

# La vaccination

## Plan du cours :

<u>I- Introduction</u> .....	2
<u>II- Les réponses immunitaires</u> .....	3
<u>A. Immunité active (= immunisation)</u> .....	3
<u>B. Immunité passive (prophylactique ou stérilisante (sérothérapie ou séroprophylaxie))</u> .....	3
<u>C. Immunité innée (=réponse immunitaire naturelle)</u> .....	4
<u>D. Immunité adaptative</u> .....	4
<u>E. Mémoire immunitaire</u> .....	6
<u>F. Réponse primaire/secondaire</u> .....	6
<u>III- Propriétés fondamentales d'un vaccin</u> .....	9
<u>A. Antigénicité</u> .....	9
<u>1. Les microorganismes vivants atténués</u> .....	10
<u>2. Les microorganismes tués ou inactivés</u> .....	10
<u>3. Macromolécules purifiées</u> .....	11
<u>4. Vaccins conjugués</u> .....	12
<u>5. Vaccins à ADN et vecteurs recombinants</u> .....	13
<u>6. Vaccins universels</u> .....	13
<u>B. Immunogénicité</u> .....	13
<u>1. Propriétés liées à l'Ag</u> .....	14
<u>2. Influence des caractéristiques de l'hôte</u> .....	15
<u>C. Efficacité</u> .....	16
<u>1. Mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire (RI)</u> .....	16
<u>2. Maintien de la mémoire immunitaire</u> .....	16
<u>D. Innocuité</u> .....	17
<u>IV- Conclusion</u> .....	20

## I – Introduction

**Vaccination :** Immunisation active, consiste à induire une réaction immunitaire (production d'Ig) dirigée contre un microorganisme (ou sa toxine).

**Immunisation passive :** Consiste à transférer des anticorps dans un organisme receveur (immunsérums, antitoxine, anti-venins,...)

La première utilisation du vaccin date du XVIIIème siècle avec la pratique de la **variolisation**. Cette technique importée de Chine et d'Inde est basée sur l'observation que les personnes ayant survécu à une épidémie de variole s'en trouvaient protégées jusqu'à la fin de leur vie. Il s'agit du prélèvement du liquide de pustules varioleuses (« smallpox virus ») de personnes faiblement malades, inoculé ensuite à des personnes saines de manière à créer une résistance. La variolisation à ce moment-là entraînait de fortes fièvres, pas de maladies graves dans la plupart des cas cependant le taux de décès était de 2% des personnes traitées.

En 1796, **Jenner** remarque que les femmes en contact avec la traite des vaches, notamment de vaches atteintes par la vaccine (cowpox virus) ne contractaient pas la variole. Il a alors l'idée d'inoculer le virus cowpox à un jeune enfant (pour la petite anecdote cet enfant n'était autre que le fils de sa domestique) qui ne présenta aucune réaction. Jenner a ainsi mis au point une technique beaucoup moins dangereuse que la variolisation.

Fin 19ème siècle, après la découverte de Jenner, **Louis Pasteur** est le premier scientifique à comprendre le principe de la **vaccination**. Il décrit l'origine microbienne de plusieurs maladies infectieuses. Il a montré qu'il était possible de s'en protéger par injection de germes atténués. En 1885, il injecte à un enfant mordu par un chien enragé un extrait de moelle épinière de lapin ayant développé la rage. L'enfant guérit, les hypothèses de Pasteur sur les mécanismes de la vaccination sont donc validées.

En 1902, la vaccination contre la variole devient obligatoire en France. En 1967, l'OMS lance la vaccination systématique au niveau mondial.

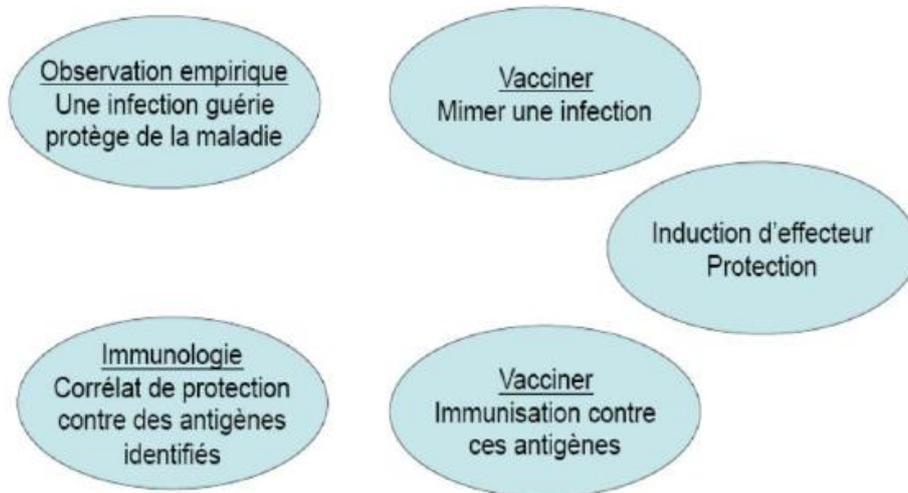
Le résultat de cette vaccination rigoureuse est l'éradication de la variole, qui faisait plus de 2 millions de morts par an. En effet, pas de nouveau cas depuis 1977. La vaccination contre la variole a donc été abandonnée en France depuis 1984.

Après la découverte de Pasteur, **plusieurs vaccins** ont été développés :

- 1892 : Choléra (Haffkine) vaccin du Vibrio décrit par Koch en 1884
- 1896 : Typhoïde (Wright)
- 1913 : Diphtérie, anatoxine (Behring)
- 1921 : Tuberculose (bacille de Calmette et Guérin, BCG)
- 1923 : Coqueluche (Madsen)
- 1927 : Tétanos, anatoxine (Ramon et Zoeller)
- 1932 : Fièvre jaune (Sellard et Laigret), virus
- 1937 : Grippe (Salk), virus
- 1954 : Poliomyélite (Salk), virus inactivé
- 1957 : Poliomyélite, par voie orale (Sabin), virus atténué, monovalent puis trivalent
- 1962 : Rubéole (Weller, Neva, Parkmann), virus
- 1973 : Varicelle (Takahashi), virus

- 1976 : Hépatite B (Maupas, Hillemann), virus
- 2006 : Cancer du col de l'utérus (Gardasil, Merck), virus
- Aujourd'hui : Mise au point de vaccin à ADN ou utilisant des vecteurs recombinants.

### Bases empiriques de la vaccination



Les bases empiriques de la vaccination reposent sur les observations empiriques de Pasteur : une infection guérie protège de la maladie. Son idée a été de vacciner, c'est à dire mimer une infection en atténuant l'agent infectieux pour induire les effecteurs d'une réaction immunitaire afin de protéger de la maladie. **Vacciner**, c'est **immuniser** contre des antigènes identifiés.

## II – Les réponses immunitaires

### A – Immunité active (= immunisation)

Chaque individu est en mesure de produire ses propres anticorps (Ac) en réponse à une infection, et donc également en réponse à un vaccin.

#### Deux caractéristiques principales du vaccin :

- Action décalée dans le temps
- Durée d'action prolongée

### B – Immunité passive (prophylactique ou stérilisante (sérothérapie ou séroprophylaxie))

L'individu acquiert les Ac d'un autre individu. L'immunité passive intervient :

- Soit par **transfert des Ac maternels** à travers le placenta ou Ac présents dans le lait maternel qui vont assurer les défenses dans les premières semaines de la vie.
- Soit par **sérothérapie** = Ac collectés à partir du sang de plusieurs individus.

**Deux caractéristiques principales :**

- Action immédiate
- Durée d'action limitée dans le temps (liée à la durée de vie des Ac qui vont être injectés)

Dans le cadre d'une sérothérapie, les IgG intraveineuses sont collectées à partir de plusieurs centaines d'individus. Elles pourront être injectées dans certaines indications (déficit congénitaux ou acquis en lymphocytes B, personne sensibles (ex : leucémie), non vaccinées, traitement de maladies auto-immunes...). Il existe toutefois un risque d'allergie à ces anticorps sur la durée.

**Qu'est-ce qu'une immunisation ?**

L'immunisation est le processus qui confère une **résistance accrue** (ou une susceptibilité diminuée) à **une infection** → mise en place de tous les mécanismes de l'immunité.

**C – Immunité innée (=réponse immunitaire naturelle)**

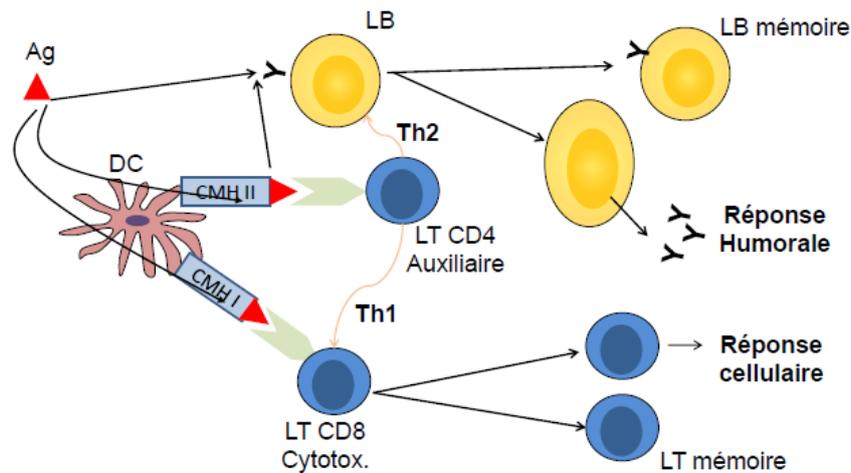
**Caractéristiques :**

- **Immédiate** : mise en jeu dans les 4h qui suivent l'infection.
- **Non spécifique** → non spécifique de l'Ag, de la bactérie, du virus en question
- **Absence de mémoire** immunitaire
- Inductrice dans plus de 90% cas de la **destruction** de l'agent pathogène
- Les cellules impliquées sont les **cellules phagocytaires** (PNN, macrophages)
- Intervention de **protéines** (complément, protéines de l'inflammation)
- Plus ou moins de **réponse intermédiaire** : Ac naturels préformés (= déjà présents avant l'infection) de faible affinité, et polyspécifiques (sans expansion clonale).

**D – Immunité adaptative**

- Délai de mise en place > 96h
  - **Spécificité** de l'Ag immunisant
  - **Mémoire** immunitaire
  - Mise en jeu de cellules effectrices de l'immunité adaptative : **LB et LT**.
- Le récepteur à l'Ag (BCR ou TCR) est spécifique de l'Ag en question.

### Rappels réponses cellulaires et réponses humorales



L'Ag est détecté par les cellules dendritiques et les macrophages (CPA = Cellules Présentatrices d'Antigène), puis dégradé en peptides.

Il est alors associé à des CMH (=Complexes Majeurs d'Histocompatibilité) : HLA.

L'Ag peut se lier à des CMH de classe I (=HLA I), et activer des LT CD8 cytotoxique.

L'Ag peut également se lier à des CMH de classe II (=HLA II), et activer des LT CD4 auxiliaires.

Cette association Ag/HLA2 va permettre la reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes. Les Ag issus de bactéries vont classiquement s'associer au CMH de classe 2 (=HLA2) et vont activer des LTCD4. Les Ag de virus et de bactérie intra cellulaire vont eux plutôt être associés dans un premier temps par un CMH1 et activer des LTCD8 à profil cytotoxique. Ces LT auxiliaires vont alors sécréter des cytokines (ILK2, interféron  $\gamma$ ). Ces cytokines TH1 vont permettre de stimuler la prolifération des LTCD8 et LTCD4. Les LTCD4 vont à leur tour produire des cytokines que l'on appelle cette fois cytokines TH2 (ILK4, ILK6, ILK13). Ces cytokines TH2 vont induire la différenciation des LB en LB mémoires ou en plasmocytes qui permettent la réponse humorale. Activation TH1  $\rightarrow$  activation des LTCD8  $\rightarrow$  réponse cellulaire. Dans les deux cas, on obtient une mémoire immunitaire au niveau des lymphocytes (LB mémoires dans le premier cas et LT mémoires dans le second).

Si nous venons plus dans le détail des mécanismes lymphocytaires B :

Les cellules dendritiques au niveau des sites de l'inflammation vont capter les virus ou Ag bactériens par le biais de molécules de l'immunité innée, les toll like receptors. En fonction du TLR qui va être stimulé, la cellule dendritique immature va pouvoir migrer et rejoindre les organes lymphoïdes secondaires (ganglions), où va se dérouler sa maturation. La cellule dendritique mature va alors être capable de rejoindre la zone T des organes lymphoïdes secondaires et ainsi activer un lymphocyte T spécifique de l'antigène. Le lymphocyte T va alors à son tour rejoindre la zone B des organes lymphoïdes secondaire ce qui va entraîner l'activation d'un LB qui sera alors en mesure de former un centre germinatif. L'objectif d'un centre germinatif est d'augmenter la spécificité du LB en question contre l'Ag. En fonction de l'Ag reconnu, on a aussi la possibilité d'activer les LTCD8 qui vont proliférer dans ces organes lymphoïdes secondaires, regagner la circulation pour pouvoir migrer au niveau du site inflammatoire et amener localement une réponse adaptative et spécifique de l'Ag de départ.

## E – Mémoire immunitaire

### Réponse B :

Les LB mémoires quittent le ganglion, migrent dans la moelle osseuse et recirculent dans le sang, la rate et les ganglions pour coloniser les sites inflammatoires et y produire des Ac.

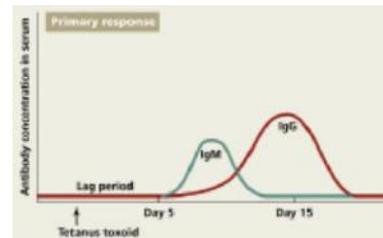
### Réponse T :

Les LT centraux/mémoires recirculent entre la moelle et les ganglions pour être en mesure de répondre beaucoup plus efficacement et rapidement à une nouvelle agression.

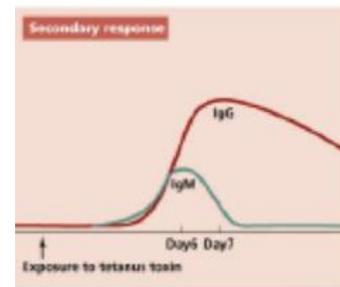
## F – Réponse primaire/secondaire

Il existe 2 types de réponse :

- **Réponse primaire** : liée à une **primo infection**, production d'**IgM**. Réponse **lente** et relativement **faible**.

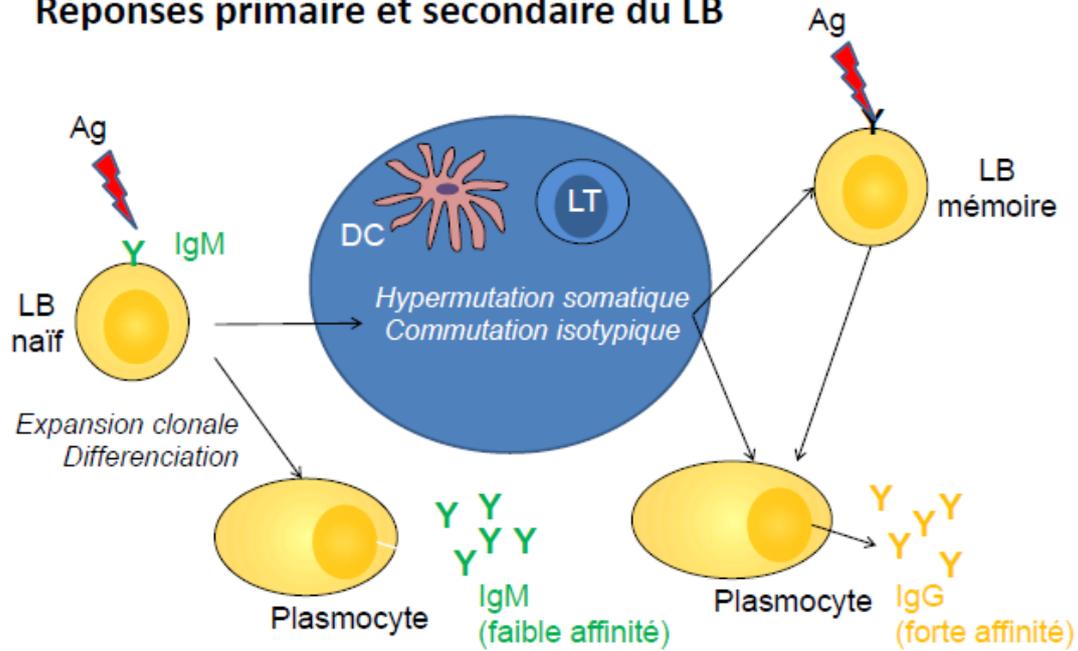


- **Réponse secondaire** (=mémoire ou anamnestique): production d'**IgG** lors d'un **second contact** avec l'Ag. Réponse immunitaire plus **rapide** et également beaucoup plus **forte** que la réponse primaire. **Mémoire durable** et plus **spécifique**.



<u>Propriété</u>	<u>Réponse primaire</u>	<u>Réponse secondaire</u>
<b>Cellule B impliquée</b>	LB naïfs	LB mémoires
<b>Période de latence</b>	4-7 jours	1-3 jours
<b>Pic de la réponse</b>	7-10 jours	3-5 jours
<b>Amplitude de la réponse</b>	Variable selon l'Ag	X100 à x1000 / réponse primaire
<b>Isotype d'Ig produit</b>	IgM +++ au début	IgG+++
<b>Types d'Ag</b>	T-dépendant et T-indépendant	T-dépendant
<b>Affinité de l'Ac</b>	Faible	Elevée

## Réponses primaire et secondaire du LB



Quand un Ag est reconnu par un LB naïf portant un IgM de surface, on a une expansion clonale avec différenciation en plasmocyte. Cela peut se faire très rapidement sans passage par la formation d'un centre germinatif, la réponse est alors rapide avec des IgM de faible affinité.

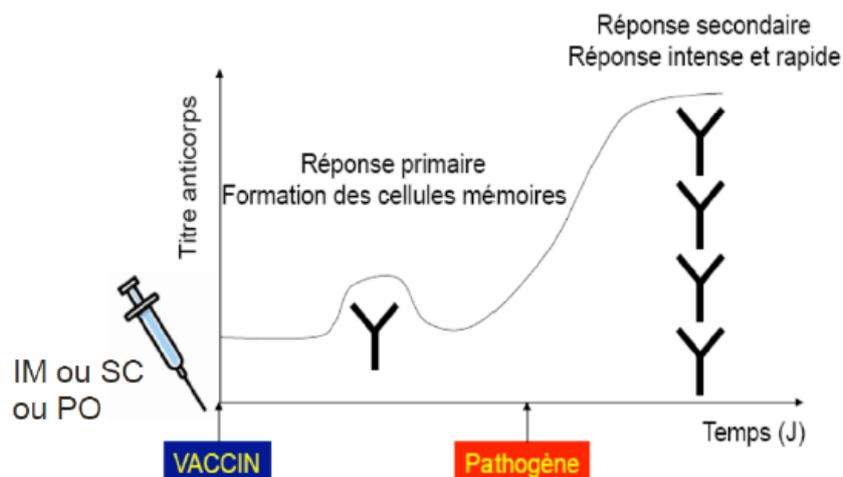
Dans le cas où on laisse le temps au LB de proliférer, de former un centre germinatif dans un organe lymphoïde secondaire, le LB naïf va entrer dans un processus de sélection par hypermutation somatique (augmentation de son affinité par rapport à l'Ag) et de commutation isotypique (passage vers les IgG de plus forte affinité).

### Qu'est-ce qu'un vaccin ?

Un **vaccin** est une préparation issue d'un agent responsable d'une maladie ayant pour but d'induire ou d'augmenter l'immunité contre cet agent pathogène.

Le but est donc d'induire une **réponse immunitaire adaptative** (réponse secondaire) avec des **IgG spécifiques**.

L'**immunogénicité** d'un vaccin est sa capacité à induire une réponse immunitaire adaptative capable de protéger l'individu contre l'infection par l'agent pathogène (comme une primo infection pauci-symptomatique).



### Mécanisme de réactivation des LB mémoires :

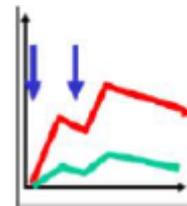
Les cellules B spécifiques de l'Ag peuvent être réactivées par :

- l'exposition au **pathogène naturel** (colonisation, infection)
- l'exposition à des **Ag mimant le pathogène**
- un **rappel vaccinal**

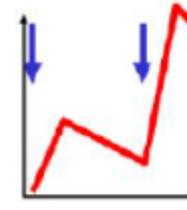
La notion de **rappel** est importante pour maintenir un niveau de défense suffisant et avoir une réponse immédiate lors d'un contact avec la bactérie ou le virus en question.

Le **délai d'immunisation** a une influence dans la réactivation de la réponse mémoire :

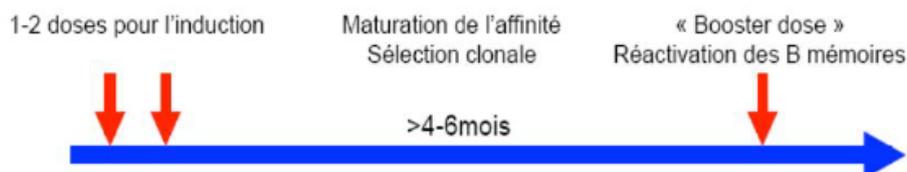
- **Intervalle court entre les deux immunisations (1-2 mois) :** 2ème vague de réponse primaire (cellule B mémoire, plasmocytes) → **peu efficace**



- **Intervalle long (>4 mois) :** maturation de l'affinité des cellules B mémoires + augmentation de la capacité à répondre à l'antigène → **réponse plus efficace, plus massive**



Les rappels d'un délai de 4 à 6 mois sont importants pour booster la réactivation des LB mémoires et induire une meilleure mémoire immunitaire.



## III – Propriétés fondamentales d'un vaccin

### A – Antigénicité

Toute molécule reconnue par l'organisme comme étrangère (antigène) est capable d'induire contre elle une réponse immunitaire (immunogène).

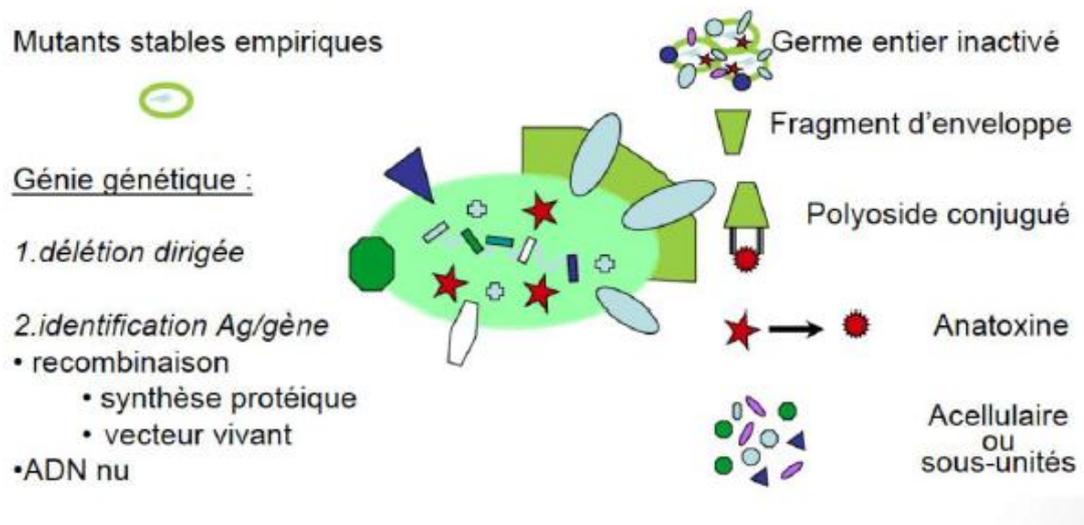
- **Micro-organisme** : bactérie, virus
- **Cellules étrangères** : greffe, transfusion

– **Substance étrangère** : venin

Globalement on observe deux types d'Ag, les **protéines** et les **polysaccharides**. Ces deux types sont fortement immunogènes car polymorphes.

Les **lipides** ne sont pas immunogènes, les acides nucléiques et les haptènes le sont faiblement.

**Il faut bien comprendre que c'est la nature des Ag vaccinaux qui influence la réponse immunitaire.**



**Différents Ag retrouvés dans les vaccins** : mutants stables empiriques qui ont perdu leur virulence, germes entiers inactivés, fragments d'enveloppe, polyosides conjugués, anatoxine de l'agent agressant, sous-unités (=parties non cellulaires de l'agent pathogène).

**Génie génétique** → élaboration de nouvelles techniques pour la vaccination.

Un vaccin contient généralement des **Ag sous forme purifiée**.

L'individu répond par la mise en place d'une **réponse immunitaire innée puis adaptative**.

### 1 –Micro-organismes vivants atténués

On sélectionne des souches atténuées **incapables de déclencher la maladie** mais conservant leur **antigénicité** (et donc la capacité d'entraîner une réponse immunitaire).

C'est le cas par exemple du bacille de Calmette et Guérin. Après 13 ans de culture, les deux scientifiques ont obtenu une souche ayant perdu sa pathogénicité mais restant capable de protéger contre la tuberculose.

Dans le cas d'autres virus comme la rougeole, la rubéole, les oreillons ou la poliomyélite, la culture est longue et se fait dans des cellules non humaines. Le résultat est l'obtention d'une forme atténuée du virus comme par exemple le polio virus qui est un virus à ARN cultivé dans des cellules épithéliales de singes. Les vaccins peuvent conserver une partie de leur **capacité à se répliquer**, ce qui entraîne une **RI forte**. Cette RI forte permet une **mémoire immunitaire quasiment sans rappel**, c'est à dire que la personne reste protégée même en l'absence de rappel de son vaccin.

Il peut exister un **risque de réversion** (très rare) : le micro-organisme atténué peut **redevenir virulent**. Pour éviter cela, les vaccins sont à **conserver à basse température** (le pharmacien nous conseille souvent de les placer dans le bas du réfrigérateur).

Ces micro-organismes vivants atténués sont souvent associés à une **réponse immunitaire cellulaire de type TH1** qui mobilisent les LTCD8.

▪ **Vaccins vivants atténués par réassortiment ou réarrangement :**

Actuellement, on diminue l'utilisation de ces vaccins vivants atténués pour travailler plutôt sur le **génie génétique**. On obtient des **gènes** clés de la **pathogénicité** sans avoir l'intégralité du micro-organisme injecté. Certains vaccins peuvent alors être obtenus par réassortiment ou réarrangement génétique. La technique est basée sur une co-infection en culture cellulaire, entre un virus atténué et un virus sauvage par exemple → obtention de **virus à ARN segmenté** ou **souches vaccinales chimères**.

▪ **Vaccins viraux atténués thermosensibles**

Ce sont des virus capables de se multiplier à une température différente de 37°C → mutants thermosensibles **adaptés au froid** après passages successifs en culture cellulaire à basse température et réplication très réduite à 37°C (VRS, grippe).

*Dans le cas du virus de la grippe, chaque type de virus grippal est mis au point via un réassortiment avec une souche mère atténuée et une souche sauvage qui va être modifiée tous les ans pour apporter les Ag spécifiques de chaque recommandation annuelle (les Ag de l'hémagglutinine varient en fonction des souches qui auront été détectées dans les mois précédents).*

▪ **Vaccins vivants atténués par délétion génique**

Il faut identifier les **gènes** responsables de la virulence, de la colonisation, de la capacité à survivre dans les cellules hôtes (ex : HSV-1 et vibrio choléra) pour les **supprimer** mais conserver leur **antigénicité**.

## **2 – Micro-organismes tués ou inactivés**

Dans ces vaccins, les micro-organismes **perdent** leur capacité de **réplication** dans l'organisme mais conservent leur **immunogénicité**. C'est le cas des vaccins contre le choléra, la grippe, la peste, la rage et l'hépatite A.

Une inactivation par la chaleur va tuer les micro-organismes mais va entraîner une dénaturation des protéines antigéniques qui ne vont plus être reconnues par notre système immunitaire.

Mais il existe d'autres procédés d'inactivation comme les procédés chimiques par le formaldéhyde notamment utilisés dans le vaccin contre la polio.

### **En comparaison aux vaccins atténués ces vaccins :**

- Sont plus **stables**
- Ne peuvent **pas** subir de phénomène de **réversion**
- Leur **stockage** est plus **simple**. Les éléments pathogènes sont morts, ils ne peuvent donc pas se transformer et vont ainsi pouvoir se stocker plus facilement → utilisation dans les pays tropicaux ou en voie de développement (moins bonnes capacités de réfrigération).
- Induisent surtout une **réponse immunitaire humorale de type TH2**.

**Cependant, il existe quelques désavantages :**

- Il faut que la **désactivation** soit parfaitement réalisée.
- **Réponse immunitaire plus faible** (dû au fait que les éléments pathogènes ne puissent pas proliférer) → nécessité des **rappels réguliers** (le vaccin contre le choléra n'est efficace qu'un an).
- L'ajout d'**adjuvants** pour augmenter l'efficacité est indispensable.

**3 – Macromolécules purifiées**

Ces macromolécules purifiées permettent **d'éviter les risques** liés aux vaccins atténués ou inactivés. Différentes molécules vont pouvoir être utilisées :

***a. Toxoïdes***

Les bactéries à l'origine de la diphtérie et du tétanos produisent des **toxines** qui vont être purifiées et inactivées, on obtient alors des toxoïdes. La **réponse immunitaire** contre ces toxines purifiées est plus **faible** qu'avec des micro-organismes.

***b. Polysaccharides***

Les polysaccharides sont des **composants des parois bactériennes**. Ils vont être reconnus par des récepteurs de l'immunité innée, les Toll Like Receptors (TLR) qui leur permettent d'instaurer une réponse immunitaire. Il y a donc production d'Ac capables d'opsoniser les bactéries et d'entraîner leur phagocytose. Le **problème** des vaccins polysaccharidiques est qu'ils entraînent une réponse **T-indépendante**. Cela signifie qu'il n'y aura pas de mise en place d'une mémoire immunitaire.

Pour **améliorer leur efficacité** et obtenir une **réponse T-dépendante**, ces vaccins peuvent être couplés à des **protéines porteuses**, c'est ce que l'on appellera par la suite les **vaccins conjugués**.

Ces vaccins peuvent être utilisés contre les pneumonies (streptocoques), les méningites, les otites...

***c. Glycoprotéines virales***

**Vaccins peu efficaces.** Des essais ont été menés sur le VIH et quelques résultats ont été obtenus sur le virus de l'herpès.

***d. Antigènes recombinants***

Ces vaccins peuvent être utilisés quand on connaît la séquence de la protéine immunogène. Il est alors possible de produire la **protéine in vitro** (à partir d'une séquence connue) par clonage.

*Ex1 : pour clonage d'une protéine d'enveloppe de l'adénovirus de l'hépatite B. On va ainsi produire cette protéine dans des bioréacteurs, puis elle sera purifiée et pourra être injectée (et pourra nous défendre contre le virus de l'hépatite B).*

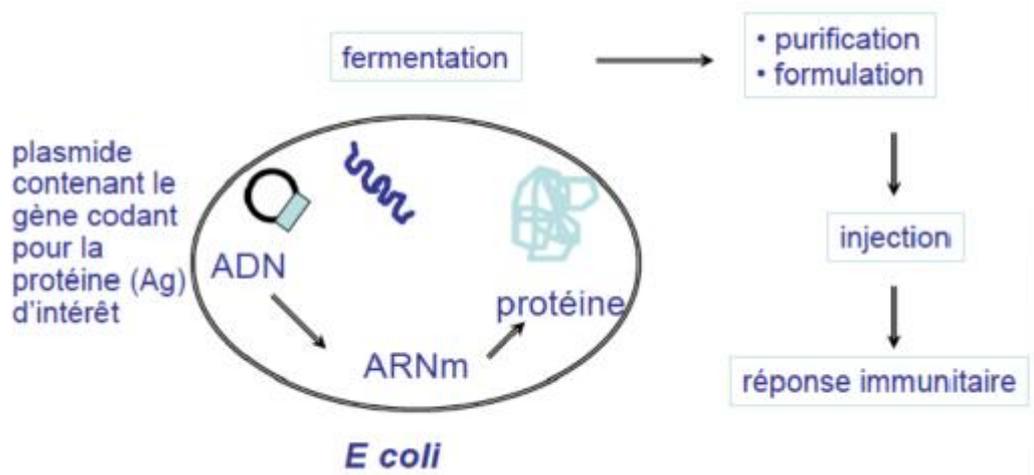
*Ex2 : il existe aussi un vaccin contre la **coqueluche**, qui repose sur le même principe.*

La **réponse** de ces protéines recombinantes est souvent plus **faible** que celle obtenue par les vaccins atténués ou inactivés, on aura (ici aussi) recourt aux **adjuvants** avec les risques d'effets secondaires qu'ils engendrent.

*Ex : le vaccin contre le **cancer du col de l'utérus (papillomavirus)** est composé de sels d'aluminium (adjuvant) pour augmenter son efficacité*

Une protéine recombinante va être insérée dans un plasmide contenant le gène codant pour la protéine dans un système d'expression cellulaire « in vitro » (levure, bactérie, baculovirus, eucaryote).

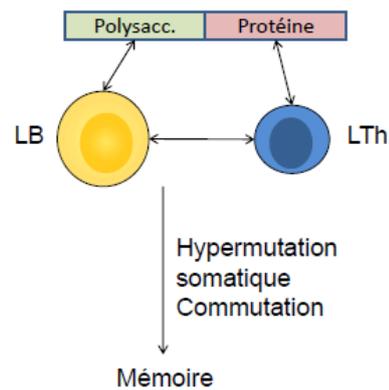
Ex : HBV (Hépatite B Virus), HPV (Papillomavirus Humain), HIV (Virus de l'Immunodéficience Humaine), Lyme, CMV (CytomégaloVirus), paludisme...



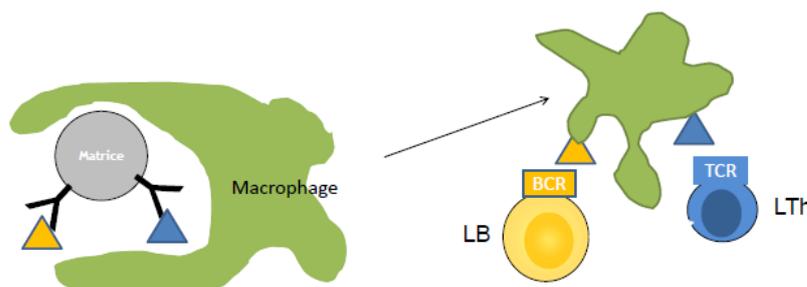
#### 4 – Vaccins conjugués

Ils ont un intérêt, notamment pour **augmenter l'efficacité des Ag polysaccharidiques**. En effet, en conjuguant un **polysaccharide** à une **protéine**, il est possible **d'augmenter l'immunogénicité**. Cela va permettre, du fait de la présence de la protéine, de favoriser la participation des lymphocytes T helper (LTh) et ainsi permettre une activation B avec hypermutation somatique, commutation, et donc d'induire une réponse immunitaire et surtout une mémoire immunitaire contre le double Ag présenté.

Ex : vaccin Hib (*Haemophilus influenzae type b*) contre la méningite.



De nouvelles stratégies sont en cours d'élaboration, elles vont utiliser une matrice solide sur laquelle sont fixés (via des Ac) des Ag reconnus par des LB. Les Ag d'intérêt sont adossés et reliés à la matrice par des Ac spécifiques des Ag en question. A partir de là, ces complexes vont pouvoir être phagocytés par les macrophages, et les peptides qu'ils contiennent vont pouvoir ainsi être présentés à la surface des cellules en association avec le système HLA. La cellule phagocytaire est une CPA (cellule présentatrice d'antigène).



## 5. Vaccins à ADN et vecteurs recombinants

Ils n'utilisent ni les microorganismes pathogènes ni les toxines, mais utilisent directement la **séquence d'ADN** de ces pathogènes. Ainsi, ces vaccins qui utilisent l'ADN sont extrêmement développés actuellement, et dans ce cas : la séquence codante pour la protéine immunogène va être insérée dans un plasmide, et ce plasmide va pouvoir être injecté en intra-musculaire afin de pénétrer au niveau des myocytes. Une fois dans les myocytes, ils vont exprimer la protéine immunogène à la surface de ces cellules et ainsi favoriser une réponse humorale et une réponse cellulaire. L'idée est d'amener directement le plasmide dans l'organisme pour entraîner localement la production de la protéine immunogène.

## 6. Vaccins universels

*Ex : vaccin contre la grippe.*

Les motifs les plus immunogènes sont souvent les plus variables. Il est donc nécessaire de trouver des motifs conservés capables de déclencher une réponse immunitaire (RI). C'est ce qu'on utilise dans ce qu'on appelle maintenant la « **reverse vaccinology** » (c'est-à-dire que l'on va mettre en place toutes les techniques bio-informatiques dont on dispose actuellement) pour identifier les cibles et donc créer ces protéines (de toutes pièces) immunogènes afin de pouvoir les produire et les utiliser comme Ag vaccinaux. Actuellement, on met au point des vaccins protégeant contre toutes les souches H5N1 (le principe est de cibler la partie la moins variable de l'Ag qui est l'hémagglutinine), ainsi que d'autres vaccins protégeant contre toutes les souches H1N1.

**A l'avenir, l'objectif serait qu'il n'existe qu'un seul vaccin contre le virus Influenzae (=virus de la grippe) quelle que soit la souche (qui évolue et mute d'année en année).**

Mise au point d'un vaccin : *Exemple du vaccin contre la grippe.*

Au départ, il y a une **recommandation de l'OMS** pour le choix des souches. L'OMS va identifier le nouveau virus et va donc réaliser elle-même, dans des **laboratoires d'état** (≠ laboratoires des sociétés pharmaceutiques), la **préparation (l'élaboration) de la souche vaccinale** (par hybridation avec une souche standard). Cela va prendre plusieurs semaines.

Puis la **souche** obtenue va être **vérifiée** à partir des épidémies en cours dans l'autre hémisphère et elle va être alors mise en culture dans des oeufs de poules des 3-4 souches les plus à risque (pour augmenter les chances), puis il y aura **inactivation des virus** (formaldéhyde,  $\beta$ -propiolactone,...) avant de les envoyer aux **sociétés pharmaceutiques**. Les sociétés pharmaceutiques récupèrent les virus inactivés et vont, à ce stade, être sollicités pour faire en sorte de remettre en culture ces protéines virales et les faire proliférer pour en obtenir des quantités suffisantes. Il y a purification des protéines virales (hémagglutinines). A partir de là il va y avoir des contrôles qualités à tous les niveaux et un conditionnement.

Donc, à partir du moment où le virus est identifié, il faut en moyenne **5 mois** pour produire le vaccin contre la grippe.

## B – Immunogénicité

**L'immunogénicité se définit comme la capacité d'un Ag à induire une réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire dans l'organisme.** L'immunogénicité d'un vaccin s'évalue sur le nombre de sujets qui a développé une réponse immunitaire à la suite de l'administration du vaccin.

En fonction du vaccin (et donc de l'Ag utilisé), on cherchera donc à évaluer soit :

- Le **taux d'Ac** (dans le cas d'une réponse humorale)
- **L'intradermoréaction à la tuberculine** quand hyper-sensibilité retardée induite par BCG (dans le cas d'une réponse cellulaire)

L'immunogénicité dépend des caractéristiques de l'Ag et des caractéristiques du receveur de l'Ag (car les RI peuvent varier d'un individu à un autre).

## 1. Propriétés liées à l'Ag

### Les vaccins vivants :

- Sont de très **bons immunogènes**
- Induisent une **réponse humorale et cellulaire**
- Ne nécessitent **pas d'adjuvants** (*certaines d'entre eux ne nécessiteront pas non plus de rappels et sont capables d'entraîner une réponse à vie*)
- Se **conservent à basse température**

L'immunogénicité des vaccins corps entiers et sous-unités dépend de 4 facteurs (*qui vont avoir pour effet d'augmenter cette immunogénicité*) :

**a. La nature chimique** (*C'est la différence entre protéines et sucres.*)

**Les Ag protéiques sont plus immunogènes que les Ag polysaccharidiques.**

#### • Exposition aux vaccins protéiques

- Immunité **T-dépendante** (*il va y avoir une réponse T dépendante : collaboration LB-LT ce qui veut dire qu'il y a production de centres germinatifs, il y a donc une commutation isotypique et une maturation d'affinité et il y a donc une mémoire immunitaire qui se met en place, mise en place d'une réponse TCD8 mémoire et d'une réponse B spécifique mémoire*).

#### • Exposition aux vaccins polysaccharides

- Réponse au niveau de la **zone marginale**
- Induction rapide d'une réponse IgM et IgG
- Plasmocytes à demi-vie courte
- Pic d'IgG puis disparition rapide des Ac
- **Pas de mémoire immunitaire**
- Pas de coopération B-T (immunisation **T-indépendante**)  
(*vont avoir une réponse plutôt T indépendante : le LB va être en mesure directement de reconnaître ces polysaccharides à la surface des enveloppes virales par exemple et de rapidement produire des Ac mais le problème c'est qu'il n'y a pas de mémoire immunitaire et les Ac n'ont pas eu de mutation d'affinité notamment. La majorité de la réponse trouvée va se faire au niveau de la zone marginale de la rate, qui est une zone extrêmement importante car c'est là que vont arriver tous les antigènes en priorité et cette zone va répondre de façon très rapide à un antigène avec une réponse IgM-IgG (avec des Ac qui sont des Ac naturels, qui sont préformés et du coup les plasmocytes vont être à demi-vitaux avec un pic d'IgG pour les lymphocytes qui sont présents mais pas de mémoire immunitaire puisqu'on a pas de constitution de centres germinatifs et donc pas de coopération LB-LT indispensable à cette mémoire) Donc l'idée va souvent être de coupler une protéine avec un polysaccharide pour obtenir cet effet mémoire, qui est par exemple l'utilisation d'une protéine porteuse*)

*pour l'anatoxine diphtérique. Cela permet d'obtenir à la fois une réponse T-dépendante et une réponse T-indépendante.*

### **b. La dose d'antigène**

L'**augmentation** de la **dose** de l'antigène et du nombre d'injections va **augmenter l'immunogénicité**, notamment pour les vaccins protéiques.

### **c. La présence d'un adjuvant**

- Concerne les vaccins formés de **sous-unités purifiées** (ex : anatoxine tétanique)
- Substance ou mélange de substances
- **Augmentation de l'immunogénicité** par :
  - Modification de la présentation physique de l'Ag sous forme de réseau ou d'agrégats pour ralentir son catabolisme et favoriser sa présentation aux lymphocytes (*essentiel pour induire une réaction inflammatoire*)
  - Action sur les CPA pour stimuler des cosignaux d'activation (on active les mécanismes de défense non spécifique pour activer ces CPA)
  - Induction d'une réponse de type 1 ou 2 (*T-dépendante*) selon la structure moléculaire de l'adjuvant
- Les différents types d'adjuvant : principalement des **gels minéraux** (hydroxyde d'alumine ou alun), liposomes, substances bactériennes (adjuvant incomplet de Freund : eau + huile minérale + agent émulsifiant). *Le principal adjuvant que l'on peut retrouver est l'aluminium sous forme d'hydroxyde d'alumine.*

### **d. Le mode d'administration**

L'administration peut être :

- **Intradermique** (ex : BCG)
- **Sous-cutanée** profonde : au niveau de la fosse sus-épineuse (favorise la production d'Ac sériques)
- **Intra-musculaire** : selon l'âge l'injection se fait dans la cuisse ou dans le deltoïde (après 2 ans, mais cette injection (dans le deltoïde) reste la plus immunogène)
- **Orale** (ex : polio sous forme Sabin) (favorise la production d'IgA au niveau des muqueuses).
- **Intra-nasale** (ex : certains vaccins contre la grippe) (ce sont des vaccins qui ont été modifiés notamment par la température)

## **2 – Influence des caractéristiques de l'hôte**

### **a. Facteurs épidémiologiques**

L'**enfant de moins de 2 ans** est mauvais répondeur aux Ag polysaccharidiques (ex : vaccin méningococcique) .

**Dès sa naissance**, l'enfant est bon répondeur aux Ag protéiques (*ex : dès la naissance, on peut vacciner un enfant contre l'hépatite B (vaccin protéique) alors que cela n'a aucun intérêt de lui injecter un vaccin méningococcique (vaccin polysaccharidique) avant 2 ans*).

Mais la **présence d'Ac d'origine maternelle** peut chez l'enfant de moins de 1 an diminuer l'immunogénicité de certains vaccins (rougeole).

**Chez l'adulte**, la réponse immunitaire diminue avec l'âge et à partir de 40 ans on assiste à une diminution de la production d'anticorps en réponse à un antigène.

**Chez les sujets âgés**, le taux de non répondeurs à la vaccination sera plus élevé.

**La femme** est meilleure répondeuse que **l'homme**.

### **b. Facteurs génétiques**

Certains **gènes HLA de classe II** ont des capacités différentes d'association à un peptide antigénique et de présentation. *Certains gènes HLA de classe II (codant pour des protéines HLA) vont être en mesure de présenter plus ou moins bien un antigène. D'ailleurs cette capacité de présentation va aussi se retrouver comme étant l'un des paramètres importants dans l'auto-immunité (si les capacités de présentation sont trop importantes, les risques de développer une maladie auto-immune augmentent par la présentation d'auto-antigènes).*

### **c. Etat pathologique**

- Patients immunodéprimés
- Insuffisance rénale chronique
- HIV-intoxication alcoolique
- Dénutrition

*Sont autant de pathologies qui sont associées à une défense immunitaire moindre et donc qui doivent aussi interroger dans le cas d'une vaccination chez ces patients.*

## **C. Efficacité**

**L'efficacité** mesure la capacité du vaccin à protéger l'individu vacciné contre l'infection quand il entre en contact avec l'agent pathogène. L'efficacité dépend de l'immunogénicité du vaccin et de la mise en place des mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire.

### **1. Mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire (RI)**

#### **Réponse induite par les vaccins :**

Les **Ac** peuvent neutraliser les toxines, inhiber la réplication virale, favoriser l'opsonisation et la phagocytose des bactéries et activer le complément.

Ils **réduisent** rapidement la **charge infectieuse** et **éliminent** les **pathogènes** extracellulaires.

#### **Réponse TCD4+ auxiliaire (induction de la réponse T helper)**

Il y a **coopération cellulaire** : LB, LTCD8+, macrophages (*et LT helper*) et **production** de **cytokines** (destruction des pathogènes intracellulaires) (*vont optimiser la capacité de ces T helper à orienter vers une RI humorale ou cellulaire*)

#### **Réponse TCD8+ cytotoxique**

Il y a élimination soit :

- **Directement** : système perforine/granzyme, Fas Ligand... (*à partir du moment où ce LT cytotoxique a rencontré la bactérie, il va être en mesure de libérer directement la perforine, le granzyme, et donc d'éliminer cette bactérie ou cette cellule infectée*)

- **Indirectement** via la synthèse de cytokines

Dans tous les cas, il y a destruction des pathogènes intracellulaires.

### **2. Maintien de la mémoire immunitaire**

L'efficacité dépend du maintien d'une mémoire immunitaire et donc nécessite des **rappels** tout au long de la vie. L'efficacité d'un vaccin augmente avec le taux de couverture vaccinale d'une population (=immunité troupeau). (*L'idée va être d'augmenter le nombre d'individus vaccinés*)

**Immunité de troupeau** : Se développe lorsqu'une proportion importante d'individu est protégée contre une maladie. Diminution de la transmission de la maladie. **L'immunité de groupe protège les individus sensibles** mais qui ne peuvent pas se faire vacciner (immunodéprimé, femme enceinte) (*Le fait que nous ayons une grande quantité d'individus vaccinés va faire en sorte que les maladies ne vont pas se développer. L'objectif étant même d'arriver à l'éradication de la maladie, comme c'est le cas pour la variole*)

## D. Innocuité

La vaccination est une thérapeutique préventive qui s'adresse à un sujet en bonne santé. Les effets secondaires indésirables doivent donc être peu fréquents et peu sévères. **Les effets secondaires indésirables dépendent de l'Ag et de l'hôte**. La surveillance des effets secondaires indésirables relève de la pharmacovigilance (déclaration immédiate au centre de pharmacovigilance).

**Effets indésirables liés au vaccin** : Les vaccins inactivés, les vaccins vivants et les vaccins sous-unités peuvent contenir des **excipients** (albumine, conservateurs,...). Certains vaccins contiennent des **traces** de contaminants issus des milieux de culture (antibiotiques, protéines de l'oeuf,...). *Ces conservateurs peuvent être des substances impliquées dans des réactions d'hypersensibilité et donc dans des mécanismes d'allergie (hypersensibilité immédiate).*

Les vaccins inactivés contiennent des **adjuvants**, des traces d'agents inactivants (formol,...), qui peuvent eux aussi entraîner des réactions allergiques. Une souche inactivée peut par « **mutation reverse** » retrouver sa pathogénicité (Poliomyélite,...).

**Contre-indications aux vaccins** : **grossesse**, **déficits** immunitaires congénitaux ou acquis, une **injection récente** d'immunoglobuline intraveineuse (immunisation passive récente), **allergies** aux différents adjuvants ou molécules présentes dans les vaccins même à l'état de traces.

**Rappels vaccinaux** : Ils vont être **nécessaires** selon le type de vaccins, l'âge, le pathogène,...

Cas de la poliomyélite (voie orale) : Il existe 3 souches dont les croissances interfèrent les unes sur les autres (donc à chaque administration, immunisation contre une des souches). *Il va donc être important de pouvoir faire des rappels réguliers pour pouvoir optimiser la vaccination.*

### **Calendrier vaccinal :**

- Dès la naissance : BCG (avec rappels à 16-18ans si cette fois-ci le test tuberculinique est négatif)
- 2<sup>ème</sup> mois : diphtérie, tétanos (puis tous les 10 ans), coqueluche, polio (puis tous les 10 ans)
- En France, 2 rappels à 2 mois et 4 mois sont utilisés pour le vaccin pentavalent
- Seuls vaccins obligatoires : DT polio (avec une primo vaccination, premier rappel à 18 mois) et la polio (avec une primo vaccination et des rappels jusqu'à 13 ans)
- Vaccins conseillés : ROR (Rubéole, Oreillons, Rougeole : à 1 an avec 2<sup>ème</sup> injection à 6 ans), DT Coq polio (à 18 mois et rappels à 6 ans puis à 16-18ans), hépatite B (à 18 mois avec 2<sup>ème</sup> injection à 6 ans, puis tous les 5 ans chez les personnes à risques et après vérification de la sérologie), papillomavirus (à 14 ans), grippe (fortement conseillé à partir de 65 ans)

**Approches vaccinales (perspectives) :**

**- Nouvelles voies d'administration :**

- Intranasale (grippe), aérosol (rougeole, rubéole)
- Transcutanée
- Orale
- Rectale (MST)

**- Adjuvants de l'immunité**

**- Vaccination thérapeutique ou immunothérapie spécifique**, avec pour but le traitement des maladies chroniques persistantes (HIV, hépatites B et C), des maladies auto-immunes (SEP (Sclérose En Plaque), LEDL, diabète, maladies d'Alzheimer) (*Ex : polyarthrite rhumatoïde (les patients produisent de grandes quantités de TNF- $\alpha$  (molécule pro-inflammatoire) et l'un des traitements majeures de cette maladie est l'immunothérapie anti-TNF- $\alpha$ . Si on injecte passivement au patient des anticorps contre le TNF- $\alpha$  et que ça améliore la pathologie, l'idée est de vacciner contre le TNF- $\alpha$  et donc d'utiliser des protéines porteuses du TNF- $\alpha$  à leur surface et qui vont pouvoir entraîner une production efficace et naturelle de LB et donc d'anticorps spécifiques de ce TNF- $\alpha$  (= vaccination thérapeutique))*)

**- Contrôle de la fertilité** (Ac anti-gamètes ou anti-beta HCG)

**- Désensibilisation** dans le cas des maladies allergiques (*peuvent aussi être amenées par l'apport de faibles quantités d'allergènes*)

**- Cancers** (*où les perspectives de la vaccination sont assez importantes*)

**Vaccins thérapeutiques et cancers :**

Le principe de la vaccination anti-tumorale est **d'identifier les antigènes tumoraux** (sur)exprimés par les cellules tumorales (antigènes associés aux tumeurs) et par la vaccination renforcer la réponse immunitaire spécifique du patient *contre ces antigènes tumoraux*.

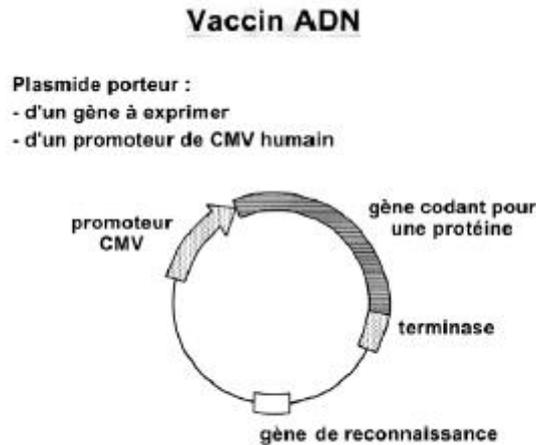
Il existe **5 catégories d'antigènes associés au cancer** qui sont des cibles potentielles pour le vaccin thérapeutique :

- **Ag d'activation** : MAGE-1, MAGE-3, NY-ESO-1
- **Ag de différenciation** : PSA, tyrosinase, Gp100, alphafoetoprotéine
- **Ag surexprimés** : Her-2/neu, Muc-1
- **Ag codés par des gènes mutés** : P53 mutée, TCR,...
- **Certains Ag viraux** : EBV, HBV, HCV, HPV

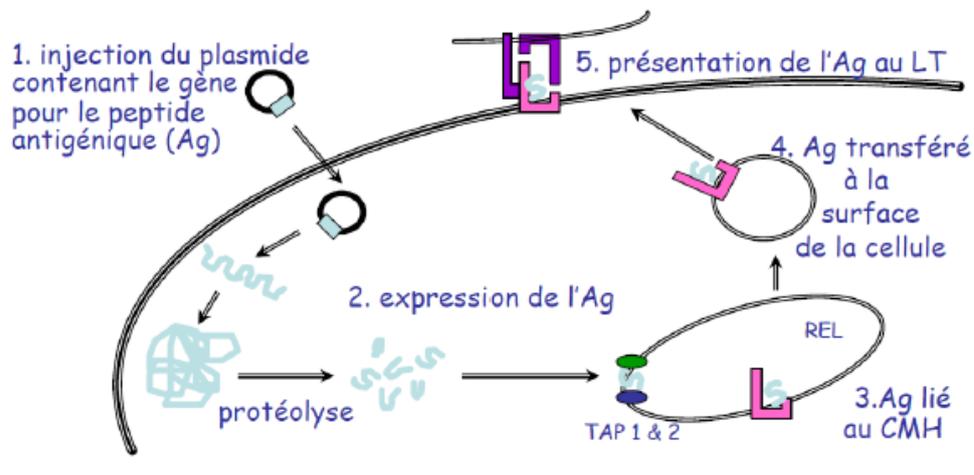
### Vaccins ADN ou vaccins géniques :

Ils apportent une **nouvelle approche vaccinale** avec l'**introduction de l'ADN codant pour l'Ag identifié**. Ils permettent des réponses humorales et cellulaires spécifiques de l'Ag (*L'idée est d'amener l'ADN « nu » ou ADN au sein d'un vecteur vivant non pathogène chez l'homme.*)

Ces vaccins pourraient s'appliquer aux maladies infectieuses (préventif et thérapeutique), aux cancers, aux maladies auto-immunes et aux allergies.



(On prend un ADN "nu" que l'on a identifié, on le fait exprimer dans un plasmide porteur et sous la dépendance d'un promoteur CMV (par exemple, un cytomégalovirus) et à partir de là ce plasmide va être injecté dans la cellule où il va permettre l'expression de l'antigène par protéolyse et (par exemple s'il est dans une CPA) va se lier au CMH et va donc pouvoir être exprimé en association avec le CMH-II par la CPA. Et à partir de ce moment-là il est possible qu'un LT le reconnaisse et par la suite qu'un LB produise des Ac contre cette protéine qui était au départ reconnue rien que par son ADN).



Il y a également des tentatives de développement autour de l'**immunité muqueuse** avec la production d'**IgA spécifique**. L'idée c'est d'amener les Ag bactériens par voie orale pour développer le bassin anti-carieux.

On est actuellement en mesure de connaître le génome d'une personne en quelques heures et pour moins de 1000€. On peut identifier des gènes/séquences d'intérêt par une analyse bio-informatique, et créer une réaction immunitaire contre ces séquences d'intérêt. Cela permet d'envisager une politique de vaccination à l'échelle de la population.

## IV- Conclusion

L'importance de la vaccination est illustrée par ses succès :

- Diminution drastique de la morbi-mortalité des infections qui peuvent être prévenues par un vaccin
- Diminution de l'incidence de ces maladies voire éradication de certaines
- Diminution des coûts de prise en charge lié à la prévention des maladies couvertes par les vaccins

*Rq : la rougeole, dont l'incidence avait diminuée, remonte depuis quelques années notamment aux États-Unis et en France. En France on a d'ailleurs relancé la campagne contre la rougeole. L'importance de la vaccination dans les populations reste un atout majeur de santé publique.*

