

Chapitre III

Les vaccinations

Chargé du cours: **Dr. OURABAH A. epse BOUDJOUAN**

La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires adaptatives protectrices contre des microbes en exposant l'organisme à des formes non pathogènes ou à des composants microbiens.

La substance active d'un vaccin est un immunogène. La vaccination peut être prophylactique, et donc préventive de l'infection, ou thérapeutique pour le traitement de patients infectés chroniquement, atteints de cancers, de pathologies auto-immunes ou infectieuses. Selon le type de mécanismes immunitaires qu'elle met en jeu, la vaccination peut prévenir l'infection par un pathogène ou empêcher l'expression des signes cliniques, donc de la maladie.

Les types de vaccins

Un vaccin doit répondre au condition suivante:

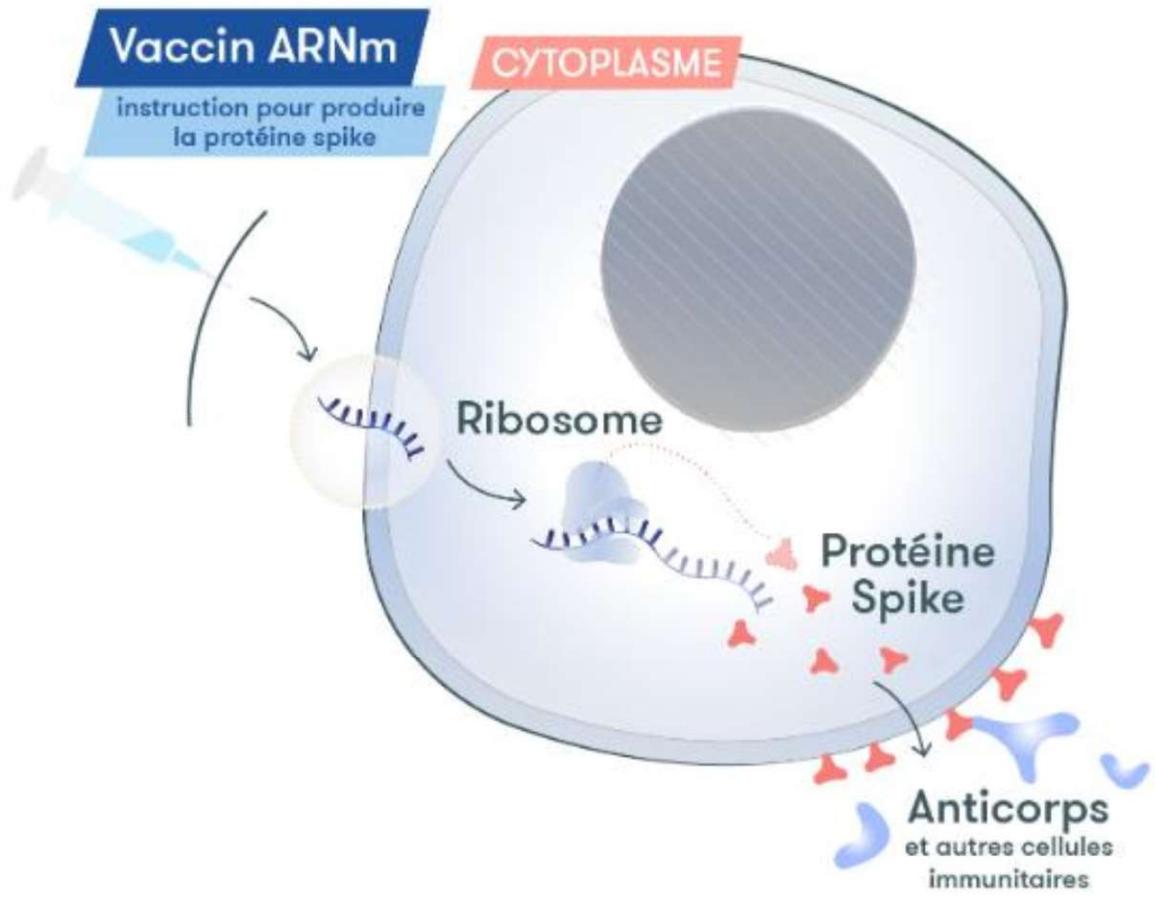
- Il doit être sûr , c'est-à-dire ne pas induire de pathologie.
- Protecteur à long terme ;
- Pratique (faibles coûts, stabilité, facilité d'administration).

On peut classer les vaccins selon leur degré de sophistication, leur immunogénicité et leur sûreté en:

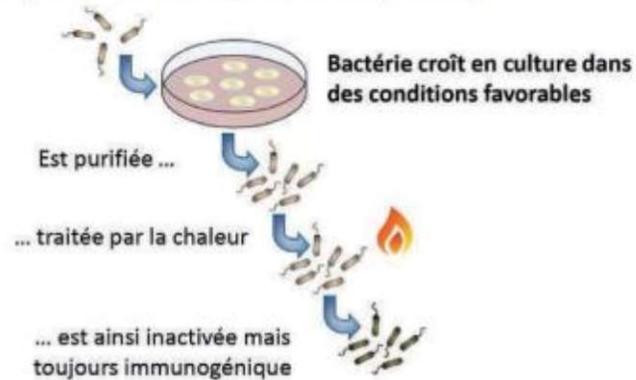
- ❖ **Vaccins vivants atténués:** contiennent des agents pathogènes vivants, mais dont la virulence a été atténuée par leur mise en culture dans des conditions particulières (au froid par exemple). Ces vaccins provoquent une infection avec peu ou pas de symptômes. C'est le cas des vaccins contre la tuberculose (BCG), la varicelle ou encore le trio rougeole-oreillons-rubéole (ROR). Ces vaccins offrent une protection de longue durée après une ou deux injections. Leur immunogénicité, c'est-à-dire leur potentiel à provoquer une réponse immunitaire, est excellente, proche de celle du pathogène virulent. Néanmoins le risque infectieux de ces vaccins n'est pas nul. De ce fait, ils ne doivent pas être administrés à des personnes qui présentent un déficit immunitaire ou encore aux femmes enceintes.

- ❖ **Vaccins inactivés** renferment des microbes entiers qui ont été tués par la chaleur ou des traitements chimiques. C'est par exemple le cas d'un vaccin injectable contre la poliomyélite. Ces vaccins ne présentent aucun risque infectieux, mais ils sont souvent responsables de réactions importantes (douleurs, rougeur et gonflement au point d'injection, fièvre, douleurs musculaires et articulaires).
- ❖ **Vaccins sous-unitaires** contiennent des fragments de microbe purifiés, nécessaires et suffisants pour apprendre au système immunitaire à reconnaître le germe entier. Entrent dans cette catégorie des vaccins contre les infections à pneumocoques et à méningocoques, ou encore contre la coqueluche. D'autres vaccins sous-unitaires contiennent les toxines d'origine bactérienne, traitées par la chaleur ou chimiquement pour ne plus être toxiques (**anatoxines**). C'est le cas des vaccins contre le tétanos et la diphtérie. Les vaccins sous-unitaires ne présentent pas de risques infectieux et sont mieux tolérés que les vaccins inactivés. Mais leur capacité à induire une réponse immunitaire peut être faible (vaccins peu immunogènes). Ils nécessitent donc plusieurs injections suivies de rappels pour obtenir une immunisation à long terme, ainsi que l'ajout d'adjuvants qui permettent d'améliorer la réponse immunitaire induite.

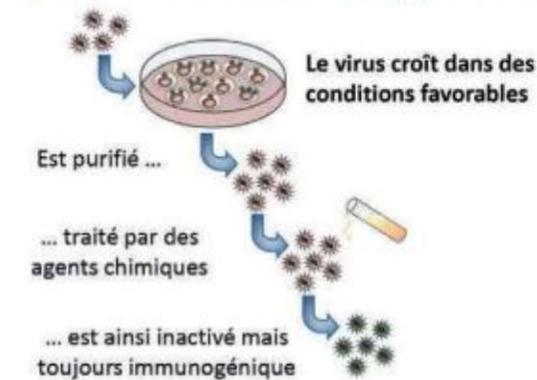
❖ **Vaccins à ARN messager (ARNm)**, dont les deux premiers ont été commercialisés fin 2020 pour lutter contre la Covid-19, ont pour objectif de faire transitoirement produire une protéine de l'agent infectieux ciblé (un « antigène ») par des cellules de la personne vaccinée. Pour cela, on administre l'ARNm correspondant. Dans le cas de la vaccination anti-Covid, il s'agit de l'ARNm codant pour la protéine Spike qui permet au virus SARS-CoV2 d'entrer dans nos cellules. Les cellules dans lesquelles l'ARNm pénètre (au site d'injection) fabriquent cette protéine et la « présentent » à leur surface. Le système immunitaire la reconnaît comme si elle était portée par le virus lui-même et active les mécanismes de défense et la réponse mémoire. Suite à cela, l'ARNm vaccinal est rapidement détruit. Ce mécanisme est donc très transitoire. Par rapport aux vaccins traditionnels, l'avantage de cette approche est la facilité de production d'un ARNm : pas besoin de cultiver des germes potentiellement dangereux et de purifier certains de leurs composants, deux processus complexes et coûteux nécessaires à la production des vaccins classiques. En outre, en plus de coder pour un antigène, les molécules d'ARN stimulent l'immunité innée : ainsi, il n'est pas nécessaire d'ajouter un adjuvant à la préparation vaccinale. Ces vaccins présentent néanmoins des inconvénients. Les ARNm sont des molécules particulièrement fragiles : pour éviter leur dégradation, ils doivent être conservés à température ultra basse. Les chercheurs travaillent actuellement sur de nouveaux modes de conservation moins contraignants, par exemple avec la lyophilisation. Par ailleurs, ces molécules sont incapables de franchir la membrane des cellules pour y être traduites en protéine. Pour faciliter leur internalisation dans les cellules, les ARNm doivent donc « transportés » par des particules lipidiques.



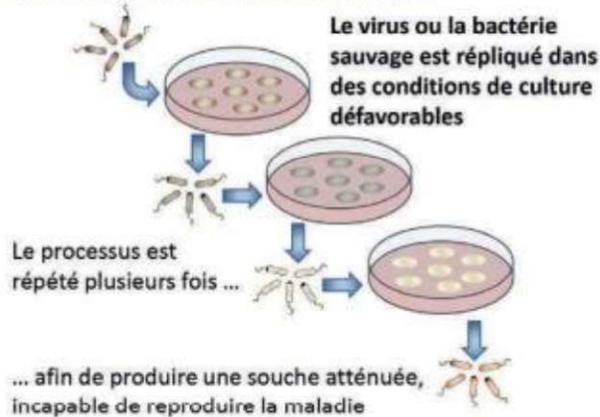
A) Fabrication d'un vaccin inactivés (Chaleur)



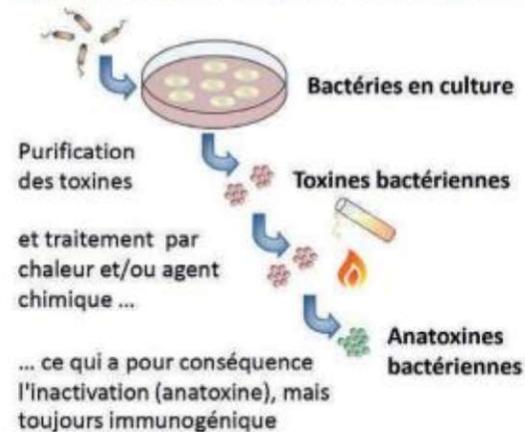
B) Fabrication d'un vaccin inactivés ((Agent chimique)



C) Fabrication d'un vaccin vivant atténué



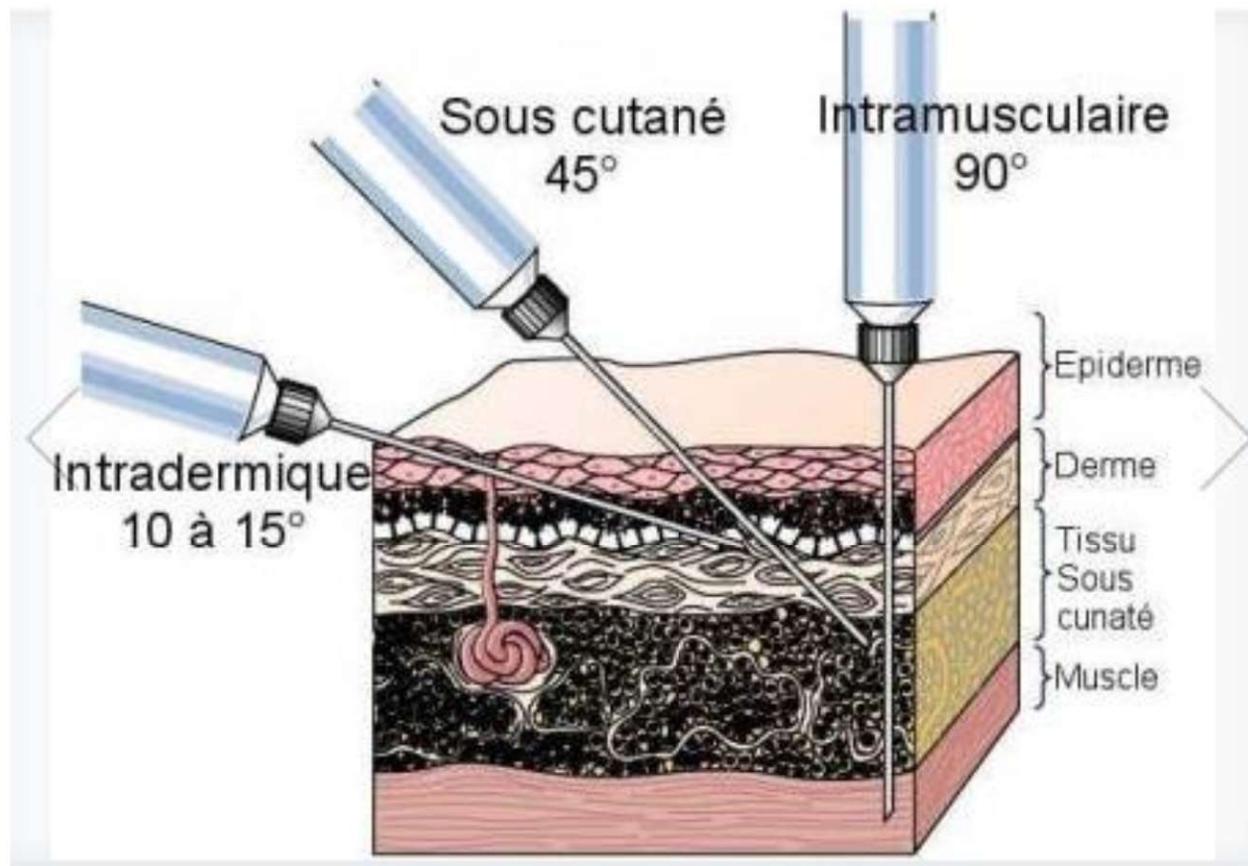
D) Fabrication d'un vaccin sous-unité (antigène = anatoxine)

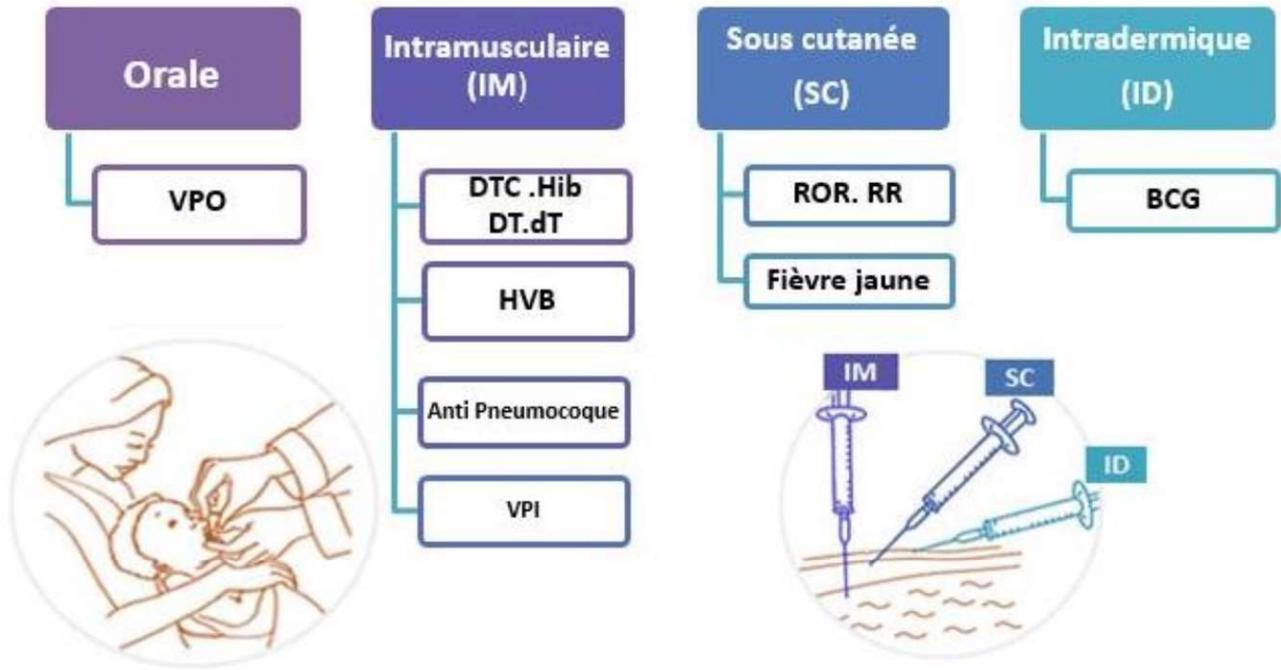


Exemples de différents types de vaccins qui sont en usage ou ont été essayés et nature des réponses immunitaires protectrices induites par ces vaccins:

Type de Vaccins	Exemples	Type de protection
Vaccins vivants atténués	BCG, Choléra, Fièvre jaune Grippe (intranasal) Oreillons Poliomyélite oral (Sabin) Rotavirus Rougeole Rubéole Typhoïde oral Varicelle	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins inactivés	Coqueluche, Grippe (injectable) Hépatite A Poliomyélite (Salk) Rage	Réponse anticorps Réponse T CD4+
Vaccins sous-unités (antigène)	Anatoxine tétanique Anatoxine diphtérique	Réponse anticorps
Vaccins sous-unités	HPV	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins synthétiques	Hépatite B (protéine recombinante) Pneumocoque (Pneumo23)	Réponse anticorps
Vaccins conjugués	Haemophilus influenzae Pneumocoque (Pevnar)	Réponse anticorps dépendante des LT auxiliaires

Les voies d'administration des vaccins





La voie d'administration des vaccins joue un rôle important. Le derme est un tissu très riche en DC alors que les tissus graisseux sont assez pauvres en DC, aussi les injections **intra-dermiques** sont réputées plus efficaces qu'en **sous-cutané**. Par contre, les muscles sont relativement riches en DC qui patrouillent les organes vascularisés, d'où l'utilisation majeure de la voie **intramusculaire**. Enfin, la voie d'administration **muqueuse intranasale**, bien que très peu utilisée, s'avèrerait très intéressante pour induire une bonne réponse locale (réponses muqueuses et génération de lymphocytes T mémoires tissulaires). Cependant, des effets secondaires à type de paralysie faciale ont été observés lors de l'utilisation d'adjuvants muqueux.

Les composants d'un vaccin sont:

- **Les antigènes** sont le principe actif du vaccin. Ils sont de nature diverse : bactéries ou virus complets (vivants atténués ou inactivés), constituants de bactéries ou de virus (polysaccharides, protéines ou protéines recombinantes) et produits de bactéries (toxines purifiées appelées anatoxines).
- **Les stabilisateurs**, qui garantissent le maintien de la qualité du vaccin après sa production. Ils empêchent la dégradation de l'agent pathogène ou de ses fragments, empêchent leur adhésion aux parois du flacon... Il s'agit le plus souvent de sucres (lactose, saccharose), d'acides aminés (glycine) de protéines (albumine, gélatine).
- **Les conservateurs ou antibiotiques**, qui préviennent la prolifération bactérienne ou fongique. Les principaux agents de conservation sont le formaldéhyde, le phénol, le 2-phénoxyéthanol, le glutaraldéhyde et le thimérosal. Les antibiotiques sont la néomycine et la polymyxine B.

- **Le diluant**, le plus souvent de l'eau ou une solution saline stérile, pour diluer le vaccin avant son administration.
 - **L'adjuvant** utilisé pour augmenter la réponse immunitaire contre l'antigène microbien (augmenter l'immunogénicité des préparations vaccinales). Leur utilisation est avant tout empirique, mais on a montré aujourd'hui qu'ils permettent un relargage progressif de l'antigène, une meilleure prise en charge par les cellules présentatrices de l'antigène et une réponse immunitaire innée plus efficace.
- 

La réponse Immunitaire post-vaccinale classique

L'immunogénicité post-vaccinale est complexe et fait intervenir de nombreux acteurs cellulaires et humoraux.

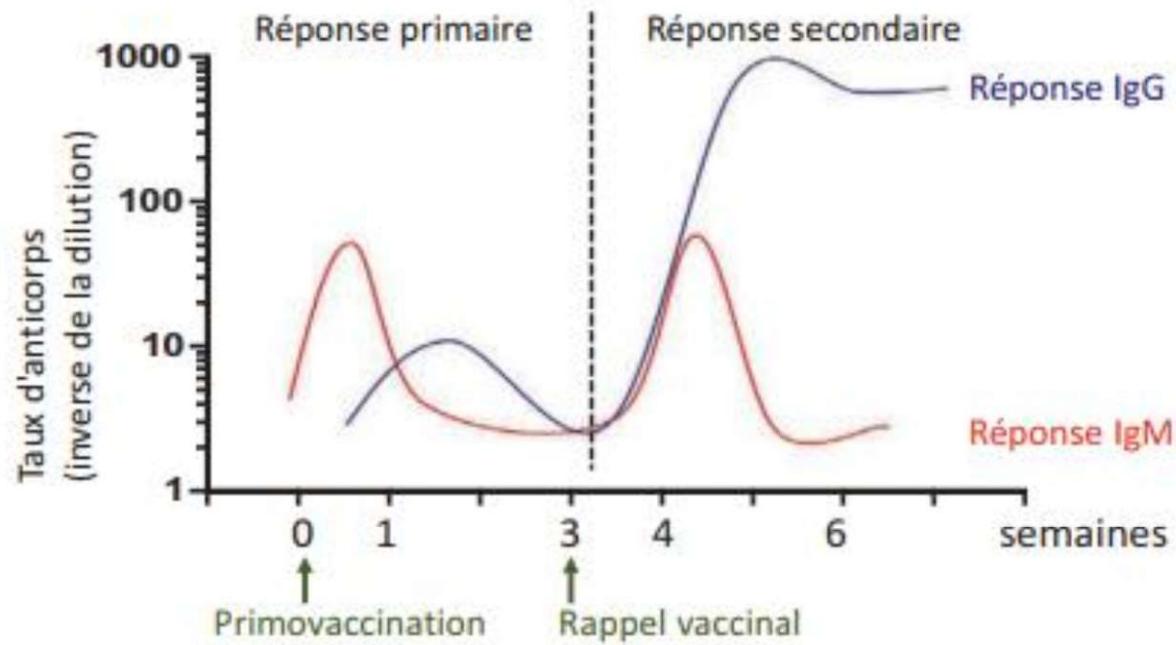
Le principe actif du vaccin (microbe atténué/inactivé ou éléments microbiens) est capté par des cellules du système immunitaire dites « présentatrices d'antigène », directement sur le site d'injection. Ces cellules migrent ensuite vers le ganglion lymphatique le plus proche pour présenter les antigènes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

Pour la grande majorité des vaccins, la protection vaccinale corrèle avec les titres d'anticorps. Cependant les anticorps sont très étudiés dans la réponse immunitaire post-vaccinale.

Le but principal des vaccins est d'induire une protection contre une pathologie infectieuse. Pour beaucoup d'entre eux celle-ci passe par l'induction d'anticorps – le plus souvent neutralisants – qui persistent plus ou moins longtemps. Cette réponse humorale spécifique est mesurable et peut être utilisée pour savoir si un sujet est efficacement vacciné.

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 réponse immunitaire post-vaccinale classique : les anticorps neutralisants



Cinétiques des réponses immunitaires après vaccination

Technique de détection d'anticorps

L'ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbant Assay) est utilisé pour la détection et le dosage d'anticorps (ou présence d'antigène).

Le principe de cette technique repose sur la visualisation d'une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction enzymatique colorimétrique. L'enzyme, préalablement couplée à l'anticorps, catalyse une réaction chimique qui transforme son substrat en composé coloré. L'absorbance de ce composé est mesurée par un spectrophotomètre.

