

**PUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

**FACULTE DES SCIENCE
DEPARTEMENT DE
MICROBIOLOGIE ET
BIOCHIMIE**



**DOMAINE : SCIENCE DE LA
NATURE ET DE VIE**

FILIERE : BIOLOGIE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention
du diplôme de Master académique**

Par: BELALMI Khalil

SAADI Abdelhakim

Intitulé

**ETUDE IMMUNO-BIOLOGIQUE DES VACCINS
ET CAS PARTICULIER VACCIN ANTI COVID**

Soutenue devant le jury composé de :

Président : Dr A. KHANICHE

Examineur : Dr K. CHERIF

Encadreur : Dr M D. LADGHAM CHIKOUCHE

Année universitaire : 2020 /2021

Remerciements

Tout d'abord, je remercie Dieu, Le Tout Puissant, de m'avoir donné la foi, le courage, la patience et la santé durant ce travail et même la réussite afin d'atteindre mon objectif.

En tout premier lieu nous tenons à remercier notre promoteur le Dr M D. LADGHAM CHIKOUCHE pour nous avoir encadrés. On le remercie Particulièrement pour son souci de formation, sa rigueur scientifique, sa disponibilité et ses encouragements, ses conseils et suggestions et tout ça dans la bonne humeur.

Un merci bien particulier adressé également à Mr MHLATEF Abdelkrim, professeur d'épidémiologie pour ses remarques, ses directives. Je tiens à lui exprimer mes sincères remerciements pour son suivi et ses orientations.

Nous tenons également à remercier toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail qu'ils trouvent ici notre sincère et profonde Gratitude.

Dédicaces

Grâce à DIEU et son aide, j'ai pu enfin réaliser ce modeste travail, que je dédie à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin avec mes sentiments les plus profonds, particulièrement:

A mes très chers parents, à qui je dois tout mon respect et mon amour, à mes frères.

A tous mes amies et amis de ces 2 années en Master.

Résumé

L'année 2019-2021 est une année exceptionnelle pour tous les scientifiques et spécialement les vaccinologues. C'est une période de transition notoire du vaccin, la garantie de la santé contre quelques périls menaçant l'humanité. Cette vérité a pris de l'ampleur à l'occasion d'une vague de grippe pandémique du virus covid-19. Bouleversés par l'événement, les chercheurs et les industriels se sont acharnés pour trouver une solution. Cependant, malgré sa foi en la performance de ses scientifiques, le citoyen semble être partagé entre la diversité des intervenants et les intérêts restreints des grandes entreprises.

Souvent sollicitée, en tant que professionnelle de santé pour de précieuses connaissances dans le domaine des nouveautés vaccinales, il m'a semblé utile d'explorer le monde de la vaccinologie, afin de répondre aux différentes questions des patients avec honnêteté, connaissance et crédibilité.

Parmi les questions les plus imposantes : la vaccination est-elle toujours obligatoire ? Dans le cas échéant elle est adressée à qui ? Et quand faut-il l'appliquer ? L'innocuité des vaccins est-elle à 100% ? Est-ce vrai que le vaccin protège efficacement contre les maladies ?

Dans l'optique de répondre à toutes ces questions, j'ai eu le plaisir de les traiter en tête de chapitres de ma mémoire.

Le plan abordé commence par l'historique de la vaccination, puis une définition des différents types des vaccins classiques et de ceux qui sont en perspective, aussi leur implication en immunologie. Etant donnée l'importance de la pratique dans l'acte de vaccination, il est nécessaire d'en parler avant d'entamer les indications vaccinales entre obligation et recommandation.

Certes, l'efficacité pour un certain nombre de vaccins n'est plus à démontrer. Par contre, elle fait toujours objet de recherche pour d'autres. De là, il s'est avéré utile de consacrer tout un chapitre aux étapes que doit franchir un vaccin candidat pour prouver son efficacité.

Au bout de ce travail, en essayant de répondre à ces différentes questions multidisciplinaires et à cette polémique d'ordre sociale et scientifique, il est primordial de dresser la situation de la vaccination en Algérie.

En guise de conclusion, j'espère que cette modeste revue de littérature aura abouti à ses finalités d'éclaircir les ambiguïtés de la vaccination et qu'elle soit parmi les références de la vaccinologie les plus consultées.

TABLE DES MATIERES

	Pages
1. INTRODUCTION	03
1.1. Premières Conceptions Du Vaccin	03
1.2. Chronologie Des Vaccins Commercialisés Sur Le Marché Mondiale	04
2. Les composants d'un vaccin	06
2.1. Antigène	06
2.2. Stabilisateurs	06
2.3. Surfactants	07
2.4. Substances résiduelles	07
2.5. Antibiotiques	08
2.6. Diluant	08
2.7. Adjuvant	08
2.8. Conservateurs	08
3. LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCINS	10
3.1. Type De Vaccin Utiliser	10
3.2. Classification Des Vaccins	10
A- Vaccins classiques	11
1. Vaccins Bactériens	11
1.1. Vaccins Bactériens Vivants Atténués	11
1.2. Vaccins Bactériens Tués ou Inactivés	11
2. Les Vaccins Viraux	12
2.1. Vaccins Viraux Vivants Atténués	12
2.2. Vaccins Viraux Inactivés	12
2.3. Vaccins Viraux en Sous Unités	12

B- Les Vaccins de nouvelles technologies	14
1. Le Génie Génétique	14
2. Vaccins à ADN	15
3. Vecteurs Vivants Recombinants	15
4. Pseudo-Particules Virales ou « VLP »	15
5. Les Plasmo VLP	16
6. Ciblage Des Antigènes Vers Les Cellules Dendritiques	16
7. Vaccins Cellulaires	16
C- Vaccins en cours d'étude ou à l'essai	17
1. Vaccin Contre Le Virus Du Syndrome D'immunodéficience Humaine Acquis VIH	17
2. Vaccin Contre Le Paludisme	18
2.1. Vaccins Prérythrocytaires	18
2.2. Vaccins Contre Les Stades Sanguins Asexués	18
2.3. Vaccins Bloquant La Transmission	18
2.4. Vaccins Multi stades	19
3. Vaccin Anti Cancéreux	19
4. Immunologie Des Vaccins	19
4.1. Rappel Physiopathologique	19
4.2. Facteur	20
4.3. Vaccins Bloquant La Transmission	28
5. Pandémie Covid -19	31
5.1. Généralités	33
5.2. réponse immunitaire	34
5.3. Les principaux mécanismes impliqués	35
5.4. Facteurs influençant la réponse vaccinale	35
5.5. Autres stratégies pour l'optimisation de la réponse vaccinale	36
5.6. Cycle de développement d'un vaccin	37
5.7. Comment les chercheurs ont pu réduire la durée du développement	38
5.8. types de vaccins anti SARS coV-2	
Conclusion	

Liste des abréviations

VLP	Pseudo-particules virales « virus-like particle »
PRR	(pathogen recognition receptor)
BCG	(Bacille de Calmette et Guérin)
ADN	Acide Désoxyribonucléique
HPV	papillomavirus humains
VIH	virus d'immunodéficience humaine acquise
SIAF	l'Institut suisse de recherche sur les allergies et l'asthme
ANRS	Agence nationale de recherche contre le sida
EBA	Erythrocyte binding antigen
MSP	Merozoite Surface Protéine
RAP	Rhoptry-associated protein

Liste des photos et tableaux

Le principal ingrédient du vaccin c'est l'antigène	6
Classification des principaux vaccins actuellement disponibles	13
Technique de recombinaison génétique	14
Des micros capsulent auto cicatrisantes avec encapsulation d'antigène	19
Adapte de Michel REY vaccination	21
SCHÉMA DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INDUITE PAR UN VACCIN INACTIVÉ	23
SCHÉMA DE LA RÉPONSE HUMORALE CHEZ LE NOURRISSON	24
Vaccination et réponse mémoire (Source : Banque de Schémas-ENS Lyon	25
Mémoire immunitaire	28
Réponse immunitaire	34
L'ADE a été reporté avec les virus SARS-COV et MERS-COV in vitro et in vivo	35
Structures virus covid	36
Cible anti génique	38
Type du vaccin	42
répartitions des types de vaccin selon les recherches	43

Introduction

Lorsqu'un agent étranger à l'organisme pénètre dans le corps, il est reconnu par le système immunitaire, qui, par l'intermédiaire de lymphocytes B va produire des anticorps, des molécules capables de reconnaître spécifiquement tout ou partie de l'agresseur potentiel.

Ce processus est en plus couplé à un effet mémoire, qui permet à un organisme de se souvenir d'un pathogène, parfois de longues années après et d'accélérer les délais avant la réponse immunitaire.

Un vaccin consiste donc en l'injection d'un antigène (virus atténué ou inactivé, protéine de membrane bactérienne, etc.), de manière à susciter une réaction immunitaire avec effet mémoire pour permettre à un patient de se débarrasser d'un agent infectieux déjà présent à l'aide de ses défenses naturelles (vaccin thérapeutique), ou de préparer le corps à se confronter à l'avenir à un pathogène sans déclarer la maladie (vaccin préventif).

La vaccination protège l'individu contre certaines maladies infectieuses qui, par leurs survenues, menacent sa santé, ainsi que la santé publique. En outre, la vaccination à large échelle permet de réduire de façon importante l'incidence de la maladie chez la population vaccinée, mais aussi [si la transmission de celle-ci est uniquement interhumaines] chez celle qui ne l'est pas. Ceci permet le contrôle, l'élimination, voire l'éradication de certaines maladies. L'exemple type est la variole dont les derniers cas remontent à 1977 et la poliomyélite dont le dernier cas remonte à 1987

La vaccination fait partie de la préparation aux mesures d'urgence qui devraient être déployées advenant une épidémie ou une pandémie, qui exigerait une protection massive et rapide de la population par une vaccination de masse. Cette approche permet de vacciner une grande quantité de personnes en un minimum de temps.



1.1. Premières conceptions du vaccin

1.1.1. L'Antiquité

Déjà les anciens avaient noté que certaines maladies graves, interprétées comme intoxication, ne pouvaient se contracter à deux reprises. Ainsi par exemple, Thucydide constate à propos de la terrible épidémie de « peste » qui a ravagé Athènes en 430 avant Jésus Christ [J.-C.] [probablement une épidémie de rickettsiose] : "ceux qui en avaient échappé n'avaient plus de craintes personnelles, car on n'était pas atteint une seconde fois de façon grave ou mortelle". Dans différentes civilisations, le constat empirique de la protection conférée à des individus par des maladies aiguës ainsi que les mithridatisations ont poussé les hommes à vouloir imiter la nature en provoquant de façon artificielle des formes atténuées de certaines maladies.

1.1.2. La variole

Dès le Vème siècle, la variole est mentionnée dans les textes médicaux chinois. Il semble que l'inoculation était déjà pratiquée.

Toutefois, c'est seulement au XIème siècle que l'on retrouve la description précise de la pratique de la variolisation. En Chine, on utilisait le pus ou les squames broyées d'un patient qui étaient alors placés dans les narines d'un sujet sain. Une autre pratique consistait à faire porter par un enfant sain, pendant plusieurs jours, les sous-vêtements d'un enfant infecté.

Dès le XVIème siècle, en Inde, la variolisation était une pratique régulière chez les brahmanes. Il en était de même pour différents groupes ethniques de l'Empire Ottoman.

En 1774, un éleveur nommé Benjamin Jesty, ayant lui même contracté une vaccine transmise par son troupeau atteint de variole bovine, décida d'inoculer de la vaccine à sa femme et ses enfants afin de les protéger d'une épidémie de variole.

Le 14 mai 1796, Edward Jenner inocule dans la peau d'un enfant de paysan de huit ans, James Philippe, du pus de vache souffrant de la variole bovine. Un mois plus tard, il inocule au sujet immunisé contre la variole bovine du pus humain. En 1810, Jenner si constate que l'immunité conférée ne durait pas toute la vie, il n'en identifier pas la raison.

D'abord pratiquée de bras à bras, avec les dangers de contamination syphilitique que l'on peut imaginer, la vaccination se fait ensuite de l'animal à l'homme et depuis les concepts de virulence, d'atténuation et de revaccination voyaient le jour.

Ce n'est qu'en 1902 que fût promulguée en France la loi rendant la vaccination obligatoire. Grâce aux campagnes menées entre 1967 et 1977 sous l'égide de l'OMS, la variole a pu être éliminée du monde en 1977, le dernier cas sauvage étant survenu en août 1977 en Somalie. En dehors d'une contamination au laboratoire survenue l'année suivante en Angleterre, aucun cas de variole ne s'est produit depuis, faisant de cette maladie la première maladie éradiquée par la vaccination.



1.1.3. Pasteur et le concept de l'atténuation

L'œuvre de Jenner ne fût pas suivie immédiatement par la découverte de nouveaux vaccins. Il a fallu attendre près d'un siècle pour pouvoir comprendre la problématique de la vaccination, grâce à Louis Pasteur.

Ce dernier a démontré l'origine des maladies infectieuses. Il a aussi prouvé qu'il est possible de se protéger contre toute infection par l'injection de germes atténués, provoquant une maladie bénigne inapparente et permettant de développer une immunité solide et durable.

1.1.4. La rage

L'étape fondamentale de la vaccination humaine fût franchie, le 4 juillet 1885, quand Louis Pasteur appliqua pour la première fois, au petit Joseph Meistre, le premier traitement antirabique en post exposition. Pasteur lui fit injecter par le Dr Grancher un vaccin cultivé sur moelle de lapin, ayant déjà prouvé son efficacité chez le chien. Les inoculations se sont poursuivies avec succès, pendant dix jours.

1.2. Chronologie des vaccins commercialisés sur le marché mondiale

- En **1896**, Wilhelm Kolle en Allemagne met au point un vaccin contre le choléra tué par la chaleur, et Haffkine, en Inde, un vaccin contre la peste.
- A la fin du XIX^{ème} siècle, on disposait de deux vaccins antiviraux vivants : vaccin antirabique et vaccin antivaricelleux, ainsi que trois vaccins bactériens tués pour la typhoïde, le choléra et la peste.
- En **1921**, Naissance du BCG, contre la Tuberculose.
- En **1923**, La mise sur le marché du vaccin contre la diphtérie par Gleeney [G.B.] et Gaston Ramon [F] et du vaccin contre la coqueluche par Thorvald Madsen [G.B.].
- En **1927**, est mis sur le marché le vaccin contre le tétanos par Pierre Descombey et Gaston Ramon [F].
- En **1937**, préparation du premier vaccin sur œuf embryonné c'est le vaccin contre la fièvre jaune mis au point par Max Theilere.
- En **1949**, commercialisation du vaccin antigrippal inactivé de Jonas Salk et du vaccin vivant atténué contre les oreillons par Anatol Smorodintsev.
- En **1953**, Le médecin américain Jonas Salk annonce sur une radio nationale qu'il vient de découvrir un vaccin antipoliomyélitique.
- En **1956**, une mise au point du vaccin antipoliomyélitique oral.
- En **1963**, découverte du vaccin contre la Rougeole.
- En **1967**, découverte du vaccin contre les Oreillons.
- À partir de 1968, sont mis au point des vaccins utilisant des fragments de capsule des bactéries de nature polysaccharidique : vaccins contre les méningites dues aux méningocoques A et C [Artenstein, Gotschlich 1968–1971], vaccin contre l'Hémophilus influenza b [Anderson, Schneerson, 1980] contre la typhoïde dit Vi [1984] et les infections à pneumocoque [Austrian, 1978]. La conjugaison de ces vaccins polysaccharidiques a été une étape fondamentale pour en renforcer l'efficacité chez le très jeune enfant, tel est le cas du vaccin Hib PRP, pneumococcique et méningococcique C.



- En **1976**, est utilisé pour la première fois en France le vaccin contre l'hépatite B élaboré par Philippe Maupas et Maurice R. Hillemann.
- En **1981**, l'élaboration de vaccins recombinants, produits par génie génétique. Le clonage du gène de l'antigène HBs sur des levures [*Saccharomyces cerevisiae*] ou des cellules mammaliennes [ovariennes de hamster chinois] assura la fabrication en grandes quantités d'un vaccin également efficace.
- En **1992**, le vaccin d'Encéphalite japonaise est mis en évidence.
- En **1994**, le Labo. Pasteur/Mérieux [F.] a mis sur le marché le vaccin pentavalent DTCP et Hib [diphtérie, tétanos, coqueluche, polio et hémophiles influenza b].
- En **1995**, commercialisation du vaccin contre la Varicelle et l'hépatite A.
- En **1998**, Smithkline/Beecham [USA] a mis sur le marché le premier vaccin acellulaire contre la coqueluche.
- En **1998**, préparation des vaccins contre les diarrhées sévères de l'enfant causées par le Rota virus et la maladie de Lyme en USA.
- En **1999/2000**, amélioration des vaccins pentavalent [D, T, C acellulaire, P et Hib], hexa valent [pentavalent + hépatite B], les vaccins contre les méningites A et C conjugué et pneumo-conjugué, la varicelle + ROR, le virus respiratoire syncytial, le choléra, la typhoïde [nouveaux vaccins] et la grippe [vaccin oral].
- En **2005**, Labo. Merck annonce avoir découvert un vaccin efficace à 100% contre le cancer du col de l'utérus [Gardasil].
- En **2006**, Deux vaccins anti-rota virus [contre les gastro-entérites] sont mis sur le marché en France. Essai clinique satisfaisant du vaccin Cervarix, développé par GlaxoSmithKline, contre les virus de la famille des papillomavirus [HPV] de type 16 et 18 : responsables du cancer du col de l'utérus.
- En **2007**, le groupe français Sanofi-Aventis annonce la fabrication et l'enregistrement du premier vaccin humain contre le virus de la grippe aviaire [H5N1].
- En **2008**, le laboratoire pharmaceutique britannique GlaxoSmithKline [GSK] annonce avoir obtenu de la Commission européenne la première autorisation de commercialisation dans les 27 pays de l'Union Européenne du vaccin pré-pandémique contre la grippe aviaire [virus H5N1] : le Prépandrix.
- En **2009**, mise sur le marché mondial du vaccin pandémique H1N1
- En **2021**, vaccin anti covid-19

2. Les composants d'un vaccin

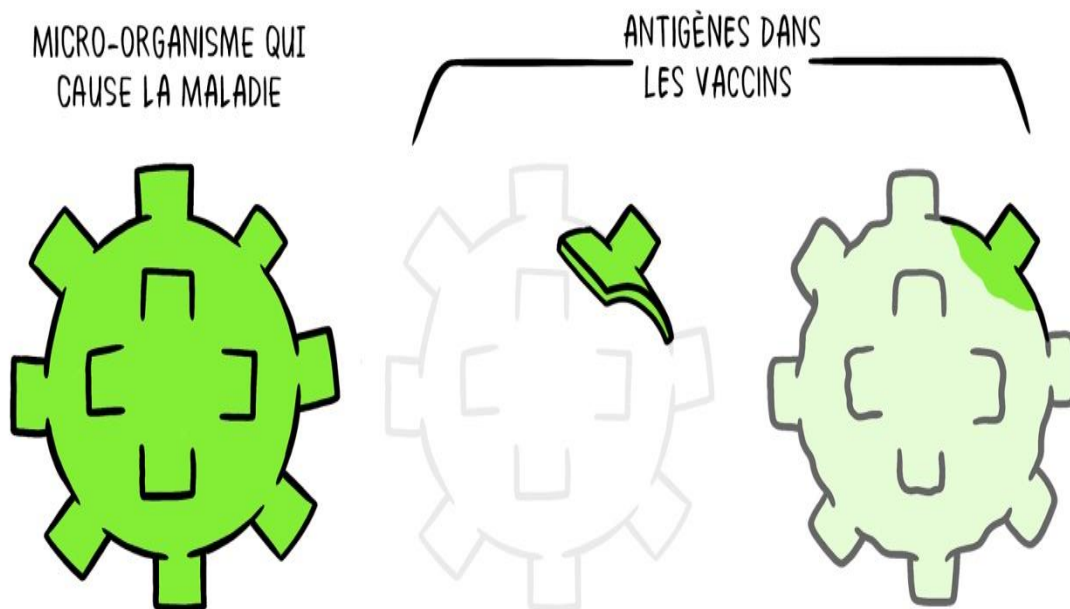
Les vaccins contiennent de minuscules fragments de l'organisme à l'origine de la maladie ou les schémas de fabrication de ces minuscules fragments. Ils contiennent également d'autres composants qui garantissent l'innocuité et l'efficacité du vaccin. Ces derniers sont présents dans la plupart des vaccins et sont utilisés depuis des décennies dans des milliards de doses de vaccins.

Chaque composant d'un vaccin a une fonction précise, et chaque composant est testé au cours du processus de fabrication. Tous les composants sont testés pour garantir leur innocuité.

2.1. Antigène

Tous les vaccins contiennent un composant actif (l'antigène) qui déclenche une réponse immunitaire, ou le schéma de fabrication du composant actif. L'antigène peut être une petite partie de l'organisme à l'origine de la maladie, comme une protéine ou un sucre, ou il peut s'agir de l'organisme entier sous une forme atténuée ou inactive.

Les antigènes sont les composants dérivés de la structure des organismes provoquant la maladie, qui sont reconnus comme « étrangers » par le système immunitaire et déclenchent une réponse immunitaire protectrice au vaccin.



Le principal ingrédient des vaccins est l'antigène. Il s'agit d'un petit morceau du micro-organisme qui cause la maladie, ou d'une forme affaiblie, sans danger, pour que notre organisme puisse apprendre à le combattre sans tomber malade.

2.2. Conservateurs

Les conservateurs empêchent la contamination du vaccin une fois le flacon ouvert, si celui-ci est destiné à la vaccination de plusieurs personnes. Certains vaccins ne contiennent pas de conservateurs car ils sont stockés dans des flacons à dose unique et sont éliminés après l'administration de la dose unique. Le conservateur le plus couramment utilisé est le 2-phénoxyéthanol. Il est utilisé depuis de nombreuses années dans un certain nombre de vaccins, entre dans la composition de toute une gamme de produits de soins pour nourrissons et ne présente aucun danger lorsqu'il est utilisé dans les vaccins, car il est peu toxique pour l'homme.

Il existe différentes substances, dont le Thiomersal, le formaldéhyde ou des dérivés du phénol.

Thiomersal

Conservateur très souvent utilisé. Le Thiomersal est un composé contenant de l'éthylmercure,

Il est utilisé depuis les années 1930 et aucun effet nocif n'a été signalé pour les doses utilisées en vaccination, sauf des réactions mineures (p. ex. rougeur, gonflement au site d'injection),

Il est utilisé dans les flacons multi doses et pour les flacons uni doses dans de nombreux pays car il permet de réduire les besoins/coûts de stockage,

Le Thiomersal est surveillé de très près, car il contient de l'éthylmercure. Le Comité consultatif mondial de sécurité vaccinale surveille en permanence la sécurité du Thiomersal. À ce jour, rien n'indique une toxicité lors de l'exposition au Thiomersal dans les vaccins. Même à l'état de traces, le Thiomersal ne semble avoir aucune influence sur le développement neurologique des nourrissons.

Formaldéhyde

Il est utilisé pour inactiver les virus (p. ex. VPI) et détoxifier les toxines bactériennes, comme celles utilisées pour produire les vaccins à base d'anatoxine diphtérique et tétanique,

Lors de la production, un processus de purification élimine la quasi-totalité du formaldéhyde dans les vaccins,

La quantité de formaldéhyde dans les vaccins est plusieurs centaines de fois inférieure à celle nocive pour les humains, même les nourrissons. Par exemple, le vaccin « 5-en-1 » DTC-Hep B + Hib contient moins de 0,02 % de formaldéhyde par dose, ou moins de 200 parties par million.

2.3. Stabilisateurs

Les stabilisateurs empêchent les réactions chimiques de se produire à l'intérieur du vaccin et empêchent les composants du vaccin de se fixer sur le flacon de vaccin.

Les stabilisants sont utilisés pour préserver l'efficacité du vaccin pendant le stockage. La stabilité des vaccins est essentielle, en particulier lorsque la chaîne du froid n'est pas fiable. L'instabilité peut entraîner la perte de l'antigénicité et une baisse de l'ineffectivité des vaccins vivants atténués. Les facteurs ayant une influence sur la stabilité sont la température et l'acidité ou l'alcalinité du vaccin (pH). Les vaccins bactériens peuvent devenir instables en raison de l'hydrolyse et de l'agrégation des molécules de protéines et d'hydrates de carbone.

Les stabilisateurs peuvent être des sucres (lactose, saccharose), des acides aminés (glycine), de la gélatine et des protéines (albumine humaine recombinante, dérivée de la levure).

Parmi les stabilisants, on trouve $MgCl_2$ (pour le VPO), $MgSO_4$ (pour l'anti rougeoleux), lactose-sorbitol et sorbitol-gélatine.

2.4. Surfactants

Les surfactants permettent le mélange homogène de tous les composants du vaccin. Ils empêchent la sédimentation et l'agglutination des éléments qui se trouvent sous la forme liquide du vaccin. Ils sont également souvent utilisés dans les aliments comme la crème glacée.

2.5. Substances résiduelles

Les substances résiduelles sont des quantités infimes de diverses substances utilisées lors de la fabrication ou de la production de vaccins qui ne sont pas des composants actifs du vaccin final. Les substances varient en fonction du processus de fabrication utilisé et peuvent inclure des protéines d'œuf, des levures ou des antibiotiques. Les traces résiduelles de ces substances susceptibles d'être présentes dans un vaccin sont en quantités si faibles qu'elles doivent être mesurées en parties par millions ou en parties par milliards.

2.6. Antibiotiques

Des antibiotiques (à l'état de trace) sont utilisés pendant la fabrication pour prévenir la contamination bactérienne des cellules en cultures tissulaires dans lesquelles les virus sont produits. Généralement, seules des traces apparaissent dans les vaccins, par exemple, le vaccin ROR et VPI contiennent chacun moins de 25 microgrammes de néomycine par dose (moins de 0,000025 g). Les personnes allergiques à la néomycine doivent être surveillées de près après la vaccination afin de pouvoir traiter immédiatement toute réaction allergique.

Ils sont utilisés pendant la fabrication pour prévenir la contamination bactérienne des cellules des cultures tissulaires dans lesquelles les virus sont produits.

Généralement seules des traces apparaissent dans les vaccins, par exemple, le vaccin ROR et VPI contiennent chacun moins de 25 microgrammes de néomycine par dose.

Les personnes allergiques à la néomycine doivent être surveillées de près après la vaccination afin de pouvoir traiter immédiatement toute réaction allergique.

2.7. Diluant

Un diluant est un liquide utilisé pour diluer un vaccin à la concentration voulue juste avant son utilisation. Le diluant le plus couramment utilisé est l'eau stérile.

2.8. Adjuvant

Les adjuvants permettent d'augmenter l'immunogénicité des préparations vaccinales. Les adjuvants classiques sont des dérivés de l'adjuvant de Freund (émulsion d'huile dans l'eau) et de l'alun. 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. Certains adjuvants plus spécifiques sont aujourd'hui à l'étude : en utilisant des dérivés de ligands de PRR (pathogen recognition receptor), on cherche à stimuler le système immunitaire inné de façon sélective, et ainsi à orienter la réponse adaptative vers une réponse efficace.

Certains vaccins contiennent également des adjuvants. Un adjuvant améliore la réponse immunitaire au vaccin, parfois en prolongeant la présence du vaccin au point d'injection ou en activant les cellules immunitaires locales.

L'adjuvant peut être une quantité infime de sels d'aluminium (comme le phosphate d'aluminium, l'hydroxyde d'aluminium ou le sulfate d'aluminium et de potassium). Il a été démontré que l'aluminium ne provoque pas de problèmes de santé à long terme, et les humains ingèrent régulièrement de l'aluminium par la consommation d'aliments et de boissons.

Des adjuvants sont ajoutés aux vaccins pour stimuler la production d'anticorps contre le vaccin et renforcer son efficacité.

Les sels d'aluminium font partie des plus anciens adjuvants couramment utilisés. Ils ralentissent la fuite de l'antigène du site de l'injection, augmentant ainsi la durée du contact entre l'antigène et le système immunitaire (c'est-à-dire les macrophages et autres cellules réceptrices de l'antigène).

Les sels d'aluminium sont généralement considérés comme sûrs, toutefois ils peuvent provoquer des abcès stériles et des nodules au site d'injection. La formation d'un petit granulome est inévitable avec les vaccins à base d'aluminium.

Pour garantir une vaccination sans danger, il est important d'administrer les sels d'aluminium par voie intramusculaire et non sous-cutanée. En effet, cette dernière peut entraîner une nécrose ou la formation de kyste et d'abcès. Afin de garantir la bonne manipulation des injections intramusculaires, il est essentiel de veiller à ce que le personnel soit bien formé.

Les adjuvants sont utilisés depuis des décennies pour améliorer la réponse immunitaire aux antigènes des vaccins, le plus souvent dans les vaccins inactivés (tués). Pour les vaccins traditionnels, l'ajout d'adjuvants dans les formulations vise à renforcer, accélérer et prolonger la réponse immunitaire spécifique aux antigènes vaccinaux. Les vaccins de synthèse ou sous-unitaires purifiés récemment développés par des techniques biosynthétiques, de recombinaison et autres techniques modernes contiennent peu d'antigènes vaccinaux et ont besoin d'adjuvants pour induire la réponse immunitaire souhaitée.

Sur le plan chimique, les adjuvants sont un groupe de composants très hétérogène avec un seul point commun : leur capacité à induire la réponse immunitaire. La façon dont ils agissent sur



le système immunitaire et la gravité des réactions indésirables qu'ils induisent varient considérablement, du fait de l'hyper activation du système immunitaire.

Aujourd'hui, il existe plusieurs centaines de types d'adjuvants qui sont utilisés ou étudiés dans la technologie des vaccins.

3. LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCINS

3.1. Les vaccins utilisés

3.1.1. VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

- Poliomyélite, vaccin oral
- Adénovirus, vaccin oral
- BCG (Bacille de Calmette et Guérin)
- Rubéole
- Oreillons
- Rougeole
- Fièvre jaune
- Varicelle
- Variole

3.1.2. VACCINS INACTIVÉS

- Grippe
- Rage
- Poliomyélite
- coqueluche
- leptospirose
- encéphalite à tiques

3.1.3. LES FRAGMENTS DE MICRO-ORGANISMES

- tétanos : anatoxine
- diphtérie : anatoxine
- coqueluche acellulaire
- hémophiles : polysaccharide adsorbé et conjugué
- méningocoque : polysaccharide seul ou conjugué
- pneumocoque : polysaccharide seul ou conjugué
- typhoïde: polysaccharide
- hépatite A
- grippe
- encéphalite japonaise.

3.1.4. LES PROTÉINES RECOMBINANTES

- l'hépatite B
- papillomavirus humains.
- Immunologie des vaccins

3.2. Classification des vaccins

Il existe différentes classifications qui varient en fonction du germe ou des procédés de fabrication. La littérature n'a pas précisé une classification de référence du fait du développement continu dans le monde des vaccins. Ces progrès ciblent non seulement la composition, mais aussi la production et le mode d'administration. Ainsi, la vaccinologie moderne intègre de nouvelles connaissances en immunologie fondamentale et en microbiologie, dans les récentes technologies.

A Vaccins classiques

La matière vaccinale, selon sa nature est classée elle-même en trois catégories : En fonction du germe, du traitement et de la taille.

1. Vaccins bactériens

Entre 1882 et 1927, seuls des vaccins bactériens ont été mis au point. Actuellement, ces vaccins font l'objet de nombreuses controverses du fait de leur efficacité relative et de la mauvaise tolérance de la plupart d'entre eux.

1.1. Vaccins bactériens vivants atténués

Les premiers vaccins produits. Ils créent une infection inapparente avec apparition d'anticorps neutralisants

L'atténuation du pouvoir pathogène est obtenue par deux voies

- a- passage du micro- organisme sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables
Température / espèce cellulaire
- b- voie chimique

Le BCG est le seul vaccin bactérien vivant atténué. Il est administré par intradermique, une dose est suffisante quel que soit la réponse sur les tests cutanés

1.2. Vaccins bactériens tués ou inactivés

Une fois les agents infectieux identifiés et isolés, on les multiplie puis détruit chimiquement ou par la chaleur, utilisés lors du développement des vaccins antibactériens de première génération, constitués de bactéries entières tuées :

- Salmonella typhi pour la typhoïde
- le vibron cholérique pour le choléra
- Bordetella pertussis pour la coqueluche

1.2.1. Anatoxines

Vaccin contre la diphtérie et le tétanos, à partir d'anatoxines relevant des toxines bactériennes, purifiées puis inactivées par traitement chimique ou par la chaleur.

les mécanismes de l'immunité reposent dans ce cas exclusivement sur la persistance d'anticorps neutralisants.

1.2.2. Vaccins polysaccharidiques : Vaccin à base de polysaccharides

1.2.2.1. Vaccins polysaccharidiques purifiés :

Vaccins qualifiés d'anciennes générations, Anti méningocoque A et C et le vaccin pneumococque ne protègent que pendant un temps limité et ne peuvent pas être administrés au-dessous de deux ans de vie

1.2.2.2. Vaccins polysaccharidiques conjugués :

le polysaccharide capsulaire est conjugué à une protéine dite porteuse pour transformer une réaction thymo indépendante en une réaction thymo dépendante

Ce qui rend ces vaccins immunogènes dès la 6^{ème} semaine de vie et avec une protection augmentée dans le temps

- a- Anti hémophiles
- b- Anti pneumococcique

2. Les vaccins viraux

Véritablement commencé en 1949, grâce à l'élaboration de techniques de cultures tissulaires par Endres, Wellers et Robbins, cette technique permettant la production des virus à grande échelle.

2.1. Vaccins viraux vivants atténués

Les agents infectieux de souches de virus sont multipliés en laboratoire jusqu'à ce qu'ils perdent naturellement ou artificiellement, par mutation, leur caractère pathogène. . Les souches obtenues sont incapables de développer entièrement la maladie qu'elles causaient auparavant et garder toujours leurs antigènes et leurs capacités à induire des réponses immunitaire

Leur caractère généralement plus efficace et son effet est plus durable par rapport aux vaccins viraux inactives, on peut citer les vaccins contre:

- la rougeole
- les oreillons
- la rubéole
- la fièvre jaune
- la varicelle
- la tuberculose [vaccin BCG]
- la poliomyélite [oral]
- contre le Rota virus

2.2. Vaccins viraux inactivés

Les plus commercialisés tels que le vaccin contre :

- La Grippe
- l'hépatite A
- l'encéphalite japonaise
- la poliomyélite [injectable]
- la rage.

Ces micro-organismes tués induisent par conséquent une faible activation des lymphocytes T cytotoxiques

2.3. Vaccins viraux en sous unités :

Ces vaccins sont composés d'un nombre restreint d'antigènes isolés et purifiés à partir du virion.

le vaccin ne contient plus que les constituants nécessaires à l'élaboration des anticorps protecteurs.

biologie moléculaire et les techniques de recombinaison génétique ont permis de révolutionner le mode de production des vaccins produit par génie génétique , Le clonage du gène codant l'antigène HBs et son expression en levure [*Saccharomyces cerevisiae*] ou en cellules de mammifère [cellules ovariennes de hamster chinois] a permis le développement du premier vaccin sous-unitaire dit recombinant qui a remplacé définitivement les vaccins hépatite B d'origine plasmatique

- ❖ vaccins contre les papillomavirus
- ❖ le vaccin coquelucheux acellulaire

Tableau 1 : Classification des principaux vaccins actuellement disponibles.

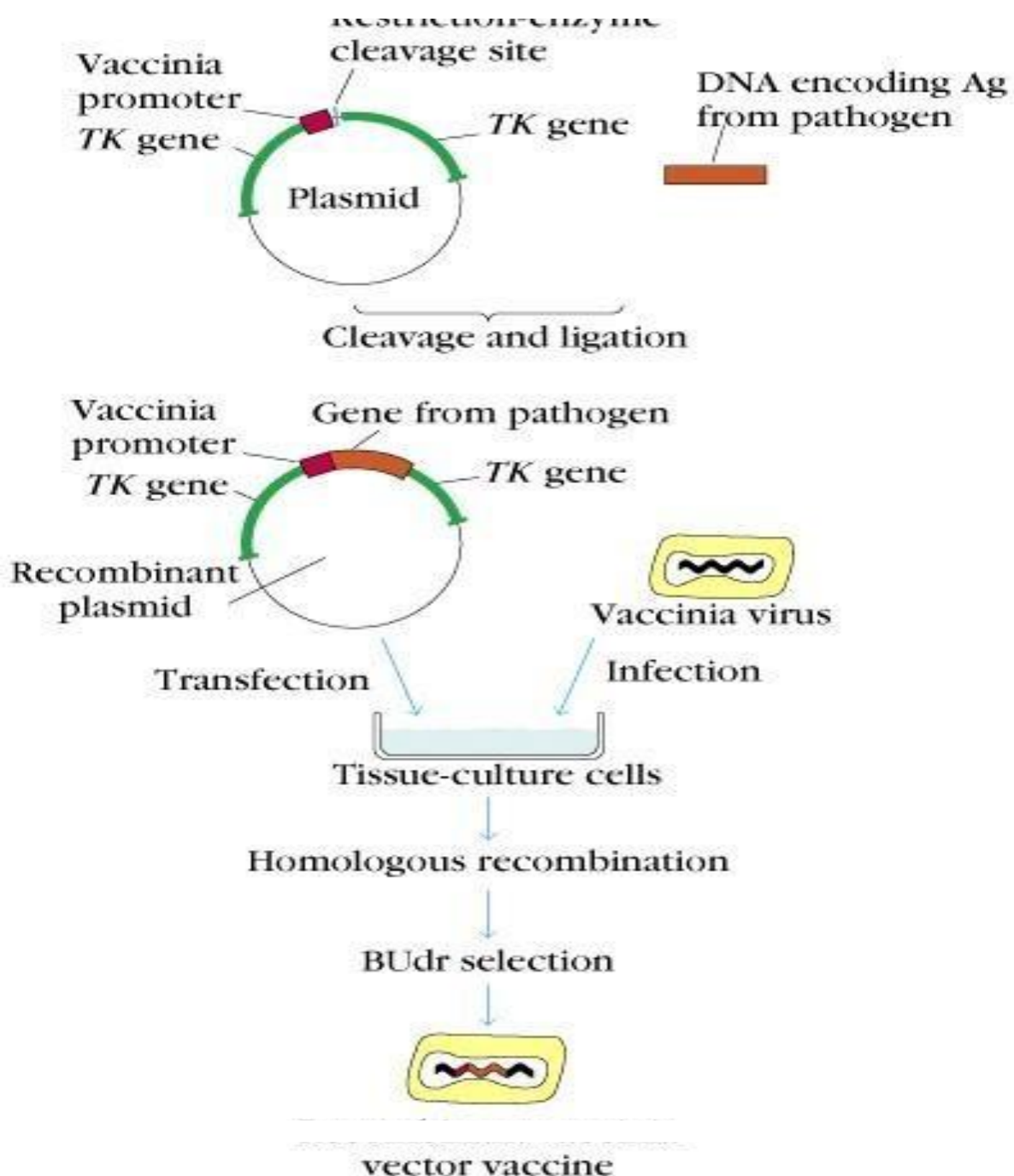
COMPOSITION DU VACCIN	MALADIES BACTÉRIENNES À ÉVITER	MALADIES VIRALES À ÉVITER
Vivants atténués	Tuberculose	Fièvre jaune Oreillons Rougeole Rubéole Poliomyélite
Inactivés entiers	Choléra Coqueluche	Grippe Poliomyélite Rage Encéphalite japonaise Hépatite A
Polysaccharides	Méningococcie : Pneumococcie Typhoïde	
Protéines purifiées	Tétanos Diphtérie Coqueluche	Hépatite B Influenzae
Conjugués (polysaccharides et protéines)	Méningite à <i>Haemophilus influenzae</i> type b Pneumococcie	

B Les Vaccins de nouvelles technologies

1. Le génie génétique

Les vaccins recombinants sont obtenus en cultivant des cellules dont le patrimoine génétique a été modifié. En programme ces cellules pour fabriquer des protéines identique à celles qui sont présentes dans le virus ou la bactérie responsable de l'infection. Cette technique permet d'obtenir des vaccins contenant une forte concentration de protéines immunisantes [antigènes] hautement purifiées

Figure1: Technique de recombinaison génétique^[3]



2. Vaccins à ADN

Introduire directement par injection intramusculaire ou intradermique le gène codant pour l'antigène vaccinal cloné dans un plasmide d'ADN bactérien.

Les avantages de l'utilisation de l'ADN se résument dans la possibilité de construire des vaccins à vecteurs multiples comprenant différents gènes qui codent pour plusieurs antigènes pouvant ainsi élargir la valence vaccinale

Plus précisément, l'antigène produit à partir du vaccin à ADN est exprimé dans des cellules transfectées et sera donc directement présenté par les molécules du CMH de classe I.

Les vaccins à ADN apparaissent donc comme une stratégie sûre et simple pour induire des réponses immunitaires complètes [humorales et cellulaires] et font de cette approche une alternative de choix pour l'utilisation des vaccins vivants, répondant notamment aux problèmes de réversion de la virulence des souches vaccinales atténuées et des protéines recombinantes connues par des faibles réponses cellulaires

3. Vecteurs vivants recombinants

La stratégie de vaccination au moyen des vecteurs vivants recombinants peut être perçue comme une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN, grâce à l'efficacité de l'étape de pénétration du matériel génétique dans la cellule. Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou viraux vivants non-réplicatifs. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement à ces derniers. Ils constituent les vecteurs naturels les plus évolués pour le transfert du matériel génétique dans la cellule hôte. Ainsi, ils sont majoritairement utilisés en essais cliniques. Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement supprimés [le virus est alors défectif pour la réplication] et remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt.

De nombreux virus ont été modifiés génétiquement afin qu'ils puissent être utilisés comme vecteurs de vaccination. Parmi eux on peut citer, les adénovirus, les virus adéno-associés [AAV], les rétrovirus, le virus de la vaccine ainsi que les différents virus de la famille des Poxviridae

4. Pseudo-particules virales ou « VLP »

Les VLP « virus-like particle » sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure particulière reproduisant fidèlement la structure des particules virales. L'assemblage particulière de ces immunogènes et l'absence de génome viral font d'eux des candidats vaccins de choix en raison de leur forte immunogénicité et de

Leur haut niveau de sécurité. À ce jour, des vaccins de type VLP sont déjà commercialisés pour les infections à hépatite B et à papillomavirus humains [HPV] responsables du cancer du col de l'utérus

De nombreux types de VLP sont maintenant développés à partir de plus de trente virus différents

Les gènes codant les protéines structurales sont clonés puis exprimés dans des systèmes d'expression procaryote ou eucaryote. Les VLP dérivées de virus non-enveloppés sont généralement formées des seules protéines de capsid ayant la particularité de s'auto-assembler après expression in vitro

Telles les protéines L1 de HPV-6, -11, -16, -18 produites sur levure *Saccharomyces cerevisiae*] et incluses dans le vaccin Gardasil

L'ensemble des données d'immunogénicité obtenues dans les modèles d'études expérimentaux et chez l'homme confirme le potentiel des VLP à induire des réponses immunitaires complètes et de forte intensité. Seule la production à grande échelle reste aujourd'hui une des limites majeures à l'utilisation des VLP enveloppées en vaccination humaine.

La production des pseudo-particules dérivées de virus enveloppés résulte de l'assemblage des protéines de capsid et des glycoprotéines d'enveloppe dans un système d'expression cellulaire [de mammifère ou d'insecte]. De telles VLP sont aujourd'hui développées pour une application vaccinale contre le VIH à partir des protéines Pr55Gag et des glycoprotéines Gp160, Gp120 ou Gp41 ou pour une application vaccinale contre le VHC à partir des protéines Core et des glycoprotéines E1 E2

5. Les plasmid VLP

Les plasmid VLP sont des vaccins ADN capables de former in vivo des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux. Cette stratégie vaccinale combine les avantages des vaccins ADN et VLP offrant ainsi l'avantage d'une production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN psalmidiques tout en assurant une forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la surface des VLP produites in situ par les cellules transfectées

6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques

La compréhension du rôle majeur joué par les cellules dendritiques dans l'induction des réponses immunitaires a fait de ces cellules un acteur clé dans le développement vaccinal. La capture et la présentation des antigènes par ces cellules sont des étapes décisives pour l'immunogénicité du vaccin

Aujourd'hui, de nombreuses stratégies cherchent à délivrer spécifiquement les antigènes aux cellules dendritiques. Pour cela, les antigènes peuvent être couplés à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques ou à des toxines bactériennes ayant la capacité de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques

Ces stratégies sont principalement développées en vaccination anti-infectieuse [VIH, malaria] ou anti-tumorale et sont actuellement testées en clinique humaine

7. Vaccins cellulaires

Les vaccins cellulaires sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses CTL. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec les antigènes tumoraux. L'utilisation de cellules tumorales inactivées, associées à un adjuvant, en vaccination anti-tumorale, est conceptuellement satisfaisante, puisque ces cellules constituent une source authentique d'antigènes tumoraux qui seront activement reconnus en présence d'adjuvant. Toujours dans le but de renforcer l'immunogénicité de ces vaccins, des modifications génétiques des cellules tumorales ont également été réalisées, leur faisant exprimer des cytokines immuno-stimulatrices et/ou des molécules de Co-stimulation

C Vaccins en cours d'étude ou à l'essai

Le tabagisme [anti nicotine, en phase finale d'essai sur l'homme], SRAS [vaccin chinois à l'essai], dengue [vaccin thaïlandais à l'essai], allergie aux chats [le 4 janvier 2008 , l'Institut suisse de recherche sur les allergies et l'asthme, SIAF, annonce qu'un vaccin contre l'allergie aux chats a été testé avec succès sur des souris], chikungunya , sida [plusieurs vaccins à l'essai], paludisme, maladie d'Alzheimer [les malades vaccinés ont manifesté une amélioration de leurs fonctions cognitives], choléra [par génie génétique, des chercheurs américains ayant dressé la carte génétique du vibron du choléra], zona, cancers de la peau [mélanomes], du rein, de la prostate et du colon [vaccins curatifs aidant l'organisme à fabriquer des lymphocytes T], cancer du sein, certaines leucémies, hépatite C, chlamydia, herpès, cytomégalovirus, mononucléose [Virus Epstein- Barr], ulcère gastrique [Helicobacter pylori], tuberculose, peste, lèpre, caries dentaires [administré par spray], varicelle, certains diabètes, , charbon [anthrax], etc. En vue d'illustrer les dernières avancées de la recherche .On décrira deux exemples de vaccins qui ont suscité l'intérêt international depuis longtemps et dont on attend les résultats impatientement.

1. Vaccin contre le virus du syndrome d'immunodéficience humaine acquise VIH

Les premiers essais vaccinaux VIH-1 ont été conduits dès 1987 aux États-Unis et en France par l'Agence nationale de recherche contre le sida [ANRS] en 1992

La recherche d'un vaccin contre le virus du syndrome d'immunodéficience acquise [VIH] donne souvent l'impression de piétiner. Après 15 ans de recherches actives, un seul candidat vaccin a atteint le stade de l'étude d'efficacité chez l'homme [phase III], la plupart en sont encore, au mieux, au stade d'étude de tolérance [phase I]. Cela tient à ce qu'il n'existe aucun cas documenté de guérison

Naturelle de l'infection chez l'homme qui permette d'identifier avec assurance les corrélats immunitaires de la protection. Depuis 2000, les recherches portent sur l'utilisation de stratégies vaccinales combinées dites de prime-boost associant de façon séquentielle différents vaccins candidats administrés par différentes voies. Il est important de noter qu'aucune des approches vaccinales développées jusqu'à présent ne permet de prévenir l'infection après challenge chez l'animal

Très récemment, On précise de nouvelles approches vaccinales, notamment celles visant à induire localement des réponses muqueuses neutralisantes chez l'homme. Cependant, la variabilité du virus reste un facteur supplémentaire de préoccupation

Au cours de l'année 2007, plus de 30 essais ont été effectués dans 26 pays. Ces vaccins visaient à induire des anticorps neutralisants dirigés principalement contre les virus de sous-type B, cependant, Il s'est rapidement avéré que les anticorps ne permettaient pas de neutraliser l'infection par le VIH-1 et cette stratégie menée jusqu'en phase III s'est confirmée inefficace en clinique. Différentes approches ont été évaluées telles que les vaccins à ADN, les vecteurs viraux ou bactériens recombinants ou encore les lipopeptides. Des vaccins multi géniques et multi-sous types ont également été développés. Cependant, l'immunogénicité de ces vaccins candidats est relativement faible ou, dans le cas des vecteurs recombinants, limitée par la préexistence ou l'apparition d'une immunité contre le vecteur utilisé

2. Vaccin contre le paludisme

La mise au point des vaccins contre le paludisme a connu une accélération marquée au cours des dix dernières années. Le nombre d'essais cliniques a augmenté et quelques antigènes ont été essayés en zone d'endémie. Aucun candidat vaccin n'a encore montré une efficacité suffisante et durable. Les essais ont cependant montré sans ambiguïté qu'un certain niveau d'immunité clinique, anti palustre pouvait être induit par vaccination, dans des conditions expérimentales ou sur le terrain

Il existe quatre principales stratégies pour développer un vaccin anti palustre, selon le stade parasitaire qui est ciblé.

2.1. Vaccins Préérythrocytaires

Les vaccins contre les stades pré-érythrocytaires doivent induire des réponses immunes visant les sporozoïtes ou les schizontes hépatiques

Aucun des candidats vaccins contre les stades pré-érythrocytaires n'a atteint l'objectif de 100 % de protection contre l'infection. L'intérêt de leur développement repose donc sur leur efficacité éventuelle pour diminuer l'incidence des accès palustres simples et des formes graves du paludisme. En mai 2009, des essais multicentriques en phase III ont commencé chez les nourrissons et les jeunes enfants en Afrique subsaharienne

2.2. Vaccins contre les stades sanguins asexués

Un vaccin contre les stades érythrocytaires asexués viserait soit à empêcher l'invasion des hématies et donc à contrôler les densités plasmodiales circulantes, soit à empêcher l'évolution des infections vers les formes cliniques

Et potentiellement graves de la maladie. La mise au point d'un tel vaccin se heurte à différents obstacles : les difficultés d'évaluation expérimentale chez l'homme, l'absence de modèle animal pertinent et l'absence de corrélat immunologique de la protection. La principale cible des vaccins contre les stades sanguins asexués est le mérozoïte. Plusieurs protéines parasitaires sont impliquées dans ce processus complexe [par exemple MSP-1]. Parmi les principaux antigènes des vaccins candidats ayant atteint le stade des essais cliniques sont MSP-1 [Merozoite Surface Protéine – 1], MSP-3, AMA-1 [Apical membrane antigène –1], EBA-175 [Erythrocyte binding antigen] et GLURP [Glutamate rich protein]. Les candidats vaccins en cours d'études précliniques sont MSP-2, MSP-4, MSP-5, RAP-2 [Rhoptry-associated protein], RESA [Ring infected erythrocyte surface antigen], SERA [Serine-repeat antigen], Pf EMP-1 et une toxine GPI synthétique de *P. falciparum*

2.3. Vaccins bloquant la transmission

Ces vaccins sont censés empêcher la maturation des gamétocytes chez le moustique. La vaccination permet de reproduire un phénomène altruiste. Elle ne viserait pas à protéger l'individu vacciné mais à limiter la transmission des parasites de l'homme au vecteur, et secondairement du vecteur à l'homme. Si la couverture ou l'efficacité vaccinale n'est pas totale, un petit nombre d'individus infectés suffirait à assurer la transmission du paludisme. De tels vaccins pourraient être utiles dans des régions de paludisme instable, où la transmission est naturellement faible, en complément d'interventions anti vectorielles, ou en combinaison pour limiter la transmission de parasites échappant à la réponse immune induite par un autre vaccin antipaludique

PvS25 et PfS25 sont les vaccins candidats pour *P. vivax* et *P. falciparum* respectivement. L'efficacité de ce type de vaccin n'a encore jamais été évaluée chez des populations vivantes en zone d'endémie

2.4. Vaccins multi stades

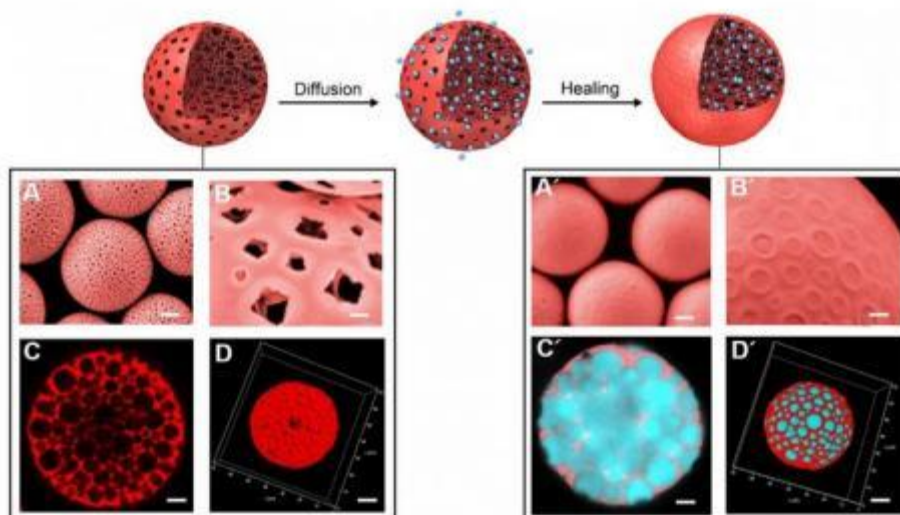
Les combinaisons d'antigènes issues des divers stades évolutifs du plasmodium sont préconisées pour parer à la variabilité antigénique du parasite et aux réponses HLA. Le premier vaccin multi stade, le SPf66, était un peptide de synthèse associant trois antigènes de stades sanguins, dont MSP1. Cependant des études de phase III, en Afrique ont montré une inactivité quasi-totale. Des vaccins ADN multi stades sont également en développement, utilisant soit un ADN seul soit en association à une protéine recombinante comme adjuvant et à un virus recombinant comme booster. [38] Ces vaccins multi stades associent 5 antigènes ou plus pré érythrocytaire et des antigènes de stade érythrocytaire. Cette association est considérée comme nécessaire pour immuniser contre un parasite aussi complexe que le Plasmodium

3. Vaccin anti cancéreux

Ces chercheurs de l'Académie chinoise des Sciences nous proposent un tout nouveau vaccin thérapeutique contre le cancer. Cette immunothérapie, présentée dans la revue Science Advances et basée sur des microcapsules d'acide poly lactique auto cicatrisantes est capable d'activer efficacement le système immunitaire in situ et d'inhiber le développement tumoral sur son microenvironnement.

Les vaccins thérapeutiques contre le cancer qui cherchent à exploiter le système immunitaire pour éliminer in situ les cellules cancéreuses sont considérés comme une option prometteuse dans le traitement des cancers. L'équipe dirigée par les Prs Guanghui et Wei n'en est pas à son premier vaccin anticancéreux et ses précédents vaccins se sont révélés efficaces contre différents types de tumeurs, tels que le lymphome, le mélanome et le cancer du sein. Mais avec des limites cependant.

Des microcapsules auto cicatrisantes avec encapsulation d'antigène



Les limites des précédents vaccins anti tumoraux : les précédentes tentatives présentaient en effet certaines limites, comme le micro environnement de vaccination, généralement défavorable, leur préparation, très complexe et la nécessité de répéter la vaccination avec une baisse progressive d'efficacité. L'équipe a donc travaillé à une nouvelle formulation à base de microcapsules plus performante.

Ces microcapsules auto cicatrisantes avec encapsulation d'antigène sont conçues pour cibler les cellules tumorales, pour créer un microenvironnement d'immunisation favorable in situ et pour libérer l'antigène selon une cinétique adaptée.

La conception du nouveau vaccin

- optimise la mobilisation de l'antigène,
- induit ainsi une réponse efficace des lymphocytes T, une puissante inhibition des tumeurs, des effets anti-métastatiques,
- et permet enfin la prévention des récides post-chirurgicales.

Des résultats décrits comme "impressionnants" par un expert relecteur qui confirme la grande valeur de ces travaux pour les vaccins thérapeutiques et l'immunothérapie contre le cancer.

4. Immunologie des vaccins

4.1. Rappel physiopathologique

La défense de l'organisme contre le milieu extérieur comporte une immunité dite naturelle, existant en l'absence de tout contact avec un antigène, et une immunité dite acquise, apparaissant après contact de l'organisme avec des molécules étrangères qui sont des antigènes.

Les défenses immunitaires acquises sont activées par la présence d'un antigène, elles comportent divers types de cellules : macrophages, cellules de Langerhans de l'épiderme, cellules dendritiques cutanées, lymphocytes B à l'origine des anticorps ou immunoglobulines, lymphocytes T et diverses cytokines.

Le système immunitaire a deux caractéristiques essentielles :

La mémoire : un seul contact avec un antigène, comme dans le cas de certaines vaccinations, peut protéger l'organisme pendant toute la durée de sa vie.

L'importance des contacts intercellulaires et intermoléculaires nécessitant une complémentarité stéréochimique comme dans le cas des réactions antigène-anticorps

La vaccination joue sur la mémoire immunitaire ; elle permet la mise en place rapide de moyens de défense spécifiques (réponse mémoire), plus efficaces pour contrôler l'infection elle-même. L'efficacité d'un vaccin dépend de la réceptivité de l'hôte à l'immunogène, de la capacité du vaccin à stimuler les moyens de défense de l'organisme mais aussi de l'adaptation de la réponse immune ainsi produite à neutraliser l'agent infectieux.

4.2. Facteur

Plusieurs facteurs peuvent influencer la réponse immunitaire induite par la vaccination. La nature et l'intensité de la réponse varieront en fonction de facteurs liés au vaccin et de facteurs liés à l'hôte

4.2.1. Facteurs liés au vaccin

4.2.1.1. Nature de l'antigène

• VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

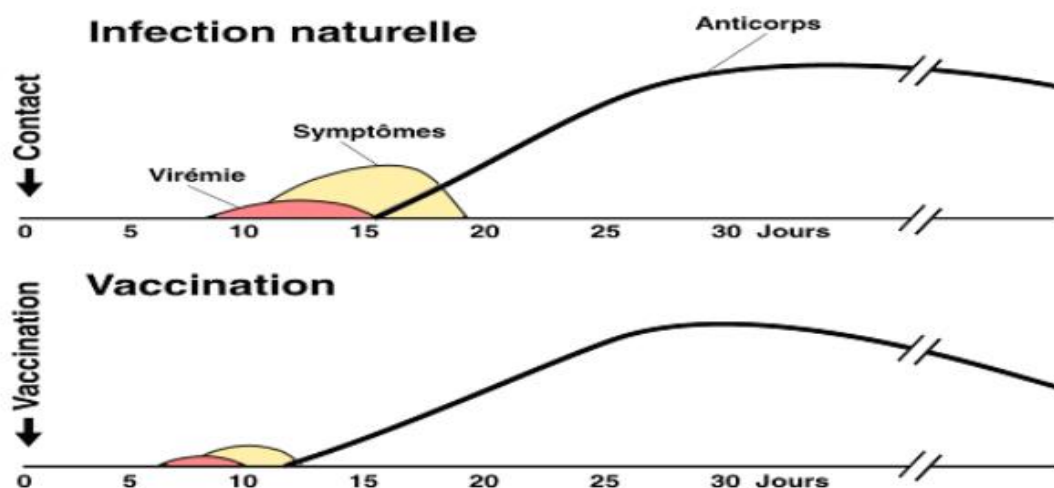
Les particules virales se disséminent rapidement dans l'organisme, se multiplient et activent l'immunité innée puis l'immunité adaptative, comme lors de l'infection naturelle.

Les réactions inflammatoires locales sont rares et sont liées plus au volume injecté qu'à la composition du vaccin.

L'infection est habituellement non apparente. Elle peut être accompagnée de symptômes systémiques atténués (ex. : fièvre, malaises, éruption) après la période nécessaire à la réplication virale (de 7 à 21 jours selon le vaccin).

Le temps nécessaire à l'induction d'anticorps (de 2 à 3 semaines) reflète la durée de différenciation des lymphocytes B dans la rate et les ganglions.

Comparativement aux vaccins inactivés, les vaccins vivants atténués induisent une meilleure réponse immunitaire innée, une production d'anticorps plus importante et plus persistante en raison de la réplication systémique. La conséquence est l'obtention d'un taux d'anticorps plus élevé et plus durable.



Adapté de Michel REY, *Vaccinations*

• VACCINS INACTIVÉS

La réponse immunitaire est variable selon les antigènes des vaccins.

Les Ag vaccinaux sont pris en charge par les cellules dendritiques. Celles-ci provoquent l'activation des cellules inflammatoires et déclenchent la réaction locale. Les cellules dendritiques migrent également vers les ganglions régionaux et peuvent y déclencher de l'inflammation. Cette période dure de 2 à 3 semaines, produisant un pic d'anticorps environ 1 mois après la vaccination.

Les plasmocytes responsables de cette réponse immunitaire primaire meurent rapidement par la suite, entraînant une baisse rapide du taux d'anticorps, d'où la nécessité d'administrer 1 ou plusieurs doses additionnelles, qui entraîneront une réponse anamnétique secondaire.

On distingue plusieurs types de vaccins inactivés :

- Inactivés polysaccharidiques;
- Inactivés polysaccharidiques conjugués à une protéine;
- Inactivés entiers ou inactivés à protéines purifiées;
- Inactivés à ARN messager;
- Inactivés à protéines recombinantes;
- Inactivés à vecteur viral

4.2.1.2. Caractéristiques des vaccins inactivés

✓ Vaccins entiers ou à protéines purifiées

Les vaccins inactivés entiers sont constitués de micro-organismes complets alors que les vaccins inactivés à protéines purifiées contiennent des protéines constitutives des micro-organismes

La présence de protéines rend les substances immunogènes et induit une réponse

Immunitaire humorale (lymphocytes B) et cellulaire (lymphocytes T)

Les antigènes sont dits *T-dépendants* Ces vaccins sont immunogènes avant l'âge de 2 ans

La production de cellules mémoire permet une réponse anamnétique lors d'une nouvelle exposition à ces vaccins

✓ Vaccins polysaccharides conjugués à une protéine

La conjugaison est le couplage des polysaccharides à une protéine vectrice

La réponse immunitaire est apparentée à celle des vaccins inactivés entiers ou inactivés à protéines purifiées et elle possède les mêmes caractéristiques. La réponse immunitaire induite est humorale (lymphocytes B) et cellulaire (lymphocytes T). Les principales protéines utilisées pour la conjugaison dans la fabrication des vaccins contre le pneumocoque et le méningocoque sont :

- * anatoxine diphtérique
- * anatoxine tétanique
- * variante non toxique diphtérique CRM 197
- * protéine OMV provenant de la capsule de *Neisseria meningitidis*

✓ Vaccins polysaccharidiques

Les polysaccharides sont des constituants de la membrane externe de la bactérie

La réponse immunitaire induite est humorale seulement (lymphocytes B)

Les lymphocytes T ne sont pas stimulés

Les antigènes sont dits *T-indépendants*. Ces vaccins sont peu ou pas immunogènes avant l'âge de 2 ans. Il n'y a pas de production de cellules mémoire et de réponse anamnестique à la suite d'une nouvelle exposition à ces vaccins.

✓ Vaccins à ARN messenger

Un vaccin à ARN messenger est constitué de nanoparticules lipidiques contenant de l'ARN messenger. Cet ARN messenger contient un fragment de l'information génétique du virus. Le vaccin à ARN messenger est absorbé par les cellules. Dans le cytoplasme de la cellule, il permet de fabriquer une protéine virale qui va stimuler le système immunitaire. La réponse immunitaire induite est humorale (lymphocytes B) et cellulaire (lymphocytes T).

✓ Vaccins à protéines recombinantes

Une protéine recombinante est produite par une cellule (comme une bactérie, une plante, une cellule de mammifère ou encore d'insecte) servant « d'usine vivante » dont le matériel génétique a été modifié avec une séquence de gènes permettant de produire cette protéine ou plusieurs protéines s'assemblant en particules pseudo-virales. Celles-ci sont purifiées et incluses dans le vaccin, qui permettra d'induire une immunité contre le pathogène d'origine de la séquence de gènes.

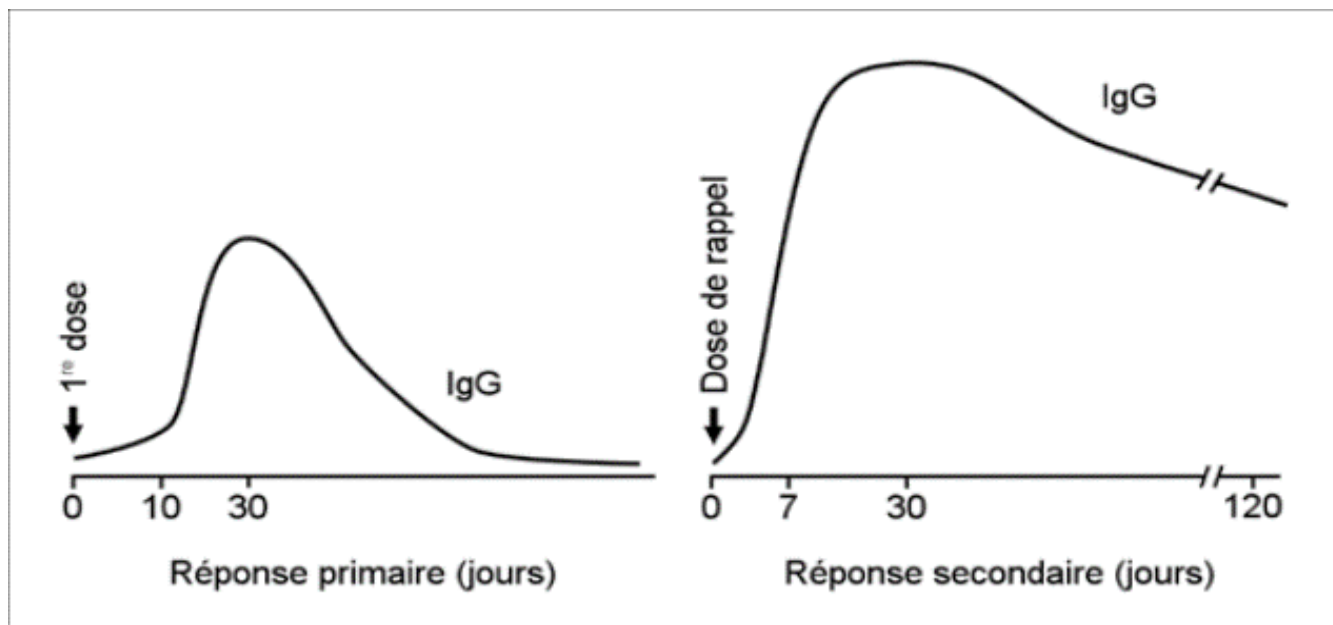
✓ Vaccins à vecteur viral

Le vecteur viral est un virus inoffensif pour l'humain qui contient le code génétique d'une protéine d'intérêt. Une fois absorbé par les cellules, le code génétique permet de fabriquer la protéine qui va stimuler le système immunitaire. La réponse immunitaire induite est humorale (Lymphocytes B) et cellulaire (lymphocytes T).

Comparaison des caractéristiques de la réponse primaire et des caractéristiques de la réponse secondaire aux vaccins inactivés

Caractéristiques	Réponse primaire (1 ^{er} contact avec l'antigène)	Réponse secondaire (contacts ultérieurs avec l'antigène)
Période de latence	Période relativement longue avant l'apparition des anticorps spécifiques	Période de latence plus courte avant l'apparition des anticorps spécifiques
Intensité de la réaction	Intensité faible (habituellement insuffisante pour conférer une protection)	Intensité plus forte (habituellement suffisante pour une protection)
Avidité des anticorps	Faible avidité des anticorps	Forte avidité des anticorps
Durée des anticorps	Durée courte	Durée longue

SCHÉMA DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INDUITE PAR UN VACCIN INACTIVÉ



Mécanismes essentiels de protection conférée par les vaccins vivants atténués

Vaccins	Mécanismes
Rougeole, rubéole, oreillons	Anticorps neutralisants sériques IgG (+++) Lymphocytes T CD8+ (rougeole)
Poliomyélite (vaccin oral)	Anticorps neutralisants sériques IgG (++) Anticorps neutralisants muqueux IgG (++) et IgA (++)
Varicelle	Anticorps neutralisants sériques IgG (++) Lymphocytes T CD4+ (+?)
Fièvre jaune	Anticorps neutralisants sériques IgG (+++)
Tuberculose (BCG)	Lymphocytes T CD4+ (++)
Grippe (intra nasal)	Anticorps neutralisants sériques IgG (++) Anticorps neutralisants muqueux IgG (+) et IgA (+) Lymphocytes T CD8+ (+)
Rota virus	Anticorps neutralisants sériques IgG (+) Anticorps neutralisants muqueux IgG (+) et IgA (++)
Zona	Lymphocytes T CD4+ (++)

Mécanismes essentiels de protection conférée par les vaccins inactivés à protéines purifiées

Vaccins	Mécanismes
Coqueluche (vaccin acellulaire)	Anticorps neutralisants sériques IgG (++) Lymphocytes T CD4+ (+?)
Grippe (vaccin injectable)	Anticorps neutralisants sériques IgG (++) Anticorps neutralisants muqueux IgG (+)
Tétanos Diphtérie	Anticorps neutralisants sériques IgG (+++)

Mécanismes essentiels de protection conférée par les vaccins inactivés polysaccharidiques

Vaccins	Mécanismes
Pneumocoque	Anticorps neutralisants sériques IgG T-indépendants (++) Anticorps neutralisants muqueux IgG (+)

Mécanismes essentiels de protection conférée par les vaccins inactivés conjugués

Vaccins	Mécanismes
<i>Hémophiles influenza</i> de type b Pneumocoque Méningocoque	Anticorps neutralisants sériques IgG (+++) Anticorps muqueux IgG (++)

Adapté de J. GAUDELUS, *Vaccinologie*, p. 2. et de *Vaccines*, 2018, page 17

Mécanismes essentiels de protection conférée par les vaccins inactivés à ARN messager

Vaccins	Mécanismes
COVID-19 ARN m	Anticorps neutralisants sériques IgG Lymphocytes T CD4+ (++) et T CD8+ (+)

Mécanismes essentiels de protection conférée par les vaccins inactivés à protéines recombinantes

Vaccins	Mécanismes
Hépatite B	Anticorps neutralisants sériques IgG (++)
VPH	Anticorps neutralisants sériques IgG anti-VPH
Zona (sous-unitaire)	Anticorps neutralisants sériques IgG contre la glycoprotéine E du virus varicelle zona Génération de lymphocytes T CD4+ contre la glycoprotéine E du virus varicelle-zona

Mécanismes essentiels de protection conférée par les vaccins inactivés à vecteur viral

Vaccins	Mécanismes
COVID-19 VV	Anticorps neutralisants sériques IgG

4.2.2. Facteurs liés à l'hôte

De nombreux facteurs liés à l'hôte peuvent moduler la réponse immunitaire.

4.2.2.1. Âge au moment de la vaccination

Le système immunitaire du corps humain est fonctionnel dès la naissance et persiste tout au long de la vie. Des différences dans la réponse immunitaire existent selon l'âge, particulièrement chez les très jeunes enfants et les personnes âgées.

- NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS

La réponse immunitaire dépend de l'âge après la naissance, et non de l'âge gestationnel. Ainsi, un bébé né à 30 semaines de grossesse recevra ses premiers vaccins quand il atteindra l'âge de 2 mois, même si cet âge correspond à un âge gestationnel de 38 semaines.

- NOUVEAU-NÉS ET NOURRISSONS ÂGÉS DE MOINS DE 2 ANS

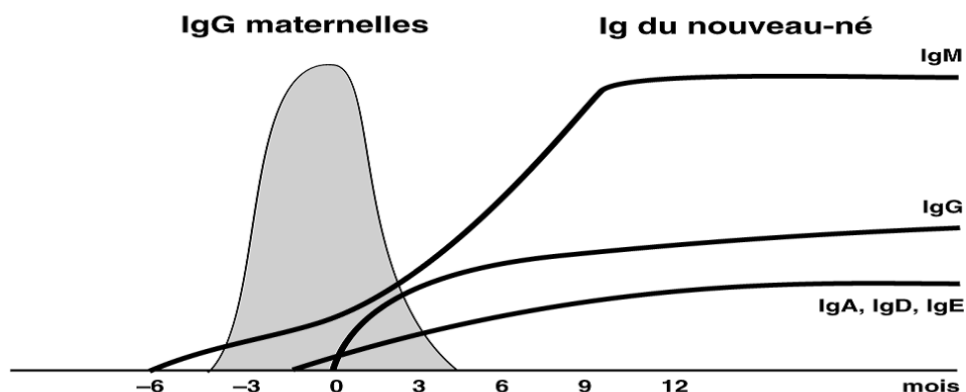
La capacité du système immunitaire des enfants âgés de moins de 2 ans est très importante :

- ~ Nombre élevé de lymphocytes naïfs disponibles.
- ~ Capacité de générer jusqu'à 2 millions de lymphocytes T CD4+ chaque jour.
- ~ Capacité de répondre à 10 000 antigènes différents simultanément.
- ~ Leur système immunitaire est immature :
- ~ Forte proportion de lymphocytes B et T immatures.
- ~ Centres germinatifs non encore présents dans les tissus lymphoïdes.
- ~ Présence d'une réponse immunitaire aux antigènes T-dépendants, mais production d'anticorps moindre que chez les enfants plus âgés.
- ~ Absence de réponse immunitaire aux antigènes T-indépendants, d'où l'absence de réponse ou la faible réponse aux vaccins polysaccharidiques.
- ~ Les anticorps de la mère sont présents chez les nouveau-nés :
- ~ Ils sont transmis passivement *in utero* ou par l'allaitement.
- ~ Ils peuvent avoir un effet inhibiteur sur la réponse immunitaire du nourrisson; les calendriers de vaccination en tiennent compte.

Ils protègent partiellement contre la varicelle, la poliomyélite, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la gastroentérite à rota virus, le tétanos, la diphtérie, la coqueluche et l'infection invasive à *Hémophiles influenza* de type b.

SCHÉMA DE LA RÉPONSE HUMORALE CHEZ LE NOURRISSON

Source : Jean-Pierre REGNAULT, *Immunologie générale*.



- ADOLESCENTS

En général, cette période d'âge est celle où le système immunitaire répond le mieux.

- PERSONNES ÂGÉES

La capacité d'obtenir une bonne réponse immunitaire s'atténue au cours du vieillissement, car le pool des plasmocytes non différenciés diminue avec le temps.

4.2.2.2. Facteurs génétiques

Les déterminants génétiques, tels que le système sanguin ABO et les antigènes d'histocompatibilité HLA, jouent un rôle dans l'immunité adaptative.

Certaines personnes répondent mieux que d'autres aux vaccins. Par exemple, certaines personnes ne développent pas d'anticorps à la suite de la vaccination contre l'hépatite B, mais développent une réponse cellulaire qui assure leur protection.

4.2.2.3. Immunodépression

Qu'elle soit acquise ou congénitale, l'immunodépression diminue généralement la réponse immunitaire humorale ou la réponse immunitaire cellulaire, ou les deux.

4.2.2.4. Malnutrition

La malnutrition est associée à une altération de la fonction de la barrière intestinale et à un faible niveau des protéines du complément.

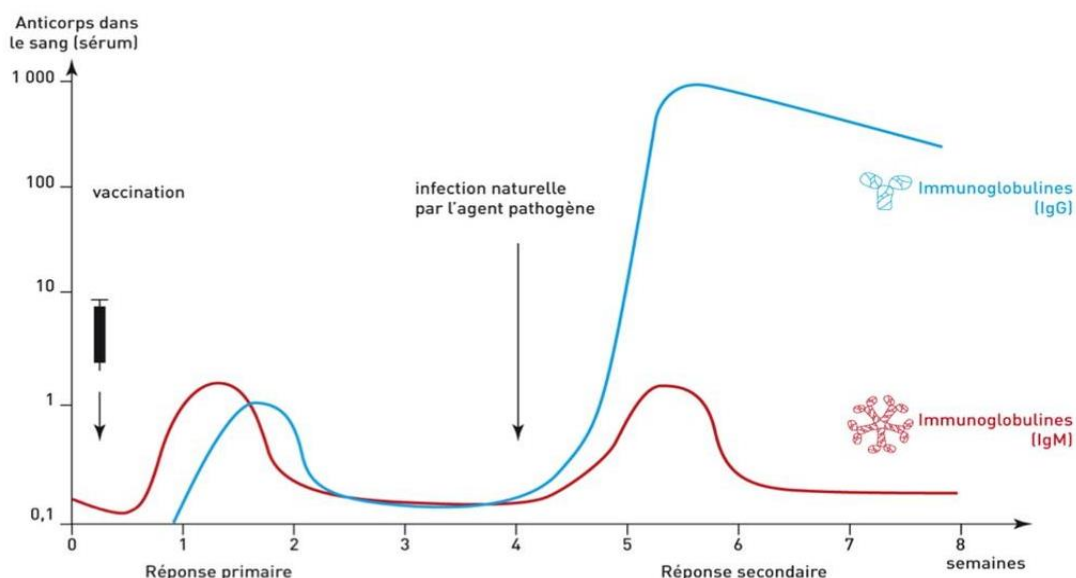
Le tissu lymphatique, en particulier le thymus, subit une atrophie, et les réponses d'hypersensibilité de type retardé sont réduites.

Les niveaux d'anticorps produits après la vaccination sont réduits chez les personnes gravement malnutries.

4.2.2.5. Obésité

L'obésité est associée à des troubles métaboliques qui provoquent un dysfonctionnement tissulaire dans le tissu adipeux, le foie, le pancréas et les vaisseaux sanguins.

Ces changements sont associés à un impact négatif sur l'immunité contre l'infection et sur l'efficacité vaccinale.

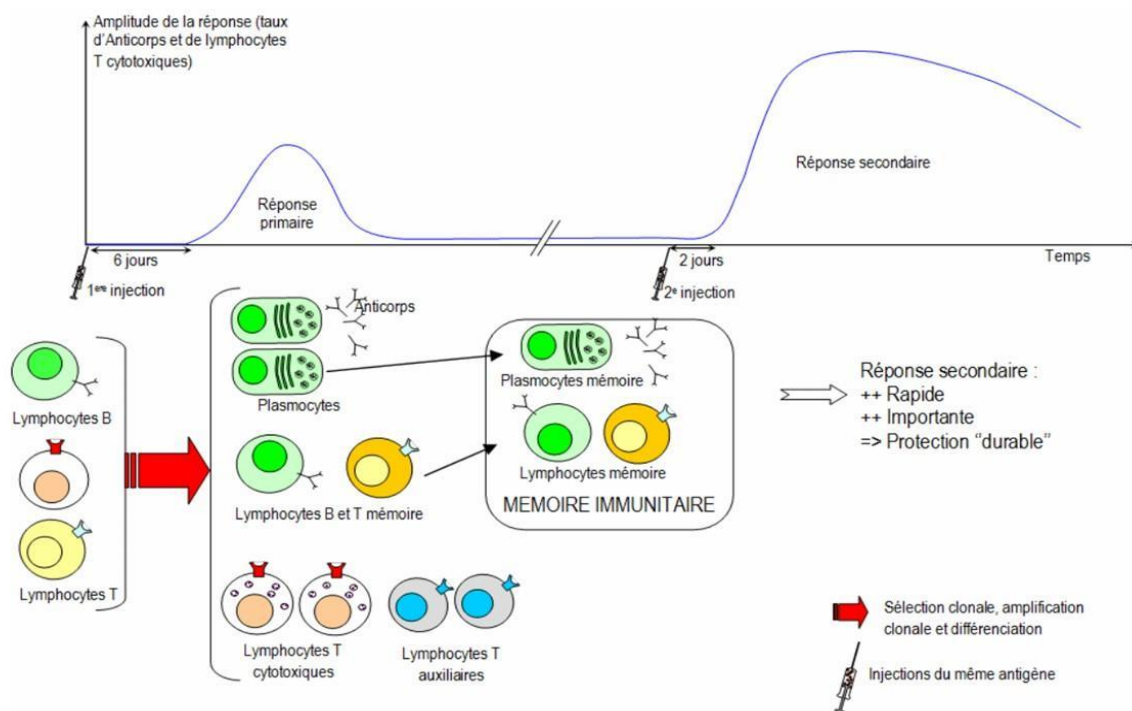


Vaccination et réponse mémoire (Source : Banque de Schémas-ENS Lyon)

Ce phénomène repose sur les cellules mémoire, cellules T qui atteignent leur niveau le plus élevé deux à six semaines après l'inoculation ; les cellules productrices d'anticorps augmentent lentement jusqu'à la 6ème semaine puis décroissent lentement. Les cellules B à mémoire atteignent leur maximum au bout de dix à quinze semaines, avant de décroître lentement. Ces cellules à mémoire contribuent à la production rapide d'anticorps lors de stimulations antigéniques ultérieures (rappel) (Figure 4).

La réactivité de l'hôte à un vaccin dépend donc de ses antécédents de stimulation antigénique homologue antérieure et de l'intégrité de son système immunitaire.

Mémoire immunitaire : réponse primaire et secondaire et intervention concertée des lymphocytes T et B (Source : Banque de Schémas-Académie de Dijon)



4.3. CARACTÉRISTIQUES DE L'IMMUNOGÈNE

La réactivité de l'hôte dépend aussi des propriétés immuno géniques du vaccin.

Les vaccins inertes protéiques mettent en jeu la mémoire immunologique thymo-dépendante faisant intervenir les cellules T à mémoire : une nouvelle injection déclenche l'ascension des IgG protectrices.

Les antigènes polysaccharidiques induisent une réponse thymo-indépendante (ne faisant intervenir que les cellules B), moins complète et moins durable, avec un effet de rappel limité. L'efficacité de ces vaccins est très amoindrie voire nulle chez les enfants de moins de 2 ans.

Les vaccins complets induisent des réactions immunitaires de grande diversité dont certaines peuvent être indésirables.

Les vaccins sous-unités, issus de la meilleure connaissance de la structure des agents infectieux et de leurs facteurs de virulence, ont une activité stimulatrice plus précise mais souvent moins intense.

Il est souvent nécessaire de recourir à des adjuvants. Un adjuvant a deux fonctions : garder l'antigène à proximité du site d'injection,

activer des cellules présentant l'antigène de manière à favoriser la reconnaissance immune et la production d'interleukines.

4.3.1. Caractéristiques Pharmacocinétiques Utiles En Clinique:

La réponse immunitaire dépend de la composition du vaccin (voir caractéristiques de l'immunogène), de sa voie d'introduction, de sa dose, du nombre d'administrations et de la présence ou non d'adjuvant.

✓ VOIE D'INTRODUCTION

L'administration de l'antigène par la voie sous-cutanée ou intradermique, voies habituelles des vaccins, entraîne une forte réponse immunitaire alors que l'administration par voie intraveineuse, surtout à fortes doses, n'est pas très immunogène, et peut même induire un état de tolérance.

A noter que depuis une vingtaine d'année on tend à indiquer la voie intramusculaire pour l'administration des vaccins bien que la voie sous-cutanée ou intradermique entraîne la meilleure réponse immunitaire. La raison historique en est l'absence de constitution de nodules sous cutanés comme ce fut le cas pour des vaccins tétravalents à la fin des années 1970. Ces nodules n'étaient pas douloureux et disparaissaient au bout de quelques semaines ! La persistance de certains adjuvants tel l'aluminium semble aussi différente selon que la voie d'injection a été IM ou sous cutanée...

Certains vaccins, en particulier le vaccin poliomyélitique vivant mais atténué, s'administrent par voie orale. Il n'est plus indiqué en primo vaccination vu les risques de réactivation.

D'autres vaccins utilisés dans la prévention des infections des voies aériennes peuvent s'administrer par voie perlinguale ou par voie locale, nasale et bronchique.

✓ DOSE D'ANTIGÈNE

D'une manière générale, de très fortes doses d'un antigène ou son administration répétée à très faible dose inhibent la réponse immunitaire (phénomène de tolérance).

L'optimisation de dose est faite au cours des phases I et II mais sans que la mesure des antigènes circulants n'ait de valeur décisionnelle. C'est donc sur des notions de tolérance et de % de séroconversion que l'on choisit la dose usuelle.

✓ RÉPÉTITION DE L'ADMINISTRATION

Les vaccins s'administrent habituellement en trois fois séparées par un intervalle d'environ un mois.

La première administration dite sensibilisante entraîne une réponse primaire de faible intensité et transitoire. La deuxième et la troisième administration entraînent une réponse dite secondaire beaucoup plus intense et durable que la première. Les administrations postérieures à l'administration sensibilisante font intervenir la mémoire immunitaire, probablement liée à la longue durée de vie de certains lymphocytes T et B.

✓ INFLUENCE D'INJECTIONS SUCCESSIVES D'UN ANTIGÈNE

Pour un grand nombre de vaccins où l'immunité ne paraît pas assez durable on fait des rappels le plus souvent 18 mois après la primo vaccination puis tous les 5 ans à l'âge adulte. Pour certains vaccins une seule série d'injection suffit. C'est le cas pour la rubéole ou les oreillons ; en revanche pour la rougeole un rappel à l'âge adulte s'avère nécessaire.

Certains vaccins ne demandent qu'une seule administration, le rappel se faisant par exemple un an plus tard dans le cas de grippe, ou dix ans plus tard dans le cas de fièvre jaune. Un rappel un an, et éventuellement plusieurs années, plus tard réactive la réponse immunitaire. Comme la demi-vie des anticorps, en particulier celle des IgG qui est la plus longue, est seulement de 21 jours, il faut admettre que les lymphocytes B stimulés par le vaccin continuent à synthétiser des anticorps longtemps après la vaccination. Cette persistance s'explique par la longue durée de vie, de l'ordre de plusieurs années, de certains lymphocytes. Par ailleurs des infections inaperçues lors de diverses épidémies peuvent réactiver le système immunitaire. Le taux de séroconversion mesuré à l'aide d'un test déterminé désigne le pourcentage de sujets initialement séronégatifs qui deviennent séropositifs après vaccination.

4.3.2. SOURCE DE LA VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE

C'est un problème de la vaccination. Chaque personne a une carte d'identité immunitaire unique et à partir de cette diversité les réactions immunitaires post-vaccinales peuvent être très variables.

De même selon l'âge les vaccins sont plus ou moins bien supportés (les réactions inflammatoires sont globalement mieux tolérées chez les nourrissons en revanche les réactions fébriles peuvent être plus violentes à cet âge).

4.3.3. SITUATIONS À RISQUE OU DÉCONSEILLÉES

Les contre-indications réelles des vaccinations sont extrêmement limitées ; elles sont explicitées dans l'AMM de chacun des vaccins.

On retiendra malgré tout que les vaccins vivants sont, d'une façon générale, contre-indiqués en cas d'immunodépression et, le plus souvent, contre-indiqués chez la femme enceinte.

En deuxième lieu, il conviendra de préciser le statut allergique du patient (allergie notamment à certains antibiotiques : Néomycine, streptomycine, kanamycine... car certains vaccins en contiennent des traces).

En cas de réaction vaccinale exagérée (telle les encéphalites) on peut être amené à prescrire des corticoïdes. Dans ce cas, leur effet immunosuppresseur supprime les effets de la vaccination.

4.3.4. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La vaccination est une thérapeutique préventive et donc les risques induits doivent être aussi bas que possible.

Cette évaluation de la balance bénéfice – risque est évidemment modifiée en cas de brutale épidémie d'une affection nouvelle et dont les prémices paraissent redoutables. On se rappellera de la pandémie H1N1 en 2009 -2010. Sur des données épidémiologiques fragmentaires venues des premières infections dans l'hémisphère sud l'OMS recommanda une vaccination de masse le plus tôt possible. L'Europe et l'Amérique du nord firent fabriquer en urgence des dizaines de millions de doses de vaccins. On supposa même qu'il fallait 2 injections pour obtenir une immunité satisfaisante. En France les commandes furent massives mais la vaccination fut très minoritaire du fait d'une méfiance voire d'une défiance générales vis-à-vis des vaccins et d'une faible adhésion de certains professionnels de santé au programme de vaccination... Avec le recul on a pu constater que quelques centaines de personnes sans facteur de risque préalable – et le plus souvent très jeunes – étaient décédées du fait de l'infection (alors que chaque année quelques milliers de patients âgés ou de santé précaire décèdent de la grippe saisonnière) et on découvrit a posteriori quelques cas de syndrome de narcolepsie (pathologie grave du système veille/sommeil) imputables au vaccin sans qu'aucun mécanisme ou facteur de risque puisse être précisé. Cet épisode résume les grands points continuellement discutés à propos de la vaccination car ce type de médicament est éminemment 'politique' !

- intérêt collectif versus risque individuel.
- coût et efficacité d'une campagne en particulier en cas d'urgence face à un agent infectieux nouveau.
- difficulté à faire passer des informations et décisions d'action préventive qui sont anxiogènes dans les pays démocratiques où l'accès à de nombreuses informations contestataires et non contrôlées peut induire très vite des forces opposantes à des mesures de santé publique urgentes.
- Plus récemment en France on a assisté à de nombreux débats sur l'intérêt et les éventuels risques potentiels à faire passer la vaccination des jeunes enfants de 3 à 11 vaccins (devenus obligatoires en 2018) avant l'entrée en collectivité.

4.3.5. EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont à la fois nombreux dans leur énumération selon la classification par classe – organe et rares voire très rares (moins de 1/10.000 sujets exposés) pour les effets indésirables graves (EIG). C'est évidemment ceux-ci qui retiennent l'attention et qui amènent des conflits durables entre les autorités de santé et des associations des patients qui ont été victimes de tels EIG. Il reste problématique que les autorités sanitaires puissent exiger des preuves de l'origine vaccinale de ces EIG alors qu'en pharmacovigilance on reste généralement à établir des relations comme vraisemblables ou très vraisemblables. Ces relations sont d'autant plus délicates à établir que les réactions immunitaires de chacun sont très variables et donc qu'on entre immédiatement dans une effet de type ; 'B' ou 'bizarre' ou idiosyncrasique selon la classification de Rawlins et Thompson et non dans un effet de type 'A' classique car dose/exposition dépendant.

Parmi les effets indésirables graves certains sont communs entre la maladie et la vaccination. Ainsi le syndrome de Guillain – Barré peut être observé après vaccination contre la grippe saisonnière mais en revanche sa fréquence estimée est environ 10 fois plus faible qu'après la grippe maladie.

Dans d'autres cas des EIG ont été observée après vaccination alors qu'ils n'existent pas au décours de la maladie naturelle. Cela est le cas pour des épisodes d'inflammation chronique du système nerveux central (IC-SNC) après vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB). Si ces cas sont très rares et parfois mal documentés ils ont néanmoins les apparences d'épisodes de sclérose en

plaques (SEP). En l'absence de revaccination les phases de démyélinisation sembleraient pouvoir s'amender mais dans certains cas des séquelles très lourdes persistent après les épisodes d'IC-SNC.

Parfois des drames brutaux surviennent sans aucune explication et remettent en cause l'intérêt de la vaccination a fortiori si c'est pour une protection à long terme. Ainsi dans les premières années de la vaccination anti-HPV deux jeunes femmes furent retrouvées mortes quelques jours après la vaccination. Des analyses très complètes ne retrouvèrent aucune cause et l'on mit la vaccination sous surveillance sachant que chez les sujets adultes et sains un décès totalement inexpliqué peut survenir avec une incidence de 1/1.000.000 de sujets. C'est là toute la difficulté de détecter et alerter sur des signaux graves et très rares...

Plus globalement, on peut être rassurant sur les vaccinations usuelles pratiquées en occident car elles sont globalement très sûres. Bien évidemment différents signes bénins sont fréquents (ex. Rhino-conjonctivite après vaccination anti-morbilleuse, fièvre et troubles de l'appétit après les premières vaccinations plurivalentes du nourrisson, douleur voire inflammation au point d'injection, etc....). Les RCP et notices d'information des patients explicitent bien ces EI. Il est donc important de les relire et de les expliquer avant de vacciner.

4.3.6. SURVEILLANCE DES EFFETS

La surveillance des EI doit être adaptée à la gravité des signes cliniques ; ainsi en cas de réaction encéphalique, il est urgent d'hospitaliser en neurologie voire en réanimation. Les complications cardio-pulmonaires peuvent aussi être très préoccupantes en particulier chez le sujet fragilisé ou le très jeune nourrisson ce qui doit amener là aussi à hospitaliser sans délai.

Quant à la surveillance des effets bénéfiques elle est assez complexe. Elle va reposer sur une double analyse :

- épidémiologique où l'on pourra compiler les cas et donc la baisse d'incidence ou la non récurrence d'une maladie fréquente (ex. grippe saisonnière). Ces données sont moins tangibles quand il s'agit d'affections plus rares ou de gravité variable et plus encore s'il y a une couverture vaccinale partielle et/ou des expositions au risque restreintes à des populations dites à risques mais peu surveillées (ex. les hépatites B)

- l'autre plus personnalisée, consiste à ré administrer systématiquement un vaccin très utile et bien toléré ; par exemple la vaccination antitétanique doit être consolidée tous les 10 ans.

Dans certains cas on sera amené à reprendre la vaccination ou faire un rappel selon les résultats d'une sérologie. Chaque vaccin a son profil de durabilité et donc les campagnes de promotion des préventions vaccinales doivent s'adapter à ces particularités ... et aux priorités de santé publique quand une maladie réapparaît sous forme de cas plus fréquents ou plus graves (ex. récent de cas de rougeole dramatiques chez des adultes jeunes...).

5. Pandémie covid-19

5.1. Généralités

La maladie du coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus 2 (SRAS-Covid-2), un syndrome respiratoire aigu sévère, constitue une grave menace pour la santé publique. Le Covid-2 appartient aux Béta coronavirus de la famille des Coronaviridae et provoque couramment des symptômes respiratoires, comme la fièvre, la toux improductive, la myalgie et la fatigue.

Pour mieux comprendre le virus, de nombreuses études ont été réalisées et des stratégies ont été mises en place dans le but de prévenir la propagation et la propagation de la COVID-19. Par exemple, les structures des protéines virales, comme la protéine de pointe (protéine S), la protéase principale (Mpro) et l'ARN polymérase (RdRp), qui dépendent de l'ARN, ont été découvertes, ce qui fournit des renseignements pour la conception des médicaments contre le COVID-2 du SRAS. En outre, l'élucidation des réponses immunitaires induites par le COVID-2 du SRAS accélère le développement d'approches thérapeutiques.

Les vaccins monopolisent actuellement l'attention médiatique, mais d'autre traitement contre la covid sont actuellement à l'étude.

A début de la pandémie on a cru que l'hydroxychloroquine permettait de réduire la mortalité. Malheureusement les essais n'ont pas été concluants et cette piste a été abandonnée. Le remdésivir le lopinavir/et l'interférons trois antiviraux se sont aussi révélés inefficaces Antibiotique ; immunostimulants ; hormones hypophysaires ou même dérivés du glucose ont été teste sans grand succès.

Jusqu'à présent ; seuls les corticoïdes se sont avérés efficaces contre les formes graves et critiques de la covid-19. Certains médicaments ont quand même reçu le feu vert des autorités médicales

Les anticorps monoclonaux dont le cocktail de régénérons administré a Donald trump sont efficace dans les formes légères ou modérées. Ces anticorps pourraient même agir à titre préventif en alternative au vaccin.

2. réponse immunitaire

L'activation du système immunitaire induite par l'administration des antigènes vaccinaux dérivés des virus respiratoires et leur présentation par les CPA pourrait être capable de gérer deux types de réponses.

2.1. Réponse immunitaire protectrice

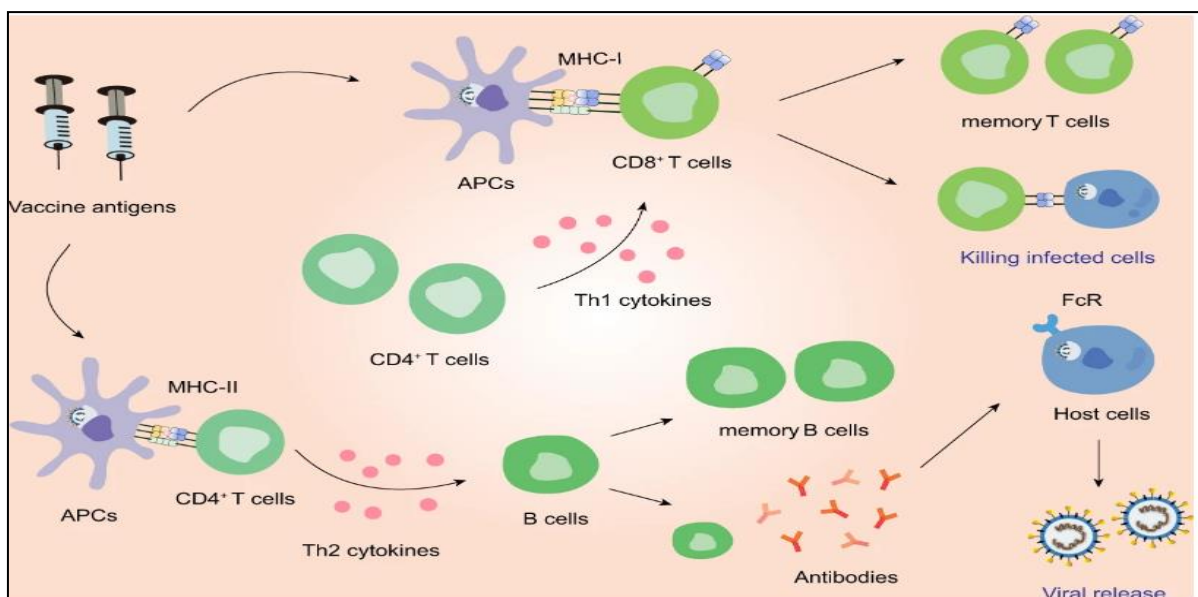
Une réponse cellulaire cytotoxique qui implique les LTCD8 + Nécessaire à l'élimination des cellules infectées, les LTh1 jouent un rôle important dans la stimulation de cette réponse

Une réponse humorale impliquant les lymphocytes B. pouvant générer des anticorps neutralisant ; les LTh2

Peuvent fournir l'aide pour la différenciation des LB

2.2. Réponse immunitaire déséquilibrée

Pourrait être responsable du développement d'une immunopathologie pulmonaire et une facilitation de l'infection induite par les vaccins appelée ERD : respiratory disease enhancement ; cette réaction serait responsable d'une exacerbation de l'infection et de la sévérité de la maladie. L'ERD implique des mécanismes dépendant d'anticorps (ADE=anti body dépendant enhancement) ou des mécanismes indépendants d'anticorps tel une réponse LTh2 aberrante. La facilitation de l'infection par des anticorps ADE est un phénomène se produisant lors d'une infection virale, quand des anticorps non neutralisants de l'hôte facilitent l'entrée du virus dans les cellules hôtes, et parfois aussi sa réplication. Ce phénomène permet à certains virus d'infecter des cellules ne possédant pas le récepteur permettant l'entrée du virus. Il confère à certains virus une infectiosité et une virulence accrues.



réponse immunitaire

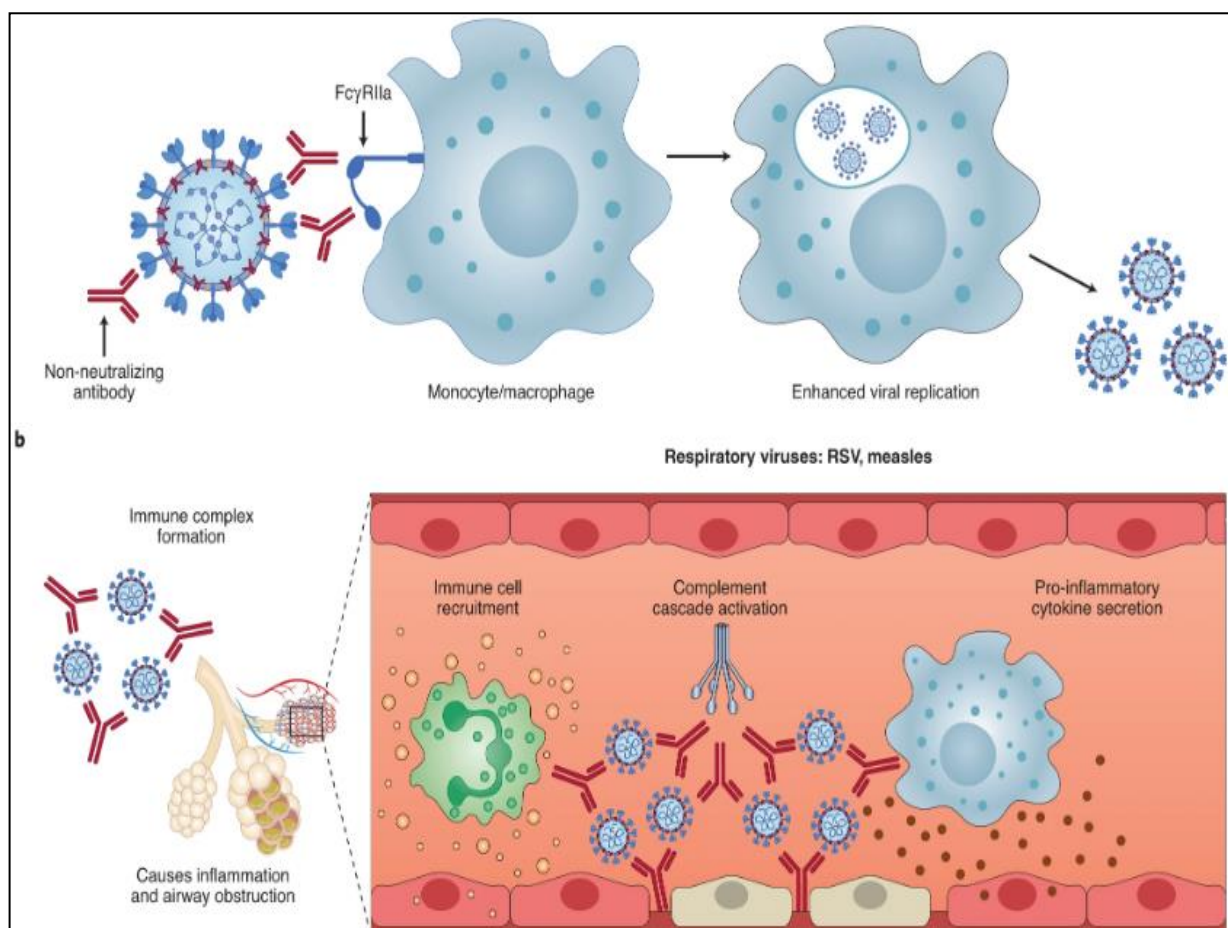
3. Les principaux mécanismes impliqués

3.1. Premier principe

virus a tropisme macrophagique : les anticorps non neutralisants ou sub-neutralisants entraîne une facilitation de l'infection des monocytes et des macrophages via une endocytose impliquant le FcγR1la ce qui favorise la réplication virale intra-macrophagique

3.2. Deuxième principe

virus respiratoires : les anticorps non neutralisants forme des complexes immunes avec les antigènes viraux au niveau des tissus des voies respiratoires, il en résulte une activation du système du complément une sécrétion de cytokines pro inflammatoires et recrutement des cellules immunitaires au niveau du tissu pulmonaire. L'inflammation peut entraîner une obstruction des voies respiratoires et peut évoluer vers un SDRA



L'ADE a été reporté avec les virus SARS-COV et MERS-COV in vitro et in vivo

4. Facteurs influençant la réponse vaccinale

4.1. L'antigène vaccinal

4.1.1. Cible antigénique des vaccins anti SARS-CoV-2

Le génome viral code pour 4 protéines structurales (S.E.M.N) essentielles à l'assemblage des virions

4.1.1.1 la glycoprotéine de surface ou Spike S

Est un homotrimère transmembranaire 150KD à la surface virale. Constituée de 2 sous unités fonctionnelles, la sous unité S1 porte le site de fixation à la cellule hôte ; le RBD receptor - binding Domain et la sous unités S2 est responsable de fusion des 2 membranes ; virale et cellulaire.

4.1.1.2 la glycoprotéine de l'enveloppe E

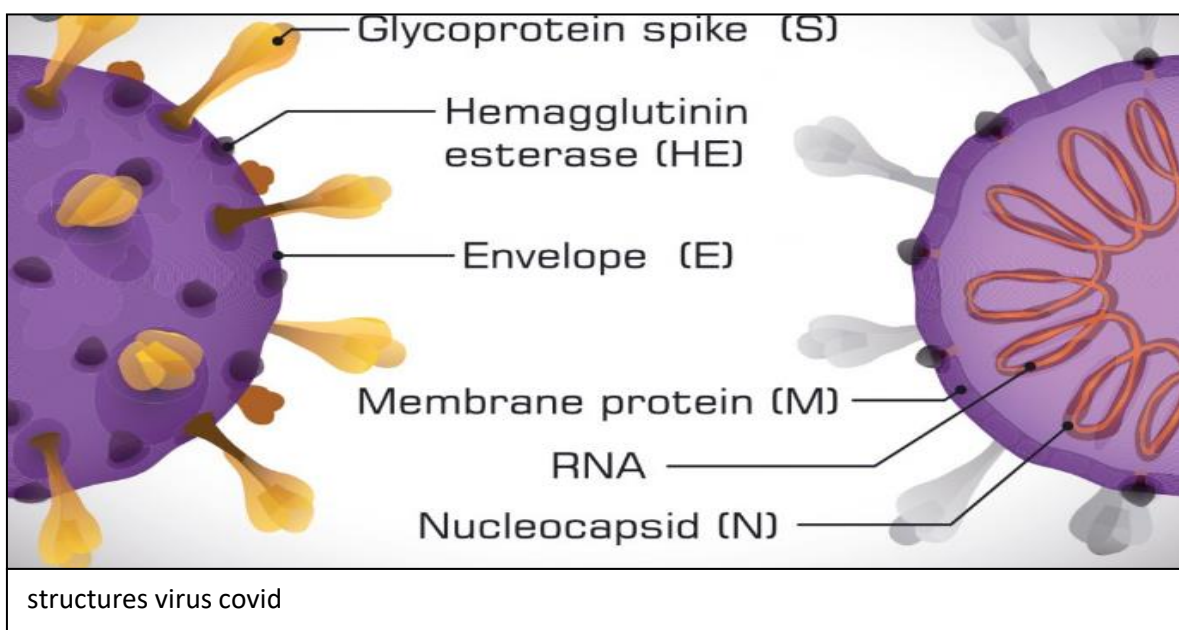
Est une petite protéine importante dans l'assemblage et la libération des virions

4.1.1.3 la glycoprotéine de la matrice M

Permet de stabiliser la nucléocapside

4.1.1.4 la glycoprotéines de la nucléocapside N

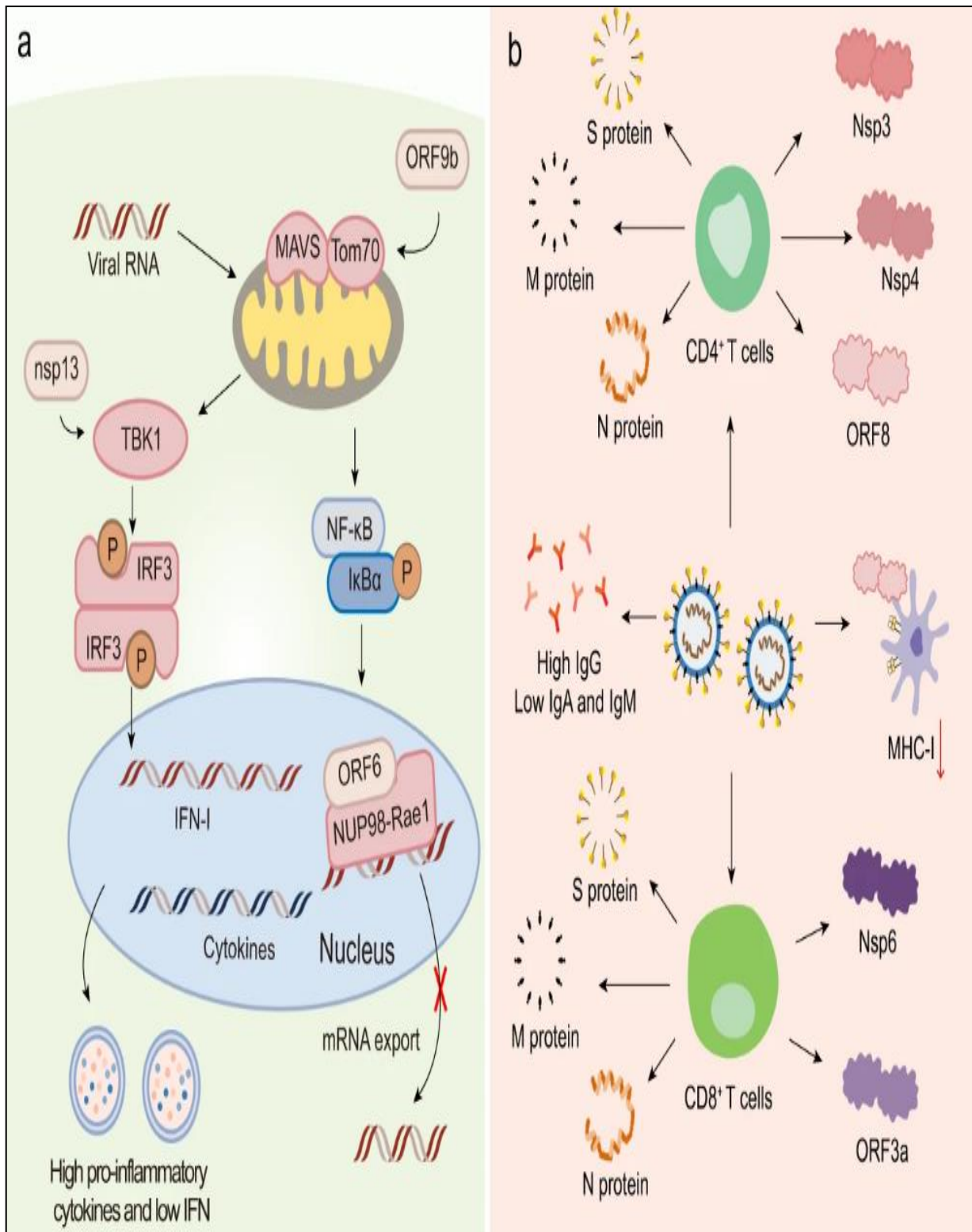
Est constituée de 2 domaine qui permettent la fixation à l'ARN génomique viral. Elle fixe la protéine, sp3 afin de faciliter l'interaction avec le complexe réplication traduction et constitue un antagoniste des interférons



Le gène de la protéine S du SARS-coV-2 constitue la cible principale des vaccins anti-COVID-19. Les études basées sur les modèles murins, ainsi que les essais cliniques montrent que les vaccins codant pour la protéine S du SARS-coV-2 confèrent des réponses immunitaires humorales et cellulaires significatives. La protéine S du SARS-coV2 et particulièrement le domaine RBD est capable d'induire la production des anticorps neutralisant des réponses cellulaires T. Le titre des anticorps neutralisant est significativement corrélé à celui des IgG anti RBD. Les IgG anti RBD ont été suggérées comme les principaux représentants du potentiel neutralisant vis-à-vis du SARS-coV2.

Les protéines structurales N et M, les protéines non structurales (nsp) ainsi que les protéines accessoires peuvent également servir d'antigènes vaccinaux.

- La réponse adaptative cellulaire (LTCD4+) est dirigée principalement contre les protéines S, M et N et partiellement contre les protéines nsp3, nsp4 et ORF840.
- La réponse adaptative cellulaire (LTCD8+) est fortement dirigée contre les protéines M et S, de plus une réactivité significative est observée vis-à-vis antigène nsp6, ORF3a et la protéine N.
- Le titre des anticorps neutralisants est proportionnel au nombre des lymphocytes T spécifiques de la protéine N.
- Les anticorps anti protéines M confèrent un haut pouvoir neutralisant vis-à-vis de l'infection au SARS coV1.
- Les protéines virales telles que la protéine nsp13, nsp15, ORF et ORF9b et leur interaction avec l'hôte sont associées à une réponse immunitaire déséquilibrée caractérisée par une forte production de cytokines pro inflammatoires avec de faibles taux d'INF de type I et III
- L'ORF8 entraîne une down régulation de l'expression du CMH et donc une perturbation de l'activité cytotoxique antivirale des CTLs
- L'utilisation de ces protéines comme cible antigénique vaccinale nécessite d'autres investigations



cible anti genique

4.2 La voie d'administration

4.2.1 Infection naturelle aux virus respiratoires : induit à la fois

- Une réponse immunitaire systémique dominée par la synthèse des IgG1.
- Une réponse immunitaire locale au niveau des muqueuses des voies respiratoire haute avec synthèse des IgA sécrétoires sigA1.
- Ce processus induirait l'installation d'une immunité stérilisante vis-à-vis de plusieurs virus respiratoires.

4.2.2. Vaccination par la voie intramusculaire / intradermique induit :

- Une forte induction de synthèse des IgG sériques.
- Induction faible ou absente de réponse immunitaire a IgA S au niveau des muqueuses des voies respiratoire hautes.
- Il en résulte une vulnérabilité aux infections des voies respiratoires hautes.

4.2.3. Vaccination par la voie nasale induit :

- Une réponse humorale efficace et stérilisante au niveau des muqueuses des voies respiratoires hautes
- Le réponse systémique est souvent plus faible avec ce type de vaccins

Vaccination anti sars coV2

- Actuellement, la majorité (83%) des vaccins candidats anti SARS-CoV2 en phase d'essais cliniques sont administrés en injection : intramusculaire (75%), sous cutanée (4%) et intradermique (4%).
- Parmi les »200 vaccins candidats, très peu ont été conçus pour induire une réponse au niveau des muqueuses.
- Cependant l'immunité au niveau des muqueuse ne semble pas être requise pour une protection contre les formes sévères ou même symptomatique de la maladie, elle serait indispensable pour achever une protection optimale de l'infection et de la transmission du SARS coV2.

4.3. L'adjuvant

Adjuvant dérive du latin adjuvare= aider, assister. Désigne toute substance capable d'augmenter l'intensité et / ou orienter la réponse immune dirigée contre un antigène administré simultanément

Exemples : alim, CPG, agoniste de TLR, saponine, liposomes etc.

Objectifs : induction d'une réponse immunitaire persistante et prolongée dans le temps

Meilleur ciblage de la réponse effectrice (cellulaire et humorale)

Inconvénient : risque d'induction d'ERD

5. Autre stratégies pour l'optimisation de la réponse vaccinale

- Les vaccins a acides nucléiques peuvent être associés a la calreticuline, domaines

(alpha1, alpha 2) et b2m du CMH, protéines

Recombinantes ciblant les PRR ces approches permettent d'augmenter la présentation antigénique par les cpa et donc d'améliorer les réponses cellulaire cytotoxiques

- La perméabilisations des cellules peuvent être augmenté par un processus d'électro poration qui permettrait de faciliter l'entrée des vaccins a acides nucléiques

6. Cycle de développement d'un vaccin

Le développement traditionnel des vaccins est un processus complexe qui prend en moyenne de 10 a 15 ans voire plus, la conception d'un vaccin passe par plusieurs étapes aux objectifs précis.

6.1. Phase de découverte et d'exploration :

Dont le principal objectif est sélectionner et purifier l'antigène approprié susceptible de stimuler une réponse immunitaire protectrice qui pourrait faire l'objet d'un vaccin candidat.

6.2. Phase d'essais précliniques : ayant pour objectif de démontrer la stabilité, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin chez les modèles animaux.

6.3. Phase d'essais cliniques

6.3.1. Etude de phase I

Pour déterminer l'innocuité et l'immunogénicité de différentes doses chez un nombre restreint de volontaires sains (habituellement entre 10 et 100)

6.3.2. Etudes de phase II

Pour confirmer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin ainsi que déterminer le calendrier et les doses optimales chez un nombre plus important de volontaires sains (habituellement entre 50 et 500)

6.3.3. Etude de phase III

Pour déterminer l'immunogénicité, l'innocuité et l'efficacité du vaccin à prévenir la maladie chez un nombre important d'individus (plusieurs milliers) faisant partie de la population cible.

6.4. Homologation par un organisme régulateur

FDA food and drug administration (USA), EMA : européen medicines agency (Europe)

6.5. Production à large échelle des lots de vaccins à des fins commerciales

6.6. Surveillance en poste-commercialisation (phase IV)

7. Comment les chercheurs ont pu réduire la durée du développement à 10 mois au lieu 10 ans ?

Des la première vague de l'épidémie mondiale de covid-19, les chercheurs du monde entier se sont lancés dans une course effrénée pour trouver le vaccin contre le SARS coV-2. En seulement 120 mois, 14 vaccins contre la covid-19 en soient déjà à la dernière étape avant la commercialisation et les premiers vaccins devraient être commercialisés début 2021. Un exploit lorsque l'on sait que le processus de fabrication d'un vaccin prend une dizaine d'années. Cette rapidité surprend et interroge quant à son innocuité.

- La phase d'exploration et la phase d'essais précliniques ont suivi un processus accéléré grâce aux connaissances déjà acquises à partir du développement des vaccins anti- sars CoV1 et anti MESR-COV

-Plusieurs phases ont été chevauchées par exemple : combinaison de la phase I et II ou bien de la phase II et III

- Plusieurs étapes ont été menées d'une manière concomitante (au lieu de les faire les unes après les autres, comme c'est le cas habituellement) a fin de gagner du temps.

On trouve 222 vaccins candidats covid en 16-12-2020 repartie en

* 166 en phase d'essais précliniques

* 56 en phase d'essais cliniques

* 14 en dernières étapes avant la commercialisation

* toutes technologies : VVA, VI, anti génériques, protéiques, vectorisés, ADN, ARN pseudo-particules virales...etc.

* résultats encourageants

8. types de vaccins anti SARS coV-2

type des vaccin

virus entier	Protéiques	acides nucléiques	vectorisés
-vivant atténué	-sous unités protéiques	-ARN	- réplicatif
-inactivé	-particules virus-like	-ADN	- non réplicatif
			- virus inactive

Parmi les 56 vaccins en phase d'essais cliniques

La proche vaccinal la plus utilisée est le vaccin a sous unités protéique (30%)

Suivie de vaccins utilisant un vecteur non réplicatif (16%)

Les vaccins a ADN, a ARN et a virus inactivé représente chacun 13% des vaccins candidats en phase d'essais cliniques

de repartitions des type de vaccin selon les recherches

Type de vaccin		Nombre	Pourcentage
Ps	PROTEIN subunit	17	30%
V V nr	Viral Vector Non replicating	9	16%
DNA	DNA	7	1%
IV	Inactivâtes virus	7	13%
RNA	RNA	7	13%
V V r	Viral vector Replicating	3	5%
VLP	Virus like particle	2	4%
VVr+APC	VVr + Antigene presenting cell	2	4%
LAV	Live attenutaed virus	1	2%
VVnr + APC	VVnr +apc	1	2%
		56	

Conclusion

Conclusion

Les vaccins sauvent des millions de vies chaque année. Leur mode d'action consiste à entraîner et à préparer le système immunitaire (défenses naturelles de l'organisme) à reconnaître et à combattre les virus et les bactéries qu'ils ciblent. Ainsi, si l'organisme se trouve par la suite exposé à ces mêmes agents pathogènes, il est immédiatement prêt à les détruire, ce qui permet de prévenir la maladie.

Chaque année, la vaccination permet d'éviter 2 à 3 millions de décès dus à des maladies comme la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la grippe et la rougeole. Il existe aujourd'hui des vaccins pour prévenir plus de 20 maladies potentiellement mortelles, et des travaux sont actuellement menés à un rythme sans précédent pour faire également de la COVID-19 une maladie évitable par la vaccination.

Références
Bibliographiques

Références bibliographiques

Dong et al, A systematic review of SARS-COV-2 vaccine candidates, Signal transduction and targeted therapy, (2020).

Wen Shi lee at al, Antibody-dependent enhancement and SARS-COV-2 vaccines and therapies, nature microbiology, (October 2020).

Suthar et al, Rapid Generation of naturalizing antibody responses in COVID-19 patients, cell reports Medicine, (2020).

Dong et al, A systematic review of SARS-COV-2 vaccine candidates, Signal transduction and targeted therapy, (2020).

Florian Kramemer, SARS-COV-2 vaccines in development, nature, (2020).

Dong et al, A systematic review of SARS-COV-2 vaccine candidates, Signal transduction and targeted therapy, (2020).

WHO if a vaccine candidate is tested in two phases in parallel (I/II) ou (II/III), it is assigned to the higher phase in this chart, (as at 16.12.2020).

OMS, (2021).

Christelle Merlo, Utilisation des adjuvants dans les vaccins, (2014).

Tafza Sofiane, VACCINS ET CONTROVERSE, (1991).

OMS

Hib PRP