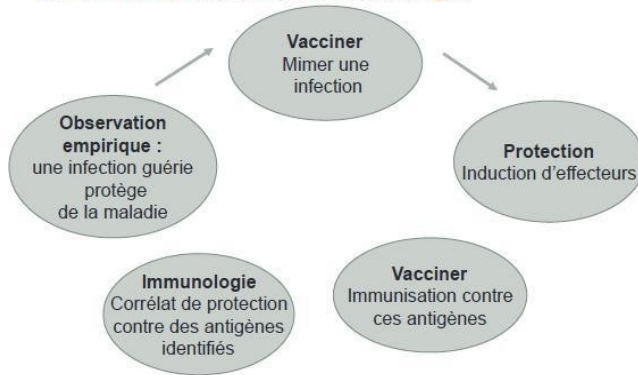


VACCINATION

Vaccin = substance préparée à partir d'un antigène, qui, inoculé à un individu, lui confère une immunité contre le germe (contre l'infection) correspondant
Pasteur a modifié le virus de la rage pour qu'il soit **immunogène mais non-pathogène**.

Approche initiale empirique de la vaccination à l'immunologie



Immunité active = immunisation :

Capacité de chaque individu à **produire ses propres AC**. Action décalée dans le temps et durée de l'action **prolongée**.

Immunité passive = prophylactique :

Passive = conférer à un individu = prophylactique → comment individu peut avoir des AC sans fabriquer.

→ IL acquiert des AC d'un autre individu. On voit cela dans deux concepts principalement.

→ **Grossesse** : transfert d'AC à travers le placenta protège BB

→ **Sérothérapie** : On perfuse les gens avec des AC polyvalents ou spécifiques.

→ L'individu aura des AC efficaces directement donc à action limitée.

On transfère aux gens :

IgG humaines polyvalentes : polyvalents, chez les gens qui n'en ont pas assez. Perfusion /3 semaines

IgG spécifiques d'une maladie : prévenir la transmission de l'Hépatite B :

→ Maman enceinte ayant Hépatite B prend M et bb sera vacciner

(= **Prophylaxie TMF**)

→ (**Prophylaxie AES**) accident d'exposition au sang, on peut vacciner

La personne à temps pour ne pas qu'elle attrape l'infection.

L'immunisation est donc une résistance accrue ou sensibilité diminuée à une infection.

Immunité innée :

Est immédiate (0-4 heures), survient dès que notre organisme est en contact avec n'importe quel Ag, **RI naturelle**.

Non spécifique, ∅ de mémoire immunitaire.

Corps étranger détecté et mep d'effecteur de l'immunité innée pour détruire l'AP.

Effecteurs : **Macrophages, ç dendritiques et prot de l'inflammation.**

Peut être facilitée par les AC.

Immunité adaptative :

Mep > 96h

Spécifique de l'agent immunisant, mémoire immunitaire

Ç effectrices : **Ly B (réponse humorale) & Ly T (réponse çaire)**. Et LB/T mémoire

La plupart des vaccins commencent à devenir efficaces 10 à 15 jours plus tard.

Mémoire immunitaire :

L'immunité adaptative est à l'origine de cette mémoire et intéresse pour la

Vaccination → la mémoire est partagée :

- Réponse **B** : LB mémoire quitte le ggl migre dans Mo, circule dans rate, ggl

- Réponse **T** : Les LT mémoires circulent entre MO et ggl

Ly sont dépendants et inter-dépendants, ont chacun leur mécanisme de mémoire

Réponse primaire :

Intérêt de la vaccination est de déclencher une réponse **1r** qui permettra lorsqu'il y aura rencontre de l'individu avec la pathogène d'avoir une réponse **2r assez importante pour le protéger**.

La réponse primaire survient lors de la **primo-infection** quand contact avec vaccin
D'abord une réponse importante des CD8 puis des Ac (d'abord **polytopiques (IgM) puis spé (IgG)**) On sait si a déjà rencontré l'AP selon taux d'IgM ou IgG

Réponse secondaire : mémoire ou anamnétique

Avec le vaccin, on va vouloir faire une réponse **1r** de qualité pour que notre organisme lorsqu'il rencontrera le virus puisse faire une réponse **secondaire**, car il aura la **mémoire de ce qu'il a fait la première fois** pour avoir une réponse **2r** puissante.

En gros il faudra juste réactiver les cellules mémoires, elle est **durable dans le temps**.

PRINCIPES DE LA VACCINATION

Vaccin = **préparation issue d'un AI dont le tmt permet son utilisation dans la formulation d'1 vaccin ayant pour but d'↑ l'immunité vs cet AP.**
 On vaccine une personne → sécrétion d'AC (rép Ir) → il y aura une sécrétion suffisante la prochaine fois pour battre l'AI
Immunogénicité d'un vaccin : capacité à induire une **réponse adaptative pouvoir protéger un individu.** On veut en fait faire une **primo-infection asymptomatique.**

Notion d'Ag/ Immogène :

- Molécule ext à l'organisme capable d'**induire une RI** adaptée.
 Notion d'Ag concerne : **μ-org** (β, virus), **ç étrangères** (transfusion, greffe), **substance étrangère** (venin)
 Vaccin contient généralement **plusieurs Ag sous forme purifiée.**
 → réponse= innée puis adaptative.
 Vaccin souvent fait à partir de **protéines et polysaccharides.**
 Il existe :
- **Mutants stables empiriques** : Vaccin vivants atténués. Virus qui fait infection puis perd sa capacité pathogène mais reste immunogène
 - **Germes entier inactivés** : au niveau physico-chimique
 - **Fgts de pathogènes**
 - **Polyosides conjugués**
 - **Anatoxines** (toxines modifiées)
 - **Fgts acellulaires ou sous-unitaires** (bouts de prot)
 - **Génie génétique** : on fait une déplétion contre ce qui rend pathogène

La réponse adaptatives, les LB :

Les ç dendritiques qui présentent en surface les Ag vont activer les **LyB naïfs**
 → Vont maturer + **Exprimer des RC.**

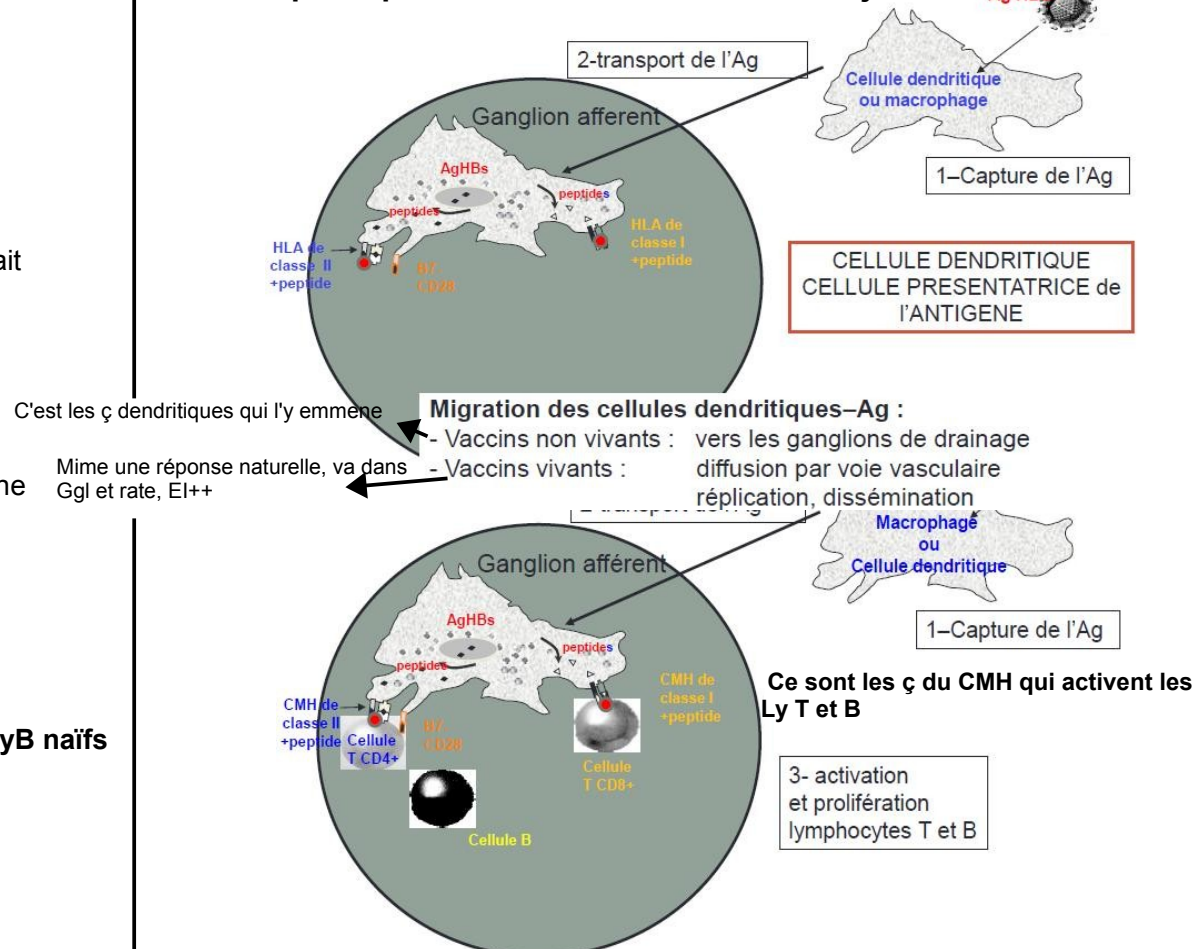
Certains LB vont rentrer en prolifération, maturation, migration, ≠° en **plasmocytes** et sécréter des AC

D'autres LyB vont se ≠er en LyB mémoire.

La principale réponse des vaccins sont les AC
 → **Réaction immunitaire AC !**

AC ø toujours suffisants pour être protecteurs car il y a les **AC neutralisant** (qui aident à détruire) et **d'autres.**

Ce qui se passe dans la cellule suite à l'injection : Ag HBs



La ç **présentatrice d'Ag va activer Ly T CD8** qui quand ils sont matures peuvent **directement détruire les ç infectées + sécréter des prot inflammatoires** → ce sont de **Ly Cytotoxiques** car détruisent les ç.

CPA → active **LyB ou LyT4** (svt helpers pour activer les LyB)
 Un fois activés, LyB vont se ≠ en Plasmocytes → vont circuler et retourner dans MO pour faire des AC.

Maturation , ≠°, migration prend 10 à 21j.

Immunité vaccinale = induite par les vaccins

AC → réponse humorale

Mode d'actions :

- **Neutralisant les toxines et corps étrangers**
- **Inhibent la réplication virale ou β**
- **Aident à opsonisation et phagocytose**
- **Aident à activer le complément et permettent une destruction Directe du corps étranger**

- Les AC jouent un rôle en extraç, ne pénètrent pas le ç infectées.
- Les \neq AC peuvent :
 - fixer **virus et β , les empêchant de répliquer**
 - **Fixer β qui vont s'agglomérer → ne se reproduisent plus**
 - **Faire précipiter certaines parties d'Ag**
 - S'associer au complément pour lyser les **parois β**

La réponse T :

- même chose
- Quand on vaccine en général, on arrive avec les vaccins à produire des AC neutralisants.
- Les vaccins vivants et inactivés **sont plus proches de ce qui se passe au niveau de l'infection, plus efficaces (temps et efficacité) et en terme de réponse vaccinale car produisent une réponse cellulaire en plus de la réponse humorale.**

- Les AC ont généralement des RC sur macrophages pour être phagocytés.
- **2 réponse çaires : TCD8+ (directement effectrice) et TCD4+**

→ **Réponse TCD8+ cytotoxiques (cellulaire)**

Élimination des germes intraç → destruction de ç infectées :

- **Directement** : système perforine/ Granzyme
- **Indirectement** via les cytokines

→ **Réponse TCD4+ auxiliaire** plutôt helper pour CD8, n'induit \emptyset de destruction direct

- **Coopération cellulaire** : soutien à activation et maturation des ç mémoire, TCD8+, Activent macophages
- **Production de cytokines**

Mécanismes de réactivation des LyB mémoires :

- On tente de réactiver les LyB mémoires pour qu'il deviennent plasmocytes.
- **Spécifiques de l'Ag réactivés soit par Vaccin soit par infection, ou un Ag mimant le pathogène.**
- Au moment où ces LyB mémoires vont rencontrer leur Ag, ils vont proliférer maturer migrer et se \neq en plasmocytes et sécréter des AC.

Influence du délai d'immunisation dans la réactivation de la réponse mémoire :

- En gros : vaccination c'est qu'une fois qu'on a déclenché une RI de l'organisme, on va déclencher une RI avec mémoire.
- Il faut **exposer l'individu suffisamment à l'Ag afin de développer une mémoire importante.**
- Si on réinjecte de manière courte on redéclenche une réponse primaire afin de créer des LyB de bonne qualité.
- Souvent il faut faire plusieurs de dose de primo-vaccination pour stimuler la réponse immunitaire.
- Souvent les premiers rappels **permettent d'avoir une réponse Ir suffisante puis on fera des boost plus tard.**
- Certains vaccins immunisent à vie, d'autres doivent être refaits de façon fréquente.
- HB : 2,3 ou 4 doses à un mois d'intervalles puis un boost 4 à 6 mois plus tard.

Facteurs influençant la réponse vaccinale :

<u>Au niveau de la rép immunitaire</u>	<u>Au niveau de la RI :</u>	<u>Facteurs liés au sujet à vacciner :</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Dose d'Ag (+ Ag, + RI importante) - Répertoire B & T qu'on a déjà (- efficace chez nvx né) - Ç dendritiques <ul style="list-style-type: none"> → Nb et état d'activation des ç dendritiques car si peu de ç dendritiques, Ag stimule peu CPA, RI faible → Immunité innée adjuvants : vaccin vivant mime infection suffisant pour bonne couv vaccinale, alors que vaccin sous-unitaire peut ne ø suffire. - Magnitude de la réponse immunitaire Ir : + réponse Ir importante + nb de mémoire et plasmocytes dont on aura besoin après sera important → plusieurs inj - DDV des plasmocytes 	<ul style="list-style-type: none"> - Type de vaccin : <ul style="list-style-type: none"> → <u>Vivant/ atténué</u> : meilleure efficacité, persistance de l'Ag dans organisme. → <u>Polysaccharidique</u> : mémoire limités et plasmocytes de courte ddv → rappels réguliers - Dose et voie d'administration : Nb d'injection et espacement des doses, choix faits selon comment on répond aux vaccinations. Ex avec ROR on fait une 2è injection rattrapage. - Condition de stockage : garder au froid - Immunogénicité des vaccins : <ul style="list-style-type: none"> → <u>Vaccin vivants atténué</u> : Bonne immunogénicité car induction d'une RI complète due à simulation d'une infection naturelle → <u>Vaccins inactivés</u> : Immunité limitée dans le temps car situation artificielle, need rappels + adjuvants 	<ul style="list-style-type: none"> - L'âge : <ul style="list-style-type: none"> → <u>nvx nés</u>: SI immature, besoin de plus d'injections, Peut avoir besoins de 3 inj pour nn et 2 pour ado ; nn ne répondent pas à tous les vaccins. → <u>P. âgées avec SI déficient</u> : répondent moins - Immunodéficience : <ul style="list-style-type: none"> → Réponses diminuées et moins longues → contre-indication aux vaccins vivants atténués - Facteurs génétiques : (certains répondent mieux/ ø) - État nutritionnel - Grossesse : vaccins vivants souvent contre-indiqués - m Chroniques : peuvent modifier réponse vaccinale

Réponse AC chez le nourrisson :

Le nourrisson ne répond pas bien à la vaccination :

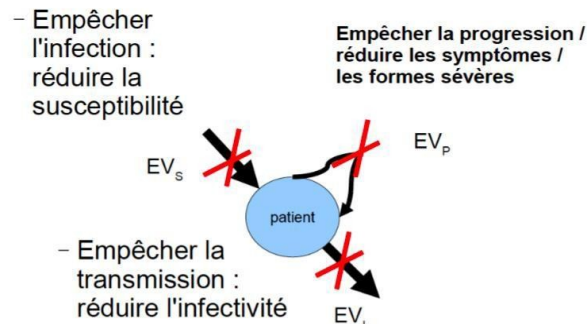
- **ç dendritiques immatures**
- **AC maternels gênent réponse AC de novo** (AC maternels pdt 6 mois)
- **ç B ne répondent ø contre polysaccharides avt 2 ans** : Ø de réponse aux Ag thymo-indépendant

Plus on commence tôt plus il faut de doses :

2 mois : **4 doses**, 12-14 mois : **2 doses**, >2 ans : **1 dose**

- plutôt un concept de santé publique
- Quand une proportion importante d'individus Dans une pop° est vaccinée.
 - ↓ transmission de m, protège les nn-vaccinés
- Pop° non-vaccinée = **naïve**
- Dans les objectifs, il y a la vaccination individu-Elle et de groupe.
- Dans une pop° largement vaccinée, la contagion est empêchée.
- Ex : **Vaccination vs pneumocoque** : on l'a **Faite chez les enfants <5 ans et prévalence a ↓ de façon drastique.**

Efficacité vaccinale :



Immunité collectivité ou « herd immunity » :

- adjuvants est une **substance immunostimulante Capable d'améliorer l'intensité, durée, maturation de la RI.**
- Ils sont **indispensables** our un certains nombre de **Vaccins.** (inactivés et sous-unitaires surtout)
- **Adjuvant assurent l'efficacité et tolérance en +**
- Ag + djuvant = RI satisfaisante. Si on enlève l'adjuvant il faudra 100 à 1000 x plus d'Ag.
- **L'adjuvant → améliorer la tolérance des vaccins, en ↓ la quantité d'Ag et en ↑ l'immunogénicité**
- ≠ modes d'actions : *Effet dépôt* (contient Ag qui se relargue dcmt, stimu lente), *Induction d'un evnt pro-in Flammatoire* (attire CPA, stimu locale)

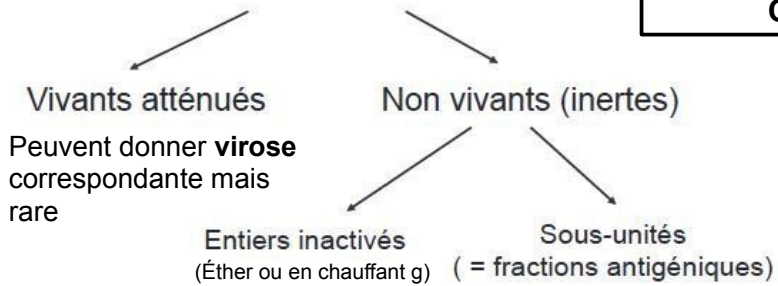
Réponse AC du sujet âgé :

Sénescence du SI :

- **Chez la p. âgée, capacité opsonisantes ↓**
- **Caractéristiques fonctionnelles des AC sont aussi importantes que leur quantité** : souvent en quantité suffisante mais plus assez efficaces.

- ↑ intensité réponse adaptative en ↓ dose Ag ; générer une immunité çaire → *approcher RI naturel*
- **Sels d'alu** : les + utilisables mais efficaces seulement pour **réponse humorale et ø biodégradables**, toxicité neuro, myofascite à macrophage.
 - ajd pas de remise en cause sur vaccin alu.
 - nvx adjuvants : MF59 (squalène) et ASO4 ...

CLASSIFICATION ANTIGÉNIQUE



Vaccins vivants atténués :

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,...) ³²

Soit atténuation physique soit atténuation sur culture.

Poliomyélite : vaccin vivant dans pays sous dvp mais ∅ en Fr
BCG et **Varicelle**

Vaccins non-vivants = inertes

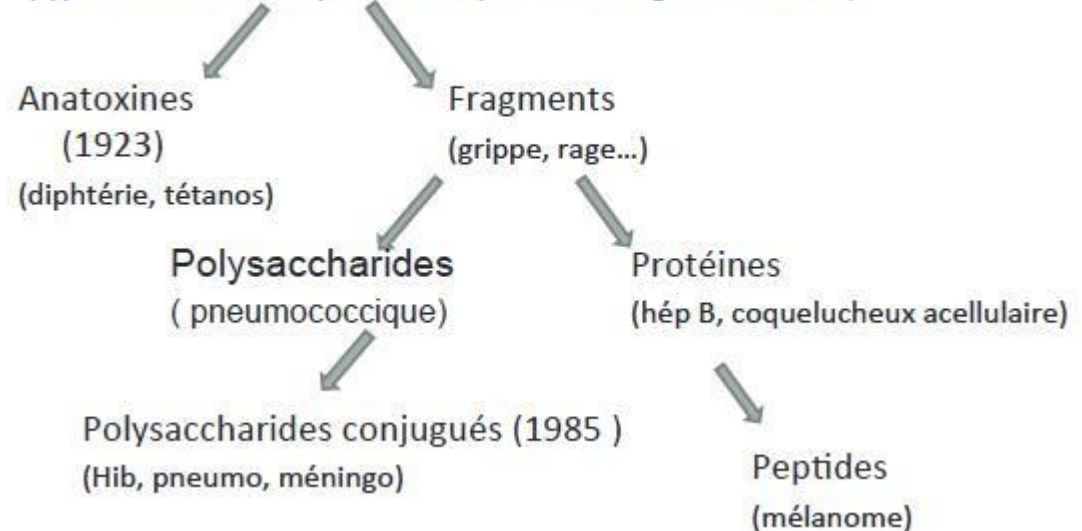
vaccins inertes: dépourvus de tout pouvoir infectieux
nécessitent + d'antigène, des injections répétées et souvent un adjuvant

- 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 réguliers₃₃

Organismes entiers tués

(typhoïde, choléra, hépatite A, coquelucheux à germes entiers)



Vaccins et voies d'administration

Modes d'administration :

→ **Vaccins vivants atténués :**

- Injectable : IM, SC, IDR (BCG)
- Buvable (rotavirus)
- Intranasal (grippe)

→ **Vaccins inactivés :**

- Injectable : IM ou SC si IM contre indiqué

Sites d'injection :

→ **Deltoïde**

→ **Cuisse chez enfants jusqu'à 2 ans.**

Chez les enfants on ne fait pas plus de 2 injections

Perspectives vaccinales :

Nouvelles voies d'administration :

→ Intranasale, aérosol, orale, rectale pour faire moins de piqûres

→ **IgA**

Les adjuvants de l'immunité sont en cours de dev

Les vaccins ADN ou géniques : modifications de μ org avec génie g

→ combiner de l'ADN du patho avec un vecteur non patho

Vaccination thérapeutique aussi (≠ prophylactique)

→ Vacciner des gens déjà infectés.

Vaccination préventive avec VIH mais en en est loin

Vaccin contre VIH chez personnes infectées.

• Maladies auto-immunes (SEP, LEAD), diabète

→ Ag qui ne sont pas d'origine microbiologique

→ stimulation du système immunitaire pour que le SI contrôle mieux soit l'infection, soit la maladie.

Contrôle de la fertilité

→ Ac anti-gamètes ou anti betaHCG

Désensibilisation des maladies allergiques

Vaccination anti-tumorales

→ Ac anti-Ag tumoraux

- Ag d'activation MAGE
- Ag de différenciation (PSA, tyrosinase, α -foeto-protéine),
- Ag surexprimés (Her-2/neu)