Immunologie 6

Mécanismes d'action des vaccins et rôle des adjuvants

Introduction
La vaccination est aujourd'hui un des éléments clés en SP.
Plus de 12 millions des décès au niveau mondial sont liés aux infections.

Actualité
Épidémie de coronavirus
Course au développement d'un nouveau vaccin : d'ici 20 mois on sera capable d'avoir un vaccin.
Vaccin génétiquement modifié : base d'un vecteur viral recombinant

Épidémie d'Ébola
Vecteur recombinant : on part du virus VSV et on le chimérise avec du matériel génétique provenant d'Ébola.

I. Les vaccins : de quoi sont-ils faits ?

Un vaccin peut être fait à partir d'un virus qui lui est proche : **vaccin vivant mais atténué** ou en utilisatant le micro-organisme inactivé : **vaccin entier inactivé**
Pendant tout le XXème siècle : développement de la vaccination
D'un pt de vue chronologique, à partir des années 70 : émergence de vaccins de nouveaux types où l'on utilise un composant, une sous-unité, et non plus le micro-organisme entier. Pourquoi ? Gagner en sécurité : constituant inerte utilisé comme source d'immunogène.
A cette période est née l'association des adjuvants au vaccin pour combler le manque d'immunogénicité.

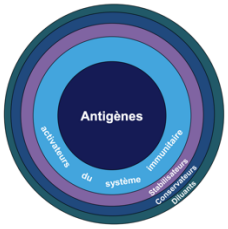
Adjuvant : substance ou un composant qui ajouté à l'antigène, augmente la réponse immunitaire
Mécanismes d'actions :
- Effet de dépôt
- Activation des PRR / TLR (agissent comme des signaux de dangers)
- Activation de l'inflammasome (activation du SI)
- Augmentation de la présentation antigénique

Jusqu'en 1997, un seul adjuvant autorisé en clinique humaine : les sels d'aluminium.
Aujourd'hui on en rencontre d'autres, notamment des émulsions huile-eau.

Tous les vaccins ne contiennent pas d'adjuvants : 13M de doses administrées par an sans adjuvants vs 10M avec adjuvants.
Les vaccins vivants atténués ne nécessitent pas d'adjuvants, tout comme les vaccins antigrippaux.

Avantages et méfiances :
- Très bonne tolérance
- Effets indésirables rares
- N'affecte pas le rapport bénéfice-risque des vaccins
- Aucun pays du monde / aucune autorité ne met en doute la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium

Vaccin : préparation antigénique immunogène et protectrice induisant une immunité durable avant contact avec le pathogène.



II. Quels sont les mécanismes immunologiques associés ?

La vaccination consiste à introduire chez un individu une protection antigénique dérivée ou similaire à l'agent infectieux, de manière à induire une réponse immunitaire spécifique capable de le protéger lors d'expositions ultérieures.
Correspond à une immunoprophylaxie active spécifique

Cela passe par une génération de mémoire immunitaire supportée par les lymphocytes mémoires (LTCD 4, CD8, et LB)
Suite à une stimulation antigénique, une réponse primaire se met en place (lente et peu efficace) au cours de laquelle se met en place une génération de cellules mémoires.

S'explique par des

- Modifications quantitatives (fréquence de cellules spécifiques à l'Ag augmentée)
- Modifications qualitatives (propriété et fonctions des cellules mémoires. Seuil d'activation plus faible, sensibilité plus accrue)
- Modifications topologiques (les cellules naïves et mémoires ne sont pas stockées au même endroit. Ces dernières re-circulent et résident dans les tissus.)

Capital mémoire
Existe une pression homéostatique qui s'exerce. Explique pourquoi certains vaccins sont capables de générer une immunité à vie alors que d'autres nécessitent des rappels régulièrement. Cela dépend du capital mémoire généré. Des stimulations antigéniques peuvent également favoriser le maintien des clones des cellules mémoires. (naturelle par le même Ag ou un Ag proche « cross-réaction », ou artificielle par des injections de rappel)

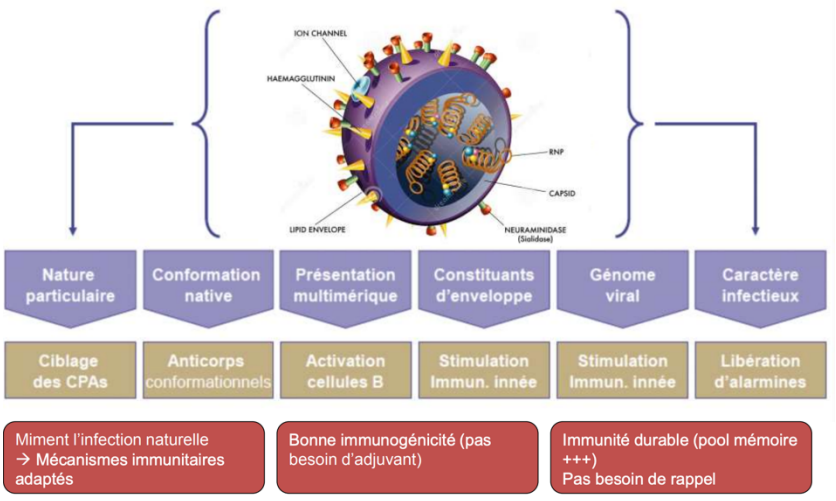
Corrélats de protection
La majorité des tests mesurent les anticorps. Le corrélat de protection repose donc sur la production d'Ac. Beaucoup de neutralisations apparaissent : on va donc être capable de déterminer le type d'Ac qui apparaît.
Lorsqu'on regarde les corrélats de protection dans le cadre des infections virales : on voit que les lymphocytes T sont particulièrement importants pour lutter contre ces infections. Or, cette production de LT dans les vaccins est peu présente (notamment pour les vaccins sous-unitaires).
Les vaccins utilisés provoquent une très bonne réponse anticorps mais une faible réponse T, Th1.

Limites des vaccins sous-unitaires
Réponse immunitaire incomplète (de fortes réponses immunitaires humorales mais faibles réponses immunitaires cellulaires). Ceci est expliqué par les voies de présentation de l'antigène, les réponses axées sur les Th2 et la voie d'administration de l'Ag.
Il est donc difficile de mettre au point de nouveaux vaccins contre les nouveaux micro-organismes pour lesquels l'immunité des LT est essentielle ou bien des vaccins contre le K.

III. Limites des vaccins historiques

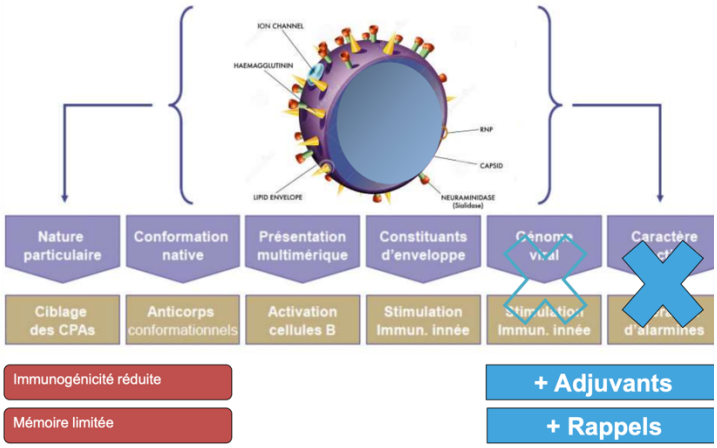
1. Mécanismes immunologiques des vaccins vivants atténués

Premier vaccin de type atténué : super-immunogène.



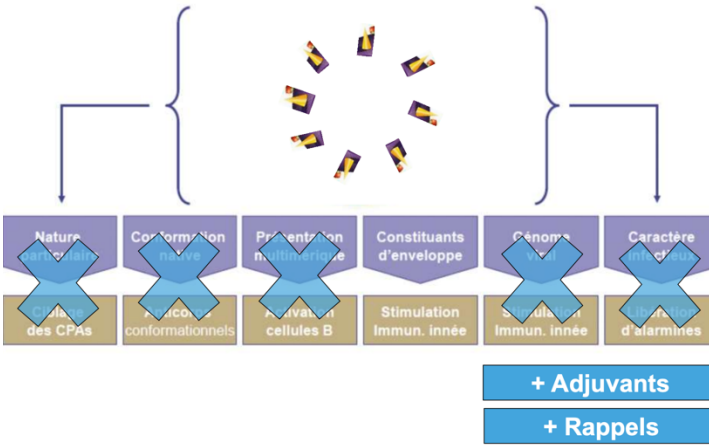
MAIS : non utilisables chez la personne immunodéprimée, la femme enceinte, les enfants, les personnes âgées.

2. Mécanismes immunologiques des vaccins inactivés



Mise en place de la stratégie d'adjuvants et de rappels

3. Mécanismes immunologies des vaccins sous-unitaires



Loin d'être optimaux mis à part pour leur sécurité
On perd la conformation native de l'antigène, la nature particulaire

IV. Nouvelles perspectives vaccinales

Enjeux :

- Renforcement de l'immunogénicité tout en conservant la plus haute sécurité possible
- Réponse CTL limitée : requiert la présentation antigénique sur le CMH-1. (Rôle de la cross-présentation)
- Stabilité antigénique : appréhender la variabilité génétique (nombreux génotypes de certaines souches, instabilité génétique). Cas du vaccin anti-grippal
- Voies d'administration

1. Augmenter l'immunogénicité

-> Proposer des formulations qui permettent de mimer le micro-organisme.
Exemple : formulation antigénique qui comporte deux Ag phares, un à la surface, sélectionné pour activer les LB, et un en interne qui a pour but de déclencher des réponses T.
On a tenté de reconstituer un virus artificiel : organisation qui y ressemble (taille, structure, organisation, ligands)

Cette stratégie a été largement exploitée dans de nouvelles stratégies vaccinales, comme celle des VLP « Virus-like particle »

Vaccin anti-papillomavirus

Assemblage de la protéine monomérique en capsomère : formation d'une VLP

VLP : complexe protéique de taille et de structure comparables aux particules virales mais dépourvue de génome viral (déficient pour la réplication)

Intérêts :

- Sécurité
- Poids moléculaire
- Présentation dans contexte naturel : bonne immunogénicité
- Cross-présentation / CMH1

On peut aussi utiliser ces VLP pour transporter des antigènes : on peut alors les considérer comme des adjuvants. On greffe sur ces VLP des antigènes. On parle de pseudo-particules hétérologues

Vaccin MOSQUIRIX commercialisé il y a deux ans, contre le paludisme

Fait d'une VLP chimérique

Réalisé à partir des Ag de surface de l'hépatite B, qui ont la capacité de reformer une particule. Formation d'une protéine de fusion entre les Ag HBs et l'Ag qui correspond à une partie de la protéine du P. falciparum.

Si on regarde les réponses vaccinales : on a une réponse contre les Ag du parasite mais également contre les Ag HBs : vaccin 2 en 1.

Le niveau de réponse est tout à fait comparable entre ce vaccin et le vaccin classique contre l'Hépatite B.

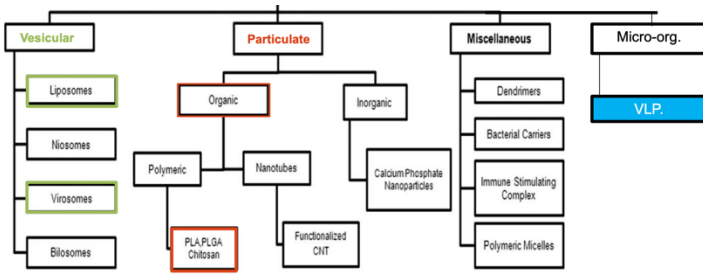
N'est pas encore tout à fait satisfaisant car ne présente que 34% d'efficacité contre le paludisme mais va tout de même être présenté dans des zones endémiques.

2. Renforcer les réponses T

On va pouvoir vectoriser l'Ag, utiliser des systèmes navettes, pour faire en sorte que l'Ag soit emmené dans la cellule, ou utiliser des vaccins génétiques. Si on utilise une séquence d'ADN ou d'ARN on aura une expression *in situ* de l'antigène et donc à coup sûr une bonne réponse T.

- Vectorisation des antigènes

On peut utiliser différents systèmes. (liposomes qui peuvent fusionner avec les membranes des cellules et déverser leur contenu. Aujourd'hui peu à peu abandonnés au profit des virosomes (renforcent les signaux de danger))



- Vaccins ADN

Découverts de façon fortuite dans les années 90.

En injectant un plasmide, il est pris en charge par le système d'expression de la cellule : expression de cette protéine qui est codé par le gène porté par ce plasmide.

De plus, protéine immunogène : déclenchement du système immunitaire face à cette protéine.

Application vaccinale :

Si on souhaite cibler un Ag donné d'un virus, on sélectionne la séquence génétique qui correspond à cet Ag, on la clone dans un plasmide d'expression qui sera ensuite injecté dans l'organisme. Il y aura alors expression de l'Ag et activation de cellules.

Les réponses immunitaires induites dépendent de

- La nature de l'Ag exprimé
- Le type de cellules transfecté

Vecteurs viraux recombinants
Le passage du plasmide dans la cellule reste une étape limitante. Il faut donc utiliser un vecteur viral
Modifications génétiques du virus utilisé comme un vecteur d'Ag : rendu non-réplicatif + expression des Ag vaccinaux
Vecteurs utilisés : VSV, adénovirus, poxvirus

Dans le cadre du développement des vaccins anti-VIH, une étude a donné des résultats positifs : étude RV144. A permis une efficacité de 33%.
Association entre l'ALVAC (souche de Canarypox) et d'Ag du VIH.

D'autres équipes explorent des vecteurs bactériens recombinants.

Stratégie de « Prime-boost » : association de vaccins : un vecteur viral + une protéine / un vecteur viral + un segment d'ADN / un segment d'ADN + une protéine
Renforce le déclenchement de la réponse immunitaire, sa qualité.

3. Voies d'administration

Aujourd'hui les vaccins sont administrés par voie parentérale

- Efficace pour induire une immunité systémique
- Capable d'assurer une protection en périphérie (transsudation des IgG)
- Peu efficace pour induire une immunité locale au niveau des muqueuses

Or, muqueuses = première porte d'entrée des pathogènes

Il faudrait donc adapter les voies d'administration pour stimuler une immunité locale.
Contraintes :

- Barrières physico-chimiques (pH, mucus, barrière épithéliale)
- Dégradation des Ag
- Environnement tolérogène

Peu de vaccins muqueux commercialisés : voie orale, voie intranasale -> vaccins vivants atténués
Nombreuses études précliniques et cliniques : transcutanée, intravaginale, intrarectale, sublinguale
Avantages/limites :

- Acceptation
- Formulation / Administration
- APC des tissus cibles
- Dissémination de l'Ag (passage dans le sang ou le SNC)

V. Conclusion

Ces vaccins sont efficaces si la couverture vaccinale est suffisante.
Taux de reproduction de base (R0) permet de déterminer le seuil d'immunité de groupe

En 2019, l'OMS a cerné l'hésitation envers les vaccinations comme l'une des 10 plus importantes menaces pour la santé dans le monde.

➔ Promouvoir la vaccination, rétablir un dialogue, rétablir la confiance, rappeler les enjeux de la vaccination.