

AU CŒUR DU SUJET 

Vaccination : un pour tous et tous pour un !

MARRAINE DU DOSSIER : D^r Béhazine Combadière

Directrice de recherche au Centre d'immunologie et des maladies infectieuses
Pitié-Salpêtrière (Paris), Cheffe d'équipe « Immunité et vaccination »

© Gettyimages



La vaccination est le moyen de prévention le plus efficace pour protéger individus et populations contre certaines maladies infectieuses graves. Mais mettre au point un vaccin est un processus long et complexe, et les enjeux actuels sont nombreux : améliorer les vaccins existants et en développer de nouveaux pour faire face aux maladies infectieuses émergentes et réémergentes.

S'il est un produit médical qui ne laisse personne indifférent, c'est bien le vaccin ! Jamais il n'y a eu une si grande attente pour de nouveaux vaccins. Contre le SARS-CoV-2 évidemment, mais aussi contre le VIH ou Zika. Et en même temps, un sentiment de défiance se développe partout dans le monde contre des inoculations qui ont pourtant permis de sauver des millions de personnes depuis des dizaines d'années. Cette ambivalence existe même en France, mère patrie de la vaccination puisque c'est Louis Pasteur qui en a théorisé et appliqué le concept à la fin du XIX^e siècle. Ainsi, en 2005, 90 % des Français avaient une opinion favorable au sujet des vaccins, contre 75 % en 2016, selon Santé publique France. Aujourd'hui, la recherche publique française est très active dans le domaine. Mais malgré une abondance de découvertes et de brevets, elle manque cruellement de moyens financiers pour mener à bien le développement complet de nouveaux vaccins.

Induire une protection durable

Les vaccins sont des médicaments préventifs contre les maladies

2 à 3 millions de vies sont sauvées dans le monde chaque année grâce à la vaccination.

Source : OMS

infectieuses. Le principe consiste à inoculer à une personne en bonne santé une bactérie ou un virus rendu inoffensif, ou simplement un fragment de celui-ci, pour que l'organisme apprenne à le reconnaître et développe des défenses immunitaires. Si la personne est un jour réellement en contact avec le microbe naturel, son organisme sera prêt pour le combattre efficacement. Elle ne tombera pas malade ou beaucoup moins que si elle n'avait pas été vaccinée. Dans le cas des maladies infectieuses transmissibles, l'inoculation protège celui qui est vacciné, mais aussi les autres. Car plus une part importante de la population est traitée, plus la circulation du microbe est freinée et donc plus le risque d'infection et de maladie diminue pour les personnes non vaccinées, ●●●



par exemple les nouveau-nés, les personnes fragiles ou celles ayant une contre-indication à la vaccination. Cette stratégie a déjà permis d'éradiquer la variole, et pourrait bientôt conduire à la disparition de la polio. Il existe plusieurs types de vaccins : des vaccins vivants atténués, composés de bactéries ou de virus vivants mais non pathogènes car longtemps cultivés en laboratoire ou modifiés par génie génétique ; des vaccins inactivés, contenant des microbes neutralisés par des moyens chimiques ou la chaleur ; ou encore des vaccins sous-unitaires, contenant uniquement quelques fragments du microbe (en général des protéines de surface car elles sont les plus à même d'être reconnues par le système immunitaire). Les vaccins vivants atténués sont les plus efficaces : ils induisent une réponse immunitaire spécifique impliquant à la fois des

anticorps (réponse dite humorale) et des **lymphocytes** (réponse dite cellulaire). Mais ils sont aussi les plus délicats à développer d'un point de vue industriel, avec des risques plus importants puisqu'il s'agit de manipuler un microbe pathogène vivant. À l'inverse, les vaccins inactivés et sous-unitaires sont plus simples à fabriquer mais engendrent une réponse immunitaire plus faible et/ou moins durable, c'est pourquoi ils nécessitent souvent l'usage d'**adjuvants**.

De nombreux enjeux de développement

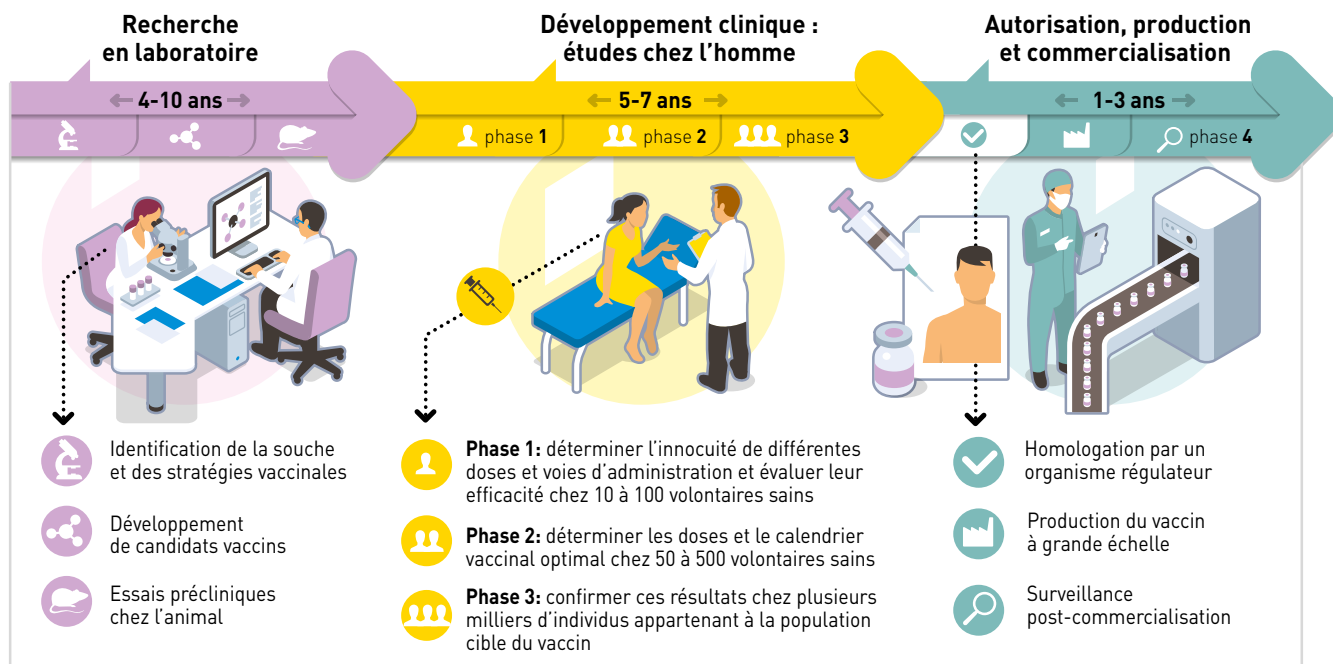
« Pour développer un vaccin, il faut toujours commencer par bien comprendre les mécanismes naturels de l'infection et de la réponse immunitaire de l'organisme », insiste Manuel Rosa Calatrava, directeur de recherche Inserm et codirecteur du laboratoire Virpath au Centre international

de recherche en infectiologie (Lyon). Il est donc nécessaire d'identifier les anticorps naturellement produits par l'organisme contre le microbe, en particulier ceux qui permettent de le neutraliser et donc de bloquer la progression de la maladie tout en diminuant le risque de transmission entre individus. L'importance de la réponse immunitaire de type cellulaire, celle à long terme, doit ensuite être étudiée. « Il faut aussi s'interroger sur les enjeux sanitaires :

- **Anticorps** : protéine qui détecte les agents pathogènes de manière spécifique dans le but d'empêcher l'infection ou d'éliminer les cellules infectées, notamment.
- **Lymphocytes** : cellules immunitaires aussi appelées globules blancs. Les lymphocytes T participent à l'immunité cellulaire et certains d'entre eux tuent les cellules infectées ; les lymphocytes B fabriquent les anticorps.
- **Adjuvant** : molécule naturelle ou synthétique ajoutée dans un vaccin pour renforcer la réponse immunitaire.

LA LONGUE MISE AU POINT D'UN VACCIN

Les vaccins sont les produits pharmaceutiques les plus longs et difficiles à produire car ils nécessitent un environnement industriel hautement contrôlé et réglementé. Ce sont des produits pharmaceutiques demandant en moyenne 10 à 20 ans de travail, contre 5 à 10 ans pour un médicament. Une fois la formule mise au point et validée, 70 % du temps de fabrication est consacré aux contrôles qualité.



© Lorezno Timon



INFO

INTOX

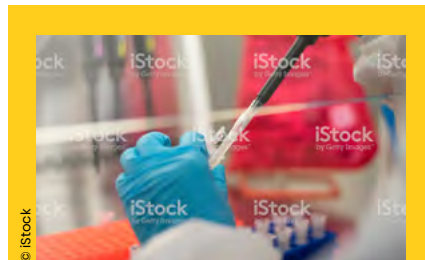
En matière de vaccination, les fausses informations sont nombreuses à circuler. Pourtant, beaucoup de sujets font l'objet d'un consensus scientifique.



Les adjuvants sont sans danger.

INFO

Les vaccins de type virus vivant atténué provoquent une réponse immunitaire complète et durable. Mais lorsqu'il s'agit d'un vaccin de type virus inactivé, ou ne contenant que des fragments du microbe, il est souvent nécessaire d'ajouter des agents stimulant le système immunitaire. Les sels d'aluminium sont parmi les adjuvants les plus utilisés dans le monde avec un recul de plus de 90 années et des centaines de millions de doses injectées. À ce jour, ils sont considérés comme sans danger par les experts.



Un vaccin protège pour toute la vie.

INTOX

La durée de protection varie d'un vaccin à l'autre, de quelques mois à plusieurs dizaines d'années selon la nature même du vaccin. Mais aussi parce que le microbe peut évoluer, comme le virus de la grippe par exemple. Un nouveau vaccin est alors nécessaire chaque année.

Pour protéger une population, le seuil de couverture vaccinale doit être atteint.

INFO

Dans le cas d'une maladie transmissible, plus la couverture vaccinale d'une population est élevée, c'est-à-dire, plus il y a de personnes vaccinées, plus on réduit la circulation du microbe concerné et donc le nombre potentiel de malades. Cependant, il existe un seuil minimum de couverture vaccinale pour que le principe d'immunité de groupe fonctionne (lire p.19). Ce seuil dépend de la contagiosité de la maladie : il est par exemple de 80 % pour la diphtérie et de 90-95 % pour la rougeole. Dans le cas d'une maladie infectieuse non transmissible, comme le tétanos, tout le monde doit être vacciné pour être protégé.

ne vacciner que les personnes les plus à risque ou prévenir la circulation de l'infection dans la population générale? Bloquer l'entrée du microbe dans l'organisme ou l'empêcher de provoquer des symptômes? poursuit le chercheur. Enfin, il ne faut pas négliger les contraintes industrielles. Fabriquer à grande échelle un vaccin vivant atténué, par exemple, est beaucoup plus compliqué qu'un vaccin à sous-unité.» Aujourd'hui, avec

son équipe lyonnaise, il travaille à la mise au point d'un vaccin administrable par voie nasale contre les pneumovirus. Principaux responsables des bronchiolites et pneumonies infantiles, ces virus infectent plusieurs dizaines de millions d'enfants de moins de cinq ans chaque année dans le monde, dont 1 % à 2 % décèdent. Ils contaminent également les adultes tout au long de leur vie et constituent un enjeu sanitaire

important. «Protéger les plus jeunes, ou les personnes âgées qui risquent des complications à cause des surinfections, cela nécessite de mettre au point différents types de vaccins», résume Manuel Rosa Calatrava. Les maladies respiratoires infectieuses sont aujourd'hui celles pour lesquelles le besoin de nouveaux vaccins se fait le plus ressentir. Mais il ne faut pas oublier les maladies émergentes ou réémergentes telles que Zika, Ebola



ou le chikungunya. Les années de recherche pour mettre au point un vaccin contre le VIH mettent par ailleurs en lumière les nombreuses difficultés auxquelles se heurtent les chercheurs. Certains candidats-vaccins contre le VIH ou la dengue, par exemple, ont été des échecs majeurs car ils conduisaient à la fabrication par l'organisme d'anticorps délétères qui exacerbent les symptômes de la maladie en provoquant une surréaction inflammatoire.

Améliorer les vaccins existants

«Depuis une dizaine d'années, la coqueluche est en recrudescence, explique le Dr Camille Locht, directeur de recherche Inserm à l'Institut

Pasteur de Lille. *Le vaccin actuel, de type sous-unitaire, a une durée de protection trop faible et protège contre la maladie mais pas contre l'infection elle-même, ce qui explique que le microbe continue de circuler dans la population.*» Avec ses collègues, il travaille sur une nouvelle génération de vaccin anticoqueluche, de type vivant atténué, administrable par voie nasale. «*De cette façon, on se rapproche de l'infection naturelle*», précise-t-il. De nombreuses équipes s'intéressent ainsi à de nouveaux modes de délivrance des vaccins. C'est le cas notamment avec le vaccin contre la grippe : «*Les vaccins actuels ont une efficacité de 30 % à 50 % seulement. Des chercheurs*

étudient une administration par voie nasale, d'autres la mise au point d'un vaccin universel qui permettrait de ne pas devoir revacciner chaque année contre les nouvelles souches du virus», précise le Dr Locht. D'autres groupes de chercheurs s'intéressent au développement de nouveaux adjuvants. Autant de recherches qui ne porteront leurs fruits que si la population accepte de se faire vacciner ! D'ailleurs, consécutivement aux recommandations formulées en 2016 par le Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination, les équipes de recherche en sciences humaines et sociales s'intéressent de plus en plus au sujet. ■

TÉMOIGNAGE DE CHERCHEUR

« Mieux comprendre la mémoire de l'immunité innée »

Gaëlle Dzangué-Tchoupou

Post-doctorante au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA, Fontenay-aux-Roses)

150 000 €

Financement FRM en 2018



© DR

Lorsqu'un virus pénètre dans l'organisme, par contamination naturelle ou vaccination, il déclenche une réponse immunitaire non spécifique, qui fait intervenir rapidement les cellules de l'immunité innée. Il a été montré que ces cellules peuvent être capables par la suite de réagir plus vite et plus efficacement face à une nouvelle infection, même par un pathogène différent, comme si elles conservaient une sorte de mémoire immunitaire non spécifique. Or ces cellules ont une durée de vie très courte. Comment cette mémoire peut-elle alors subsister ? De récentes études ont montré que cette mémoire immunitaire non spécifique, appelée mémoire innée,

→ **Immunité innée** : elle implique des mécanismes permettant une défense immunitaire instantanée.

est en réalité liée aux cellules souches. Présentes dans la moelle osseuse et donnant naissance à toutes les cellules immunitaires, elles leur transmettent en quelque sorte la mémoire des infections passées. Mes travaux portent sur la mémoire innée dans un contexte de vaccination initiale suivie de rappels car une vaccination peut être comparée à une première infection. L'objectif est de caractériser les modifications que peut induire le virus vivant atténué antivariolique (MVA) sur les cellules de l'immunité innée et les cellules souches de la moelle osseuse. Mieux comprendre cette immunité à long terme est très intéressant car ce virus vivant atténué peut être utilisé comme vecteur viral dans des vaccins modernes (vaccin anti-Ebola, notamment). ■



HISTOIRE DE LABO

Institut Cochin, Paris

L'équipe de Morgane Bomsel tente de comprendre comment le VIH survit dans les muqueuses du corps humain malgré les traitements antirétroviraux et comment certaines personnes sont protégées de l'infection grâce à des anticorps produits au niveau de ces muqueuses. Le tout afin de développer un vaccin anti-VIH actif au niveau muqueux.

Reportage : © Nicolas Six



1 Morgane Bomsel dirige l'équipe « Entrée du VIH par les muqueuses et immunité mucosale » – Équipe FRM 2019 –, à l'Institut Cochin, à Paris.

2 Le laboratoire P3 de l'institut est le seul endroit où l'équipe est autorisée à cultiver des souches virulentes de VIH et à infecter des cellules à des fins expérimentales. Ce lieu

est en pression négative, ce qui empêche l'air de fuir vers l'extérieur. Les échantillons qui sortent de ce laboratoire sont inactivés (l'infectiosité du virus y est supprimée) grâce à des détergents.

3 Pour comprendre les mécanismes de protection des muqueuses contre le VIH, l'équipe identifie, isole puis étudie

les anticorps présents dans les sécrétions de sujets qui résistent à l'infection par le virus malgré des rapports sexuels non protégés.

4 Les régions spécifiques du virus reconnues par ces anticorps muqueux sont déterminées afin d'aider à la conception d'un vaccin efficace au niveau muqueux contre le VIH.

400 000 €
Financement FRM en 2019