Bases immunologiques de l'efficacité vaccinale

Introduction

- **Jenner** 1798 : utilise l'observation des vachères qui n'avaient pas la variole mais une pustule très semblable. Imagine qu'elles se contaminaient par un virus de la vache. → immunogénicité croisée variole / cow pox. →Seule maladie **éradiquée** !
- Puis **Pasteur** développe les méthodes de dvpt des vaccins, crée une école qui découvrira les adjuvants.
- **Louis Thiollet** : découvre le vaccin contre HBV.

Il existe des vaccins préventifs et des vaccins thérapeutiques. Le vaccin est la meilleure stratégie de prévention des maladies.

Vaccin : préparation **antigénique immunogène** et **protectrice**, induisant une immunité durable avant contact avec le pathogène, prévenant les maladies sous contrôle immun.

Le vaccin : principes

Réponses immunitaires et vaccinales

- **Anticorps** ++ qui neutralisent pour la plupart (pas tous), permettant un blocage rapide de la pénétration à la porte d'entrée.
- LT toujours nécessaires pour induire des Ac de haute affinité (CD4) et pour détruire les cellules infectées (CD8).

Quels facteurs influencent les réponses vaccinales ? = Induction d'Ac et de LB mémoire

- Ag vaccinal immunogène avec une formulation déterminante.
- Le pathogène lui-même
- La dose
- Activation de l'immunité innée (indispensable pour créer la mémoire !) ; rôle des adjuvants
- Induction de l'immunité adaptative. /!\ Rôle de **la génétique de l'hôte** → tout le monde ne répond pas de la même façon au vaccin, il faut donc dvper une immunité même chez les mauvais répondeurs.

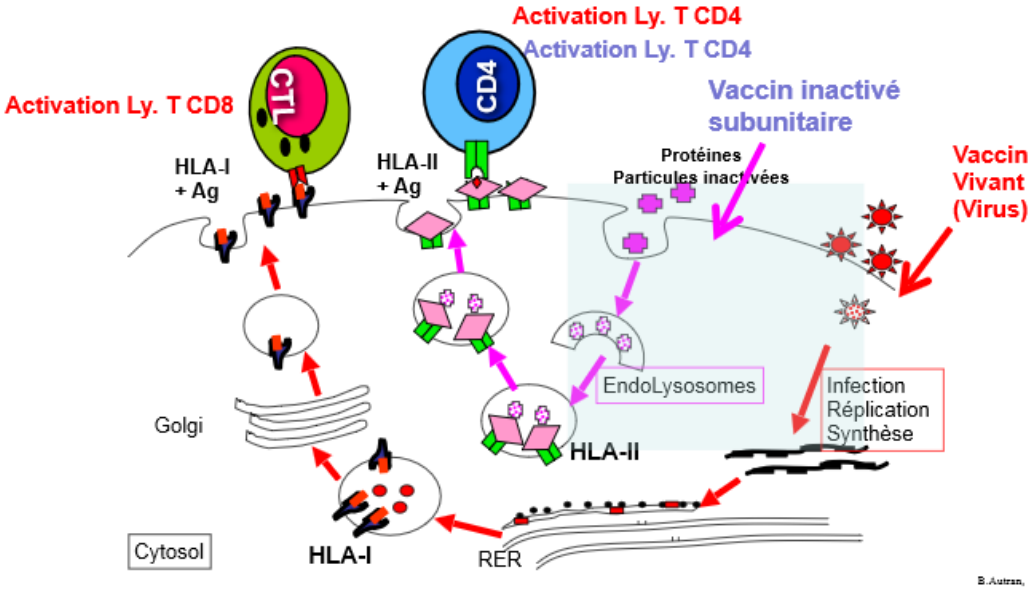
Ex du virus de la *grippe* (importance de la dose de neuraminidase injectée) et du *virus HPV* (gènes E6 et E7 oncogènes ne sont exprimés que par les cellules tumorales. Cpdt, protéine L1 est présente uniquement sur le virus et non sur la cellule tumorale, c'est donc cette protéine qui est la cible vaccinale) → importance de la **détermination de l'Ag cible.**

Comment activer les cellules dendritiques (importance +++) ?

Activation des récepteurs de danger ! Si le vaccin n'est pas capable de les activer, c'est le rôle des **adjuvants**. → permet la création de LB ainsi que la commutation isotypique pour que l'organisme soit capable de créer des Ac mémoire en grande quantité et de très haute affinité. C'est une information que le LB mémoire va pouvoir transmettre.

La nature de l'Ag conditionne la capacité à faire de la commutation isotypique : cf les Ag thymo-dpdts et thymo-indpdts (les polysaccharides = majorité des bactéries, activent les LB sans passer par les LT, donc pas de commutation isotypique donc que des IgM donc **pas de mémoire immunitaire**). Si on **conjugue ces sucres à une protéine**, elle peut activer les CD4 et donc créer une commutation isotypique (cf vaccin des méningites bactériennes de l'enfant)

Pourquoi certains vaccins activent les LT CD8, mais pas tous ?



Pour mettre une Ag sur du CMH I il faut qu'il passe par voie endocellulaire -> uniquement les vaccins vivants. C'est une question de présentation.

Persistance de la mémoire immunitaire

Si la vaccination a été bien faite dans la petite enfance, les cellules mémoires n'ont pas besoin d'une stimulation antigénique. Les rappels ne servent pas à réactiver la mémoire mais à augmenter le pool de lymphocytes protecteurs. Ils protègent de façon **rapide ++** ! (cf tétanos, dont la toxine neurotoxique peut être très rapidement neutralisée si le pool de protection est suffisant).

Différents types de vaccins

Vaccins vivants atténués

= Jenner (variole), Pasteur (atténués par passages successifs en culture cellulaire : BCG, polio, rougeole, rubéole, oreillons, fièvre jaune… Mais BCG peut être trop atténué). Notion de **balance bénéfice risque**+++ ; CONTRE INDICATION chez les immunodéprimés ; dose injectée démultipliée in vivo (très économique, mémoire à vie) ; peut avoir de graves effets secondaires.

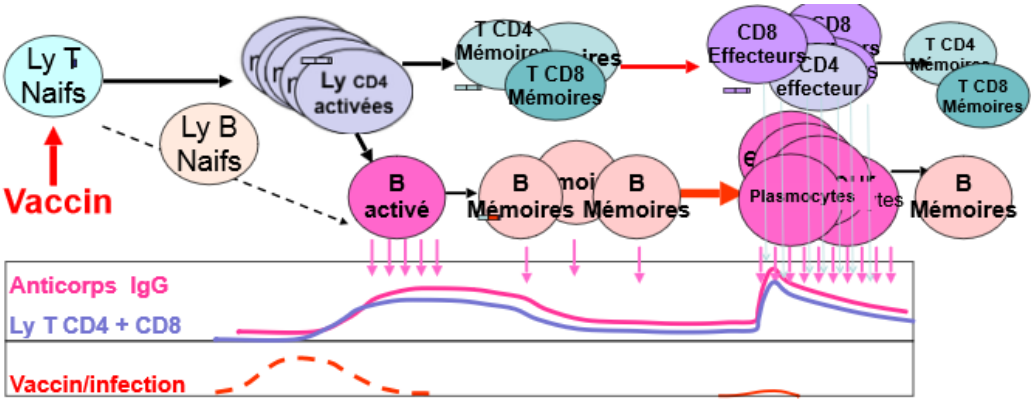
Même s'ils peuvent induire certains risques, ils sont indispensables ++ car activent les CTL, sans quoi ils seraient moins efficaces.

Vaccin contre la polio : d'abord USA -> vaccin tué, puis Russes -> vaccin vivant atténué marchait bcp mieux. Etudes comparatives des deux vaccins -> arrêt du vaccin inactivé au profit du vaccin vivant atténué au niveau mondial. Dans les pays où le virus avait disparu, on repasse au vaccin inactivé car effets 2ndR moindres pour une besoin de protection diminué. Mais attention, la stratégie vaccinale demande un équilibre sanitaire très solide (ctxte de guerre par exemple -> certains pays voient une résurgence).

Pourquoi ça marche ?

Création d'une infection (bénigne) avec réplication alarmant le système immunitaire. Le génome viral contribue à l'activation aussi. Enfin, la particule virale ou bactérienne se présente de manière native, multimérique avec des constituants d'enveloppe = tout comme dans une vraie infection.

Comment ça marche ?



Le vaccin vivant induit :

- activation Ly T CD4 auxiliaires + Ly T CD4 mémoires
  - activation **Ly T CD8 tueurs** + Ly CD8 mémoires
  - activation **LyB / plasmocytes => Ac** de haute affinité + **cell. B mémoires**
- **Protection** due à l'expansion rapide
  - **des Ac Neutralisants Inhibant l'entrée du pathogène**
  - **des Ly T CD8 tueurs détruisant cellules infectées**

BCG : différent car pas nécessaire d'induire des anticorps (exception)

Vaccins inactivés

Typhoïde : disparition quasi-complète dès l'année de l'introduction du vaccin !

Gardent bcp de propriétés de vaccins vivants sauf :

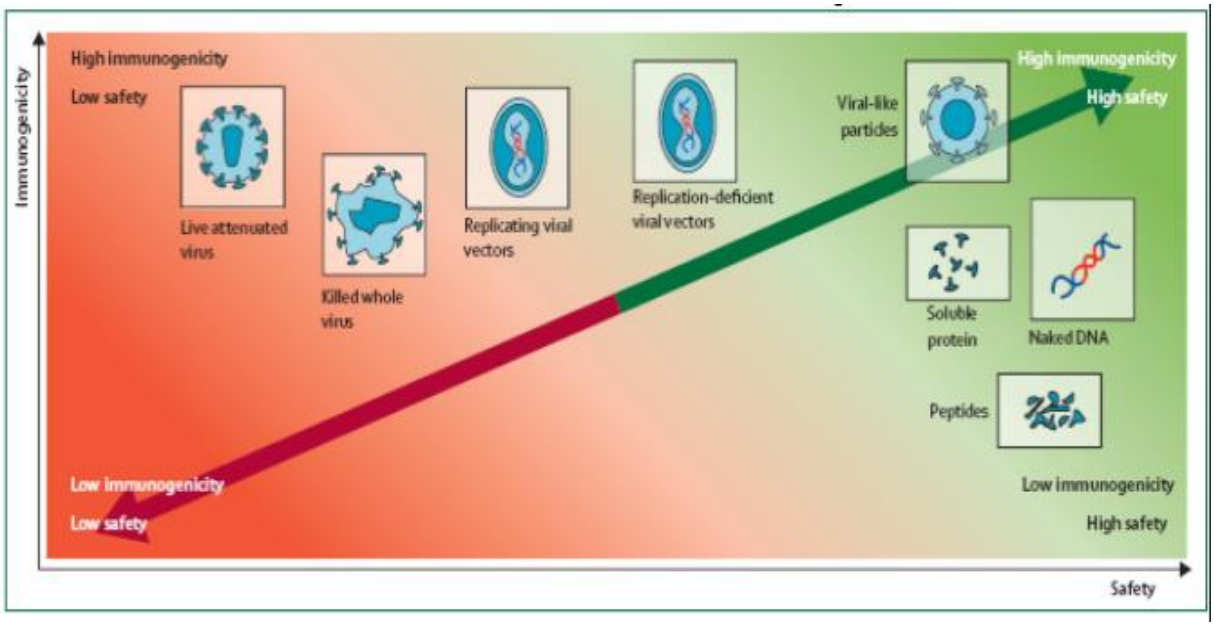
- Pas d'induction des CD8
- Pas de réplication : nécessité de multiples injections et de rappels
- Parfois nécessité d'adjuvants aussi

Vaccins sub-unitaires

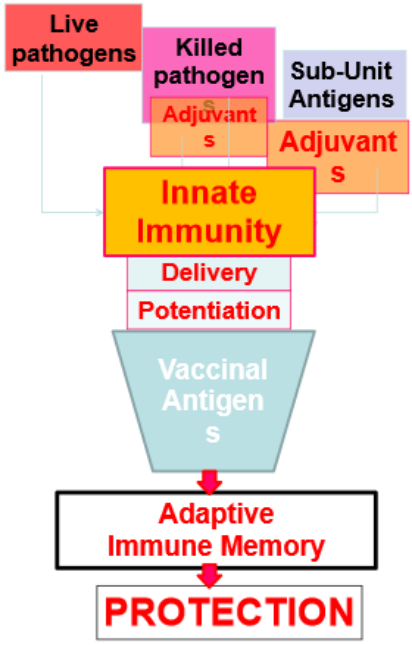
Sucres conjugués à des protéines : méningites à Haemophilus influenza, pneumocoque, HBV, HPV…

Pas d'activation forte de l'immunité innée par la protéine elle-même, mais nécessité de recréer une pseudo-particule virale pour pouvoir y arriver.

Balance bénéfices risques



Que faire des vaccins faits d'anatoxines ? Les adjuvants.



Farine de tapioca = 1e adjuvant (*franchement l'histoire des Ac de chevaux est assez wtf*) → utilisation d'autres produits pour faire de la floculation →naissances des adjuvants.

<u>Quel impact des adjuvants ?</u>

- Décuplation de la réponse initiale
- Donc décuplation de la réponse à distance qui est proportionnelle à la réponse initiale.
- Persistance de la présentation le plus lgtps possible

↑ adjuvants -> ↓ tolérance. Balance bénéfices-risques.

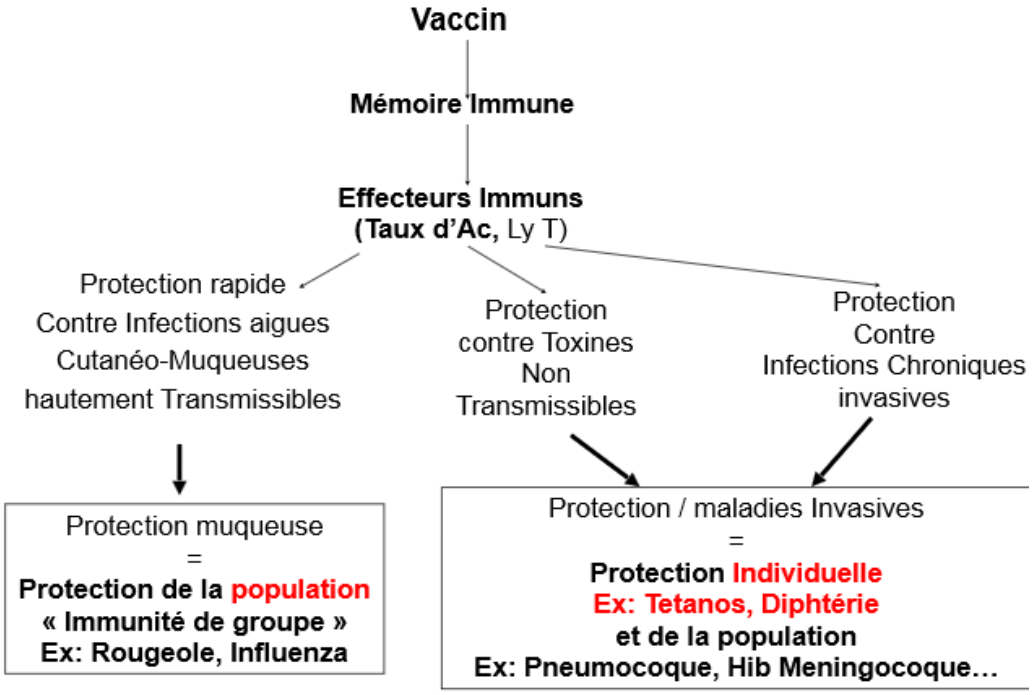
<u>Plusieurs types d'adjuvants</u>

- Liées à des substances à formes particulaires (sels minéraux *aluminium*, lipo ou virosomes, particules synthétiques polymériques *PLGA* , émulsions)
- Liés à des subst aux propriétés immuno-stimulatrices (ciblant des sensors connus du SI purifiés ou synthétiques *ligands des TLR, CpG*, extraits naturel purifiés *saponine*, substs naturelles *vitamines.* Activent correctement les TLR.

Provocation d'un afflux de SI au site d'infection qui est indispensable à la réponse immunitaire protectrice.

Mais l'aluminium dans les vaccins, un pb ? N'atteignent **jamais** les seuils neurotoxiques même lors d'injections répétées (prouvé).

Mécanismes protecteurs de la vaccination



Ex de vaccination altruiste : vaccination anti-Ebola en anneau autour des cas contaminés est EFFICACE.