

VACCINS BACTERIENS ET SEROTHERAPIE

I. INTRODUCTION

- Maladies infectieuses : Gros problème de santé publique dans le monde.
- Parmi les moyens de lutte contre ces maladies : antibiotiques (rôle curatif) et les vaccins : (rôle préventif).
- Un grand nombre de maladies infectieuses entraînent une protection plus ou moins longue.
- D'où la recherche de moyens pour obtenir une immunité artificielle sans encourir les risques de la maladie et de ses séquelles.
- Deux méthodes efficaces :
 - Avec collaboration de l'organisme (immunité active) = Vaccination
 - Sans collaboration de l'organisme (immunité passive) = Sérothérapie

II. HISTORIQUE :

En Chine (Variole endémique il y a 1000 ans) Observation: les survivants des épidémies sont protégés d'une nouvelle infection (varioloisation, mais taux de mortalité élevé).

Edward JENNER en 1796 utilise la vaccine (virus apparenté à la variole : Cowpox) pour prévenir la variole : Ce fut la première immunisation rationnelle organisée.

Louis PASTEUR, à la fin du 19ème siècle établit scientifiquement le principe général de la Vaccination. L'atténuation de la virulence au laboratoire a abouti à de nombreuses applications dont la 1ère vaccination anti- rabique humaine administrée avec succès à l'enfant Joseph MEISTER le 6 juillet 1885.

Depuis ce temps la vaccination a beaucoup contribué au recul de certaines infections épidémiques (l'éradication complète de la variole en 1980).

II. DEFINITION DE LA VACCINATION :

C'est l'introduction chez un individu (réceptif) d'une préparation antigénique (vaccin) dérivée ou proche d'un agent infectieux déterminé de manière à créer une réponse immunitaire (artificielle) spécifique, solide et durable capable de le protéger contre la survenue de l'infection (naturelle) liée à cet agent infectieux, on parle alors d'immunisation active spécifique.

Les vaccins doivent entraîner une immunisation sans toutefois provoquer la maladie ; il n'est donc pas possible d'utiliser les bactéries ou virus dans leur état normal, il est nécessaire de les modifier pour qu'ils perdent leur pouvoir pathogène tout en gardant leur pouvoir immunogène.

- La vaccination = Antigène réalise une immunoprophylaxie active. La protection qu'elle induit est différée et durable.

- A l'inverse la séroprévention ou la sérothérapie = immunoglobulines relève de l'immunoprophylaxie passive et induit une protection immédiate mais transitoire.

III. BASES IMMUNOLOGIQUES :

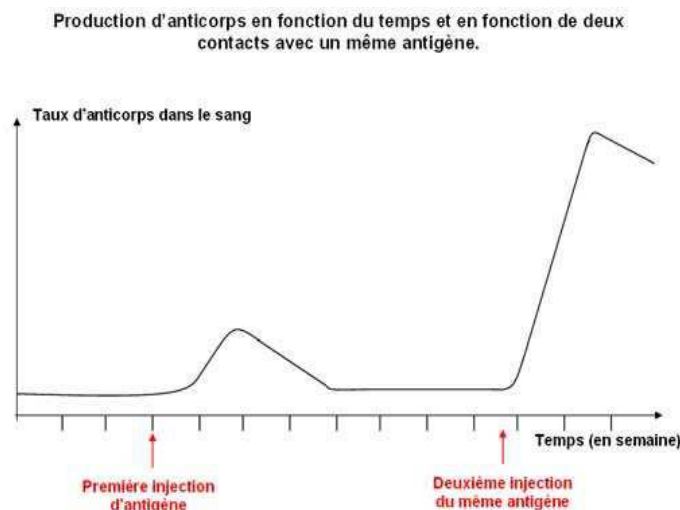
La vaccination déclenche une réponse immunitaire d'ordre humoral, cellulaire ou les deux, (identique à la réponse de l'organisme contre les affections virales ou bactériennes).

- Les macrophages: phagocytent l'antigène et facilitent sa présentation aux autres cellules immunocompétentes.
- Les lymphocytes T: (différentiation dépend du thymus) sont le support de l'immunité à médiation cellulaire et de la mémoire immunologique
- Les lymphocytes B: (origine médullaire) , se différencient en plasmocytes producteurs d'Ig spécifiques (IgM ,IgG et IgA) , support de l'immunité humorale.

Réponse immunitaire primaire et secondaire :

*Le premier contact avec l'antigène → réponse primaire (ascension différée et lente des anticorps IgM + + +) qui culmine entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine à un niveau faible, pour décroître ensuite rapidement.

*Un contact ultérieur avec le même Ag → réponse secondaire, mettant en œuvre la mémoire immunologique, thymodépendante (ascension rapide en quelques jours, importante et durable des anticorps protecteurs essentiellement IgG, IgA) = effet de rappel.

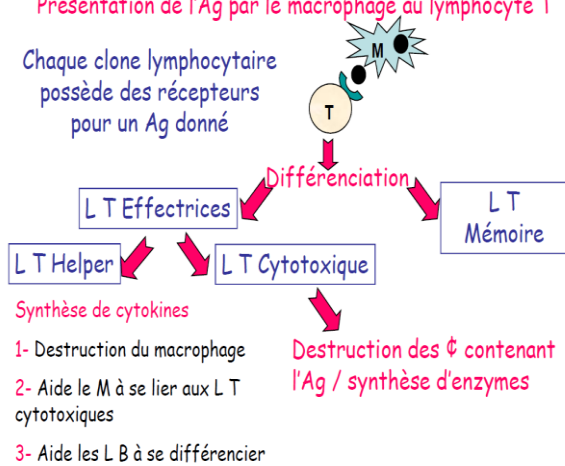


- C'est le cas pour les vaccins inactivés protéiques (anatoxines)
- Pour les vaccins polysaccharidiques: la réponse immunitaire est thymo-indépendante , sans véritable effet rappel (vaccins généralement protecteurs après l'âge de 2 ans).
La conjugaison: polysaccharide + protéine améliore la réponse : protection dès les 1^{ers} mois de la vie avec effet rappel.
- Pour les vaccins vivants: Du fait qu'ils se multiplient et diffusent habituellement dans l'organisme, induisent une protection immunitaire accélérée et prolongée.

IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE

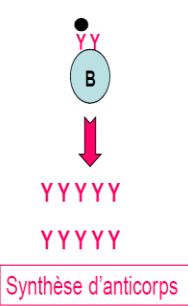
Présentation de l'Ag par le macrophage au lymphocyte T

Chaque clone lymphocytaire possède des récepteurs pour un Ag donné

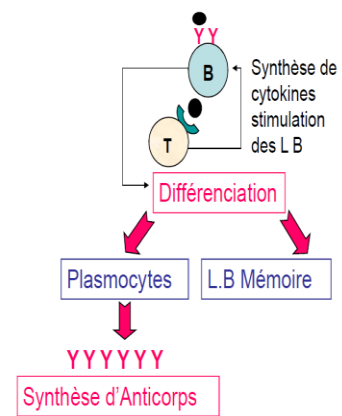


IMMUNITÉ À MÉDIATION HUMORALE

1- Ag T-indépendant:



2- Ag T-dépendant:



IV. CLASSIFICATION DES VACCINS:

Les différents types de vaccins bactériens :

A) Vaccins vivants atténués (affaiblis) :

- Obtenus par culture de la bactérie Pendant une période prolongée
- Bactéries sélectionnées ont perdu leur virulence mais ont gardé leur capacité à se multiplier
- Elles provoquent une infection inapparente (sans signes pathologiques) en stimulant de façon prolongée l'immunité spécifique surtout cellulaire.
- Exemple : le BCG : Bacille de Calmette et Guérin, obtenu après une très longue période de culture de *Mycobacterium bovis* (13 ans) – Vaccin viral : Vaccin polio Oral (VPO).

• Avantages :

- Très bonne immunité cellulaire, humorale et même locale.
- Nécessite une faible charge antigénique
- Réponse durable après une seule administration
- Protection collective (polio)
- Coût modéré.
- Ne nécessite pas d'adjuvant

• Inconvénients :

- fragilité (respect de la chaîne de froid +4°)
- Contre indiqués en cas d'immunodépression congénitale ou acquise (VIH, Kc, Immunosuppresseurs) et chez la femme enceinte.

B) Vaccins inactivés (tués)

- obtenus en soumettant la culture de la bactérie ou la toxine bactérienne à la chaleur et/ou formol

• On distingue :

1) Les vaccins à agents complets (entier)

- structure bactérienne complète - ex. vaccin antioquelucheux

2) Fractions ou sous unités vaccinales :

- * Vaccin antioquelucheux acellulaire : préparation faite d'antigènes purifiés : toxine pertussique (PT) + Fimbriae (FIM2 et FIM 3) + Pertactine

- * Toxines naturelles détoxifiées (anatoxine)

- ex. vaccin antitétanique, antidiphtérique

* Les antigènes capsulaires, polysaccharidiques.- ex. Vaccin anti-méningocoque, Hib, Pneumocoque.

NB : Ag polysaccharidiques → immunité thymo-indépendante, donc une réponse immunitaire incomplète, non durable et sans effet de rappel, inefficace < 2 ans.

- Vaccin conjugué : protéine porteuse (anatoxine diphtérique ou tétanique) pour augmenter l'immunogénicité du vaccin polysaccharidique (réponse immunitaire T-dépendante + mémoire + utilisable dès les 1^{ers} mois de vie).
- Adjonction d'un adjuvant : substance qui a pour rôle de stimuler la réponse immunitaire ex. Hydroxyde ou Phosphate d'aluminium (libération prolongée du vaccin + réaction non spécifique locale).

- Avantages :
 - Innocuité : utilisation possible chez les immunodéprimés et la femme enceinte.
 - Stabilité : pas de problème de conservation.
 - Peuvent être associées (Vaccins combinés)
- Inconvénients :
 - Nécessitent des rappels pour avoir une immunisation suffisante et durable.
 - Plus coûteux.
 - Protection individuelle

V.PRINCIPAUX VACCINS BACTERIENS :

1/ BCG (vaccin anti-tuberculeux) : Vaccins vivants atténués

- Prévention contre les formes graves de tuberculose, les méningites tuberculeuses et les miliaires;
- Bacille de Calmette et Guérin (1927)
- Caractéristique du vaccin : dérive d'une souche de *Mycobacterium bovis* par atténuation de la virulence (230 passages sur pomme de terre billée et glycinée -13 ans-)
- Conservation entre 2°C et 8°C , pas de congélation
- Injection par voie intradermique (0,1 ml chez enfant > 1 an et adulte, 0,05ml chez nourrisson <1 an - site recommandé : avant-bras
- Population à vacciner : à la naissance et chez l'enfant sans cicatrice vaccinale.
- Effets secondaires rares (abcès , adénopathies, Bécégite généralisée....)
- Contres indications : corticothérapie, traitement immunosuppresseur, cancer, immunodépression, infection par le VIH ou nouveau-né de mère VIH+
- Protection : plusieurs décennies

2/ Vaccin antioquelucheux :

a) Vaccin antioquelucheux inactivé (entier) :

- Prévention contre la coqueluche
- Caractéristique du vaccin : préparation à partir d'une culture de *Bordetella pertussis* , inactivé par la chaleur.
- Conservation à +4°C, pas de congélation
- Utilisation en combinaison : Vaccin pentavalent DTCoq+Hib+HVB
- Tolérance : MAUVAISE : réactions locales, hyperthermie, convulsions..
- Age de la vaccination : la 1^{ère} dose à l'âge de 2 mois, suivie de deux doses de rappel à l'âge de 4 mois et 12 mois.
- Voie IM dans la partie antérolatérale de la cuisse.

b) Vaccin antioquelucheux acellulaire :

- Caractéristiques du vaccin : préparation faite d'antigènes purifiés : toxine pertussique (PT)
- + Fimbriae (FIM2 et FIM 3) + Pertactine
- Adjuvant : Sels d'Aluminium
- Conservation à +4°C , pas de congélation
- Utilisation en combinaison : Vaccin pentavalent DTCoq+Hib+HVB
- Tolérance MEILLEURE

3/ Vaccins à anatoxines :

a) Vaccin antidiphtérique :

- Prévention contre la diphtérie
- Caractéristique du vaccin : préparation antigénique d'anatoxine diphtérique traitée par le formol - Adjonction d'un adjuvant : Hydroxyde d'Aluminium
- Conservation entre 2°C et 8°C, pas de congélation
- Utilisation en association : Vaccin pentavalent
- Utilisation à 2, 4, 12 mois.
- Tolérance : réactions locales, hyperthermie, malaise...
- Contres indications : Allergie ou hypersensibilité lors de la 1^{ère} dose

b) Vaccin antitétanique :

- Prévention du tétanos et tétanos néonatal par vaccination des femmes enceintes ou en âge de procréer.
- Caractéristiques du vaccin : préparation antigénique d'anatoxine tétanique traitée par le formol- Adjonction d'un adjuvant : Hydroxyde d'Aluminium
- Conservation à +4°C, pas de congélation
- Utilisation en association ; Vaccin pentavalent
- Utilisation à 2, 4, 12 mois.
- Tolérance : réactions locales, douleur, rougeur

4/ Vaccin anti-*Haemophilus influenzae b* :

- Virulence liée au Polyribosyl-ribitol phosphate (PRP)
- Vaccin composé du PRP conjugué à une protéine (l'anatoxine tétanique: PRP-T) : immunogène.
- Association avec le DTCoq-Hib-HVB.
- Age : 2 mois, 4 mois, 12 mois.

5/ Vaccins anti-pneumococciques :

- * Vaccins polysidiques conjugués : il en existe plusieurs selon le nombre de sérotypes inclus dans le vaccin: 5 valences, 7, 9, 11, 13
- Le choix du vaccin dépend de la prévalence des sérotypes , qui est variable d'un pays à l'autre.
- Calendrier vaccinal algérien :Le vaccin polysidique conjugué à 13 valences: sérotypes : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
- Fait de 13 polysaccharides capsulaires purifiés de *S.pneumoniae* fixés à une protéine (anatoxine diphtérique)
- Vaccination par voie IM, face antérolatérale de la cuisse
- Age de 2 mois, 4 mois puis rappel à 12 mois.

NB : Vaccin polysidique non conjugué 23 valents:

- composé de polysides capsulaires
- non immunogène avant 2 ans à cause de l'immaturité immunologique à cet âge.
- renferme 23 valences.
- 1 injection SC ou IM , rappel après 3-5 ans

- chez les sujets de plus de 5 ans : splénectomisés, drépanocytaires homozygotes, insuffisants respiratoires et cardiaques, syndrome néphrotique...

6/ Vaccins Anti-meningococcique :

1) Vaccins non conjugués :

- Prévention contre les infections à Méningocoque

- Caractéristique du vaccin : composé de polysides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis*

- 2 formes :

- vaccin meningococcique sérogroupe A+C, qui contient les 2 polysides

- vaccin meningococcique sérogroupe Tétravalent A,C,Y,W135, qui contient les 4 polysides : recommandé chez le personnel de laboratoire et les pèlerins.

- A noter que ces vaccins ne protègent pas contre le méningocoque B. En effet, une communauté antigénique entre le polyside capsulaire B et certains composants du cerveau rend ce polyside non utilisable comme vaccin.

- Utilisation :

Vaccination des sujets contact de malade → (A+C)

Vaccination de personnel soignant → Tétravalent

Vaccination en cas d'épidémie → A+C

Vaccination des pèlerins et les voyageurs en zones à risque (Afrique) → Tétravalent

Enfant en bas âge : à partir de 2 ans sauf si contact avec malade

- Conservation entre 2°C et 8°C, pas de congélation

- Tolérance : réactions locales

2) Vaccins conjugués : Ils sont liés à une protéine, ce qui permet une immunisation plus durable et une vaccination précoce.

* Vaccin méningococcique C conjugué :

- conjugué à une protéine de la toxine diphtérique ou tétanique + Adjonction d'un adjuvant (Hydroxyde d'Aluminium)

- Immunisation possible à un âge <2ans

- Vaccination recommandée pour les groupes à risque : splénectomisés, déficit en fractions du complément, sujets contact, sujets résidant en zones d'endémie

VI. EFFETS INDESIRABLES

- Réactions précoces : Avec les vaccins inactivés: Locales (douleur, infiltrations), ou générales (fièvre).
- Réactions tardives: (vaccins viraux) : fièvre, arthralgies
- Incidents : Nodules sous cutanés (DTCoq), Becegite avec adénite, convulsion hyperthermique (Coq)

VII. Calendrier vaccinal algérien : 24/04/2016

Age	Vaccins
Naissance	BCG + VPO + HVB
2 mois	DTC-Hib-HVB + VPO + Anti pneumococcique
3 mois	VPI
4 mois	DTC-Hib-HVB + VPO + Anti pneumococcique
11 mois	ROR
12 mois	DTC-Hib-HVB + VPO + Anti pneumococcique
18 mois	ROR
6 ans	DTC VPO
11-13 ans	DT + VPO
16-18 ans	dT
Tous les 10 ans à partir de 18 ans	dT

VPO : Vaccin Polio Oral

ROR : Vaccin Rougeole – Oreillon - Rubeole

dT: Vaccin anti-diphtérique à faible dose pour adulte – anti-tétanique.

SEROTHERAPIE

1) Définition :

Chez les non immunisés, la réaction du système immunitaire est trop lente et la maladie se déclare, d'où l'intérêt de l'immunisation passive (injection d'anticorps = immunoglobulines). Ces anticorps étrangers peuvent immédiatement : s'attaquer à l'agent pathogène, atténuer l'évolution de la maladie, et même empêcher la maladie de se déclarer.

- La protection passive est de courte durée: les anticorps importés sont éliminés au bout de quelques semaines.
- Pas de protection contre une deuxième infection.
- Risque de provoquer des effets secondaires.

Donc : c'est l'administration à titre préventif (séroprévention, séroprophylaxie) ou curatif (sérothérapie) d'immunoglobulines d'origine humaine (sérum homologue) ou animale (sérum hétérologue).

* Immunisation passive :

* Efficacité immédiate

* Courte durée

2) Historique :

En 1894, Émile Roux, bactériologiste et immunologiste proche collaborateur de Louis Pasteur :

- Injection à un cheval des doses croissantes de toxine diphtérique,
- Apparition de grandes quantités d'anticorps antidiphtériques.
- Injection de ce sérum de cheval "hyperimmunisé" à des malades atteints de la diphtérie.
- Un grand nombre de malades guérissent
- la sérothérapie humaine est née.

3) Classification :

Il existe deux types de sérum :

→ Sérums standards ou polyvalents : Fait à partir d'immunoglobulines standards ou polyvalentes (IgG) qui sont des préparations contenant l'ensemble des anticorps du sujet adulte

→ Sérums spécifiques Les immunoglobulines spécifiques (IgG, IgM, IgA) sont obtenues à partir de sujets qui ont été hyperimmunisés par des vaccinations que l'on a répétées. Il peut s'agir également de donneurs sélectionnés car contenant une grande quantité d'anticorps dans leur sang (Ex : anticorps dirigés contre la coqueluche, l'hépatite B, les oreillons, la diphtérie, la rougeole, la rage, la rubéole, la varicelle, tétanos et le zona)

Ces sérums peuvent être d'origine animale ou humaine.

- a) **Sérum hétérologue** : c'est-à-dire d'origine animale est un sérum qui a été préparé à partir de sérum sanguin d'animaux tels que le mouton ou le cheval++. Ces animaux ont été préalablement immunisés par un antigène donné. Durée d'action : quelques heures à 2 semaines
- b) **Sérum homologues** : c'est-à-dire d'origine humaine est constitué d'immunoglobulines qui ont été préparées à partir du plasma de donneurs ayant développé la même maladie ou immunisés par un antigène (vaccin). Ces substances possèdent l'avantage d'être mieux tolérées par le receveur que les sérums hétérologues. Durée d'action : 3 à 6 semaines.

Ex : Antitoxine botulique d'origine équine A, B, E (IV)
Antitoxine diphtérique purifiée d'origine équine
Immunoglobuline anti-tétanique humaine (IM)

4) Effets indésirables : surtout pour les sérums hétérologues

- Accidents précoces : d'hypersensibilité d'apparition brutale : réaction locale, urticaire, œdème de Quincke voire choc anaphylactique.
- Accidents tardifs : la maladie sérique, elle, apparaît entre le 8^{ème} et le 12^{ème} jour de l'injection. Les signes sont ceux de toute allergie (fièvre, urticaire, œdèmes, arthralgie, arthrites, adénopathies, splénomégalie, protéinurie), elles sont bénignes.

5) Mode d'administration :

*Voies sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

*Méthode de BESREDKA : Injection de 1/4 d'heure en 1/4 d'heure de 0,10 ml puis 0,25 ml puis le reste de la dose de sérum.

*Compléter l'immunisation passive par une vaccination quand c'est possible

6) Conservation :

A l'abri de lumière, +4°C, ne jamais congeler.

7) Autres applications :

* Immunoglobuline anti-Rhésus

* Immunoglobulines anti venin

* Immunoglobulines contre les rejets de greffes, traitement de certains lymphomes, lors d'une intoxication (digoxine).

**COMPARAISON DES NOTIONS :
VACCINATION, SÉROPROPHYLAXIE ET SÉROTHÉRAPIE**

	Vaccination	Séroprophylaxie	Sérothérapie
Moyens de	Prévention	Prévention	Traitement
Maladie infectieuse	Non contractée	Contractée (ou non) et non déclarée	Contractée et déclarée
Administration	Antigène immunogène, non virulent	Anticorps protecteurs	Anticorps protecteurs
Apport d'anticorps	Endogène et durable	Exogène et passager	Exogène et passager
Protection	Au bout de 15 jours	Immédiate	Immédiate
Immunité	Active	Passive	Passive