forte. Les APC absorbent la cargaison d'ARNm, qui stimule la signalisation immunitaire innée et en réponse, les cellules migrent vers le ganglion lymphatique drainant. Là, les APC présentent l'antigène aux cellules B et T et activent la réponse immunitaire adaptative. (25)

Ces vaccins présentent néanmoins des inconvénients. Les ARNm sont des molécules particulièrement fragiles : pour éviter leur dégradation, ils doivent être conservés à

température ultra basse. **Les chercheurs travaillent actuellement sur de nouveaux modes de conservation moins contraignants, par exemple avec la lyophilisation.** Par ailleurs, ces molécules sont incapables de franchir la membrane des cellules pour y être traduites en protéine. Pour faciliter leur internalisation dans les cellules, les ARNm doivent donc « transportés » par des particules lipidiques. (26)

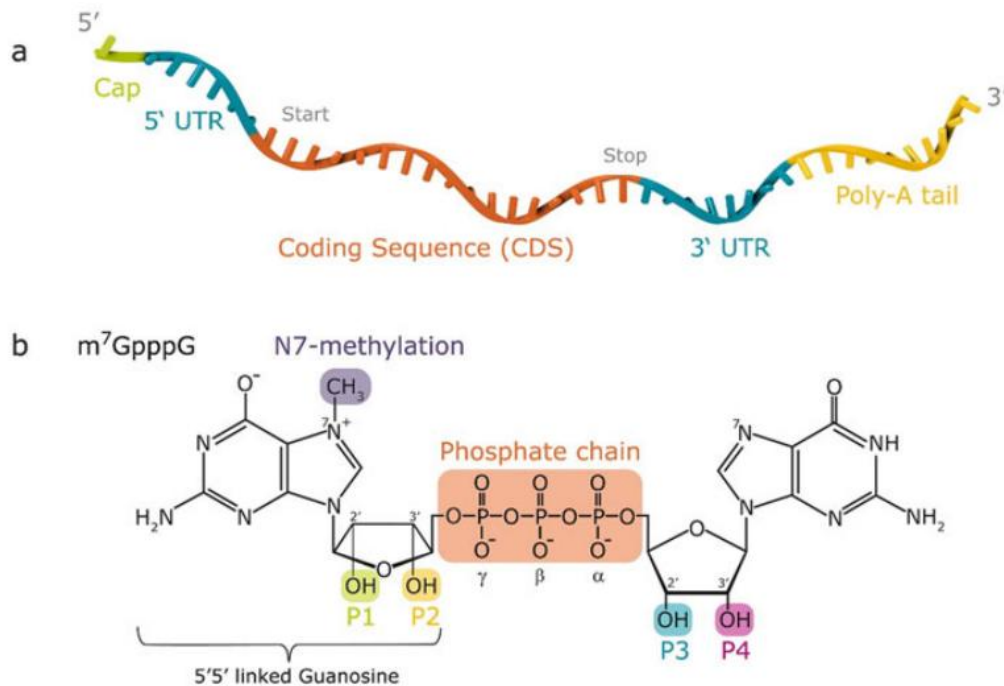


Figure 06: Structure schématique de l'ARNm et de la coiffe utilisée comme un vaccin. (27)

3-2) Autres types de vaccins :

Les vaccins chimériques : Dans cette technique vaccinale, des gènes du microorganisme contre lequel on veut induire une réponse immunitaire sont insérés dans le génome d'une souche vaccinale efficace, déjà utilisée en routine. C'est l'approche qui a été employée pour développer le vaccin contre la dengue, à partir du cœur du vaccin contre la fièvre jaune.

Les vaccins vectorisés : Leur conception passe par l'introduction du matériel génétique de l'agent infectieux ciblé dans des vecteurs viraux, c'est-à-dire dans des virus

sans danger pour l'humain, mais capables d'infecter nos cellules pour y délivrer leur contenu (le plus souvent des adénovirus). Ce système permet de faire exprimer des protéines virales par nos propres cellules, qui sont alors reconnues par le système immunitaire (un peu comme avec les vaccins à ARNm). Il existe actuellement des vaccins vectorisés contre la Covid-19 et contre Ébola. (28)

Vaccins génétiques : Ce type de vaccin utilise des vecteurs recombinants issus de virus peu ou non pathogènes pour l'homme ; ces vecteurs sont modifiés génétiquement afin d'y incorporer l'ADN ou l'ARN d'un autre virus. L'application a été étudiée pour les Poxvirus et les Adénovirus.

IV -Les étapes impliquées dans le développement et la production d'un vaccin

4-1) les composants d'un vaccin

Les vaccins contiennent de minuscules fragments de l'organisme à l'origine de la maladie ou les schémas de fabrication de ces minuscules fragments. Ils contiennent également d'autres composants qui garantissent l'innocuité et l'efficacité du vaccin.

Chaque composant d'un vaccin a une fonction précise, et chaque composant est testé au cours du processus de fabrication.

- **Antigène** ; Tous les vaccins contiennent un composant actif (l'antigène) qui déclenche une réponse immunitaire.
- **Les Conservateurs** ; empêchent la contamination du vaccin une fois le flacon ouvert, si celui-ci est destiné à la vaccination de plusieurs personnes. Le conservateur le plus couramment utilisé est le 2-phénoxyéthanol.
- **Les Stabilisateurs** ; empêchent les réactions chimiques de se produire à l'intérieur du vaccin et empêchent les composants du vaccin de se fixer sur le flacon de vaccin.
- **Les Surfactants** ; permettent le mélange homogène de tous les composants du vaccin. Ils empêchent la sédimentation et l'agglutination des éléments qui se trouvent sous la forme liquide.

- **Les Substances résiduelles** ; sont des quantités infimes de diverses substances utilisées lors de la fabrication ou de la production de vaccins qui ne sont pas des composants actifs du vaccin final, (des protéines d'œuf, des levures ou des antibiotiques).
- **Un Diluant** ; est un liquide utilisé pour diluer un vaccin à la concentration voulue juste avant son utilisation, (l'eau stérile).
- **Adjuvant** ; stimule la réponse immunitaire innée nécessaire à l'activation de la réponse spécifique dont dépend le succès de la vaccination (sels d'aluminium). (29)

4-2) La fabrication des vaccins

Les procédés de fabrication des vaccins sont complexes et ils peuvent prendre entre six à vingt-deux mois.

Deux grandes étapes de nature très différente sont à distinguer dans la fabrication d'un vaccin: **la fabrication biologique** (substance active l'antigène) et **la fabrication pharmaceutique**.

Chacune des étapes de fabrication est étroitement suivie avec des contrôles de qualité et de sécurité. (30)

La fabrication biologique comprend elle-même plusieurs étapes qui aboutissent à la production d'une unité, « **un lot** » d'antigène(s) vaccinal (aux) mélangé(s) dans certains cas avec un adjuvant pour constituer, « **un vrac** » de principe actif (Drug substance). Le principe actif sera ensuite formulé et réparti lors des étapes de fabrication pharmaceutiques en produit fini, « **le vaccin** » (Drug Product).

4-2-1) **La fabrication biologique**

Les matières premières sont des ressources critiques. Elles entrent dans la composition des lots de semence, des produits intermédiaires, des « antigènes vrac » (antibiotiques, sérum de veau fœtal. . .). Elles sont acquises dans le commerce auprès de fournisseurs sous contrats selon des spécifications techniques précises ou fabriquées directement par le producteur de vaccins.

Elles doivent être caractérisées, démontrées sans danger, efficaces, stables et produites en quantités compatibles avec un approvisionnement régulier de longue durée. Pour éviter des modifications inattendues de tolérance ou d'efficacité, tout changement dans la production des matières premières ou des matières premières utilisées est strictement encadré par les réglementations européennes et doit être déclaré.

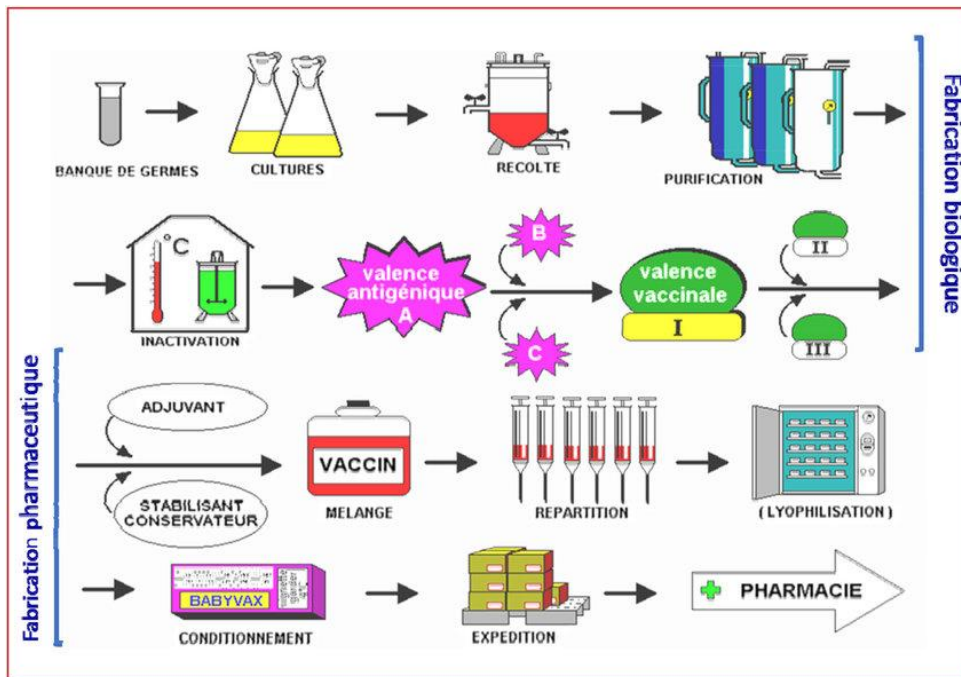


Figure07: Les principales étapes de la production d'un vaccin

4-2-1-1) Le système des lots de semence

Afin d'éviter des dérives génétiques que pourraient causer des cultures successives des microorganismes source d'antigènes, la production est basée sur un système dit « système de lots de semence bactérien ou viral et système de banques cellulaires ». Le système crée des cultures de microorganismes ou de cellules directement issus d'une semence ou d'une banque commune dont chaque étape (passage) est caractérisée et documentée (nombre de passages, absence de contaminant, absence de dérive génétique)

La première étape consiste à établir un lot de semence viral ou bactérien et/ou une banque cellulaire primaire (« master seed » ou « semence mère ») à partir d'une souche initiale de microorganismes ou de cellules caractérisée. L'objectif est de disposer d'une source génétiquement stable à long terme, indemne de toute contamination par des

agents adventices qui pourraient être présents soit dans l'isolat initial soit dans les milieux de culture utilisés dans la semence initiale.

La caractérisation et la certification des lignées cellulaires concernent leurs caractéristiques biologiques, leur tumorigénicité (si applicable), leur stabilité génétique, leur résistance à la congélation et décongélation et leur viabilité sur le long terme (plusieurs dizaines d'années).

Concrètement, la semence mère est une collection d'un nombre fini de récipients étanches (ampoules) contenant tous le même matériel (nombres de passages et caractérisation identiques), que cela soit une semence mère virale, cellulaire ou bactérienne. La quantité initiale d'une semence mère doit être suffisamment importante pour permettre la production de vaccin pendant plusieurs dizaines

4-2-1-2) La production des antigènes bactériens

Les cultures bactériennes ou de certaines cultures cellulaires, sont inoculés d'abord des petits récipients d'un volume d'une dizaine de litres puis de grandes cuves et enfin des fermenteurs, d'un volume allant de centaines à des milliers de litres. La phase de synthèse de l'antigène démarre habituellement à la fin de l'ultime phase de croissance des bactéries. Les paramètres de culture (temps, température, pression en oxygène, mousse, agitation, pH, aération, etc.) sont strictement contrôlés durant tout le cycle de production par des automates. La fraction antigénique est ensuite récoltée par filtration ou par centrifugation.

De nombreuses étapes d'extraction et/ou de purification succèdent au recueil de l'antigène brut présent dans le milieu de culture ou dans les bactéries, selon les vaccins. Des étapes de purification permettent d'obtenir des molécules conjuguées de poids moléculaire élevé dépourvues de résidus chimiques, de protéines et de polysaccharides libres.

4-2-1-3) La production des antigènes viraux

La production des antigènes viraux Parce que les virus ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule vivante, les progrès de la production des vaccins viraux sont étroitement associés à ceux de la culture des cellules.

La culture sur œuf embryonné, in ovo, a été une étape décisive dans la transition de la culture virale in vivo et in vitro. Initialement développée dans les années 1930 avec le

virus de la fièvre jaune, cultivé sur embryons de poulet, puis avec le virus grippal, cultivé sur membrane chorioallantoïde, la culture sur œuf embryonné est toujours largement utilisée, notamment pour la production de ces deux vaccins. Le premier vaccin hépatite B, à base d'antigène HBs, aura été le seul vaccin d'extraction plasmatique produit in vivo par l'homme infecté chronique par le pathogène.

4-2-1-4) La mise au point de lignées cellulaires

Les premières cultures virales étaient effectuées sur des cultures de cellules primaires ou de première explantation. Les cellules provenaient directement des tissus de l'animal étaient obtenues par broyage et trypsinisation pour leur dissociation.

La culture de cellules diploïdes humaines a été développée dans les années 1950 à partir de fibroblastes pulmonaires humains d'origine fœtale prélevés sur des produits d'avortement volontaires. Les lignées WI-38 et MRC-5 sont encore très utilisées pour la production des vaccins.

La culture de cellules secondaires prolonge la durée de vie des cellules et amplifie le matériel cellulaire disponible par repiquages et cultures successifs. Leur origine humaine rend aisée l'adaptation et la propagation des virus humains et leur nature fœtale, outre leur forte capacité de prolifération, limite le risque d'agents adventices. Ce sont des populations cellulaires bien caractérisées qui ont également l'avantage de pouvoir être congelées et décongelées.

Les lignées cellulaires continues, aneuploïdes, telles que les lignées Vero ou CHO, peuvent en revanche être répliquées de multiples fois sans devenir sénescence.

La cellule Vero, à pouvoir oncogène tout à fait négligeable, ne contient pas d'agents contaminants ni de virus endogènes et est sensible à un grand nombre de virus humains.

4-2-1-5) La récolte de l'antigène

Deux techniques de recueil de l'antigène sont utilisées selon la phase de la culture virale ou de la fermentation bactérienne dans laquelle se trouve l'antigène. Soit les cellules sont récoltées et le milieu éliminé par centrifugation aseptique, pour les antigènes inclus dans les corps microbiens, soit le milieu de culture est récolté et les cellules éliminées par centrifugation ou filtration aseptique. Les cellules peuvent être aussi conservées en bioréacteur pour certains antigènes solubles ou pour les virus non cytopathogènes ce qui permet, dans ce dernier cas, plusieurs récoltes.

4-2-1-6) La concentration de l'antigène

La concentration de l'antigène a deux objectifs : permettre de diminuer les volumes à traiter tout le long des étapes de purification et de commencer à purifier la fraction antigénique.

4-2-1-7) La purification de l'antigène

La purification consiste à séparer l'antigène des autres constituants présents dans l'extrait brut provenant soit des germes cultivés, soit des composés apportés dans les milieux de culture. L'antigène purifié est obtenu par étapes successives basées sur des propriétés physico-chimiques spécifiques des molécules d'antigène : leur taille (chromatographie, ultrafiltration, ultracentrifugation), leur charge électrique (chromatographie, électrofiltrations), leur densité (ultracentrifugation iso pycnique), leur hydrophile (extraction par des solvants, par chromatographie) et leur solubilité (fractionnement par précipitation).

4-2-1-8) L'inactivation de l'antigène

L'inactivation est l'étape qui vise à annihiler totalement le pouvoir pathogène d'un microorganisme ou d'une toxine tout en gardant ses propriétés immunogènes pour obtenir le principe actif (valence antigénique).

4-2-2) La fabrication pharmaceutique

L'antigène une fois sous forme de vrac, est ensuite transformé en produit fini par les étapes successives de la fabrication pharmaceutique.

4-2-2-1) La formulation et remplissage

Les trois étapes, formulation, remplissage et lyophilisation, sont les plus délicates concernant la stérilité de tout le procédé de fabrication. Cela est dû au fait que les vaccins sont des composés thermosensibles que l'on ne peut stériliser.

4-2-2-2) La lyophilisation

La lyophilisation, a permis d'obtenir une vaccine stable pendant plusieurs mois à 37°C, ce qui représentait un progrès décisif. La lyophilisation est la déshydratation d'une

solution gelée, sous vide, par une évaporation directe de la glace. Ce processus préserve la structure moléculaire des antigènes et des germes.

4-2-2-3) La stabilité de l'antigène

Les antigènes microbiens sont des macromolécules souvent instables en solution : leur potentiel immunogène tend à diminuer au fil du temps et peut souffrir des variations de leurs conditions de conservation. En raison des opérations de manutention, de transport et de stockage indispensables pour leur production et leur distribution, une formulation la plus stable possible est recherchée.

Le maintien d'une température basse, entre +2°C et +8°C, est requis pour tous les vaccins pour le stockage des en-cours de fabrication. D'autres mesures sont prises, en fonction de la nature de l'antigène : addition de formules ioniques stabilisantes, congélation (VPO), lyophilisation et obscurité.

Chaque année, des études de stabilité sont ensuite effectuées sur au moins un lot de vaccin produit. Les données de stabilité constituent une partie essentielle de la documentation pharmaceutique du dossier d'enregistrement.

4-2-2-4) Les contrôles

Le contrôle qualité, par des analyses de laboratoire, indispensables pour des produits biologiques à usage humain, est garant de la qualité des produits intermédiaires et du produit fini concernant la sécurité, l'activité, la pureté et la stabilité. Ces analyses témoignent de la reproductibilité effective du procédé de fabrication. Qualité et conformité des procédés de fabrication sont assurées par le suivi rigoureux et documenté des procédures de BPF. (31)



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية وزارة
التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد-تلمسان-

Business Model Canevas
نموذج العمل التجاري

Encadré

Le nom: **Dali Sahi**
Le prénom: **Majda**

l'étudiants

Ahmed Ammar Mohammed
Alioui Soumia

Code de projet: **SNV 87**

Nom du projet : **Conception et la production des amorces**

L'année universitaire:

2022/2023

1. Value proposition

La Conception et la production « des amorces », Une amorce est un court brin d'acide nucléique, généralement de l'ARN, qui sert de point de départ pour la synthèse d'une nouvelle chaîne d'acides nucléiques complémentaire. Dans le contexte des vaccins à acides nucléiques, les amorces sont utilisées pour fournir les instructions nécessaires à la production de la protéine virale spécifique ou d'un fragment de celle-ci.

Parmi les valeurs proposées, qui ajoutent beaucoup à notre entreprise, et nous différencient de nos concurrents, sont les suivantes

Utilise dans les différentes techniques de la biologie moléculaire comme (PCR, séquençage,..) et aussi notamment dans le cadre des vaccins.

Enrichir le marché algérien dans le cadre de la recherche et du développement dans le domaine des biotechnologies à bas coût.

- Pureté
- la facilité de manipulation
- obtiennent des résultats sûrs et rapides en utilisant des technologies moléculaires
- niveaux de risque et de coût minimaux
- Excellente qualité des produits, prix abordables et service client engagé
- Nous fournissons un service de livraison (notre produit) à nos précieux clients dès que possible.
- Pour faciliter le mode de paiement que nous avons choisi (virement bancaire)

2. Customer segments:

L'idée du projet a commencé à travers une étude qui a révélé que le marché algérien et le Maghreb arabe souffrent d'une grave pénurie dans la recherche et le développement en biotechnologie, avec une forte demande, des laboratoires de recherche et des universités des hôpitaux dans le cadre de la recherche, de sorte qu'ils dû recourir au marché extérieur.

Par conséquent, ces données indiquent qu'il est nécessaire de créer une start-up qui vise à fournir ce service "conception et production des amorces".

Pour les clients « des laboratoires de recherche et l'institut de pasteur, des universités et des hôpitaux dans le cadre de la recherche, ... ».

3. Customer Relationship:

Pas de clients, pas de business. C'est aussi simple que cela. Comme le dit Jeff Bezos : "Le plus important, c'est de se concentrer au maximum sur le client."

➤ Notre objectif ? Des clients super engagés et satisfaits, mais comment?

❶ la recommandation

L'opinion des gens sur notre entreprise compte énormément.

C'est pourquoi nous offrons cette fonctionnalité sur notre site Web

❷ La rétention client

Relation client + satisfaction client = rétention client

La rétention client, mais comment?

Nous leur proposons des offres avantageuses « **des packs** »

Exemple ; 5 000DA/carton

9 000DA/2 cartons

12 000 DA/ 3cartons

4. Channels

Nous pouvons atteindre nos clients de différentes manières et moyens tels que :

- Créer un site web pour afficher nos produits et communiquer avec nos clients.
- Créer une page Facebook pour toucher plus de nos clients, car elle est considérée comme une application facile à utiliser.
- Nous pouvons communiquer avec nos clients par e-mail car il s'agit d'une fonctionnalité plus professionnelle.
- Nous pouvons également communiquer avec eux par téléphone, afin d'être plus fiables.
- Ou ils peuvent visiter notre boutique directement (communication directe).

5. Key Partner:

1. Le fournisseur de matière 1ère « **(NCIMB)** »
2. **Honya Biotech** Le fournisseur des machines et des appareilles et des outille pour le travaille.
3. La Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique **(DGRSDT)**. (IL nous offre un marché du travail)
4. Partenariat avec la société **Yalidine** express pour livrer le produit au client
5. Le packaging **(Breksi)** ;(**Tramaplast**)
6. Possibilité de financement par **(ANADE) Agence Nationale d'appui au développement de l'entreprenariat.**

6. Key activités :

Une de nos principales activités est la ;

- ✓ **La production**
- ✓ **Packaging « l'emballage »**
- ✓ **Service de vente**
- ✓ **Service de livraison**

7. Key Resources:

- local
- La matière 1^{ere} « Les bactéries E. coli»
- Ordinateur + logiciel (CLCC)
- La machine « synthétiseur d'oligonucléotide »
- Les employés (2 biologiste, 2 administration)
- Les micropipettes « Pipette Multichanal (Size : 8 Channels 50-300ul) »
- La Centrifugeuse de Laboratoire avec Tubes 20mlx6
- 100 Pièces Embouts De Pipette
- Mini Vortex Mixer Puissant 3000RPM (Vitesse constante)
- Congélateur de laboratoire -30° a -10.

8. Cost structure :

- Local (louer) **40000 DA/mois**
- La matière 1^{ere} « Les bactéries E. coli » **8170 DA/packet.**
- Les réactifs (solution de lyse= **3 5000DA**, purifications **3 6000DA**,)
- Ordinateur (**disponible**) + logiciel (CLCC); *Thermo Fisher Scientific (disponible)*
- La machine « synthétiseur d'oligonucléotide » **à partir de 6750000 DA**
- Les employés (2 biologiste, 2 administration) **40000DA*4=160000DA/mois**
- Packaging **5DA/ampoule en verre a vise 1ml**
- 9 Les micropipettes **à partir de 2000DA*9=18000DA**
- La Centrifugeuse de Laboratoire avec Tubes 20mlx6 **à partir de 50000DA**
- 100 Pièces Embouts De Pipette **2500DA**
- Mini Vortex Mixer Puissant 3000RPM (Vitesse constante) **30000DA**
- Congélateur de laboratoire -30° a -10. **50000DA**
- Bureau + table **45000DA**
- Electricité+ l'eau **20000DA/3mois**
- La sérance **50000DA/1ans**

- Le programmeur de site web (**disponible**)
- Livraison **1000DA/commande**

Les charges complètes

6 945 500 DA + 2 530 000DA + 8 170 DA + 1 000 DA

Achète 1fois + les frais par 1ans + selon la productivité +selon le nombre de commande

9. Le chiffre d'affaire

- Le produit **5 000 DA/ carton « contient les 5 nucléotides (A, T, C, G, U) »**
- Les formations pour les étudiant **(10 000 a 60 000 DA)/nombre de jour**
- La publicité sur notre site web **(10 000 a 100 000 DA) selon la durée et le type de publicité (photo ; vidéo).**
 - **Le chiffre d'affaire par une année (5 075 000 DA)**

- Business Model Canevas**

Key Partners	Key Activities	Value Propositions	Customer Relationships	Customer Segments
<p>-Le fournisseur de matière 1^{ère} (NCIMB)</p> <p>- Le fournisseur des machines et des appareils (Honya biotech) .</p> <p>-(DGRSDT) IL nous offre un marché du travail.</p> <p>- packaging (Breksi), (Tramaplast)</p> <p>-(Validin) pour la livraison de produit.</p> <p>-possibilité de financement par (ANADE).</p>	<p>✓ -la production</p> <p>✓ -packaging</p> <p>✓ -service de vente</p> <p>✓ -service de livraison</p> <p>Key Resources</p> <p>-local.</p> <p>-la matière première « Les bactéries »</p> <p>-les employés (2+2).</p> <p>-La machine « synthétiseur d'oligonucléotide »</p> <p>-matériels de laboratoire (embouts, pipettes, paillasse, centrifugeuse, réfrigérateur, Vortex)</p> <p>-matériels bureautiques (pc, logiciel, mobilier).</p>	<p>la conception et la production des amorces.</p> <p>-Une amorce est un court brin d'acide nucléique, qui sert de point de départ pour la synthèse d'une nouvelle chaîne d'acides nucléiques complémentaire.</p> <p>- sont largement utilisés en recherche, en diagnostic moléculaire, en biotechnologie et aussi notamment dans le cadre des vaccins à acide nucléique.</p> <p>-enrichir le marché algérien dans le cadre de recherche et de développement en biotechnologie, à bas coût.</p> <p>-la pureté.</p> <p>-résultats sure.</p> <p>-niveau de risque et de coût minimaux.</p>	<p>-la recommandation : « l'opinion des gens sur notre entreprise».</p> <p>-la rétention du client par des packs. 5 000 DA/ carton 9 000 DA/2 carton 12 000 DA/3 carton</p> <p>Channels</p> <p>-créer un site web</p> <p>- par mail</p> <p>- par téléphone</p> <p>-créer une page facebook</p> <p>-par visite (communication directe).</p>	<p>✓ -les laboratoires de recherche.</p> <p>✓ -les universités.</p> <p>✓ -l'institut de pasteur.</p> <p>✓ -les hôpitaux dans le cadre de recherche.</p>
Cost Structure		Revenue Streams		
<p>Local (louer) 40 000 DA/mois</p> <p>La matière 1ere « Les bactéries E. coli » 8 170 DA/paquet.</p> <p>Ordinateur + logiciel (CLCC) (disponible)</p> <p>La machine « synthétiseur d'oligonucléotide » 6 750 000 DA</p> <p>Les employés (2 biologiste, 2 administration) 40 000/mois</p> <p>Packaging 5DA/ampoule en verre a vise 1ml</p> <p>9 Les micropipettes à partir de 2000DAx9= 18 000DA</p> <p>La Centrifugeuse de Laboratoire 50 000DA</p> <p>Embouts De Pipette 2 500DA/100 Pièces</p> <p>Mini Vortex 30 000DA</p> <p>Congélateur de laboratoire 50 000DA</p> <p>Bureau + table 45 000DA</p> <p>Electricité+ l'eau 20 000DA/3mois</p> <p>La sérance 50 000DA/1ans</p> <p>Livraison 1 000DA/commande</p> <p>6 945 500 DA + 2 530 000DA + 8 170 DA + 1 000 DA</p> <p><i>Achète 1fois + les frais par 1ans + selon la productivité +selon le nombre de commande</i></p>		<p>- Le produite 5 000 DA/ carton</p> <p>- Les formations pour les étudiant (10 000 a 60 000 DA)/nombre de jour</p> <p>- La publicité sur notre site web (10 000 a 10 000 DA) selon la durée et le type de publicité (photo ; vidéo)</p> <p>- <u>Le chiffre d'affaire pendant une année (5075000DA)</u></p>		

Conclusion

Conclusion :

Pour la production des amorces on a besoin « des bactéries » pour l'extraction de leur acide nucléique.

Il est possible d'extraire de l'ADN à partir des bactéries pour la production des amorces utilisées dans les vaccins à acides nucléiques.

Il existe plusieurs souches de bactéries. Mais nous avons choisi **E. coli** ou **Bacillus subtilis** en raison de sa disponibilité, de leur coût abordable et de leur facilité d'utilisation et de leur capacité à produire de grandes quantités d'ADN.

L'extraction des acides nucléiques à partir de bactéries E. coli réalisée en suivant les étapes suivantes :

- 1. Culture bactérienne**
- 2. Récolte des cellules bactériennes**
- 3. Lyse cellulaire**
- 4. Élimination des protéines**
- 5. Précipitation des acides nucléiques**
- 6. Lavage du précipité**
- 7. Réhydratation des acides nucléiques**

Une fois que l'ADN bactérien est extrait et purifié, il peut être utilisé pour la synthèse des amorces.

La synthèse d'amorces (d'ADN ou d'ARN) est généralement réalisée à l'aide d'une technique appelée **synthèse chimique des oligonucléotides** en laboratoire, en utilisant des **synthétiseurs d'oligonucléotides automatisés**, leur fonction généralement comme:

- 1. Sélection de la séquence :** est généralement entrée via un logiciel de contrôle.
- 2. Préparation du support solide :** en attachant le premier nucléotide (le plus proche de l'extrémité 5') de l'amorce à la surface du support.
- 3. Ajout séquentiel des nucléotides :** Le synthétiseur ajoute séquentiellement les nucléotides protégés nécessaires à la construction de l'oligonucléotide.
- 4. Déprotection :** le groupe protecteur temporaire est enlevé, permettant au nucléotide d'être lié au brin grandissant de l'oligonucléotide.
- 5. Rinçage et purification :** Une fois la synthèse terminée, l'oligonucléotide est purifié pour éliminer les impuretés.
- 6. Élution de l'oligonucléotide :** Une fois la synthèse terminée et l'oligonucléotide purifié, il est élué du support solide et recueilli sous forme **liquide**.

Références bibliographique

Les références

- 1) Vaccins et vaccinations · Inserm, La science pour la santé. (n.d.). Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
- 2) OMS | Vaccins [Internet]. WHO. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/vaccines/fr/>
- 3) Vaccins - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Produits-desante/Vaccins>
- 4) Canoui, E., & Launay, O. (2019b, January 1). Histoire et principes de la vaccination. *Revue Des Maladies Respiratoires*. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.015>
- 5) Canoui, E., & Launay, O. (2019b, January 1). Histoire et principes de la vaccination. *Revue Des Maladies Respiratoires*. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.015>
- 6) Comment les vaccins fonctionnent-ils ? (n.d.). <https://www.who.int/FR/EMERGENCIES/DISEASES/NOVEL-CORONAVIRUS-2019/COVID-19-VACCINES/HOW-DO-VACCINES-WORK>
- 7) Vaccins et vaccinations · Inserm, La science pour la santé. (n.d.-b). Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
- 8) Comment les vaccins fonctionnent-ils ? (n.d.-c). <https://www.who.int/FR/EMERGENCIES/DISEASES/NOVEL-CORONAVIRUS-2019/COVID-19-VACCINES/HOW-DO-VACCINES-WORK>
- 9) Vaccins et vaccinations · Inserm, La science pour la santé. (n.d.-c). Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
- 10) S&V, R., & S&V, R. (2016). Le principe de la vaccination – comment ça marche ? : provoquer une immunisation... *Science Et Vie*. <https://www.science-et-vie.com/article-magazine/le-principe-de-la-vaccination-comment-ca-marche-provoquer-une-immunisation>
- 11) adspn° 71 Les vaccinations.(n.d.).<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/adsp?clef=111>
- 12) Canoui, E., & Launay, O. (2019b, January 1). Histoire et principes de la vaccination. *Revue Des Maladies Respiratoires*. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.015>
- 13) Ajjan, N. (2009). *La vaccination: Manuel pratique de tous les vaccins*. Page 9.
- 14) Vaccins et vaccination. Inserm, La science pour la santé. (n.d.-d). Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>

Références bibliographique

- 15) Marc Noisette. *La vaccination et sa représentation auprès d'étudiants en pharmacie de l'Université de Lorraine. Sciences pharmaceutiques.* 2019. fihal-03297963
- 16) Vaccins et vaccination. Inserm, *La science pour la santé.* (n.d.-d). Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
- 17) Vetter, V., Denizer, G., Friedland, L. R., Krishnan, J., & Shapiro, M. (2018, February 17). Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Annals of Medicine.* <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1407035>
- 18) Canouï, E., & Launay, O. (2019, January 1). Histoire et principes de la vaccination. *Revue Des Maladies Respiratoires.* <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.015>
- 19) Moser, M., & Leo, O. (2010). Key concepts in immunology. *Vaccine*, 28, C2-C13. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.07.022>
- 20) Canouï, E., & Launay, O. (2019, January 1). Histoire et principes de la vaccination. *Revue Des Maladies Respiratoires.* <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.015>
- 21) Vaccins et vaccination. Inserm, *La science pour la santé.* (n.d.-d). Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
- 22) Gergen, J., & Petsch, B. (2021). mRNA-Based Vaccines and Mode of Action. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 1 30. https://doi.org/10.1007/82_2020_230
- 23) Vaccins et vaccinations · Inserm, *La science pour la santé.* (n.d.-e). Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
- 24) Gergen, J., & Petsch, B. (2021). mRNA-Based Vaccines and Mode of Action. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 1 30. https://doi.org/10.1007/82_2020_230
- 25) Vaccins et vaccinations · Inserm, *La science pour la santé.* (n.d.-e). Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
- 26) Gergen, J., & Petsch, B. (2021). mRNA-Based Vaccines and Mode of Action. In *Current Topics in Microbiology and Immunology* (pp. 1–30). Springer Science+Business Media. https://doi.org/10.1007/82_2020_230
- 27) Vaccins et vaccination. Inserm, *La science pour la santé.* (n.d.-e). Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>

Références bibliographique

- 28) Comment les vaccins sont-ils développés? (n.d.).
<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>
- 29) Marc Noisette. *La vaccination et sa représentation auprès d'étudiants en pharmacie de l'Université de Lorraine. Sciences pharmaceutiques. 2019. fhal-03297963f*
- 30)
- 31) Soubeyrand, B. (2018). *De la fabrication d'un vaccin à sa mise à disposition en pharmacie. Revue Des Maladies Respiratoires, 35(10), 1005–1019.*
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.07.003>

Résumé

La vaccination représente une des avancées majeures dans le domaine de la santé. Plus récemment sont apparus les vaccins protéiques et les vaccins utilisant des acides nucléiques (AND et ARN). Cependant l'émergence de nouveaux pathogènes, l'inefficacité des stratégies vaccinales actuelles pour protéger contre certaines infections, la nécessité de pouvoir développer rapidement et à bas coût de revient des vaccins nous insiste à développer une nouvelle stratégie vaccinale.

Les vaccins à acides nucléiques (ARN; ADN), sont une nouvelle approche prometteuse en matière de vaccination, pour déclencher une réponse immunitaire contre un agent pathogène spécifique.

Une amorce est un court brin d'acide nucléique, généralement de l'ARN, qui sert de point de départ pour la synthèse d'une nouvelle chaîne d'acides nucléiques complémentaire. Dans le contexte des vaccins à acides nucléiques, les amorces sont utilisées pour fournir les instructions nécessaires à la production de la protéine virale spécifique ou d'un fragment de celle-ci.

Le but de la création de cette startup naissante et de participer à la mise en place d'une politique visant à améliorer l'efficacité des vaccins actuellement disponibles et à enrichir les plateformes génériques potentiellement utilisables contre un grand nombre de pathogènes spécifiques de notre environnement.

Abstract

Vaccination represents one of the major advances in the field of health. More recently, protein vaccines and vaccines using nucleic acids (DNA and RNA) have appeared. However, the emergence of new pathogens, the inefficiency of current vaccine strategies to protect against certain infections, the need to be able to develop vaccines quickly and at low cost insists on developing a new vaccine strategy.

Nucleic acid (RNA; DNA) vaccines are a promising new approach in vaccination, to elicit an immune response against a specific pathogen.

A primer is a short strand of nucleic acid, usually RNA, which serves as a starting point for the synthesis of a new chain of complementary nucleic acids. In the context of nucleic acid vaccines, primers are used to provide the instructions needed to produce the specific viral protein or fragment thereof.

The purpose of the creation of this nascent startup and to participate in the implementation of a policy aimed at improving the effectiveness of currently available vaccines and enriching the generic platforms potentially usable against a large number of specific pathogens in our environment.

الملخص

يمثل التطعيم أحد أوجه التقدم الرئيسي في مجال الصحة. في الآونة الأخيرة، ظهرت لقاحات بروتينية و لقاحات باستخدام الأحماض النووية (DNA و RNA). ومع ذلك ، فإن ظهور مسببات الأمراض الجديدة ، وعدم كفاءة استراتيجيات اللقاح الحالية للحماية من عدوى معينة ، والحاجة إلى القدرة على تطوير لقاحات بسرعة وبتكلفة منخفضة ، يصر على تطوير إستراتيجية لقاح جديدة.

لقاحات الحمض النووي (DNA ، RNA) هي نهج جديد واعد في التطعيم، لاستنباط استجابة مناعية ضد مسببات الأمراض المحددة.

التمهيدي هو خيط قصير من الحمض النووي ، عادة ما يكون RNA ، والذي يعمل كنقطة انطلاق لتركييب سلسلة جديدة من الأحماض النووية التكميلية. في سياق لقاحات الحمض النووي، تستخدم البادئات لتوفير الإرشادات اللازمة لإنتاج البروتين الفيروسي المحدد أو جزء منه.

الغرض من إنشاء هذه الشركة الناشئة والمشاركة في تنفيذ سياسة تهدف إلى تحسين فعالية اللقاحات المتاحة حاليًا وإثراء المنصات العامة التي يمكن استخدامها ضد عدد كبير من مسببات الأمراض المحددة في بيئتنا.