



# Innovations en vaccinologie

Pr Odile Launay  
Hôpital Cochin, Paris

31ème Colloque CNPC  
*Toulouse, jeudi 22 juin 2023*

# Déclaration d'intérêts : 2019-2023

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Intervention ponctuelles :
  - Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer, AstraZénéca, Moderna
  - Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
  - Advisory Boards/DSMB : Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
  - Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur, AstraZénéca
- Intérêts indirects : aucun



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



# Histoire de la vaccination

SÉRIE « VACCINATIONS » COORDONNÉE PAR E. BLANCHARD ET A. BERGERON (GREPI)

## Histoire et principes de la vaccination



*History and principles of vaccination*

E. Canoui<sup>a,\*</sup>, O. Launay<sup>a,b</sup>

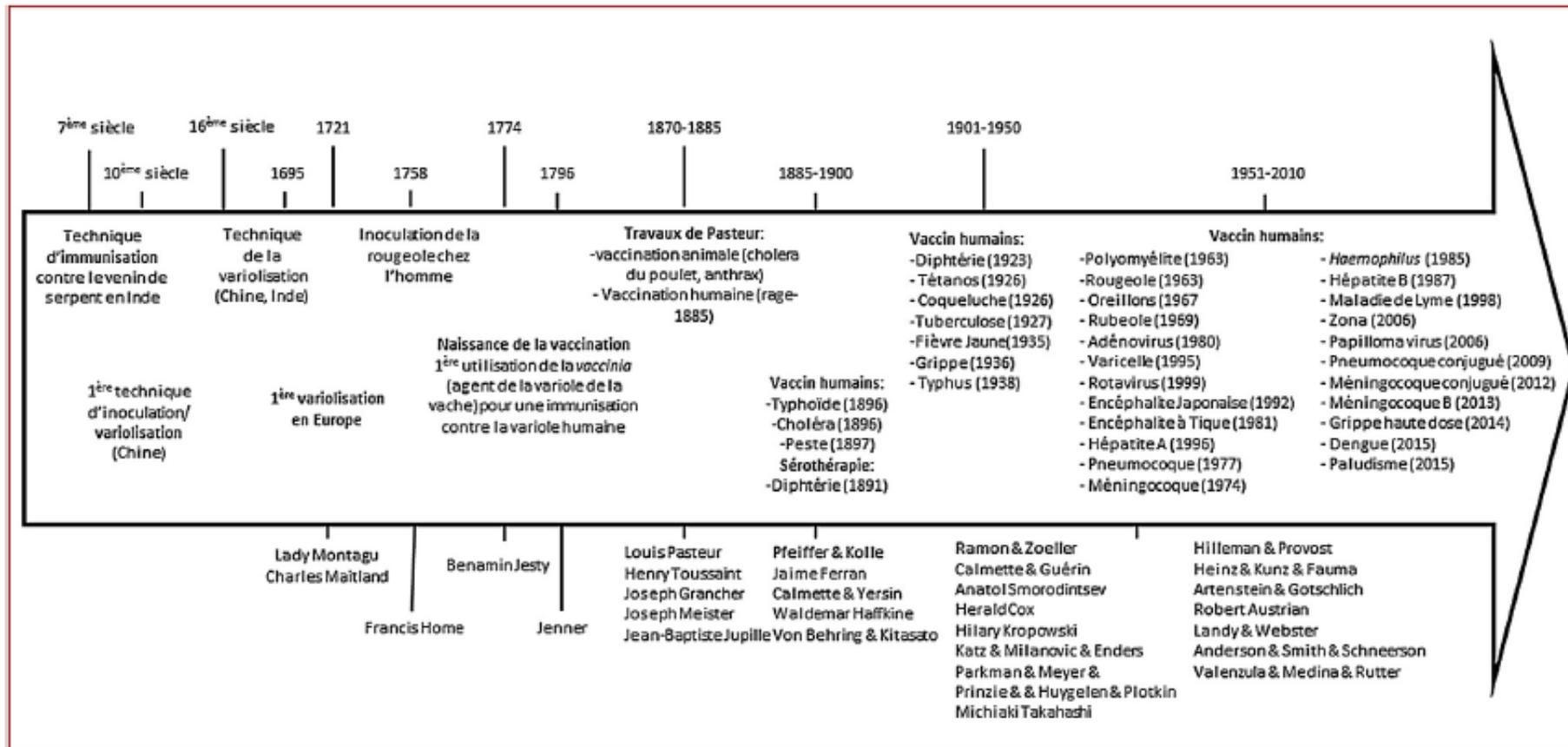


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.



# Histoire de la vaccination

SÉRIE « VACCINATIONS » COORDONNÉE PAR E. BLANCHARD ET A. BERGERON (GREPI)

## Histoire et principes de la vaccination

*History and principles of vaccination*

E. Canoui<sup>a,\*</sup>, O. Launay<sup>a,b</sup>

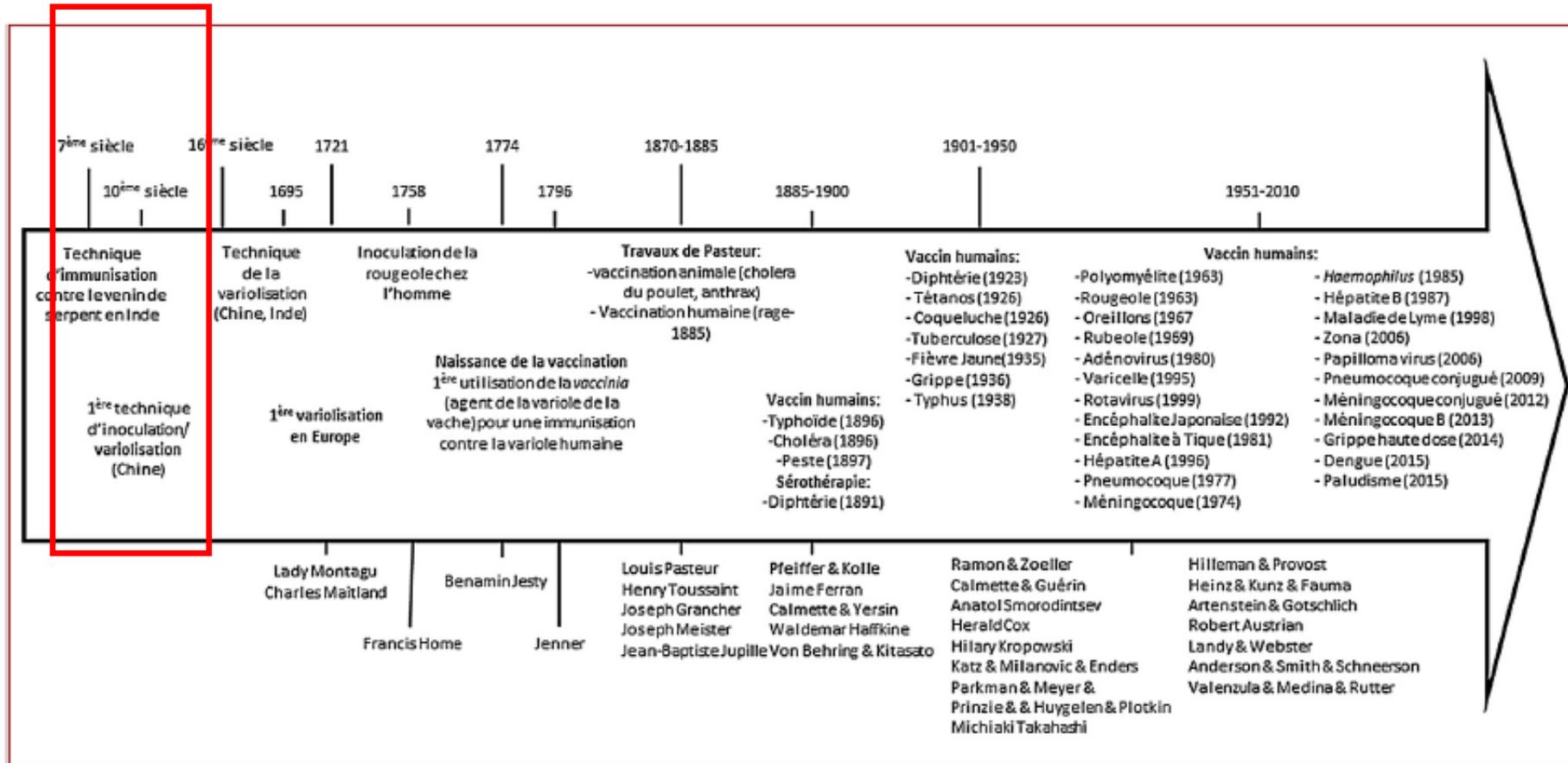


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



# Histoire de la vaccination

SÉRIE « VACCINATIONS » COORDONNÉE PAR E. BLANCHARD ET A. BERGERON (GREPI)

## Histoire et principes de la vaccination

*History and principles of vaccination*

E. Canoui<sup>a,\*</sup>, O. Launay<sup>a,b</sup>

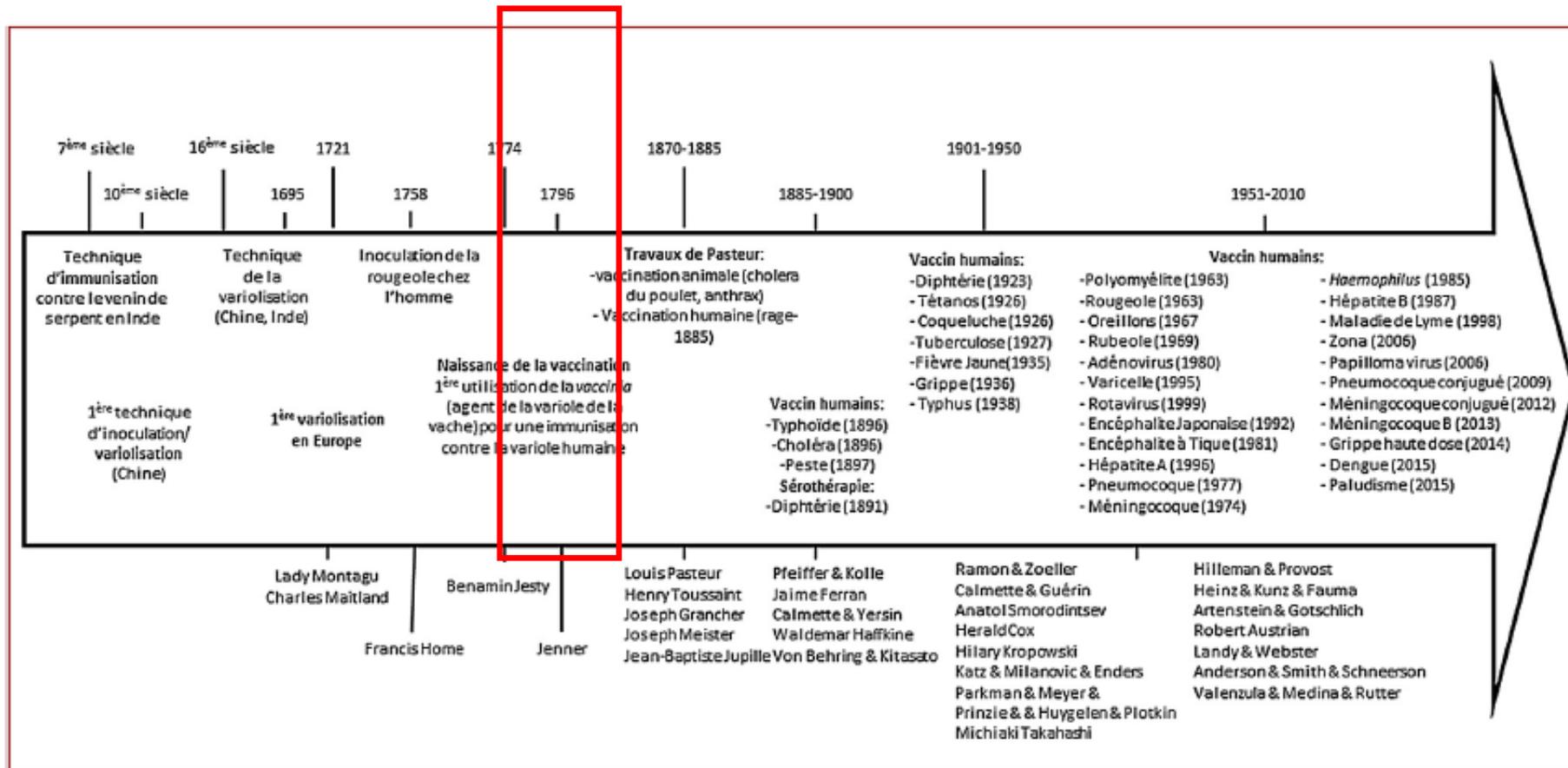


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.

# Vaccins - Historique

- Vaccin – du Latin « Vacca » – « Vache »
- 1789 : découverte du vaccin contre la variole
- **Edward JENNER**
  - observation : la vaccine protège contre la variole
  - démonstration expérimentale : l'administration de pulpe vaccinale à des enfants les protège contre une inoculation ultérieure de virus





# Histoire de la vaccination

SÉRIE « VACCINATIONS » COORDONNÉE PAR E. BLANCHARD ET A. BERGERON (GREPI)

## Histoire et principes de la vaccination

*History and principles of vaccination*

E. Canoui<sup>a,\*</sup>, O. Launay<sup>a,b</sup>

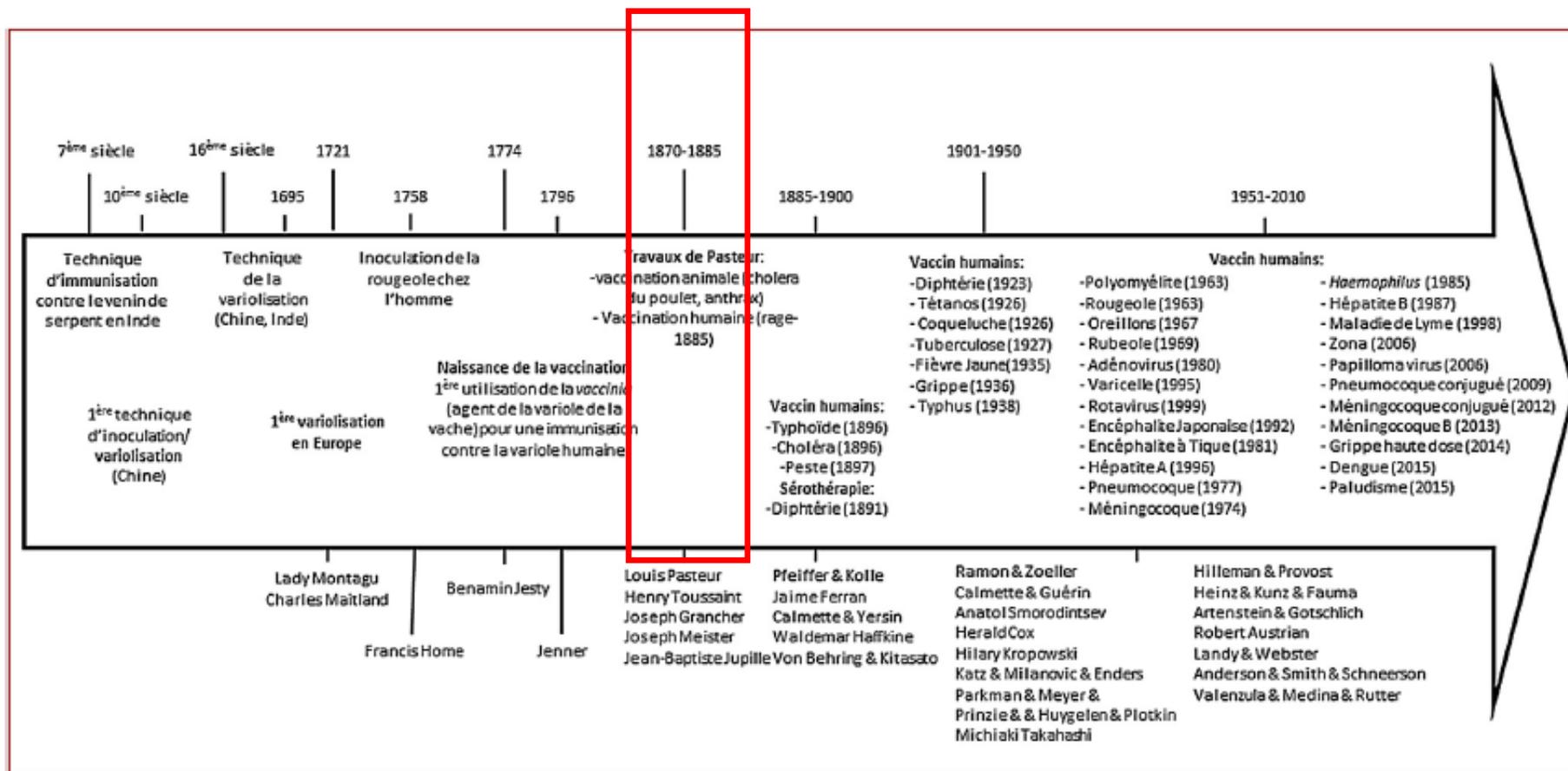
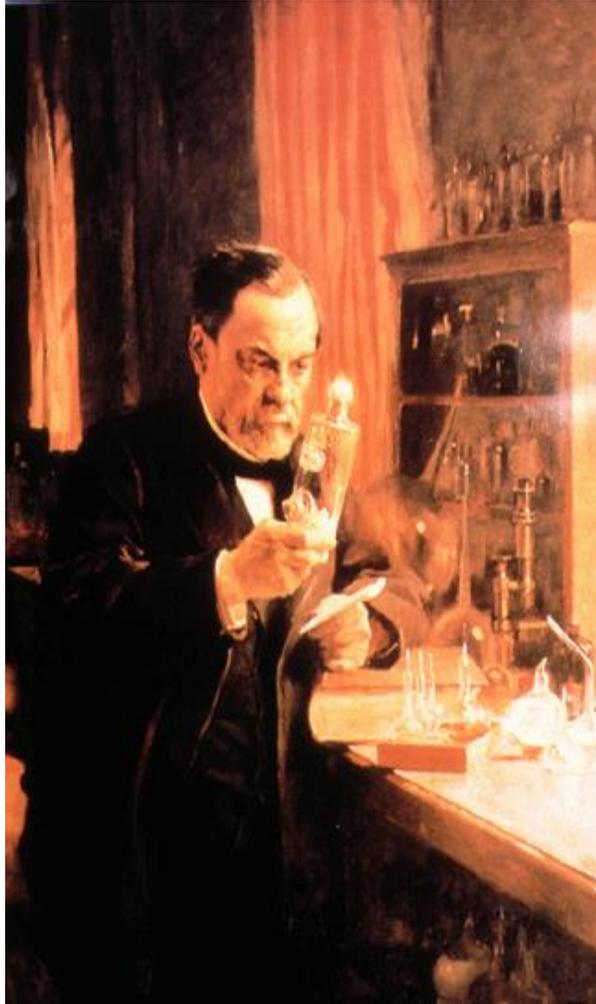


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.

# Fin du 19<sup>ème</sup> siècle



Louis PASTEUR

établit scientifiquement

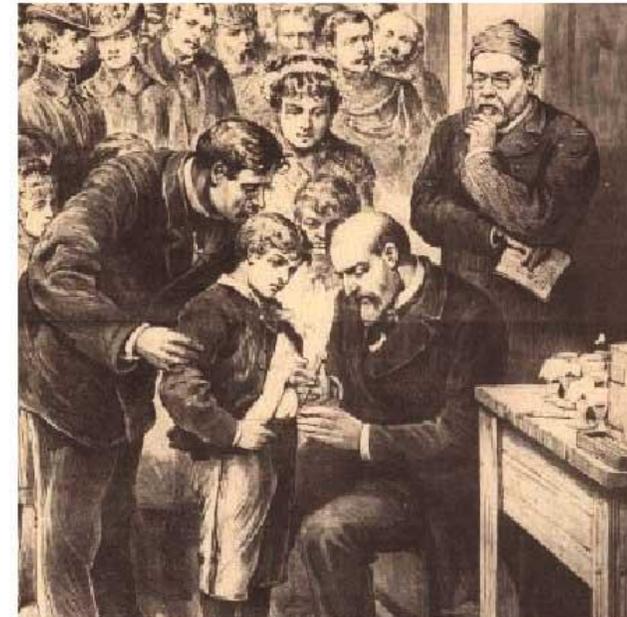
le principe général de la

vaccination

# Pasteur : principe général de la vaccination

- 1 dose de culture vieillie de *P. multocida* ne tue pas les poules (cholera de la poule)
- l'administration ultérieure d'une dose de culture fraîche, mortelle chez des poules témoins, ne tue pas les poules ayant reçu préalablement la préparation

□ application de ce principe à la rage  
= 1<sup>ère</sup> vaccination anti-rabique humaine  
administrée avec succès à l'enfant  
Joseph MEISTER le 6 juillet 1885





Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



# Histoire de la vaccination

SÉRIE « VACCINATIONS » COORDONNÉE PAR E. BLANCHARD ET A. BERGERON (GREPI)

## Histoire et principes de la vaccination



*History and principles of vaccination*

E. Canoui<sup>a,\*</sup>, O. Launay<sup>a,b</sup>

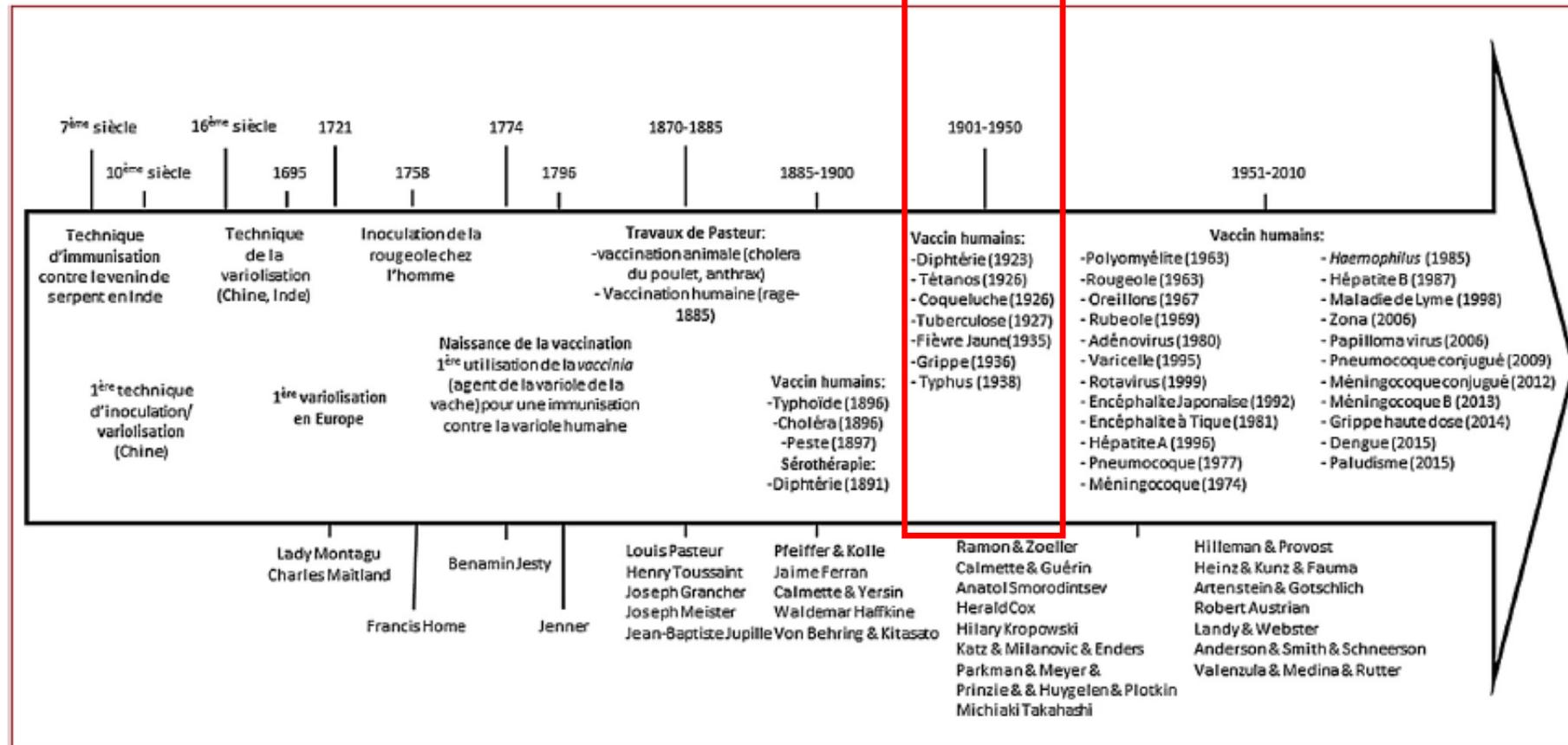


Figure 1. Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination.

# Gaston RAMON

Mise au point des **anatoxines**

- diphtériques (**1923**)
- tétaniques (**1926**)

par transformation des toxines sous l'effet du formol et de la chaleur

(travaux développés simultanément au Royaume Uni par A. GLENNY et B. HOPKINS)

## Atténuation par culture en série

- Calmette et Guérin : le **BCG (1927)**, préparé à partir d'un bacille de la tuberculose bovine
- Theiler : la souche 17D du virus de la **fièvre jaune** par passages sur cerveau de souris puis sur œuf embryonné de poule (**1936**)



# Atténuation par passage sur cultures cellulaires

- En **1948** : maîtrise des cultures cellulaires *in vitro*
- Possibilité de cultiver les virus en dehors d'un hôte vivant
- technique mise à profit pour la première fois par J. SALK pour préparer un vaccin (vaccin trivalent inactivé par le formaldéhyde contre la poliomyélite : **1954**) prix Albert-Lasker pour la recherche médicale clinique 1956

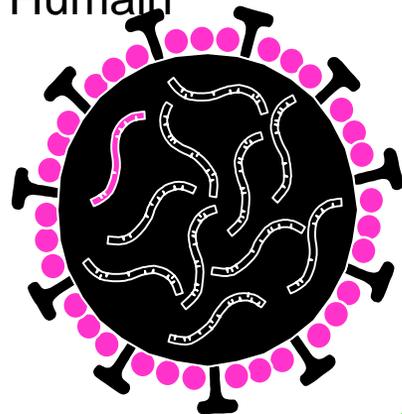
De nombreux vaccins seront ensuite préparés par atténuation du virus sur cultures cellulaires : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle

# Vaccins vivants atténués par réassortiment ou réarrangement

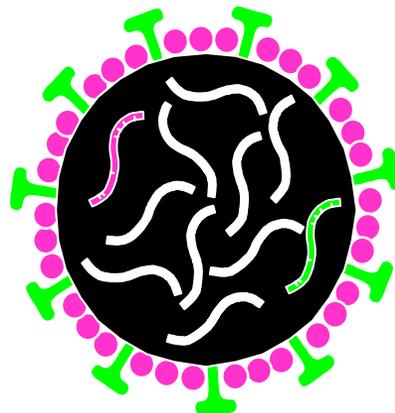
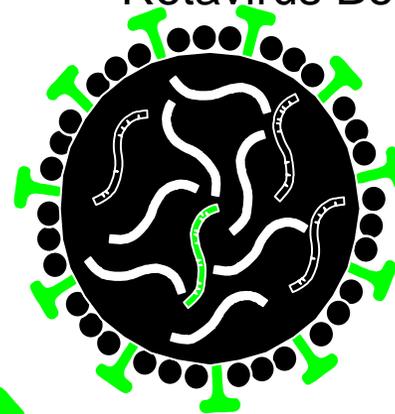
- Réassortiment génétique lors de co-infection en culture cellulaire entre :
  - le virus atténué
  - le virus sauvage apportant le(s) gène(s) codant pour les antigènes induisant une réponse immunitaire protectrice
- Application à des vaccins contre des virus à ARN segmenté  
ex: rotavirus, grippe

# Vaccin Viral Réassortant Rotavirus Rotateq

Rotavirus Humain



Rotavirus Bovin (WC3)



Réassortant Humain-Bovin

# Vaccins viraux vivants atténués thermosensibles

Virus capables de se multiplier à une température différente de 37C

- mutants thermosensibles adaptés au froid après passages successifs en culture cellulaire à basse température et répliation très réduite à 37C

Ex: vaccin contre la grippe

# Vaccin grippal vivant atténué

Pour chaque type de virus grippal inclus dans le vaccin (2 virus de sous type A, 2 virus de sous type B)

Virus vaccinal obtenu par **réassortiment**

- souche « mère » atténuée : réplication réduite à 37° et multiplication au niveau de la muqueuse nasale
- souche sauvage apportant les gènes codant pour HA et NA spécifiques de chaque virus de la recommandation annuelle

Administration par **voie intranasale**

- réponse immunitaire locale (muqueuse: IgAs et CTL)
- et systémique (Ac neutralisants anti-HA et anti-NA)

# Vaccins polysidiques

- **1970 : E.C. Gotschlich**

Capsule des bactéries constituée de sucres (polyosides)  
Meningocoques – Pneumo - *S. typhi* - *H. influenzae b*

- immunogènes à partir de 15 mois (anticorps protecteurs);
- pas de mémoire immunitaire

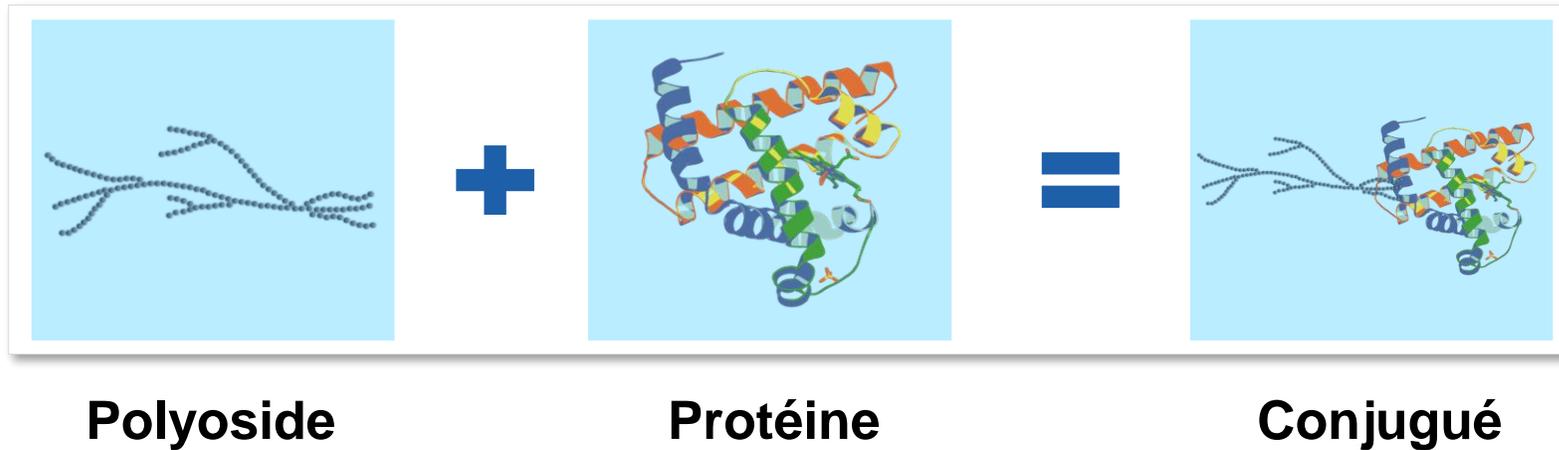
- **1980 : R. Schneerson et J. Robins**

Conjugaison des polyosides capsulaires à une protéine  
« porteuse »

- immunogènes dès les premières semaines de vie;  
effets rappel

# Principe d'un vaccin conjugué

- Le polysaccharide est lié chimiquement (“conjugué”) à une protéine transporteuse (anatoxine diphtérique, tétanique, toxine diphtérique modifiée CRM)



- La conjugaison d'un polysaccharide à une protéine de transport transforme la réponse immunitaire en une réponse dépendante des cellules T, ce qui permet de générer :
  - des anticorps de plus haute affinité,
  - une mémoire immunologique
  - et un effet rappel

# Vaccins sous-unités polysidiques conjugués

## Vaccins polysidiques conjugués:

- conjugaison du polyside capsulaire à une protéine porteuse permettant une réponse immunitaire TH2: immunogène chez l' enfant et réponse mémoire.

### - Applications actuelles:

- *Haemophilus influenzae de type b*

- méningocoque C et ACYW

- pneumocoque Prevenar 13 (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A ), prochainement arrivée de vaccins conjugués 15, 20 et 21 valences

### - Perspectives:

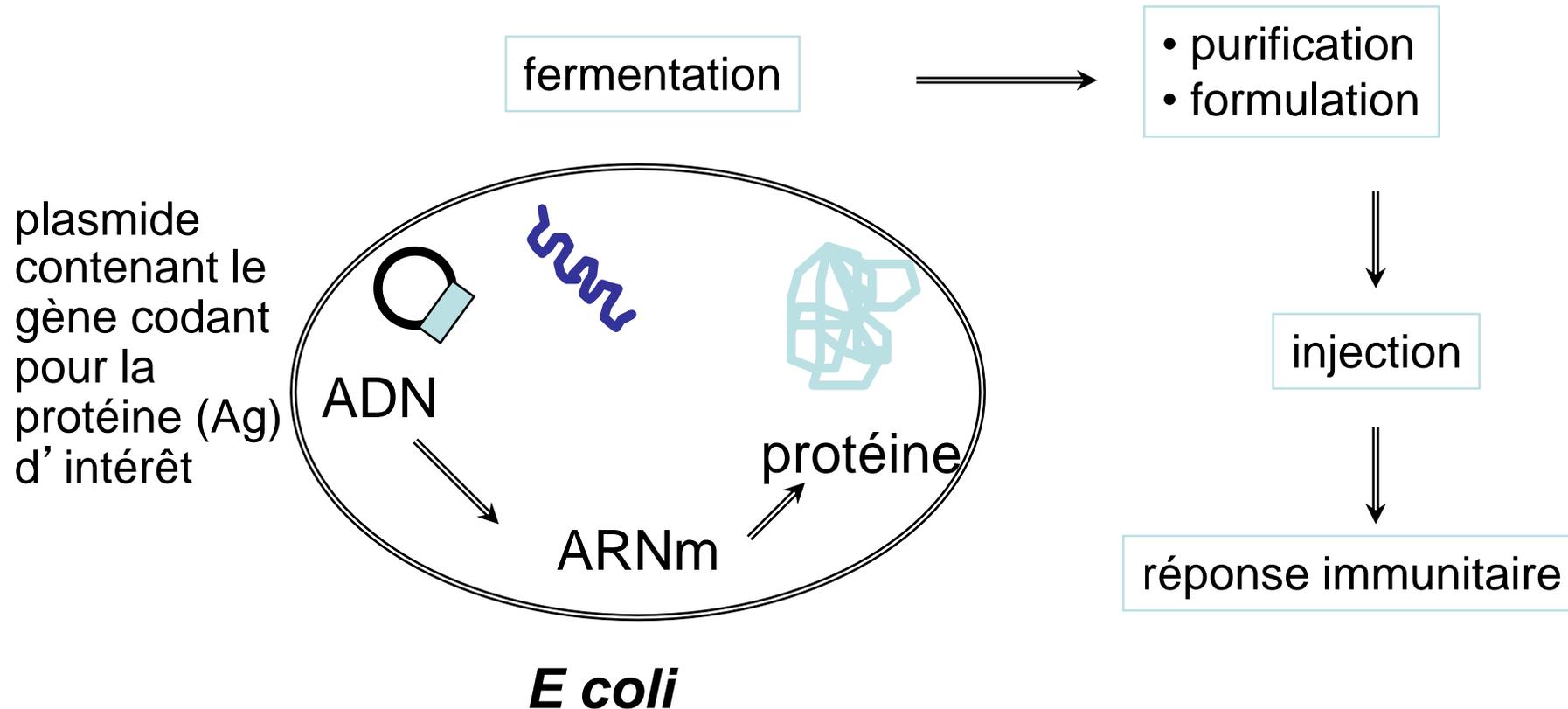
- *S typhi, S aureus, Strepto B*

# Vaccins sous-unités

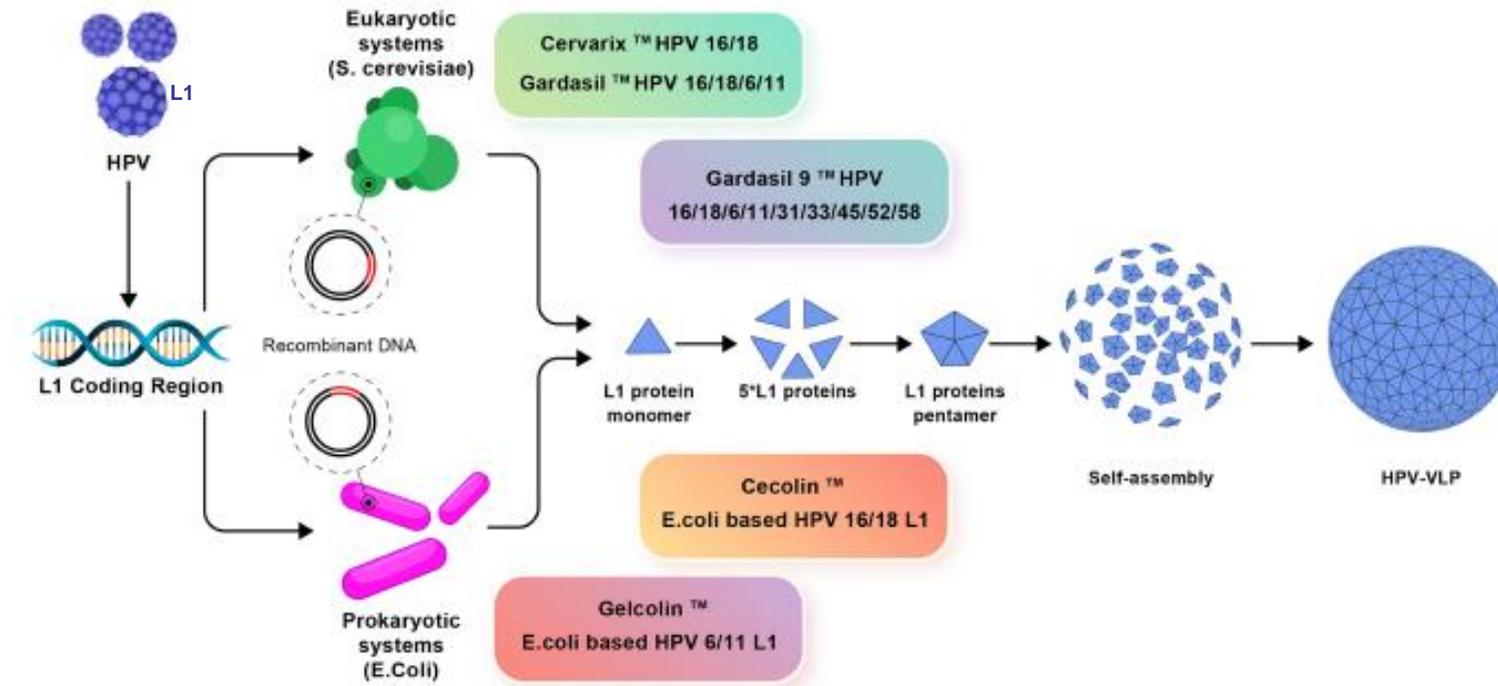
## Protéines recombinantes

- Vaccins sous-unitaires à base de protéine :  
stratégie de choix lorsque la protéine porte les épitopes protecteurs
- Principe de la protéine recombinante :  
insertion du plasmide contenant le gène codant pour la protéine d'intérêt dans un système d'expression cellulaire (levure, bactérie, baculovirus, eucaryote) permettant l'expression « *in vitro* » de la protéine
- Applications:
  - **HBV : Ag HBs, HPV : protéine L1**
  - **grippe : HA, SARS CoV-2: protéine Spike**, paludisme, coqueluche, méningo B

# Production d'une protéine recombinante



# Vaccins HPV : protéines L1 de capside recombinantes formant des pseudo particules virales ou VLP (virus like particles)



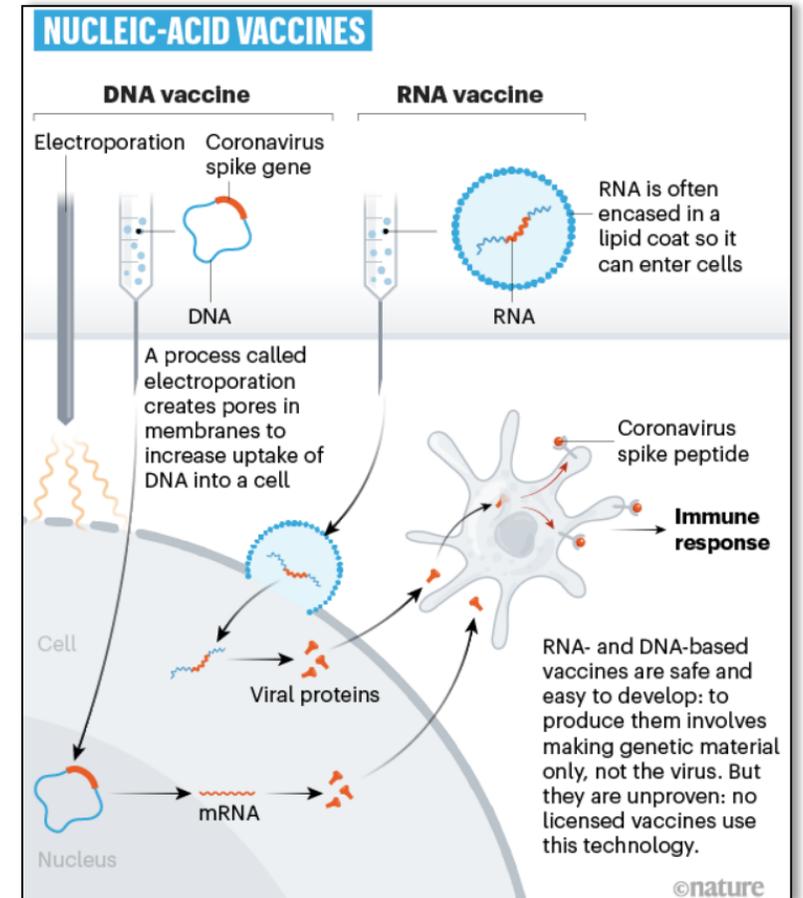
- Capside virale de synthèse par **auto-assemblage** de la **protéine d'enveloppe L1** des différents génotypes d'HPV
- Ajuvanté : **hydroxyphosphate d'aluminium (Gardasil)**, **AS04 (MPL+Al(OH)<sub>3</sub>) (Cervarix)**

# Vaccins acides nucléiques

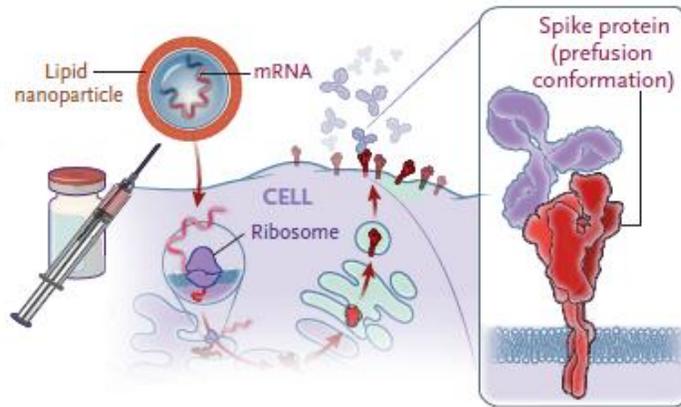
- Développement et mise au point rapide
- Facilité de production
- Développement de nombreux vaccins ARNm (Zika, Chik, influenza, CMV, rage, hMPV)
- **Covid 19: 1<sup>er</sup> vaccin avec AMM**
- Vaccins ARNm, 2 types
  - ARNm non replicatif
  - ARNm « Self-amplifying »

Entrée dans la cellule améliorée par encapsulation dans des nanoparticules lipidiques

- Vaccin ADN: nécessité d'administration par électroporation pour augmenter l'entrée dans la cellule et l'immunogénicité

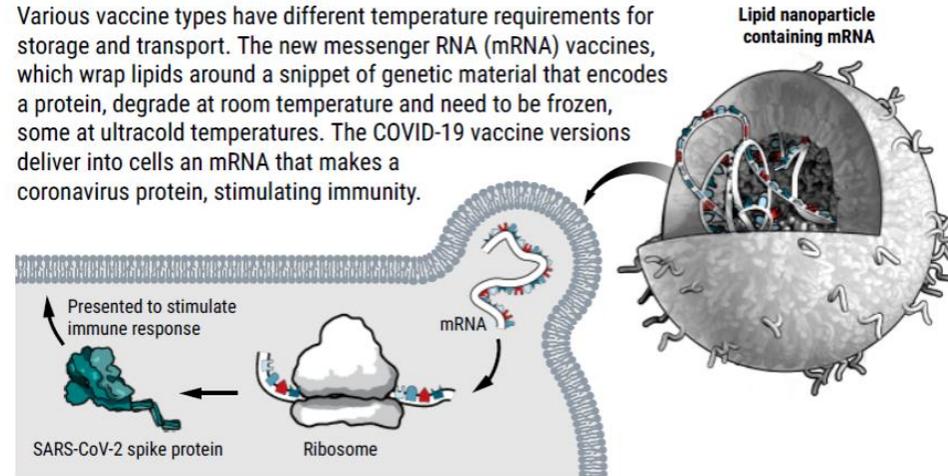


# Vaccins ARNm Covid 19



## Some don't like it hot

Various vaccine types have different temperature requirements for storage and transport. The new messenger RNA (mRNA) vaccines, which wrap lipids around a snippet of genetic material that encodes a protein, degrade at room temperature and need to be frozen, some at ultracold temperatures. The COVID-19 vaccine versions deliver into cells an mRNA that makes a coronavirus protein, stimulating immunity.



V. ALTOUNIAN/SCIENCE

# Vaccins à base de vecteurs viraux: vaccins vectorisés

- Développement depuis les années 1980 (VIH)
- Utilisations de virus ADN ou ARN non pathogènes pour l'homme pour induire une réponse immunitaire contre le pathogène d'intérêt
- Insertion du ou des gènes d'intérêt dans le génome du vecteur
- Expression de l'antigène dans le cadre d'une infection virale hétérologue permettant une forte stimulation de l'immunité innée nécessaire à l'induction d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire (adjuvant intrinsèque)
- Intérêt de ces vecteurs viraux dans le cadre des MIE: caractéristiques du candidat vaccin (réponse immune, sécurité d'utilisation et fabrication ) déterminées par le vecteur lui même
- Permet la construction rapide de nouveaux candidats vaccins

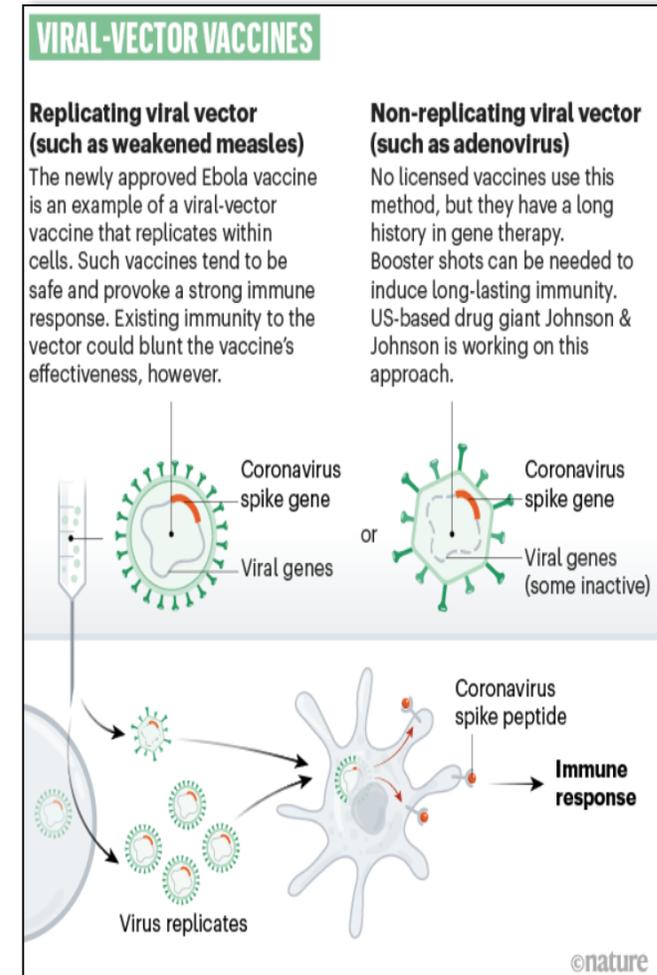
# Vaccins à base de vecteurs viraux ou vaccins vectorisés

## 1. Vecteurs viraux réplicatifs

- **VSV: virus de la stomatite vésiculeuse**, famille des *Rhabdoviridae* : vaccin Ebola MSD VSV Zaire GP (Ervebo@)
- **Souches vaccinales chimères**
  - **virus vaccinal fièvre jaune: Dengue (Dengvaxia@)**, Encéphalite japonaise, West Nile,
  - virus vaccinal rougeole : Chik, Zika, Lassa, SARS-CoV2

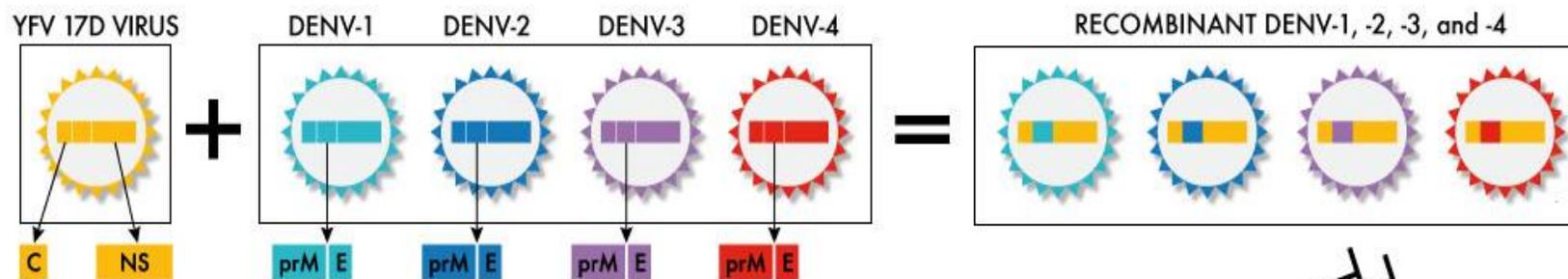
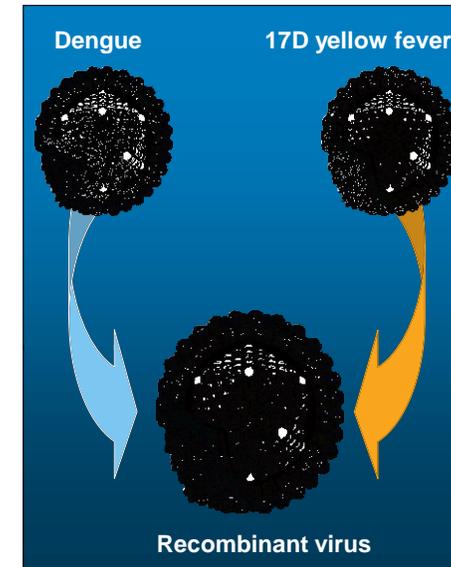
## 2. Vecteurs viraux non réplicatifs

- **adénovirus**: humains (Ad5, Ad26, Ad 75), non humains ChAd63 Covid 19
- **poxvirus**:
  - virus de la vaccine: MVA, NYVAC
  - canarypox: ALVAC
- vaccin Ebola Janssen : combinaison Ad26 ZEBOV GP (Zabdeno@) et MVA-BN-Filo (Mvabea@)



# Souche vaccinale chimère: vaccin contre la dengue

- Vaccin vivant atténué recombinant à 4 sérotypes
- Gènes codant pour les **protéines structurales prM et E de chaque sérotype de dengue** combinés avec des gènes codant pour les **protéines C et NS de la souche vaccinale YFV 17D**
- Combinaison en un seul vaccin
- Lyophilisé Sans adjuvant ni conservateur



\*Vaccine referred to in the literature as chimeric yellow fever 17D-tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV).  
C=capsid; DENV=dengue virus; E=envelope; NS=nonstructural; prM=precursor membrane; YFV 17D=yellow fever vaccine 17D.

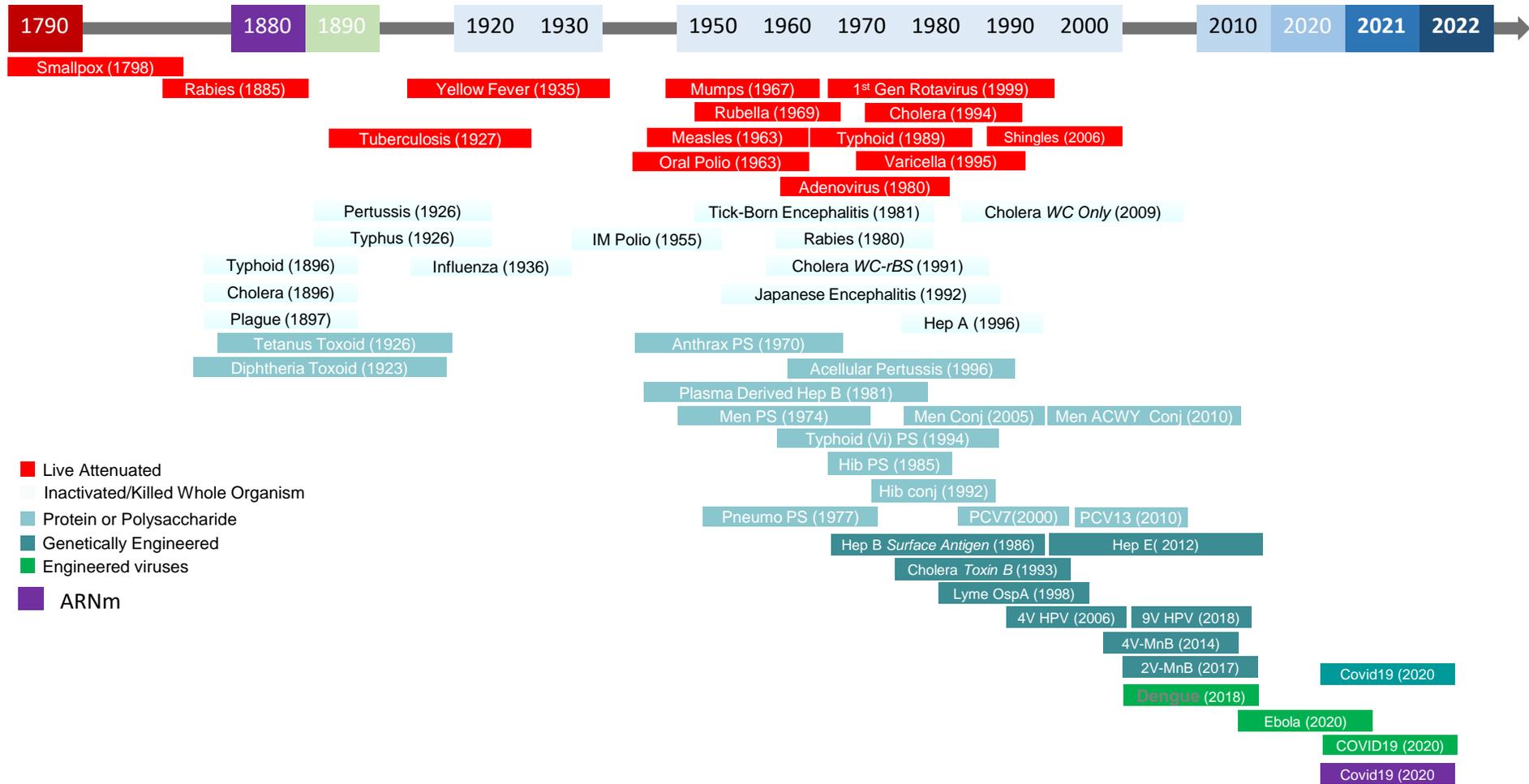


1. Guirakhoo, 2001, J Virol.
2. Guirakhoo, 2000, J Virol.
3. Guy, 2011, Vaccine.

# Adjuvants - Définition

- Le mot adjuvant vient du mot latin « **Adjuvare** » qui signifie **aider, assister**.
- Un adjuvant est défini comme toute **substance capable d'accélérer, d'améliorer ou de prolonger la réponse immune dirigée contre un antigène, administré simultanément**
- Un adjuvant est un agent capable de stimuler le système immunitaire et d'augmenter la réponse d'un vaccin, sans avoir aucun effet spécifique en soi.
- Effets de l'adjuvant: augmenter et orienter la réponse immunitaire
  - **renforcement des réponses immunitaires** : augmentation des taux d'anticorps et des réponses T cellulaires, induction d'une réponse immunitaire persistante et prolongée dans le temps, diminution du besoin de rappels, augmentation du nombre d'épitopes reconnus
  - **orienter la réponse immunitaire**: changements de profil de l'isotype des anticorps, induction d'une réponse Th1, T-cytotoxique et anticorps

# Evolution des technologies vaccinales



A venir: vaccins VRS: protéine de fusion dans sa forme préfusion adjuvantée ou non, vaccin ARNm

# Technologies vaccinales: perspectives

- **Nouvelles voies d'administration**
  - intranasale (grippe), aérosol (rougeole, rubéole)
  - transcutanée, ID
  - orale
  - rectale (IST)

# Vaccination COVID 19 par voie nasale

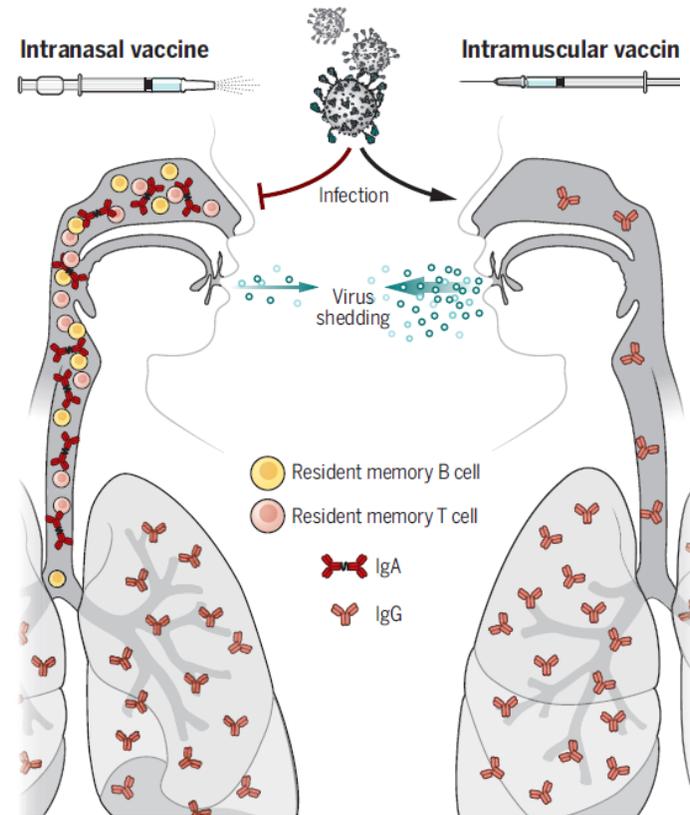
- **Vaccination nasale:**

Ig A et cellules T et B mémoires dans le nez et les voies aériennes supérieures

**Prevention de l'infection et reduction de l'excrétion virale**

- **Vaccination IM:**

igG seriques, protection infection pulmonaire par transsudation au niveau pulmonaire mais n'empêche pas l'infection nasale et l'excretion virale



VIEWPOINT: COVID-19

## Scent of a vaccine

Intranasal vaccination should block SARS-CoV-2 transmission at the source

By Frances E. Lund<sup>1</sup> and Troy D. Randall<sup>2</sup>

## Scent of a vaccine

Frances E. Lund and Troy D. Randall

*Science* 373 (6553), 397-399.  
DOI: 10.1126/science.abg9857

# Recherche en vaccinologie

# Les particularités du vaccin (1)

## 1. Mécanisme d'action

Différent d'un médicament classique :

**une administration induit un effet prolongé sur le système immunitaire**

## 2. Processus de fabrication

- **médicament biologique**: procédés de haute technologie, de production complexe, savoir-faire « artisanal », réglementation exigeante (exception des vaccins ARNm)

- **tout changement même minime dans le procédé de fabrication, changement de fournisseur d'excipient, changement d'adjuvant peut provoquer des modifications du produit final, de sa stabilité voir de son efficacité**

# Les particularités du vaccin (2)

## 3. Indications d'utilisation

le plus souvent administré **en prévention** chez des sujets sains

*indications d'AMM et recommandations officielles par les autorités de santé*

## 4. Impact de son utilisation

- protection **individuelle et collective**
- **modifie l'épidémiologie** de la maladie

# Les différentes phases de développement clinique d'un vaccin

<b>Phase I</b>	<b>Phase II</b>	<b>Phase III</b>	<b>Phase IV</b>
Sécurité Immunogénicité	Immunogénicité Sécurité +/- challenge	Efficacité Sécurité	Pharmaco- épidémiologie
1ere administration chez l'homme	Définition de dose et du calendrier	Études « pivot » pour le dossier d'enregistrement	Etudes Post- AMM
N = dizaines	N = centaines	N = milliers	N > 10 000

# Etudes cliniques de phase IIb

## 'Challenge humain'

- Permet d'évaluer l'efficacité d'un candidat vaccin
  - Provoquer la pathologie chez des volontaires sains
  - Nécessité d'une réversibilité de la situation : traiter la pathologie
  - Compare le **taux d'attaque** de la maladie chez les **vaccinés** et les **non vaccinés**
- Pas toujours possible
- Problème : ne reflète pas la vie réelle

# Etudes Phase III :

## Evaluation de la protection clinique

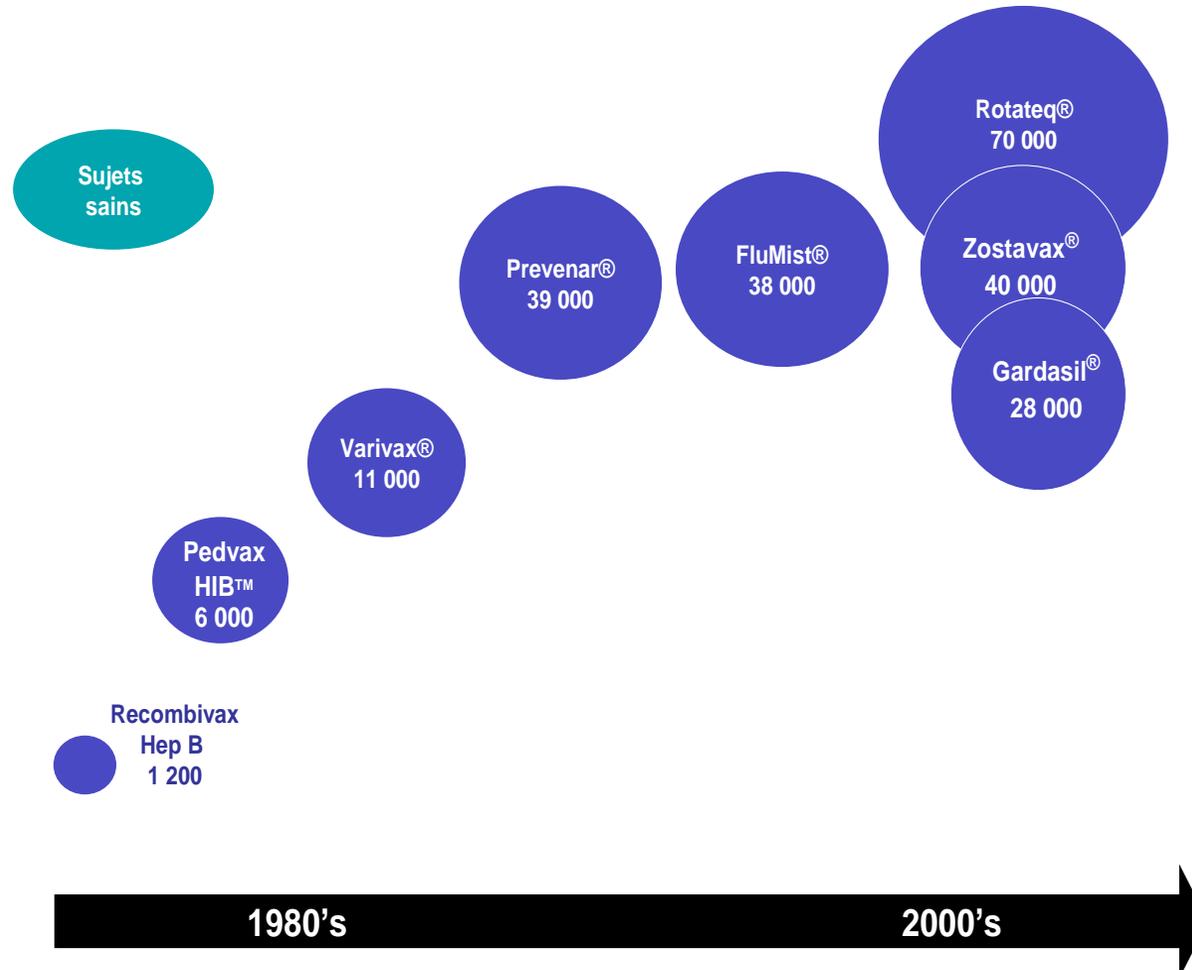
- En l'absence d'un corrélat biologique (immunitaire) de protection, l'objectif premier "primary endpoint" est clinique
- **"Gold standard" du dessin de l'essai**
  - Étude clinique prospective, randomisée, contrôlée, en double-aveugle
  - Efficacité du vaccin démontrée par la réduction de la maladie ciblée par le vaccin parmi les vaccinés comparés aux témoins
    - Efficacité absolue (versus placebo)
    - Efficacité relative (versus une première génération de vaccin)
  - Établir un substitut d'efficacité = "surrogate" marqueur biologique/immunitaire
  - Études cas-témoins ou de cohortes possibles
- Étude d'intervention

# Efficacité - Etudes Phase III

## Vaccination du groupe témoin

- En l'absence d'un vaccin existant ou recommandé => placebo
  - Vrai
  - Utilisation d'un autre vaccin, sans impact sur l'agent causal cible, qui confère une protection du groupe témoin
    - Difficile à identifier
    - Peut compromettre le double-aveugle
- En cas d'un vaccin existant ou recommandé
  - Il n'est pas possible éthiquement d'avoir un groupe témoin placebo
  - Évaluation de l'efficacité relative (pas d'efficacité absolue)

# Innocuité - Etudes Phase III



# Surveillance post-AMM des vaccins

## Quels objectifs?

1. Evaluer **innocuité** à long terme sur un nombre important d'individus vaccinés
2. Efficacité vaccinale en vie réelle (populations particulières, rôle des variants)
3. Surveiller l'**impact épidémiologique**
  - incidence et/ou mortalité
  - réceptivité de la population à la maladie

**Merci pour votre attention**

# Vaccinologie inverse

## ex: méningo B

- **Pas de possibilité de vaccin polysidique** (mimétisme avec des polysides du soi)
- Vaccins de 1ere génération à base de protéines PorA et/ou Por B ont une immunogénicité limitée à la souche dont elles proviennent (Cuba, Norway, New-Zealand)
- Développement d' une nouvelle méthodologie, la '**vaccinologie inverse**' (*reverse vaccinology*, Rino Rappuoli):
  - identifier, dans la **séquence du génome** de la bactérie pathogène, les gènes qui pourraient coder pour des protéines de membrane;
  - les cloner individuellement dans des systèmes d' expression génétique;
  - tester chez la souris l'immunogénicité de leur produit purifié;
  - identifier ainsi les gènes qui codent pour des protéines capables d' induire des anticorps bactéricides;
  - sélectionner parmi eux les gènes conservés chez toutes les souches de *N meningitidis B*

# Vaccins méningo B

## **Bexsero: 4 antigènes**

- Protéine de fusion recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H) de *Neisseria meningitidis* groupe B (sous famille A) (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Protéine de fusion recombinante NHBA (antigène de liaison à l'héparine) de *Neisseria meningitidis* groupe B (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Protéine recombinante NadA (adhésine A) de *Neisseria meningitidis* groupe B (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B, souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4 (2) : 25 microgrammes.

(1) produite dans les cellules d'*E.coli*, par la technique de l'ADN recombinant.

(2) adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

(3) NHBA (antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*), NadA (adhésine A de *Neisseria*), fHbp (protéine de liaison du facteur H).

## **Trumemba: 2 antigènes**

- Lipoprotéines recombinantes fHbp des sous familles A et B
- Adsorbées sur phosphate d'aluminium

# Essais de Phase I

## **SPECIFICITES :**

Protocole qui comporte une augmentation progressive de la dose d'antigène (« escalades de doses »)

→ dose maximale tolérée

→ dose maximale envisagée pour le développement ultérieur

**Même si le vaccin est destiné au nourrisson, la 1ère administration d'un nouvel antigène a toujours lieu chez l'adulte**

# Études de Phase II

## Evaluation de l'immunogénicité

- **Nombre de doses nécessaires** pour une réponse anticorps biologiquement active vis à vis des “endpoints” cliniques
- **Cinétique de la réponse anticorps** en lien avec le pic d' incidence de la maladie ciblée par le vaccin
  - Titres atteints après chaque dose (pourcentage de séro-répondants, pourcentage de séro-protection, GMT)
  - Persistance des anticorps
- Évaluer le besoin de **doses de rappel**
- **Mémoire immunitaire**
  - Évaluer l' induction d' une mémoire
  - Cinétique de la réactivation de la mémoire des cellules B

# Essais de Phase II : questions posées

- **Formulation optimale du vaccin**
  - Contenu antigénique : effet dose
  - Nécessité d' un adjuvant?
  - Age de la vaccination et schéma
  - Voie d' administration :
    - Parentérale (IM / SC / ID)
    - Muqueuse : orale, intranasale
- **Influence d' une immunité pré-existante**
  - Anticorps maternels
  - Autre (ex : Dengue)
- **Administration simultanée** (autres vaccins déjà recommandés au même âge)

# Essais de phase II / III

## Etudes de « consistency » ou consistance de lots

- **Contexte : production de vaccin = production biologique**
  - Production = constante, Biologie = variations
- **Principe : démontrer**
  - La reproductibilité de la production des lots post-cliniques
  - Contrôles pharmaceutique ++
  - Clinique : efficacité, tolérance
  - Sur au **moins 3 lots consécutifs**
- **Contraintes industrielles**
  - Outil de production développé // Essais cliniques : investissements risqués
  - Contrôles pharmaceutiques
  - Importance d' un substitut d' efficacité
- **Réglementaire ++**
  - Conditionne l' AMM et la libération des lots

# **Evaluer l'innocuité des vaccins (1)**

## **Inconvénients liés à la méthodologie des essais cliniques :**

- nombre limité de sujets, critères d'inclusion stricts :
  - population générale?
  - effets indésirables rares?
  - interactions?
- études limitées dans le temps : risque à moyen, long terme?

## **Nécessité de surveillance post-AMM des effets indésirables**

**évaluation du rapport bénéfice/risque**

# Evaluer l'innocuité des vaccins (2)

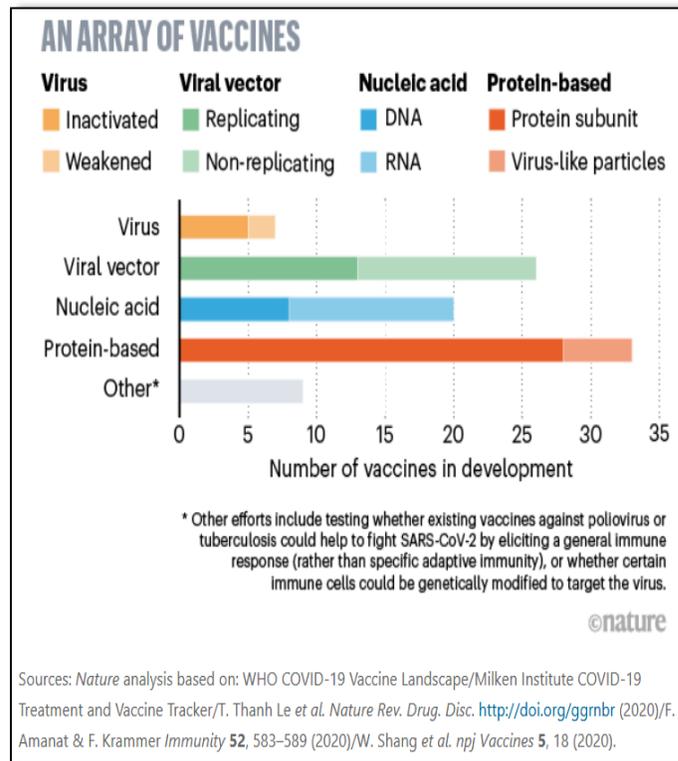
## Systemes de surveillance et d'information: recueil des données de pharmacovigilance

- **En France:** comme pour tout médicament, déclaration obligatoire de tous les EI et événements inattendus après vaccination en pharmacovigilance  
Depuis juin 2011: déclaration par les patients également
- Aux USA: système de surveillance spécifique de relevé des EI des vaccins organisé par le CDC et la FDA (VAERS: Vaccine Adverse Event Reporting System)  
professionnels de santé et les sujets vaccinés

# Impact épidémiologique de la vaccination

- Mesure de l'impact à long terme de la protection conférée par un vaccin
  - incidence et mortalité de la maladie à prévention vaccinale dans la population générale
  - réceptivité de la population aux agents infectieux
- Permet de vérifier l'adéquation de la sélection des souches du vaccin avec les souches circulantes

# Technologies vaccinales ou 'plateformes vaccinales' des vaccins COVID 19



- technologies vaccinales 'classiques' :  
virus inactivé, vaccins sous unitaire, VLP :  
Virus Like Particules
- nouvelles "plateformes vaccinales":  
**Vecteurs viraux:** replicatifs ou non  
replicatifs,  
**Acides nucléiques:** ARNm, ADN  
Peptides synthétiques