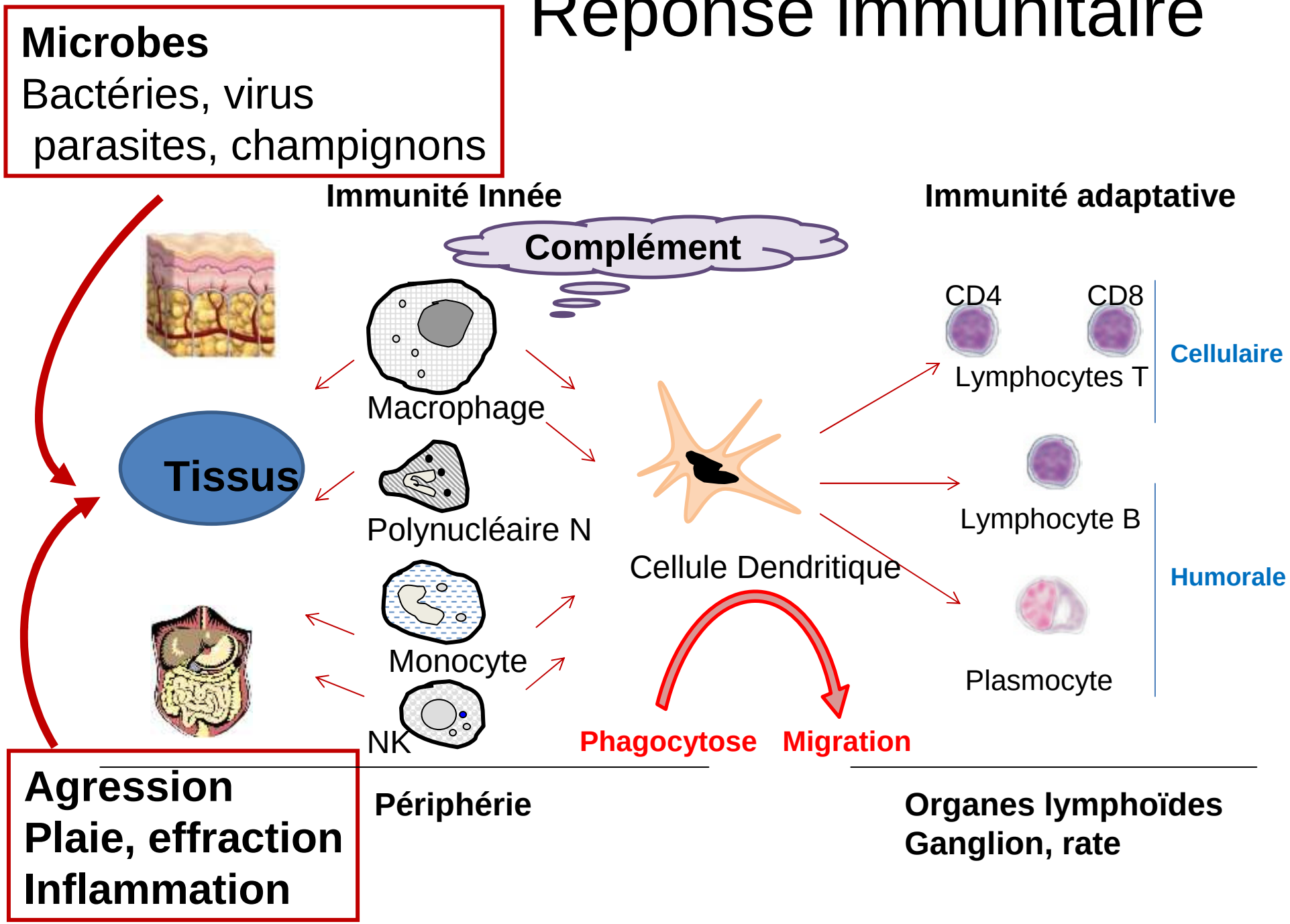
Immunothérapies et vaccinations

Bertrand Arnulf
Immuno-hématologie
Saint Louis

Réponse immunitaire



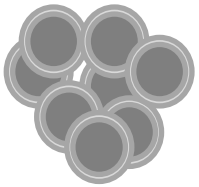
Système immunitaire
Applications

Immunothérapies

Réponse immunitaire insuffisante et/ou pathologique

Infections bactériennes, virales, parasitaires

Syndrome Immunoprolifératifs (lymphoprolifératifs)



Ganglions
splénomégalie

Déficit Immunitaire: Héréditaire ou acquis, cellulaire et/ou humoral

Auto-immunité: Maladies autoimmunes systémiques, cytopénie auto-immune

Inflammation: Maladie inflammatoire chronique héréditaire ou acquise (polyarthrite rhumatoïde, Crohn, RCH…)

Cancers: déficit immunité anti-tumorale

Immunothérapies: objectifs

Préventions des maladies infectieuses

Préventions des maladies malignes viro-induites

Correction ou substitution d'un déficit immunitaire primitif ou secondaire

Traitement des maladies inflammatoires

Traitement des maladies auto-immunes

Traitement des hémopathies lymphoïdes et myéloïdes

Traitement des cancers solides

Immunothérapies: outils

Sérothérapie

Immunothérapie adoptive (transfert de lymphocytes cytotoxiques)

Plasmaphérèses

Vaccinations (anti-infectieuse et anti-tumorale)

Immunoglobulines polyvalentes (immuno-modulation)

Anticorps monoclonaux et protéines de fusion (Rituximab, anti-TNF…..)

Immunosuppresseurs

Greffe d'organe et de moelle osseuse

Thérapie génique

Immunothérapies: outils

Sérothérapie

Immunothérapie adoptive (transfert de lymphocytes cytotoxiques)

Plasmaphérèses

Vaccinations (anti-infectieuse et anti-tumorale)

Immunoglobulines polyvalentes (immuno-modulation)

Anticorps monoclonaux et protéines de fusion (Rituximab, anti-TNF…..)

Immunosuppresseurs

Greffe d'organe et de moelle osseuse

Thérapie génique

Vaccination

Induction active d'une réponse immunitaire adaptative protectrice pour:

- Prévenir ou limiter la gravité des infections par les agents pathogène (vaccination **prophylactique**)

- Traiter les malades avec infection chronique, cancers ou pathologies auto-immunes (vaccination **thérapeutique**)

Bénéfice individuel mais aussi collectif avec retentissement sur la santé publique

Vaccination prophylactique

Principe:
exposer l'individu à des formes non pathogènes ou à des constituants des micro-organismes

Capacité à induire la réponse immunitaire adaptative (= Immunogénicité) nécessaire
mais microbe immunogène pas forcément vaccinable

Concrètement:

1796. E Jenner immunisation contre la variole d'un garçon de 8 ans à partir du pus d'une plaie de fermière chargée de la traite des vaches (vacca ➔ vaccination)

1885. L Pasteur Première vaccination humaine contre le virus rabique (rage)

Eradication de la variole après campagne de vacccination mondiale (1977)

Réponse vaccinale

Implique immunité adaptative et développement de cellules mémoires

Induire préférentiellement réponse capable de prévenir la maladie (cellulaire ou humorale)

Voie d'administration dépend du site anatomique à protéger (orale et nasale: immunité muqueuse)

Injection de rappel pour atteindre et maintenir un taux suffisant de lymphocytes mémoire

Efficacité dépend de facteurs lié à l'âge (<2 ans, >70 ans, co-morbidités: insuffisance rénale chronique, cancer, immunosuppression, éthylisme chronique) et au CMH (haplotype)

Obtenue à partir de vaccins: vivants atténués, inactivés, et antigènes vaccinaux purifiés

Réponse vaccinale

Le plus souvent:

Réponse humorale spécifique ➔ production d'anticorps neutralisant

1ère injection: IgM puis sélection dans le centre germinatif

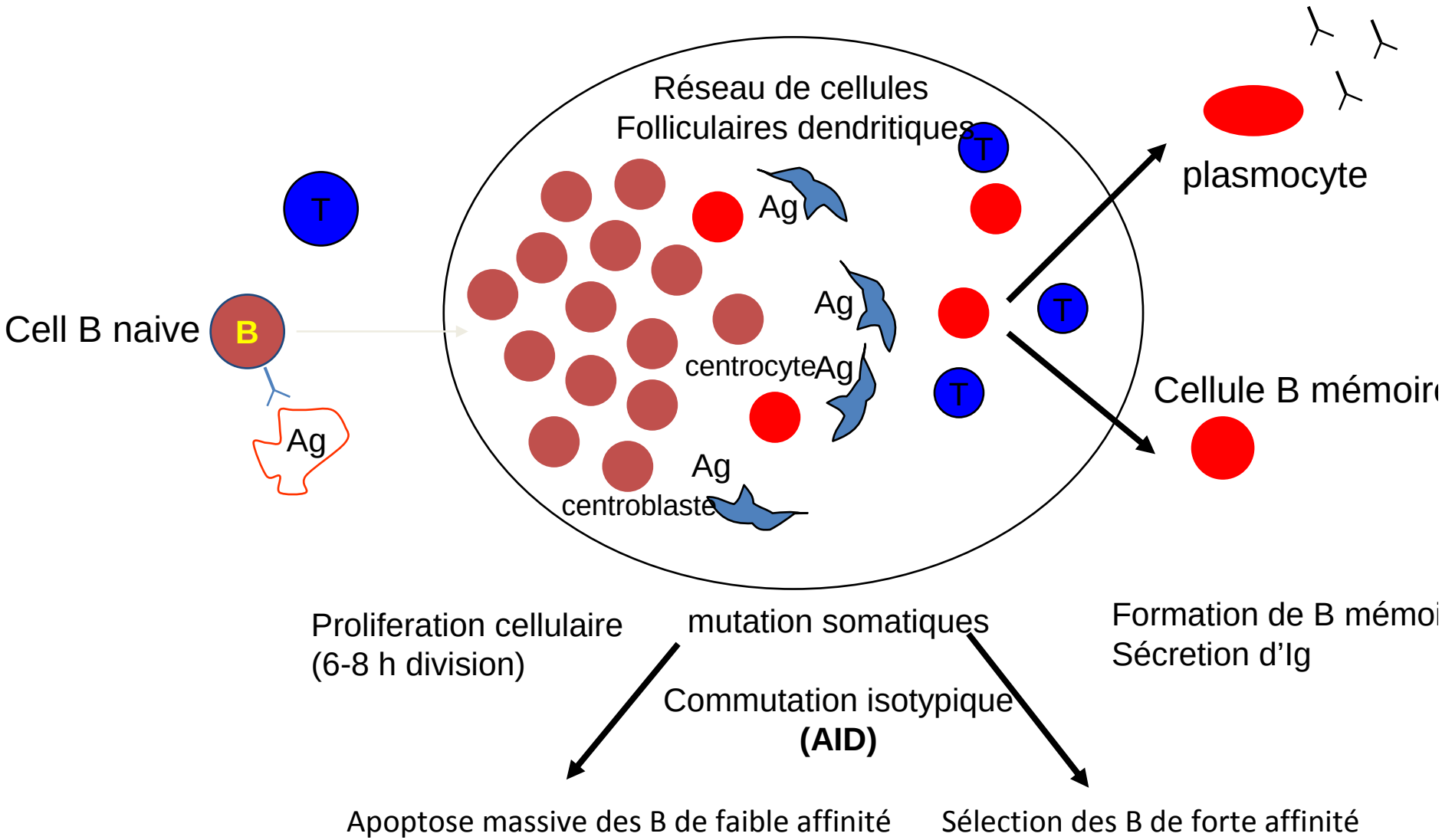
➔ production de plasmocytes avec sécrétion d' IgG (taux max à 6 semaines)

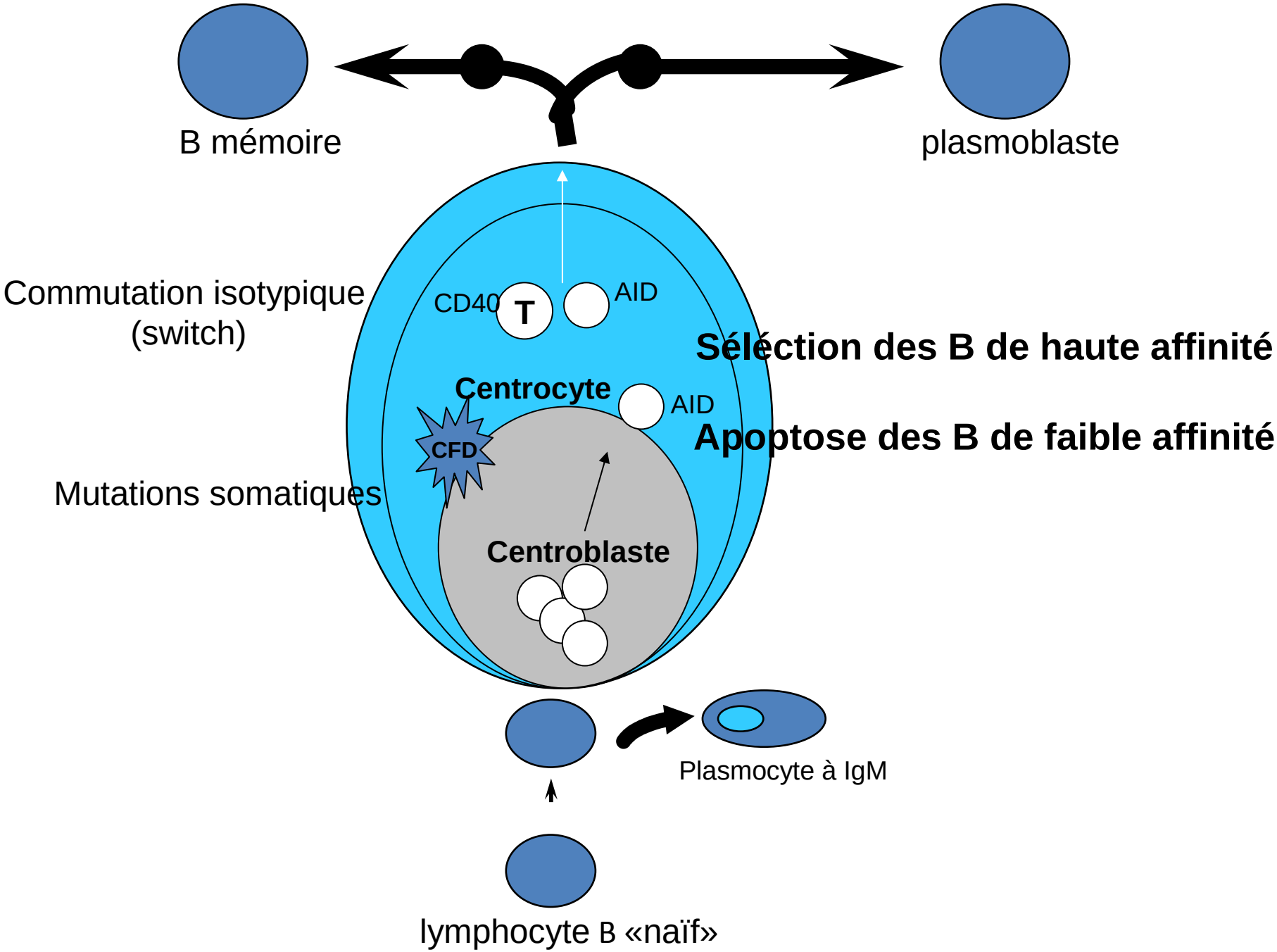
➔ production B mémoire (fréquence max à 12 semaines)

Rappel vaccinaux: maintien taux IgG et nombre de B mémoire suffisant pour protéger

Efficacité de la vaccination mesurable par le taux d'anticorps induits (Hépatite B, Tétanos)
Mesure capacité à développer un réponse immunitaire

Réponse immunitaire dans le centre germinatif: maturation d'affinité

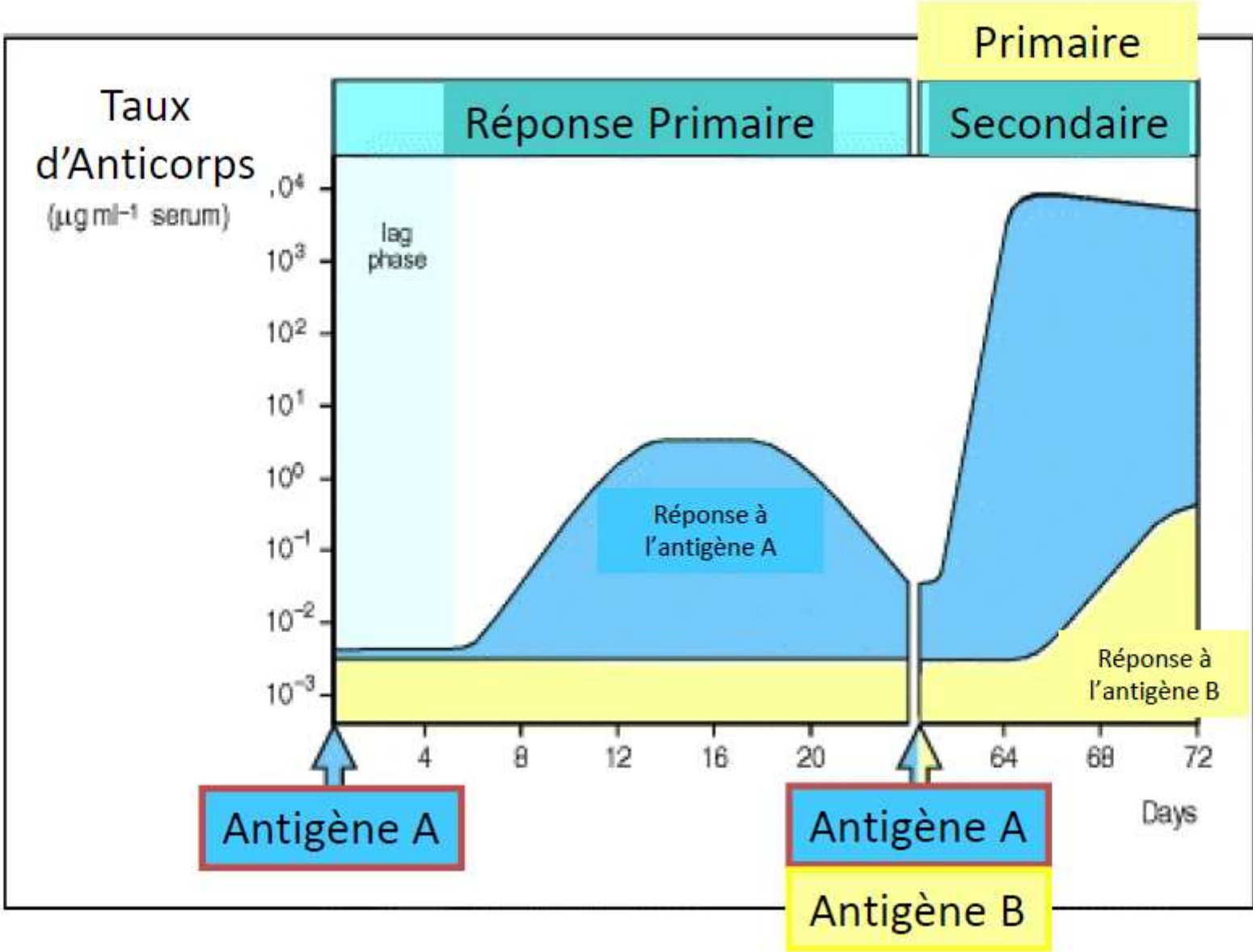



B mémoire
plasmoblaste
Commutation isotypique
(switch)
CD40
T
AID
Séléction des B de haute affinité
Centrocyte
AID
CFD
Apoptose des B de faible affinité
Mutations somatiques
Centroblaste
Plasmocyte à IgM
lymphocyte B «naïf»

Immunité adaptative : caractéristic

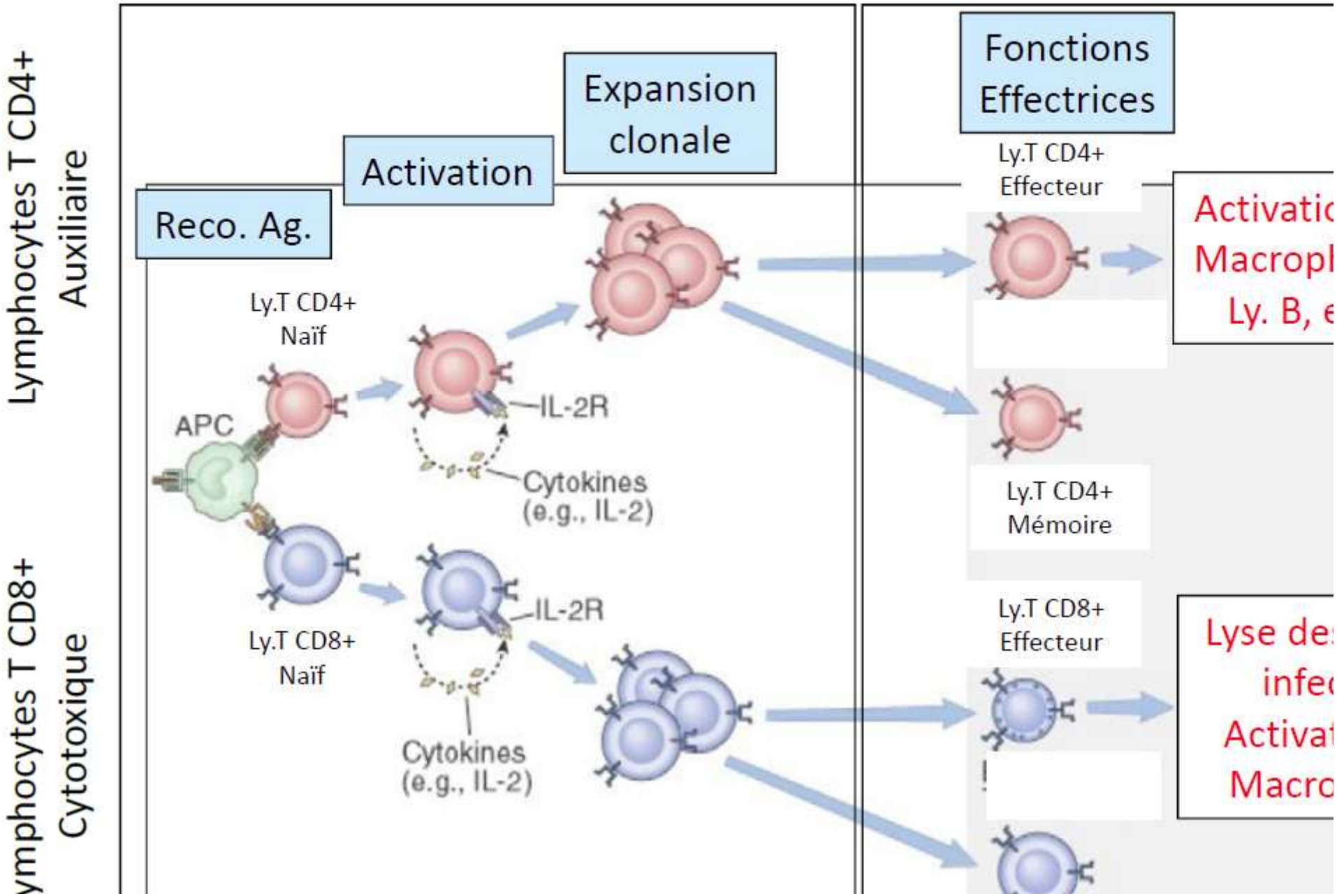
- Dépend des lymphocytes B et T
  - ⇨ *Coopération* avec les acteurs de l'immunité Innée (Inflammation ⇨ facteurs chimioattractants, cytokines…)
- Récepteurs spécifiques à l'antigène
  - ⇨ Acquisition d'une *diversité* de reconnaissance (Formation d'un répertoire de récepteurs – Education)
- Sélection et expansion clonale
  - ⇨ Production de cellules *effectrices* et de cellules *mémoires* (Processus d'amplification et de maturation en réponse au pathogène)
- Mémoire Immunologique

Réponses Primaire et Secondaire

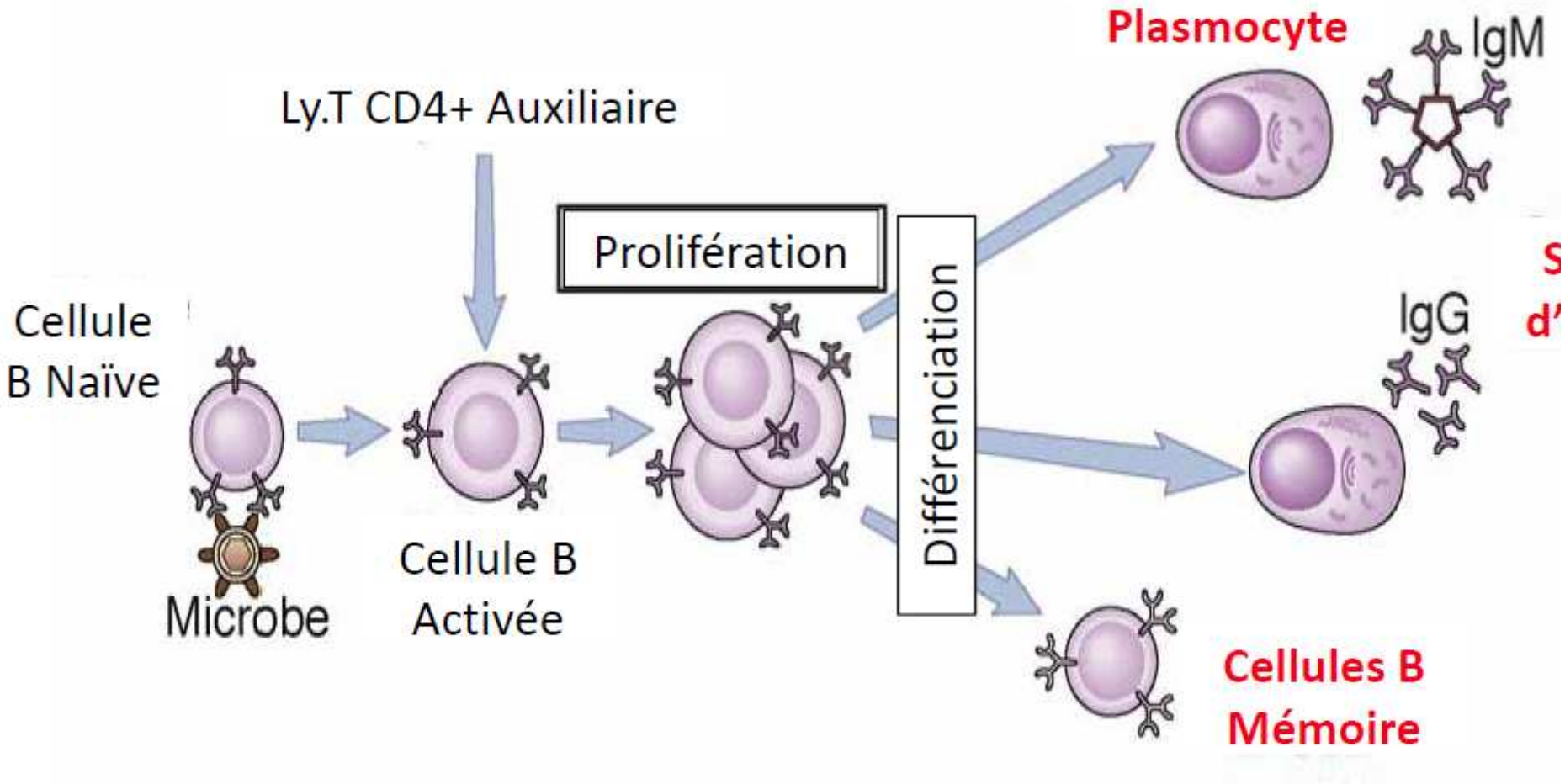


- Réponse secondaire plus intense (rôle de la mémoire immunologi

Etapes d'activation des lymphocyte

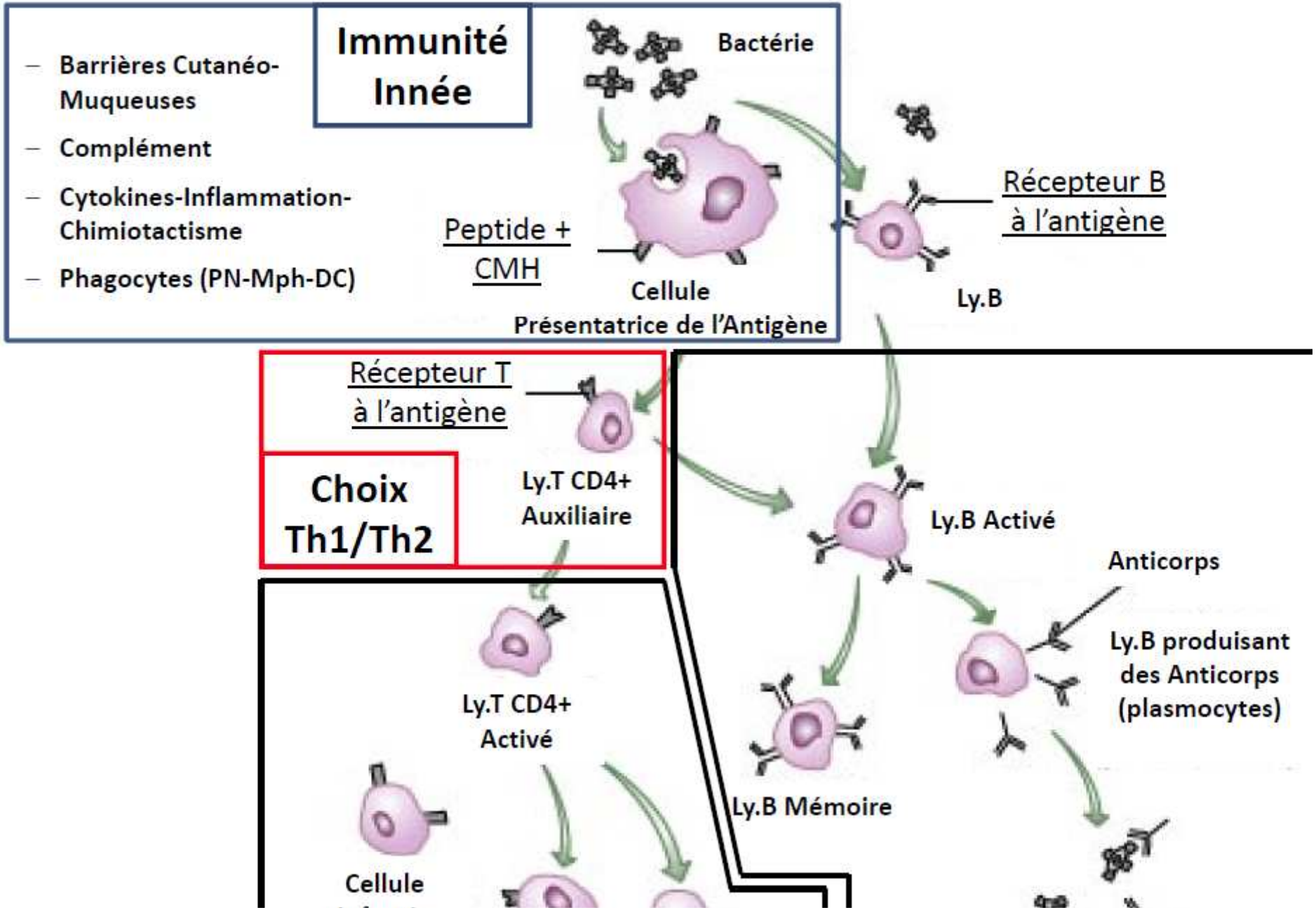


Réponse lymphocytaire B



- Prolifération rapide des lymphocytes B spécifiques d'antigènes :
  - Génération de plasmocytes : cellules productrices d'anticorps
  - Pour 1 clone lymphocytaire B
    ⇨ production de 4000 cellules produisant des anticorps

Réponse Immunitaire : Bilan



Les différents types de vaccin

Dérivent de la nature du micro-organisme et du type de stimulation de la réponse immunitaire

- **Les vaccins vivants atténués**
  ils créent une infection *a minima*
  Virulence atténuée par passage cellulaires en culture in vitro
  (ou délétion de gènes associés à la virulence)
  Les plus immunogènes, immunisation des sites anatomiques impliqués,
  développement d'une immunité humorale et cellulaire
  (germes à développement intra-cellulaire)
  Ex.: rougeole, rubéole, oreillons, rotavirus, BCG, fièvre jaune
  Risque: Reversibilité de la virulence, transmission à individu immunodéprimé

- **Les vaccins inactivés**
  Agents infectieux entiers désactivés par traitement chimique ou physique (Chaleur)
  Les vaccins inactives sont exempts de tout risque infectieux
  Pas de migration dans sites anatomiques (inertes), tolérance OK
  Réponse humorale (anticorps) et CD4 helper
  Nécessitent des rappel
  Ex.: Coqueluche, Typhoïde, rage, Choléra

Les différents types de vaccin

Les antigènes vaccinaux purifiés

-Protéine pathogène (toxine), inactivée mais immunogène (anatoxine tétanique, diphtérique)
-Protéine cible d'anticorps protecteurs (hépatite B)

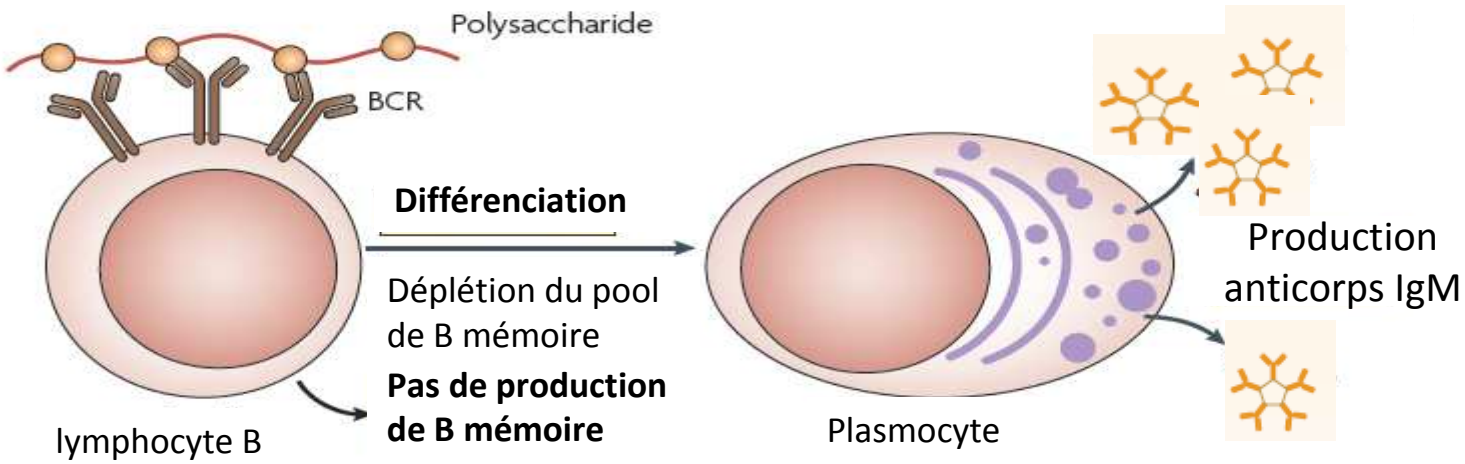
Réponse essentiellement anticorps

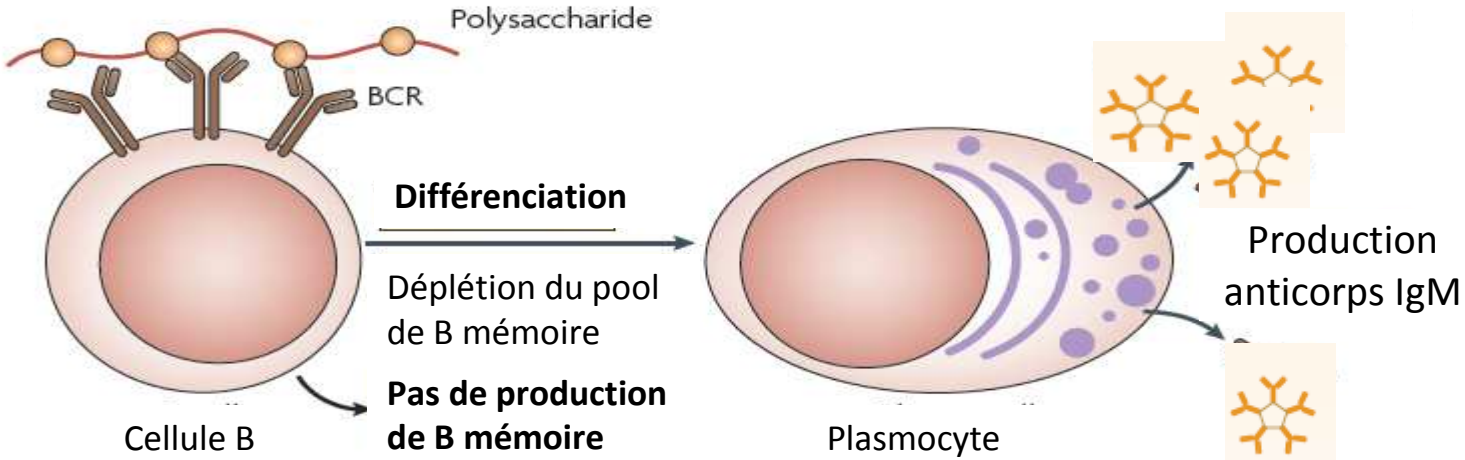
Les vaccins polysaccharidiques (anti-pneumocoque =Pneumo23) stimulent une population B de la rate entraînant la production d'IgM sans réponse mémoire.

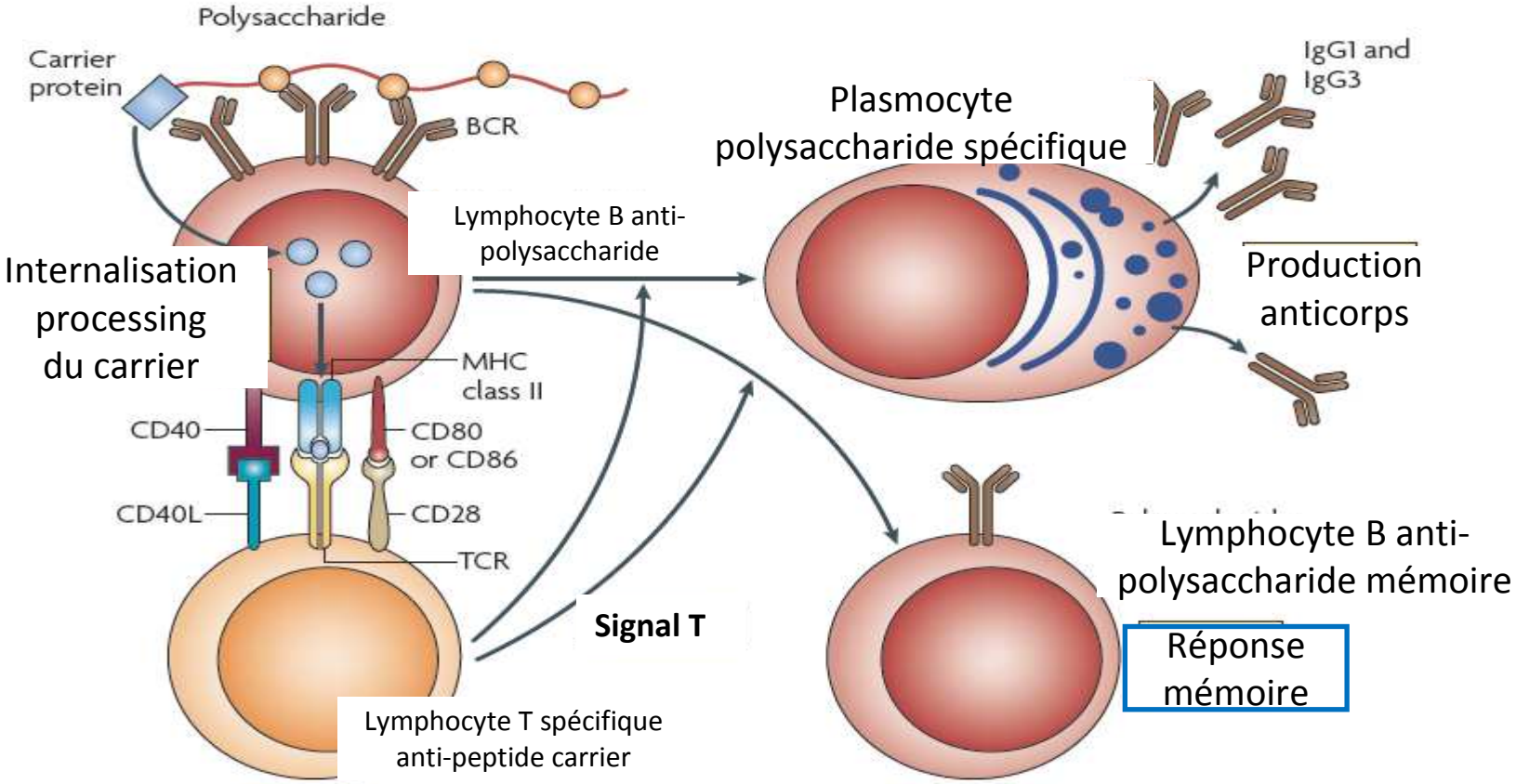
➔ conjugaison avec polypeptide immunogène des toxines diphtérique ou tétanique

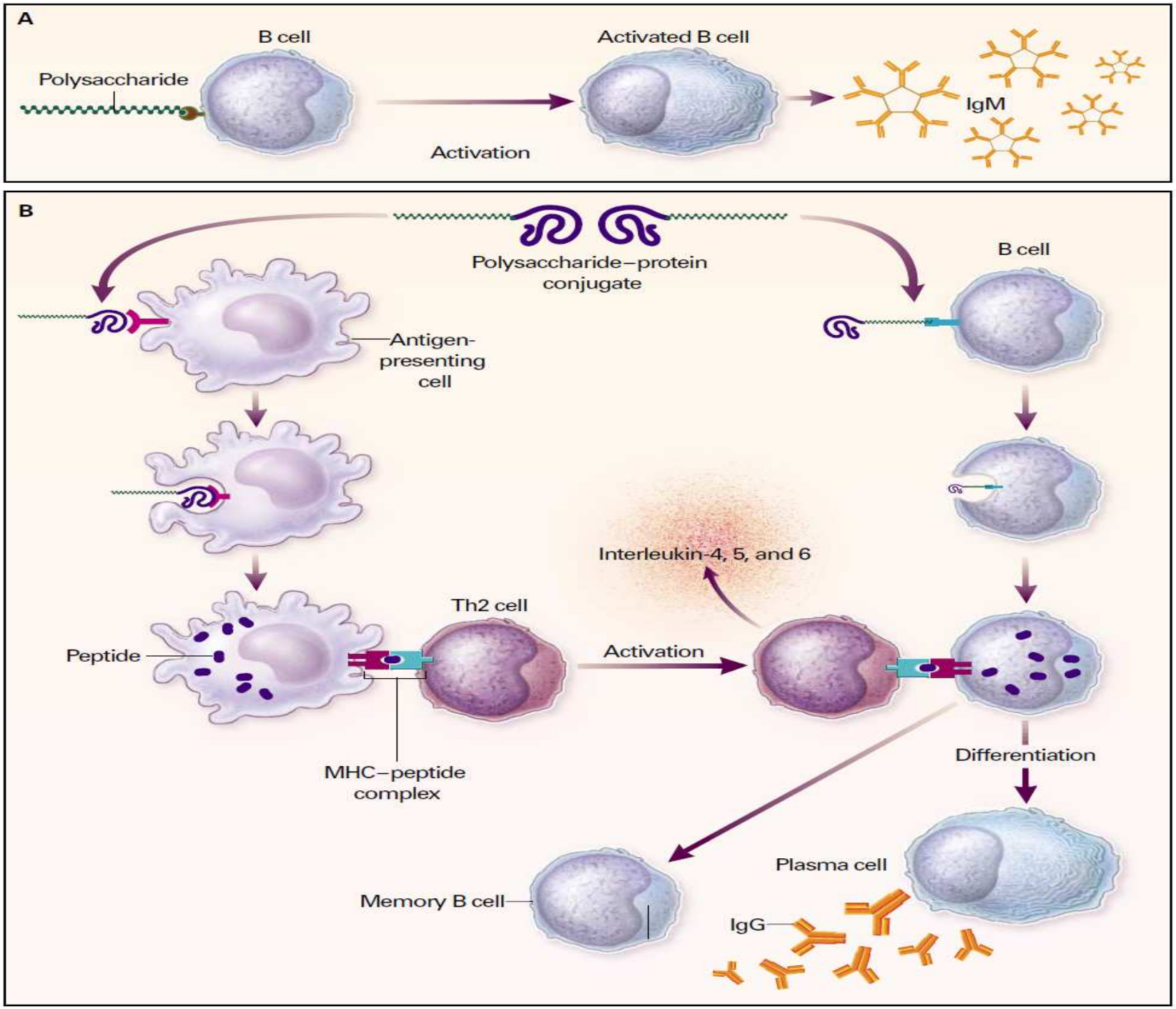
Réponse anticorps IgG grâce aux lymphocytes T CD4+ stimulés par cellule dendritiques
Production de lymphocytes B mémoire Prevenar 7 ➔13

Idem pour vaccin anti *Haemophilus Influenzae* b (Hib) et *Neisseria Meningitidis* C


Polysaccharide
BCR
Différenciation
Déplétion du pool
de B mémoire
Pas de production
de B mémoire
lymphocyte B
Plasmocyte
Production
anticorps IgM

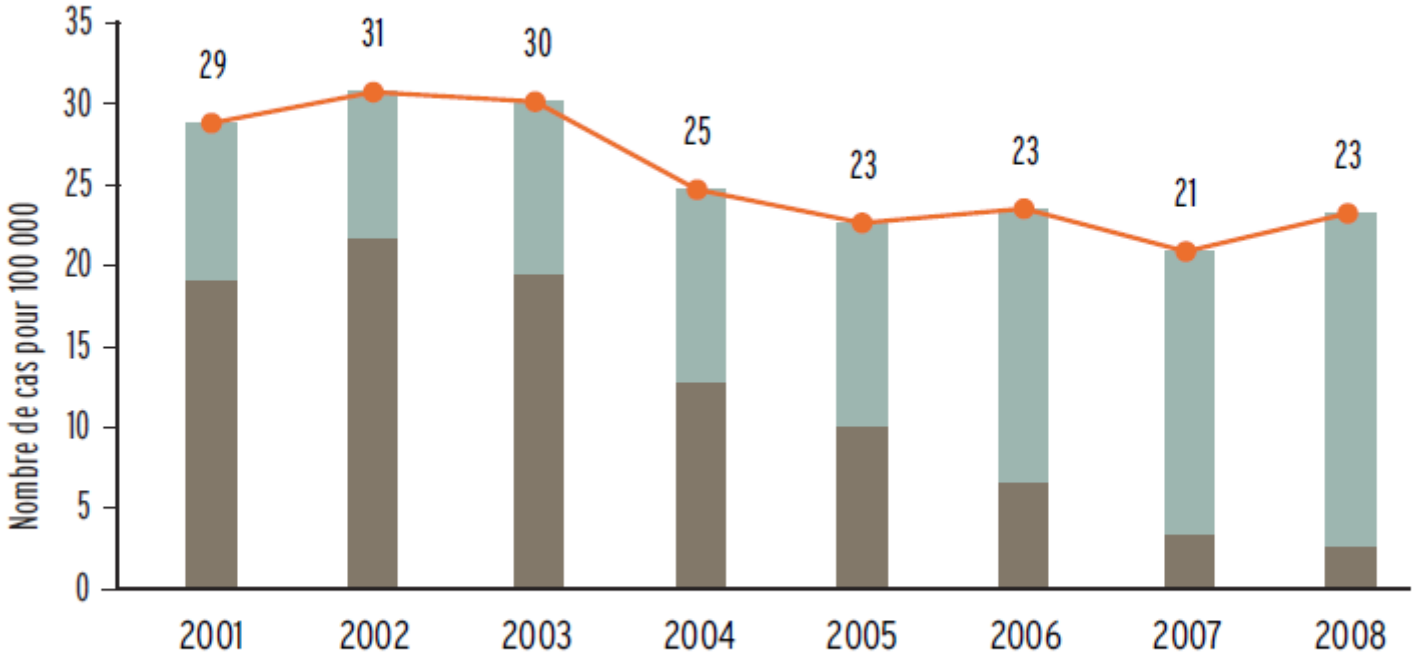

Polysaccharide
BCR
Différenciation
Déplétion du pool
de B mémoire
Pas de production
de B mémoire
Cellule B
Plasmocyte
Production
anticorps IgM


Polysaccharide
Carrier
protein
BCR
Internalisation
processing
du carrier
MHC
class II
CD40
CD40L
CD80
or CD86
CD28
TCR
Lymphocyte B anti-
polysaccharide
Signal T
Lymphocyte T spécifique
anti-peptide carrier
Plasmocyte
polysaccharide spécifique
IgG1 and
IgG3
Production
anticorps
Lymphocyte B anti-
polysaccharide mémoire
Réponse
mémoire


A
B cell
Activated B cell
Polysaccharide
IgM
Activation
B
Polysaccharide–protein conjugate
B cell
Antigen-presenting cell
Interleukin-4, 5, and 6
Th2 cell
Peptide
Activation
MHC–peptide complex
Differentiation
Plasma cell
Memory B cell
IgG

Vaccination anti-pneumococcique

Incidence pour 100 000 enfants de moins de 2 ans des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype vaccinal ou non vaccinal, France 2001-2008



Sérotypes couverts par PCV7 — Sérotypes non couverts par PCV7 — Tous les sérotypes

Source : réseau Epibac, CNRP, données non corrigées de la sous-notification

Type de vaccin	Exemples	Type de protection
Vaccins vivants atténués	BCG, choléra Fièvre jaune, Grippe (*voie nasale*), Oreillons, Poliomyélite orale (*Sabin*), Rotavirus, Rougeole, Rubéole, Varicelle	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins inactivés	Coqueluche Grippe (*injectable*), Hépatite A, Poliomyélite (*Salk*), Rage	Réponse anticorps Réponse T CD4+
Vaccins sous-unités (antigène)	Anatoxine tétanique, anatoxine diphtérique	Réponse anticorps
Vaccins synthétiques	Hépatite (protéine recombinante), Pneumocoque (Pneumo 23)	Réponse anticorps
Vaccins conjugués	Haemophilus influenzae, Pneumocoque (Prevnar°)	Réponse anticorps dépendante des LT auxiliaires

Qui vacciner ?

Age

Catégorie socio-professionnelle

Groupes spécifiques

	Vaccins contre	Nais-sance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	2 ans	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans
Recommandations générales	Diphtérie (D), Tétanos (T) Poliomyélite inactivé (Polio)		DT Polio	DT Polio	DT Polio		DT Polio		DT[1] Polio	DT Polio		dT[2] Polio
	Coqueluche acellulaire (Ca)		Ca	Ca	Ca		Ca			Ca		
	Haemophilus influenzae b (Hib)		Hib	Hib	Hib		Hib					
	Hépatite B (Hep B)		Hep B		Hep B		Hep B					
	Méningocoque C (vaccin conjugué)					1 dose						
	Pneumocoque (Pn conj)		Pn[3] conj		Pn conj	Pn conj						
	Rougeole(R) Oreillons (O) Rubéole (R)					1ère dose (à 9 mois si collectivité)	2ème dose entre 13 et 24 mois (de 12 à 15 mois si collectivité)					
	Papillomavirus humains (HPV)										3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2 mois, 6 mois (filles)	

Nouveau né, enfant, adolescent

vaccination anti-pneumocoque

âge >5 ans, la vaccination pneumococcique avec le vaccin polyosidique 23-valent tous les cinq ans si pathologie les exposant a un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP) :

– asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
– drépanocytose homozygote ;
– infection à VIH quel que soit leur statut immunovirologique ;
– syndrome néphrotique ;
– insuffisance respiratoire ;
– patients alcooliques avec hépatopathie chronique ;
– insuffisance cardiaque ;
– antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

Cette vaccination doit être proposée, lors de leur admission dans des structures de soins ou d'hébergement, aux sujets ci-dessus qui n'en auraient pas encore bénéficiés.

En cas de splénectomie programmée, le vaccin sera administre au moins deux semaines avant l'intervention. La prophylaxie par pénicilline associée demeure nécessaire pour les malades drépanocytaires et les aspléniques.

Professionnels concernés	Vaccinations obligatoires ou recommandées selon les professions exercées										
	BCG	DT Polio	Coque-luche	Grippe sai-sonnière	Hépa-tite A	Hépa-tite B	Leptos-pirose	Rage	Rougeole (vaccin RRO)	Typhoïde	Varicelle
Santé											
Étudiants des professions médicales, paramédicales ou pharmaceutiques	Obl	Obl	Rec	Rec		Obl					Rec (sans ATCD, séronégatif)
Professionnels des établissements ou organismes de prévention et /ou de soins (liste selon arrêté du 15 mars 1991)	Obl (exposés)	Obl	Rec	Rec		Obl (exposés)			Rec (y compris si nés avant 1980, sans ATCD)		
Professionnels libéraux n'exerçant pas en établissements ou organismes de prévention et/ ou de soins		Rec	Rec	Rec		Rec					
Personnels des laboratoires d'analyses médicales exposés aux risques de contamination : manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être (*cf.* chap. 2-12 et 2-15)	Obl	Obl				Obl (exposés)		Rec (exposés)		Obl (exposés)	
Personnels des entreprises de transport sanitaire	Obl	Obl		Rec		Obl (exposés)					
Services communaux d' hygiène et de santé	Obl	Obl				Obl (exposés)					
Secours											
Personnels des services de secours et d'incendie (SDIS)	Obl	Obl				Obl (exposés)					
Secouristes						Rec					
Services funéraires											
Personnels des entreprises de pompes funèbres, des entreprises de transports de corps avant mise en bière		Obl				Obl (exposés)					

Obl = obligatoire. Rec = recommandé. Exposés = à un risque professionnel évalué par médecin du travail. ATCD = antécédent.

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Déficits immunitaires primitifs				
1 - Déficit de l'immunité innée				
Patients avec un déficit des cellules phagocytaires (Granulomatose septique)	· BCG	· Grippe saisonnière · Pneumocoque[9]	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · *Haemophilus influenzae* b · Hépatite B · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus · ROR · Fièvre jaune[4]	
Patients atteints de neutropénies chroniques sévères	· BCG	· Grippe saisonnière · Pneumocoque · Varicelle	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · *Haemophilus influenzae* b · Hépatite B · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus · ROR · Fièvre jaune[4]	
Patients ayant un déficit en complément	Pas de contre-indication	· Grippe saisonnière · Méningocoque C (conjugué) ou · Méningocoque ACYW135 (conjugué) selon l'âge · Pneumocoque	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · *Haemophilus influenzae* b · Hépatite B · Papillomavirus · ROR · Fièvre jaune[4]	
2 - Déficit de l'immunité humorale (lymphocytes B)				
Patients ayant : – un déficit immunitaire commun variable (DICV), – une maladie de Bruton (agammaglobulinémie liée à l'X) – ou un déficit en sous-classes d'IgG	· BCG · Fièvre jaune · Grippe vivant atténué	· Grippe saisonnière (vaccin inactivé) · Pneumocoque	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · *Haemophilus influenzae* b · Hépatite B · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus	– Vaccinations à discuter au cas par cas avec l'équipe prenant en charge le patient. – Vaccins ROR et contre la varicelle à considérer au cas par cas. – Le bénéfice de la vaccination des patients supplémentés en immunoglobulines n'est pas démontré.
Patients ayant un déficit en IgA	Pas de contre-indication	· Grippe saisonnière · Pneumocoque	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · *Haemophilus influenzae* b · Hépatite B · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus · ROR · Fièvre jaune[4]	
3 - Déficits de l'immunité cellulaire ou combinés (lymphocytes T +/- B)				
Patients avec un déficit immunitaire combiné sévère	Tous les vaccins vivants sont formellement contre-indiqués.			La vaccination est inefficace.
Patients avec un déficit immunitaire combiné partiel (Syndromes de Job-Buckley, de Wiskott-Aldrich, de di George, ataxie télengiectasies)	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués.	· Grippe saisonnière (vaccin inactivé) · Pneumocoque	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · *Haemophilus influenzae* b · Hépatite B · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus	L'efficacité des vaccins inactivés est fonction de la profondeur du déficit humoral secondaire.

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Déficits immunitaires secondaires				
Patients infectés par le VIH	· BCG · Fièvre jaune[1,2] · Grippe vivant atténué[1] · ROR[1] · Varicelle[1]	· Grippe saisonnière (vaccin inactivé) · Hépatite A[2] (co-infection VHC et/ou VHB, hépatopathie chronique, homosexuels masculins et toxicomanie IV) · Hépatite B[3] · Pneumocoque	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · *Haemophilus influenzae* b · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus	Pour les patients ayant une indication au traitement anti-rétroviral, attendre le contrôle de la charge virale rendue si possible indétectable pour vacciner (meilleure immunogénicité).
Patients en attente de transplantation d'organe solide	· BCG · Pour les autres vaccins vivants pas de contre-indication en l'absence de traitement immunosuppresseur. Vaccination à réaliser dans un minimum de 2 à 4 semaines avant la greffe	· Grippe saisonnière · Hépatite A[2] (hépatopathie chronique) · Hépatite B[3] · Pneumocoque · ROR[2] · Varicelle[2]	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · *Haemophilus influenzae* b · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus · Fièvre jaune[4]	Vaccinations à mettre à jour le plus précocement possible au cours de la maladie rénale ou hépatique pour une meilleure immunogénicité.
Patients transplantés d'organe solide	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués	· Grippe saisonnière (vaccin inactivé) · Hépatite A[2] (hépatopathie chronique) · Hépatite B[3] · Pneumocoque	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · *Haemophilus influenzae* b · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus	Vaccinations à réaliser après un délai minimum de 6 mois après la greffe.
Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués au moins 2 ans après la greffe	· Grippe saisonnière (vaccin inactivé) à vie · *Haemophilus influenzae* b · Pneumocoque[5]	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche[6] · Hépatite B · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus	Recommandations identiques quel que soit le type de greffes.
Patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués, pendant au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie	· Grippe saisonnière (vaccin inactivé) · Pneumocoque	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche[7] · *Haemophilus influenzae* b · Hépatite B · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus	À l'arrêt de la chimiothérapie, l'administration des vaccins vivants sera discutée au cas par cas
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	· BCG · Fièvre jaune[8] · Grippe vivant atténué · ROR[8] · Varicelle[8]	· Grippe saisonnière (vaccin inactivé) · Pneumocoque	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · *Haemophilus influenzae* b · Hépatite B · Méningocoque C (conjugué) · Papillomavirus	La corticothérapie inhalée ou administrée localement n'est pas une contre-indication aux vaccins vivants atténués, lorsqu'elle n'est pas associée à un autre traitement immunosuppresseur.
Patients aspléniques ou hypospléniques	Pas de contre-indication	· Grippe saisonnière · *Haemophilus influenzae* b · Méningocoque C (conjugué) ou · Méningocoque ACYW135 (conjugué) selon l'âge · Pneumocoque	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · Hépatite B · Papillomavirus · ROR · Fièvre jaune[4]	- En cas de splénectomie programmée, prévoir de réaliser les vaccinations au moins 2 semaines avant l'intervention. - En cas de splénectomie réalisée en urgence, attendre 2 semaines après l'intervention pour vacciner.
Patients traités par l'éculizumab (Soliris®)	Pas de contre-indication	· Méningocoque C (conjugué) ou · Méningocoque ACYW135 (conjugué) selon l'âge	· Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche · Hépatite B · Papillomavirus · ROR · Fièvre jaune[4]	Vaccination contre les infections invasives à méningocoque à réaliser si possible au moins 2 semaines avant le début du traitement.

Valences vaccinales contenues dans le vaccin	Noms commerciaux des vaccins
BCG (tuberculose)	**Vaccin BCG SSI®**
Diphtérie / Tétanos	DTvax® (*vaccin non commercialisé mais disponible sur demande du médecin auprès du fabricant*)
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite	Enfants (valences DTP) : DTPolio® (*non disponible de manière durable*) Grands enfants (6 ans) & Adultes (valences dTP) : Revaxis®
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite	Enfants (valences DTCaP) : InfanrixTetra® / Tétravac-acellulaire® Adultes (valences dTcaP) : Boostrixtetra® /Repevax®
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite / *Haemophilus Influenzae* b	Infanrix Quinta® Pentavac®
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite / Coqueluche / *Haemophilus Influenzae* b / Hépatite B	Infanrix Hexa®
Fièvre jaune	**Stamaril®**
Grippe saisonnière	Agrippal® / Fluarix® / Immugrip® / Influvac® / Vaxigrip® Intanza® (*non commercialisé à ce jour en France*) **Fluenz®** (*vaccin vivant atténué, devrait être disponible en 2012*)
Haemophilus influenzae b	Act-Hib®
Hépatite A	Enfants : Havrix720® Adultes : Avaxim 160® / Havrix1440®
Hépatite B	Enfants : Engerix® B10 / HBVaxpro 5® / Genhevac B Pasteur® Adultes : Engerix® B20 / HBVaxpro 10® / Genhevac B Pasteur®
Hépatite A & Hépatite B	Enfants : Twinrix® Enfant Adultes : Twinrix® Adulte
Leptospirose	Spirolept®
Méningocoque A & C	À partir de l'âge de 2 ans : Vaccin méningococcique A+C® (*non conjugué*)
Méningocoque A, C, Y, W135	À partir de l'âge de 2 ans : Mencevax® (*non conjugué*) À partir de l'âge de 11 ans : Menveo® (*conjugué*)
Méningocoque C (*vaccins conjugués*)	Meningitec® / Menjugatekit® / Neisvac®
Papillomavirus humains (HPV)	Cervarix® Gardasil®
Pneumocoque (infections invasives à = IIP)	Enfants : Tous (jusqu'à 2 ans) : Prevenar 13® (*conjugué*) À risque d'IIP (à partir de 5 ans) : Pneumo23® (*non conjugué*) Adultes à risque d'IIP : Pneumo23® (*non conjugué*)

Avant de vacciner….

- Antécédants d'allergie (protéines de l'œuf)

- Déficit de l'immunité (humorale, cellulaire), primitif ou secondaire
- contre indication aux vaccins vivants (fièvre jaune)

- Ne constituent pas des contre-indications:

  Episodes infectieux mineurs
  Asthme, eczema, dermatoses chroniques,
  Affections chroniques cardiaques, respiratoires, rénales, hépatiques,
  Séquelles neurologiques, diabète, malnutrition, prématurité

- Voie d'administration

- Schéma vaccinal

Diphtérie, tétanos, poliomyélite

Schéma vaccinal

Primovaccination avec un vaccin combiné : une dose à 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel à 16-18 mois.

Rappels ultérieurs :

– à 6 ans : une dose avec un vaccin DTPolio (en pratique avec le vaccin dTPolio, compte tenu de la pénurie durable en vaccin DTPolio) ;

– à 11-13 ans : une dose avec un vaccin DTCaPolio ;

– à 16-18 ans : une dose avec un vaccin dTPolio ;

– à 26-28 ans : une dose de dTPolio, remplacée par une dose de dTcaPolio en l'absence de vaccination par la coqueluche depuis 10 ans ;

– puis une dose de dTPolio tous les 10 ans.

Coqueluche

Schéma vaccinal

– Primovaccination avec un vaccin combiné : une dose à 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel à 16-18 mois. Rappel ultérieur à 11-13 ans (une dose avec un vaccin DTCaPolio).

– Rappel chez les adultes (une dose avec un vaccin dTcaPolio) si projet d'être parent, lors d'une grossesse pour l'entourage familial, lors du rappel décennal de 26-28 ans, en l'absence de vaccination par la coqueluche depuis 10 ans.

Remarque : en l'état actuel des connaissances, **il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin quadrivalent dTcaPolio chez l'adulte.**

Comment augmenter la réponse vaccinale ?:Biologie moléculaire

Identifier cibles antigéniques

Construction d’agents non pathogènes

Production de protéines recombinantes

Comment augmenter la réponse vaccinale ?:Les Adjuvants

Substances permettant d'aider la réponse immunitaire en stimulant notamment l'immunité innée

Huiles, sels d'aluminium (hydroxyde, phosphate), squalènes, agonistes des TLR….
Favorisent l'internalisation des Ag par les cellules présentatrices (dendritiques)

Sels d'alun: formation d'agrégats de toxines (diphtérie, tetanos): immunogénicité ↑
mais si trop concentrés masquent l'antigène

Adjuvant de Freund: mycobactérie inactivée (chaleur)+ émulsion huileuse (AIF)

Agonistes des TLR: stimulation des cellules dendritiques: immunogénicité ↑

(poly IC ➔ TLR3, analogues du LPS bactérien ➔ TLR4, imiquimod ➔ TLR7, CpG ➔ TLR9)
vaccin anti- hépatite B, anti-HPV

Induction d'une réponse surtout humorale (anticorps) et peu cytotoxique (CTL)
Stimulation réponse immunitaire (sujet âgé, Ag non immunogène)
Protection à long terme, diminution des doses d'Ag

Comment augmenter la réponse vaccinale ?:Les Immunostimulants

Adjuvants: toujours associés à un antigène

Immunostimulant: activation non spécifique des voies du système immunitaire

Imiquimod: stimulation production de sécrétion d'Interleukine 12, IFN gamma et TNF alpha par les cellules dendritiques et macrophages ➔ orientation réponse TH1

Interleukine 2, IFN alpha: cancer du rein, mélanomes

BCG: propriétés immunostimulantes pour traitement des cancers de la vesssie

Comment augmenter la réponse vaccinale ?:Les nouveaux vaccins

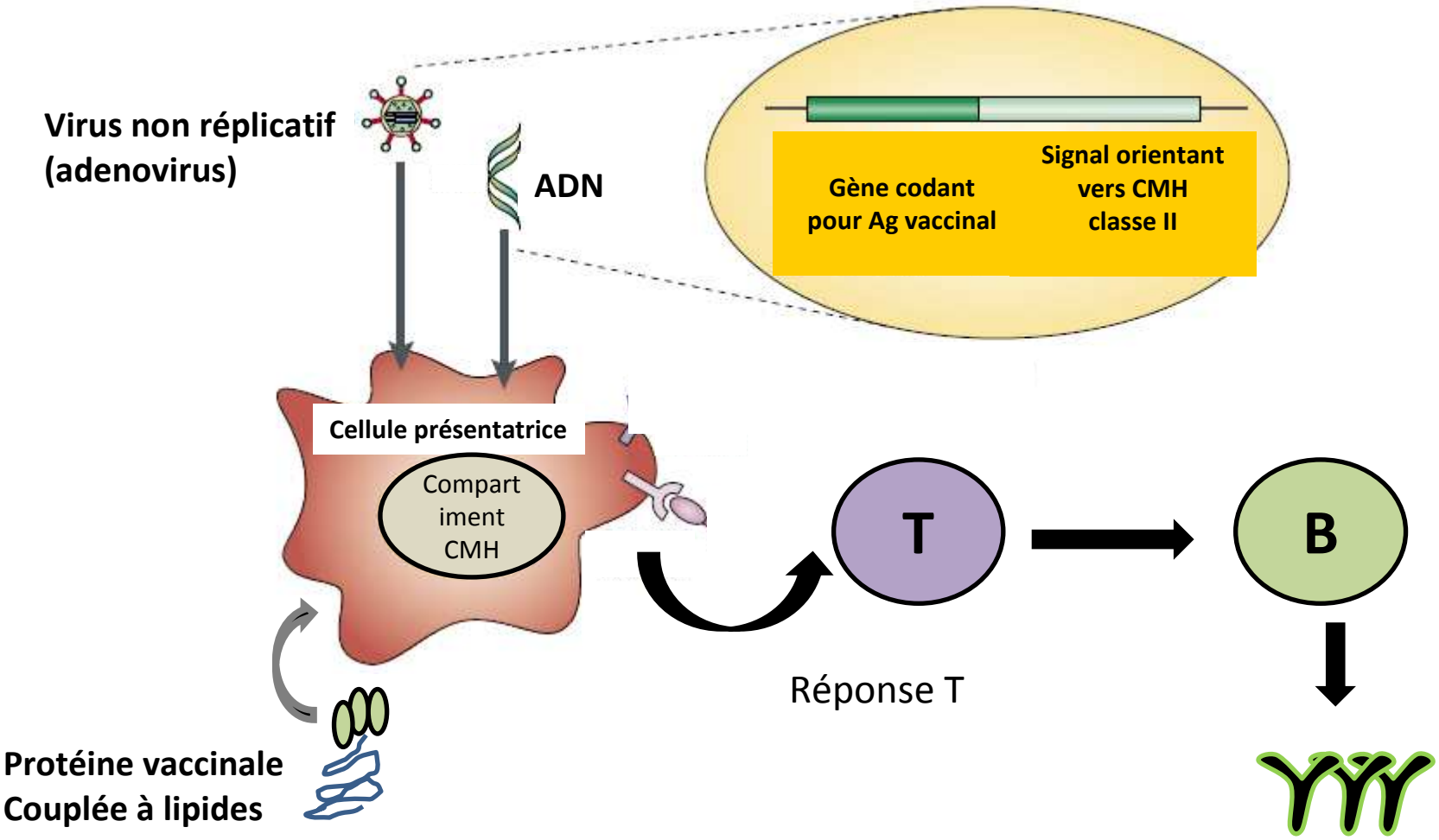
Augmenter le nombre de micro-organismes dont l'infection peut être prévenue par vaccin
Augmenter la réponse cellulaire: Ag ➔ intracellulaire dans les cellules présentatrices

- vecteurs viraux non réplicatifs

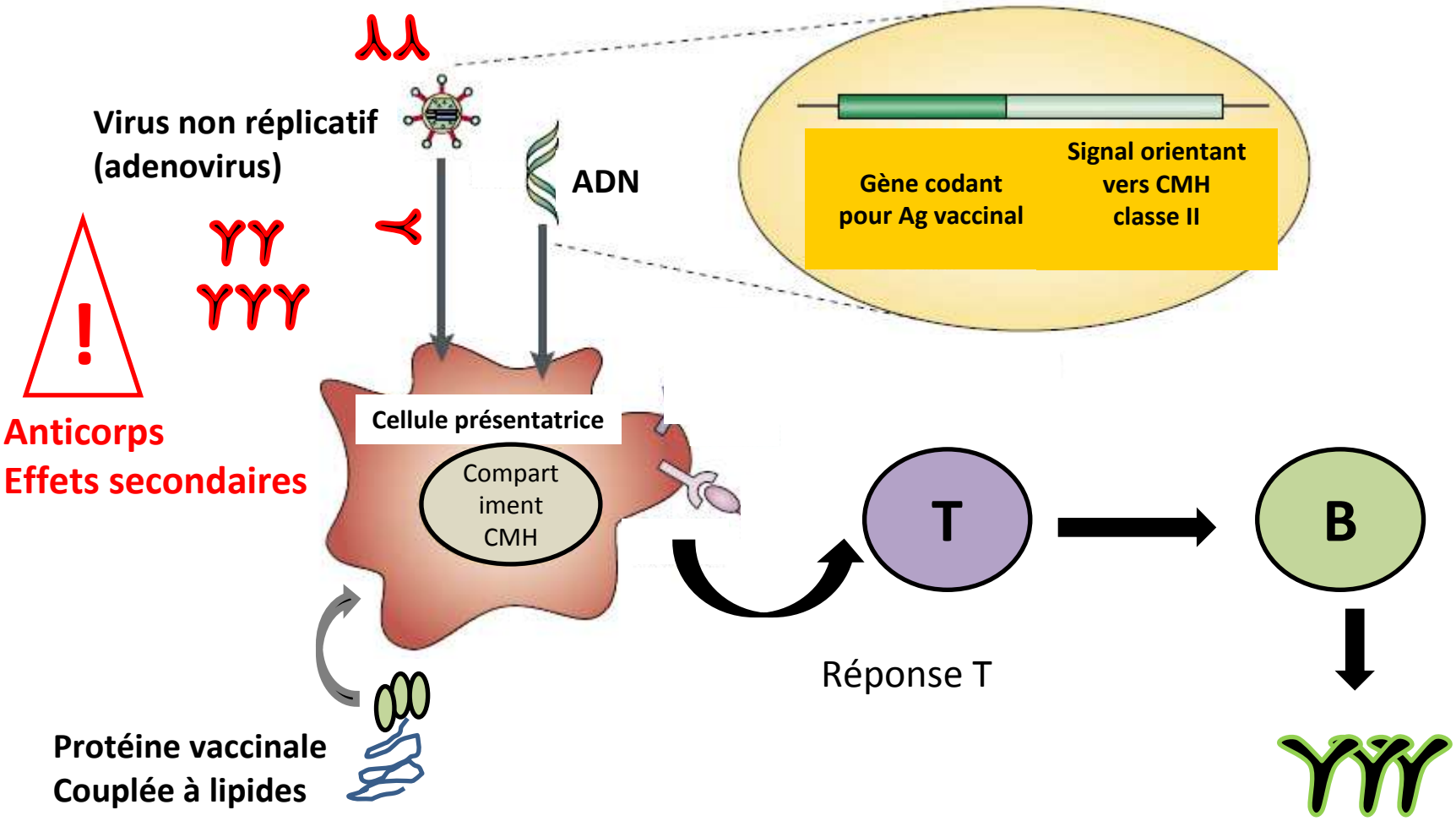
- vaccins ADN

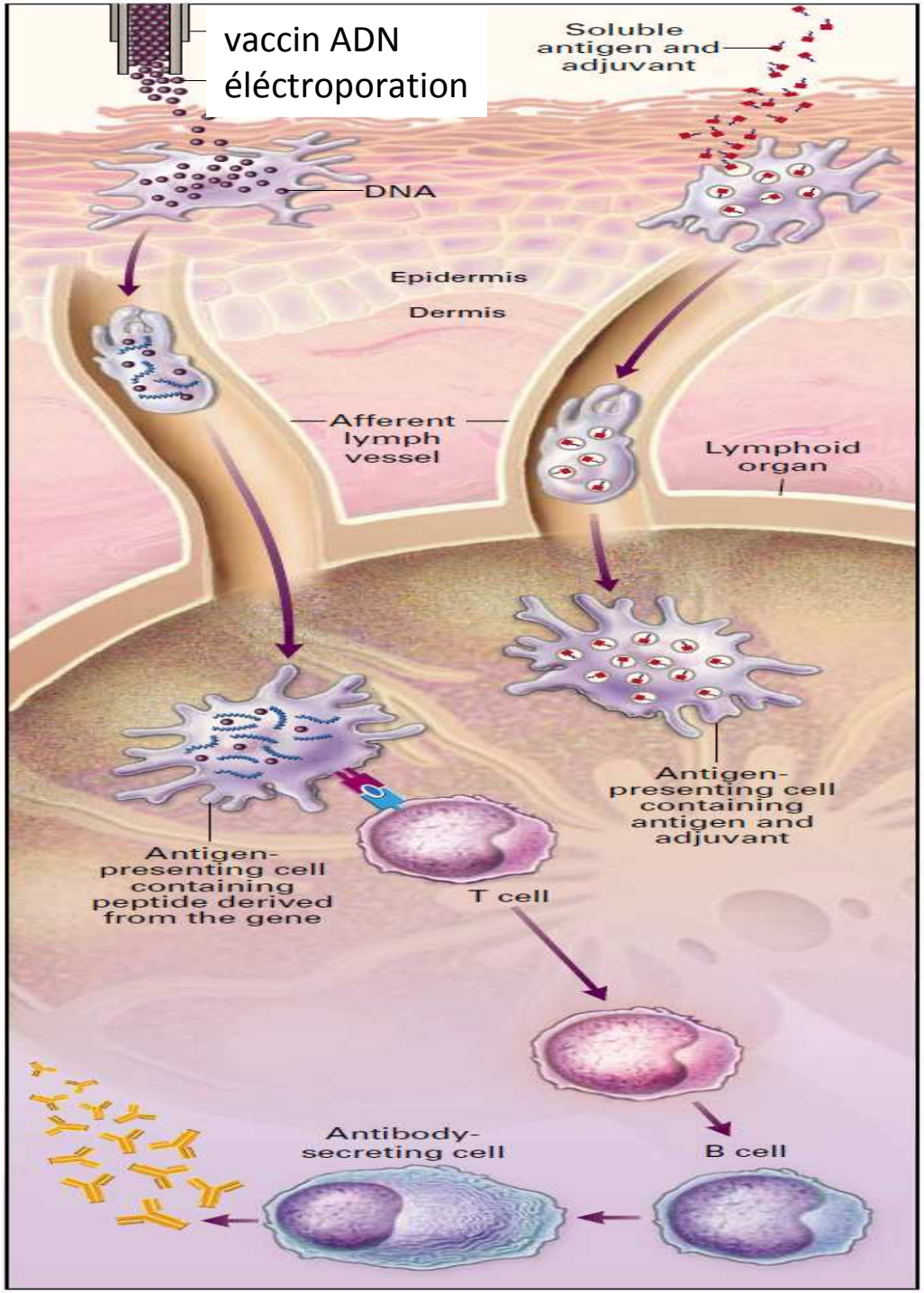
- vaccins à base de lipopeptides

Les nouveaux vaccins



Les nouveaux vaccins





Vaccin à ADN « nu »

commercialisation à visée vétérinaire

Vaccination anti-VIH

Virus VIH:

Capacité à échapper et à induire l'inactivation et la mort des cellules nécessaire à une réponse immune protectrice

Diversité génétique

Propriétés de la glycoprotéine d'enveloppe (peu immunogène, inhibe CD4)

Capacité à établir une infection systémique en quelques jours

Vaccins:

Protéine recombinante d'enveloppe du VIH-1 (AIDSVAX) (2005)

Vecteur adénoviral non réplicatif exprimant la protein interne gag (2009)

Combinaison d'un vecteur canarypox exprimant des immunogènes VIH-1 (ALVAC) et de la proteine recombinante d'enveloppe du VIH-1 (AIDSVAX) (2011)

➔ 31% protection, durée $\geq$ 42 mois

……..Anticorps neutralisants (VRC01…)

Vaccination anti-tumorale

l'immunothérapie des cancers, visant à amplifier la réponse immunitaire anti-tumorale naturelle.

Intérêt thérapeutique.
Limités par:
identification antigène exprimée spécifiquement par cellule tumorale
Immunogénicité de ces antigènes, immunosuppression associée

immunomodulateurs (BCG dans les cancers de la vessie, IL-2 dans les tumeurs du rein et les mélanomes, imiquimod (agoniste de TLR-7) dans les cancers basocellulaires)

vaccins cellulaires (Sipuleucel, Provenge® dans les cancers de la prostate)

Cancers viro-induits: vaccin anti-HBV, anti- HPV

futur: EBV, HTLV-1, HCV ?

Vaccination: Santé publique

Protection individuelle ➔ protection collective (➔ ➔…….➔➔ éradication maladie)

Population cible: enfants, sujets âgés, femme enceinte…..

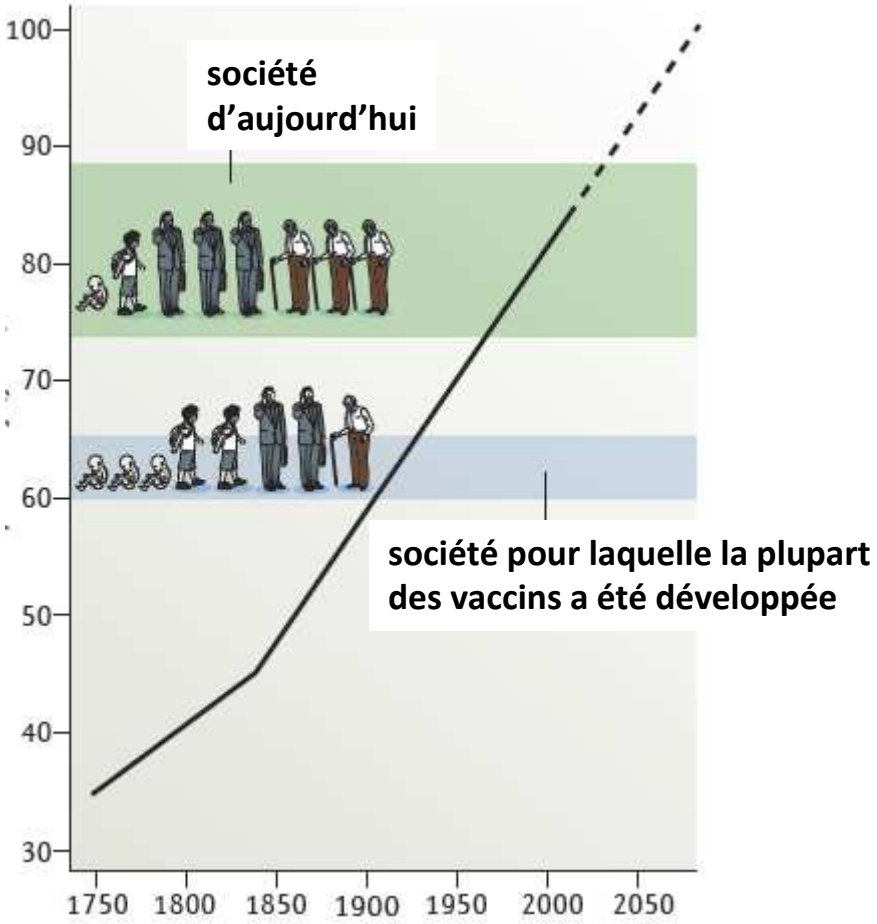
Effet collectif: immunité « de groupe » (herd immunity): pneumocoque, varicelle, rubeole…

Ex:
Eradication variole 1967-1977
vaccination anti-pneumococcique des enfants de moins de 6 ans
➔Diminution de 80% de l'incidence des pneumonies à ce germe chez les adultes vivant sous le même toit.

Réduire coût des traitements, hospitalisation, séquelles, handicap
Développement social, économique

Réduire max la population cible pour optimiser coût/benefice/risque

Vaccination: Santé publique



Besoins vaccinaux 21 ème siècle: Selon l'âge

Pre-birth
- Cytomegalovirus
- Group B streptococcus
- Hepatitis B virus
- Influenza virus
- Meningococcus serogroups A, B, C, Y and W135
- Pertussis
- Respiratory syncytial virus
- Tetanus

Infants and children
- Diphtheria
- Group A streptococcus
- *H. influenzae* type b
- *Helicobacter pylori*
- Hepatitis A virus
- Hepatitis B virus
- Inactivated poliovirus vaccine
- Influenza virus
- Measles
- Meningococcus serogroups A, B, C, Y and W135
- Mumps
- Pertussis
- Pneumococcus
- Respiratory syncytial virus
- Rotavirus
- Rubella
- Tetanus
- Varicella zoster virus

Adolescents
- Cytomegalovirus
- Diphtheria, tetanus acellular pertussis
- Epstein–Barr virus
- Herpes simplex virus
- Human papilloma virus
- Influenza virus
- Meningococcus serogroups A, B, C, Y and W135
- Parvovirus B19

Adults
- Diphtheria
- Hepatitis B virus
- Influenza virus
- Meningococcus serogroups A, B, C, Y and W135
- Pertussis
- Respiratory syncytial virus
- Tetanus

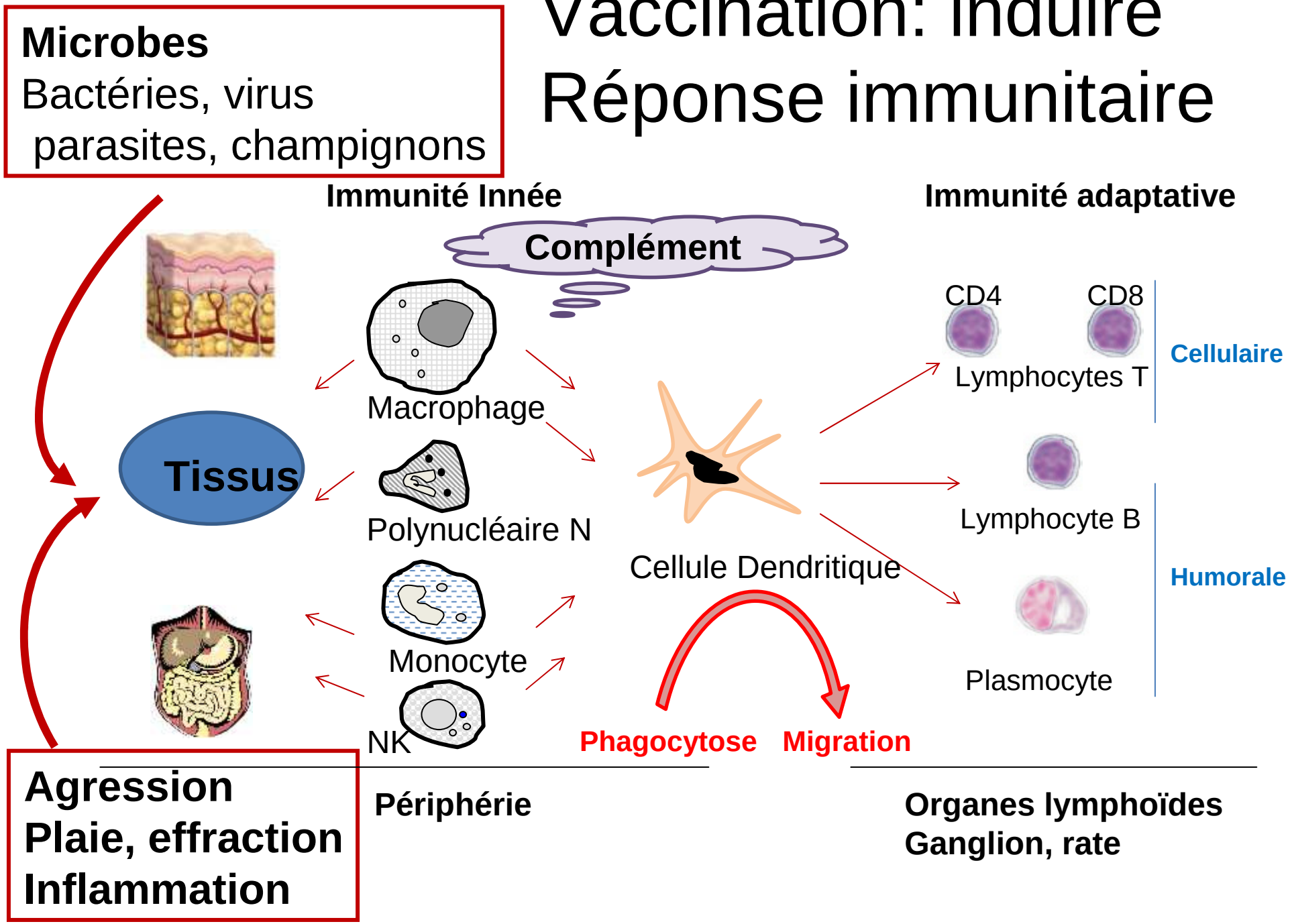
Elderly

Recurrent infections:
- Group B streptococcus
- Influenza virus
- Meningococcus serogroups A, B, C, Y and W135
- Pneumococcus
- Respiratory syncytial virus
- Varicella zoster virus

Antibiotic resistance:
- *Acinetobacter baumannii*
- *C. difficile*
- *Candida* spp.
- Enterotoxigenic *E. coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *P. aeruginosa*
- *S. aureus*

Cancer:
- Breast cancer
- Colorectal cancer
- Prostate cancer

Besoins vaccinaux 21 ème siècle: groupes particuliers

Travellers	Patients with chronic diseases	Patients with HIV	Emerging infections	Poverty
• Cholera • Dengue • Enterotoxigenic *E. coli* • Hepatitis A virus • Hepatitis B virus • Influenza virus • Japanese encephalitis virus • Malaria • Meningococcus serogroups A, B, C, Y, W135 and X • Paratyphoid fever • Rabies • *Shigella* spp. • Tick-borne encephalitis virus • Tuberculosis • Typhoid fever • Yellow fever	• Cytomegalovirus • Fungal infections • Influenza virus • *P. aeruginosa* • Parainfluenza • Parvovirus B19 • Respiratory syncytial virus • *S. aureus* • Tuberculosis	• Influenza virus • Pneumococcus • Pneumocystosis • Tuberculosis	• AIDS • Anthrax • Avian influenza • Cholera • Dengue • Diphtheria • Ebola virus disease • EV71 • Malaria • Meningococcus serogroup X • Plague • SARS • Smallpox • Swine influenza • Tuberculosis • West Nile	• Cholera • Dengue • Enterotoxigenic *E. coli* • Hepatitis A virus • Hepatitis B virus • Hepatitis E virus • Influenza virus • Japanese encephalitis virus • Malaria • Meningococcus serogroups A, B, C, Y, W135 and X • Parasitic infections • Paratyphoid fever • Rabies • Rotavirus • *Salmonella* spp. • *Shigella* spp. • Tuberculosis • Typhoid fever • Yellow fever

Vaccination: induire Réponse immunitaire