

Enseignement d'Immunologie

Septembre 2009

ED04

Vaccination

DES de Biologie Médicale



Universités des Sciences de la Santé

CAMBODGE – LAOS

Avec la participation de l'Université Pierre et Marie Curie



Soutenu par :

Projet d'Appui à l'Enseignement Supérieur Médical en R.D.P. Lao
Projet d'Appui à l'Université des Sciences de la Santé au Cambodge
Fondation Mérieux au Cambodge et au Laos (Centre Christophe Mérieux)

DES Biologie Médicale
Immunologie
Cambodge – Septembre 2009

Enseignement Dirigé

Thème : Vaccination

Objectifs :

Assimilation des connaissances concernant :

1. Antigènes
2. Réponses immunitaires adaptatives : notion de répertoire, mémoire immunologique
3. Grands mécanismes des réponses cellulaires
4. Réponses humorales primaire et secondaire
5. Mécanismes effecteurs des réponses aux pathogènes

À travers les exemples suivants :

1. Vaccination anti-tétanique
2. Vaccination anti-Haemophilus influenzae b
3. Vaccination hépatite B
4. Vaccination anti-grippale
5. Vaccinations anti-poliomyélitiques (tué et vivant)
6. Vaccination par le BCG et intradermo-réaction tuberculinique
7. Perspectives : vaccination peptidique – vaccination génétique

PLAN

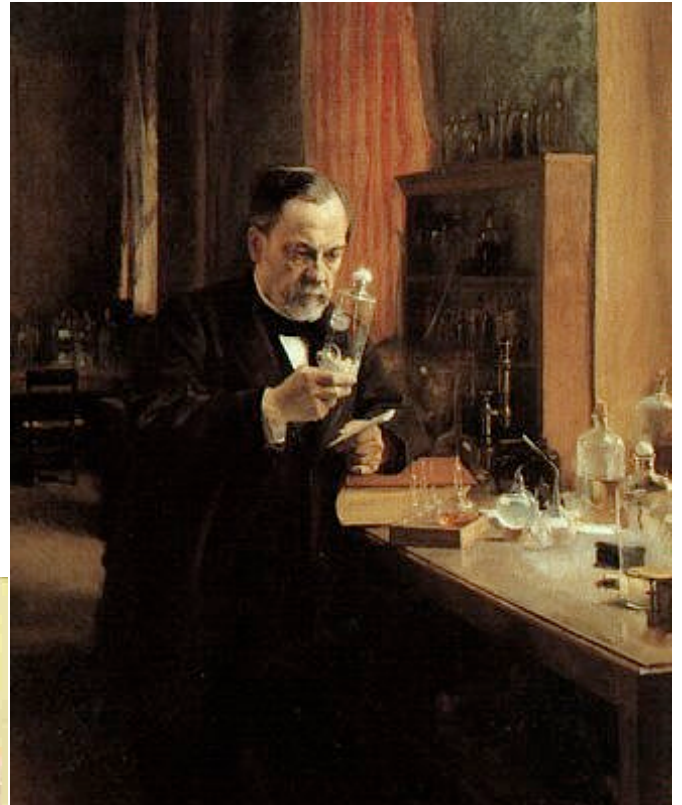
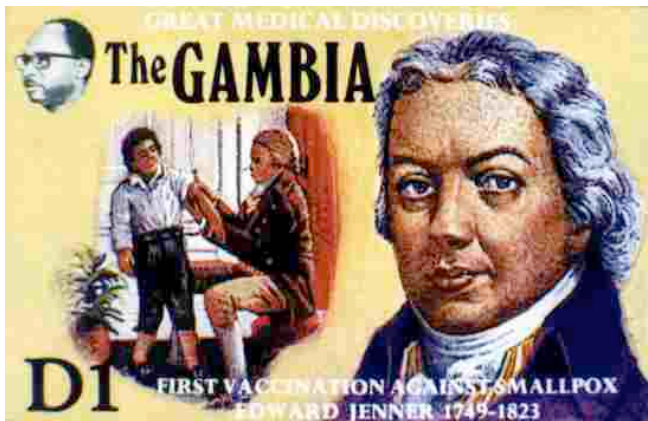
- **Historique et définition**
- **Rappels sur les grands mécanismes** des réponses immunitaires aux pathogènes
 - Réponse humorale, coopération T-B, mémoire
 - Réponses cellulaires inflammatoires et cytotoxiquesImportance de la notion de mémoire immunologique
- **Objectifs** de la vaccination
- **Conditions d'efficacité** des vaccins :
 - caractère antigénique : épitopes efficaces, stabilité antigénique (virus)
 - voies d'administration
 - adjuvants
- **Contre-indications** des vaccinations - **Complications**
- **Calendrier** des vaccinations
- **Exemples** de vaccinations :
 - Vaccination par des **organismes tués ou inactivés** :
 - polio (Salk)
 - grippe
 - Vaccination par des **sous-unités** de micro-organismes :
 - par une protéine : ex. anatoxine tétanique
 - par un polysaccharide : ex. Haemophilus influenzae b
 - Vaccination par des organismes **vivants atténués** :
 - rougeole
 - polio (Sabin)
 - tuberculose (BCG)
- **Perspectives** vaccinales :
 - Vaccins vivants atténués par génie génétique
 - Antigènes exprimés par des vecteurs viraux
 - Vaccins sous-unités recombinants (ex. Hépatite B)
 - Pseudo-particules virales
 - Acides nucléiques nus
 - Applications nouvelles : Cancers, maladies autoimmunes, maladies neurodégénératives (ex. Alzheimer)

Historique de la vaccination

(lecture ; 5 minutes)



Edward Jenner



Louis Pasteur

Dérivé du latin *vaccinae* ("de la vache"), le mot "vaccination" signifie donc "envachement". Ce terme fut utilisé pour la première fois, semble-t-il, vers 1880 par **Pasteur** en reconnaissance des travaux de l'anglais **Jenner** qui, près d'un siècle auparavant, avait immunisé des patients contre la variole.

Origines de la vaccination jennérienne

Les maladies contagieuses sont contractées au contact d'un malade par transmission de l'agent infectieux. Le fait qu'une première atteinte par l'une de ces maladies protège les patients contre une seconde atteinte apparut très tôt.

C'est ainsi que, depuis des temps immémoriaux, on tentait de protéger par "**inoculation**" les individus sains contre la **variole**, dont les épidémies faisaient des milliers de victimes, cherchant ainsi à provoquer une infection bénigne et non létale. Il s'agissait du dépôt de pus ou squames varioliques sur la muqueuse nasale des enfants, en **Chine** ; de l'administration sous-cutanée d'un exsudat de plaie prélevé chez un patient présentant une forme bénigne de variole, en **Perse** ou dans le Caucase ; de l'inoculation intra-dermique de pus variolique desséché dans l'**Empire Ottoman**... Cette pratique, quelque peu risquée, fut découverte par l'épouse de l'ambassadeur d'Angleterre à Constantinople, **Lady Mary Wortley Montagu**, qui l'introduisit en **1718 en Grande-Bretagne**. De nombreuses personnes furent ainsi "inoculées" contre cette maladie... Mais certaines en moururent. Par contre, en France, Louis XV mourut en 1774, à 64 ans, de la variole. S'il avait été auparavant "variolié" –ce que refusèrent ses médecins car c'était là une technique anglaise (l'ennemi héréditaire d'alors!)– la face du monde en eût-elle été changée ?

C'est dans ce contexte qu'un médecin de campagne, **Edward Jenner** avait constaté que les vachères en contact régulier avec des vaches atteintes de variole bovine, la **vaccine** (du latin '*vacca*'), et ayant présenté elles-mêmes des pustules de "*variola vaccinae*", ne contractaient jamais la variole. Se fondant sur cette observation, il prouva, en **1796**, que **le pus de la vaccine introduit par scarification dans l'organisme humain le protégeait de la variole**.

Était-ce réellement une découverte ? En fait, si la technique n'était pas neuve, le **principe de l'atténuation des germes par passage d'une espèce animale à une autre** était fondamental. **La vaccination scientifique était née**. Elle connut un succès retentissant en Europe continentale avec l'organisation de grandes campagnes de vaccination ; elle fut introduite en France, en 1800, par le duc de La Rochefoucauld-Liancourt.

Louis Pasteur

Près d'un siècle plus tard, en 1877, Pasteur découvre le rôle que jouent les microbes dans les maladies infectieuses en démontrant que le **choléra des poules** est bien une maladie contagieuse provoquée par une bactérie. Il isole le staphylocoque (1878) et le streptocoque (1879). La **théorie des germes** qui découle de ses travaux va bouleverser le diagnostic et le pronostic des maladies contagieuses qui relèvent désormais d'une cause identifiable.

En **1879**, trouvant dans son laboratoire de **vieilles cultures de bactéries du choléra des poules**, il les inocule à des poules et constate qu'elles tombent malades mais ne meurent pas, même après inoculation ultérieure de germes "frais" virulents. Il vient de créer un **vaccin atténué "artificiel"**, contrairement à celui de Jenner. En son honneur, il utilise le terme "vaccin".

En 1881, Il énonce le principe de la vaccination que **des "virus" affaiblis, non létaux, donnent une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle**.

A la même époque, il isole, purifie et inactive l'agent de la rage à partir de cerveaux d'animaux morts de cette maladie. En **1885**, il prépare avec succès le premier **vaccin humain à virulence atténuée contre la rage**, le virus ayant fait l'objet de cent injections intracérébrales successives d'un broyat de moelle épinière de lapin infecté, et d'un animal à l'autre. Le vaccin n'avait été expérimenté que sur des chiens quand on lui présenta un enfant de 9 ans, **Joseph Meister**, qui avait été mordu par un chien enragé. Il expérimenta le vaccin sur l'enfant avec le succès que l'on sait (en fait, ce n'est pas si clair). **La vaccination moderne était née.**

Pasteur a fondé autour de lui une véritable école de pensée scientifique. Il a formé des chercheurs en infectiologie, immunologie, parasitologie et dans de nombreuses autres spécialités biologiques. Les "pastoriens" mettent ainsi notamment au point le **vaccin BCG** contre la tuberculose, le vaccin contre la **diphtérie** et le **tétanos**, un vaccin contre la **fièvre jaune** et un vaccin contre la **poliomyélite**.

Dates de développement des différents vaccins

- 1798** : Variole
- 1885** : Rage
- 1896** : Typhoïde, choléra
- 1923** : Anatoxine diphtérique
- 1926** : Anatoxine tétanique
- 1927** : BCG
- 1936** : Fièvre jaune
- 1945** : Grippe
- 1955** : Poliomyélite
- 1963** : Rougeole
- 1967** : Oreillons
- 1969** : Rubéole
- 1980** : *Haemophilus influenzae* b conjugué
- 1981** : Hépatite B
- 1992** : Encéphalite japonaise
- 1995** : Varicelle, hépatite A
- 1998** : Rotavirus
- 2006** : Papillomavirus

Direction Générale de la Santé - Comité technique des vaccinations - Guide des vaccinations - Ed. Inpes 2006.

En 1958, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décide de vacciner contre la variole toutes les populations vivant en pays d'endémie. Dans les années qui suivent, le programme est renforcé et favorise la production locale des vaccins. **L'OMS annonce l'éradication mondiale de la variole en 1976.**

Rappels sur les grands mécanismes des réponses immunitaires aux pathogènes

La conception d'un vaccin préventif contre un pathogène donné doit prendre en compte les divers aspects qui confèrent son efficacité à la réponse immunitaire adaptative. Imaginez que vous devez mettre au point un vaccin contre le virus VIH :

- 1. Sachant que certains microorganismes suscitent une réponse et pas certains autres, quels éléments du système immunitaire faut-il 'cibler' ? Discutez sur la notion de 'danger' en immunologie.**

- 2. Quels types de réponses peuvent-elles être efficaces contre des virus, tels que le VIH ?**

- 3. Par quel(s) mécanisme(s) la vaccination permet-elle l'établissement d'une immunité à long terme ? Quelles sont les qualités qui justifient l'induction d'une 'mémoire immunologique' ?**

- 4. Quels types de réponses adaptatives faudrait-il susciter s'il s'agissait de prévenir l'infection par une bactérie à multiplication extra-cellulaire ?**

Objectifs de la vaccination : Prévention des maladies infectieuses, rapport bénéfice/risque

- 1. Quels sont les bénéfices attendus des vaccinations ? Qu'entend-on par 'protection vaccinale' ?**
- 2. Comment peut-on définir les objectifs de la vaccination ?**
- 3. Quels sont les risques (complications) de certaines vaccinations, et les règles qu'on peut en déduire ?**

- **Conditions d'efficacité** des vaccins :
 - caractère antigénique : épitopes efficaces, stabilité antigénique (virus)
 - voies d'administration
 - adjuvants

1. Qu'est-ce qu'un antigène ? Qu'est-ce qu'un immunogène ?

2. Quels caractères antigéniques peuvent-ils, à votre avis, influencer l'efficacité d'un vaccin ?

3. Comment la voie d'administration peut-elle influencer l'efficacité d'un vaccin ?

4. Qu'est-ce qu'un adjuvant ? Quels sont les mécanismes d'action des adjuvants ?

5. Quelles sont les caractéristiques propres à la personne vaccinée qui interviennent dans la qualité de la réponse obtenue après l'administration du vaccin ?

- Calendrier vaccinal français (www.invs.sante.fr/beh/, bulletin avril 2009)

3. CALENDRIER VACCINAL 2009 – TABLEAUX SYNOPTIQUES

3.1 Tableau des recommandations vaccinales pour les enfants et les adolescents

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	2 ans	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans
Diphtérie (D), Tétanos (T), Poliomyélite inactivée (Polio)		DTPolio	DTPolio	DTPolio		DTPolio		DTPolio ²	DTPolio		dTPolio
Coqueluche acellulaire (Ca)		Ca	Ca	Ca		Ca			Ca		
<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)		Hib	Hib	Hib		Hib					
Hépatite B (Hep B)		Hep B		Hep B		Hep B					
Pneumocoques (vaccin Pn7)		Pn7	1 dose en plus si risqué ³	Pn7	Pn7						
Rougeole (R) Rubeole (R) Oreillons (O)					1 ^{re} dose à 9 mois si collective) 2 ^{de} dose entre 13 et 23 mois (le 12 à 15 mois si collective)						
Papillomavirus humains (HPV)										3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2 mois, 6 mois (filles)	

Vaccins constitués par des micro-organismes tués ou inactivés

Ex.1 : poliomyélite (Salk)

Le vaccin injectable comporte les trois souches du virus dans les proportions suivantes : 40 unités de type 1, 8 de type 2 et 32 de type 3.

- 1. Quel(s) type(s) de réponse attend-on comme défense contre le virus de la poliomyélite ?**

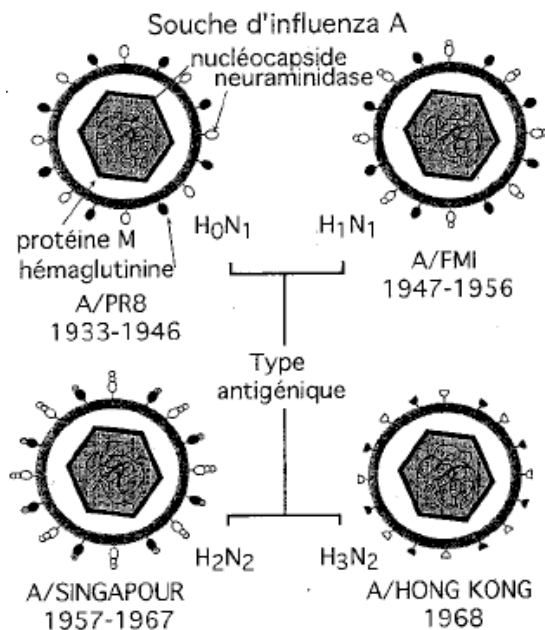
- 2. Quels sont les objectifs de la vaccination dans les pays développés d'une part, d'autre part dans les pays en développement ?**

Ex. 2 : grippe

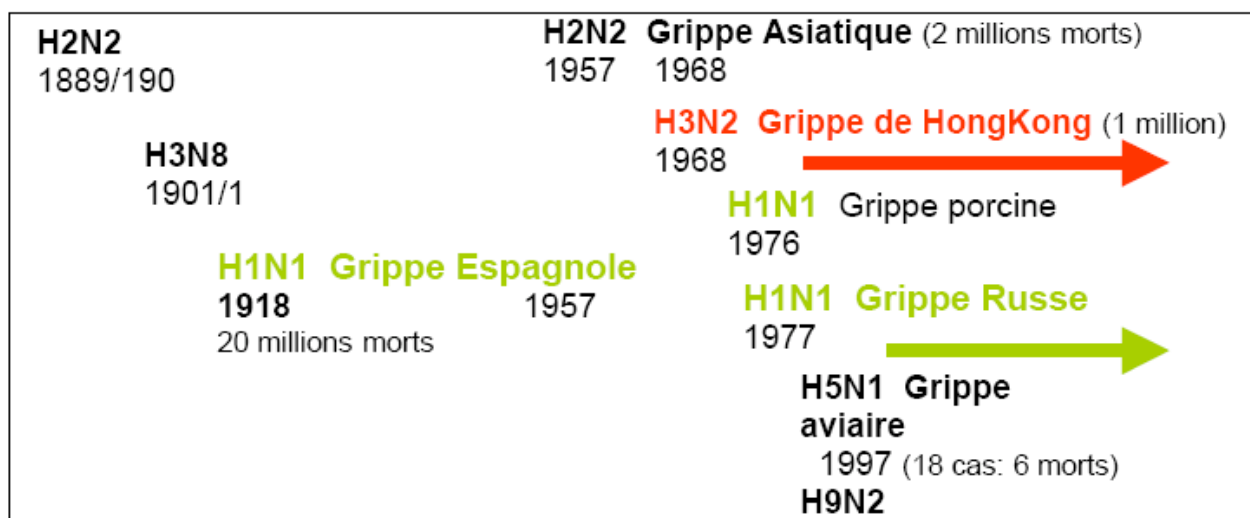
La souche A seulement est pathogène chez l'homme. Le virus comprend deux antigènes majeurs : N (neuraminidase) et H (hémagglutinine) pouvant induire des anticorps neutralisants. Les principaux sous-types de virus actuels sont H3N2 et H1N1.

Chez les oiseaux, actuellement, un virus extrêmement pathogène = H5N1 (se transmet très rarement à l'homme, mais induit une forte mortalité) –***voir cours de virologie pour le reste***

Vaccins 2004/05 et 2005/06 = Souches A (H1N1 et H3N2) + souche B



Émergence de nouveaux sous-types du virus de la grippe au XXe siècle :



• Epidémies annuelles françaises: virus A ou B ou A puis B:

- 1995/96: **H1N1: 47%**, **H3N2: 47%** , **B: 6%**
- 1996/97: **H3N2: 85%**, **B: 15%**
- 1998/99: **H3N2: 50%**, **B : 50%**
- 1999/00: **H3N2: 99%**, **B: 1%**

1. Quelle est la principale difficulté de la vaccination anti-grippale ?

2. Dans quelle population est-elle particulièrement indiquée ?

Autres vaccins micro-organismes tués : Coqueluche, Typhoïde, Choléra, ...

Vaccins constitués par des sous-unités de micro-organismes

Ex. 1 : Diphtérie et tétanos

1. Qu'est-ce qu'une " anatoxine "
2. Quels vous semblent être les avantages (et inconvénients) a priori d'une telle vaccination ?
3. La pathologie de ces infections est fortement liée à des toxines sécrétées. Qu'en déduisez-vous quant au type de réponse immunitaire qu'il faut susciter pour une protection efficace ?

Ex. 2 : *Haemophilus influenzae* type b

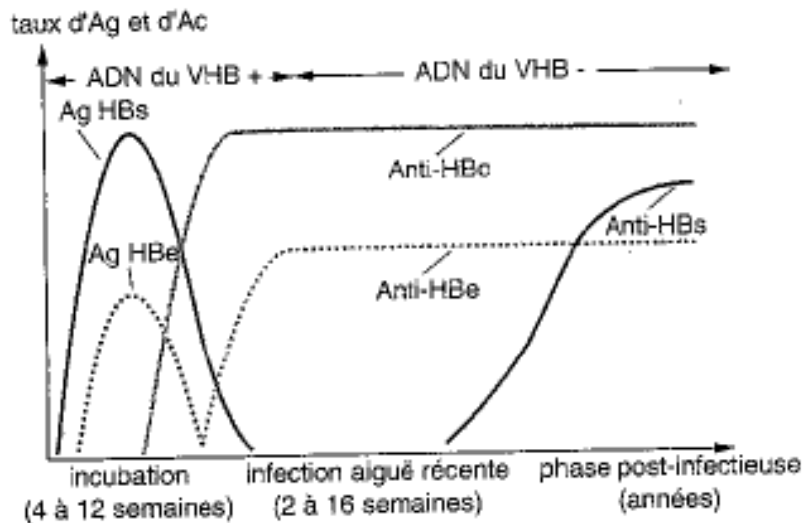
1. Quels sont les structures antigéniques cibles de la protection des germes encapsulés comme *H. influenzae* ou *S. pneumoniae* ?
2. Quel est l'intérêt de conjuguer un tel antigène à une protéine (comme l'anatoxine tétanique) pour vacciner l'enfant avant l'âge de 2 ans ?

Ex. 3 : Hépatite B

Vaccin sous-unitaire recombinant : Protéines virales produites par expression dans des cellules eucaryotes (levure ou cellules de mammifères)

Rappels sur la maladie :

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN responsable d'une hépatite aiguë. La réponse immune naturelle est le plus souvent efficace et aboutit à l'élimination du virus.



Lorsque la réponse immune est incomplète, le passage à l'hépatite chronique compliquée de cirrhose (20 %) et d'hépatocarcinome (10-15 %) est observé.

Ainsi, le vaccin contre l'hépatite B prévient la survenue de maladies graves : hépatites aiguës fulminantes, cirrhoses, cancer du foie.

- 1. Il s'agit d'une vaccination " ciblée" . Quels sont les contextes professionnels à risque d'hépatite B ?**
- 2. Quelle réponse efficace attendez-vous d'une vaccination contre le virus de l'hépatite B ?**

Vaccins constitués par des micro-organismes vivants atténués

Aujourd'hui, de nombreux vaccins (poliomyélite par voie orale, rougeole, rubéole, oreillons, fièvre jaune,...) sont constitués de **micro-organismes vivants atténués**, c'est à dire rendus non virulents, qui simulent une infection naturelle et déclenchent différentes réponses immunitaires. L'atténuation du pouvoir pathogène est obtenue par passage du micro-organisme sur des cultures cellulaires successives ou par voie chimique. Pour la plupart, ce sont des vaccins dirigés contre des virus car la mise au point de vaccins anti-bactériens atténués s'est révélée assez difficile. Il existe en fait un seul vaccin anti-bactérien de ce type largement utilisé chez l'homme : le vaccin contre la tuberculose ou B.C.G.(bacille de Calmette-Guérin).

Quelles sont les contre-indications formelles de tous les vaccins vivants ?

Quels avantages *a priori* voyez-vous à immuniser avec un microorganisme vivant atténué plutôt qu'un micro-organisme tué ?

Ex.1 : rougeole

La rougeole est à un niveau d'endémie élevé dans de nombreux pays et reste la première cause de décès par maladie évitable par la vaccination. Les très jeunes enfants et les adultes présentent plus de risques de complications graves (pneumonies, encéphalites). Des stratégies vaccinales adaptées à l'épidémiologie des pays doivent être appliquées pour réduire la morbidité et la mortalité par rougeole. L'objectif d'éradication est théoriquement possible puisqu'il s'agit d'une maladie dont le réservoir de virus est strictement humain.

Ex.2 : poliomyélite (type Sabin)

Son avantage est d'être très facile à produire en masse et à administrer, et ainsi de bien se prêter aux vastes campagnes de vaccination dans les pays en développement. Jusque fin 2006, l'OMS préconisait l'utilisation d'un vaccin vivant monovalent par voie orale dans les pays où un seul type de virus circule (type 1 généralement, ou type 3). Mais le virus vaccinal redevient parfois virulent, provoquant des paralysies chez 1 personne vaccinée sur 750 000 à 2,5 millions, selon les sources. Ainsi au Canada, tous les cas de polio recensés ces 15 dernières années étaient dus à la vaccination.

Malgré la bonne complémentarité des deux approches vaccinales, le vaccin vivant oral est aujourd'hui déconseillé et la campagne d'éradication dont l'OMS espérait l'issue en 2005, est repoussée à 2008.

Ex. 3 : tuberculose

- 1. Quel type de réponse immune induit la vaccination par le BCG ? Préciser si le vaccin induit une immunité de type stérilisante ou protectrice ?**

L'immunité induite par le BCG peut être mise en évidence chez un sujet non exposé à la tuberculose par l'IDR à la tuberculine (l'IDR ne prouve pas l'efficacité de la vaccination qui ne se rapporte qu'à la capacité protectrice mais montre seulement l'existence d'une réponse immune clinique de type HSR).

Ce test utilisé en clinique consiste dans l'injection intradermique d'une fraction protéique purifiée (appelée PPD, Purified Protein Derivated) de la tuberculine extraite du *Mycobactérium tuberculosis*. Chez les individus qui ont fait une infection tuberculeuse ou qui ont été immunisés contre elle, le PPD enclenche une réaction d'hypersensibilité de type retardée.

- 2. Qu'est-ce que l'hypersensibilité retardée ?**

- 3. En France, la vaccination par le BCG est demandé pour l'entrée en collectivité (crèches, écoles, etc), mais le contrôle par la réaction à la tuberculine ne l'est pas (ni la revaccination en cas d'échec). Discutez l'intérêt de ce caractère obligatoire.**

Perspectives vaccinales :

- **Vaccins vivants atténués par génie génétique**

- **Antigènes exprimés par des vecteurs viraux**

- **Pseudo-particules virales**

- **Acides nucléiques nus**

- **Applications nouvelles :**
 - **Cancers**
 - ex. mélanome, vaccination par cellules dendritiques+peptides
 - ex. cancer du col utérin, vaccin anti-HPV (préventif)
 - **maladies autoimmunes**
 - **maladies neurodégénératives (ex. Alzheimer)**