



IX - L'ACTE VACCINAL

A - L'IMMUNITÉ NATURELLE

B - L'ACTE VACCINAL RÉUSSI

C - L'IMMUNOLOGIE ET L'AVENIR DE LA VACCINATION

CONCLUSIONS :



IX - L'ACTE VACCINAL

A - L'IMMUNITE NATURELLE

Après une description méthodique de la réponse immunitaire anti-infectieuse, il reste à replacer cette dernière dans une perspective plus globale :

- Dans le cadre de l'immunité naturelle.
- Dans le cadre des processus évolutifs qui ont conduit à l'émergence de cette dernière.

1 - La protection par les anticorps maternels

Chez l'homme, le nouveau-né est immuno-incompétent jusqu'à 6 à 9 mois après la naissance.

Chez le veau, le placenta est imperméable aux anticorps.

- Les anticorps naturels protègent le fœtus et le nouveau-né et lui transfèrent une partie de l'histoire immunologique de la mère
- Selon Zinkernagel (2003), ils permettent aussi une vaccination "naturelle" active, le nouveau-né infecté étant dans une condition analogue à celle des vaccins atténués.

Zinkernagel, RM "On natural and artificial vaccination" Annu. Rev. Immunol; 21, 515 (2003)

- L'immunité cellulaire n'est pas transmise par la mère.
- Des facteurs hormonaux accroissent la réponse humorale de la femme.
- Ceci pose la question de l'immunisation maternelle.

Englund JA., Glezen WP. "Maternal immunisation with Haemophilus Influenzae type b vaccines in different populations" Vaccine; 21, 3455 (2003)

→ La balance Th1/Th2 est fortement biaisée vers Th2 à la naissance, et se ré-équilibre progressivement, mais de façon variable et plus ou moins rapidement dans les 10 premières années de la vie.

Siegrist CA. "Mechanisms by which maternal antibodies influence vaccine responses : review of hypotheses and definition of main determinants" Vaccine; 21, 3406 (2003)



2 - Histoire naturelle des infections

- La description de l'histoire naturelle des infections est aujourd'hui beaucoup plus sophistiquée.

Flynn J.L., Chan J. "Immunology of tuberculosis" Annu. Rev. Immunol.; 19, 93 (2001)

Wong P., Pamer E.G. "CD8 T cell responses to infectious pathogens." Annu Rev Immunol; 21, 29 (2003)

- Chaque agent infectieux est singulier pour des raisons qui touchent à l'hôte (ex. organes cibles, foie : Crispe 2003) comme au pathogène lui-même.
- Du côté des agents infectieux, des stratégies d'échappement d'une incroyable diversité se sont développées au cours de l'évolution.

Crispe I.N. "Hepatic T cells and liver tolerance" Nature Rev. Immunol; 3, 51 (2003)

Seet B.T. et al "Pox viruses and immune evasion" Annu. Rev. Immunol; 21, 377 (2003)

Foy E. et al "Regulation of Interferon Regulatory Factor-3 by the Hepatitis C virus serine protease" Science; 300, 1145 (2003)

Reddehase M.J. "Antigens and immunoevasins: opponents in cytomegalovirus immune surveillance." Nat Rev Immunol.; 2, 831 (2002)

- Ces stratégies de dissimulation, ou d'assimilation au soi d'agents infectieux peuvent interférer avec les vaccins.

Exemples :

- Vaccin contre le méningocoque de type B.

Masignani V. et al "Vaccination against Neisseria meningitidis using three variants of the lipoprotein GNA1870." J Exp Med; 197, 789 (2003)

- Vaccin (Ospa) contre la maladie de Lyme



Benoist C., Mathis D. " Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry?" Nat Immunol.; 2, 797 (2001)

Maier B. et al "Multiple cross-reactive self-ligands for Borrelia burgdorferi-specific HLA-DR4-restricted T cells." Eur J Immunol.; 30, 448 (2000)

Guerau-de-Arellano M., Huber BT. "Development of autoimmunity in Lyme arthritis." Curr Opin Rheumatol; 14, 388 (2002)

3 - Infections fulminantes, infections persistantes

- Cette distinction est corrélée avec les modes d'infections cytopathiques et non-cytopathiques associés le plus souvent à des parasitismes de long terme.

→ Le même agent infectieux peut avoir les deux devenir en fonction des conditions d'infection initiales

→ De nombreux agents infectieux se comportent comme des parasites dormants

- La persistance peut couvrir la vie de l'hôte

Ciurea A. et al "Persistence of lymphocytic choriomeningitis virus at very low levels in immune mice." Proc Natl Acad Sci U S A.; 96, 11964 (1999)

- Cas du virus de la rougeole ?

Katayama Y. et al "Detection of measles virus mRNA from autopsied human tissues." J Clin Microbiol.; 36, 299 (1998)

- Cas des virus herpétiques ?

Laichalk LL. Et al "The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection." Immunity; 16, 745 (2002)

Khanna KM. et al "Herpes simplex virus-specific memory CD8+ T cells are selectively activated and retained in latently infected sensory ganglia." Immunity; 18, 593 (2003)

4 - La poule et l'œuf : l'infection sans la mémoire ou la mémoire sans l'infection ?

L'existence de petits réservoirs infectieux est-elle de nature à réactiver périodiquement la mémoire B et surtout la mémoire T ? ("immunité infectieuse" selon Mackaness).



5 - Les infections persistantes : un bénéfice mutuel pour l'agent infectieux et pour l'hôte ?

Toute stratégie de l'hôte qui évite la destruction massive de tissus a dû être fortement sélectionnée dans l'évolution. D'où l'importance des mécanismes de purge intracellulaire anti-viraux.

Guidotti LG., Chisari FV. "Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response." Annu Rev Immunol.; 19, 65 (2001)

Même les agents infectieux fulminants peuvent disposer d'un réservoir où l'infection n'est pas cytopathique. Cas de la grippe, qui est endémique chez les oiseaux.

Geiss GK, et al "Cellular transcriptional profiling in influenza A virus-infected lung epithelial cells: the role of the nonstructural NSI protein in the evasion of the host innate defense and its potential contribution to pandemic influenza. Proc Natl Acad Sci U S A. 99, 10736 (2002)

→ L'"intérêt évolutif" des agents infectieux" n'est pas de tuer rapidement leur hôte.

→ L'"intérêt évolutif" de l'hôte est de résister aux infections sans dommages collatéraux, voire de tirer un avantage du parasitisme.

6 - L'immunité maternelle apporte la preuve évolutive du rôle clé des anticorps

Pour Zinkernagel (2003), des titres élevés d'anticorps neutralisants, produits et transmis par la mère sont indispensables à la survie de l'espèce.

A contrario, le fait que l'immunité cellulaire n'est pas transmise lui confère un statut différent : son rôle majeur est d'entretenir les équilibres hôte-agents infectieux non cytopathiques.

7 - L'accroissement des maladies autoimmunes et des allergies

L'hypothèse "hygiéniste" veut que la moindre exposition aux agents infectieux, voire la vaccination elle-même soit responsable de ce phénomène.

Une perspective intéressante est ouverte par la découverte des Treg.

Sakaguchi S. "Control of immune responses by naturally arising CD4+ regulatory T cells that express toll-like receptors." J Exp Med.; 197, 397 (2003)



Dans cette autre version de l'hypothèse hygiéniste, l'accroissement des maladies auto-immunes est moins inquiétant que l'accroissement de la sensibilité aux pathogènes.

Zinkernagel RM. "On natural and artificial vaccinations." Annu Rev Immunol.; 21, 515 (2003)

B - L'ACTE VACCINAL RÉUSSI

1 - Il existe des conceptions "idéologiques" de l'acte vaccinal.

L'acte vaccinal ressemble aux réponses immunitaires à l'infection, mais doit être pensé de façon indépendante.

Par exemple, l'idée qu'il faut reproduire la nature en évitant les inconvénients des infections par les pathogènes, a pour corollaire sous-jacent qu'il pourrait être impossible de faire mieux que la nature.

La formulation correcte est autre.

Il s'agit de comprendre l'immunité naturelle, de façon à identifier les moyens utilisés naturellement pour combattre les infections et pour les exploiter.

Mais, il s'agit aussi de comprendre les infections de façon à identifier des points d'intervention qui ne sont pas nécessairement utilisés dans la nature.

2 - Des vaccins efficaces ont été développés contre les agents infectieux cytopathiques et/ou à infection fulminante

3 - Les vaccins contre les agents infectieux persistants sont plus difficiles à obtenir, moins efficaces ou inexistant

- Dans la catégorie des vaccins efficaces, on trouve le vaccin contre l'hépatite B
- Les vaccins contre la rougeole et contre les oreillons sont satisfaisants, mais donnent lieu, en faible proportion, à des complications généralement mineures
- Le BCG est imparfait

Colditz GA et al "Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature." JAMA; 271, 698 (1994)

- Les agents infectieux contre lesquels il n'y a pas de vaccin sont légion.



4 - L'efficacité des vaccins existants corrèle généralement avec les anticorps neutralisants

- La corrélation n'est pas tout à fait générale et les réponses immunes muco-sales et cellulaires n'ont pas toujours été mesurées.
- La quasi-totalité des vaccins existants ont été mis au point alors qu'on ne savait pas, ou à peine, doser les CTL.

*Plotkin SA. "Immunologic correlates of protection induced by vaccination." *Pediatr Infect Dis J.*; 20, 63 (2001)*

- La définition même des anticorps neutralisants n'est pas totalement limpide.

*Bachman MF. "The role of antibody concentration and avidity in antiviral protection." *Science*; 276, 2024 (1997)*

- Pas plus que le rôle général des anticorps anti-viraux.

*Burton DR. "Antibodies, viruses and vaccines" *Nature Rev. Immunol.*; 2, 706 (2002)*

5 - Le manque de maîtrise de l'immunité cellulaire

La quasi-totalité des vaccins manquants sont dirigés contre des agents infectieux peu ou pas cytopathiques et donnant lieu à des infections persistantes pour lesquelles l'immunité cellulaire joue certainement un rôle crucial.

C - L'IMMUNOLOGIE ET L'AVENIR DE LA VACCINATION

Immunité naturelle ou pas ?

- Un énorme décalage de connaissances immunologiques
- Le fossé entre la vaccinologie et l'immunologie
- Attention à l'illusion naturaliste !

*Casadevall A., Pirofski LA. "Exploiting the redundancy in the immune system: vaccines can mediate protection by eliciting 'unnatural' immunity." *J Exp Med.*; 197, 1401(2003)*

Le succès des vaccins existants impose d'accepter l'idée que plusieurs d'entre eux n'induisent pas une immunité "naturelle"



Beaucoup de progrès récents. Trois sont majeurs :

- Réhabilitation de l'immunité innée (découverte des récepteurs TLR)
- Mémoire immunitaire
- T régulatrices

1 - La conception de la mémoire immunitaire est essentielle

Si la mémoire est une propriété intrinsèque du système immunitaire, la clé des futurs développements vaccinaux se trouve dans le contrôle de l'homéostasie des compartiments mémoires. On vise, idéalement, l'immunité stérilisante.

Dans une conception fondée sur l'immunité naturelle, rechercher l'immunité stérilisante est une erreur capitale. Les vaccins qu'il faut trouver devraient être des vaccins eux-mêmes persistants, capables d'assurer des stimulations périodiques des T CD8⁺ et CD4⁺.

Faut-il concevoir la mémoire de moyen terme comme une propriété des lymphocytes et des dispositifs homéostatiques qui règlent les équilibres des populations et la mémoire de long terme comme étant liée à des stimulations infectieuses récurrentes qui passent inaperçues dans l'organisme ?

2 - La découverte du contrôle de la persistance par les T régulatrices (Treg) est importante :

→ L'abrogation des Treg dans l'infection par *Leishmania major* conduit à l'immunité stérilisante, mais induit la perte d'immunité à une infection ultérieure.

Belkaid Y. "CD4+CD25+ regulatory T cells control Leishmania major persistence and immunity." Nature; 420, 502 (2002)

→ La protection contre *Candida Albicans* est médiée par des Th1, qui sont contrôlés par des Treg. Des souris B7-2 ou CD28 KO ou sans IL-10 maîtrisent l'infection, mais au prix d'une pathologie inflammatoire, et ne résistent pas à une réinfection.

Montagnoli C. et al "B7/CD28-dependent CD4+CD25+ regulatory T cells are essential components of the memory-protective immunity to Candida albicans." J Immunol.; 169, 6298 (2002)

- L'équilibre entre infection et immunité pourrait être une caractéristique générale des infections non cytopathiques persistantes.
-
- La localisation d'agents infectieux dans le système de mémoire même est significative.



Flaño et al "Gamma-herpesvirus latency is preferentially maintained in splenic germinal center and memory B cells." J Exp Med.; 196, 1363 (2002)

3 - Le rôle de l'immunité innée et le problème des adjuvants

L'accent mis sur la mémoire adaptative a conduit à négliger l'immunité innée.

- L'immunité innée n'est pas forcément dépourvue de mémoire.
- Les conditions initiales de l'immunité innée préparent et orientent la réponse adaptative.
- Les TLR interviennent dans le système adaptatif et dans le fonctionnement des T régulatrices.

En vaccinologie classique, les adjuvants sont le pendant -très limité- de l'immunité innée.

Il existe très peu d'adjuvants (acceptés) dans les vaccins aujourd'hui utilisés.

Certains adjuvants en expérimentation mettent en jeu les récepteurs Toll (TLR) :

Une rationalisation en marche ?

Schwarz K. et al "Role of Toll-like receptors in costimulating cytotoxic T cell responses." Eur J Immunol.; 33, 1465 (2003)

Les cytokines et chemokines sont une autre cible de recherche.

Blattman JN. Et al "Therapeutic use of IL-2 to enhance antiviral T-cell responses in vivo." Nat Med.; 9, 540 (2003)

Rizza P. et al "Cytokines as natural adjuvants for vaccines: where are we now?" Trends Immunol.; 23, 381 (2002)

CONCLUSIONS :

L'étonnant raccourci vaccinal

- D'un côté, des trous scientifiques énormes.
- De l'autre, des exigences considérables.

Et pour réaliser ces objectifs :



- Des produits souvent anciens et peu sophistiqués
- Un système de R&D relativement faible
- Face à des enjeux de santé publique majeures
- Face à des contraintes considérables et complexes en matière de développement clinique, d'éthique, de sécurité.

En dépit des apparences, un secteur à partiellement sinistré (essais cliniques), sous-estimé, trop souvent attaqué, en dépit de son immense importance.

Alors même qu'il reste de nombreuses maladies infectieuses ignorées ou négligées.

Karst SM. "STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus." Science ; 299, 1575 (2003).