

Vaccins antiviraux et antibactériens

Maude Bouscambert-Duchamp
Laboratoire de Virologie Est

Histoire de la vaccination

- Dès le **XI^e s**
 - variolisation en Chine (pus des vésicules de malades)
 - 1 à 2% de mortalité! ou + 3ans d'espérance de vie

Histoire de la vaccination

- **XVIII^e s**:
 - Edward Jenner: protection vis-à-vis de la variole des fermières infectées par la vaccine (inoculation de vaccine/ protection contre la variole)
- Robert Koch, Louis Pasteur...
- 1895: vaccination d'un enfant contre la rage



Définitions et caractéristiques

- Le vaccin doit:
 - permettre à l'organisme de développer une réponse immunitaire efficace dirigée contre un agent pathogène identifié.
 - induire une **mémoire immunitaire** sans l'apparition des symptômes observés lors de l'infection par le virus sauvage
 - induire des **taux d'Ac spécifiques** et/ou une **immunité cellulaire spécifique**

Définitions

- Réponse prolongée (+/- rappels)
- Réponse immunitaire déclenchée au niveau du site de réplication (poliovaccin buvable)
- Bien toléré (EII minimales)
- Induction d'une défense immunitaire chez une grande variété d'individus (sujets âgés ou ID)
- Stable, facile à administrer, peu coûteux

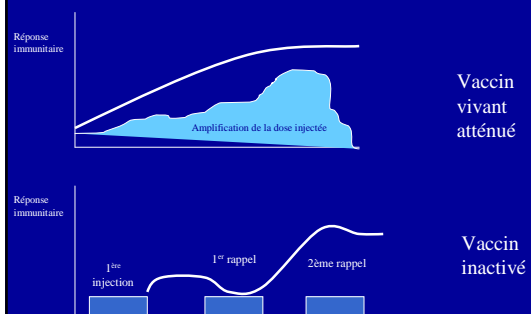
Utilisation des vaccins

- Vaccination traditionnelle:
 - avant contact avec le virus,
 - intérêt individuel et collectif
 - Administration à froid ou à chaud (ds un contexte épidémique rougeole ou hépatite A ds une collectivité, polio)
- En cas de contact avec le virus
 - pour lutter contre l'infection virale
 - Administration du vaccin + prophylaxie
 - Rage en cas de morsure
 - HBV chez NN de mère AgHbS+
- Vaccins thérapeutiques:
 - Après installation d'une infection chronique
 - Prévenir la maladie ou atténuer les symptômes (HBV, HCV, VIH)

Différents types de vaccins

Vaccins à base de virus vivants atténués	Vaccins à base de virus inactivés	Vaccins à base d'antigènes ou de peptides viraux	autres
<ul style="list-style-type: none"> • Passages multiples en culture cellulaire • Mutants thermosensibles • Réarrangements géniques • Délétion génétique ou par mutagenèse dirigée 	<ul style="list-style-type: none"> • Procédés chimiques: traitement par le formol, la bêta-propiolactone • Procédés physiques: chaleur 	<ul style="list-style-type: none"> • Protéines virales purifiées • Protéines virales provenant de gènes clonés • Peptides synthétiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Virus recombinant vivant (gène viral cloné dans un vecteur viral) • ADN nu plasmidique

Réponses immunitaires induites



Vaccins vivants atténués

- Procédé d'atténuation:
 - Passage successifs dans des **lignées cellulaires différentes** de celles de l'hôte normal
 - Sélection de **mutants thermosensibles**: passages successifs à des t° inférieures à la t° permissive
 - **Réassortiment** par co-culture de souches pathogènes et avirulentes (ne se répliquent pas correctement mais déclenchent une réponse immunitaire/ grippe)

Vaccins vivants atténués

- Procédé d'atténuation:
 - **Vaccin hétérologue**
 - préparé à partir d'un virus d'origine animale peu ou pas pathogène pour l'homme
 - suffisamment apparenté au virus pathogène concerné pour donner une immunité croisée
 - Vaccination contre la variole : vaccine

Vaccins vivants atténués

- Les principaux vaccins:
 - anti-poliomyélite: Sabin ou poliovaccin buvable (1, 2, 3)
 - Rubéole,
 - Rougeole
 - Oreillons
 - Varicelle
 - Fièvre jaune

Vaccins vivants atténués

- **Réplication de la souche virale vaccinale infectieuse**: production d'une charge Ag suffisante.
- Mais **CI chez la femme enceinte et l'immunodéprimé**
- Certaines souches vaccinales sont capables de **diffuser dans l'entourage** (polio oral et vaccine) *CI si immunodéprimé dans l'entourage*
- Risque de voir apparaître une **souche virale mutante résistante** (réversion)

Vaccins vivants atténués

- Voie d'administration:
 - SC et IM (rougeole, oreillons, rubéole)
 - Voie **orale** (polio Sabin/ gouttes orales)
 - reproduit l'infection naturelle par les EV
 - stimule l'immunité locale avec sécrétion d'IgA spécifiques au niveau des muqueuses digestives

Vaccin inactivés

- Produits à partir de souches sauvages virulentes dont on a **éliminé l'infectiosité sans en éliminer l'antigénicité**
 - Procédés chimiques : formol, bêta-propiolactone, traitement par détergents TritonX100
 - Procédés physiques : chaleur
- **Administration parentérale**: pas d'immunité de muqueuse
- Administration possible chez les femmes enceintes et l'immunodéprimé

Vaccin inactivés

- Immunité conférée **humorale et brève** (injections de rappel)
- **Adjuvants**:
 - renforce la RI en stimulant les processus précoces de la reconnaissance immunitaire
 - liposomes, mélanges de sels d'aluminium ou micelles portant à leur surface des protéines virales
- *Anti-polio injectable, hépatite A, rage, grippe*

Calendrier vaccinal

Calendrier des vaccinations 2006
Tableau synoptique

Âge	BIG	Diphtérie Tétanos	Poliovirus ¹	Couquache	HB	Hépatite B	Presquacoe	Rougeole Oreillons Rubéole	Grippe
Naissance	BIG ²					Hep B ³			
2 mois		DT	Polio	Ca ⁴	HB	Hep B ³	Pr ⁵		
3 mois		DT	Polio	Ca ⁴	HB		Pr ⁵		
4 mois		DT	Polio	Ca ⁴	HB	Hep B ³	Pr ⁵		
9 mois								Rougeole Oreillons Rubéole ⁷	
12 mois							Pr ⁵	Rougeole Oreillons Rubéole ⁸	
15-18 mois		DT	Polio	Ca ⁴	HB	Hep B ³		Rougeole Oreillons Rubéole ⁸	
24 mois							Pr ⁵		Grippe ⁹
> 6 ans									
6 ans		DT ¹⁰	Polio					Rattapage ¹¹	
11-13 ans		DT	Polio	Ca ⁴		Rattapage ¹¹			
15-18 ans		DT ¹⁴	Polio			Pr ⁵		Rattapage ¹¹	
19-26 ans									
> 26 ans		DT ¹⁴ II	Polio ¹⁵	Ca ¹⁶				Rubéole ¹⁶	
> 65 ans		DT ¹⁴ III	Polio ¹⁵						Grippe ⁹

Les espaces vides sont réservés à la réalisation du calendrier de vaccinations indiqués. Il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations imposant des injections répétées. Il suffit de reprendre le programme en cours ou si il a été interrompu et de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.

Recommandations générales

- Diphtérie/ Tétanos/ Poliomyélite et Coqueluche
 - 3 injections à 1 mois d'[]: M2, M3 et M4 } **Obligatoire**
 - Rappel entre M16-M18
 - **Rappels recommandés:**
 - 6 ans, 11-13ans, tous les 10ans à partir de 16-18ans: **D.T.Polio**
 - 11-13 ans : **Coqueluche**
- Haemophilus influenzae de type b
 - 3 injections à 1 mois d'[]: M2, M3 et M4
 - Rappel entre M16-M18
 - Un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 5ans

Recommandations générales

- Hépatite B: vaccination systématique de tous les enfants avant 13 ans recommandée

- À partir de 2mois
- 3 injections:



- **Cas particulier du NN d'une mère Ag HbS +:**
 - Vaccination à la naissance
 - Ig anti-HbS
 - Contrôles séro 1 à 4 mois après dernière injection ou à partir de 9 mois

Recommandations générales

- Rougeole, Oreillons, Rubéole
 - 2inj: à partir de 12 mois puis entre 13 et 24 mois
- Cas particulier d'une épidémie de rougeole:
 - Dans une collectivité: vaccination des sujets contacts
 - Si administration entre 6 et 8 mois: 2 inj. du ROR sont alors nécessaires
- Rubéole
 - Recommandée pour toutes les femmes en âge de procréer (si pas de grossesse en cours, pas de grossesse dans les 2 mois post-vaccination)
 - Récupération des femmes non vaccinées lors du bilan prénuptial ou prénatal avec vaccination après l'accouchement si séro(-)

Recommandations générales

- Tuberculose
 - Vaccination par le BCG est **obligatoire** chez les enfants de moins de 6 ans (dès entrée en collectivité)
 - Recommandée dès 1 mois si enfant vit dans un milieu à risque de tuberculose
 - Administration Intradermique si IDR négative (intradermo-réaction à la tuberculine)

Risques professionnels

- Vaccinations obligatoires ou recommandées:

- Professionnels de santé
- Voyageurs en zone d'endémie
- Personnes en contact avec les animaux

Risques professionnels

Vaccinations obligatoires
des **Professionnels de santé:**

- Diphtérie, tétanos, Poliomyélite
- Hépatite B avec contrôle du titre Ac (seuil protecteur 10mUI/ml)
- Typhoïde (personnels de laboratoire d'analyse biologique)
- Tuberculose

Risques professionnels

Vaccinations recommandées
des **Professionnels de santé:**

- Coqueluche:
 - Maternité
 - Néonatalogie
 - Pédiatrie si prise en charge enfants de < 6 mois
- Grippe:
 - Professions de santé
 - Personnels naviguant des bateaux et avions
 - Guides de voyages
- Hépatite A:
 - Personnels de collectivités d'enfants
 - Personnels responsables de préparations alimentaires/ restauration collective
 - Personnels du tt des eaux usées

Risques professionnels

Vaccinations recommandées selon la profession:

- Leptospirose
 - Personnels en contact avec des rongeurs: entretien des zones d'eau douce, égouts, garde-pêche...
- Rage
 - Service vétérinaires, fourrière, taxidermistes, personnels des abattoirs, gardes forestiers, contact avec chauves-souris...
- Rougeole:
 - Professions de santé, Service de sujets à risque de rougeole grave
- Varicelle:
 - Contact avec petite enfance, Service de sujets Immunodéprimés, gynéco-obstétrique, néo-natalogie, néphrologie.

Recommandations particulières

- **Hépatite A**
 - Voyageurs en zone d'endémie si > 1an
 - Patients infectés par HBV ou HCV
- **Hépatite B**
 - NN de mère Ag HbS+
 - Collectivités d'enfants ou Institutions psychiatriques
 - Partenaires sexuels multiples
 - Toxicomanes
 - Voyages en zone d'endémie
 - Personnels de santé
 - Patients susceptibles d'être transfusés
 - Entourage d'un patient VHB +

Recommandations particulières

- **Méningocoque du sérogroupe C**
 - À partir de 2mois
 - Sujets contacts d'un cas d'infection
 - Enfants aspléniques
- **Pneumocoque**
 - Enfants de <2ans
 - Enfants de >2ans: 2 doses de conjugué à 2mois d'intervalle + 1 dose de polysides 23 valent 2mois après 2^{ème} dose
 - Aspléniques
 - Mie de Hb
 - VIH
 - Déficits immunitaires
 - Cardiopathies
 - Brèche ostéo-méningée
 - Diabète
 - Implants cochléaires
 - Enfant de >5ans et adultes: vaccin polysides 23 valent tous les 5 ans
 - Splénectomisés
 - Cardiopathies, hépatopathies, diabète, insuffisants respiratoires...

Effets secondaires et complications

- **BCG:**
 - Ostéites
 - bécégites:
 - Chez enfants souffrant d'un déficit immunitaire combiné sévère
 - Complication mortelle
 - 12 cas par an en France
 - Chez l'enfant vacciné avant l'âge de 1an
- **Anti-coqueluche:**
 - Accidents neurologiques aigus grave (convulsions, hémipégies)
 - Encéphalopathies
- **Anti-polio:**
 - Dermatitis
 - Douleurs articulaires
 - Manifestations neurologiques
- **ROR:**
 - Purpura thrombocytopénique
 - méningites

Un nouveau vaccin idéal

- Bien toléré chez l'enfant et l'immunodéprimé
- Administré par voie orale
- Facile et peu cher à produire
- Efficace en une seule dose
- Pouvant être administré très jeune
- Stable à la chaleur
- s'intégrant dans les programmes en cours

Nouvelles approches vaccinales

• Vaccins à base d'antigènes viraux

- Hépatite B et Grippe
- Production de protéines virales purifiées par clonage ou technique de l'ADN recombinant

Avantages	inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Simplicité de production • Faible risque de toxicité/ allergie • Possible même si virus non cultivable • Plus sûr en cas de virus très virulent (VIH), persistants (Herpes virus), oncogène (HBV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Moins immunogène que virus complets • Nécessité d'adjuvants • Nécessité d'injection de rappel • Moindre induction de l'immunité cellulaire

Nouvelles approches vaccinales

• Vaccins à base peptides synthétiques

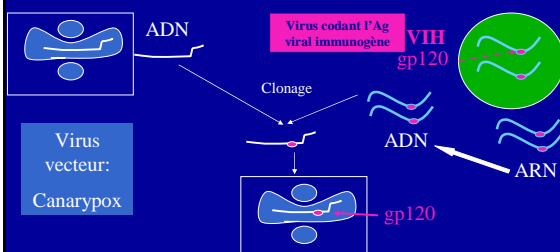
- Synthèse chimique des déterminants antigéniques d'une protéine virale

Avantages	inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Courte séquence d'acides aminés • Non toxique, stables • Des constructions artificielles peuvent contenir les épitopes d'une ou plusieurs protéines virales 	<ul style="list-style-type: none"> • Faiblement immunogène • Nécessité d'adjuvants • Trop spécifiques ne protégeant pas contre tous les variants

Nouvelles approches vaccinales

• Vaccins à base de virus recombinants vivants

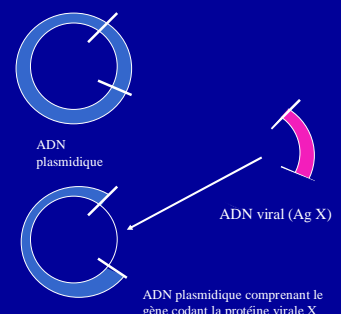
- Utiliser un virus comme vecteur (vaccine/ poxvirus) exprimant un gène étranger (Ag HbS)
- Vaccination contre gp120 du VIH



Nouvelles approches vaccinales

• Vaccins à base d'ADN nu

- Clonage d'un gène exprimant une protéine virale dans un ADN plasmidique capable de l'exprimer dans la cellule
- Injection IM ou ID d'une solution aqueuse contenant qq µg d'ADN nu, il pénètre dans les cellules.
- Cette protéine virale peut être présentée par les CPAg: **réponse immunitaire humorales et cellulaires**
- Déclenchent des réponses immunitaires **stables**: pas d'adjuvant, pas de rappels
- HBV, HIV



Les vaccins du futur

Plus de 400 vaccins sont à l'étude au niveau mondial

