



VIII - ECOLOGIE DE LA VACCINATION

A - LES PHENOMENES EPIDEMIQUES

B - L'EVOLUTION DES PATHOGENES

C - LES DIFFERENCES GENOTYPIQUES DANS LES POPULATIONS HUMAINES

D - LES DIFFERENCES NON GENOTYPIQUES DANS LES POPULATIONS HUMAINES

E - PREOCCUPATIONS SECURITAIRES ET ETHIQUES



VIII - ECOLOGIE DE LA VACCINATION

A - LES PHENOMENES EPIDEMIQUES

1 - Les épidémies “spontanées”

Après le SIDA, l'épidémie de SARS illustre plusieurs caractères des épidémies modernes

- L'émergence à partir d'un réservoir animal
- La rapidité de la diffusion
- Le rôle des transports
- L'incapacité de développer rapidement des outils de thérapie

Le SARS a donné lieu à d'innombrables rapports et commentaires

Riley, S. et al "Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong : impact of public health interventions". Science, 300, 1961 (2003)

Lipsitch, M et al. "Transmission dynamics and control of SARS". Science, 300, 1966 (2003)

La modélisation mathématique permet de prédire qu'un cas d'infection en entraîne 3 autres dans une population où les mesures particulières n'ont pas été prises.

Snijder, EJ et al. "Unique and conserved features of genome and proteome of SARS–coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineag". J. Mol. Biol., 331, 991 (2003)

Ng, SK "Possible role of an animal vector in the SARS outbreak at Amoy Gardens". Lancet, 362, 570 (2003)

Drosten, C et al. SARS " identification of the etiological agen". Trends Mol. Med., 9, 325 (2003)

2 - La modélisation mathématique des épidémies est ancienne et valide la notion de “seuil”

Elle remonte au théorème de Kermack-McKendrick publié en 1927.

Le théorème a été “modernisé”.

Hill, AN, Longini, IM Jr. " The critical vaccination fraction for heterogeneous epidemic models". Math. Biosci., 181, 85 (2003)



Cas des infections chroniques : certains modèles "divergent".

3 - La surveillance des réservoirs animaux

- Exemple : la grippe du porc aux USA

Wuethrich, B. "Chasing the fickle Swine Flu". Science, 299, 1502 (2003)

- Deux modifications environnementales aux USA

4 - Modification, adaptation des micro-organismes lorsqu'ils infectent l'homme.

Vibrio cholerae. Des études de transcription suggèrent que la colonisation humaine s'accompagne de l'activation d'une série de gènes qui rendent la bactérie hyper-infectieuse.

Scott Merrel, D et al. "Host-induced epidemic spread of the cholera bacterium". Nature, 417, 642 (2002)

5 - Bioterrorisme

B - L'EVOLUTION DES PATHOGENES

1 - Les évolutions associées aux comportements humains.

Pour une variété de micro-organismes infectieux ou commensaux pour l'homme, il existe des sous-divisions géographiques

- Exemple d'*Helicobacter pylori*

Falush, D et al. "Traces of human migrations in Helicobacter pylori populations". Science, 299, 1582 (2003)

- Exemple de la grippe du porc.
- Résistance aux antibiotiques
- Exemple : Fluoroquinolones et tuberculose

Ginsburg, A.S. et al. "Fluoroquinolones, tuberculosis and resistance". The Lancet infectious diseases, 3, 432 (2003)

2 - Les ré-infections sont fréquentes dans les populations humaines.



➤ Exemple de la coqueluche

Gilberg, S. et al. "Evidence of Bordetella pertussis infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage". J. Infect. Dis., 186, 415 (2002)

3 - L'évolution des pathogènes sous la pression de la vaccination.

- a) Des modèles mathématiques suggèrent qu'une vaccination imparfaite pourrait faciliter l'émergence de pathogènes plus virulents (Gandon, et al, 2001, 2003). Certains arguments sont contestés

Gandon, S. et al. "Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence". Nature, 414, 751 (2001)

Soubeyrand, B., Plotkin, S.A. "Microbial evolution : antitoxin vaccines and pathogens virulence". Nature, 417, 609 (2002)

Gandon, S. et al. "Imperfect vaccination : some epidemiological and evolutionary consequences". Proc. R. Soc. Lond., 270, 1129 (2003)

- b) Dans des vaccinations à grande échelle, on voit émerger des variants. Dans le cas du vaccin contre l'hépatite B, les mutants d'échappement ne posent pas de problème sérieux.

Wilson, J.N. et al. "Predictions of the emergence of vaccine resistant Hepatitis B in the Gambia using a mathematical model. Epidemiol. Infect., 129, 295 (2000)

- c) Il n'en va pas de même avec la polio : cas du vaccin oral (vaccin Sabin ou OPV)

Dowdle, W.R. et al. "Polio eradication : the OPV paradox". Rev. Med. Virol., 13, 277 (2003)

Watanabe, M. "Polio outbreak threatens eradication programs". Nat. Med., 7, 135 (2001)

C - LES DIFFERENCES GENOTYPIQUES DANS LES POPULATIONS HUMAINES

1 - Le polymorphisme du CMH

Ce polymorphisme considérable, influence la composition du "soi peptidique" et des répertoires T.

Il influe sur les capacités de résistance aux agents infectieux.



Messaoudi, I. et al. Direct link between MHC polymorphism, T cell avidity and diversity in immune defense. Science, 295, 1797 (2002)

Il influe sur la vaccination, certains individus étant moins bons répondeurs que d'autres, et un petit nombre apparaissant comme non-répondeurs.

Des régimes de vaccination particuliers peuvent surmonter ce déficit.

Duval, B. et al. "Preadolescent non-and hypresponders following three doses of hepatitis B vaccine, need only one more dose". Vaccine, 20, 3632 (2002)

2 - Il existe de nombreux autres polymorphismes qui déterminent des degrés variables de résistance et de susceptibilité à des agents infectieux particuliers.

- Parmi ces mutations, un certain nombre touche des fonctions immunologiques.

Picard, C. et al. "Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency". Science, 299, 2076 (2003)

- Les enfants qui souffrent d'une BCG-ite après vaccination par le BCG sont porteurs de mutations dans des gènes tels que le récepteur de l'IFN γ

Casanova, J.-L., Abel, L. "Genetic dissection of immunity to mycobacteria : the human model". Annu. Rev. Immunol. 20, 581 (2002)

La notion de redondance fonctionnelle s'impose dans de nombreuses situations

D - LES DIFFERENCES NON GENOTYPIQUES DANS LES POPULATIONS HUMAINES

1 - En termes de fonctionnement du système immunitaire, il existe des évolutions globales au cours de la vie.

- a) Le nouveau né
- b) La femme enceinte
- c) Les personnes âgées (cf dossier publié dans Science, 28 février 2003)

Martin GM et al. "Research on aging: the end of the beginning" Science. 299, 1339 (2003)

Grubeck-Loebenstein B, Wick G. "The aging of the immune system" Adv Immunol. 80:243 (2003)



Gavazzi G, Krause KH. "Ageing and infection" Lancet Infect Dis. 2, 659 (2002)

2 - L'obésité

L'épidémie d'obésité dans les pays développés, aux USA surtout, prend des proportions étonnantes.

Hill JO et al, "Obesity and the environment: where do we go from here?" Science. 299, 853 (2003)

3 - La malnutrition

Dans les pays en développement, une association entre la malnutrition et la susceptibilité aux infections a été observée.

La malnutrition avancée n'est apparemment pas un frein à la vaccination.

Moore SE, et al "Impact of nutritional status on antibody responses to different vaccines in undernourished Gambian children" Acta Paediatr. 92, 170 (2003)

4 - L'environnement infectieux

a) Dans les pays en développement, enfants et adultes sont souvent infectés de façon multiple.

L'impact des infections multiples sur le système immunitaire et sur les réponses vaccinales est un champ d'exploration important.

Yazdanbakhsh M, et al "Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease" Trends Immunol. 22, 372 (2001).

b) Dans les pays développés, l'accroissement des maladies atopiques, pose question

Selon l'hypothèse "hygiénique", les progrès de l'hygiène et la généralisation des vaccinations auraient pour contre partie le développement des atopies.

Toutefois, le rôle des organismes commensaux et des infections bénignes (ou non) et inapparentés reste à évaluer.

Chez la souris, l'âge de la première infection avec le VRS conditionne la nature et la sévérité de la maladie provoquée par un challenge à l'âge adulte.

Wills-Karp M, et al "The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis" Nat Rev Immunol. 1, 69 (2001)



Culley FJ, et al "Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood" J Exp Med. 196, 1381 (2002)

Holt PG, Sly PD. "Interactions between RSV infection, asthma, and atopy: unraveling the complexities"" J Exp Med. 196, 1271 (2002)

Dale T. Umetsu et al "Asthma: an epidemic of dysregulated immunity" Nature Immunology 3, 715 (2002)

E - PREOCCUPATIONS SECURITAIRES ET ETHIQUES

1 - Le vaccin anti-rotavirus

les rotavirus provoquent des diarrhées responsables de 600 000 morts par an dans les pays en développement.

Wilson CB, Marcuse EK. "Vaccine safety--vaccine benefits: science and the public's perception" Nat Rev Immunol. 1, 160 (2001).

2 - Le thimerosal (ou thiomersal)

Ce préservatif dont le constituant actif est l'éthylmercure est utilisé dans plusieurs vaccins L'OMS n'a pas demandé le retrait du thimerosal des vaccins.

Pichichero ME, et al "Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study" Lancet. 360, 1737 (2002).

3 - L'hépatite B et la sclérose en plaque

Touze E, et al "Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study" Neuroepidemiology. 21, 180 (2002)

Confavreux C, et al "Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group" N Engl J Med. 344, 319 (2001)

DeStefano F, et al "Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults" Arch Neurol. 60, 504 (2003)

4 - Et quoi d'autre ?



COLLEGE DE FRANCE
Chaire d'Immunologie Moléculaire

Philippe Kourilsky
Année 2003/2004
Cours n°8

Piyasirisilp S, Hemachudha T. "Neurological adverse events associated with vaccination" Curr Opin Neurol. 15, 333 (2002)

L'aluminium ??

Keith LS, et al "Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations" Vaccine. 20, 513 (2002)