

# Introduction à la vaccinologie clinique

Odile Launay  
Centre d'Investigation Clinique  
de vaccinologie Cochin-Pasteur  
Hôpital Cochin, Paris



DESC maladies infectieuses, 18 octobre 2007

# Plan

Généralités - Définitions

Historique

Bases immunologiques de la vaccination

Classification des vaccins

Applications vaccinales et surveillance

Perspectives

# Plan

Généralités - Définitions

Historique

Bases immunologiques de la vaccination

Classification des vaccins

Applications vaccinales et surveillance

Perspectives

# Définition du vaccin

Un vaccin est une **préparation antigénique** qui a pour but d'induire chez la personne ou l'animal qu'on vaccine, une réponse immunitaire spécifique d'un agent pathogène capable de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences

# Histoire naturelle des maladies infectieuses

= Chaîne épidémiologique (épidémiologie descriptive) de l'agent pathogène (« réservoir de virus ») au sujet réceptif.

⇒ Transmission directe ou indirecte

Prophylaxie :

- lutte contre le réservoir
- lutte contre la transmission
- protection du sujet réceptif

# Protection du sujet réceptif

## 1. Vaccins = antigènes

⇒ Réponse immunitaire spécifique

Immunisation active, différée et durable

## 2. Immunoglobulines = anticorps

⇒ Immunisation passive, immédiate et transitoire

# La vaccination : un des moyens les plus efficaces pour la prévention des maladies infectieuses

- protection de l'individu vacciné d'une maladie potentiellement sévère
- protection de l'entourage (vaccination 'altruiste') en diminuant la circulation de l'agent pathogène

# Vaccination: protection individuelle et protection collective

Pour les agents infectieux qui se transmettent d'individu à individu (majorité des vaccins), la vaccination d'une proportion suffisante de la population permet d'interrompre la circulation de l'agent infectieux et de protéger la collectivité (y compris les non-vaccinés)

protection indirecte = « **herd immunity** » ou immunité de groupe



# Vaccination et prévention des maladies infectieuses

Absence de contrôle



Contrôle de la maladie



Diminution maladie

Elimination

Eradication



En fonction de la couverture vaccinale et de l'agent pathogène. Eradication possible si vaccin efficace, homme seul réservoir

## Exemple: Impact de la vaccination pneumo conjuguée sur les infections invasives à pneumocoque

	Infection invasives sérotypes vaccinaux (cas/100 000)
<b>Enfants &lt; 2 ans</b>	
1999	65.1
2004	1.2
Change	-98%
<b>Sujets &gt; 65 ans</b>	
1999	12.3
2004	2.6
Change	-79%

# Plan

Généralités - Définitions

Historique

Bases immunologiques de la vaccination

Classification des vaccins

Applications vaccinales et surveillance

Perspectives

# Vaccins - Historique

- 1789: découverte du vaccin contre la variole
- **Edward JENNER**
  - observation :  
le virus de la vaccine protège contre la variole
  - démonstration expérimentale :  
l'administration de pulpe vaccinale à des enfants les protège contre une inoculation ultérieure de virus



# Fin du 19<sup>ème</sup> siècle



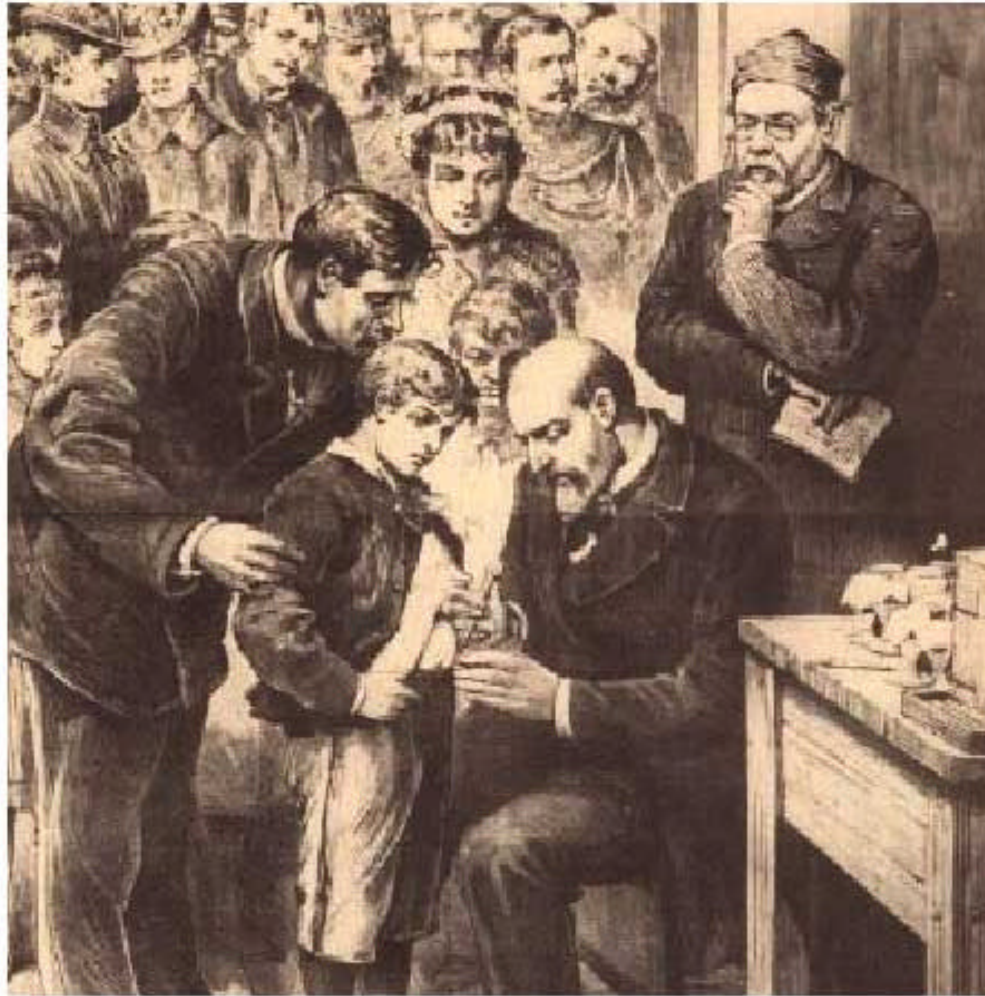
**Louis PASTEUR**  
établit scientifiquement  
le principe général de la  
vaccination

# Pasteur : principe général de la vaccination

- ◆ 1 dose de culture vieillie de *P. multocida* ne tue pas les poules
- ◆ l'administration ultérieure d'une dose de culture fraîche, mortelle chez des poules témoins, ne tue pas les poules ayant reçu préalablement la préparation

⇒ application de ce principe à la rage  
= 1<sup>ère</sup> vaccination anti-rabique humaine administrée  
avec succès à l'enfant Joseph MEISTER le 6 juillet 1885





# Vaccins bactériens « germes entiers »

- Vaccins inactivés (chaleur, formol, phénol) à base de cultures bactériennes:
  - Typhoïde
  - Peste
  - Choléra
  - Coqueluche

Grande réactogénicité et immunogénicité variable



# Gaston RAMON

## 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)

# 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 œuf embryonné) 1936

# Atténuation par passage sur cultures cellulaires

En 1948 : maîtrise des cultures cellulaires in vitro

Possibilité de cultiver les virus en dehors d'un hôte vivant

→ technique mise à profit pour la première fois par J. SALK pour préparer un vaccin (vaccin trivalent inactivé contre la poliomyélite : 1954)

Autres vaccins : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle

# 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

# Vaccinologie

Concept né dans le milieu des années 70

Charles  
MERIEUX



Jonas  
SALK

« Vaccinology » : première apparition du mot dans  
Science 1977 n° 195

# Vaccinologie

## Ojectifs

- ➡ Améliorer les vaccins disponibles
- ➡ Optimiser leur utilisation
- ➡ Développer de nouveaux vaccins
- ➡ Mettre au point des stratégies vaccinales adaptées à l'épidémiologie des maladies et de leur impact sur la santé et l'économie
- ➡ Prendre en charge les problèmes logistiques et les conditions locales de la mise en œuvre des vaccinations

# Plan

Généralités - Définitions

Historique

**Bases immunologiques de la vaccination**

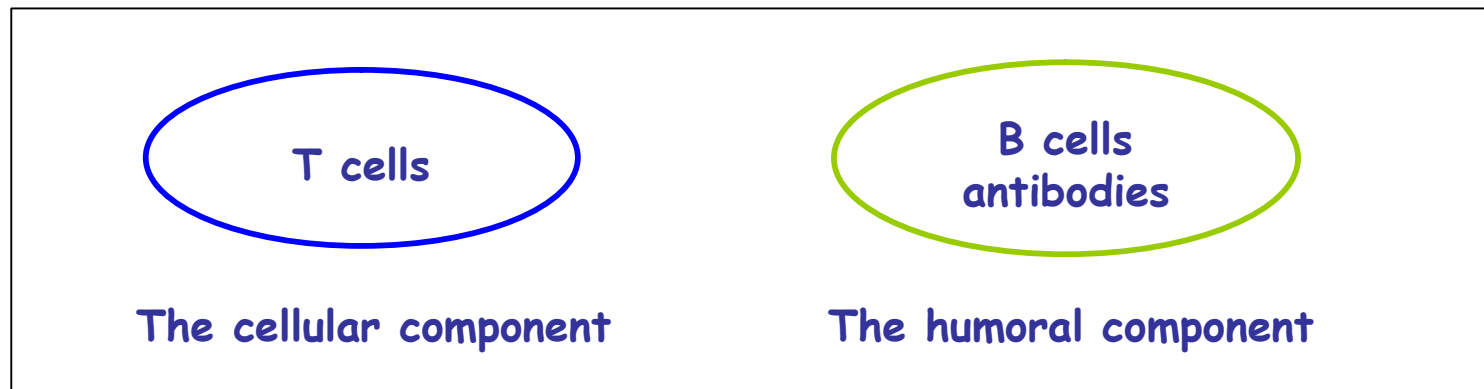
Classification des vaccins

Applications vaccinales et surveillance

Perspectives

# Rappels d'immunologie

- **Immunité innée** (innate): **non spécifique** (opsonisation, phagocytose ...)
- **Immunité spécifique**: deuxième ligne de réponse à un agresseur :
  - ↳ Développement d'une réponse T-dépendante associée à une composante moléculaire (anticorps synthétisés par les cellules B)
  - ↳ Reconnaissance d'une sous-fraction appelées antigènes (principalement des protéines mais aussi des polysaccharides ou des glycoprotéines)
  - ↳ Cette réponse est rapidement rappelée en cas de réinfection: cellules mémoires

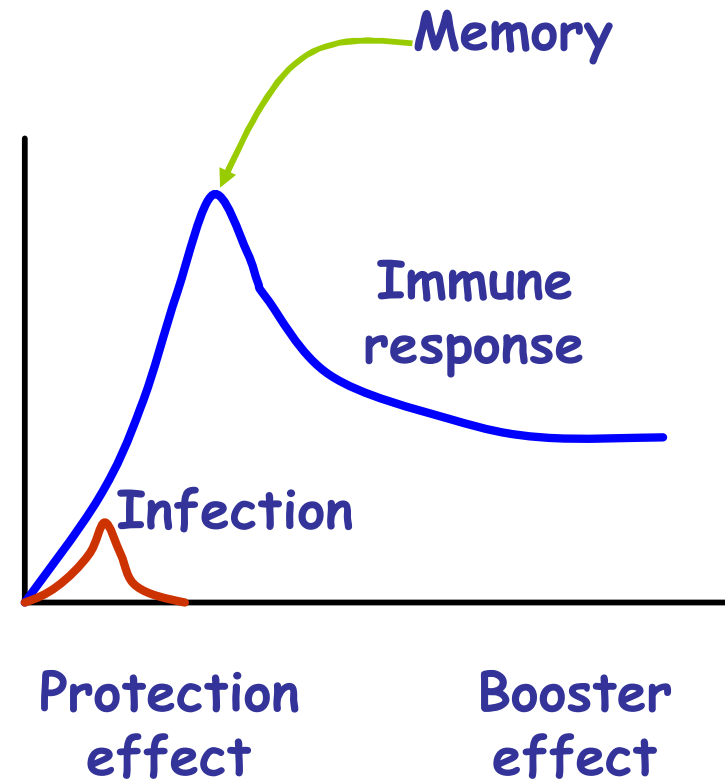
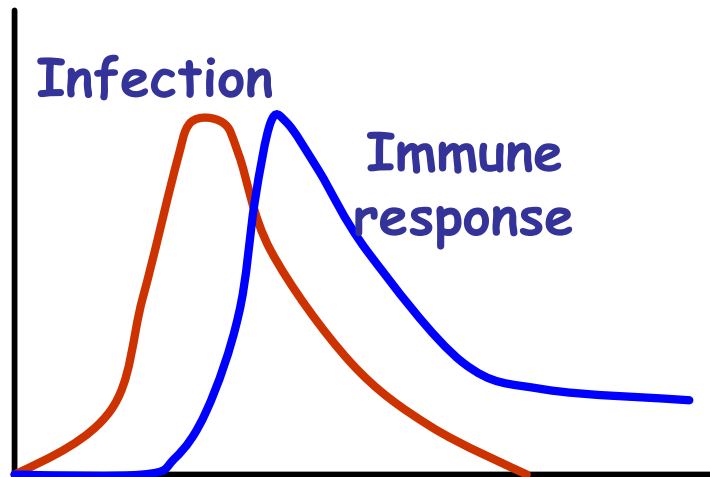




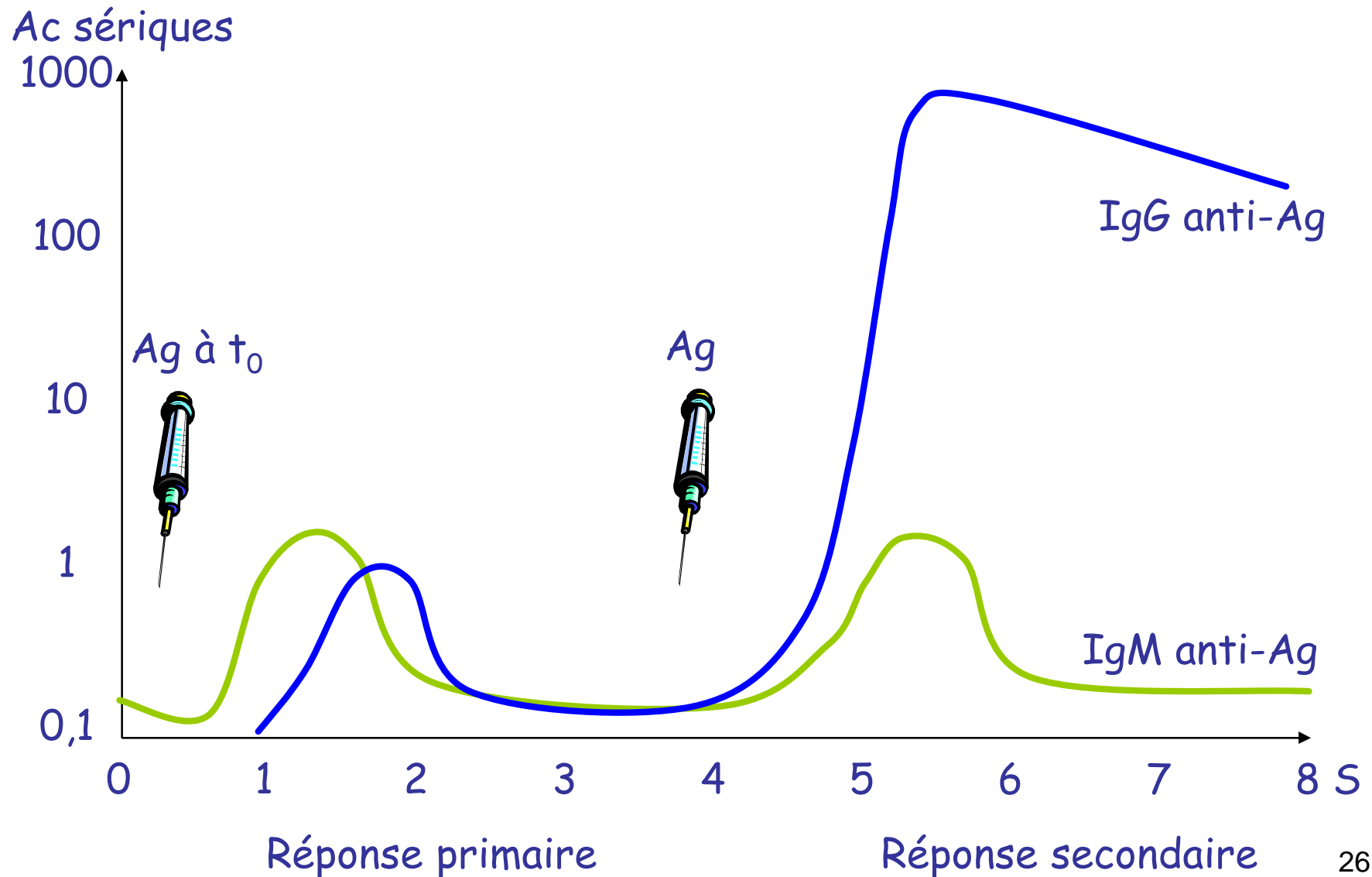
# Rappels d'immunologie

Avantage de la réponse spécifique  
Réponse primaire versus réponse secondaire

Infection chez le sujet non vacciné    Infection chez le sujet vacciné



# Cinétique de la réponse Ac primaire



# Réponse Immunitaire

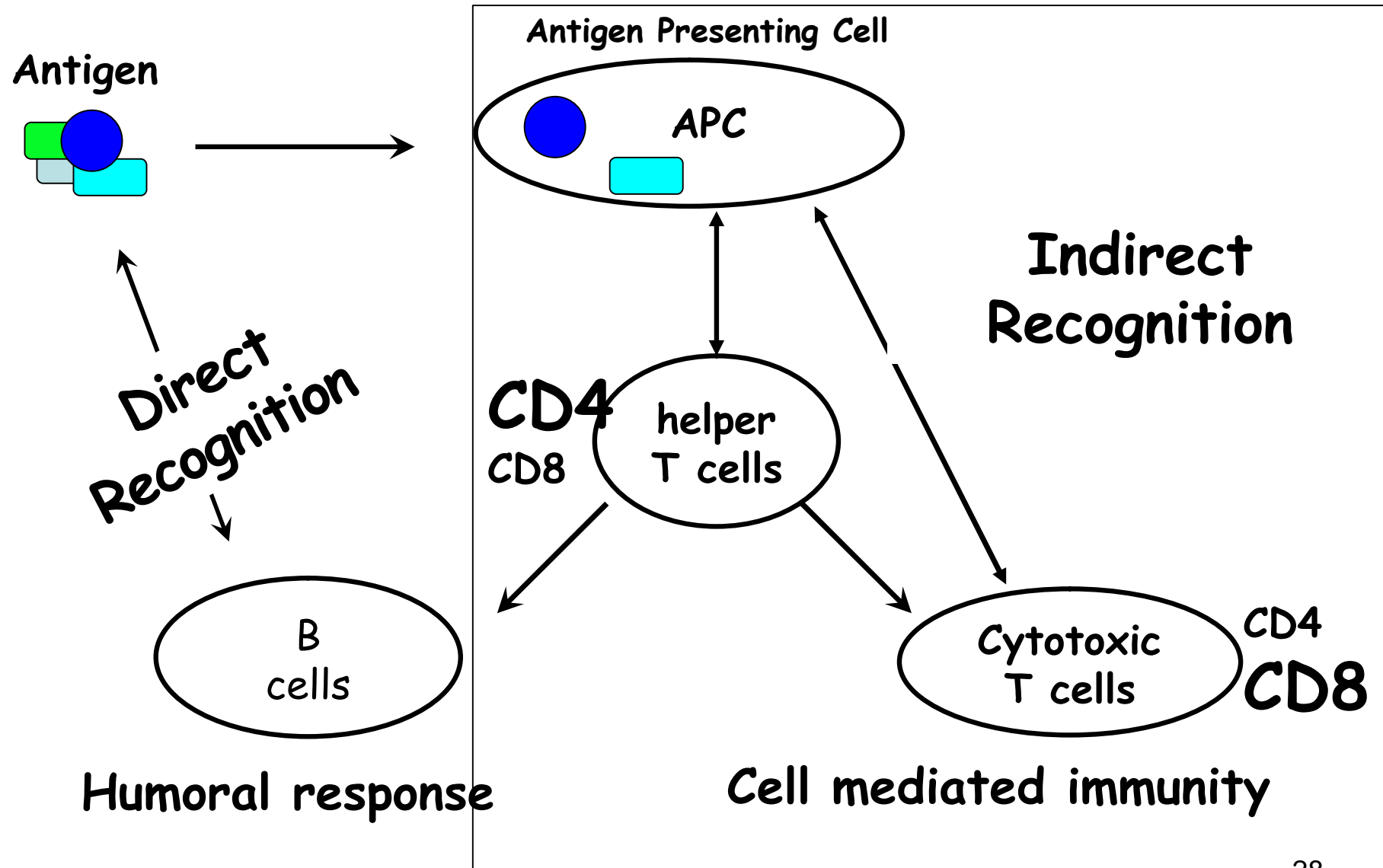
↳ Réponse à médiation humorale =  
anticorps sériques

Lymphocytes CD4 et B

↳ Réponse à médiation cellulaire

Lymphocytes CD4 et CD8 T  
cyto-toxiques

# Rappels d'immunologie



Réponse immune spécifique

# Immunologie

## Corrélat de protection ?

### ➤ Immunité humorale:

- Tetanos
- Diphtérie
- H. influenzae
- Grippe
- Rougeole
- Varicelle
- Dengue
- S. pneumoniae

### ➤ Immunité cellulaire :

- BCG
- VIH
- Herpes Simplex 1&2
- Zona
- Grippe du sujet âgé

# Plan

Généralités - Définitions

Historique

Bases immunologiques de la vaccination

**Classification des vaccins**

Applications vaccinales et surveillance

Perspectives

# Vaccins- Rappels (1)

## vaccins vivants (atténués)/inertes

vaccins vivants: agents vivants atténués



infection asymptomatique ou à peine apparente

- protection proche de celle qui succède à une infection naturelle
- rapidement obtenue (< 14 j après vaccination)  
et prolongée (dose unique souvent suffisante)

**MAIS** responsables dans certains cas maladie infectieuse vaccinale (réversion du virus vaccinal de la polio orale, BCGite, vaccine généralisée) notamment sur des terrains à risque (immunodépression, grossesse,...)

# Vaccins- Rappels (2)

## vaccins vivants (atténués)/inertes

**vaccins inertes:** dépourvus de tout pouvoir infectieux  
nécessitent + d'antigène, des injections répétées et souvent un adjuvant

1. vaccins inactivés complets ou entiers: bactéries ou virus inactivés/ procédés physiques ou chimiques (chaleur, formol, bêtapropionolactone)  
immunogènes mais effets indésirables fréquents (ex : vaccin coquelucheux à germe entier)
2. vaccins constitués de fractions antigéniques ou de sous-unités
  - toxines détoxifiées (anatoxines),
  - antigènes capsulaires (polysaccharides), ou membranaires (protéines)Les sous-unités immunogènes permettent d'induire une stimulation immunitaire plus ciblée et une meilleure tolérance

**Immunogénicité souvent moindre et de plus courte durée nécessitant une primo-vaccination comportant plusieurs doses puis des rappels réguliers.**



# Vaccins antiviraux disponibles en France

<b>Vaccins viraux inactivés (ou vaccin recombinant)</b>	Grippe Polio injectable Hépatite B Hépatite A Encéphalite japonaise ** Encéphalite à tiques ** Rage ** HPV
<b>Vaccins viraux vivants*</b>	Rougeole Oreillons Rubéole Rotavirus Varicelle Fièvre jaune ** Zona

\*contre-indiqués en cas d'immunodépression, \*\*centres agréés

# Vaccins antibactériens disponibles en France

<b>Vaccins bactériens inertes</b>	
<u>Vaccins complets</u>	(Coqueluche), Leptospirose, Choléra
<u>Vaccins fractionnés</u>	
Anatoxines	Tétanos, Diphtérie
Vaccins polysacchariques	Pneumocoque (23 valences), Thyphoïde Vi Méningo A-C, Méningo A-C-Y-W135
Autres	Coqueluche acellulaire Pneumocoque conjugué (7 valences) Haemophilus influenzae type b conjugué Méningo C conjugué
Vaccin bactérien vivant	BCG

# Plan

Généralités - Définitions

Historique

Bases immunologiques de la vaccination

Classification des vaccins

**Applications vaccinales et surveillance**

Perspectives

# Vaccination et prévention des maladies infectieuses

La vaccination représente le plus grand succès coût/efficacité de Santé Publique du 20ème siècle

- variole: éradication en 1977 (certification en 1980)
- rougeole et polio: élimination dans certaines régions
- diphtérie, tétanos et polio: réduction très importante de la morbidité et de la mortalité

Des millions de vie sauvées à la fois dans le Pays développées et les Pays en voie de développement:  
2 millions de décès évités chez l'enfant en 2003 +  
600 000 décès/VHB

# Vaccination et prévention des maladies infectieuses

## Cas déclarés aux Etats Unis

Maladies	Nombre max de cas	Années	Nb de cas déclarés en 1991
Tétanos	1 560	1923	46
Diphtérie	206 939	1921	2
Coqueluche	265 269	1934	2 575
Rougeole	894 134	1941	9 488
Rubéole	57 686	1969	1 372
Congénitale			
Paralysies Polio	21269	1952	0 (1)

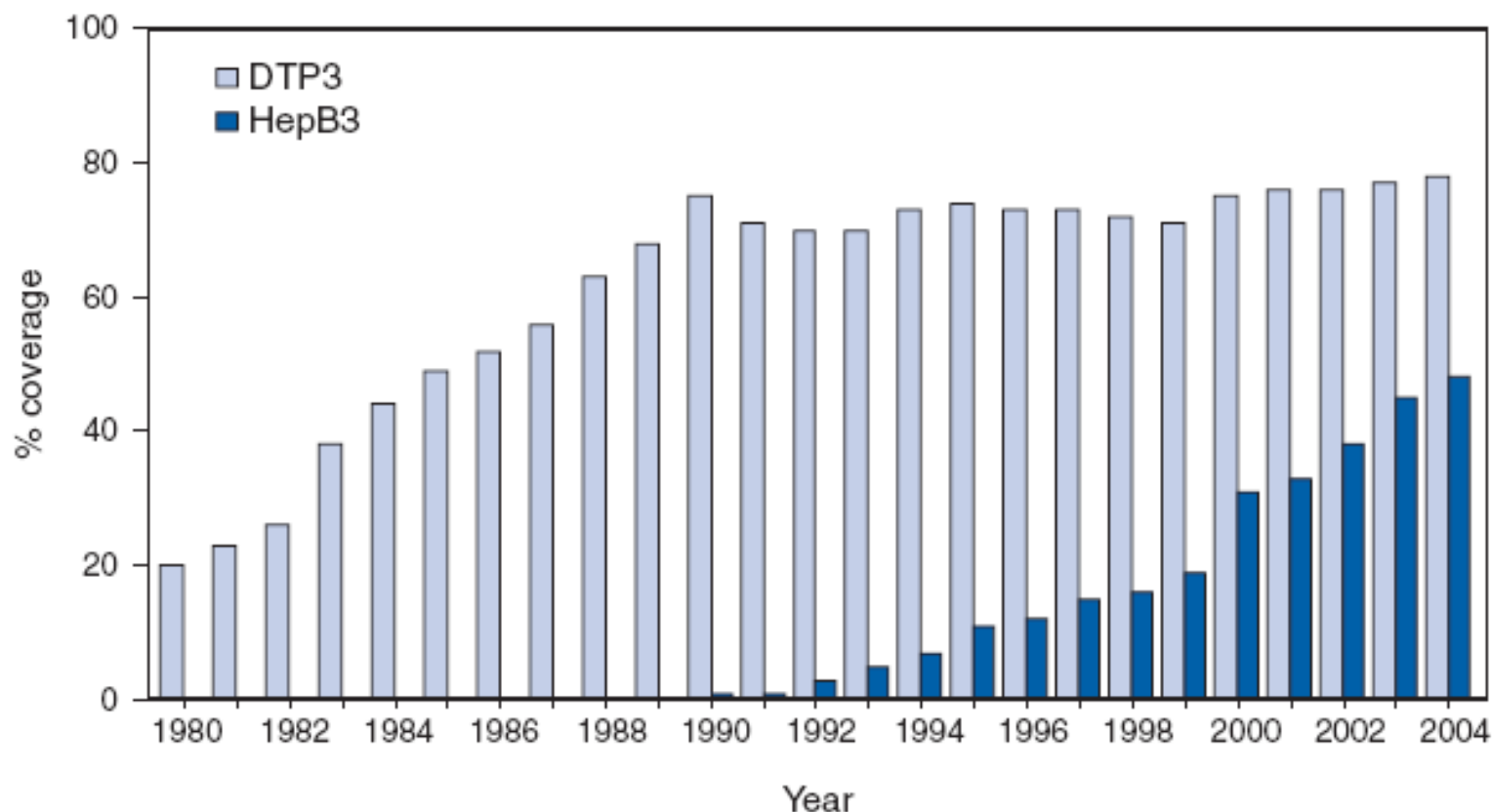
(1) 5 à 10 polios paralytiques post-vaccinales

# Vaccination et OMS

- 1974: Programme Elargi de Vaccination voté à l'OMS:  
Vaccination contre rougeole, diphtérie, tétanos, polio et coqueluche
- 1988: vaccination contre la fièvre jaune des enfants des pays à risque
- 1992: recommandation universelle de la vaccination contre le VHB chez l'enfant
- 1998: recommandation de la vaccination anti-Haemophilus b

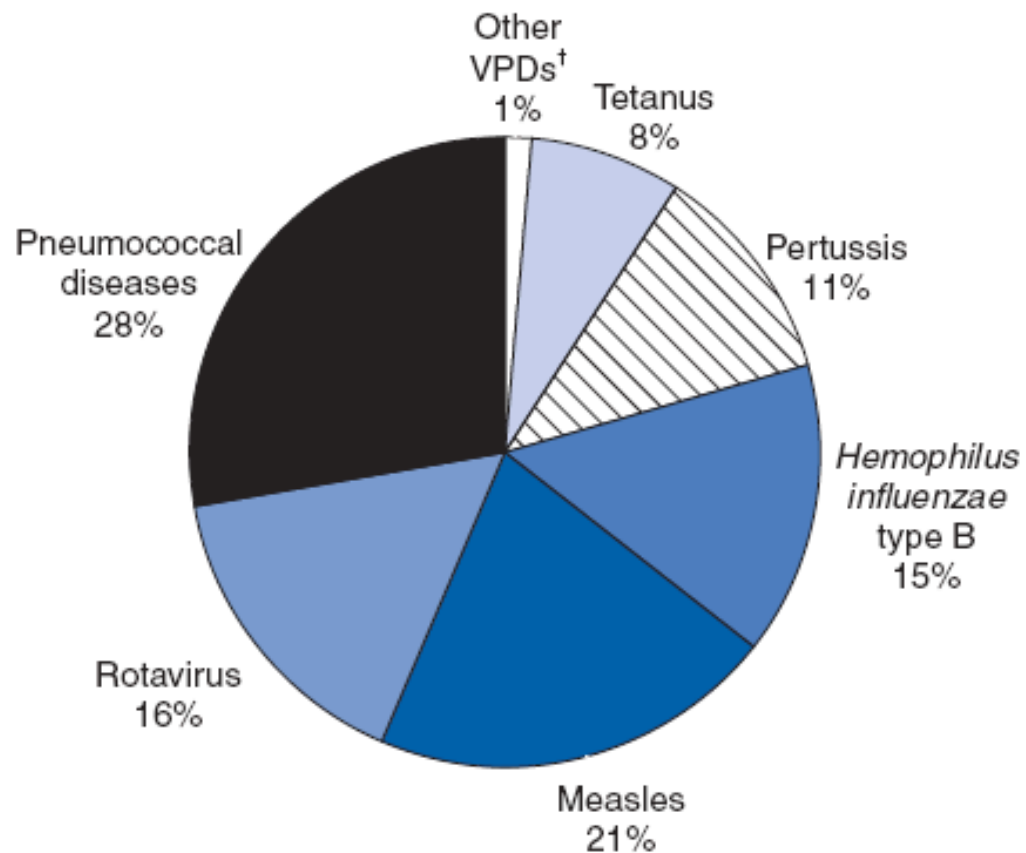
# Vaccination et OMS

Evolution de la couverture vaccinale chez l'enfant de 1-2 ans dans les pays membres de l'OMS (1980-2004)



# Vaccination et OMS

Décès par maladies pouvant être évitées par vaccination chez l'enfant < 5 ans (2002) : 2,5 millions sur 10,5 millions





# Global Immunization Vision and Strategy

En 2005: l'OMS et l'UNICEF créent le GIVS 2006-2015 dont l'objectif est d'améliorer l'accès à la vaccination

1. Augmenter le nombre de personnes protégées en augmentant la couverture vaccinale: au moins 4 visites de vaccination par enfant, extension des programmes de vaccination à tous les âges
2. Introduction de nouveaux vaccins et de nouvelles technologies
3. Intégrer la vaccination et la surveillance dans le contexte des systèmes de santé
4. Mettre en place des partenariats pour assurer et financer les vaccinations

# Politique vaccinale française

- Loi du 9 août 2004: « la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du Haut Conseil de la santé publique »
- Évolution des recommandations en fonction de:
  - l'évolution de l'épidémiologie des maladies
  - l'état des connaissances sur l'efficacité et la tolérance des vaccins
  - la mise sur le marché de nouveaux vaccins

# Recommandations vaccinales françaises: le calendrier vaccinal

Recommandations vaccinales « générales »

Recommandations pour des situations « particulières »

groupes soumis à des risques particuliers liés à:

- des situations cliniques physiologiques (grossesse, sujets âgés) ou pathologiques (allergiques, drépanocytaires, sujets infectés par le VIH...)
- des risques d'expositions professionnelles
- voyages

Le calendrier intègre les nouveaux vaccins et une actualisation des recommandations d'administration

Publication annuelle

# Plan

Généralités - Définitions

Historique

Bases immunologiques de la vaccination

Classification des vaccins

Applications vaccinales et surveillance

Perspectives

# Vaccins et génie génétique

- **Protéines recombinantes** produites par des « systèmes cellulaires » : levure, bactéries, cellules Vero ou CHO, cellules d'insectes..  
ex: AgHBs ou VLP HPV
- **Recombinaison ou réassortiment**
  - souches vaccinales chimères: Dengue-Fièvre jaune, West Nile-Fièvre jaune...
  - réassortiment: création de virus réassortants (rotavirus).
- **Atténuation bactérienne** par mutagénèse ou délétion dirigée (choléra oral, Salmonella, Shigella...)

# Approches vaccinales: perspectives

- **Vecteurs:** les vecteurs sont des « véhicules » non pathogènes pour l'homme dans lesquels sont insérer les gènes du pathogène
  - vecteur viraux: poxvirus (Modified Vaccine Ankara, canarypox), adenovirus,..
  - vecteurs bactériens: Salmonella, BCG.....
- **Vaccins peptidiques**
- **Plasmides ADN**

# Approches vaccinales: perspectives

- **Nouvelles voies d'administration**
  - intranasale (grippe), aérosol (rougeole, rubéole)
  - transcutanée
  - orale
  - rectale (MST)
- **Adjuvants de l'immunité**

# Nouvelle application des vaccins: la vaccination thérapeutique ou immunothérapie spécifique

- Maladies chroniques persistantes: infection par le VIH, hépatites B et C
- Maladies auto-immunes (LED, SEP), diabète, allergie, maladie d'Alzheimer
- Cancers



# Vaccination et cancer

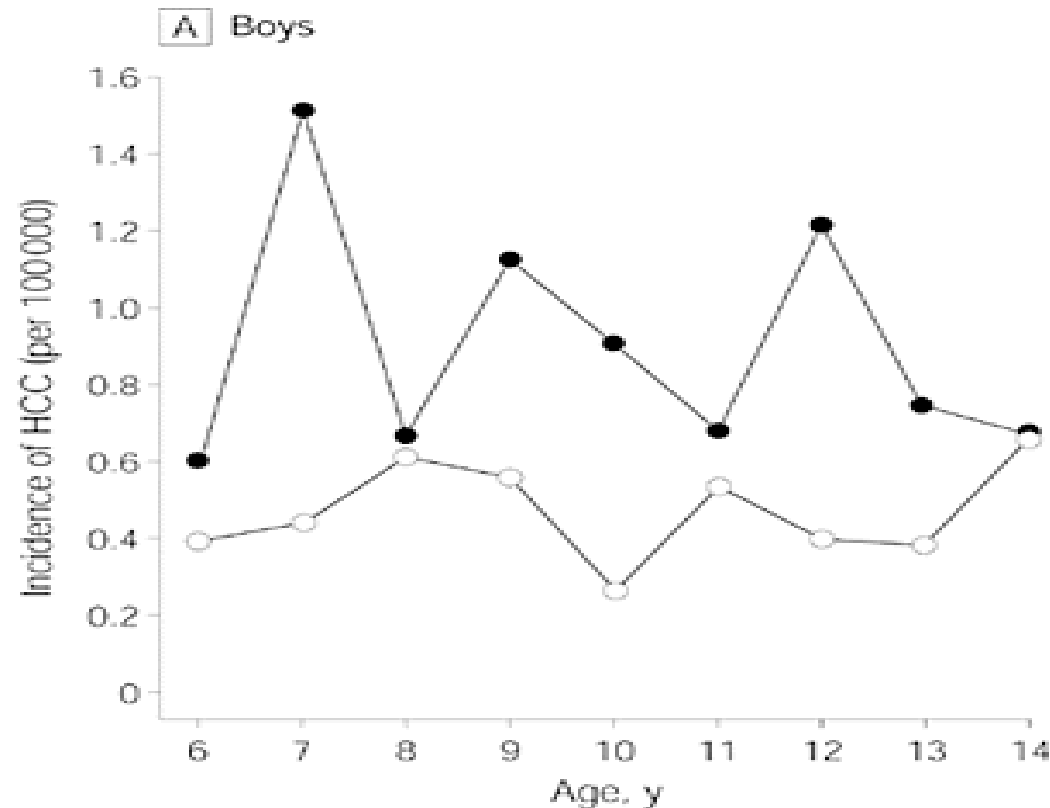
## 1- Vaccins préventifs contre virus cancérigènes

- Vaccin contre l'hépatite B
- Vaccin contre le papillomavirus
- autres vaccins en développement

## 2- Vaccins thérapeutiques contre les antigènes de tumeur

Principe: l'induction d'une réponse immunitaire contre les néo-antigènes tumoraux suffisamment différents des antigènes des cellules normales, devrait permettre de détruire les cellules cancéreuses

# Vaccin hépatite B et incidence de l'hépatocarcinome chez l'enfant



Chang, M.-H. et al. JAMA 2000;284:3040-3042.<sup>50</sup>

# Vaccins thérapeutiques et Cancers

## Objectif:

- Stimuler le système immunitaire du patient réfractaire au traitement classique afin d'activer spécifiquement ses défenses contre la tumeur et ses métastases
- Peuvent agir à différents stades:
  - limiter le développement tumoral
  - prévenir les récurrences
  - éliminer les cellules tumorales non tuées par les traitements conventionnels

# Vaccins thérapeutiques et Cancers

## Principe de la vaccination anti-tumorale:

- Identifier les antigènes tumoraux (sur)exprimés par les cellules tumorales (antigènes associés aux tumeurs) et par la vaccination renforcer la réponse immunitaire spécifique du patient
- 5 catégories d'antigènes associés au cancer qui sont des cibles potentielles pour le vaccin thérapeutique:
  - Ag d'activation: MAGE-1, MAGE-3, NY-ESO-1
  - Ag de différenciation: PSA, tyrosinase, Gp100, alphafoetoprotéine
  - Ag surexprimés: Her-2/neu, Muc-1
  - Ag codés par des gènes mutés: P53 mutée, TCR...
  - certains Ag viraux: EBV, HBV, HCV, HPV

# Conclusions

Les challenges en vaccinologie pour le 21e siècle sont:

## 1. scientifiques

- développement de nouveaux vaccins (VIH, paludisme, tuberculose)
- amélioration de la tolérance
- maintien de la réponse immunitaire
- vaccination des nouveau-nés et des sujets âgés

## 2. économiques et logistiques

- coût
- approvisionnement

Impliquent une collaboration étroite entre microbiologistes, immunologistes, épidémiologistes et décideurs en Santé Publique, chercheurs académiques et industriels