

# **Mécanismes d'action des vaccins**

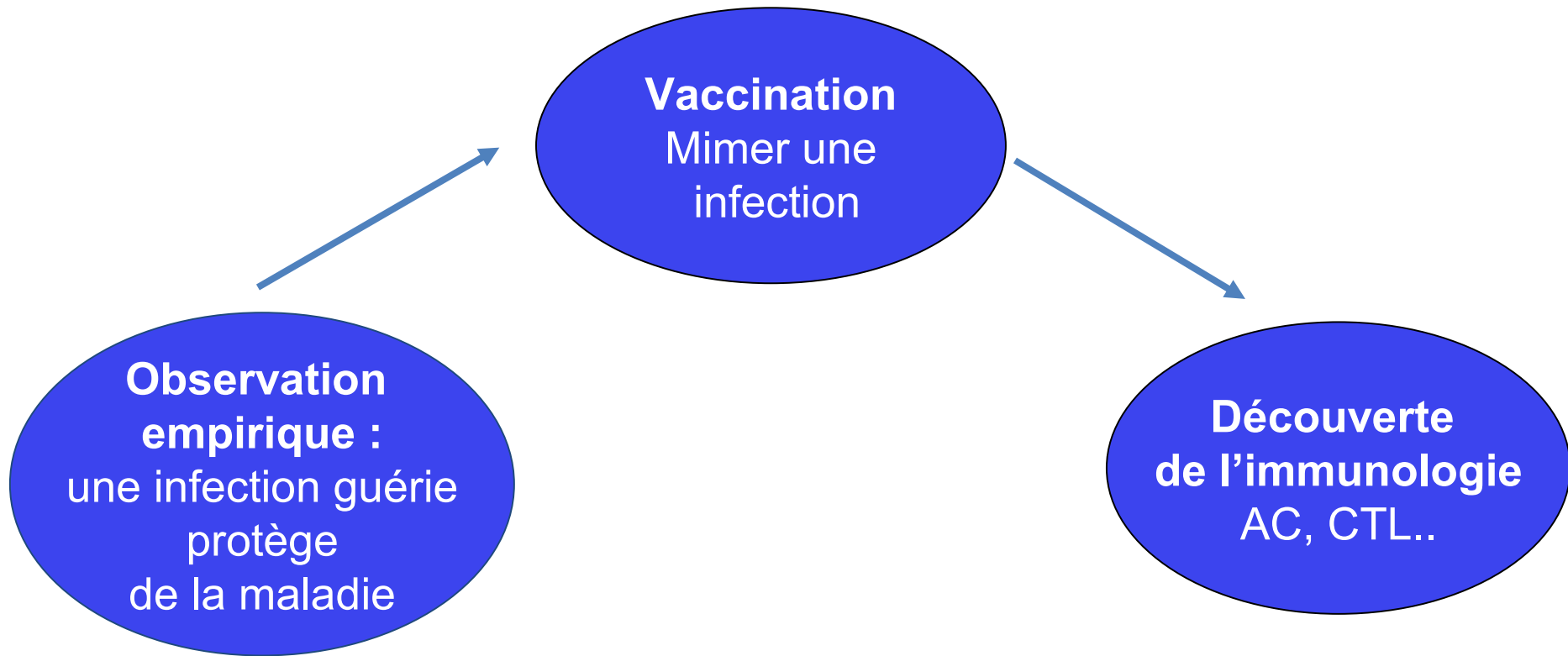
Pr Dominique Salmon

Avril 2008

# Points abordés

- Historique
- Mécanismes immunologiques
- Mémoire immunitaire, durée de la protection
- Rôle des adjuvants
- Immunité collective

# Approche initiale empirique : de la vaccination à l'immunologie



# Plus de 210 ans d'histoire...

**Premier  
vaccin  
virus  
animal  
(vaccine)**



**Jenner,  
1795**

# Vaccins vivants

Virus animal (vaccine)



Atténuation physique (rage)



Passage sur animal, œufs, in vitro (BCG ..)



Passage sur culture cellulaire



Vaccins adaptés sur culture cellulaire (rougeole, OPV, varicelle, oreillons..)

Vaccins adaptés aux basses température (rubéole)

Jenner, 1795

Pasteur, 1885

20<sup>e</sup> siècle,  
1921

1935



# Vaccins inactivés

Organismes entiers tués

(typhoïde, choléra, hépatite A, coquelucheux à germes entiers, IPV)

Anatoxines

(1923)

(diphtérie,  
tétanos)

Fragments

(grippe, rage... )

Polysaccharides

( pneumococcique)

Protéines

(hép B, coquelucheux  
acellulaire)

Polysaccharides conjugués

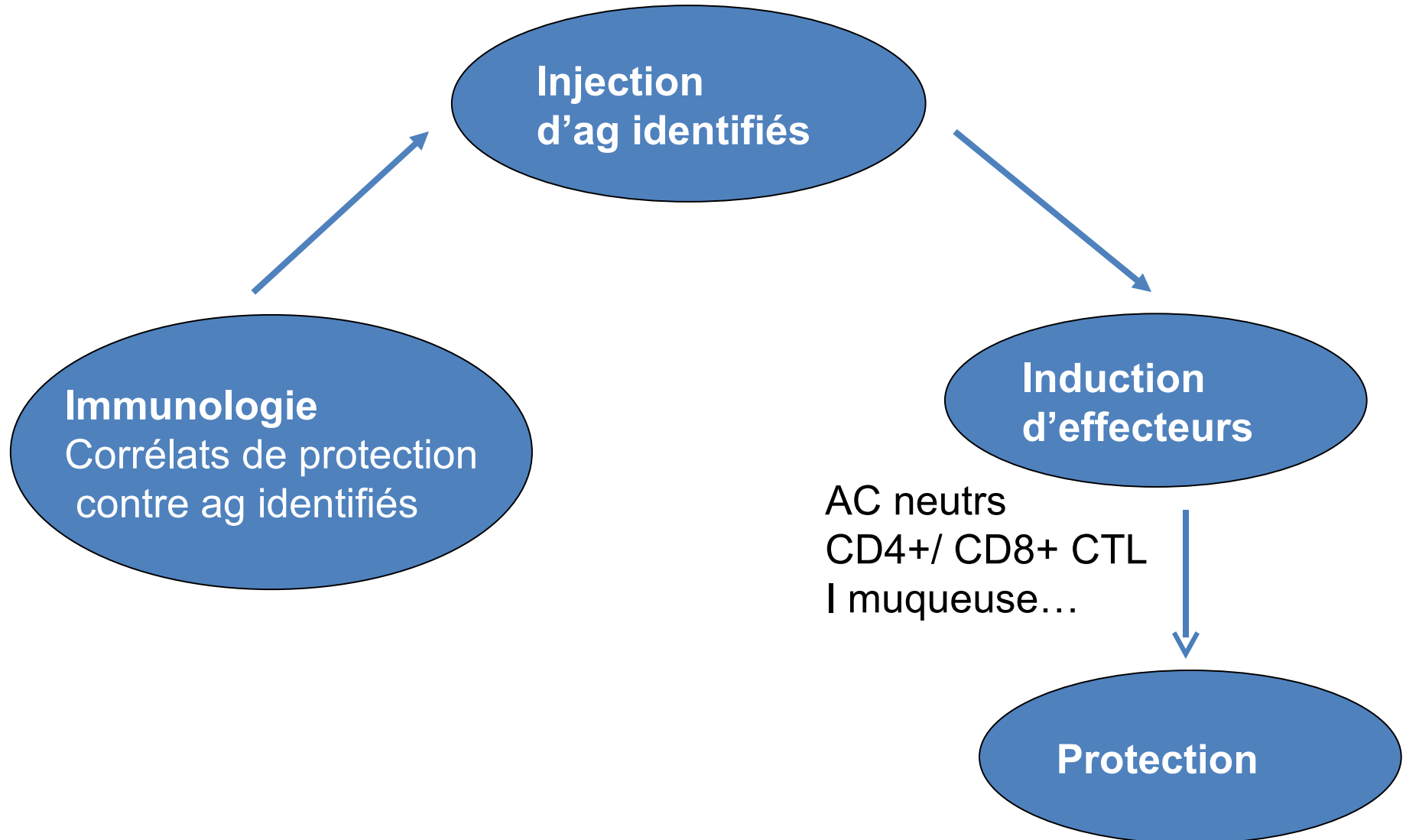
(1985 )

(Hib, pneumo, méningo)

Peptides

(mélanome)

# De l'immunologie à la vaccination



# Stratégies nouvelles

- Réassortiments de segments de génomes d'ADN
- Mutations génétiques (ex VRS )
- Particules défectives
- Plasmide ADN
- Agents répliquants recombinés avec des gènes de pathogènes
- Génétique inverse
- ...



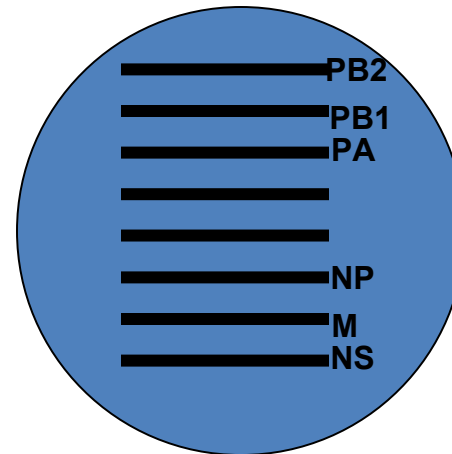
# Production du Vaccin grippe atténué par réassortiment

Virus sauvage recommandé



Souche atténuée

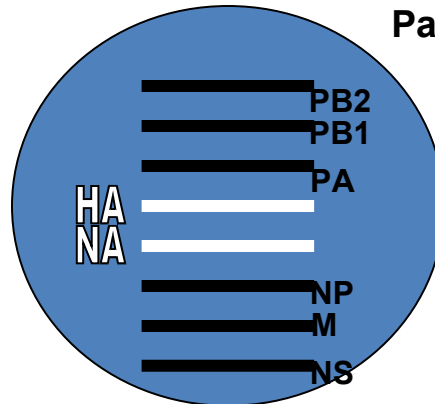
“Master Donor”



1) Co-Infection

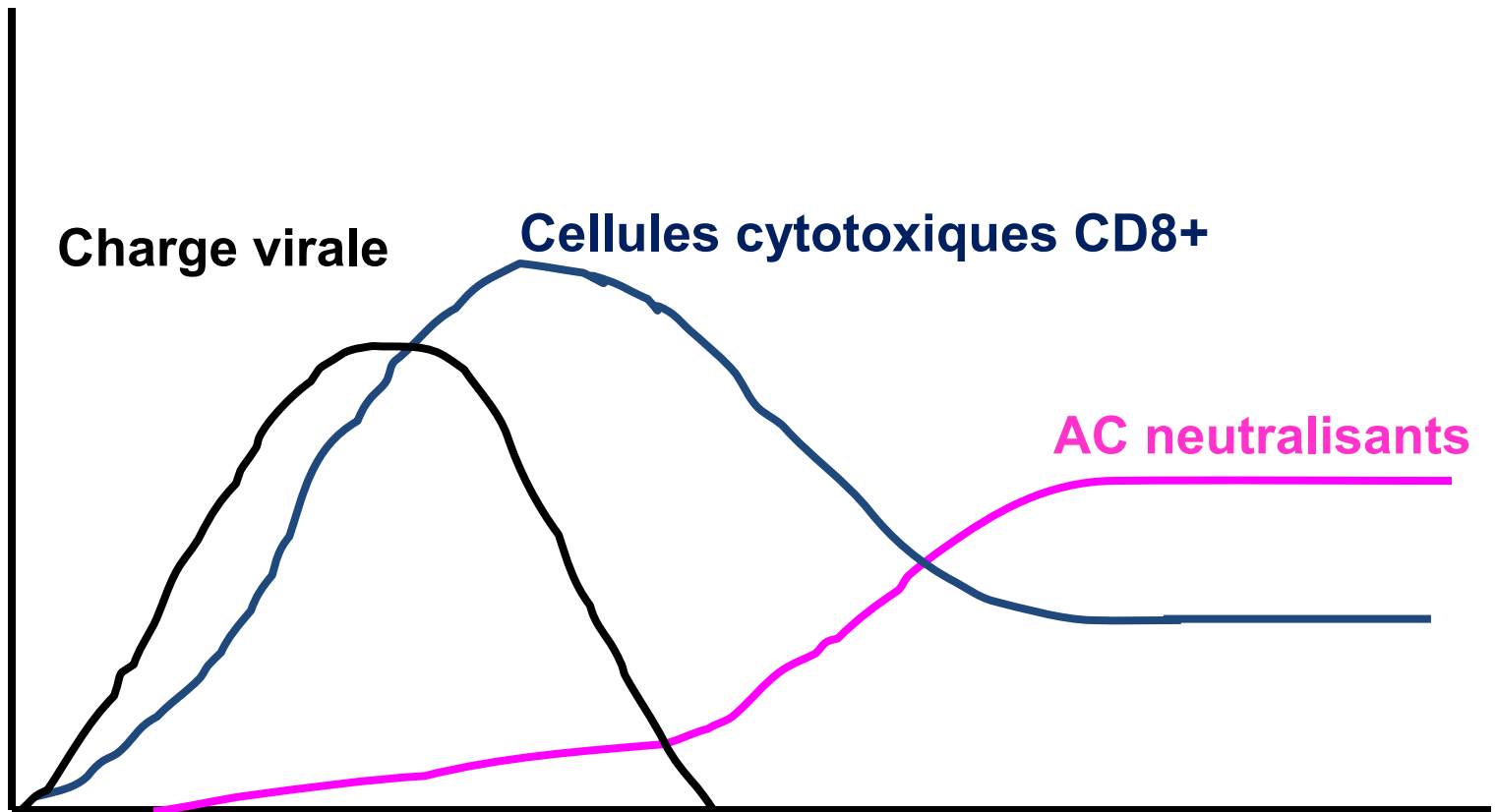
2) Sélection

Passage à 25°C en présence d'antisérum spécifique du MDV

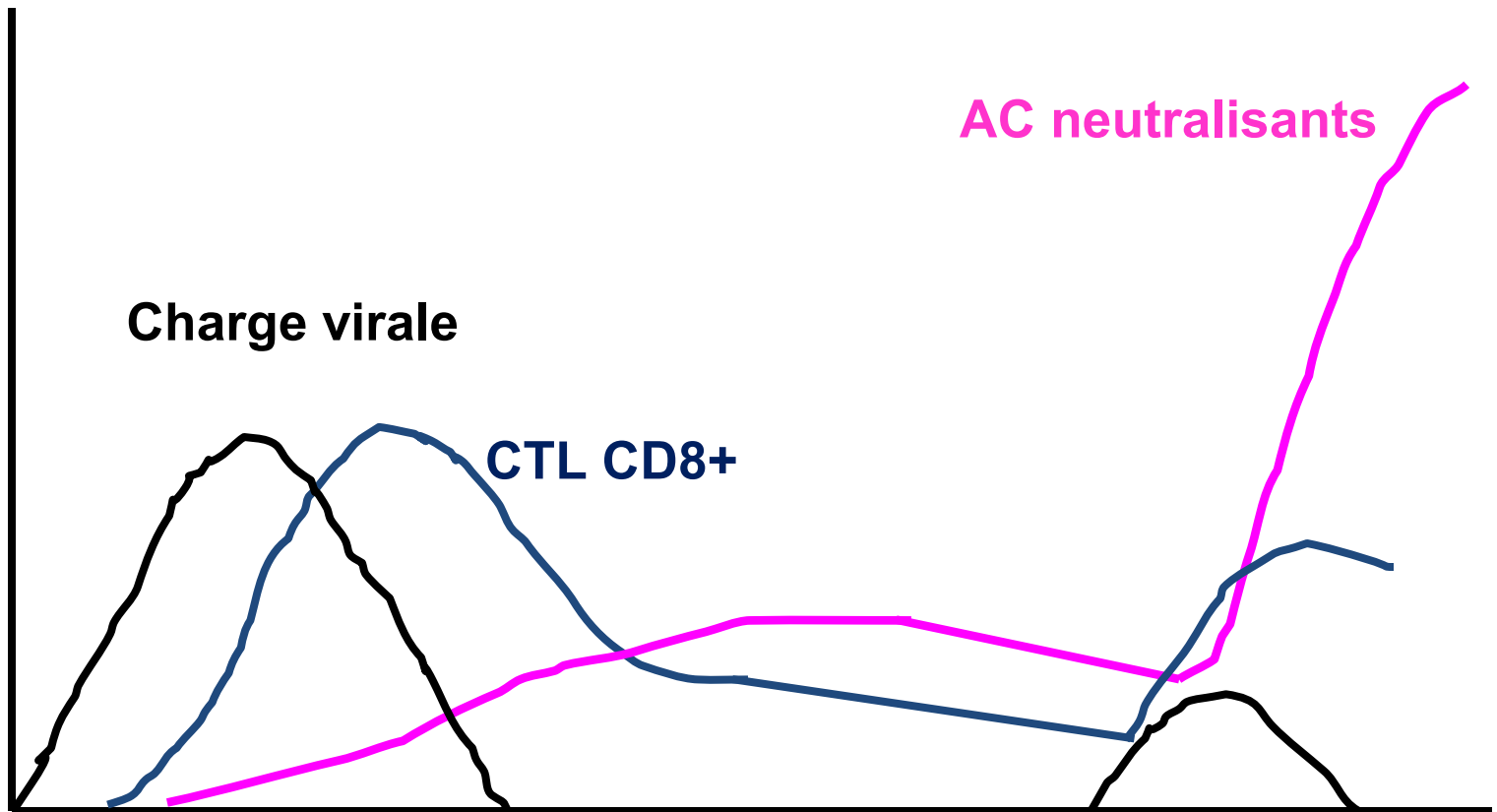


Virus vivant atténué (6:2) réassortant  
portant l'HA et NA recommandés

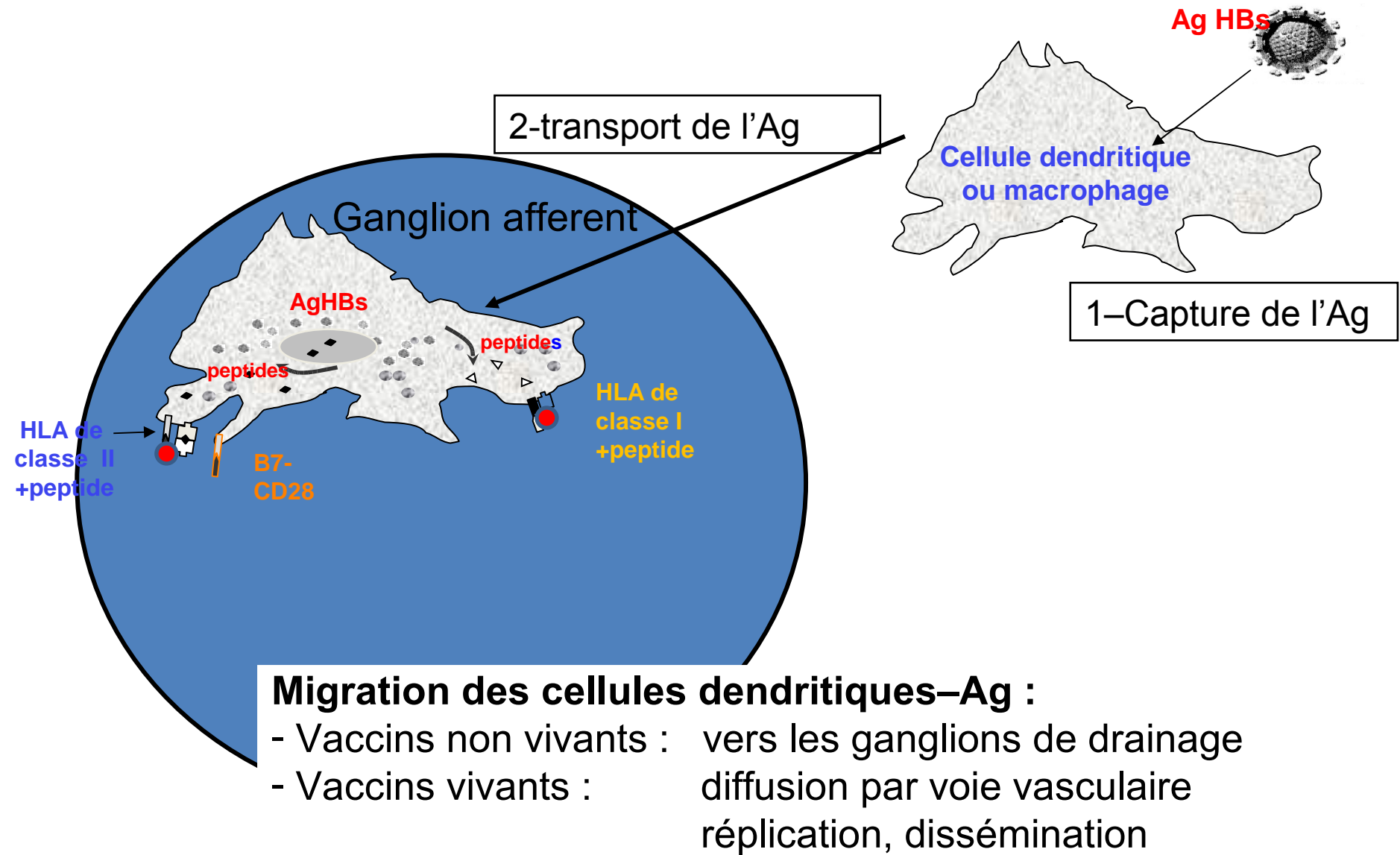
# Réponse primaire à une infection



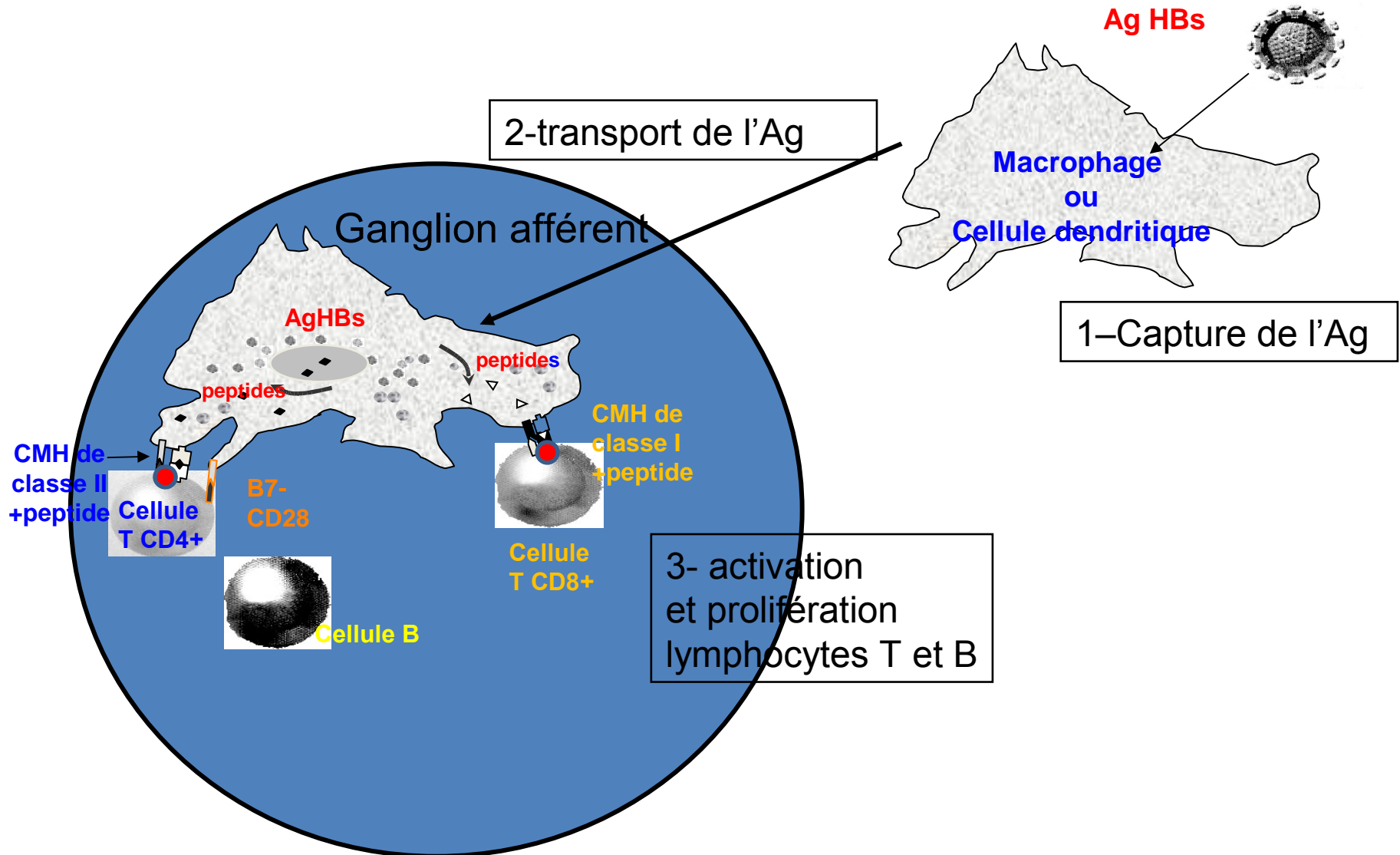
# Réponse secondaire



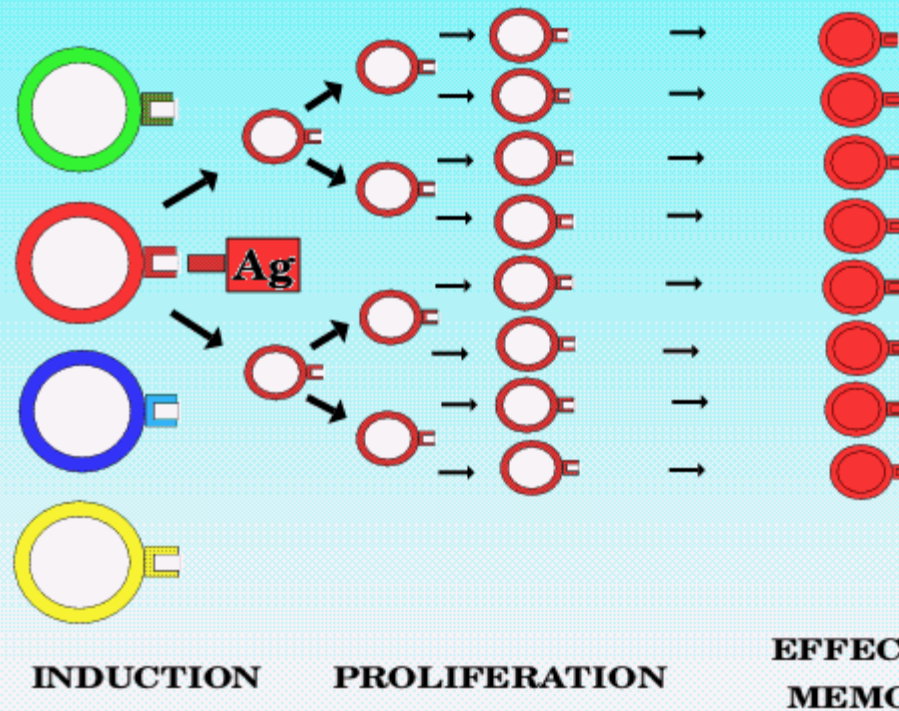
# Que se passe-t-il après l'injection vaccinale?

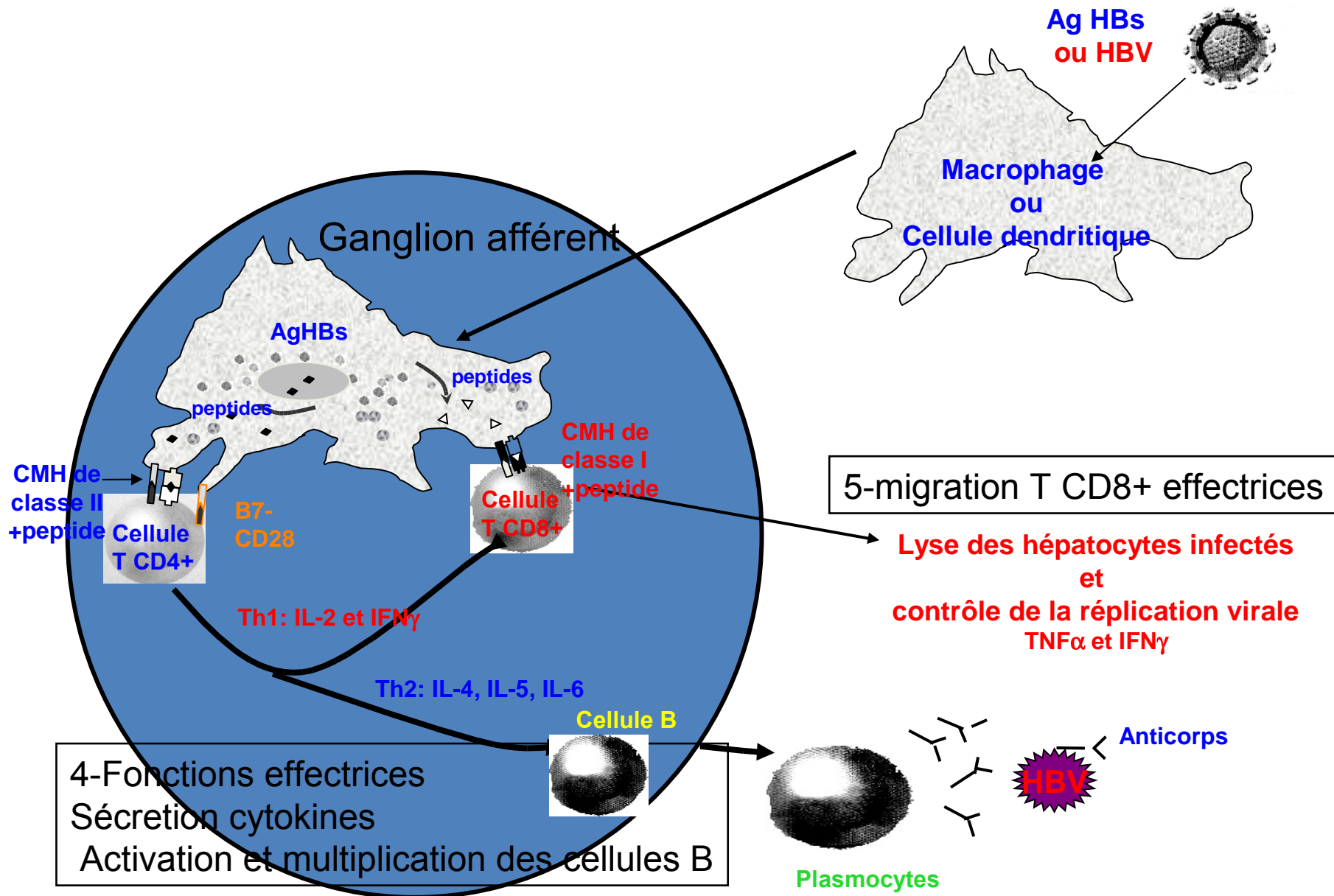


# Que se passe-t-il après l'injection vaccinale?



# CLONAL SELECTION





Ensemble maturation-migration-différenciation: 10-21 jours

# Cas particuliers

- **Vaccins vivants (rougeole, rubéole..)**
  - diffusion par voie vasculaire,
  - Réplication
  - Induction des réponses immunes dans l'ensemble des ganglions
- **Vaccins polysaccharidiques (pneumo, méningo)**
  - Activent directement et uniquement les lymphos B
  - Réponse AC non soutenue par les CD4+



# Protection vaccinale

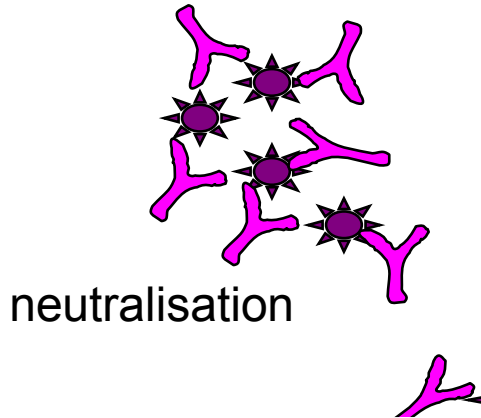
- **Anticorps +++**
  - Élimination des germes extracellulaires, réduction de la charge bactérienne
- **Cellules cytotoxiques CD8+**
  - Élimination des germes intracellulaires
- **Cellules CD4+**
  - Soutien aux cellules B mémoire
  - Cytokines

# Mécanismes protecteurs selon le type de vaccins

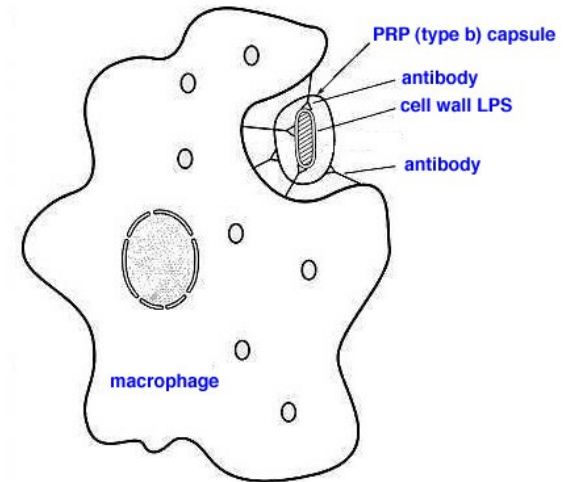
Type de vaccins	Vaccins	Mécanismes protecteurs
Vivants	Polio oral, ROR, f. jaune Varicelle	AC neutralisants + lymphos CD4+ et CD8+ AC neutralisants + lymphos CD4+ et CD8+ Lymphocytes CD4+
Inactivés	Coqueluche Vaccin polio entier Hépatite A	AC neutralisants + lymphos CD4+ AC neutralisants + lymphos CD4+ AC neutralisants
Toxoides	Tétanos et diphtérie	AC neutralisants
Sous-unités	Hépatite B Coqueluche acellulaire	AC neutralisants + lymphos mémoire AC neutralisants + lymphos CD4+ AC neutralisants + lymphos CD4+
Polysaccharides	Pneumocoque Méningocoque	AC opsonisants anti capsule AC opsonisants anti capsule
Glycoconjugués	Hib conjugué Pneumo conjugué Méningo conjugué	AC opsonisants + mémoire AC opsonisants + mémoire AC opsonisants + mémoire

# Principales fonctions des anticorps

## Neutralisation

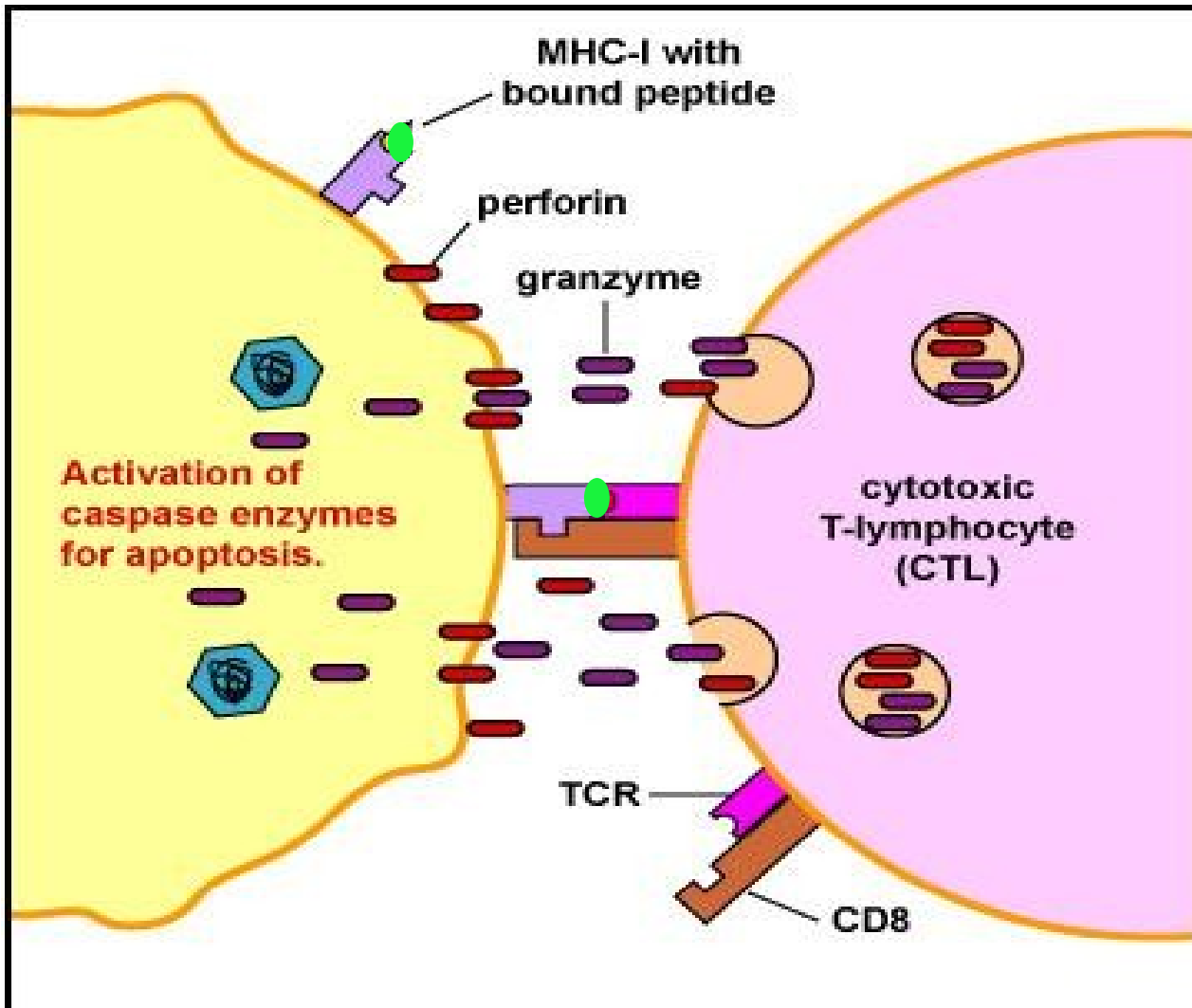


## Opsonisation



# Fonction des cellules cytotoxiques

Lymphocytes T CD8+: Effecteurs majeurs de la Réponse anti-virale



# L'intensité de la réponse anticorps primaire

Est fonction de :

- Du type de vaccins
- De l'âge : les nourrissons et personnes âgées sont plus difficiles à vacciner
- Du nombre d'injections,
- De l'espacement des doses
- De l'état immunitaire

# La durée de la réponse primaire

- Elle est médiée par les plasmocytes de la moëlle osseuse
- Production d'AC durant des mois ou des années
- Nombre de cellules ne se multiplie pas mais se maintient



# Persistence des anticorps de vaccination : prédiction mathématique

<u>Taux Ac</u>	5a	10a	15a	20a	30a	40a
100	<10					
500	>10	>10	>10	<10		
1000	>10	>10	>10	>10	<10	
2000	>10	>10	>10	>10	>10	>10

**La persistance à long terme des anticorps de vaccination dépend des taux atteints après la vaccination !**

# Réponse AC chez le nourrisson

- Les cellules dendritiques ne sont pas matures
- Les AC maternels gênent la réponse AC de novo
- Les cellules B ne répondent contre les polysaccharides avant l'âge de 2 ans

Plus on commence tôt plus, il faut de doses

⇒ Ex Hib :

⇒ 2 mois : 4 doses

⇒ 12-14 mois : 2 doses

⇒ > 2ans : 1 dose



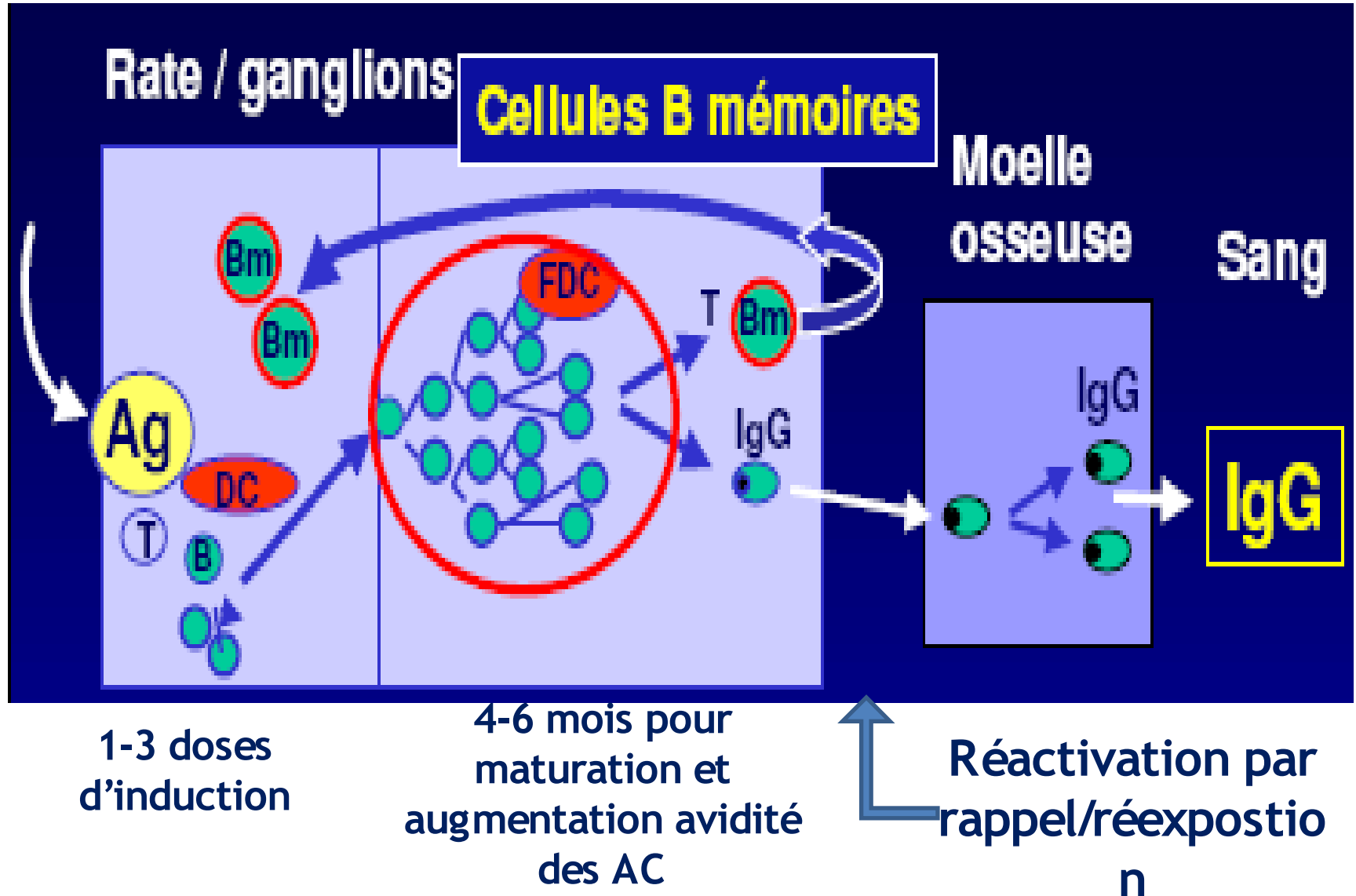
# Réponse AC chez le sujet âgé

- Chez la personne âgée, les capacités opsonisantes deviennent moindres
- Les caractéristiques fonctionnelles des AC sont aussi importantes que leur quantité

# Mémoire immunitaire

- Médiée par les cellules B mémoire (et les cellules CD4+)
- Résident dans les ganglions périphériques pendant des dizaines d'années
- Sont réactivées en quelques jours en cas de contact avec l'Ag ou de rappel

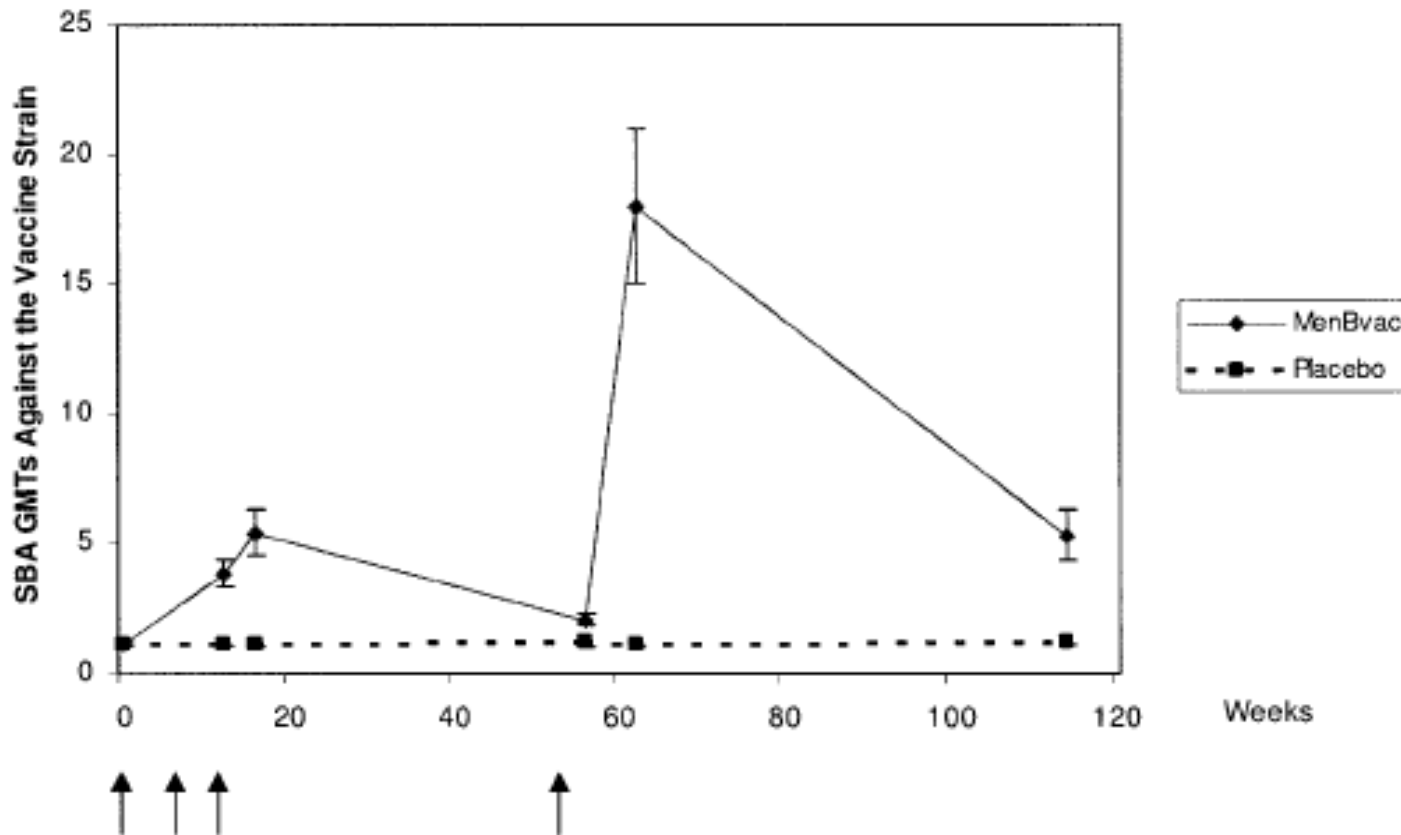
# Protection à long terme = induction des cellules B mémoire



# L'intérêt des rappels

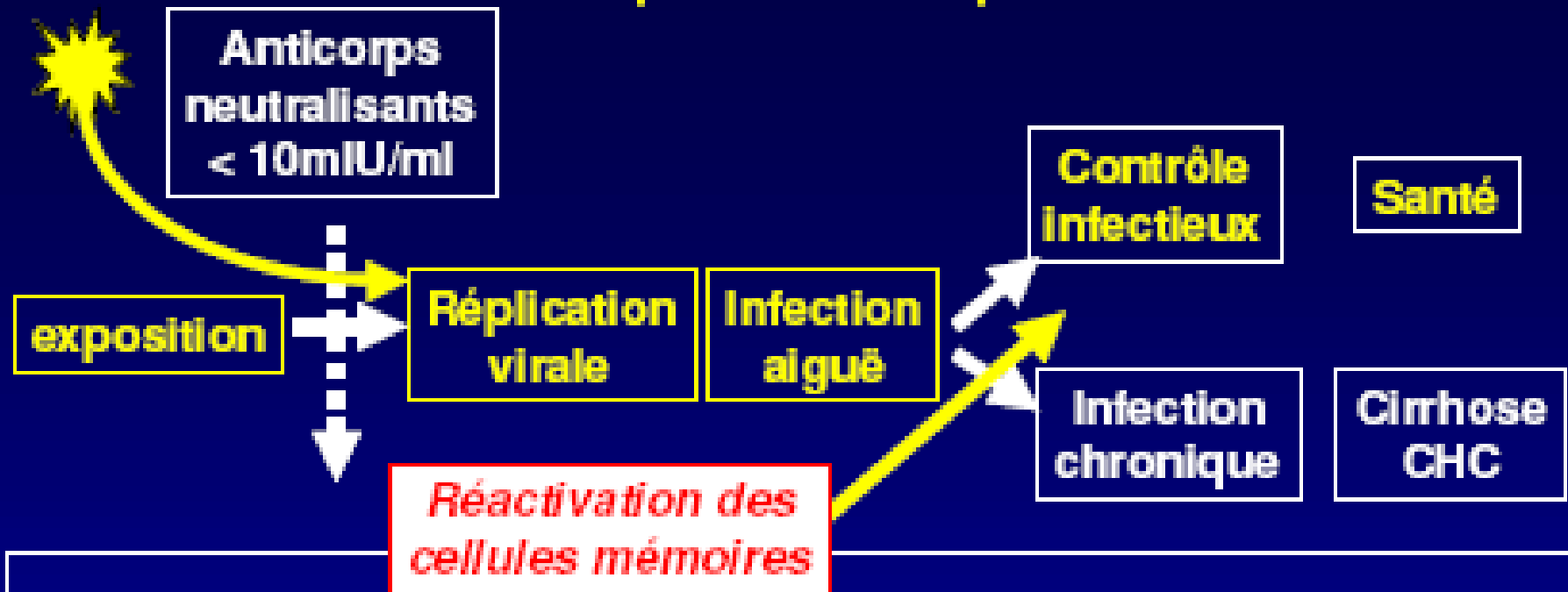
Exemple de la vaccination anti méningocoque B chez l'adolescent en Norvège

- Schéma vaccinal: - 3 doses à 6 semaines d'intervalle
- rappel 1 an plus tard



↑ ↑ ↑  
MGT des anticorps après dose 3 un rappel 4

# Exemple de l'hépatite B



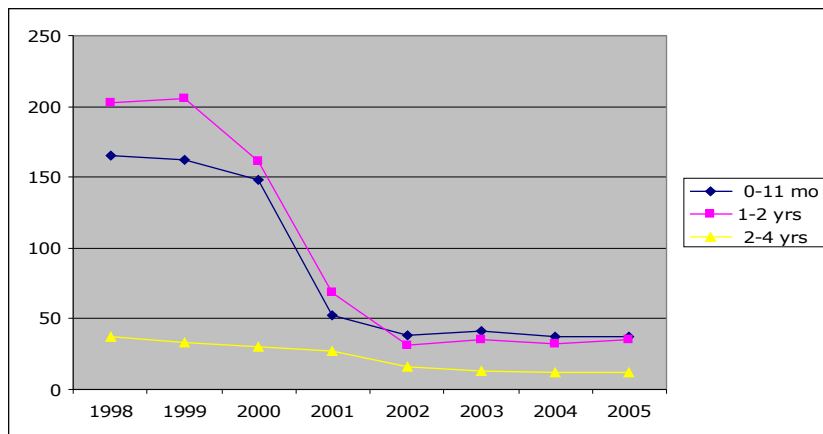
- *Anticorps < 10mIU/ml : n'empêche pas la réplication virale initiale et une infection dans les 4-12 semaines suivantes*
- **Réactivation des cellules mémoire HBsAg-spécifiques en 4-7 jours**
  - ➡ **terminaison de l'infection virale prévenant l'évolution vers l'infection chronique**

# L'immunité collective ou « herd immunity »

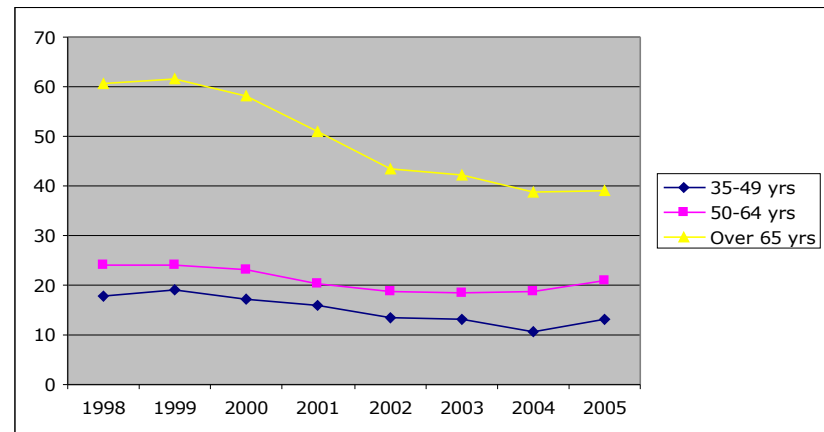
- Augmente « l'efficacité sur le terrain »
- Cas des vaccins qui diminuent le portage chez les vaccinés
- Réduction de la transmission

Réduction annuelle des infections invasives à pneumocoques de 1998 à 2005

Enfant < 5 ans

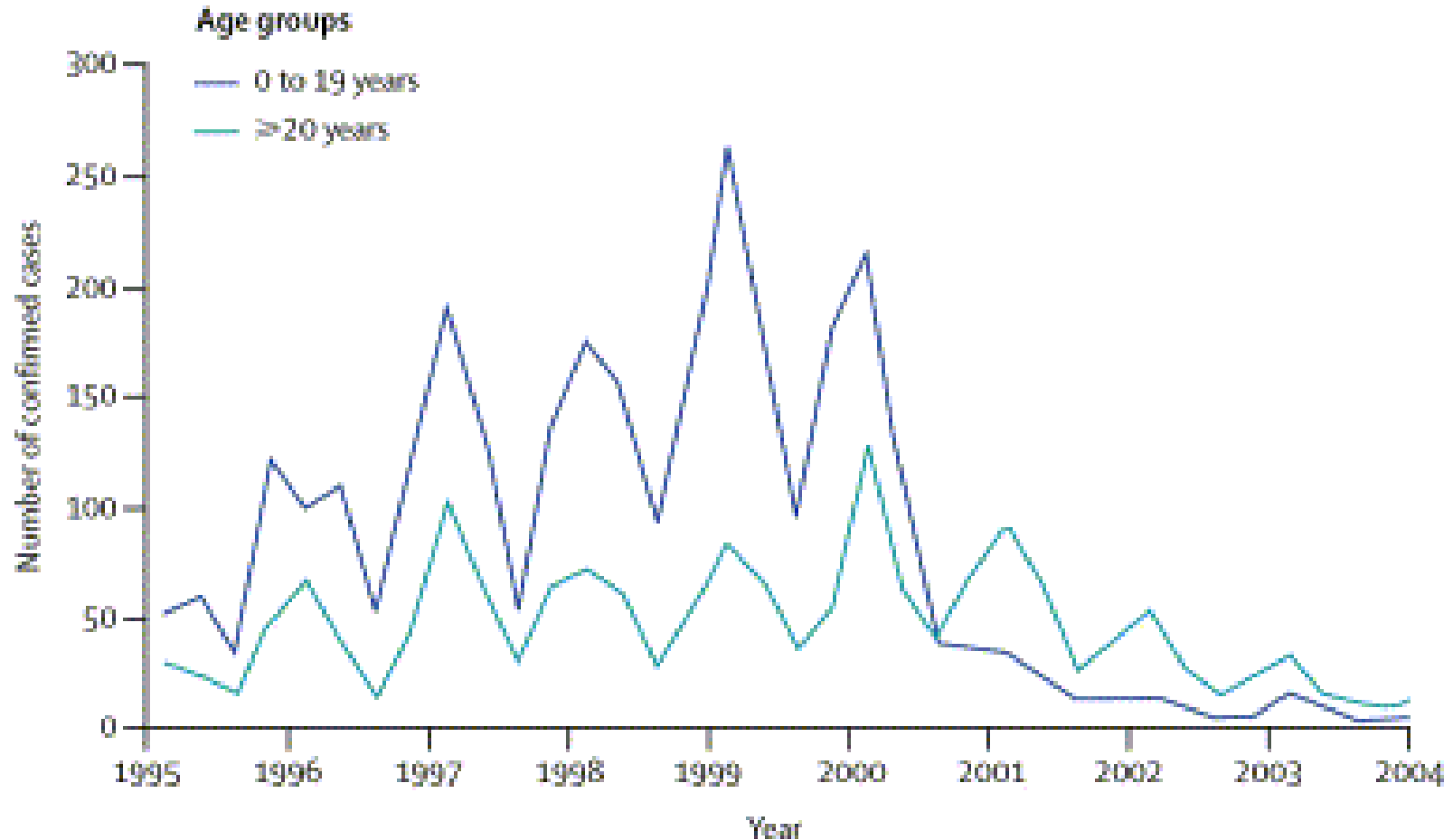


Adulte > 35 ans



# Impact du programme de vaccination contre le méningocoque C en Angleterre

Nombre de cas confirmés de méningites dues à *N. meningitis* du sérotype C



# Adjuvants

## « ad juvare »

- « Substance immunostimulante capable de d'améliorer l'intensité, la durée et/ou la maturation de la réponse immune »
- Utilisés depuis 1926 (Ramon, anatoxines)
- Mode d'action :
  - effet dépôt : lent relargage de l'ag au point d'injection
  - Induction d'un environnement proinflammatoire (recrute les CPA)
  - Oriente vers une réponse humorale et/ou cellulaire
- Indispensables pour les vaccins inertes



# Adjuvants

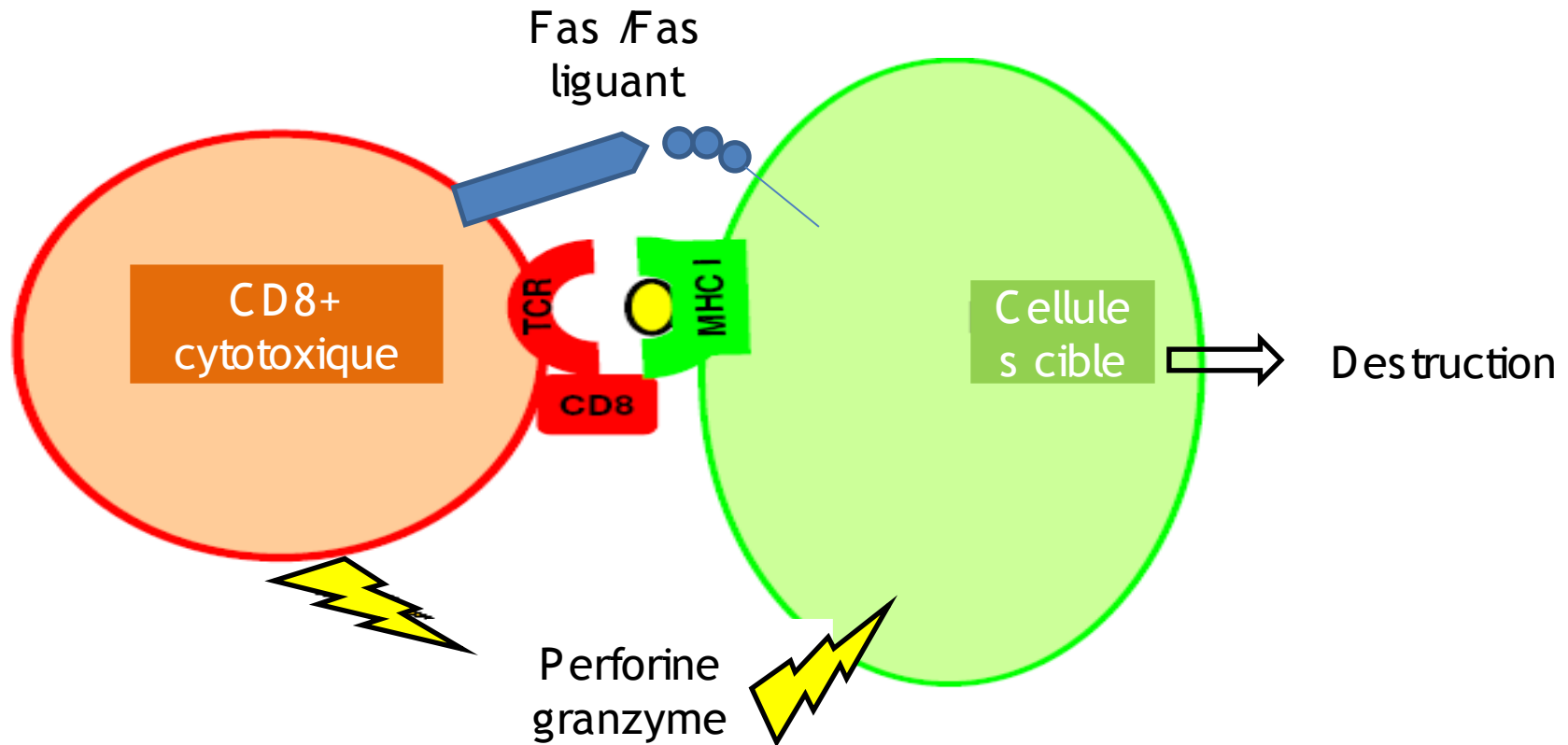
- **Alum , hydroxide ou phosphate d'aluminium**
  - Principal d'adjuvant en vaccinologie humaine
  - Mais :
    - Seulement efficace sur la réponse humorale et polarisation vers réponse Th2
    - Non biodégradable
- **Nouveaux adjuvants nécessaires**
  - **CPG** : stimule les toll like recepteurs

# Conclusion

- La connaissance de l'immunologie a permis de comprendre ce qui soutient ou limite l'efficacité vaccinale et d'optimiser les nouveaux vaccins
- De nombreux défis persistent !
  - Comment prolonger la mémoire immunitaire par la vaccination ?
    - Centrale
    - Effectrice
  - Comment pallier à l'immaturité et au vieillissement du système immunitaire ?
  - Comment protéger contre des infections chroniques ?
  - Comment produire des antigènes conservés pour pallier à la variabilité de certains agents (VIH, grippe..) ?

# Fonction des cellules cytotoxiques

Lymphocytes T CD8+: Effecteurs majeurs de la Réponse anti-virale

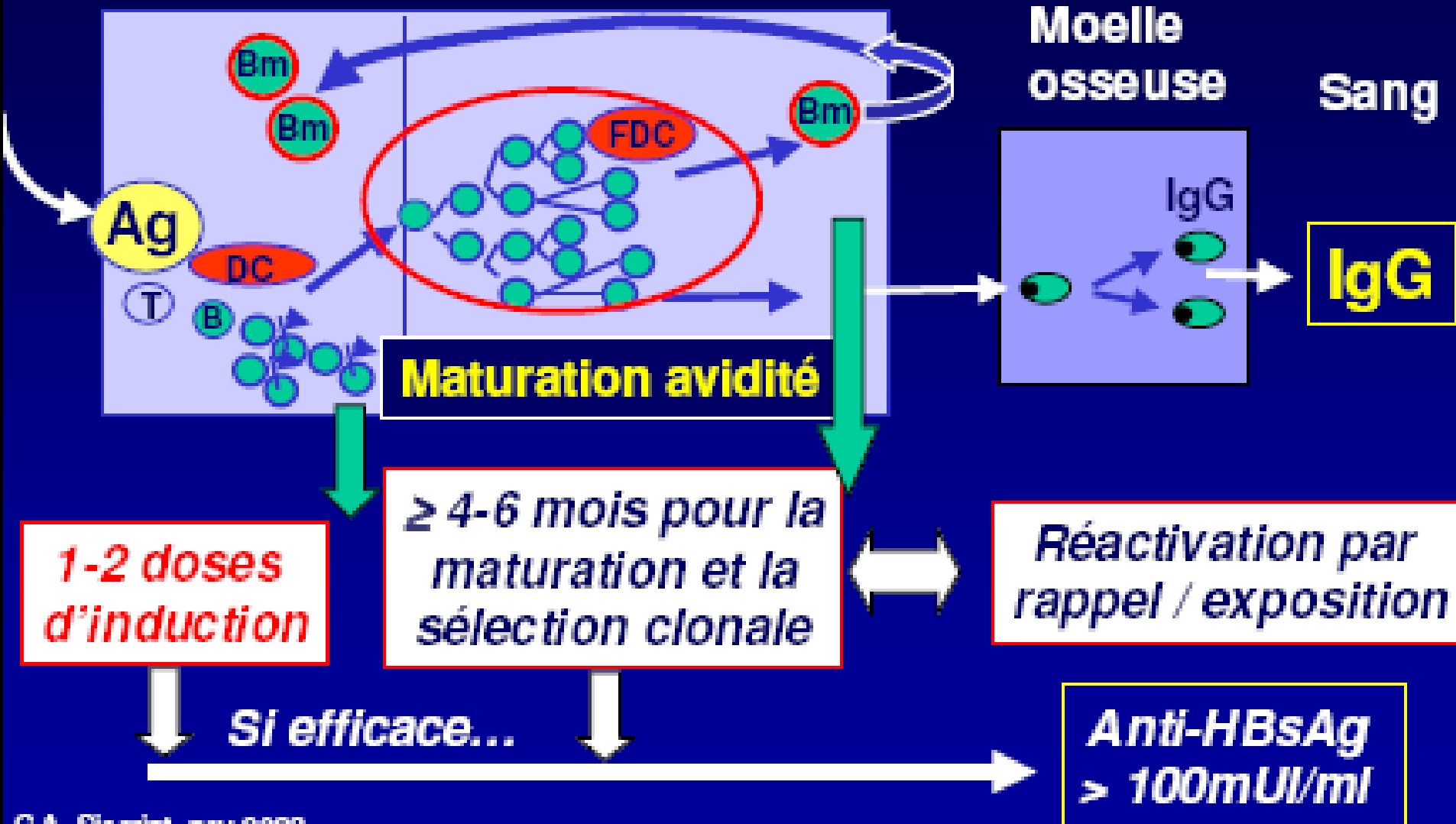


# Quels sont les prérequis immunologiques pour la protection contre l'hépatite B ?

Rate / ganglions

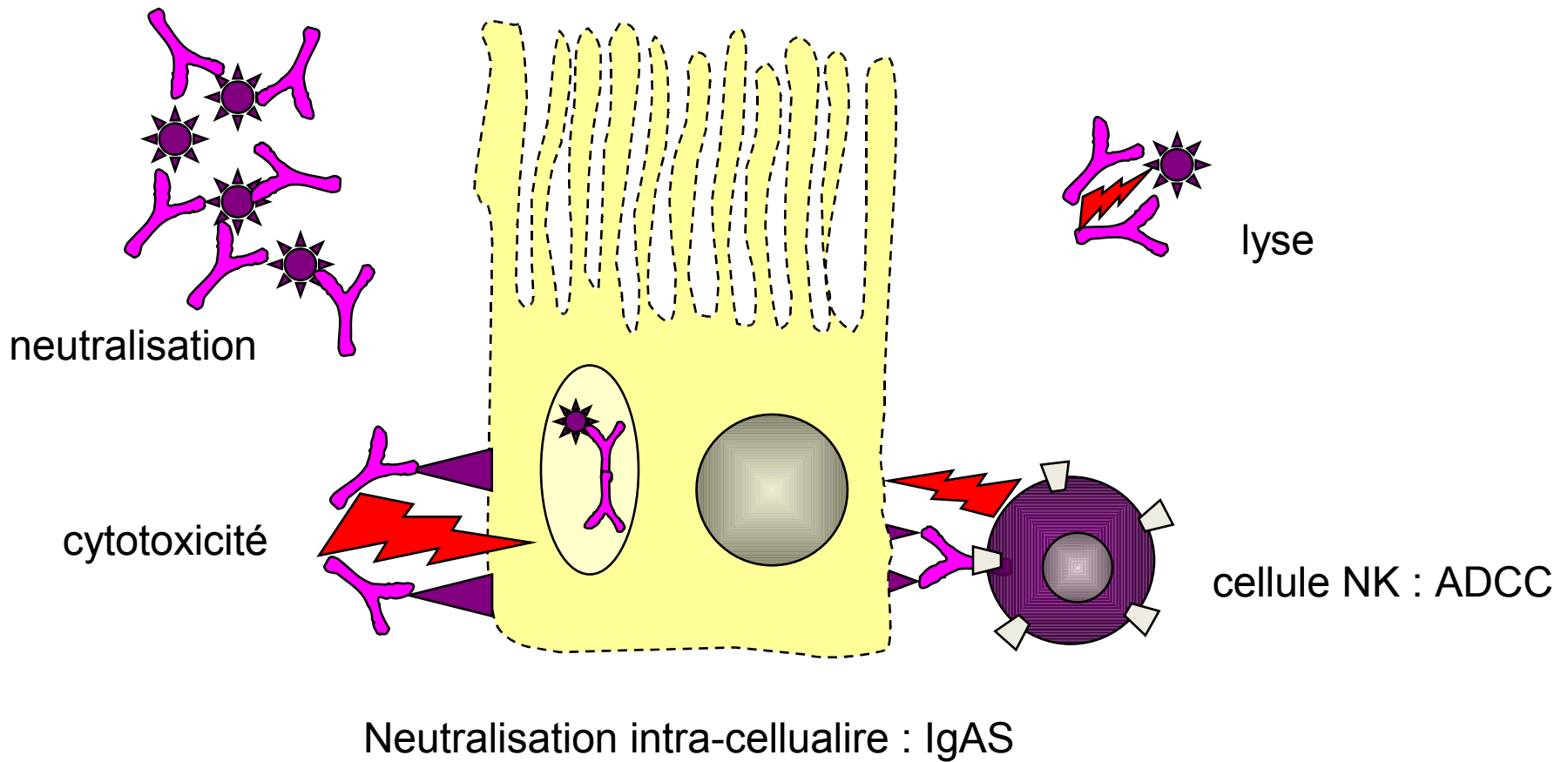
Moelle osseuse

Sang



# Fonctions des anticorps

*exemple de la poliomyélite*



# Pasteur, 1885

Virus animal



Virus humain  
inactivé  
physiquement  
(rage)

