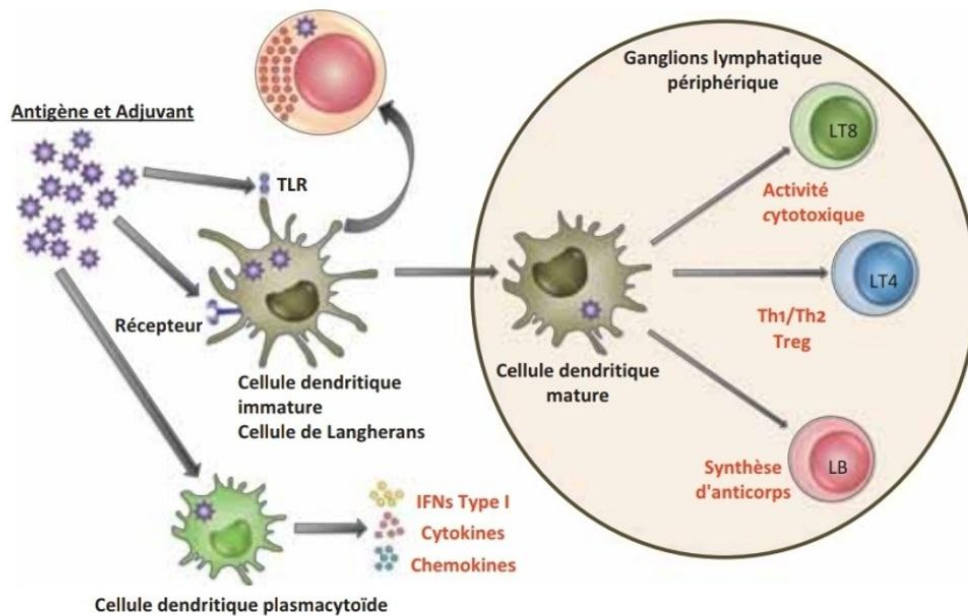


Immunologie Cellulaire & Moléculaire

Chapitre 10 : Vaccins



Introduction	2
1. Immunisation active et immunisation passive.....	2
1.1. Immunisation passive.....	3
1.2. Immunisation active.....	3
1.3. La réponse immunitaire post-vaccinale classique.....	4
2. Les types de vaccins.....	5
2.1. Les vaccins vivants atténués.....	5
2.2. Les vaccins inactivés.....	5
2.3. Les antigènes vaccinaux purifiés.....	6
2.4. Vaccins utilisant des toxoïdes.....	7
Résumé	8
3. Les voies d'administration.....	8
4. La notion d'adjuvants.....	8
Les adjuvants visent globalement à	9
5. Les protections individuelle et collective.....	10
Conclusion	11

Chapitre 10 : Vaccin

Introduction

L'immunologie, en tant que discipline, trouve ses racines dans les premiers essais de vaccinations effectuée par Louis Pasteur. Depuis les efforts de ce pionnier, on a développé des vaccins contre de nombreuses maladies. Le développement des vaccins contre des infections a été l'un des grands succès de l'immunologie. Il a permis l'éradication à l'échelle mondiale de la variole grâce à un programme mondial de vaccination. La poliomyélite sera vraisemblablement la seconde maladie éradiquée par la vaccination. D'autres maladies ont été en grande partie contrôlées grâce à la vaccination, on estime qu'ainsi plus de 2 à 3 millions de décès par an sont éradiqués grâce à la vaccination. La vaccination est une arme rentable pour la prévention des maladies. Quels sont les obstacles pour réaliser ces campagnes de vaccination et obtenir l'éradication complète de nombreuses maladies infantiles ? L'incapacité d'augmenter la couverture vaccinale illustre les difficultés de la tâche. Même si des vaccins efficaces étaient développés et la capacité de les produire en grande quantité et de les distribuer partout dans le monde est un véritable défi. L'organisation Mondiale de la santé a défini comme vaccin idéal celui qui aurait les propriétés suivantes :

- Faible Coût ;
- Stable à une température ambiante ;
- Efficace contre de nombreuses infections ;
- Pouvant être administré par voie muqueuse ;
- Pouvant être administré dès les premiers mois de la vie ;

Ces objectifs de L'OMS peuvent nous guider dans le développement de vaccins pour accompagner leur large diffusion et nous aider à définir des priorités, notamment pour ceux dont le besoin comme les pays en voie de développement. (Tableau 07).

Tableau 07 : Estimation du nombre de décès annuels d'enfants de moins de 5 ans dans le monde par pathogènes. (Source publiées par L'OMS).

Micro-organisme	Décès (par millier)
Pneumocoque	841
Rougeole	530
Haemophilus	945
Rotavirus	800
Paludisme	700
VIH	500
Coqueluche	285
Tétanos	201
Tuberculose	100

1. Immunisation active et immunisation passive

L'immunité contre les microorganismes infectieux peut-être atteinte par immunisation active ou immunisation passive. Dans chaque cas, l'immunité peut être acquise, soit par des processus naturels (habituellement par transfert de la mère au fœtus ou par infection préalable par le pathogène), soit par des moyens artificiels, tels qu'une injection d'anticorps ou de vaccin. (Tableau 08).

Tableau 08 : Acquisition de l'immunité passive ou de l'immunité active.

Type	Acquise par
Immunité passive	Anticorps maternels naturels Immunoglobulines α Anticorps non clonal humanisé Antitoxines \S
Immunité active	Infection naturelles Vaccins E Organisation pathogènes atténués Organisation pathogènes inactivés Macromolécules microbiennes Purifiées Antigènes microbiens clonés (protéines recombinantes ou antigènes vectorisés) Toxoïde Δ

α Solution contenant des anticorps dérivés du sang humain, obtenue par fractionnement par l'éthanol à froid de larges pools de plasma, disponible sous forme de préparations pour une injection intramusculaire ou intraveineuse.

\S Anticorps dérivés du sérum d'animaux stimulés par des antigènes spécifiques.

E Suspension de microorganisme vivants atténués ou tués, ou encore de fragments de ces derniers, présentée à un hôte potentiel pour induire une immunité ou prévenir une maladie.

Δ Toxines bactériennes modifiées afin qu'elles ne soient plus toxiques mais conservent leur capacité à stimuler la formation d'une antitoxine.

1.1. Immunisation passive

Immunisation passive, dans laquelle des anticorps sont transférés à un receveur, se produit naturellement par transfert à travers le placenta des anticorps maternels aux fœtus en cours du développement, les anticorps maternels contre la diphtérie, le tétanos, les streptocoques, la rubéole, la rougeole, les oreillons et la poliomyélite apportent tous une protection passive au fœtus en cours de développement, les anticorps maternels présents dans le colostrum et dans le lait fournissent aussi une immunité passive. L'immunisation passive n'active pas le système immunitaire, et elle ne crée pas de réponse mémoire et la protection est transitoire.

1.2. Immunisation active

Le but de l'immunité passive est une protection transitoire ou une amélioration d'un état existant, le but de l'immunisation active est de susciter une immunité protectrice et une mémoire immunitaire.

Lorsque l'immunisation active est couronnée de succès, une exposition ultérieure au pathogène suscite une forte réponse immunitaire qui élimine avec succès le pathogène ou au moins prévient la maladie.

Immunisation active peut être réalisée par une infection naturelle par un microorganisme, ou elle peut être acquise artificiellement par l'administration d'un vaccin. Dans l'immunisation

active, comme son nom l'indique, le système immunitaire joue un rôle actif ; la prolifération des cellules T ou des cellules B spécifique à l'antigène se traduit par la formation de cellules de mémoires. L'immunisation active par différents types de vaccin a joué un rôle important dans la réduction des morts par maladies infectieuses, particulièrement chez les enfants.

1.3. La réponse Immunitaire post-vaccinale classique

Le but principal des vaccins est d'induire une protection contre une pathologie infectieuse pour beaucoup d'entre eux. (Figure 71).

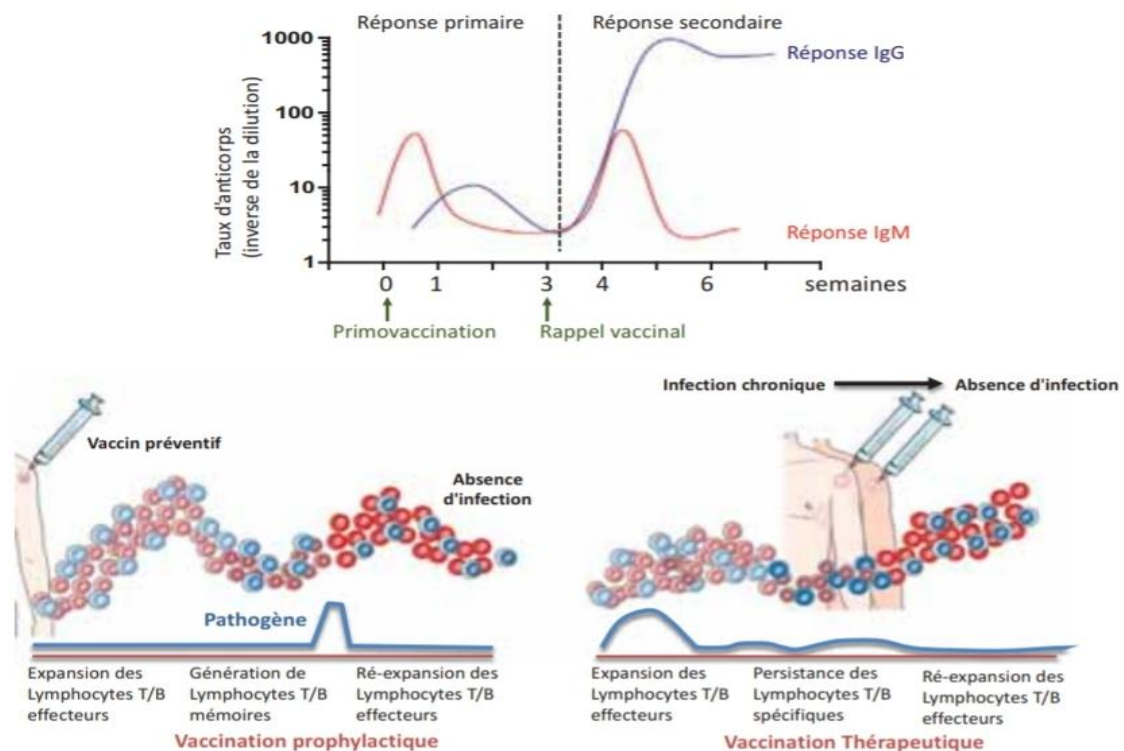


Figure 71 : La réponse immunitaire post-vaccinale.

Lors de la première exposition à un antigène vaccinal, la réponse immunitaire est lente, peu spécifique, s'exprimant initialement par la production d'IgM. Lors de nouveaux contacts avec l'antigène, comme dans le cadre des rappels vaccinaux, le délai de réponse se raccourcit et les anticorps atteignent des titres beaucoup plus élevés. Il s'agit alors essentiellement d'anticorps d'isotype IgG dont la spécificité est beaucoup plus grande. Parallèlement, les réactions cellulaires sont accélérées et intensifiées. La protection vaccinale repose sur l'induction de cellules mémoires induites par la vaccination et de plasmocytes à longue durée de vie. Lors de la première administration vaccinale. Les cellules productrices d'anticorps (plasmocytes) augmentent jusqu'à la sixième semaine puis décroissent lentement. Les cellules B mémoires atteignent leur fréquence maximum au bout de dix à quinze semaines, avant de décroître également. Les lymphocytes B mémoires contribuent à la production rapide d'anticorps plus affins, et à une augmentation du pool de cellules mémoires lors de stimulations antigéniques ultérieures telles que les rappels vaccinaux.

2. Les types de vaccins

On distingue actuellement trois types de vaccins : vivants atténués, inactivés, et les antigènes vaccinaux purifiés (sous-unités d'agents infectieux et anatoxines).

2.1. Les vaccins vivants atténués

Ce sont les meilleurs immunogènes. Ils sont généralement obtenus par passages successifs de l'agent infectieux sur des cultures cellulaires visant à atténuer sa virulence. Ces vaccins ont l'avantage d'induire une immunité minimisant tant l'infection par la souche microbienne sauvage mettant en jeu la réponse innée et une réponse adaptative humorale et cellulaire T CD4+ et CD8+. (Figure 72).

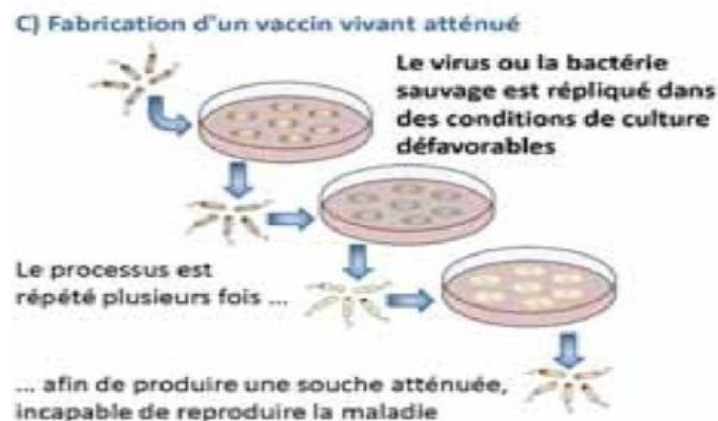


Figure 72 : La production d'un vaccin vivant atténué.

Le vaccin, étant vivant, est capable de diffuser dans l'organisme et d'induire des réponses dans différents sites anatomiques. Exemple : Le virus de la vaccine isolé des vaches (cowpox virus) administré à des hommes entraîne une immunité contre le virus de la variole mais ne conduit pas à l'apparition de la variole chez les personnes vaccinées. Le vaccin Sabin contre la poliomyélite et le vaccin contre la rougeole sont constitués de souches virales qui ont été atténuées avec succès et servent maintenant de vaccins efficaces. Les problèmes majeurs de ces vaccins sont le risque de retour à la virulence.

2.2. Les vaccins inactivés

Il s'agit d'agents infectieux entiers inactivés par des méthodes physiques comme la chaleur de telle façon qu'il ne soit plus capable de réplication chez l'hôte. Ces vaccins sont en général très bien tolérés. Le recours à des adjuvants pour augmenter leur efficacité peut cependant poser des problèmes de tolérance. Ces agents inertes ne diffusent pas. Ils induisent une réponse essentiellement de type anticorps, associée à une réponse T CD4+ nécessaire pour que la réponse B soit optimale. (Figure 73).

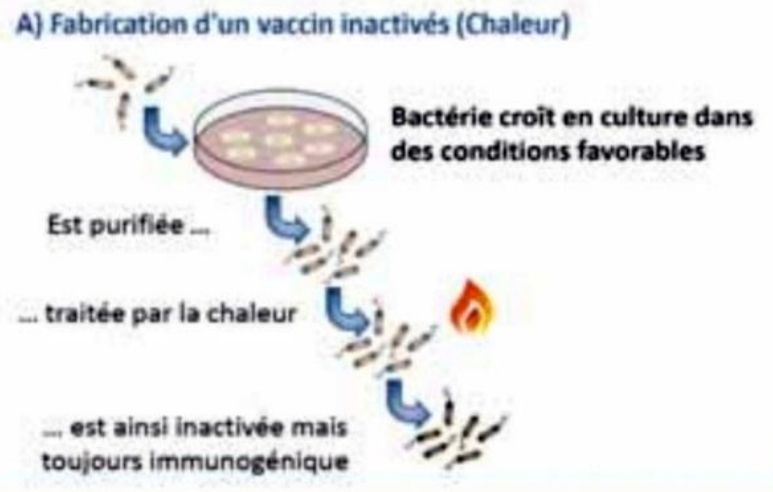


Figure 73 : La production d'un vaccin inactivé par la chaleur.

L'inactivation par la chaleur n'est généralement pas satisfaisante parce qu'elle provoque une dénaturation importante des protéines ; ainsi ; les épitopes qui dépendent de la structure conformationnelle des protéines sont vraisemblablement modifiés de façon significative. L'inactivation chimique par le formaldéhyde ou divers agents alkylants ont été utilisés avec succès. Le vaccin salk contre la poliomyélite est produit par inactivation par le formaldéhyde . Contrairement à l'immunisation par les vaccins atténués, qui généralement ne nécessite qu'une seule dose pour induire une immunité de longue durée, des rappels répétés de vaccins tués sont souvent nécessaires pour maintenir l'état immun de l'hôte. Les vaccins contre la grippe, l'hépatite A et le choléra sont des vaccins inactivés. Outre leur faible toxicité, les vaccins inactivés sont stable, facile à stocker et à transporter. (Figure 74).

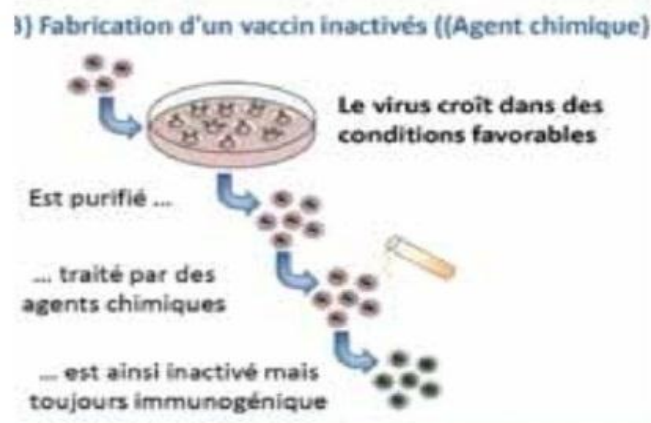


Figure 74 : La production d'un vaccin inactivé par un agent chimique.

2.3. Les antigènes vaccinaux purifiés

Les antigènes vaccinaux peuvent être des protéines responsables d'une activité du pathogène (toxines tétanique et diphtérique), inactivées avant leur administration (anatoxines) mais présentant la même immunogénicité. Il peut également s'agir de protéines cibles des anticorps protecteurs. (hépatite B). (Figure 75).

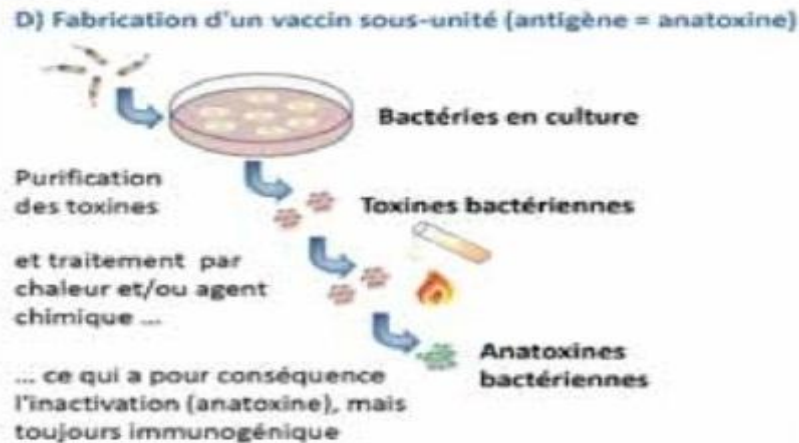


Figure 75 : La production d'un vaccin purifié

La réponse à ce type de vaccin est majoritairement de type anticorps. Certains antigènes vaccinaux requièrent d'être couplés à des protéines pour augmenter leur immunogénicité. Ainsi, les polysaccharides du pneumocoque peuvent stimuler directement des lymphocytes B dans la rate et induire la production d'anticorps de type IgM et IgG. Ce type de vaccin n'induit pas de réponse mémoire (vaccin pneumovax®). Le couplage des polysaccharides à de l'anatoxine diphtérique inactivée permet d'obtenir, par contre, à la fois une réponse anticorps de type IgG grâce aux lymphocytes T CD4+stimulés par les cellules dendritiques et une réponse B de type mémoire (vaccin prevenar® 7 ou 13).

2.4. Vaccins utilisant des toxoïdes

Certains pathogènes bactériens, parmi lesquels ceux qui sont à l'origine de la diphtérie et du tétanos, produisent des exotoxines. Ces exotoxines sont responsables de la plupart des symptômes de la maladie secondaire à l'infection. Des vaccins contre la diphtérie ou le tétanos, par exemple peuvent être préparé en purifiant l'exotoxine bactérienne, puis en l'inactivant par le formaldéhyde pour former un toxoïde. La vaccination avec le toxoïde induit des anticorps antitoxoïdes qui sont eux aussi capables de se lier à la toxine et de neutraliser ses effets. Dans la production des vaccins utilisant des toxoïdes, les conditions doivent être étroitement contrôlées pour assurer une perte de la toxicité sans modification excessive de la structure de l'épitope. (Tableau 09).

Tableau 09 : Classification des vaccins les plus courants chez l'homme.

Type de vaccins	Maladies	Avantages	Inconvénients
Vivant atténué	Rougeole .Oreillons Polio. Rubéole Tuberculose. varicelle	Forte réponse immunitaire, souvent de longue durée ne nécessitant que peu de rappels	Nécessite un stockage à base t° ; peut muter vers une forme virulente
Inactivé ou tué	Choléra .Grippe Hépatite, A Peste. Polio. Rage	Stable, moins d'effets indésirables ; stockage à base non nécessaires	Induction d'une plus faible réponse immunitaire que les vaccins vivants ; Injections de rappels nécessaires
Toxoïde	Diphthérie Tétanos	Le système immunitaire est sensibilisé à la reconnaissance des toxines bactériennes	Difficulté à développer

Résumé

Une immunité peut être induite par immunisation active ou immunisation passive. Une immunisation passive implique le transfert d'anticorps préformé et confère une protection de courte durée. L'immunisation active induite par l'infection naturelle ou par vaccination confère une protection de longue durée. Trois types de vaccins sont actuellement utilisés chez l'homme. Les micro-organismes atténués, les micro-organismes inactives (tuées) ou encore les macromolécules purifiées.

3. Les voies d'administration

Le vaccin idéal est un vaccin vivant atténué délivré par voie muqueuse, qui permet de stimuler la production d'IgA sécrétoires protégeant les individus contre l'infection naturelle. Si cette voie a été utilisée avec succès dans certains cas (vaccin antipoliomyélite type sabin), elle reste actuellement marginale. Les vaccins sont donc habituellement inoculés par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intradermique. Initialement, le choix de la voie d'administration reposait sur des données empiriques, issues d'habitudes de pratique clinique, ou de constatations clinico-biologiques (obtention d'un meilleur taux d'anticorps). Les progrès récents obtenus dans la caractérisation des cellules dendritiques ont permis de montrer que le site d'injection (épiderme, derme superficiel, derme profond ou hypoderme) influençait le type de cellules dendritiques (cellules de langerhans, cellules dendritiques dermales) mis en jeu, et pouvait être la source de réponses adaptatives différentes (anticorps, réponses T CD4 ou CD8).

4. La notion d'adjuvants

Les adjuvants constituent un groupe de substances ayant pour but d'aider la réponse immunitaire en stimulant notamment la réponse immunitaire innée. Leur développement a été justifié par la nécessité d'amplifier la réponse immunitaire lorsque le vaccin seul n'est pas capable d'induire une immunité protectrice efficace et de longue durée, ceci est le cas des vaccins sous-unitaires ou inactivés. Leur nature (mycobactéries tuées, huiles, sels

d'aluminium, ligands des PRRs...) et leurs mécanismes d'action peuvent être en fait très variable. (Figure 76).



Figure 76 : La notion d'adjuvants.

Les adjuvants visent globalement à :

- accroître l'amplitude de la réponse immune à un niveau populationnel afin de couvrir au mieux un plus grand nombre de personnes, ceci est important notamment en cas d'épidémie ;
- augmenter l'amplitude de la réponse immune à un niveau individuel, ceci est nécessaire chez des patients ayant une réponse immunitaire non optimale : sujets immunodéprimés, sujets âgés ;
- réduire la quantité d'antigènes vaccinaux et le nombre d'injections nécessaires (dose sparing). Historiquement, Les adjuvants les plus utilisés sont les adjuvants à base de sels d'aluminium utilisés depuis les années 1920. Ils sont représentés par les précipités d'hydroxyde (Alhydrogel®) ou phosphate d'aluminium. L'utilisation d'alun permet d'obtenir une efficacité supérieure à la protéine seule en primo-vaccination mais pas lors des rappels.

Les adjuvants en cours de développement ont été sélectionnés sur des bases plus scientifiques.

Les agonistes des toll-like receptors (TLR) sont utilisés comme adjuvants pour leur rôle majeur dans la maturation des cellules dendritiques. Certains agonistes peuvent également activer directement les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Si certains vaccins atténués ou inactivés activent spontanément les TLR des cellules dendritiques, ceux comportant uniquement des fractions protéiques en sont incapables. Ainsi, plusieurs agonistes des TLR sont en cours d'évaluation pour améliorer la réponse vaccinale. (Figure 77).

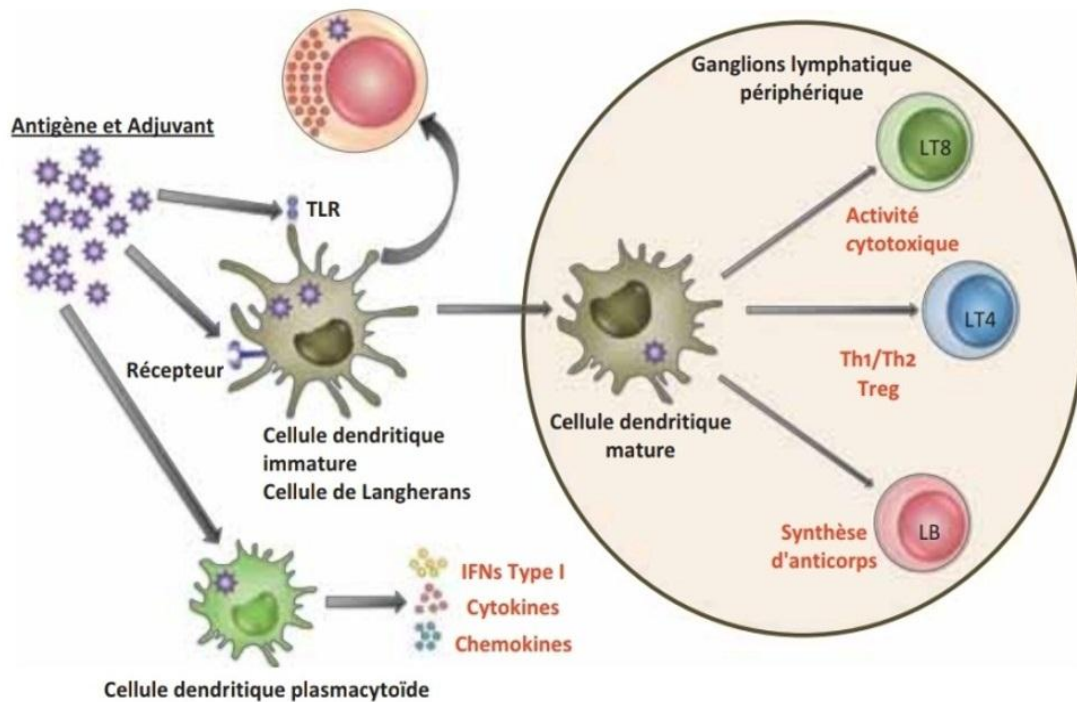


Figure 77 : Mécanismes d'action des adjuvants.

Désormais 11 vaccins obligatoires chez le nouveau-né (coqueluche, haemophilus influenzae b, hépatite B, méningocoque C, pneumocoque, rougeole, oreillons, rubéole, diphtérie, tétanos et poliomyélite). L'obligation vise à obtenir une couverture vaccinale suffisamment large pour que chaque individu soit protégé et que ceux qui ne peuvent être vaccinés pour des raisons médicales soient protégés par l'effet d'immunité de groupe.

5. Les protections individuelle et collective

La vaccination permet une protection individuelle de sujet vacciné en induisant un état d'immunité, mais également une protection collective des sujets non vaccinés, appelée immunité de groupe (herd immunity). Cette protection se manifeste pour des infections à transmission interhumaine. Cet effet de protection de groupe repose sur une moindre diffusion du pathogène au sein d'une communauté si une partie des sujets sont vaccinés. En effet, le fait d'être vacciné contre une maladie infectieuse évite la multiplication de l'agent pathogène et par conséquent sa transmission au sein d'une collectivité. Dans une population non vaccinée, un sujet nouvellement infecté par un agent pathogène va transmettre l'infection à un certain nombre de personnes de son entourage.

Chacune d'entre elles va à son tour contaminer un nombre équivalent d'individus réceptifs et ainsi de suite. Ceci est à la base de la croissance exponentielle du nombre de sujets infectés par ce nouvel agent pathogène arrivant au sein de cette population réceptive (non immunisée)

et explique les phénomènes épidémiques. À l'opposé, dans une collectivité correctement vaccinée, la plupart des sujets contaminés seront des personnes présentant une immunité individuelle chez qui l'agent pathogène ne pourra pas se multiplier.

Ces personnes ne permettront donc plus la poursuite de la circulation de l'agent pathogène. Elles agissent comme un rempart entre l'agent pathogène et les individus non vaccinés non protégés susceptibles de contracter l'infection. Cette protection indirecte est indispensable pour protéger les sujets ne pouvant pas recevoir de vaccin ou les individus présentant une contre-indication à la vaccination.

Conclusion

La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires adaptatives protectrices contre des micro-organismes en exposant l'individu à des formes non pathogènes ou à des composants des micro-organismes.

Le but des vaccins est d'obtenir une réponse protectrice, basée sur la mémoire immunologique, reposant sur la production d'anticorps et de lymphocytes effecteurs.

Les anticorps et les cellules mémoires augmentent à chaque contact antigénique.

(Rappels vaccinaux).

Il existe trois types principaux de vaccins : atténués, inactivés, antigènes purifiés.

Les différentes voies d'administration impliquent de manière variable les cellules présentatrices d'antigènes qui prennent en charge le vaccin.

Les vaccins inactivés et purifiés sont plus efficaces en présence d'adjuvants.

La vaccination antivariolique a permis d'éradiquer la variole.

La vaccination génère non seulement une protection individuelle mais également une protection collective en limitant la dissémination des agents infectieux.