

Vaccinologie 1

Yves-Marie Vandamme

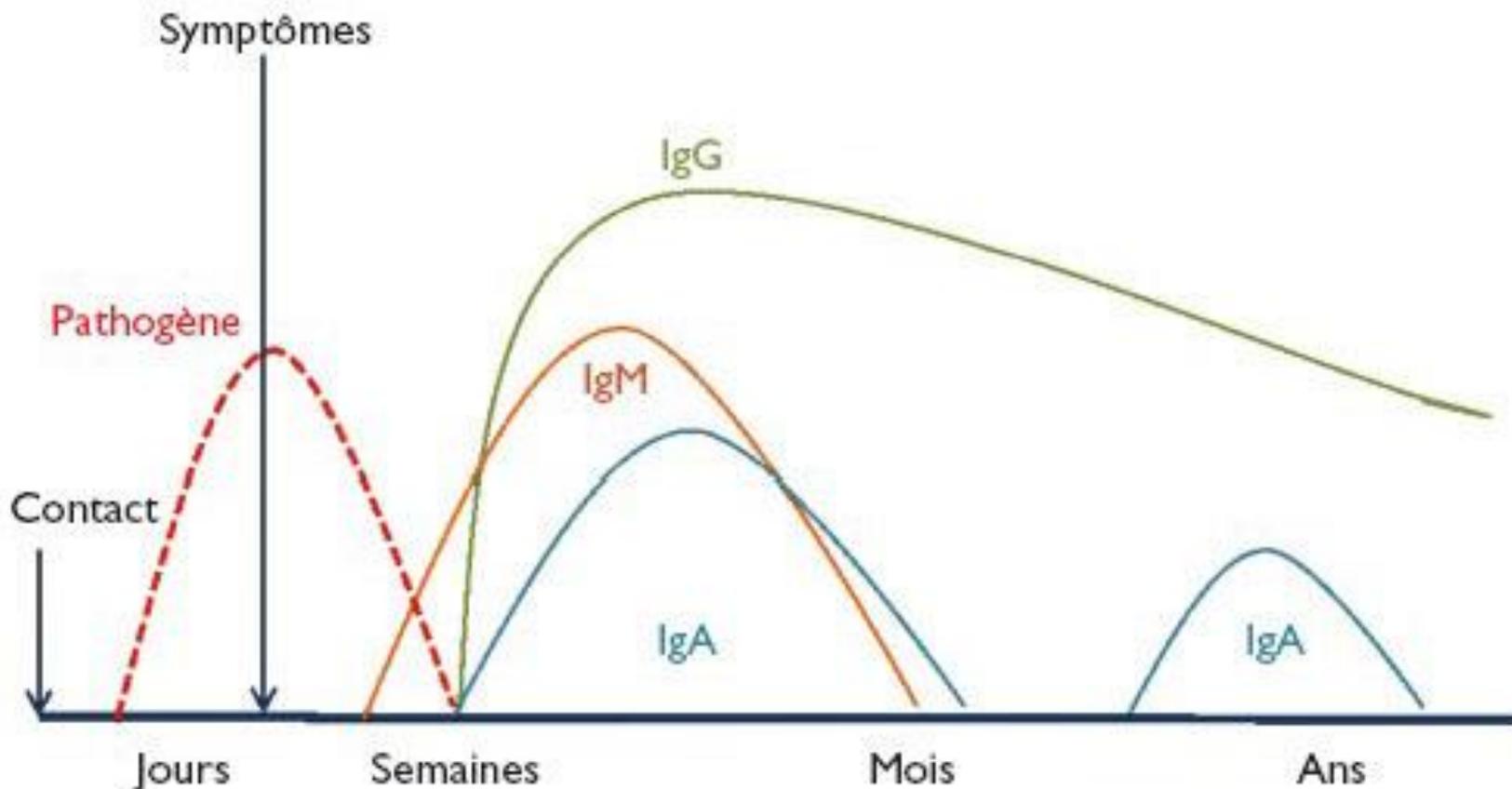
Jeudi 24 janvier 2018



Immunité active

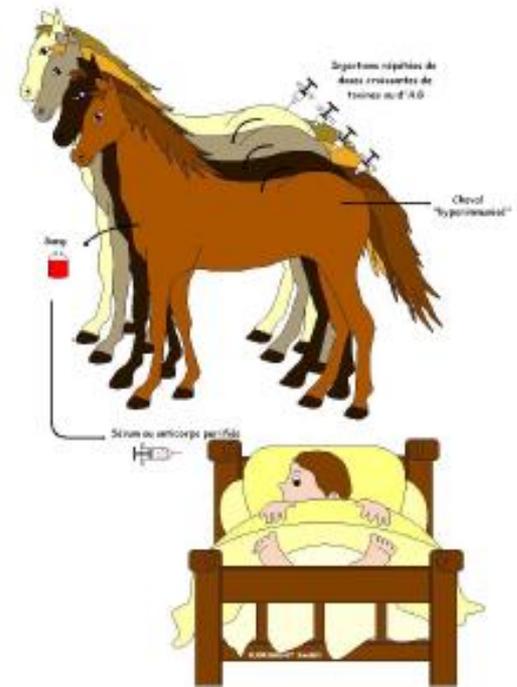
- Immunée innée puis adaptative
- Immunité humorale adaptative :
 - Chaque individu produit ses propres anticorps
 - Anticorps produits en réponse à un vaccin
- Action décalée dans le temps
- Durée d'action prolongée

Chronologie d'apparition des immunoglobulines en infectiologie



Immunité humorale passive

- L'individu acquiert des Ac d'un autre individu
 - Transfert des Ac à travers le placenta ou présents dans le lait maternel
 - Sérothérapie : anticorps collectés à partir d'un individu
- Action immédiate
- Durée d'action limitée



Qu'est-ce que l'immunisation?

L'immunisation est le processus qui confère
une résistance accrue
(ou une susceptibilité diminuée)
à une infection



Immunité

Evolution dans le temps?

- Certaines immunisations protègent de façon stable contre une réinfection : VHA, VHB, VZV (varicelle), dengue...
- D'autres non: pneumocoque, coqueluche
- Mais la mémoire immunologique diminue la fréquence/sévérité des nouvelles infections (paludisme, grippe...)
- Et toutes les immunisations ne sont pas protectrices (VIH)

Notion d'antigène immunogène

- Tout molécule reconnue par l'organisme comme étrangère et capable d'induire contre elle une réponse immunitaire (immunogène)

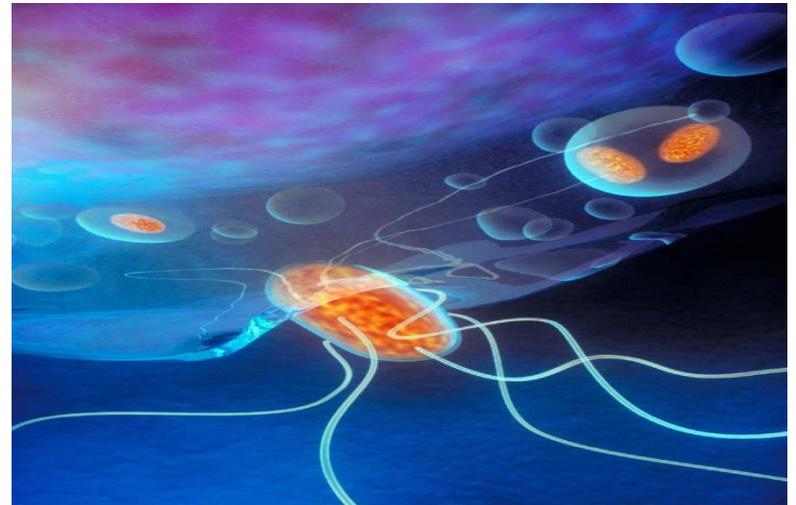
- Micro-organismes : bactéries, virus, parasites
- Cellules étrangères : greffe, transfusion
- Substance étrangère : venin



- L'individu répond à la mise en place d'une réponse immunitaire innée puis adaptative

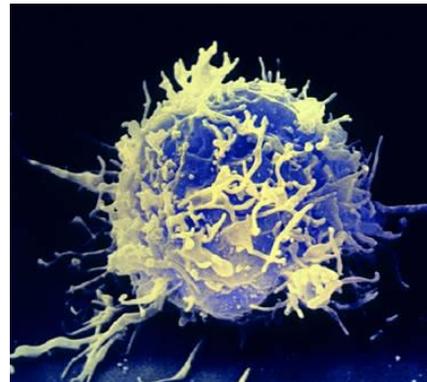
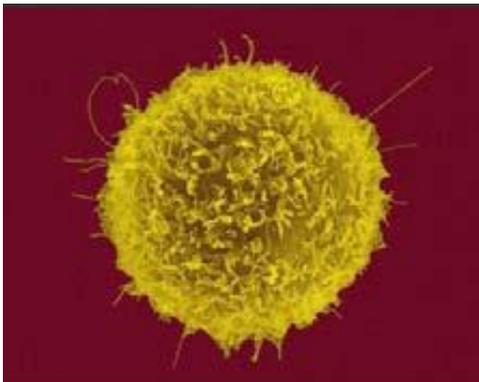
Immunité innée

- Rapide : 0 à 4h
- Non spécifique : identique quelque soit l' antigène
- Absence de mémoire immunitaire
- Induit dans plus de 90% des cas la destruction de l' agent étranger
- Cellules
 - Phagocytes
- Protéines
 - Compléments, Ac naturels

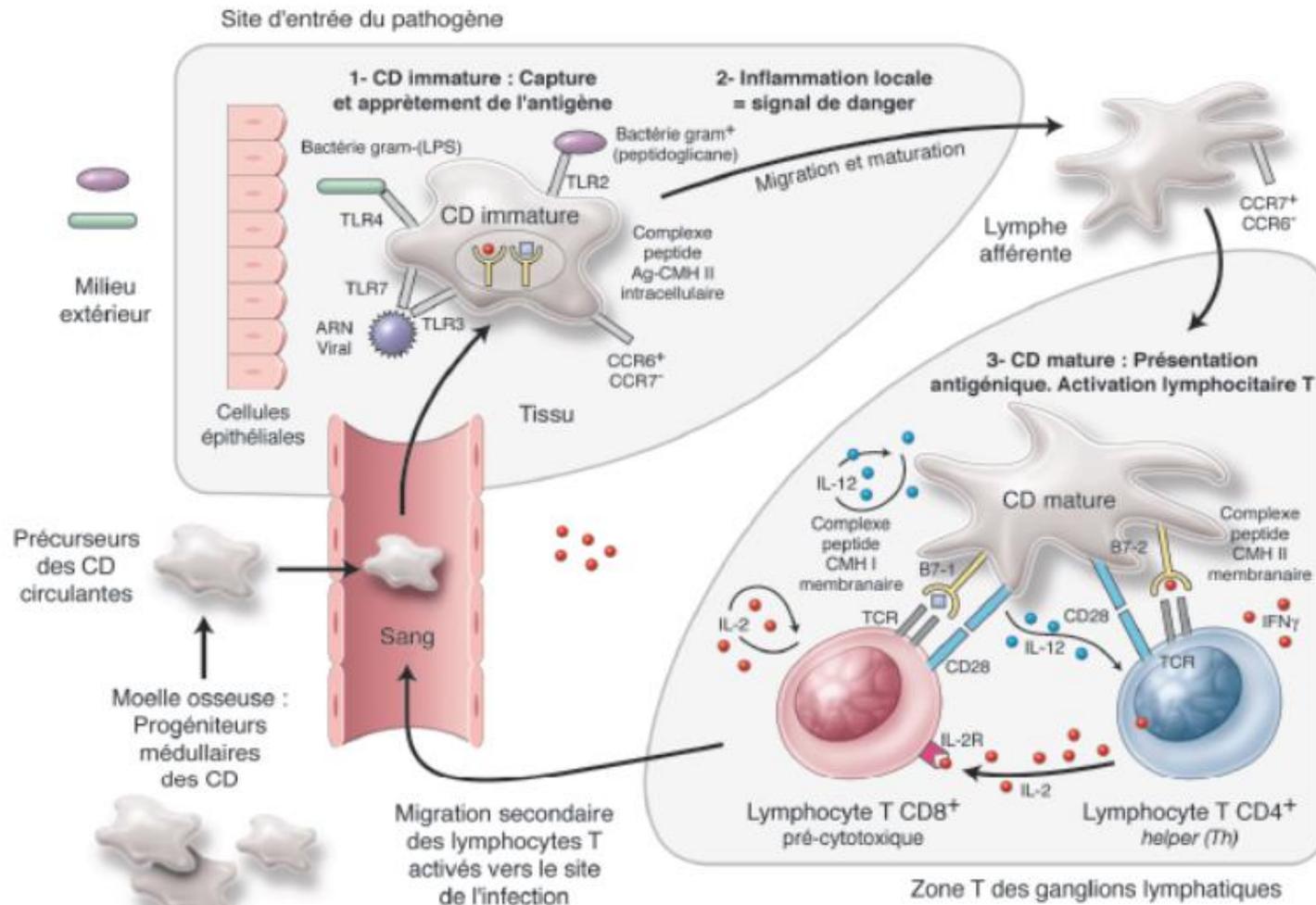


Immunité adaptative

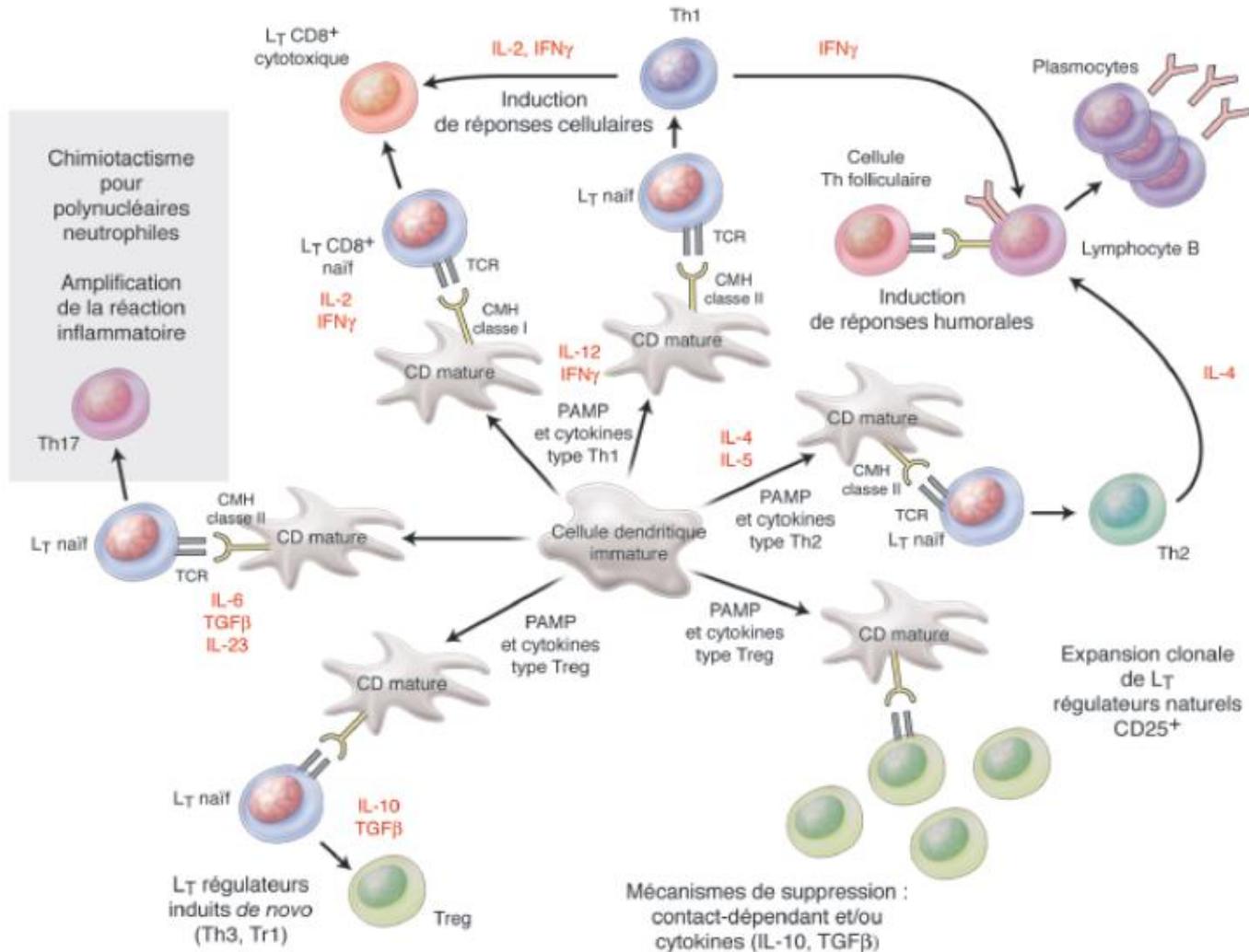
- Délai > 72 à 96h
- Spécifique de l'antigène immunisant
- Mémoire immunitaire
- Cellules effectrices
 - Lymphocytes B et T



Immunité adaptative



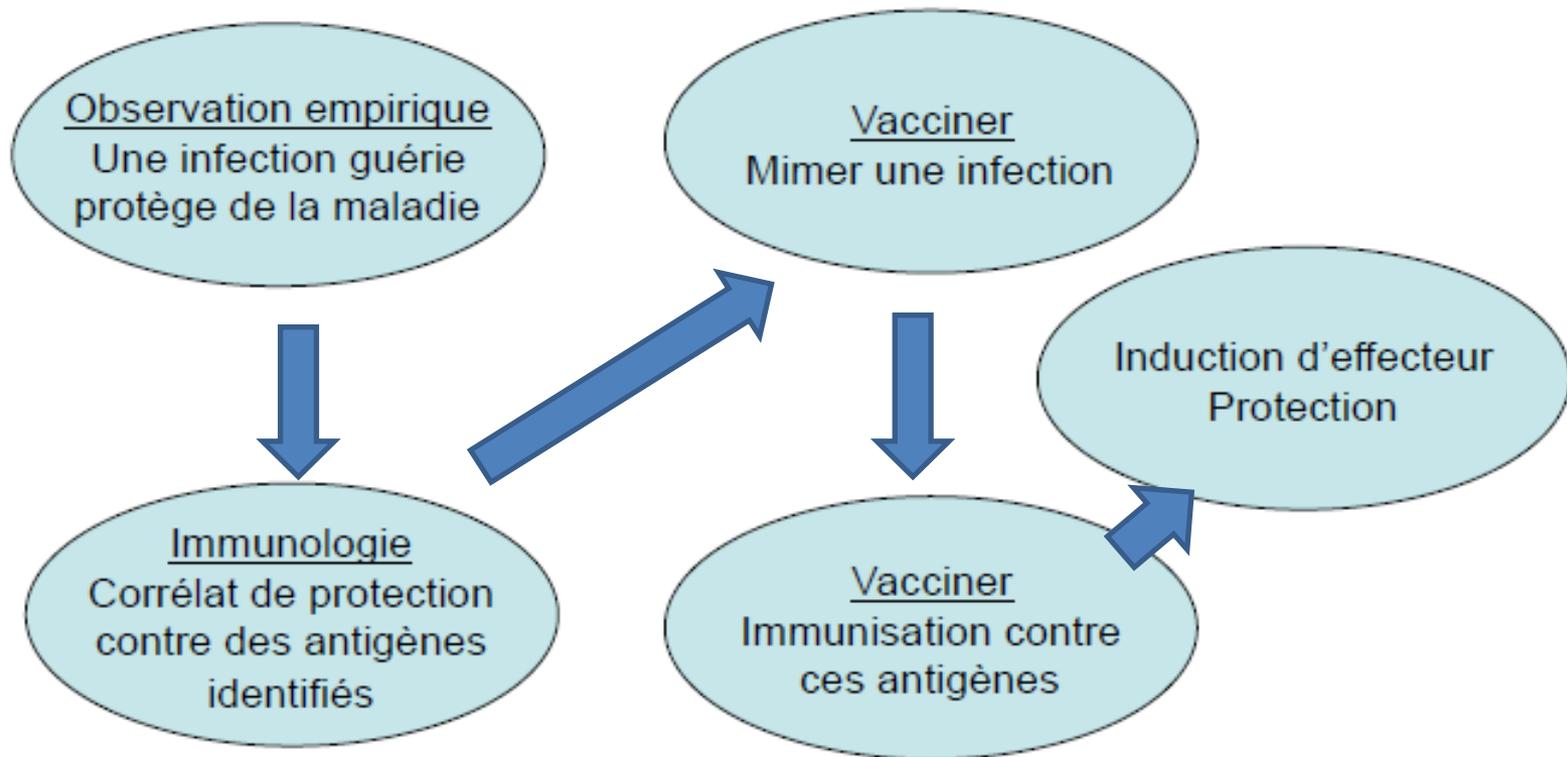
Immunité adaptative



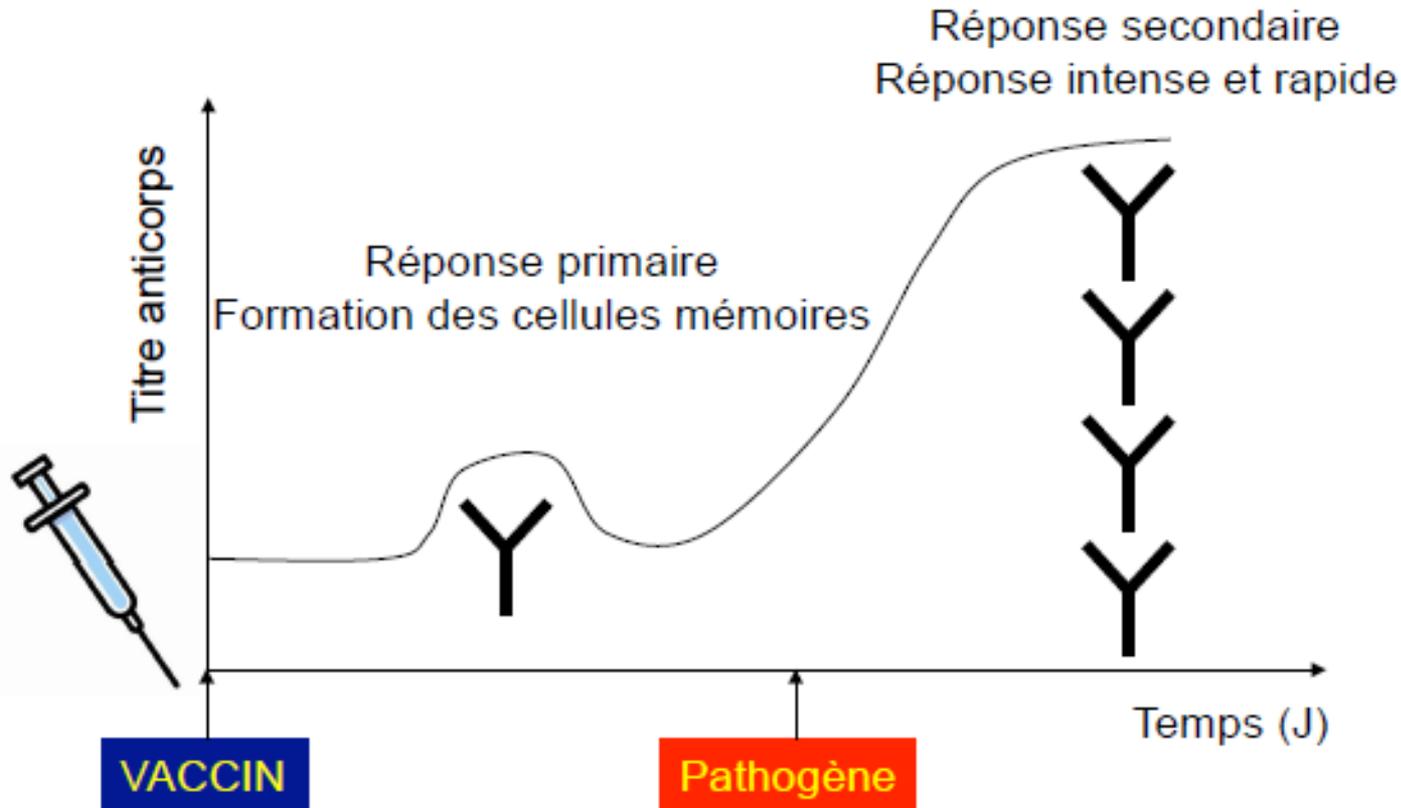
Réponse primaire et secondaire

- Comparaison réponse primaire et secondaire
 - La réponse secondaire est :
 - Plus rapide : pic à J7
 - Titre anticorps plus élevés
 - Plus prolongée
 - Capacité neutralisante augmentée

Base empirique de la vaccination



Principe de la vaccination



- L'immunogénicité d'un vaccin est sa capacité à induire une réponse immune adaptative capable de protéger l'individu contre l'infection par l'agent pathogène

Plus de 210 ans d'histoire...

**Premier
vaccin
virus
animal
(vaccine)**



**Jenner,
1795**

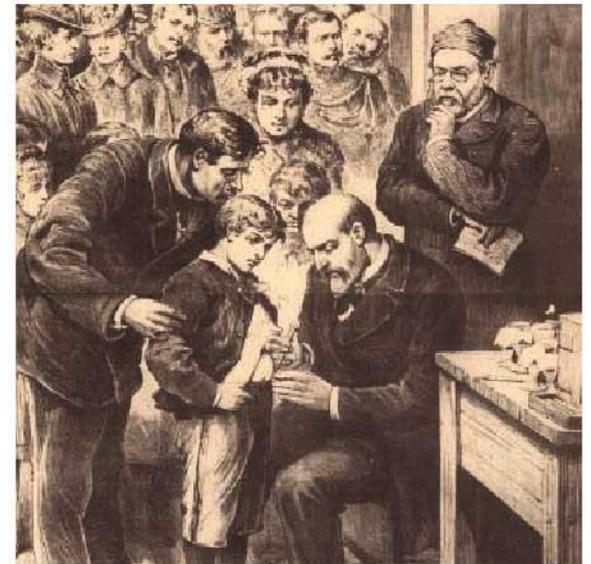


The Cow-Pock — or — the Wonderful Effects of the New Inoculation! — &c. &c. the Publications of J. Anstey & Co.

Fin du 19^{ème} siècle



- Louis PASTEUR
établit le principe général de la
vaccination

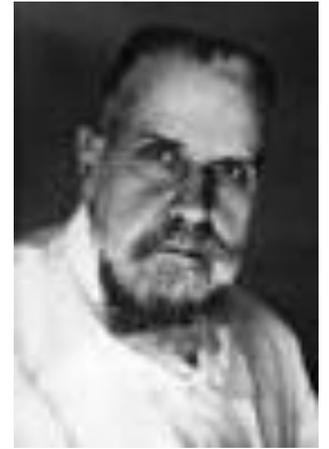


Atténuation par culture en série

- Calmette et Guérin : le BCG (1927)
- Theiler : la souche 17D du virus de la fièvre jaune
 - passages sur cerveau de souris puis sur oeuf embryonné 1936
- En 1948 : maîtrise des cultures cellulaires in vitro
 - Possibilité de cultiver les virus en dehors d' un hôte vivant (vaccin trivalent contre la poliomyélite : 1954)

De nombreux autres suivirent : Polio orale, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Varicelle

Gaston RAMON (1886 – 1963)



- Mise au point des anatoxines
 - diphtériques (1923)
 - tétaniques (1926)

par transformation des toxines sous l'effet du formol et de la chaleur

(Travaux développés simultanément au Royaume Uni par A. GLENNY et B. HOPKINS)

Vaccins polysidiques

- **1970 : E.C. Gotschlich**

Capsule des bactéries constituées de sucres (polyosides)

Meningo A et C - Pneumo- S. typhi - H. influenzae b

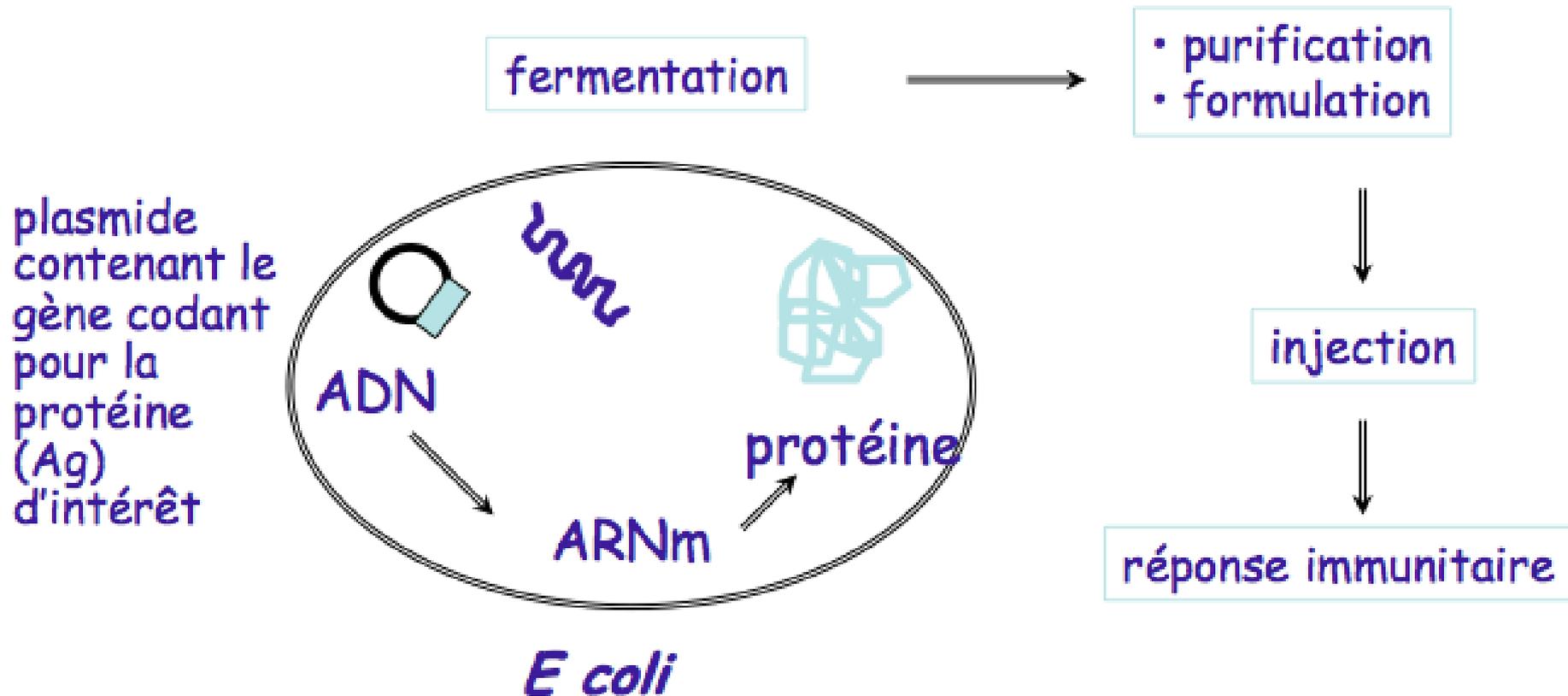
- immunogènes à partir de 15 mois (anticorps protecteurs); pas de mémoire immunitaire

- **1980 : R. Schneerson et J. Robins**

Conjugaison des polyosides à une protéine « porteuse »

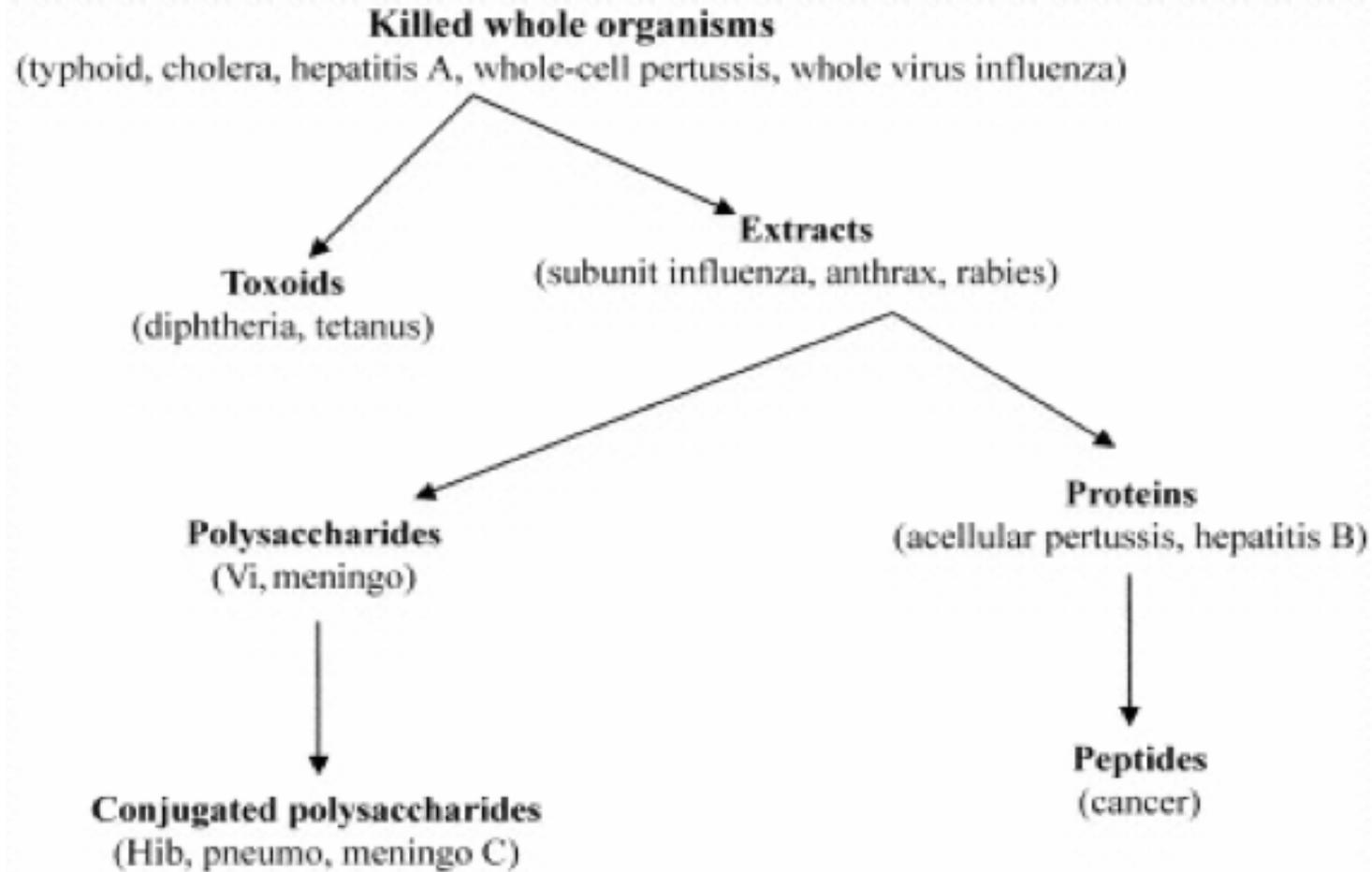
- immunogènes dès les premières semaines de vie ; effets rappel

Production d'une protéine recombinante



Ex : vaccin contre l'hépatite B, 1982

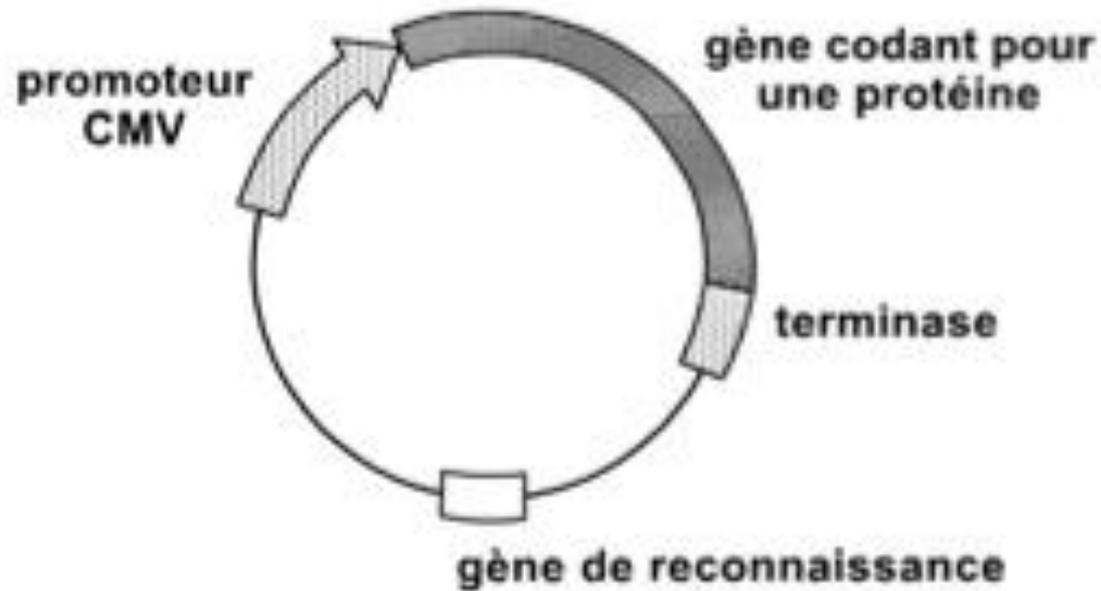
Vaccins entiers inactivés et vaccins entiers sous-unités



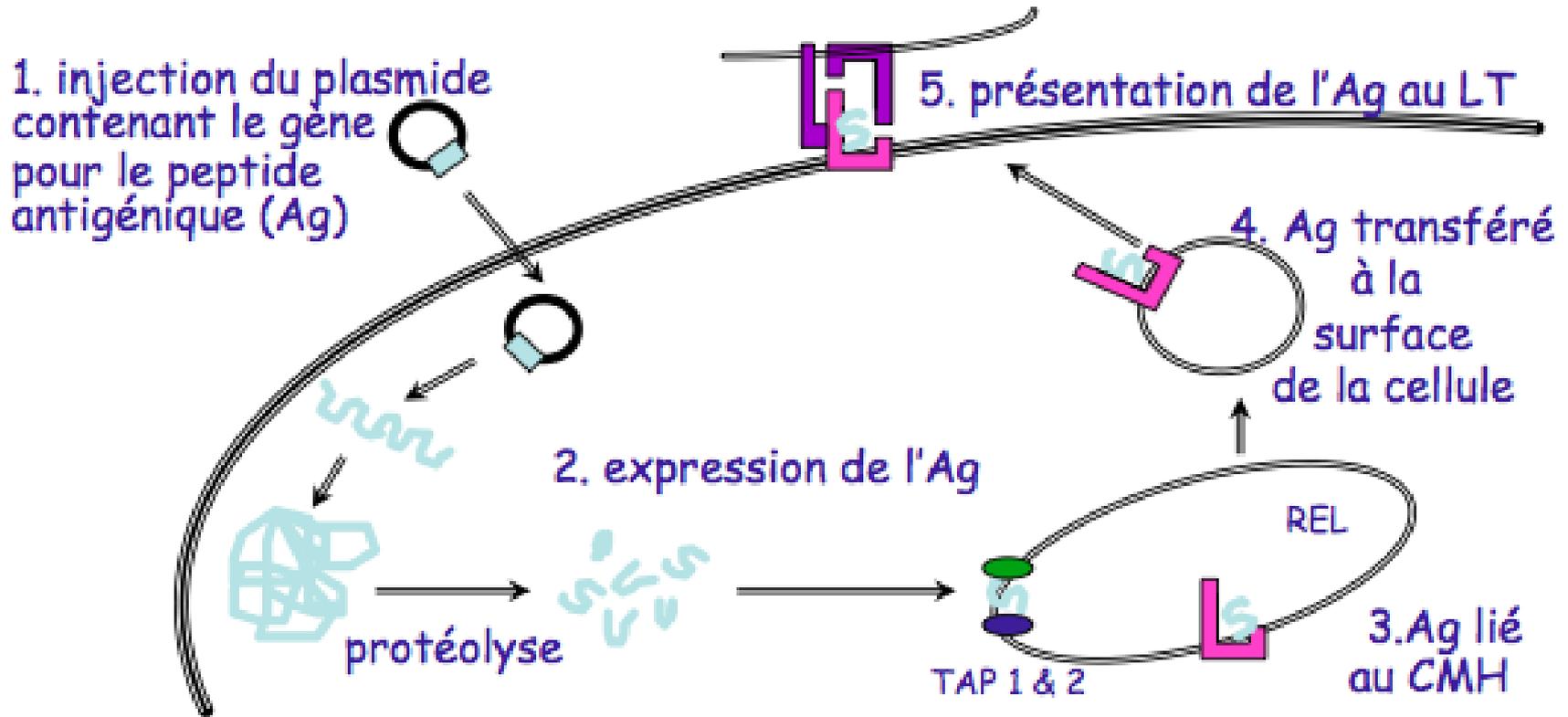
Vaccin ADN « nu »

Plasmide porteur :

- d'un gène à exprimer
- d'un promoteur de CMV humain



Vaccin ADN « nu »



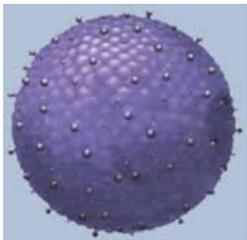
Vaccins ADN ou vaccins géniques

Nouvelle approche vaccinale

- introduction de l'ADN codant pour l'Ag identifié
- permet des réponses humorales et cellulaires spécifiques de l'Ag
- ADN «nu» ou ADN au sein d'un vecteur vivant non pathogène chez l'homme

Applications des vaccins ADN

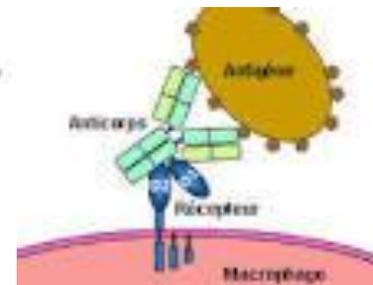
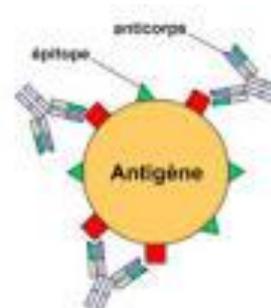
- maladies infectieuses: préventif et thérapeutique
- cancer
- maladies auto-immunes - allergie



Protection vaccinale

- **Anticorps +++**

- Élimination des germes extracellulaires, réduction de la charge bactérienne



- **Cellules cytotoxiques CD8+**

- Élimination des germes intracellulaires



- **Cellules CD4+**

- Soutien aux cellules B mémoire
- Cytokines



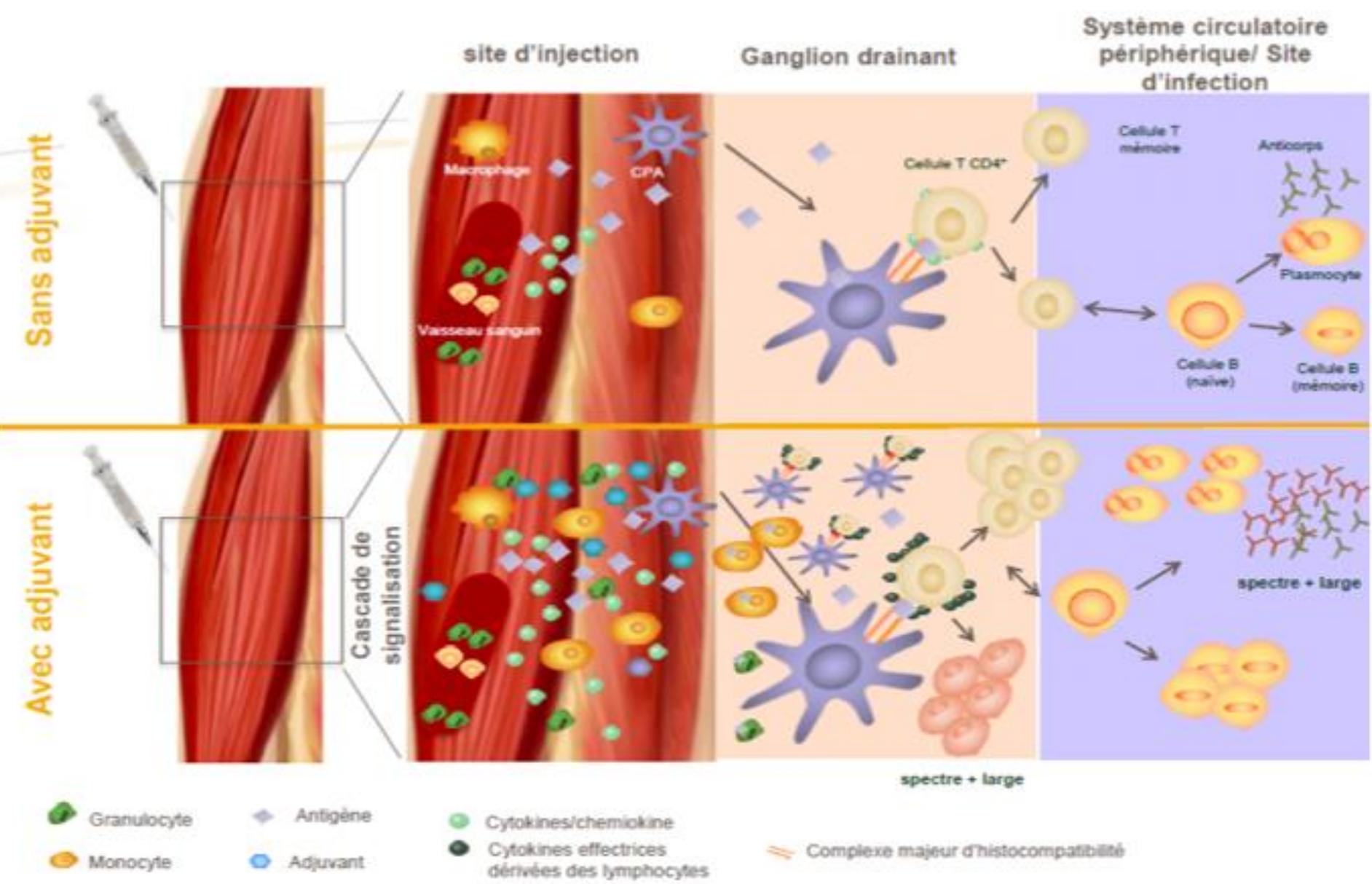
Vecteur vivant recombinant

- Vecteur non pathogène pour l'homme
 - Viraux : Poxvirus, adenovirus, lentivirus rougeole...
 - Bactériens : Salmonella, Listeria...
- Intégration dans le génome du vecteur de l'antigène vaccinal
- Vecteurs synthétiques
 - Liposomes
 - Micelles

Amélioration de « l'immunogénicité »

Utilisation des adjuvants

- Augmentation de l'amplitude et de la durée de la réponse vaccinale
- Utilisés dès 1920
- Utilisation empirique
- Dès le début sels d'aluminium encore utilisés aujourd'hui
- Connaissance récente du mécanisme d'action!



Garçon N, et al., Perspectives in vaccinology; 2011; Didierlaurent et al. JI, 2009; Morel et al., Vaccine, 2011

Pourquoi les adjuvants?

- Augmenter la réponse en population générale
- Améliorer la réponse chez les personnes ayant un système immunitaire altéré (pers. âgées, immunodéprimés)
- Réduire la quantité d'antigène nécessaire et le nombre d'injections

Amélioration de « l'immunogénicité »

Stratégie Prime-boost

- Amélioration de la réponse
 - Anticorps
 - Cellulaire (CD8 mémoire)
- Utilisation successive de deux formes vaccinales
 - Ex
 - Vaccin anti-pneumocoque
 - Vaccin ADN nu / vaccin vectorisé recombinant

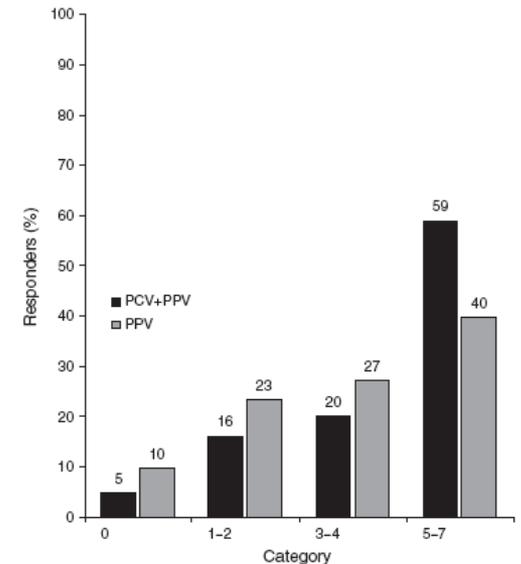


Fig. 2. Proportion of responders defined as patients who had both a twofold increase and a level ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ of *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide-specific IgG at week 8, ANRS 114 Trial, 2002–2004. Overall comparison by proportional odds model: $P=0.005$.

Quelques faits marquants dans l'histoire de la vaccination

- Programme d'éradication de la variole (1966-1980)
- Mortalité attribuable au tétanos néonatal :
 - 14% en 1993
 - 1% en 2008 (**59000 décès**)
- Décès de la rougeole :
 - 314 décès/jour dans le monde
 - Diminution de 79% entre 2000 et 2014
 - 17,1 millions de décès évités
- Poliomyélite
 - 1 infection / 200 = paralysie irréversible
 - 1988 : 350000 cas notifiés
 - 2014 : 359 cas notifiés

Afghanistan, Pakistan, vs. 125 pays en 1988
VOP : un cas de maladie paralysante pour 2 millions de dose



La Question des Vaccins



La Question des Vaccins > La variole > Éradication de la variole : pourquoi l'échec de la vaccination ?

26 septembre 2011

Éradication de la variole : pourquoi l'échec de la vaccination ?

Le magnifique succès de la victoire sur la variole cache un terrible échec qu'il faudrait comprendre. En première analyse il apparaît comme étant celui de la vaccination de masse. Son échec ne peut plus être nié malgré des tentatives encore répétées à lui attribuer le succès.

Les 2 mesures les plus importantes qui ont encore se discuter et s'il faudrait multiplier que la vaccination des vrais contacts sur l'isolement des contacts les auraient finalement

L'échec de la vaccination de masse masque le problème pourtant criant : la vaccination chez ceux qui étaient pourtant immunisés, plusieurs flambées, ce que l'expertise de l'OMS a vu au siècle auparavant le même problème était a "communiquer la variole en temps d'épidémie", les experts de l'époque préférant l'attribuer au génie épidémique...

Sur la variole, sa vaccination et son éradication j'ai enregistré environ 90 minutes en vidéo [20].

RAPPELS

Le document de 144 pages qui a servi pour la proclamation officielle de l'éradication de la variole le 8 mai 1980, le Rapport final de la Commission mondiale pour la certification de l'éradication, est désormais en ligne [0] depuis quelques mois (courant 2011) alors que la version papier est déclarée épuisée sur le site de l'OMS. Cette nouvelle accessibilité est évidemment une excellente nouvelle.

J'avais commenté ce rapport final dans un texte de 5 pages en ligne au format pdf [3]. Il est présenté sur ce blog à partir de mon article " L'éradication de la variole " plusieurs fois complété [4].



La vaccination de masse furent la vaccination de masse si le problème pourrait être plus en plus vraisemblablement éradiquée de la maladie.

Il n'a pas su ou voulu voir un échec de la vaccination de la variole ou la déclencherait attendu et sans précédent" de la vaccination de masse des populations alors qu'un échec de la vaccination de la variole accusait le vaccin de génie épidémique...

LA QUESTION DES VACCINS

Moins parler des vaccins et des vaccinations que du discours fait sur eux. Mettre l'expertise à la portée de chacun en montrant le décalage entre ce qui est connu et ce qui est dit.

[Accueil du blog](#)

[Recommander ce blog](#)

[Créer un blog avec CanalBlog](#)

« SEPTEMBRE 2011 »

dim	lun	mar	mer	jeu	ven	sam
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

[Flux RSS des messages](#)

[Flux RSS des commentaires](#)

CATÉGORIES

[Actualités](#)

[Ethique et obligation vaccinale](#)

[Grippe et pandémie grippale](#)

[La coqueluche](#)

[La méningite](#)

[La Polio](#)

[La rougeole](#)

[La variole](#)

[Le vaccin ROR](#)

[L'hépatite B](#)

[L'obligation vaccinale](#)

[Maladies diarrhéiques](#)

Plus récemment...

Qui va payer?

THE LANCET

Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial

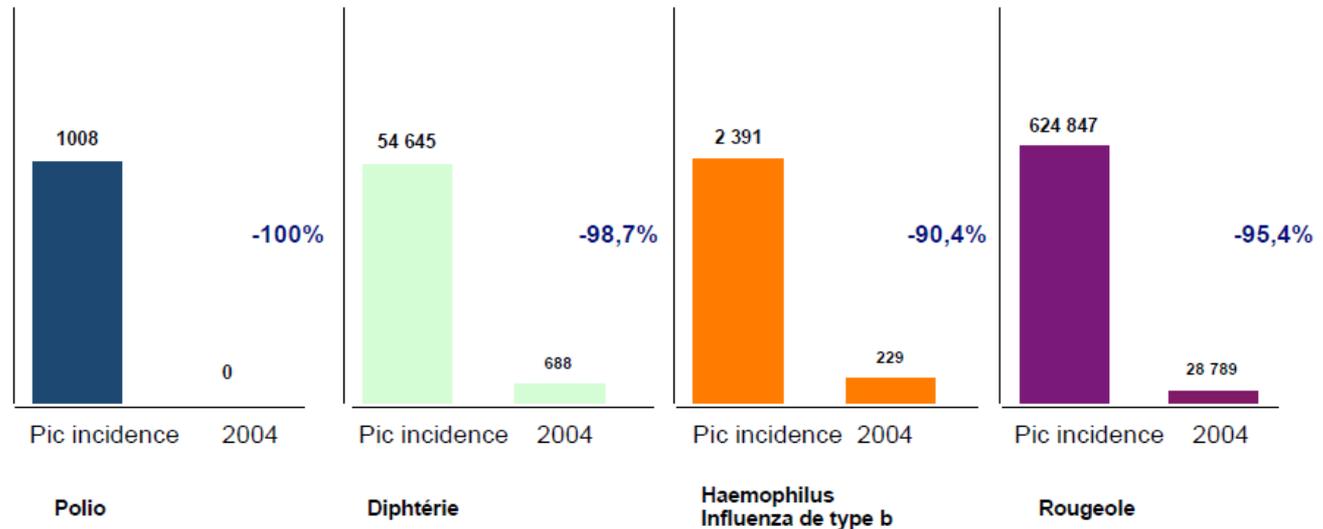
Ana Maria Henao-Restrepo, Ira M Longini, Matthias Egger, Natalie E Dean, W John Edmunds, Anton Camacho, Miles W Carroll, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Stefanie Hassmann, Mandy Kader Kondé, Souleymane Kone, Eeva Kuismä, Myron M Levine, Sema Mandal, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Viciani, Conall H Watson, Sakoba Keita, Marie Paule Kiery*, John-Arne Rottingen*

Summary

Background A recombinant, replication-competent vesicular stomatitis virus-based vaccine expressing a surface glycoprotein of Zaire Ebolavirus (rVSV-ZEBOV) is a promising Ebola vaccine candidate. We report the results of an interim analysis of a trial of rVSV-ZEBOV in Guinea, west Africa.



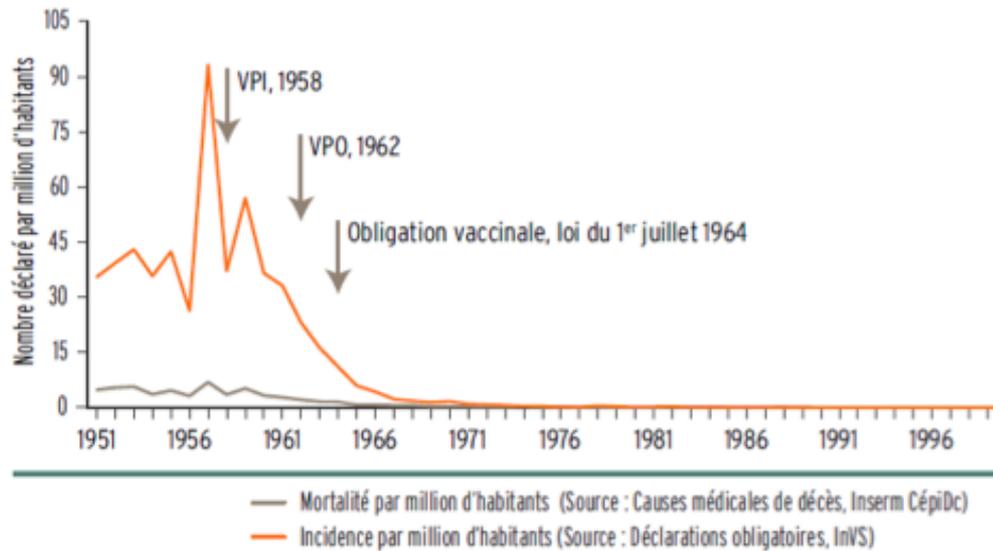
En Europe...



Réduction du nombre de cas de maladies à prévention vaccinale
entre le pic d'incidence (entre 1988 et 2004) et 2004, dans la zone Europe de l'OMS¹

En France...

La poliomyélite antérieure aiguë en France, de 1951 à 2007



Coqueluche : morbidité et mortalité en France de 1945 à 1986

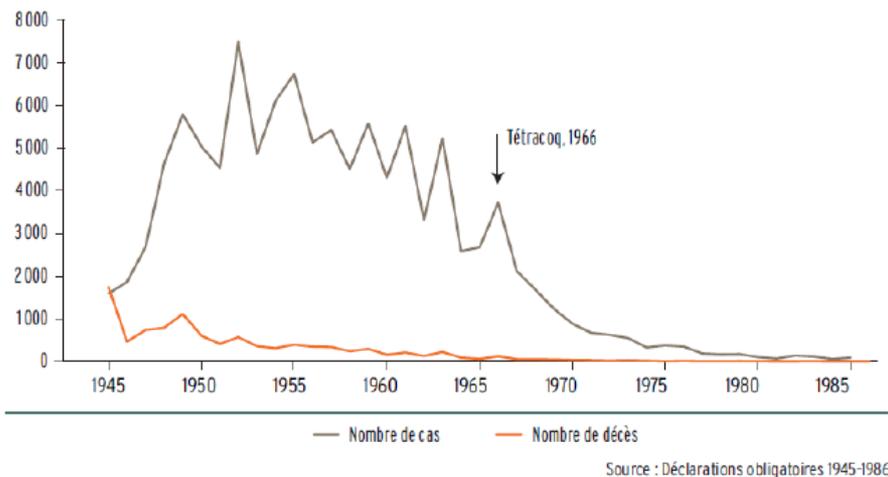
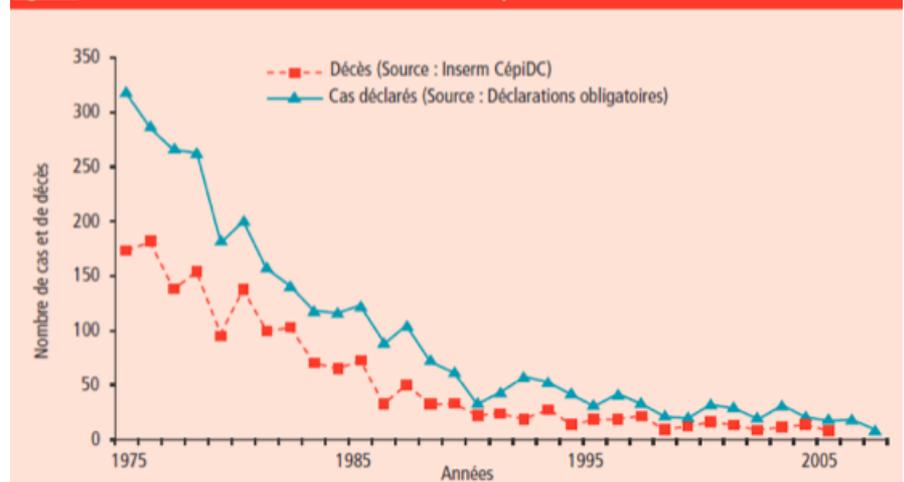
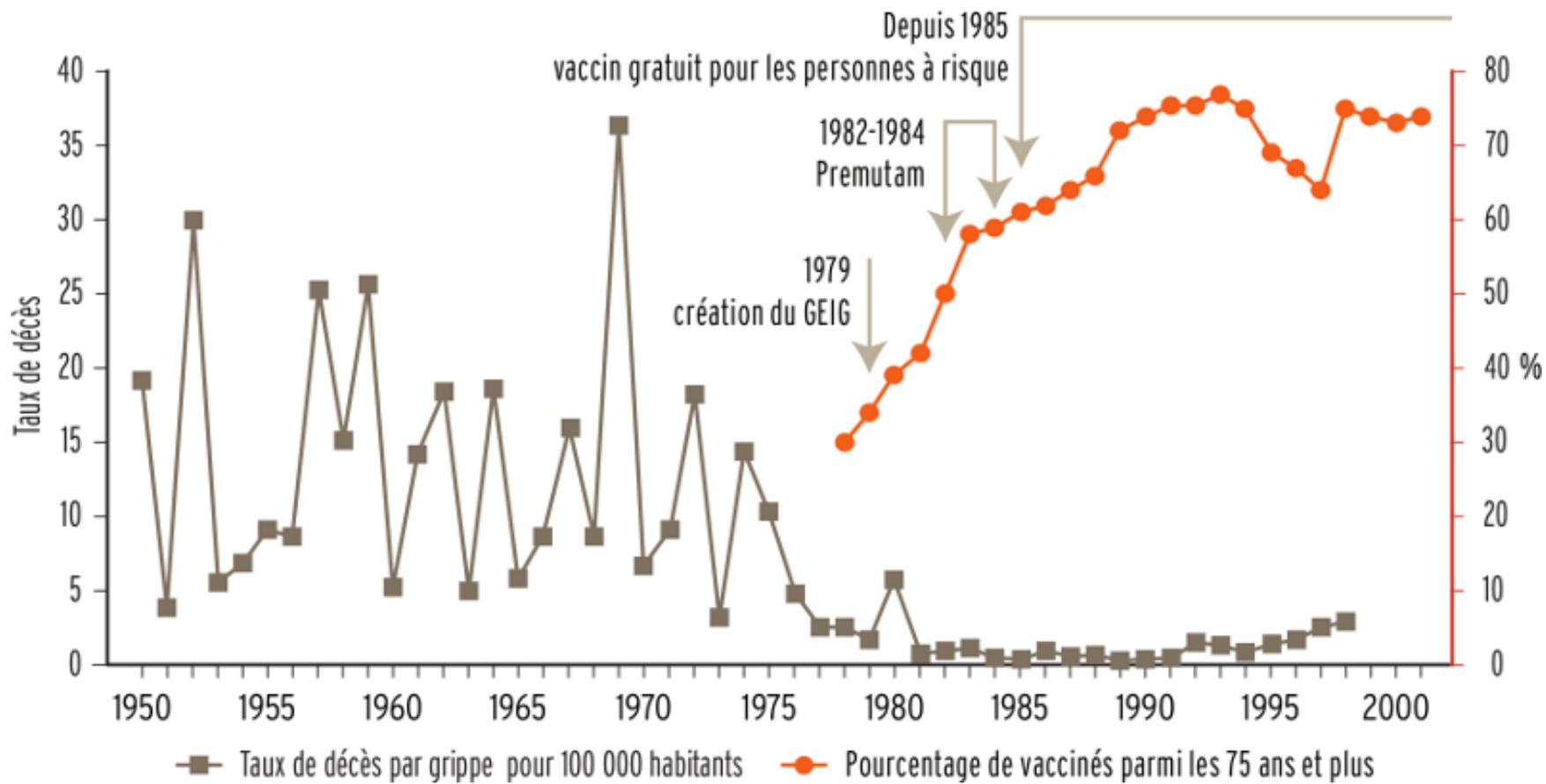


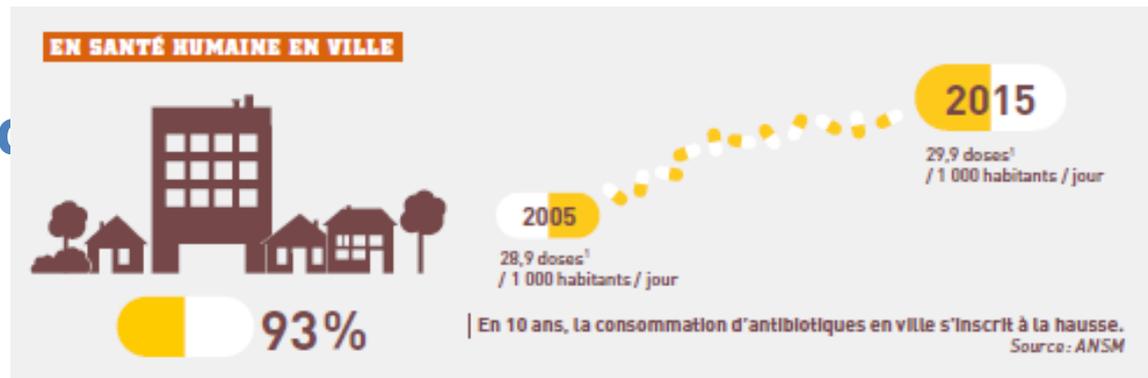
Figure 1 Le tétanos en France de 1975 à 2007 : cas déclarés et décès annuels
Figure 1 Tetanus in France from 1975 to 2007: annual reported cases and deaths





Données Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

Plus récent



occurrence

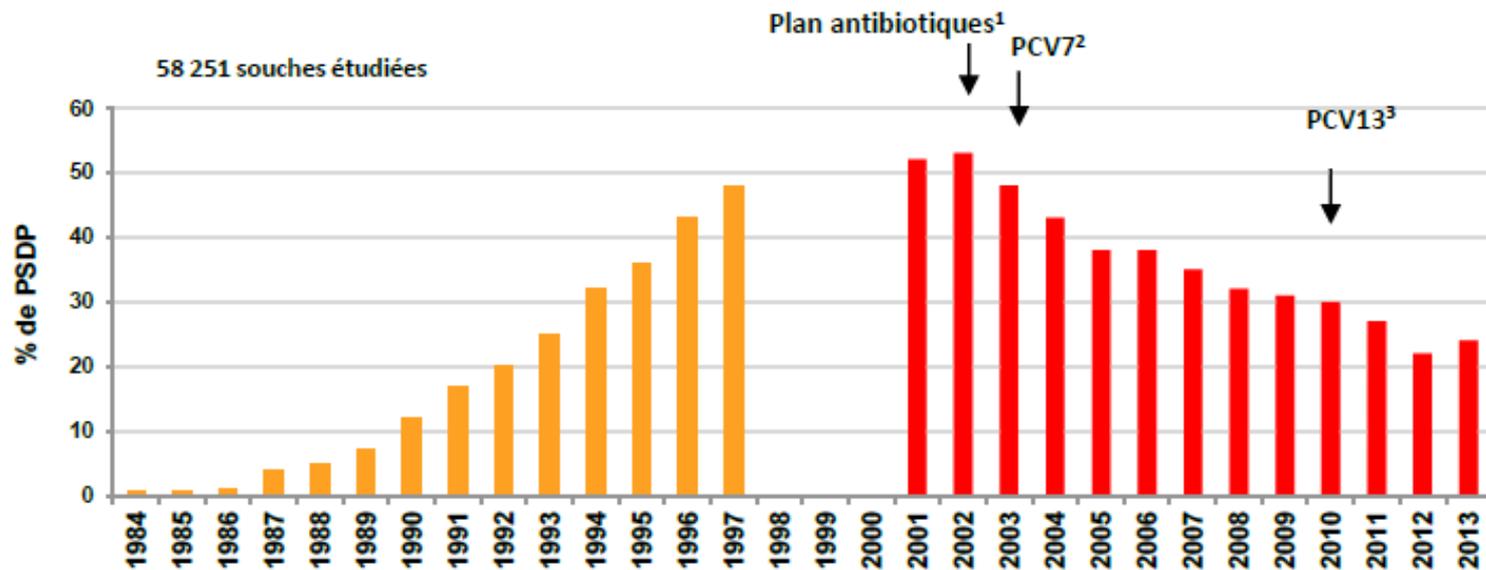


Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2013 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7); ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

« Un peuple qui oublie son passé se condamne à le revivre »



Exemple de la rougeole

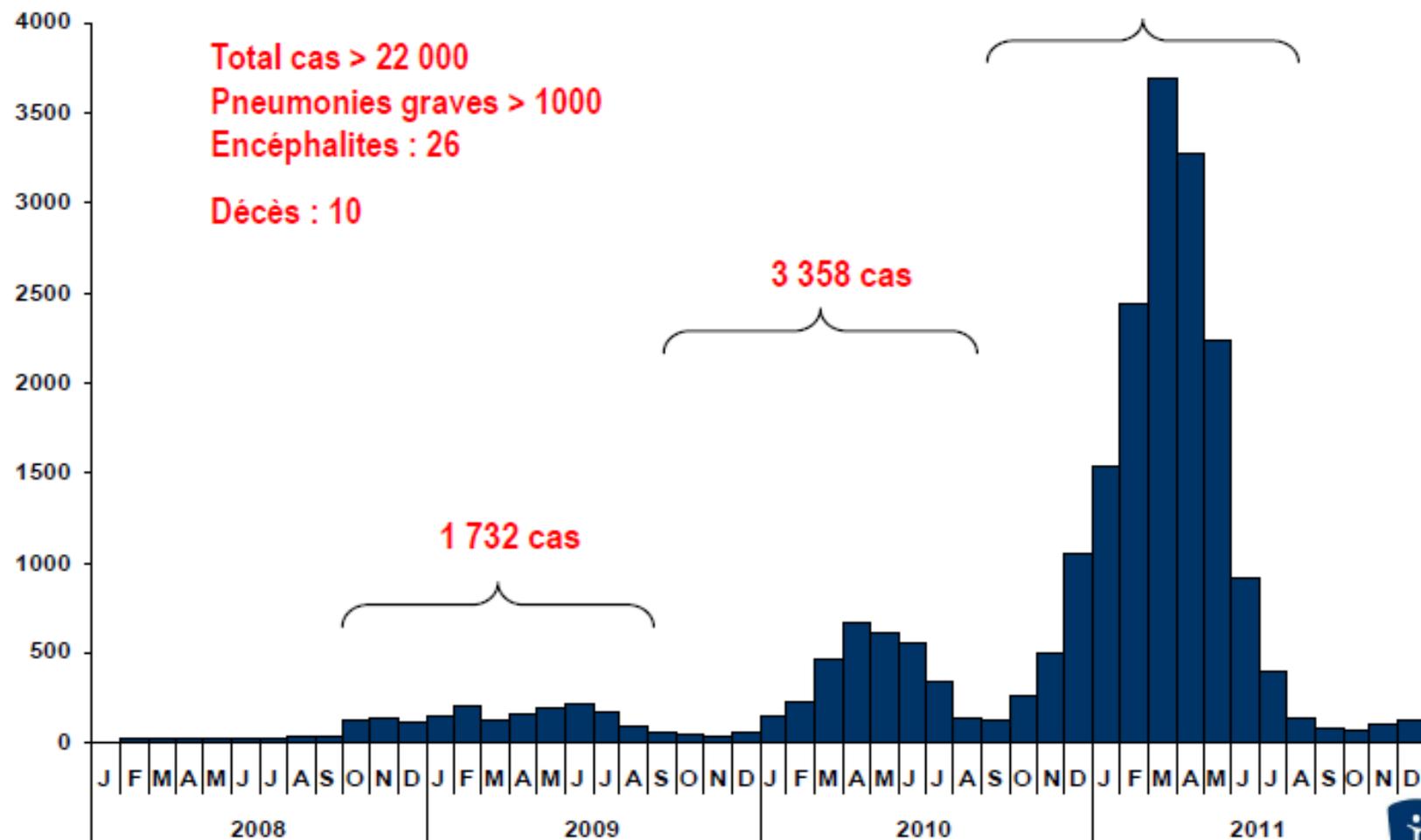
	Statut	2012
DTP 3 doses	Oblig.	99 %
Coq 3 d	Rec. mais combiné	98 %
Hib 3 d	Rec. mais combiné	97,5 %
Hépatite B 3 d	Rec. mais combiné	78 %
Pneumocoque 2 d	Rec	94,5 %
ROR 1 d	Rec	90,5 %
ROR 2 d	Rec	72 %

Source : Drees/ InVS/ Conseils généraux

Cas de rougeole par mois – France

Janvier 2008 – Décembre 2011

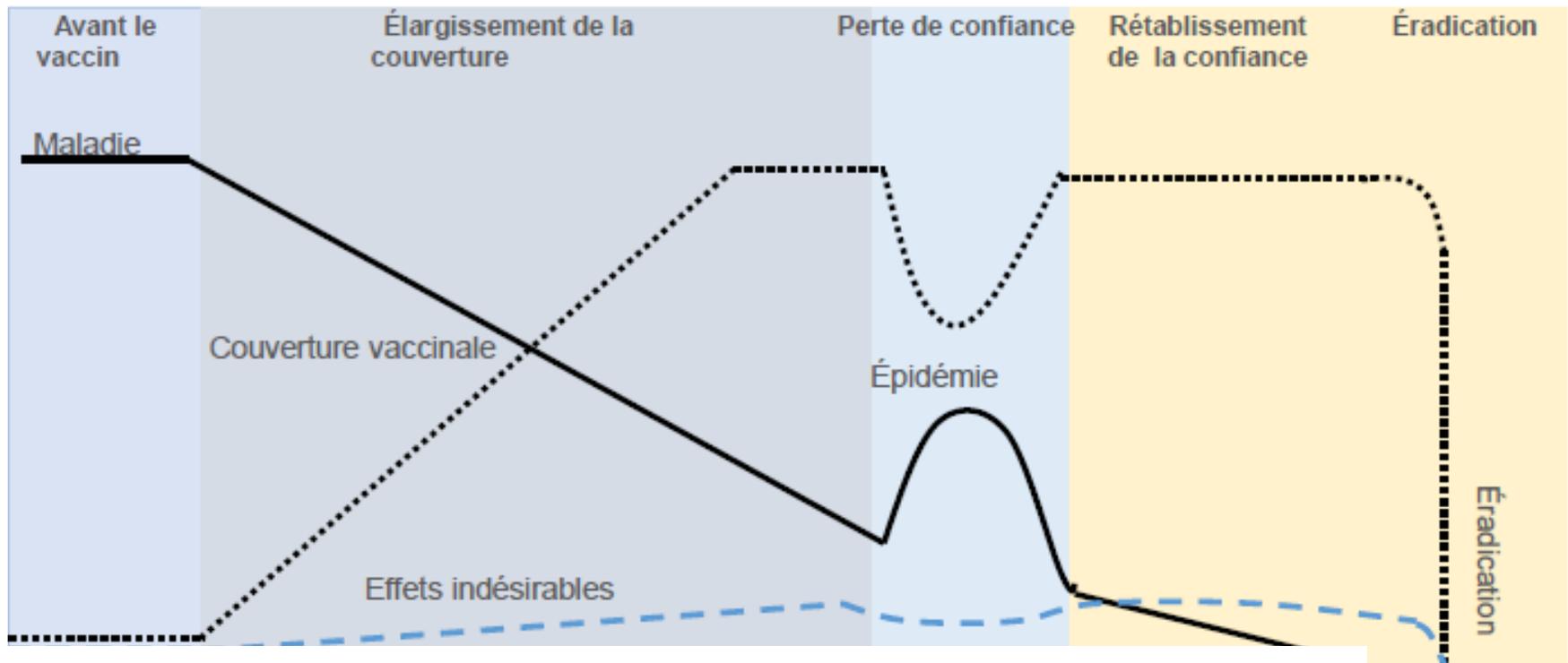
Nb de cas



Source : déclaration obligatoire - InVS

Année-mois (date de début d'éruption)

L'histoire des vaccins ... Où quand on ne parle jamais des trains qui arrivent à l'heure...



Offit et al. Chapitre 74 dans : Plotkin et al. Vaccines 5th edition, Philadelphia. Saunders 2008:p1630-44

Quel choix faites-vous?



Merci