rmr170271_R1
Maquette rouge
Revue générale

Histoire et principes de la vaccination

History and principles of vaccination

E Canoui¹, O. Launay^{1, 2}

¹ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité : AP-HP, Hôpital Cochin, CIC Cochin Pasteur, 75014 Paris, France

² Inserm, CIC 1417, F-CRIN, I –REIVAC, 75014 Paris, France

Titre court :
Principes de la vaccination

Auteur-correspondant :
Dr E CANOUI
CIC Cochin Pasteur, Bâtiment Lavoisier, Groupe Hospitalier Cochin – Broca-Hôtel-Dieu, 27
rue du Faubourg St Jacques, 75679 Paris Cedex 14
Tel: +33 1 58 41 28 58, Fax: +33 1 58 41 29 10, E-mail: etienne.canoui@aphp.fr

Reçu le : 23.10.17
Accepté le : 14.02.18

Déclaration de liens d'intérêts :
EC : aucun
OL : Au cours des 5 dernières années, OL a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, participation à des groupes d'experts et a des travaux de recherche. Au cours des 5 dernières années, OL a été investigateur ou expérimentateur principal, coordonnateur ou responsable scientifique d'un essai clinique dont le promoteur était une organisation concernée par le thème de l'article.

Résumé

Introduction : La vaccination constitue une avancée majeure dans la prévention des maladies infectieuses. Le principe des vaccins est d'induire une protection contre un agent pathogène donné en éduquant le système immunitaire humain. Le vaccin permet de réduire le risque de complications et la mortalité en cas d'exposition ultérieure à l'agent infectieux.

État des connaissances : Dans cette revue, nous rappelons l'histoire de la vaccination ainsi que les principes immunologiques de base qui sous-tendent la composition des vaccins et la réponse vaccinale. Ainsi, les vaccins permettent au système immunitaire de produire une mémoire immunologique reposant sur les lymphocytes T et B mémoires afin de produire une réponse rapide et efficace lors de l'exposition à l'agent pathogène ciblé.

Perspectives : L'amélioration des vaccins déjà existants et la découverte de nouveaux vaccins passent par la compréhension fine des déterminants immunologiques de la vaccination. Les défis restent grands, notamment en termes d'agents pathogènes- cibles, de futurs candidat-vaccins mais aussi d'acceptation de la vaccination.

Conclusion : La compréhension des principes de la vaccination permet ainsi de poursuivre le développement des vaccins et la lutte contre les maladies infectieuses.

Mots-clés : vaccin, principes, immunologie, réponse vaccinale

History and principles of vaccination

Abstract

Introduction: Vaccination constitutes a major advance in the prevention of infectious diseases. The principle of vaccination is to induce protection against a pathogen by mimicking its natural interaction with the human immune system. The vaccine reduces the risk of complications and mortality following subsequent exposure to an infectious agent.

State of the art: In this review we recall the history of vaccination as well as the basic immunological principles underlying the composition of vaccines and the response to vaccination. In this way, vaccines induce the immune system to produce an immunological memory based on T and B lymphocytes in order to produce a rapid and effective response to exposure to the targeted pathogen.

Outlook: The improvement of existing vaccines and the discovery of new vaccines requires an understanding of the immunological principles of vaccination. Great challenges remain, particularly in terms of target pathogens for future vaccine candidates and also the acceptance of vaccination.

Conclusion: Understanding the principles of vaccination allows development of vaccines and the control of infectious diseases.

Key-words: vaccine, principles, immunology, vaccine response.

Introduction

La vaccination est une des découvertes les plus importantes de la médecine. Il est admis qu'en dehors de l'eau potable, rien n'a eu un effet aussi important sur la réduction de la mortalité et sur la croissance démographique [1]. Des premières immunisations volontaires il y a plusieurs siècles, à Jenner et Pasteur qui ont fait naître la vaccination et les vaccins jusqu'à nos jours, avec le développement de plusieurs vaccins, les principes de la vaccination ont été développés. Ainsi, plus d'une dizaine de maladies infectieuses majeures ont été contrôlées dans la plus grande partie du monde. Mais seule la variole est à ce jour éradiquée grâce aux campagnes mondiales de vaccination de l'organisation mondiale de la santé (OMS) [1,2]. D'autres maladies infectieuses ont reculé, sont éliminées dans certaines régions du monde et pourraient être éradiquées dans les prochaines années. Cependant, il persiste de nombreux défis posés par la complexité de certaines maladies infectieuses telles que la tuberculose, le paludisme ou l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ainsi que par l'émergence ou la réémergence de nouveaux agents infectieux. Le principe de la vaccination est d'induire une protection durable et efficace vis-à-vis d'un agent pathogène (bactérie ou virus principalement) responsable d'une maladie infectieuse et cela, sans provoquer de symptômes cliniques ou d'effets secondaires [3]. Ainsi, les vaccins sont des préparations antigéniques permettant d'induire chez un individu une réponse immunitaire active, capable d'éviter la survenue de la maladie ou d'en atténuer les manifestations cliniques [1,2]. Cette protection individuelle, basée sur la capacité du système immunitaire à reconnaître, mémoriser et optimiser la réponse immune, spécifique à un antigène lors d'une seconde rencontre avec ce dernier, permet, lorsqu'une proportion suffisamment importante de la population est vaccinée, une protection collective qui fait le succès de la vaccination et qu'il est important de promouvoir. Cet article détaille les grands principes de la vaccination en

s'intéressant à l'histoire de leurs découvertes, les principes immunologiques des vaccins en termes de composition et de réponse immunitaire attendues ainsi que les conséquences sur les schémas et voies d'administration des différents vaccins [1].

Histoire des principes de la vaccination (Fig. 1) : Les premiers principes de la vaccination remonteraient au 7^{ème} siècle de notre ère où des bouddhistes indiens buvaient du venin de serpent dans le but de « s'immuniser » contre l'effet de cette toxine [1,4]. Les premières traces de variolisation, mère de la vaccination, remonteraient au 10^{ème} siècle en Chine. Cependant les origines précises restent inconnues [1]. Les premiers écrits rapportant les méthodes de variolisation en Chine datent du 18^{ème} siècle. La variolisation correspondant à injecter en sous-cutané du pus séché provenant de pustules de variole était régulièrement pratiquée au 16^{ème} siècle en Inde. L'avènement de la variolisation en Europe est associé à Lady Mary Wortley Montagu qui, après son retour de Constantinople et le décès de son frère à cause de la variole, a introduit cette technique en Angleterre avec l'aide du Dr Charles Maitland qui réalisa une variolisation sur sa fille en 1721 [1,2]. A la même date, en Amérique, Cotton Mather bravait les interdits et utilisait cette technique sur son propre fils en période d'épidémie de variole. En 1758, Francis Home, un médecin écossais, publiait ses résultats d'inoculation de la rougeole chez l'homme. En 1774, Benjamin Jesty, éleveur de bétail anglais, réalise la première « vaccination ». Il avait remarqué, comme d'autres éleveurs, que les laitiers semblaient protégés contre la variole après avoir contracté la vaccine (variole de la vache), infection peu répandue en Angleterre. Ainsi, il inocula avec succès la vaccine à ses 2 enfants et à sa femme. Finalement, à la même période, Edward Jenner, un scientifique anglais, devant les mêmes constatations que Jesty, fit l'hypothèse d'une association possible entre la vaccine (cowpox) et la variole humaine (smallpox) (2 virus de la famille des orthopox virus); il pensa ainsi que la vaccine pourrait jouer le rôle d'un « vaccin vivant atténué » vis-à-vis de

la variole. La vaccination venait de remplacer la variolisation après la publication des résultats des travaux de Jenner en 1798. Avec les travaux de nombreux scientifiques (Edward Ballard, Troja, Galbiati, Negri, Koch, Lanoix et Chambon), la vaccination continua sa rapide évolution. Entre 1870 et 1885, avec les travaux de Louis Pasteur et de ses élèves, les principes modernes de la vaccination et les premiers vaccins voyaient le jour. Pasteur mit ainsi au point les premiers vaccins vivants atténués contre le choléra du poulet puis contre l'anthrax au cours de l'expérience publique de Pouilly-le-Fort. Enfin, en 1885, Joseph Grancher, élève de Pasteur, vaccina avec succès contre la rage 2 enfants (Joseph Meister et Jean-Baptiste Pupille) selon un schéma établi par Pasteur (série de doses de virus rabique progressivement moins atténuées). La fin du 19^{ème} siècle fut également une période riche pour la microbiologie (isolement des agents pathogènes responsables de diverses maladies infectieuses humaines (typhoïde, peste, choléra, diphtérie, tétanos)) et l'immunologie (notion d'immunité cellulaire, phagocytes, relation anticorps/ antigène) ce qui permit d'enrichir la compréhension des principes de la vaccination. Au début du 20^{ème} siècle, plusieurs vaccins vivants atténués (rage, variole) et inactivés (typhoïde, choléra, peste) étaient utilisés ainsi que la sérothérapie antitétanique et antidiphtérique. Le 20^{ème} siècle a vu apparaître un grand nombre de vaccins différents (Fig. 1) au gré des avancées en immunologie et microbiologie. En effet, la composition des vaccins s'est enrichie à cette période avec les vaccins vivants atténués, à germes entiers inactivés, sous-unitaires (anatoxine, protéique, polysidique, polyside conjugué) et les vaccins recombinants, issus du génie génétique mais également avec l'ajout d'adjuvants de l'immunité afin d'obtenir une réponse immunitaire efficace et durable [1,2,5].

Points forts à retenir :

- Depuis le 7^{ème} siècle, les hommes ont constaté que le corps humain peut s'immuniser contre un élément pathogène.
- Edward Jenner a mis au point la vaccination et Louis Pasteur les vaccins.

- La compréhension des principes de la vaccination et la naissance des vaccins sont nées des avancées en immunologie et microbiologie.
- Les campagnes de vaccination contre la variole ont permis d'éradiquer cette maladie.

Principes immunologiques :

Le principe des vaccins est d'induire une protection contre un agent pathogène en mimant son interaction naturelle avec le système immunitaire humain. Il permet ainsi d'induire une mémoire immunitaire qui nécessite plusieurs acteurs pour être mise en place. Les deux principaux compartiments sont l'immunité innée et l'immunité adaptative au sein desquels de nombreux acteurs jouent un rôle important. La mise en œuvre de ces acteurs se fait de manière séquentielle et conjointe afin d'obtenir la réponse la plus efficace et adaptée à l'agent pathogène cible. Enfin, l'interaction entre les acteurs de l'immunité innée et adaptative est primordiale afin d'obtenir une mémoire immunitaire. Cette interaction repose particulièrement sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui font le lien entre les deux compartiments. La qualité de l'immunité vaccinale dépendra ensuite (i) de la capacité [6,7] des lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ (LTCD4) à induire une réponse mémoire en activant les lymphocytes B et (ii) de la capacité des lymphocytes B à produire des immunoglobulines protectrices [2,7–10].

Les différents acteurs de la réponse vaccinale :

Les cellules capables de présenter les antigènes sont : les macrophages, les lymphocytes B et surtout les cellules dendritiques qui sont des CPA « professionnelles ». Les CPA présentent donc à leur surface l'antigène via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II). Le peptide antigénique sera ainsi reconnu par les LTCD4 [8,11].

Les LTCD4 jouent un rôle primordial dans l'adaptation de la réponse immune. En fonction de l'environnement cytokinique créé par les CPA, les LTCD4 vont se différencier en lymphocytes T *helper* de type 1 ou de type 2 (LTh1 ou LTh2). Les LTh1, au contact de l'IL-12 produite par les CPA vont sécréter des cytokines (i.e : IL-2, IFN gamma, TNF alpha...) et orienter la réponse immune vers une réponse cellulaire (activation des LTCD8 et des monocytes/ macrophages responsables de l'immunité contre les agents pathogènes intracellulaires) [2,8]. Les LTh2, différenciés au contact de l'IL-10 sécrétée par les CPA activées par les agents extracellulaires, vont quant à eux, orienter la réponse immunitaire en activant les lymphocytes B. Ainsi , après reconnaissance de l'antigène, les LTCD4 déclenchent une sécrétion de nombreuses cytokines qui induisent la prolifération des LT *helper* et des LTCD8, ainsi que la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes [9].

Les lymphocytes B ont un rôle de présentation de l'antigène mais leur rôle principal est la sécrétion d'immunoglobuline (ou anticorps) et leur différenciation en cellules-mémoires, induite par l'action des LTCD4 [12].

Les anticorps sont sécrétés par les plasmocytes. A la phase initiale, lors du premier contact avec l'antigène, ils sont de faible affinité (IgM) puis après la commutation isotypique de plus forte affinité (IgG et IgA). Lors d'un second contact, l'antigène va activer cette fois-ci les lymphocytes B mémoires qui se différencieront en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines de haute affinité (IgG et IgA principalement) en grande quantité et avec un délai rapide. Cette production d'anticorps est essentielle pour l'efficacité de la majorité des vaccins préventifs. En effet, ils reconnaissent directement l'antigène sans nécessité de présentation par les CPA et avant que le pathogène (correspondant à l'antigène reconnu) ne pénètre dans la cellule. Ils permettent donc d'inhiber les pathogènes (virus, bactéries, toxines) extracellulaires avant leur fixation ou pénétration dans les cellules-cibles. Par ailleurs, les régions constantes des IgG, IgA et IgM activent dans certaines situations (i) le complément

(afin de lyser la bactérie) ; cette propriété est primordiale dans le vaccin antiméningococcique par exemple, (ii) l'opsonisation favorisant la phagocytose, propriété du vaccin antipneumococcique (iii) la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) médiée par les macrophages ou lymphocytes NK [13]. Ces anticorps sont libres dans le plasma ou les liquides biologiques (principalement pour les IgG et IgM), présents dans les muqueuses (IgA surtout) et peuvent pénétrer dans la majorité des tissus, traverser le placenta (IgG principalement) et passer dans le lait (principalement pour les IgA) [7,8,10].

Les LTCD8 reconnaissent les antigènes étrangers présentés par le CMH de classe I à la surface de toutes les cellules nucléées. Après cette reconnaissance, les LTCD8 détruisent les cellules infectées. Leur induction par un vaccin dépend de sa formulation. Les vaccins vivants atténués sont de puissants inducteurs des LTCD8. En effet, l'activation des LTCD8 doit passer par la présentation par une cellule infectée de l'antigène associé au CMH-I. En présence de LTCD4, les LTCD8 vont se transformer en cellules mémoires [8].

La réponse vaccinale :

Il existe deux types de réponses, la réponse primaire, suivant la première injection et la réponse secondaire induite par la seconde injection, le rappel qui a lieu plus d'un mois après la première injection. La réponse primaire, correspondant à la primo-vaccination correspond à une chaîne complexe impliquant la coopération de tous les acteurs de l'immunité, innée et adaptative [2,8,10]. Le début de la réponse vaccinale commence par la présentation de la préparation antigénique aux LTCD4 par les CPA. Ainsi, la formulation vaccinale va influencer cette première étape et donc la qualité de la réponse vaccinale (les vaccins à germes entier seront plus facilement capturés et présentés). Les antigènes vaccinaux doivent reproduire au mieux le signal initial créé par le pathogène naturel. Le signal initial correspond à la détection « d'un signal de danger » ou *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs),

par un système de récepteurs, les *pattern recognition receptors* (PRR), exprimés à la surface des cellules de l'immunité innée. Ainsi, certains antigènes vaccinaux, interprétés comme PAMPs se lient ainsi aux CPA via des récepteurs de la famille des PRR, les *toll-like-receptors* (TLR) [11] et activent une cascade inflammatoire. Elle mène à la migration des CPA au ganglion de drainage, la synthèse de cytokines (dépendant de la nature de l'antigène) activant les autres cellules immunitaires et notamment les LTCD4 naïfs via la présentation du couple peptide antigénique- CMH-II. Les lymphocytes B quant à eux, qui jouent également un rôle de CPA par ailleurs, vont s'activer au contact de l'antigène vaccinal ayant migré dans le ganglion. Ils vont se transformer en plasmocytes producteurs d'IgM de faible efficacité. En présence de LTCD4, les lymphocytes B vont être activés en plasmocytes producteurs d'IgG ou IgA de haute affinité et mémoires, suite à une longue chaîne de modifications génétiques. Cela traduit l'importance de la stimulation des LTCD4 et des CPA notamment les cellules dendritiques et donc des adjuvants [8].

Points forts à retenir :

- Le principe immunologique de la vaccination repose sur la capacité du système immunitaire de produire une réponse plus rapide, plus intense et plus ciblée après avoir été exposé une première fois au pathogène.
- La réponse vaccinale mémoire implique la coopération de tous les acteurs du système immunitaire au premier rang desquels : les cellules dendritiques et les lymphocytes TCD4.
- Cette réponse doit aboutir à la production des lymphocytes B mémoires et des anticorps de type IgG et IgA.

Composition et classification des vaccins (Tableau 1): Les deux grandes classes de vaccins issues des découvertes de Jenner et Pasteur sont les vaccins vivants atténués et les vaccins

inertes (germe entier ou sous-unitaires). De nouveaux vaccins sont élaborés par génie génétique (vaccins vivants ou vaccins sous-unitaires). L'objectif de tout vaccin est d'induire une réponse immunitaire protectrice, spécifique d'un agent infectieux donné, en produisant des anticorps et en induisant certains composants cellulaires. Un vaccin doit posséder trois grandes caractéristiques qui dépendent de la composition du vaccin en lui-même [1,2,5,14] :

- Etre efficace : induire une mémoire immunitaire et une protection durable
- Présenter une grande sécurité d'emploi
- Etre facile à administrer en termes de modalité et de nombre d'administration.

Les vaccins vivant atténués :

Ils contiennent l'agent infectieux vivant dont le pouvoir pathogène est affaibli par différents procédés. Ils induisent ainsi une forme atténuée, voire asymptomatique de la maladie, en stimulant tout le registre de la réponse immunitaire. La principale propriété est une très grande immunogénicité (protection immunitaire proche de celle succédant à l'infection naturelle), rapidement obtenue (dans les 10 à 14j) mais exposant au risque de maladie vaccinale notamment chez l'immunodéprimé (risque réel) et la femme enceinte (risque théorique).

Il existe plusieurs modalités de composition de ce type de vaccin (Tableau 1) : vaccin atténué provenant d'un pathogène voisin (vaccine (variole de la vache) croisant avec la variole humaine), vaccin composé d'une souche humaine atténuée selon la méthode pasteurienne (le bacille de Calmette et Guérin (BCG) dérive d'une souche de *Mycobacterium bovis* atténué après 230 passages sur un milieu de culture), vaccin atténué par réassortiment génétique (rotavirus) ou encore vaccin chimérique (dengue). S'agissant d'un vaccin vivant, la réponse immunitaire induite est complète (immunité innée et adaptative). Ce type de vaccin ne nécessite donc pas d'adjuvant (il s'auto adjuvante) et nécessite un petit nombre de dose (le plus souvent une à deux doses, parfois trois). Pour les vaccins vivants atténués, la voie la plus

fréquente est la voie sous-cutanée; seul le BCG s'administre par voie intradermique actuellement. Cette voie est malgré tout intéressante car elle permettrait d'améliorer l'immunogénicité en activant plus facilement les cellules dendritiques présentatrices d'antigène. Enfin, la voie muqueuse serait appropriée pour les vaccins vivants atténués des infections respiratoires ou digestives en induisant un taux élevé d'IgA. C'est le cas actuellement pour le vaccin contre le rotavirus (administration orale) et un vaccin contre la grippe (administration nasale) [2,5,14].

Les vaccins inertes :

Ces vaccins dépourvus de tout pouvoir infectieux regroupent les vaccins à germes entiers et les vaccins sous-unitaires (Tableau 1). Ils sont capables d'induire une réponse immunitaire protectrice mais nécessitent, du fait de leur composition propre, des administrations répétées, le plus souvent l'utilisation d'adjuvants de l'immunité et des injections de rappel tout au long de la vie.

Vaccins à germes entiers :

Ils contiennent la totalité du corps bactérien ou des particules virales qui sont inactivés par méthode chimique ou thermique. Cette composition permet d'obtenir une immunogénicité importante proche de celle induite par l'infection naturelle sans le risque de maladie vaccinale du fait de l'absence d'agent infectieux répliquatif; mais des réactions inflammatoires sont associées à ce genre de vaccin (n'existant pas avec les vaccins sous-unitaires), ayant fait abandonner notamment le vaccin coquelucheux germe entier pour laisser la place au vaccin acellulaire.

Vaccins sous-unitaires :

Ils sont composés de fractions antigéniques correspondant à la fraction active du pathogène induisant les anticorps suffisants pour induire une immunité vaccinale. En parallèle, leur réactogénicité est diminuée ainsi que leur immunogénicité (nécessitant souvent plusieurs injections en primo-vaccination suivies de rappels tout au long de la vie et l'ajout d'un adjuvant). Il existe plusieurs classes de vaccins sous-unitaires dont les avantages et inconvénients sont résumés dans le Tableau 2. Suivant les pathogènes, la sous-unité immunisante peut être obtenue de différentes manières : à partir de l'agent infectieux lui-même (antigène capsulaire par exemple) ou par génie génétique avec la production d'une protéine recombinante.

Ainsi, de nombreux vaccins sous-unitaires sont obtenus à partir de fractions de l'agent pathogène (Tableau 1) : anatoxines (diphtérie, tétanos) protéines (coqueluche, rage...), polysides composant l'enveloppe ou la capsule de certaines bactéries (pneumocoque, méningocoque, *Salmonella typhi*, *Haemophilus*).

Les vaccins issus de la recombinaison génétique (hépatite B, papillomavirus, méningocoque B) ont une très bonne immunogénicité [15,16]. Cela tient compte du fait que les protéines immunogènes de ces vaccins obtenus par génie génétique se réorganisent en pseudoparticules virales (pour l'hépatite B et le papillomavirus) reproduisant ainsi quasiment à l'identique la forme particulière du virus et induisant ainsi une réponse immune ciblée [2,3,14]. Le génie génétique permet par ailleurs actuellement de produire de nombreux vaccins sous-unitaires en développement (*C. difficile*, *S. aureus* par exemple).

Afin d'obtenir un vaccin efficace, il faut que la sous-unité induise une immunité protectrice (choix du « bon » antigène) mais également durable (induction d'une « bonne immunogénicité »). Plusieurs technologies vaccinales permettent d'obtenir des vaccins sous-unitaires avec une meilleure immunogénicité : l'ajout d'adjuvants, la conjugaison à des protéines immunogènes.

Les adjuvants sont nécessaires pour induire une réponse immunitaire solide et durable en réponse à l'antigène administré [17]. Ils permettent d'amplifier la réponse immunitaire initiale et notamment d'améliorer la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques et d'atteindre cet objectif de protection recherchée dans le cadre de la vaccination. Ils permettent d'activer puissamment la première vague d'immunité innée nécessaire à l'élaboration d'une réponse efficace et durable. Il existe des adjuvants à base de sels minéraux (aluminium, phosphate de calcium) et/ ou de phospholipides qui sont administrés en même temps que l'antigène [18]. Les sels d'aluminium notamment, permettent une forte production d'anticorps en stimulant l'immunité innée et en améliorant la présentation des antigènes au système immunitaire. Ils sont particulièrement utiles lorsque les pathogènes ou toxines ciblés nécessitent un taux élevé d'anticorps pour obtenir une protection (tétanos, diphtérie, coqueluche, poliomyélite, hépatite A et B, pneumocoque...) [18,19].

La conjugaison à des protéines très immunogènes a montré son efficacité avec les vaccins conjugués contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) [20,21], le méningocoque et le pneumocoque. En effet, en conjuguant l'antigène immunisant du pathogène ciblé par la vaccination, à une protéine porteuse de toxine tétanique (vaccin anti-Hib) ou diphtérique (vaccin antipneumococcique et antiméningococcique), cela permet d'induire une protection durable, en stimulant notamment les LTCD4 permettant la mise en place d'une réponse-mémoire. Ces vaccins conjugués présentent un grand intérêt du fait de leur immunogénicité dès l'âge de 2 mois.

Points forts à retenir :

- Il existe plusieurs types de vaccin qui modulent différemment la réponse vaccinale.
- Leurs propriétés intrinsèques modifient donc le mode et le nombre d'administration de la solution antigénique.

Conclusion :

Depuis leur découverte jusqu'à nos jours, les vaccins ont permis l'éradication de la variole et le contrôle de nombreuses maladies infectieuses. L'amélioration de l'efficacité et de la tolérance des vaccins est liée à la compréhension des principes immunologiques qui sous-tendent la vaccination. L'immunité induite par les vaccins actuels permet le contrôle de nombreuses maladies infectieuses. Il persiste de nombreux défis en vaccinologie, en termes d'agents pathogènes à cibler mais également en termes d'optimisation afin de faciliter encore l'administration des vaccins et d'améliorer l'immunité de groupe qu'ils procurent. L'objectif étant d'éradiquer les maladies infectieuses désormais oubliées qui ne demandent qu'à se réveiller. Un des défis actuels est de combattre l'hésitation vaccinale grandissant au sein de certaines sociétés. Cet enjeu majeur doit être intégré dans la recherche pour les vaccins. Transmettre, expliquer et exposer les principes de la vaccination et les avantages des vaccins en termes de santé publique sont les nouveaux défis de la vaccination moderne [22].

Références

1. Plotkin S. History of vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci* 2014; 111:12283–7.
2. Autran B, Launay O, Floret D. Vaccinations. EMC- Maladies infectieuses. 2015;
3. Rappuoli R, Black S, Lambert PH. Vaccine discovery and translation of new vaccine technology. *Lancet Lond. Engl* 2011; 378:360–368.
4. 6WT deBary *The Buddhist Tradition in India, China and Japan*. 1972 Vintage Books New York, NY.
5. Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: how the past led to the future. *Nat. Rev. Microbiol* 2011; 9:889–93.
6. Murthy V, Moiyadi A, Sawant R, Sarin R. Clinical considerations in developing dendritic cell vaccine based immunotherapy protocols in cancer. *Curr. Mol. Med* 2009; 9:725–31.
7. Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat. Immunol* 2004; 5:971–4.
8. Zepp F. Principles of Vaccination. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 2016; 1403:57–84.
9. Gasper DJ, Tejera MM, Suresh M. CD4 T-cell memory generation and maintenance. *Crit. Rev. Immunol* 2014; 34:121–46.
10. Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. *Vaccine* 2010; 28 Suppl 3:C2-13.
11. Barton GM, Medzhitov R. Toll-like receptors and their ligands. *Curr. Top. Microbiol. Immunol* 2002; 270:81–92.
12. Eibel H, Kraus H, Sic H, Kienzler A-K, Rizzi M. B cell biology: an overview. *Curr. Allergy Asthma Rep* 2014; 14:434.
13. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front. Immunol* 2015; 6:257.
14. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. *Vaccine* 2016; 34:6655–64.
15. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1992; 89:12180–4.
16. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine -- do we need boosters? *J. Viral Hepat* 2003; 10:1–6.
17. Mastelic B, Ahmed S, Egan WM, et al. Mode of action of adjuvants: implications for vaccine safety and design. *Biol. J. Int. Assoc. Biol. Stand* 2010; 38:594–601.
18. Mitkus RJ, King DB, Hess MA, Forshee RA, Walderhaug MO. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine* 2011; 29:9538–43.
19. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 2010; 33:492–503.
20. Schneerson R, Barrera O, Sutton A, Robbins JB. Preparation, characterization, and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. *J. Exp. Med* 1980; 152:361–76.
21. Avery OT, Goebel WF. Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins : II. immunological specificity of synthetic sugar-protein antigens. *J. Exp. Med.* 1929; 50:533–50.
22. Toure A, Saadatian-Elahi M, Floret D, Lina B, Casalegno J-S, Vanhems P. Knowledge and risk perception of measles and factors associated with vaccination decisions in

subjects consulting university affiliated public hospitals in Lyon, France, after measles infection. Hum. Vaccines Immunother 2014; 10:1755–61.

Tableau 1 : Classification et composition des différents vaccins disponibles en 2017		
Type de vaccin	Avantages/ inconvénients	Agent pathogène ciblé
Vaccins vivant atténués réplicatifs	<ul style="list-style-type: none"> -Très bonne immunogénicité -Une à deux injections - risque de maladie vaccinale -contre-indiqués chez l'immunodéprimé et la femme enceinte 	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivé de pathogène voisin : Tuberculose (BCG), Variole (vaccine)², - Dérivé de pathogène humain : Fièvre jaune, poliomyélite¹, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, zona, grippe (nasale), Rotavirus réassortiment souche humaine/souche bovine, dengue¹ - Vecteurs viraux recombinants : encéphalite japonaise¹
Vaccins inertes	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de risque infectieux - Pas de contre-indication chez l'immunodéprimé - Immunogénicité moindre (sauf pour les vaccins inactivés à germe entier) - Nécessité de plusieurs injections 	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccin à germes entiers inactivés : Hépatite A, poliomyélite, grippe (fractionné), rage, encéphalite à tique, encéphalite japonaise, leptospirose, choléra - Vaccins sous-unitaires : <ul style="list-style-type: none"> - Anatoxines : tétanos, diphtérie, - Vaccin protéique : coqueluche acellulaire, méningocoque B, hépatite B, papillomavirus - Polyosidiques non conjugués : pneumocoque (23 valences), typhoïde, méningocoque AC et ACYW135 - Polyosidiques conjugués : pneumocoque (13 valences), méningocoque C et ACYW135, <i>Haemophilus influenzae</i> type b
BCG : bacille de Calmette et Guérin, ¹ vaccins non disponibles en France, ² vaccin non utilisé		

Tableau 2 : Immunogénicité en fonction du type de vaccin sous-unitaire		
Type de vaccin	Mécanisme immunologique principal	Conséquences sur la vaccination
Anatoxines et vaccins protéiques	Activation des lymphocytes T auxiliaires et des lymphocytes B et T mémoires suivie, après une seconde injection, d'une ascension des IgG protectrices et d'une activation cellulaire durable.	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'un adjuvant pour induire une réponse suffisante - Nécessité de plusieurs injections en primo-vaccination d'administration de rappels pour maintenir une immunité durable.
Vaccins polysidiques non conjugués	<p>Ne peuvent activer les lymphocytes T auxiliaires et donc induire une réponse mémoire.</p> <p>Induction d'une réponse thymo-indépendante à cellules B productrices d'IgM et IgG spécifiques.</p> <p>Absence de mise en place de cellules mémoires B et T.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse immune de courte durée sans effet d'un rappel - Non immunogène chez l'enfant de moins de 2 ans.
Vaccins polysidiques conjugués	<p>La conjugaison du polyside à une protéine porteuse permet d'induire une mémoire immunitaire efficace.</p> <p>Mise en place d'une réponse thymo-dépendante avec activation de lymphocytes T auxiliaires.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Possible chez l'enfant de moins de 2 ans. - Immunogénicité plus importante - Réponse mémoire
IgG : immunoglobuline G ; IgM : immunoglobuline M		

Légende des Figures:

Figure 1 : Histoire des découvertes et des grands noms de la vaccination