

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET
DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Thème :

La vaccination : Aspects moléculaires et immunologiques

Présenté par : - Thabti Nouha

- Benchtteh Ouedjdene

- Benmakhlouf Yasmine

Devant le jury composé de :

- Présidente : Mme Kaidi Souad

M.C.B

Université 8 Mai 45 Guelma.

- Examineur : Mr Bouden Ismail

M.C.B

Université 8 Mai 45 Guelma.

- Encadreur : Mr Hemici Ahmed

M.C.B

Université 8 Mai 45 Guelma.

Juin 2022.



Remerciements

Avant tout, nous remercions **ALLAH** le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les voies du savoir, et nous accordé la volonté et le courage pour élaborer ce travail.

- Nous remercions vivement Mme **KAIDI S.** d'avoir accepté de présider notre jury et examiné ce travail.

- Nous remercions également Mr. **BOUDEN I.** d'avoir examiné et jugé notre travail, qu'il trouve ici l'expression de notre respectueux hommage.

- Nous tenons tout particulièrement à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur monsieur **Hemici A.**, de nous avoir soutenu, suivi et orienté tout au long de la réalisation de notre mémoire.

- Nos sincères remerciements et notre profonde gratitude vont chez tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie de *l'Université 8 mai 1945 Guelma* et essentiellement ceux qui nous ont formés pendant tout notre cursus ; pour leur qualité d'enseignement qui nous a aidé de réaliser ce travail.

- Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu

Je tiens C'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :

A L'homme de ma vie, mon exemple éternel, et qu'il m'a toujours accordé en témoignage de ma reconnaissance en vers sa confiance qui toujours m'encourager et sacrifié de me voir réussir, à toi mon père « Yazid».

La lumière de mes jours, la source de mes effort, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, ma mère «Soufiana».

A mes chers frères et sœurs «Ahmed», «Abdou», «Hala», «Maha», «Lina», «Abir» pour l'amour qu'ils me réservent je leurs souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

A ma chère amie wejden pour son soutien moral, son patience et son compréhension tout au long de ce mémoire et surtout pour notre amitié

Nouha

Dédicace

Je tiens C'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :

A L'homme de ma vie, mon exemple éternel, et qu'il m'a toujours accordé en témoignage de ma reconnaissance en vers sa confiance qui toujours m'encourager et sacrifié de me voir réussir, à toi mon père « Yazid».

La lumière de mes jours, la source de mes effort, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, ma mère «Amel».

A mon cher frère «Loulou», et ma chère soeur «Draine», pour l'amour qu'ils me réservent je leurs souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.

A vous mes grandes pères «baba», «papi» ceci est ma profonde gratitude

Pour votre éternel amour,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

A ma chère amie Nouha pour son soutien moral, son patience et son compréhension tout

Au long de ce mémoire et surtout pour notre amitié

A mon mari Diaa aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comptes énormément pour moi

Wejden

Dédicace

*Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux
Je dédie ce modeste travail :*

A mes très chers parents,

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur. Je vous dois ce que je suis, vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Je vous serai éternellement reconnaissante, je vous aime très très fort...

A ma belle sœur Laila .tu es ma sœur, mon amie et ma confidente ; merci à mon autre moi Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mes chères sœurs Dalila , warda et Salima

A la femme de mon frère moufida merci pour vos conseils et vos bonnes manières

A mes petits amours que j'aime souhaib, moataz ,fares, tasmim ,isaac

« douidi ».

A mes chères frères kamel ,achour ,saber,djalel

Pour son encouragement et son soutien

A mes amis yousra , ahlem , meriem , khadidja

Merci pour tous les moments formidables qu'on a Partagé, à mes binômes: nouha et wejdane

Yasmine

Table des Matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	1
<i>Chapitre I : Généralités sur la vaccination</i>	
1. Histoire de la vaccination.....	3
2. Définition de la vaccination.....	6
2.1. Le vaccin	6
2.2. Développement du vaccin.....	7
3. Notion de bases de la vaccination.....	8
3.1. Principe de la vaccination.....	8
3.1.1. Objectif de vaccination.....	8
3.1.2. Protection des sujets vaccinés et contrôle épidémiologique	9
3.2. Types de vaccins.....	10
3.2.1. Vaccin classique.....	10
3.2.1.1. Vaccin vivant atténués	10
3.2.1.2. Vaccin tué ou inactivé	10
3.2.1.3. Vaccin sous unités.....	11
3.2.2. Nouveau vaccin	13
3.2.2.1. Vaccin produit par génie génétique.....	13
3.2.2.2. Vaccin à ADN.....	14
3.2.2.3. Vecteurs vivant recombinants	14
3.2.2.4. Pseudo particules virales VLP.....	15
3.2.2.5. Les plasmos VLP.....	15
3.2.2.6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques	15
3.2.2.7. Vaccin cellulaire.....	16
3.3. Voies d'administration des vaccins.....	16
3.3.1. Vaccins à administration parentérale.....	16
3.3.2. Injections par voie intramusculaire(IM).....	17
3.3.3. Injections par voie sous-cutanée (SC).....	17
3.3.4. Injections par voie intradermique.....	18
3.3.5. Vaccins par voie orale.....	19
3.3.6. Vaccin à administration intra nasale.....	20
4. Calendrier vaccinal.....	21
4.1. Vaccination obligatoire	22

Table des Matières

4.1.1. La vaccination contre la diphtérie.....	22
4.1.2. La vaccination contre le tétanos.....	22
4.1.3. La vaccination contre la poliomyélite.....	23
4.1.4. La vaccination contre la coqueluche.....	23
4.1.5. La vaccination contre la rougeole les oreillons et la rubéole.....	24
4.2. Vaccination recommandés.....	24
4.2.1. La vaccination contre la tuberculose.....	24
4.2.2. La vaccination contre l'hépatite A.....	25
4.2.3. La vaccination contre les papillomavirus (HPV).....	27
4.2.4. La vaccination contre la grippe.....	27
4.2.5. La vaccination contre le covid-19.....	28
4.3. La vaccination contre le Covid-19 en Algérie.....	29
 <i>Chapitre II : Aspect moléculaire et aspect immunologique</i>	
1. Aspect moléculaire.....	31
1.1. La composition des vaccins.....	31
1.1.1. Notion d'adjuvant.....	31
1.1.2. Le rôle d'aluminium dans les vaccins.....	33
1.2. Effets indésirables à la vaccination.....	34
1.2.1. Les réactions locales.....	34
1.2.2. Les réactions générales.....	35
1.2.3. Contre-indication à la vaccination.....	35
1.3. Les vaccins protéiques.....	36
1.4. Les vaccins à acides nucléiques.....	36
1.4.1. Les vaccins à ADN.....	36
1.4.2. Les vaccins à ARN.....	37

Table des Matières

2. Aspect immunologique.....	38
2.1. Principe et bases immunologique de la vaccination.....	38
2.1.1. L'efficacité individuelle d'un vaccin.....	38
2.1.1.1. L'immunogénicité.....	39
2.1.1.2. L'efficacité préclinique et l'efficacité clinique	40
2.1.2. Les acteurs de la réponse immunitaire vaccinale.....	41
2.1.2.1. Les cellules présentatrice des antigènes.....	41
a) Les cellules dendritiques.....	42
b) Les macrophages.....	44
2.1.2.2. Les lymphocytes	45
a) Lymphocytes T (LT).....	45
b) Les lymphocytes B (LB).....	45
2.1.3. Mécanismes de protection induite par la vaccinatio.....	47
2.1.3.1. La réponse humorale.....	47
2.1.3.2. Dynamique de la formation des anticorps.....	47
2.2. Critères de l'induction de la réponse immunitaire.....	49
2.2.1. Production des anticorps.....	49
2.2.1.1. Les anticorps polyclonaux.....	50
a) Définition.....	50
b) Immunisation et production d'anticorps	50
2.2.1.2. Les anticorps monoclonaux.....	51
a) Définition	51
b) Production des anticorps monoclonaux.....	51
2.2.2. Dynamique de la synthèse des anticorps.....	52
2.2.2.1. La réponse primaire	52

Table des Matières

a) La période de latence.....	53
b) La période de croissance	53
c) La période de décroissance	53
2.2.2.2. La réponse secondaire	53
2.2.2.3. Induction de la mémoire immunitaire.....	54
2.2.3. Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale.....	54
2.2.3.1. La présence ou l'absence d'anticorps maternels.....	54
2.2.3.2. La nature et la dose de l'antigène administré.....	54
2.2.3.3. L'utilisation ou non d'un adjuvant.....	55
2.2.4. Mode d'action d'un vaccin.....	55
2.2.4.1. Vaccins bactériens.....	55
2.2.4.2. Vaccins viraux	56

Conclusion

Références bibliographiques

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des Abréviations

AAP: Académie américaine de pédiatrie

AAV: Adeno-associated virus

AAV: Virus adéno associés

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNp : Protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament

APC: Antigènes de cellules présentatrices

BCG : Le vaccin bilité de Calmette et Guérin

CCP: Comité de protection des personnes

CD4 : Cluster de différenciation 4

CD8 : Glycoprotéine de co-récepteur à la surface des cellules TC

CDC: Center disease control and prevention

CDI: Cellule interdigitée

CLH: Cellule de Langerhans

CPG : Chromatographie en phase gazeuse

CTV : Comité technique de vaccination

DC: Cellule dendritique

ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay

FDC : Cellule dendritique folliculaire

HCSP : Haut conseil de la santé publique

HVP : Papillomavirus humain

IC: Iccosomes

IFN-G : Interféron gamma

IGA: Immunoglobulines A

IHA: Inhibition de l'hémagglutination

Liste des Abréviations

IL1 :L'interleukine-1

IL2 :L'interleukine-2

IM : injection intramusculaire

LB: Lymphocyte B

MAB: Monoclonal antibody

MERS-COV : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

OMS : L'Organisation mondiale de la santé

PABS: Anticorps polyclonaux

RIA: Radio immunologie

RRO: Rougeole, rubéole, oreillons

SARS-COV : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

SC : Sous cutané

SIDA : Abréviatiion du Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise

TC1: T cytotoxique 1

TC2: T cytotoxique 2

TGF: Transforming Growth Factor

TH1: T helper type 1

TH1: T helper de type1 impliqué dans l'immunité cellulaire

TH2 : LT helper de type 2 impliqué dans les réactions humorales

TLR-9: Toll like receptor-9

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VLP : Particules pseudo virales

VLP: Pseudo-particules virales

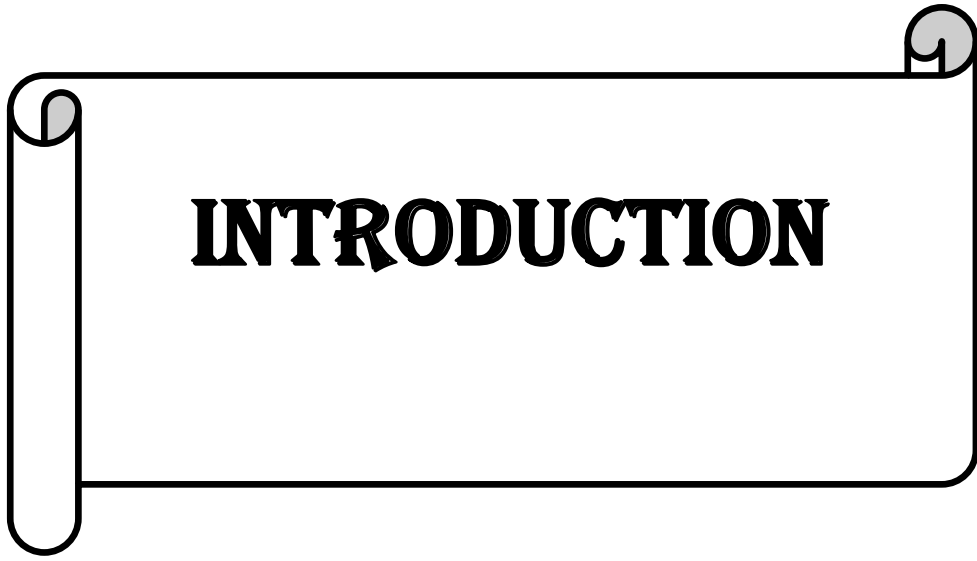
VVAI : Vaccin vivant atténué

Liste des Figures

Figure 1: Chronologie du développement de différents vaccins du 18 ^{ème} siècle au 21 ^{ème} siècle	5
Figure 2: Technique de recombinaison génétique du vaccin	13
Figure 3: Injection par voie sous cutanée	18
Figure 4: Injections par voie intradermique	19
Figure 5: Injection par voie orale	20
Figure 6: Injection par voie intranasale	21
Figure 7: Le nombre cumulé de cas confirmés de COVID-19 en Algérie classé en trois phases	29
Figure 8: Mécanismes d'action des adjuvants.	33
Figure 9: La maturation des cellules dendritiques	43
Figure 10: Les macrophages au cours d'une infection	44
Figure 11: L'immunité humorale et cellulaire	49

Liste des Tableaux

<u>Tableau 1</u> : Classification des principaux vaccins actuellement disponibles	12
<u>Tableau 2</u> : La composition des vaccins est variable et complexe	32
<u>Tableau 3</u> : Essais cliniques de l'efficacité clinique d'un vaccin	41
<u>Tableau 4</u> : Localisation de différents types de cellules dendritiques	43
<u>Tableau 5</u> : Caractéristiques des cellules humaines T et B	46



INTRODUCTION

Introduction

La vaccination est un procédé consistant à inoculer dans un organisme vivant un agent (le vaccin) capable de produire une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse. Elle peut être assimilée à une thérapie consistant à stimuler le système immunitaire de manière à obtenir une réponse spécifique de l'organisme contre un intrus, qu'il soit viral, bactérien, cellulaire ou même moléculaire (**Denis et al., 2009**).

Du point de vue légal, elle constitue une composante essentielle du droit humain à la santé et une responsabilité individuelle, collective et gouvernementale, et doit être reconnue comme telle. On estime qu'elle prévient chaque année 2,5 millions de décès [1].

Deux cent ans après la découverte du vaccin antivariolique, la vaccination reste un pilier de la médecine préventive, à travers le monde entier, et est devenue un sujet d'actualité dans la lutte contre de nombreuses maladies. Elle représente aujourd'hui, dans le cadre d'un ensemble complet d'interventions pour prévenir et combattre les maladies épidémiques, un investissement essentiel pour l'avenir d'un pays et pour celui de la planète [2].

La vaccination est devenue en fait un véritable succès en termes de santé et de développement dans le monde, car à l'abri des maladies évitables par la vaccination, les enfants vaccinés peuvent de nos jours grandir dans de bonnes conditions et réaliser pleinement leur potentiel [3].

Les vaccins sont également essentiels à la prévention des flambées de maladies infectieuses et à la lutte contre celles-ci. Ils sont les garants de la sécurité sanitaire mondiale et constitueront un outil essentiel dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. Pourtant, malgré d'énormes progrès, beaucoup trop de personnes dans le monde, dont près de 20 millions de nourrissons chaque année, n'ont pas suffisamment accès aux vaccins. Dans certains pays, les progrès sont au point mort, voire réduits à néant, et la complaisance qui règne à cet égard risque réellement de compromettre les acquis du passé. La couverture vaccinale mondiale, à savoir la proportion d'enfants dans le monde qui reçoivent les vaccins recommandés, est restée inchangée au cours des dernières années (**Sassioui, 2010**).

En revanche, Au cours des dix dernières années, des progrès conséquents ont été accomplis dans la mise au point et l'introduction de nouveaux vaccins et dans l'élargissement de la portée des programmes de vaccination. Des vaccins contre l'hépatite B et *Haemophilus influenzae* type b ont été intégrés aux calendriers de vaccination dans 173 pays ; la poliomyélite approche de l'éradication et un grand nombre des décès que pourrait provoquer la rougeole sont évités chaque année. Le nombre de décès dus à des maladies classiques évitables par la vaccination (diphtérie, rougeole, tétanos néonatal, coqueluche et poliomyélite) a régressé, selon les estimations, de 0,9 million en 2000 à 0,4 million en 2010 (**Guérin, 2007**).

Introduction

Des vaccins nouveaux et de plus en plus perfectionnés, arrivés sur le marché au cours de la dernière décennie, parmi lesquels le vaccin anti-pneumococcique conjugué et les vaccins contre les infections à rota virus et à papillomavirus humain, sont actuellement en cours d'introduction partout dans le monde. En conséquence, les bénéficiaires de la vaccination sont plus nombreux que jamais et l'accès et le recours aux vaccins parmi des tranches d'âge autres que les nourrissons sont en cours de développement (**Beytout et al., 2001**). En plus, grâce à la vaccination, combinée à d'autres interventions relevant des soins de santé et du développement dont l'amélioration de l'accès à une eau propre et à l'assainissement, une meilleure hygiène et l'éducation, le nombre annuel de décès chez les enfants de moins de cinq ans a chuté, selon les estimations, de 9,6 millions en 2000 à 7,6 millions en 2010, malgré l'augmentation chaque année du nombre de naissances (**Guérin, 2007**).

Récemment, de nombreuses recherches ont permis de mettre sur le marché de nouveaux vaccins ou d'améliorer certains vaccins déjà existants pour renforcer la lutte contre des maladies souvent graves comme les cancers (vaccins contre le virus de l'hépatite B, vaccin contre le papillomavirus humain). Pour les vaccins nouvellement introduits, il existe un système de vaccino-vigilance pour la surveillance des effets indésirables et aussi plusieurs études pour vérifier l'impact de ces vaccins contre les maladies cibles (**Denis et al., 2009**).

La vaccination restera la meilleure approche pour contrôler, éliminer et même éradiquer les maladies fatales de notre planète. Par ailleurs, il faut passer par l'interrogatoire comme tout acte médical pour éviter les contre indications et par la suite les diverses manifestations indésirables dont les conséquences restent incontrôlables (**Sassioui, 2010**).

L'objectif de la vaccination étant d'éradiquer les maladies infectieuses désormais oubliées qui ne demandent qu'à se réveiller. Un des défis actuels est de combattre l'hésitation vaccinale grandissant au sein de certaines sociétés. Cet enjeu majeur doit être intégré dans la recherche pour les vaccins. Le monde scientifique est aujourd'hui dans l'attente de nouveaux vaccins; les plus grands laboratoires mondiaux procèdent à des recherches et à des essais cliniques sur toutes les pistes qui peuvent être prometteuses [2].

Notre manuscrit est structuré en deux chapitres : le premier chapitre comportera des généralités sur la vaccination, leurs notions de bases, les types des vaccins et les voies d'administration des vaccins. Le second chapitre présentera les aspects moléculaire et immunologique de la vaccination; ce dernier passera en revue le principe et les bases immunologiques de la vaccination, Les acteurs de la réponse immunitaire vaccinale, les critères de l'indication de la réponse immunitaire ainsi que le mode d'action d'un vaccin.



CHAPITRE 01

1. Histoire de la vaccination

Avant le XX^e siècle, les connaissances en biologie, en chimie et en médecine étaient incapables d'expliquer comment certains individus pouvaient survivre à une épidémie alors qu'elle était mortelle pour d'autres, les médecins ne connaissant pas la nature des agents infectieux ni les défenses de l'organisme face à ces pathogènes [1].

La première pierre de l'histoire de l'immunologie et des vaccins a été posée il y a plus de deux siècles. En 1796, le médecin anglais Edward Jenner réalisait la première vaccination sur un jeune garçon avec du pus de variole des vaches (ou vaccine), ce qui l'immunisa contre la maladie. Edward Jenner, sans le savoir, injectait des poxvirus (ici cowpox) et venait de découvrir empiriquement la vaccination, nom donné en 1800 à cette pratique par Robert Dunning (de "vacca", vache en latin) [2].

Dès les années 1800, le pus pouvait également être prélevé chez des chevaux atteints de variole équine ou "horsepox", ou chez des cochons contaminés par le "swinepox". Ce procédé fut adopté tout d'abord avec une vaccination de bras à bras, mais le risque de transmission de syphilis fit abandonner ce processus au profit d'une injection consistant à prélever la vaccine sur des veaux inoculés.

Par la suite, la technique s'est améliorée en utilisant des préparations purifiées et contrôlées. De grandes campagnes de vaccination furent mises en place dans le monde entier jusqu'à l'éradication totale de la variole en 1979 [1].

Edward Jenner est le premier médecin à avoir introduit et étudié de façon scientifique le vaccin contre la variole, mais les hommes connaissaient déjà le concept de la vaccination et l'utilisaient de façon empirique bien avant cette date. Des écrits chinois du XVI^e siècle mentionnent ainsi la pratique de l'inoculation, qui consistait à injecter volontairement la variole prélevée sur un patient faiblement malade pour immuniser d'autres individus. Il se pourrait donc que les origines de cette pratique remontent au Moyen-âge [2].

Ce n'est qu'en 1902 que fût promulguée en France la loi rendant la vaccination obligatoire. Grâce aux campagnes menées entre 1967 et 1977 sous l'égide de l'OMS, la variole a pu être éliminée du monde en 1977, et le dernier cas sauvage étant survenu en août 1977 en Somalie. En dehors d'une contamination au laboratoire survenue l'année suivante en Angleterre, aucun cas de variole ne s'est produit depuis, faisant de cette maladie la première maladie éradiquée par la vaccination (Moulin, 1996).

L'œuvre de Jenner ne fût pas suivie immédiatement par la découverte de nouveaux vaccins. Il a fallu attendre près d'un siècle pour pouvoir comprendre la problématique de la vaccination grâce à Louis Pasteur. Ce dernier réussit, en 1877, à cultiver la bactérie causant le choléra chez les poulets, mais son assistant oublie les cultures avant de partir en voyage, et les injecte seulement quelques semaines plus tard aux poulets, qui ne tombent pas malades. Le génie de Pasteur a été de comprendre que ces bactéries avaient perdu leur virulence, et que tout agent pathogène qu'on pourrait inactiver ferait peut-être un bon vaccin. En 1885, Pasteur injecte son vaccin à un garçon de neuf ans qui avait été mordu par un chien enragé, lui sauvant la vie [3].

Bien que le tout premier virus n'ait véritablement été découvert qu'à partir de 1892, soit environ dix ans après la conduite des travaux de Louis Pasteur sur la rage, l'importante contribution qu'apporta ce savant, à cette époque, en mettant au point le vaccin contre la rage, démontra l'origine des maladies infectieuses et prouva qu'il est possible de se protéger contre toute infection par l'injection de germes atténués, provoquant une maladie bénigne inapparente et permettant de développer une immunité solide et durable (**Jordan, 2002**).

Au début du XXe siècle, deux chercheurs français, Albert Calmette et Camille Guérin décrivaient à l'académie des sciences une nouvelle souche de *Mycobacterium bovis* isolé du lait d'une génisse atteinte de mastite tuberculeuse. La souche fut modifiée par 39 passages successifs sur milieu de culture, il en résulta une atténuation de virulence sans perte des propriétés antigéniques : c'était la naissance du BCG. Après des tests chez plusieurs espèces animales, la première utilisation sur l'homme intervient en 1921. L'effet protecteur du BCG fut démontré plus scientifiquement entre 1921 et 1926 (**Guérin, 2007**).

Après la seconde guerre mondiale, la poliomyélite devient un problème de santé publique dans les pays riches : c'est une maladie de l'eau propre au sens où on pense que le virus circulait à bas bruit dans la population, notamment de la mère à l'enfant, et que cela permettait de créer son immunité collective tant que les eaux n'étaient pas traitées. Quand les eaux ont commencé à être traitées, cela a résolu plein de problèmes de maladies liées à la saleté des eaux, mais on trouve, que cela a un peu maximiser la prévalence de la polio" (**Laurent et all .,2019**).

Le vaccin contre la poliomyélite est inventé en 1954 par l'Américain Jonas Salk. La campagne de vaccination contre la poliomyélite commence en 1956 en France, puis le vaccin devient obligatoire en 1964. Grâce aux campagnes de vaccinations organisées, la poliomyélite a été éradiquée du continent européen en 2002 et du continent africain à l'été 2020 [3].

Ces dernières années, de nouveaux vaccins protégeant contre le pneumocoque, le rota virus et le papillomavirus humain ont été mis sur le marché. Ainsi, cette première décennie du XXI^e siècle a été la plus productive dans toute l'histoire du développement des vaccins (**Fig.1**). Cependant, les enjeux pour les années à venir en matière de vaccination restent nombreux. L'OMS souligne l'importance d'accélérer la recherche sur les vaccins pour lesquels il y'aura un besoin urgent contre des maladies comme le paludisme et le SIDA [4].

Une épidémie de pneumonies, décrite à l'époque comme d'allure virale, de cause inconnue, a émergé dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine) en décembre 2019. Le 9 janvier 2020, la découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée officiellement par les autorités sanitaires chinoises et l'organisation mondiale de la santé (OMS). D'abord appelé 2019-nCoV puis SARS-CoV-2, ce virus est différent du virus SARS-CoV responsable de l'épidémie de SRAS en 2003. Il est également différent du virus MERS-CoV responsable d'une épidémie évoluant depuis 2012 au Moyen-Orient. Ce nouveau virus est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée Covid-19 [5].

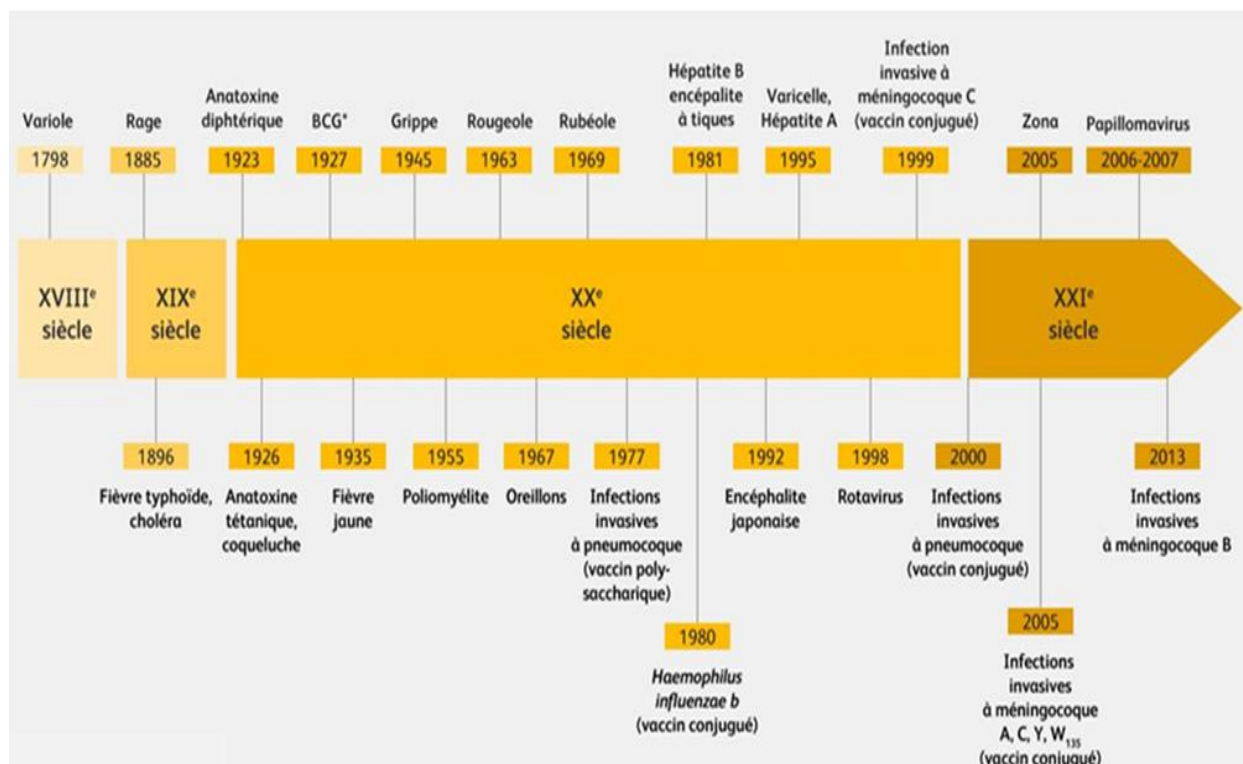


Figure 1 : Chronologie du développement de différents vaccins du 18^{ème} siècle au 21^{ème} siècle (Plotkins, 2008).

2. Définition de la vaccination

La vaccination est un procédé consistant à inoculer dans un organisme vivant un agent (le vaccin) capable de produire une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse, qu'elle soit bactérienne ou plus souvent virale [6].

La vaccination est un moyen simple, sûr et efficace de se protéger des maladies dangereuses, avant d'être en contact avec ces affections. Elle utilise les défenses naturelles de l'organisme pour créer une résistance à des infections spécifiques et renforcer le système immunitaire. Les vaccins stimulent le système immunitaire pour créer des anticorps, de la même manière que s'il était exposé à la maladie. Mais comme les vaccins ne renferment que des formes tuées ou atténuées des germes, virus ou bactéries, ils ne provoquent pas la maladie et n'exposent pas le sujet à des risques de complications [7].

Pour certaines maladies, une seule injection suffit, car la protection obtenue est définitive ; mais, pour la plupart des vaccins, il convient de réaliser, après la primo vaccination, des rappels à intervalles réguliers (cas du tétanos). Certains vaccins sont obligatoires (diphtérie, tétanos, poliomyélite), selon un calendrier vaccinal précis. D'autres vaccins, comme celui dirigé contre la grippe, sont facultatifs [8].

2.1. Le vaccin

Le mot vaccin provient du fait que le premier traitement de ce type utilisait le virus de la vaccine (*vacca* = vache en latin) pour immuniser les sujets contre la variole. Un vaccin permet à ton corps de se préparer à l'avance pour se défendre contre des maladies qui peuvent être graves.

Les vaccins constituent une thérapie consistant à stimuler le système immunitaire de manière à obtenir une réponse spécifique de l'organisme contre un antigène, qu'il soit viral, bactérien, cellulaire ou même moléculaire. Les vaccins sont obtenus à partir de souches inoffensives de virus ou de bactéries, d'antigènes purifiés ou d'analogues antigéniques. On les utilise couramment en prévention pour éviter qu'un individu ne développe une maladie, mais ils peuvent aussi être utilisés une fois la pathologie déclarée, afin d'orienter la réponse immunitaire contre un envahisseur [8].

Si la personne est un jour réellement en contact avec le microbe naturel, son organisme sera déjà 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, le vaccin protège celui qui est vacciné mais aussi les autres. Car plus une part importante de la population

est vaccinée, plus la circulation du microbe est freinée, par exemple les nouveau-nés, les personnes fragiles ou ceux 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 poliomyélite [9].

Un vaccin contre une infection agit pratiquement de la même manière sur le système immunitaire que l'infection elle-même. Le vaccin a pour effet de stimuler la production d'anticorps spécifiques contre le virus ou la bactérie responsable de la maladie, ce qui nous protège si notre corps rencontre par la suite ce microbe. Chaque vaccin renforce donc les défenses immunitaires contre les infections qu'il cible. Les vaccins ne protègent que des maladies pour lesquelles on est vacciné. La protection naturelle contre les agents extérieurs (allergènes, poussières, germes pour lesquels il n'existe pas de vaccin, etc.) n'est pas modifiée par les vaccinations. [10].

2.2. Développement du vaccin

La plupart des vaccins sont utilisés depuis des décennies, et des millions de personnes en bénéficient chaque année en toute sécurité. Comme pour tous les médicaments, chaque vaccin doit être soumis à des tests rigoureux et complets pour garantir son innocuité avant de pouvoir être introduit dans le programme de vaccination d'un pays. Chaque vaccin en cours de développement doit au préalable faire l'objet de tests et d'évaluations afin de déterminer quel antigène doit être utilisé pour déclencher une réponse immunitaire. Cette phase préclinique se fait sans test sur l'homme [11].

Un vaccin expérimental est d'abord testé sur des animaux afin d'évaluer son innocuité et son potentiel de prévention des maladies. Si le vaccin déclenche une réponse immunitaire, il est alors testé dans le cadre d'essais cliniques sur l'homme en trois phases :

- **Phase 1** : Dans cette phase, le nouveau vaccin est administré à un petit nombre de volontaires en bonne santé, généralement entre 10 et 100 personnes. Cette phase vise à déterminer la réponse immunitaire, ainsi que la sécurité du vaccin chez l'humain.
- **Phase 2** : Le vaccin est administré à un plus grand nombre de volontaires en bonne santé, habituellement entre 50 et 500 personnes. La phase II permet de confirmer l'efficacité et la sécurité du vaccin, mais elle permet surtout de déterminer le calendrier de vaccination et le nombre de doses nécessaires pour que la personne soit protégée contre la maladie.

- **Phase 3** : Cette phase vise à déterminer si le vaccin est sécuritaire et efficace pour prévenir la maladie chez un nombre important de gens. Le vaccin est administré à plusieurs milliers de personnes. Celles qui sont visées par la vaccination en question sont sélectionnées [12].

Lorsque les résultats de l'ensemble de ces essais cliniques sont disponibles, une série d'étapes est nécessaire, notamment l'examen de l'efficacité et de l'innocuité en vue de l'approbation des politiques réglementaires et de santé publique. Les critères d'innocuité et d'efficacité des vaccins sont extrêmement élevés, car les vaccins sont administrés à des personnes qui sont en bonne santé et qui ne souffrent pas de la maladie.

Un suivi supplémentaire est effectué de manière continue après l'introduction du vaccin. Il existe des systèmes permettant de surveiller l'innocuité et l'efficacité de tous les vaccins. Ces données sont utilisées pour ajuster les politiques d'utilisation des vaccins afin d'optimiser leur impact, et elles permettent également de suivre le vaccin en toute sécurité tout au long de son utilisation [11].

3. Notions de bases de la vaccination

3.1. Le principe de la vaccination

L'immunité est la capacité à ne pas payer le « tribut » pathologique de l'infection. Les processus permettant la protection contre les infections s'intègrent dans le système immunitaire, qui différencie le « soi » du « non-soi » et assure par la suite l'intégrité de l'organisme (Lamoureux, 2008).

3.1.1. Objectif de la vaccination

La vaccination a pour but d'établir chez un sujet non immunisé un état réfractaire comparable à celui que l'on trouve chez des sujets qui ont été l'objet d'une infection naturelle. Cet état réfractaire est souvent lié à la présence d'anticorps protecteurs dans le sérum des sujets vaccinés (Regnault, 2002).

Pour renforcer ou prolonger l'immunité conférée par différents vaccins, il est nécessaire de procéder à un ou plusieurs rappels. En effet, avec le temps, la protection diminue. C'est pourquoi, le respect du calendrier vaccinal est important aussi bien pour les enfants que pour les adultes, et est possible à tout moment de remettre à jour vos vaccinations. Cela signifie que même si vous avez manqué un rappel, il vous suffit de reprendre le schéma vaccinal et de compléter les injections. La durée de la protection conférée par un vaccin est variable avec l'âge

(après 65 ans) et dans diverses situations d'immunodépression (chez des sujets atteints de sida), la réactivité aux stimulations antigéniques et notamment aux vaccins s'altère [12].

3.1.2. Protection des sujets vaccinés et contrôle épidémiologique

L'objectif premier de la vaccination pour l'enfant est de limiter pour lui-même le risque de contracter les maladies infectieuses graves ciblées par les vaccins. Elle est aujourd'hui le moyen de prévention primaire le plus efficace pour lutter contre ces maladies qui peuvent s'avérer difficiles à traiter et/ou comportant des risques de complications et de séquelles. Ainsi, en étant vacciné, l'enfant est protégé des maladies pouvant être transmises par l'entourage. D'où l'importance, par exemple, de vacciner les personnes en contact avec un nouveau-né, en particulier prématuré, contre la coqueluche, la rougeole, la grippe, ce qu'on appelle le « cocooning » [9].

Le système immunitaire du nourrisson étant fragile, cela évitera que ses proches ne le contaminent. Les vaccins permettent également de prémunir l'enfant contre les maladies qui ne sont pas transmises par l'entourage, comme le tétanos qui est naturellement présent dans la terre, ou encore la poliomyélite, dans l'eau. Vacciner l'enfant est donc le meilleur, et souvent le seul, moyen de le protéger contre les maladies infectieuses pouvant avoir de graves conséquences. En plus de nous protéger, en tant que personne vaccinée, les vaccins agissent comme un bouclier pour les personnes qui nous entourent, notamment pour les plus fragiles tels que les bébés, les femmes enceintes, les personnes âgées et les malades [6].

Une population vaccinée permet de réduire les risques de contamination pour les personnes non vaccinées, leur permettant ainsi d'être protégées des maladies infectieuses. Plus on compte de personnes vaccinées au sein d'une collectivité, moins celle-ci a de risques d'être touchée par une épidémie. D'ailleurs, les chiffres en attestent puisque 2 à 3 millions de vies sont sauvées chaque année dans le monde grâce à cet acte de prévention selon l'OMS.

La vaccination vise à contrôler également des maladies épidémiques : en protégeant l'individu et la collectivité, on diminue la circulation du microbe car la vaccination sert non seulement à protéger la personne qui se fait vacciner, mais aussi à protéger les autres, et donc la collectivité dans laquelle elle vit, ce qu'on appelle « effet troupeau ». Les épidémies et les foyers de maladies peuvent alors être évités. Mais cela demande un certain niveau de couverture vaccinale, élevée comme celle qui a permis la quasi-disparition de la poliomyélite et la quasi-élimination des infections massives à *Hémophiles influenza* [13].

3.2. Types de vaccins

3.2.1. Les vaccins classiques

La matière vaccinale, selon sa nature est classée elle-même en trois catégories: en fonction du germe, du traitement et de la taille.

3.2.1.1. Vaccins vivants atténués

Les vaccins atténués sont des agents vivants (bactéries) ou réplicatifs (virus) qui créent une infection minima. Très proche de l'infection naturelle, leur administration provoque une réponse stimulant tout le répertoire de la réponse immunitaire spécifique. Le mode d'introduction est important. Certains vaccins sont injectables, inoculés par voie intramusculaire ou sous-cutanée (rougeole) ou encore intra dermique (BCG). L'administration muqueuse serait, par sa capacité à induire des taux élevés d'IgA muqueuses, la voie la plus appropriée pour les vaccins vivants atténués des infections des voies respiratoires ou digestives (exemple : vaccin poliomyélitique, vaccin contre les rota virus, vaccin grippal par voie nasale). Ce type de vaccins est très efficace; mais parce qu'ils contiennent un agent infectieux vivant, ils sont (sauf exception) contre-indiqués chez les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées [14].

3.2.1.2. Vaccins tués ou inactivé

La première façon de fabriquer un vaccin est de prendre le virus ou la bactérie porteuse de la maladie ou un très semblable à celui-ci, et de l'inactiver ou de le tuer à l'aide de produits chimiques, de chaleur ou de rayonnements, dans des conditions telles que son immunogénicité soit préservée. Les principaux vaccins qui rentrent dans cette catégorie sont les vaccins antigrippaux, anti-coqueluche, anti-poliomyélite, anti-leptospirose et encéphalite à tique [15].

Les vaccins inactivés ont l'avantage d'éliminer tout risque lié au caractère infectieux. Ces préparations sont inertes et ne peuvent provoquer que de faibles réactions d'intolérance ou d'hypersensibilité, ou encore une réaction fébrile temporaire. C'est la raison pour laquelle tous les vaccins inactivés peuvent être utilisés chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées.

Pour être efficaces, les vaccins à germes tués nécessitent donc d'être associés à un adjuvant ayant pour but de retenir les antigènes suffisamment longtemps au site d'injection et de fournir des signaux de différenciation et d'activation aux monocytes et aux cellules dendritiques. L'attraction des cellules inflammatoires et leur activation par la combinaison antigène adjuvant sont responsables de la rougeur, la chaleur et la sensibilité parfois observées au

site d'injection et de fournir des signaux de différenciation et d'activation aux monocytes et aux cellules dendritiques (**Claude, 1999**).

3.2.1.3. Vaccins sous-unités

Ce sont des fractions antigéniques ou sous-unités vaccinâtes qui sont soit des particules virales, fractionnées, soit des toxines naturelles détoxifiée (anatoxines), soit des antigènes capsulaires (polysaccharides de pneumocoques ou de méningocoques) ou membranaires (protéines bactériennes ou virales), par exemples :

- vaccins anti-tétanos: anatoxine ;
- vaccins anti-diphtérie: anatoxine ;
- vaccins anti-coqueluche : acellulaire [16].

Les vaccins préparés à partir de la fraction polysaccharidique membranaire ou capsulaire, se sont révélés très immunogènes chez l'adulte bien portant. Mais ces vaccins ont l'inconvénient d'être moins efficaces chez les enfants âgés de moins de 2 ans qui constituent le groupe le plus vulnérable aux maladies invasives, dues aux bactéries encapsulées. Cette inefficacité relative est due à l'incapacité du polysaccharide d'induire une réponse-mémoire au niveau des lymphocytes T spécifiques des antigènes protéiniques. Afin de rendre ces vaccins plus immunogènes chez les nourrissons, le couplage du PS à une protéine porteuse a permis la transformation de l'antigène T-indépendant en antigène T-dépendant. Cinq vaccins polysaccharidiques sont disponibles :

- Le vaccin pneumococcique comportant 23 stéréotypes ;
- Le vaccin méningococcique A et C ;
- Le vaccin typhoïdique Vi ;
- Le vaccin contre l'Hémophiles (**tableau 1**) (**Ajjan, 2009**).

Tableau 1: Classification des principaux vaccins actuellement disponibles (Ajjan, 2009).

VACCINS À VIRUS VIVANT ATTÉNUÉS
vaccin antipoliomyélitique buccal vaccin contre la rubéole vaccin contre la varicelle vaccin amaril vaccin contre la rougeole vaccin contre les oreillons
VACCINS À VIRUS INACTIVÉS
vaccin antipoliomyélitique injectable (Salk) vaccin grippal vaccin rabique vaccins contre l'hépatite B vaccin contre l'hépatite A vaccin contre les papillomavirus, protéines L1 de capsid sous forme de pseudo-particules virales.
VACCINS BACTÉRIENS
vaccins à germes microbiens complets BCG (le seul vaccin vivant atténué) vaccin anticoquelucheux vaccin contre la leptospirose
ANATOXINES
vaccin diphtérique vaccin tétanique
VACCINS POLYSACCHARIDIQUES
vaccin pneumococcique 23 valent vaccin pneumococcique heptavalent conjugué vaccin méningococcique AC simple ou associé vaccin méningococcique C conjugué vaccin méningococcique ACYW135 vaccin typhoïdique VI vaccin contre l' <i>Haemophilus influenzae</i> b

3.2.2. Nouveaux vaccins

3.2.2.1. Vaccins produits par génie génétique

Les vaccins recombinants sont obtenus en cultivant des cellules dont le patrimoine génétique a été modifié. Ces cellules sont «programmées» pour fabriquer des protéines identiques à celles qui sont présentes dans le virus ou la bactérie responsable de l'infection. Cette technique (**Fig .2**) est de plus en plus employée. Elle permet d'obtenir des vaccins contenant une forte concentration de protéines immunisantes (antigènes) hautement purifiées. Un autre avantage réside dans la sécurité apportée par ce mode de préparation: aucun germe infectant n'étant utilisé dans la préparation du vaccin (**Sartoux, 2003**).

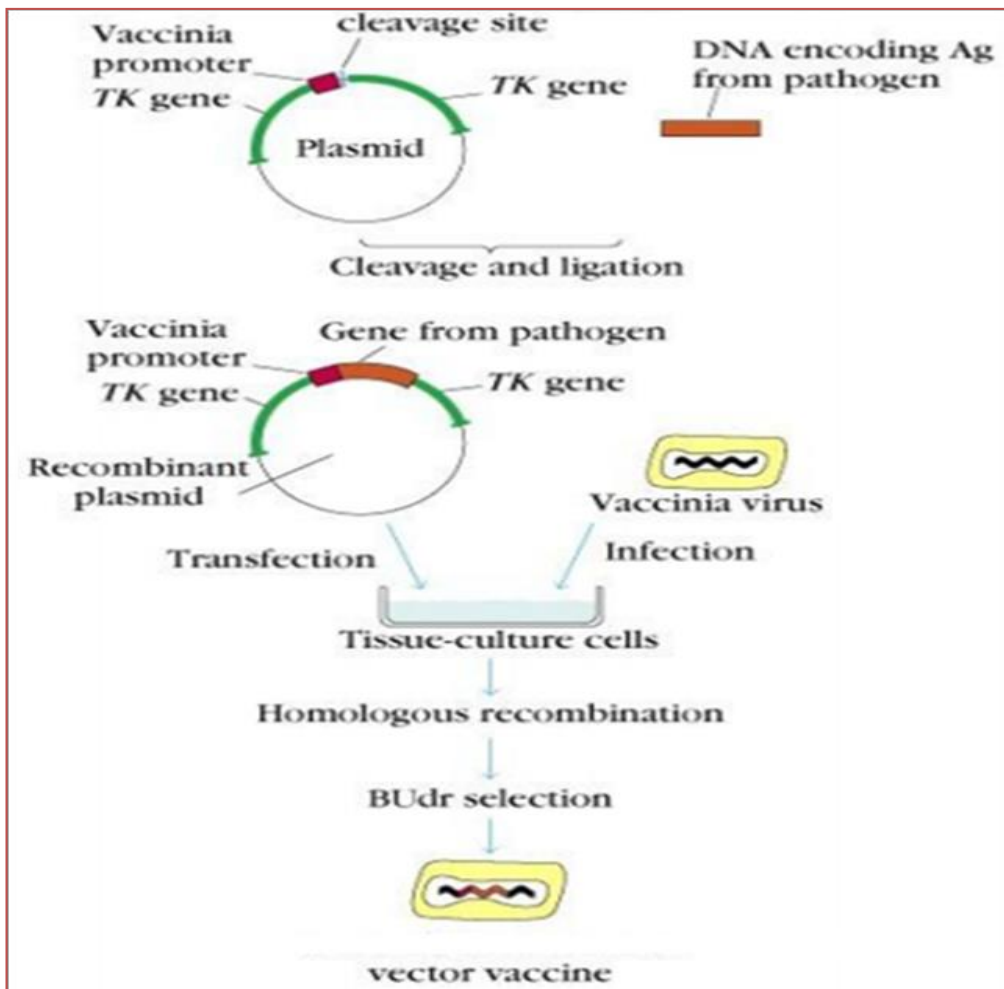


Figure 2 : Technique de recombinaison génétique du vaccin (**Sartoux, 2003**).

3.2.2.2. Vaccins à ADN

Né dans les années 1990, le concept de vaccination génétique, dit de vaccins à ADN, a connu un succès extraordinaire. Les premières études, réalisées chez la souris, montraient en effet une efficacité remarquable de l'immunisation par injection directe d'ADN plasmidique. Quinze ans après ces premiers travaux qui ont été suivis de la publication de milliers d'articles, le bilan est cependant loin d'être aussi encourageant.

Le principe de la vaccination « génétique » est très simple. Un gène codant pour un antigène d'intérêt vaccinal est inséré dans un plasmide bactérien, sous le contrôle d'un promoteur approprié (en général, le promoteur du cytomégalovirus). Le plasmide est ensuite produit dans des bactéries, purifié et injecté par voie intramusculaire ou intradermique, ou par des procédés permettant d'optimiser la capture de cet ADN par les cellules, comme la technique de gène-gun ou l'électroporation. Chez la souris, ou en vaccination vétérinaire, ce procédé de vaccination permet notamment d'induire des réponses cellulaires, qui se caractérisent par de fortes réponses T cytotoxiques et T CD4+ à dominante Th1 [13].

La capacité des vaccins ADN à stimuler de telles réponses est, en partie, liée au fait que les plasmides bactériens contiennent des séquences CpG non méthyles, capables, après leur interaction avec le récepteur de type Toll-9 (Toll like receptor-9, TLR-9), de stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires. De multiples développements ont été faits autour de la technologie de base, notamment pour augmenter la capture de l'ADN plasmidique par les cellules présentatrices d'antigènes ou pour stimuler l'immunité innée, par l'administration simultanée de divers adjuvants ou de gènes codant pour des cytokines [17].

3.2.2.3. Vecteurs vivants recombinants

La stratégie de vaccination au moyen des vecteurs vivants recombinants peut être perçue comme une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN, grâce à l'efficacité de l'étape de pénétration du matériel génétique dans la cellule. Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou viraux vivants non-réplicatifs. Ils constituent les vecteurs naturels les plus évolués pour le transfert du matériel génétique dans la cellule hôte. Ainsi, ils sont majoritairement utilisés en essais cliniques.

Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement supprimés et remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt. De nombreux virus ont été modifiés génétiquement afin qu'ils puissent être utilisés comme vecteurs

de vaccination. Parmi eux on peut citer, les adénovirus, les virus adéno-associés (AAV), les rétrovirus (**El houssine, 2013**).

3.2.2.4. Pseudo-particules virales (VLP)

Les VLP (« virus-like particule » en anglais) sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure particulière, reproduisant fidèlement la structure des particules virales. L'assemblage particulière de ces immunogènes et l'absence de génome viral font d'eux des candidats vaccins de choix en raison de leur forte immunogénicité et de leur haut niveau de sécurité.

À ce jour, des vaccins de type VLP sont déjà commercialisés pour les infections à hépatite B et à papillomavirus humains (HPV) responsables de cancer du col de l'utérus. De nombreux types de VLP sont maintenant développés à partir de plus de trente virus différents. Leur production est systématiquement réalisée par génie génétique (**Bellier, 2009**).

Les VLP sont générées en assemblant des protéines virales dépourvues de matériel génétique et ne sont donc pas capables de se répliquer, mais suscitent un degré élevé d'immunité puisqu'elles sont rapidement reconnues par les APC. Les surfaces de ces particules portent un réseau répétitif d'antigènes viraux qui conduit à l'induction d'une immunité à la fois innée et adaptative, avec une activité neutralisante élevée [**18**].

3.2.2.5. Les plasmovirus (VLP)

Les plasmovirus sont des vaccins ADN capables de former *in vivo* des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux. Cette stratégie vaccinale combine les avantages des vaccins ADN et VLP offrant ainsi l'avantage d'une production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN plasmidique tout en assurant une forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la surface des VLP produites *in situ* par les cellules transfectées (**Bellier et al., 2009**).

3.2.2.6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques

La compréhension du rôle majeur joué par les cellules dendritiques dans l'induction des réponses immunitaires a fait de ces cellules un acteur clé dans le développement vaccinal. La capture et la présentation des antigènes par ces cellules sont des étapes décisives pour l'immunogénicité du vaccin (**Vingert et al., 2006**).

Aujourd'hui, de nombreuses stratégies cherchent à délivrer spécifiquement les antigènes aux cellules dendritiques. Pour cela, les antigènes peuvent être couplés à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques ou à des toxines

bactériennes ayant la capacité de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques. Ces stratégies sont principalement développées en vaccination anti-infectieuse [VIH, malaria] ou anti-tumorale et sont actuellement testées en clinique humaine (**Mascarell et al., 2006**).

3.2.2.7. Vaccins cellulaires

Les vaccins cellulaires sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses CTL. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec les antigènes tumoraux. L'utilisation de cellules tumorales inactivées, associées à un adjuvant, en vaccination anti-tumorale, est conceptuellement satisfaisante, puisque ces cellules constituent une source authentique d'antigènes tumoraux qui seront activement reconnus en présence d'adjuvant. Toujours dans le but de renforcer l'immunogénicité de ces vaccins, des modifications génétiques des cellules tumorales ont également été réalisées, leur faisant exprimer des cytokines immunes stimulatrices et/ou des molécules de Co-stimulation (**Xiang et al., 2000**).

3.3. Voies d'administration des vaccins

3.3.1. Vaccins à administration parentérale

Ce mode d'administration utilise une aiguille ou un cathéter. Les injections peuvent être effectuées par plusieurs voies :

- **La voie sous-cutanée** : elle consiste en l'injection d'un traitement sous la peau, le plus fréquemment au niveau de l'abdomen ou des cuisses. C'est le cas de l'insuline ou de certains anticoagulants (ex : LOVENOX).
- **La voie intradermique** : c'est le cas pour certains vaccins, comme le BCG.
- **La voie intramusculaire** : elle consiste à injecter un médicament directement dans un gros muscle comme le grand et moyen fessier, la face externe de la cuisse et le deltoïde, au moyen d'une aiguille intramusculaire qui correspond à un diamètre précis.
- **La voie intraveineuse** : elle consiste à l'injection d'un traitement dans une veine superficielle de l'organisme. Mais lorsque l'on doit perfuser sur le long terme, on utilise souvent la mise en place d'un cathéter dans une veine centrale, le plus souvent la veine sous clavaire. On utilise aussi des "chambres implantables" : c'est un petit dispositif implanté sous la peau, permettant d'injecter les médicaments directement à l'intérieur. C'est souvent le cas pour les chimiothérapies ".

Ce mode d'injection permet :

- une action rapide du traitement car le médicament injecté rejoint facilement la circulation sanguine, et de là, l'ensemble de l'organisme.
- Le principe actif du médicament n'est pas altéré par le passage dans le tube digestif
- Une administration en urgence est possible et facilitée [19].

3.3.2. Injections par voie intramusculaire (IM)

Les injections IM de vaccins sont administrées dans la partie antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nouveau-nés, les nourrissons prématurés et les nourrissons de moins de 12 mois. Pour les jeunes enfants et les enfants plus âgés, le vaccin peut être administré dans le muscle deltoïde ou la partie antérolatérale de la cuisse. Le muscle deltoïde est généralement choisi dans ces groupes d'âge puisque les douleurs musculaires temporaires après la vaccination dans la partie antérolatérale de la cuisse peuvent avoir une incidence sur la marche.

Le muscle deltoïde du bras est le point d'injection privilégié chez les adolescents et les adultes (à moins que la masse musculaire ne soit pas adéquate; la partie antérolatérale de la cuisse peut alors être utilisée). Il faut faire preuve de jugement clinique pour le choix de l'aiguille pour les injections IM, en tenant compte du poids, du sexe et de l'âge du sujet vacciné. Les injections IM doivent être administrées à un angle de 90 degrés. La peau doit être tendue (entre le pouce et l'index) au moment de l'administration [20].

3.3.3. Injections par voie sous-cutanée (SC)

Une injection SC est une injection faite sous la peau, avec une aiguille très fine. L'aiguille ne fait que 0,45 millimètres de diamètre, avec une longueur d'environ 1,5 centimètre. Pour injecter le médicament, on forme un pli cutané en pinçant et en décollant la peau. La piqûre se fait perpendiculairement dans le pli (**Fig. 3**).

Les médicaments injectés ainsi pénètrent très vite dans le sang. Cela peut représenter une alternative au soignant quand il ne peut pas effectuer une intraveineuse. Elle peut aussi remplacer une injection intramusculaire pour beaucoup de médicaments, en particulier si l'intramusculaire est contre-indiquée par un traitement anticoagulant [21].

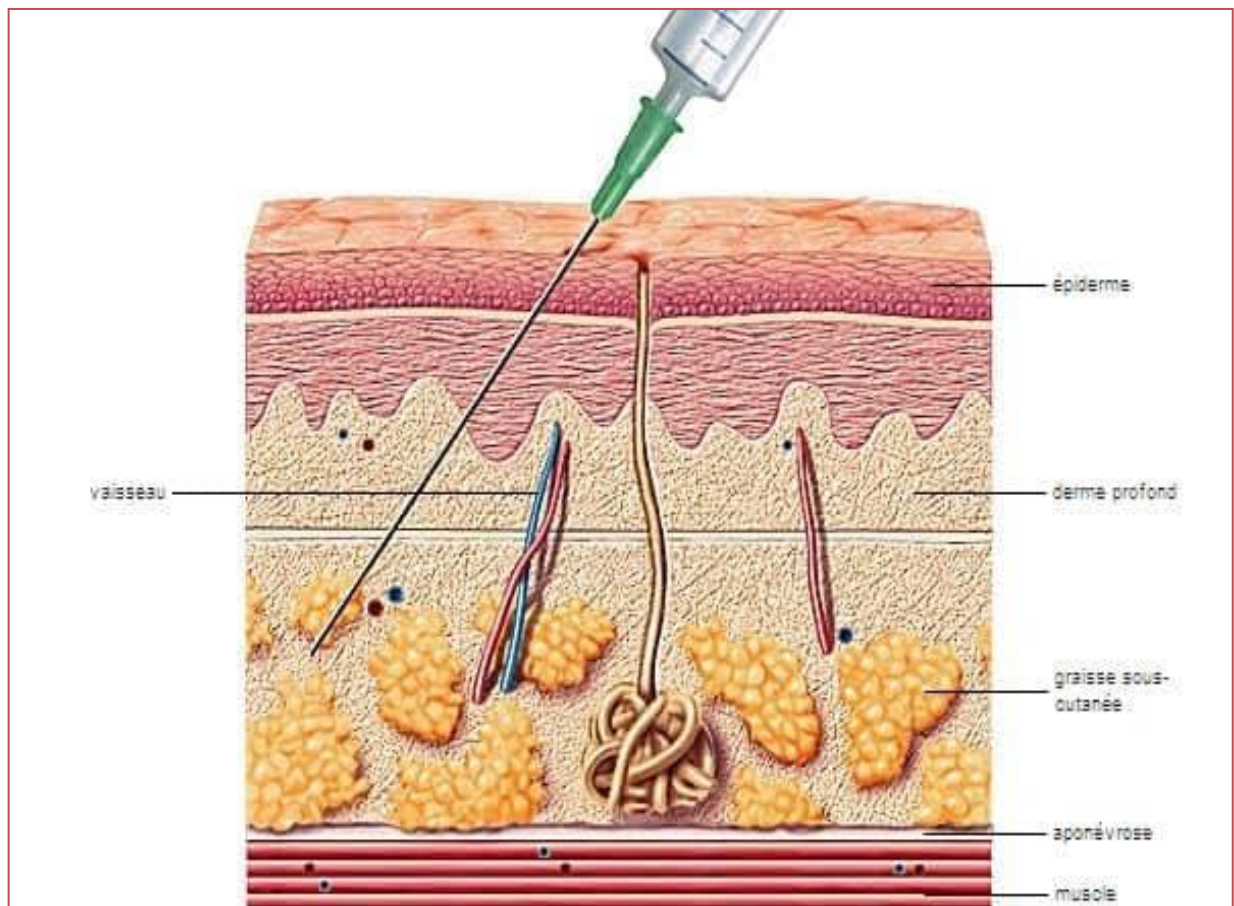


Figure 3: Injection par voie sous cutanée [22].

3.3.4. Injections par voie intradermique

Une injection intradermique exige des précautions d'asepsie : lavage des mains et désinfection du lieu d'injection à l'éther éthylique ou à l'alcool. Elle se fait, à l'aide de seringues jetables, dans la face antérieure de l'avant-bras, en étirant la peau du patient et en y introduisant l'aiguille sans franchir la limite du derme (**Fig. 4**).

La technique d'injection étant assez fine, ce type de piqûre doit être fait par un personnel spécialisé (médecins ou infirmières). Le produit s'injecte lentement avec une seringue d'une contenance de 1 à 2 millilitres, à aiguille courte et à biseau long. La peau se soulève, forme une papule et prend la texture d'une peau d'orange lorsque l'injection a été bien faite [23].

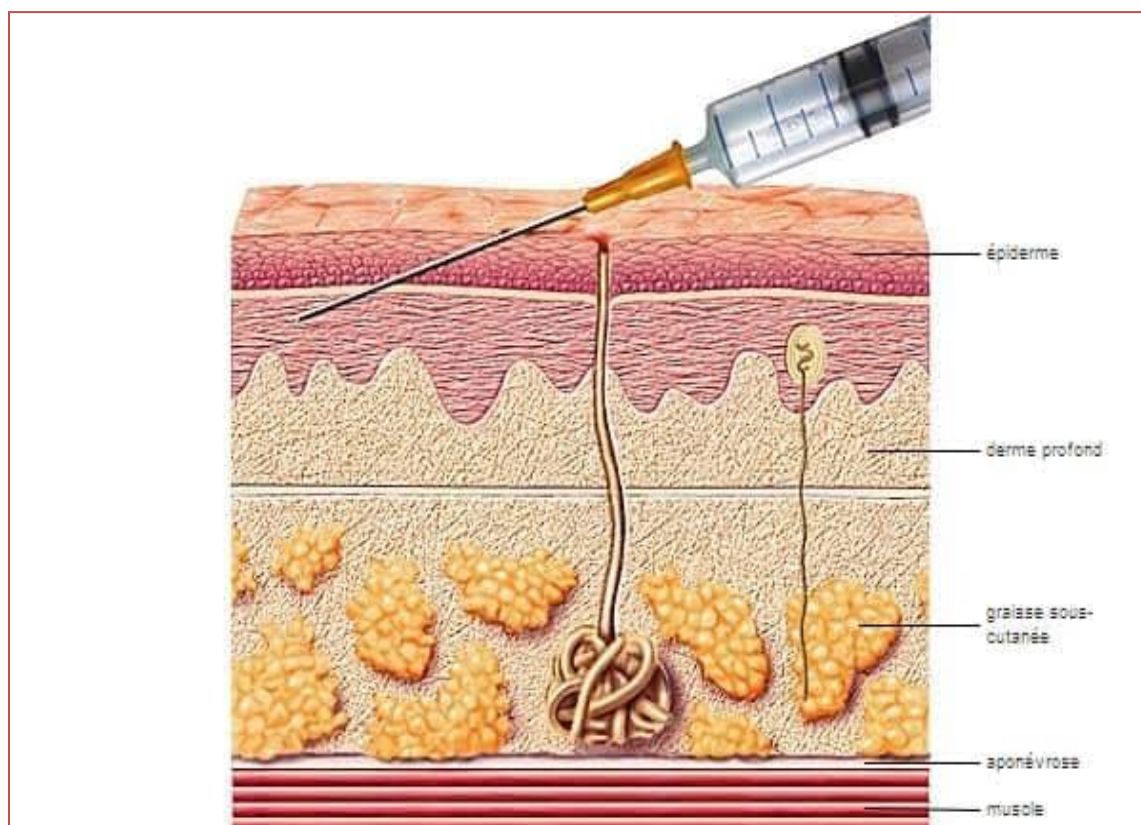


Figure 4: Injections par voie intradermique [23].

3.3.5. Vaccins par voie orale

Les vaccins oraux doivent généralement être administrés selon les directives du feuillet du produit (**Fig. 5**). En général, ces vaccins doivent être administrés avant les vaccins injectables. Si une dose incomplète d'un vaccin par voie orale est administrée pour quelque raison que ce soit (par ex., le nourrisson crache ou régurgite le vaccin), aucune dose de remplacement ne devrait être administrée.

Le vaccin antirotavirus peut être administré par sonde nasogastrique ou nasojuvunale. L'administration du vaccin et le rinçage de la sonde doivent se faire conformément aux protocoles locaux pour l'administration de médicaments par voie orale au moyen de sonde nasogastrique ou nasojuvunale [24].

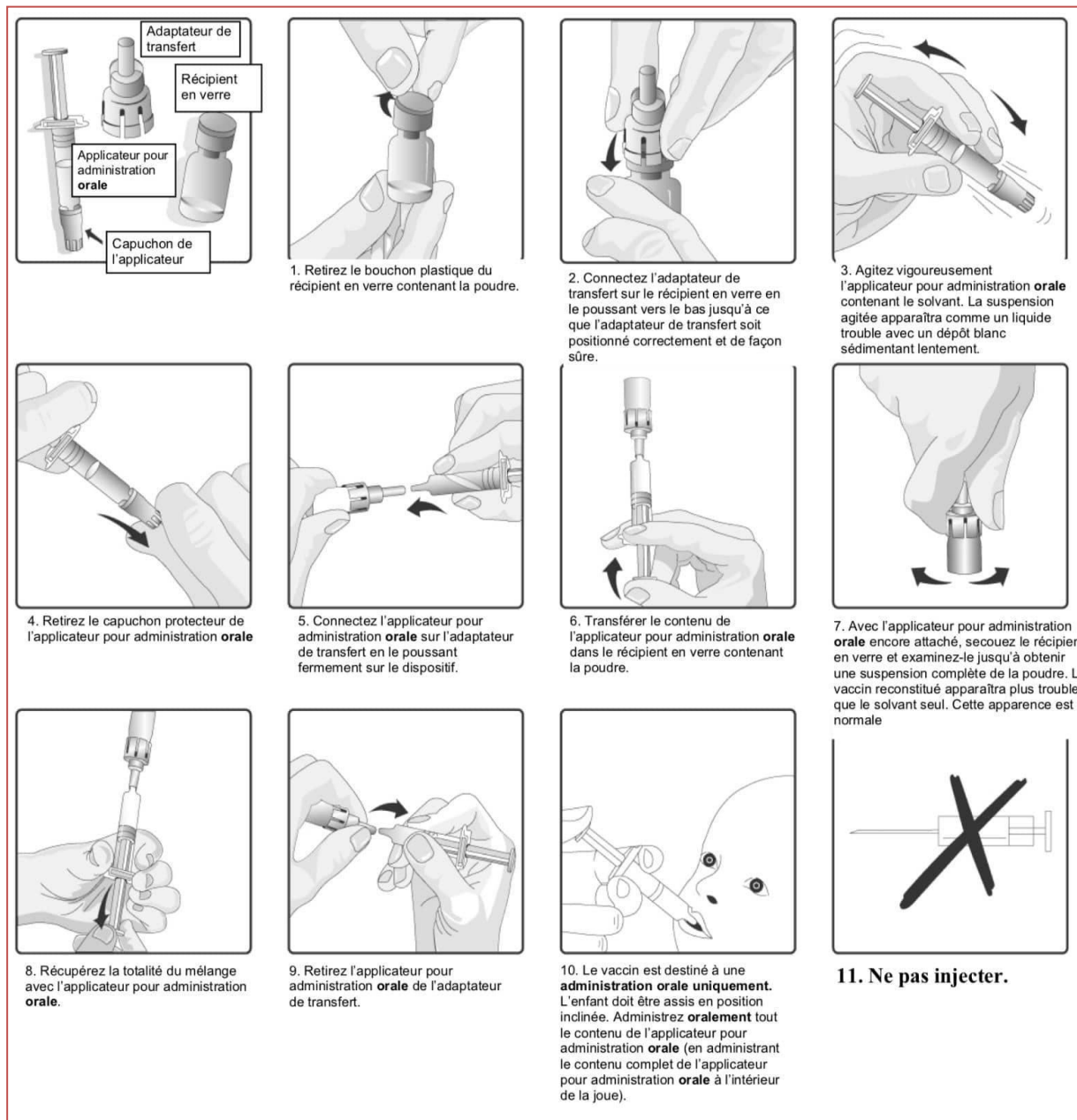


Figure 5 : Injection de vaccin par voie orale [24].

3.3.6. Vaccins à administration intranasale

Le vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) est le seul vaccin au Canada qui est administré par voie intra nasale (**Fig. 6**). Il doit être administré par un fournisseur de soins selon les instructions du feuillet du produit. Si le sujet vacciné éternue immédiatement après avoir reçu le vaccin, il n'est pas nécessaire de répéter la dose. Si la personne est atteinte d'une importante congestion nasale pouvant empêcher le VVAI de se rendre à la muqueuse nasopharyngienne, il

est possible d'administrer des vaccins inactivés ou de reporter l'administration du VVAI jusqu'à ce que la maladie soit guérie [25].



Figure 6 : Injection de vaccin par voie intra nasale [25].

4. Calendrier vaccinal

Le calendrier vaccinal est le document qui fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en un pays donné, en fonction de leur âge. Ce calendrier est la pièce maîtresse de la politique de vaccination élaborée et mise en œuvre par le Ministère de la Santé. Il est mis à jour chaque année grâce aux travaux du Comité Technique de Vaccination (CTV), un comité permanent de la commission de sécurité sanitaire du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

Les recommandations du CTV se fondent notamment sur l'épidémiologie des maladies pour lesquelles il existe une prévention vaccinale et sur les progrès réalisés dans la mise au point des vaccins.

Seuls trois vaccins sont obligatoires en France. Cette obligation ne concerne que les nourrissons (Pour les adultes, les rappels sont simplement recommandés) :

-**La diphtérie** : avec la généralisation de la vaccination à partir de 1945, cette infection bactérienne, hautement contagieuse par voie aérienne (angine) ou cutanée, a disparu de France en 1989.

- **Le Tétanos** : Cette maladie spectaculaire (violentes contractions musculaires, blocage des muscles respiratoires) est due à une bactérie que l'on retrouve principalement dans la terre.

- ***La Poliomyélite*** : Le dernier cas importé de cette infection virale en France a été recensé en 1995. La maladie est en voie d'éradication mais elle continue néanmoins à circuler dans certains pays [24].

4.1. Vaccinations obligatoires

4.1.1. La vaccination contre la diphtérie

La diphtérie est une infection causée par une bactérie très contagieuse. Elle se développe dans la gorge et produit une substance appelée "toxine". La diphtérie se manifeste habituellement par une angine à "fausses membranes", appelée ainsi à cause d'un enduit blanc qui recouvre les amygdales.

La vaccination contre la diphtérie est obligatoire chez les nourrissons, deux injections : l'une à 2 mois et l'autre à 4 mois et un rappel de onze mois. Les rappels de ce vaccin se font :

- Chez l'enfant à l'âge de 6 ans, puis entre 11 et 13 ans ;
 - Chez l'adulte à 25 ans, 45 ans, 65 ans ; puis tous les 10 ans (75 ans, 85 ans, etc...)
- (Barbn et al., 1998).**

4.1.2. La vaccination contre le tétanos

Le tétanos est causé par une toxine produite par une bactérie. Cette toxine entraîne des contractures musculaires intenses qui peuvent atteindre les muscles respiratoires. La maladie n'est pas contagieuse, mais elle est grave et souvent mortelle. Il se contracte habituellement par des plaies (suite à une morsure animale, une plaie ou à une coupure lors de travaux de jardinage, par exemple), surtout lors de contact avec la terre **(Saint, 2008)**.

Contrairement à d'autres maladies, une première infection par la bactérie responsable du tétanos ne protège pas contre une nouvelle infection. La vaccination antitétanique est donc la principale protection contre cette maladie. La vaccination contre le tétanos est obligatoire pour tous les nourrissons. Elle repose sur deux injections chez le nourrisson : une à deux mois et l'autre à quatre mois et un rappel à 11 mois. Les rappels se font :

- à l'âge de 6 ans, puis entre 11 et 13 ans ;
- chez l'adulte à 25 ans, 45 ans, et 65 ans ; puis tous les 10 ans (75 ans, 85 ans, etc.)

En cas de plaie, les personnes dont le plan de vaccination n'est pas à jour, font l'objet d'une prise en charge particulière. Si la plaie majeure, une immunoglobuline tétanique est administrée pour assurer une protection immédiate contre le tétanos. Une dose de vaccin contre le tétanos est

également administrée, et la date des rappels précisée, car seule la vaccination apporte une protection durable contre le tétanos (**Lepine, 1975**).

4.1.3. La vaccination contre la poliomyélite

La poliomyélite est une infection due à un virus qui provoque des paralysies en attaquant le système nerveux. Ce virus n'existe que chez l'être humain. Il est présent dans les selles des personnes contaminées. La contamination se fait principalement par voie digestive, lors de la consommation d'eau contaminée, d'aliments souillés (crudités, par exemple), ou par les mains sales.

Le vaccin contre la poliomyélite est obligatoire pour tous les nourrissons et repose sur deux injections chez le nourrisson : une à deux mois et l'autre à quatre mois avec un rappel à 11 mois. Les rappels se font :

- à l'âge de 6 ans, puis entre 11 et 13 ans.
 - chez l'adulte à 25 ans, 45 ans, et 65 ans ; puis tous les 10 ans (75 ans, 85 ans, etc.)
- (**Rey, 1980**).

4.1.4. La vaccination contre la coqueluche

La coqueluche est une maladie infectieuse respiratoire très contagieuse causée par une bactérie. La contamination se fait par l'air (lors de la toux, postillons) et par contact avec une personne qui a la coqueluche. Le symptôme principal de la coqueluche est la quinte de toux. Il existe des risques de complication, surtout chez le nourrisson de moins de six mois.

Actuellement, la coqueluche est redevenue une maladie fréquente de l'adulte jeune (faute de rappel du vaccin, notamment). Les adultes malades peuvent transmettre la coqueluche aux nourrissons non vaccinés. Le vaccin contre la coqueluche est obligatoire pour les nourrissons avec deux injections: une à 2 mois et une à 4 mois et un rappel à 11 mois. Les rappels chez l'enfant à l'âge de 6 ans, puis entre 11 et 13 ans.

La vaccination est également proposée chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années, à l'occasion du rappel diphtérie tétanos poliomyélite fixé à l'âge de 25 ans. Pour les personnes âgées de plus de 25 ans et n'ayant pas reçu ce rappel, un rattrapage peut être proposé jusqu'à l'âge de 39 ans révolus.

La vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse, en privilégiant la période entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée, afin d'augmenter

le transfert passif à travers le placenta des anticorps maternels et d'assurer une protection optimale du nouveau-né (**Leclerc, 2011**).

4.1.5. La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

La rougeole, les oreillons et la rubéole sont trois infections très contagieuses, dues à des virus. La vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR) est obligatoire pour les nourrissons; elle est effectuée par l'injection d'une dose à 12 mois et d'une seconde dose entre 16 et 18 mois. Pour les personnes âgées de plus de 18 mois, le rattrapage vaccinal ROR nécessite 2 doses au total à un mois d'intervalle minimum. Ce rattrapage doit être proposé aux personnes qui n'ont jamais été vaccinées et aux femmes en âge d'avoir des enfants ayant un projet de maternité, n'ayant pas reçu le vaccin contre la rubéole.

Lorsqu'une personne se trouve en contact d'un cas de rougeole, il est recommandé de lui administrer une dose de vaccin dans les 72 heures qui suivent le contact. Cela concerne notamment les nourrissons entre 6 et 11 mois. L'objectif est d'éviter la maladie, mais aussi de contribuer à faire disparaître la rougeole. De même, si des cas groupés d'oreillons surviennent dans une collectivité (école, caserne, club sportif...), il est recommandé de mettre à jour le statut vaccinal, et de proposer une troisième dose de vaccin aux personnes vaccinées depuis plus de 10 ans (**Ajjan, 2009**).

4.2. Les vaccins recommandés

Des vaccins existent contre diverses maladies graves telles que la tuberculose, l'hépatite A, méningites, etc. S'ils ne sont pas obligatoires, ils restent la meilleure façon d'éviter ces maladies et de protéger les personnes fragiles (nourrissons, femmes enceintes, personnes âgées).

4.2.1. La vaccination contre la tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse due à une bactérie appelée bacille de Koch. Elle ne se transmet de personne à personne, par la toux ou les postillons, à l'occasion de contacts rapprochés et répétés. Il est possible d'avoir une tuberculose et de ne pas se sentir malade. Les symptômes de la maladie sont avant tout la toux, la fièvre, la fatigue et la perte de poids. Pratiquement tous les organes peuvent être touchés par la tuberculose et des complications graves peuvent survenir.

La vaccination par le BCG (Bacille Calmette et Guérin) est le seul moyen de se protéger contre la tuberculose. Elle limite le risque de développer l'infection et prévient les formes graves de la tuberculose chez les jeunes enfants. Son efficacité varie de 75 à 85%. Bien que la vaccination contre la tuberculose n'est pas obligatoire et n'est pas exigée lors de l'entrée en

collectivité des enfants, le risque de développer la tuberculose est plus important chez les enfants. C'est pourquoi, la vaccination par le BCG est recommandée à partir de l'âge de 1 mois pour les enfants qui présentent un risque élevé de tuberculose :

- antécédent familial de tuberculose chez un parent, un frère, une sœur...
- enfant né, ou devant séjourner dans un pays de forte endémie tuberculeuse (Afrique, Asie sauf Japon, de nombreux pays du Moyen et Proche Orient, d'Amérique centrale et du Sud, d'Europe centrale et d'Europe de l'Est) ;
- enfant dont au moins un des parents est originaire d'un de ces pays
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays

La vaccination par le BCG peut également être proposé jusqu'à 15 ans, chez les enfants à risque élevé et ceux qui n'ont pas encore été vaccinés. Elle peut cependant être repoussée si l'enfant a de la fièvre, a une infection étendue de la peau (impétigo, eczéma atopique infecté par exemple), s'il vient d'être en contact avec un malade contagieux de tuberculose ou si sa mère a pris un traitement immunosuppresseur pendant la grossesse. Elle est faite par injection par voie intradermique du vaccin BCG, et repose sur :

- une injection intradermique unique d'une demi-dose de vaccin (0,05 ml) pour les enfants de moins de 12 mois ;
- l'injection intradermique d'une dose de vaccin (0,1 ml) à partir d'un an et chez l'adulte (Locht et al., 2011).

4.2.2. La vaccination contre l'hépatite A

L'hépatite A est une inflammation du foie provoqué par le virus de l'hépatite A (VHA) qui est un virus ARN appartenant à la famille des picornavirus. La propagation du virus passe principalement par l'ingestion par une personne non infectée (ou non vaccinée) d'eau ou d'aliments contaminés par les matières fécales d'un sujet infecté. C'est l'hépatite la plus fréquente dans le monde qui se distingue de l'hépatite B ou C par le fait qu'elle ne devient jamais chronique, touchant le plus souvent les sujets jeunes. Les épidémies sont liées à la surpopulation, la mauvaise hygiène et l'insalubrité (Clere, 2013).

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour :

- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées.
- les personnes atteintes de mucoviscidose ou de maladie du foie susceptible de devenir chronique (notamment l'hépatite B, l'hépatite C ou l'atteinte du foie due à une consommation excessive d'alcool).

- les enfants, à partir de l'âge d'un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays où l'hépatite A est très fréquente et qui sont susceptibles d'y séjourner.
- les hommes ayant des relations sexuelles oro-anales (**Ajjan ,2009**).

Afin d'éviter une contamination de ses proches, une vaccination rapide peut être également recommandée pour l'entourage familial d'une personne atteinte d'hépatite A (ou pour toute personne vivant sous le même toit). La vaccination est recommandée pour les personnes de l'entourage qui :

- n'ont pas été vaccinées contre cette maladie dans le passé.
- n'ont jamais eu de jaunisse.
- n'ont pas séjourné dans un pays fortement touché par l'hépatite A.

La vaccination contre l'hépatite A est également recommandée au sein d'une communauté en situation d'hygiène précaire, lorsqu'il existe un cas d'hépatite A. Cette mesure permet d'éviter une épidémie au sein de la communauté et une diffusion plus large de la maladie. Est recommandée pour les personnels exposés professionnellement à un risque de contamination :

- personnes s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (par exemple personnels des crèches, assistants maternels...).
- personnels des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées.
- travailleurs chargés du traitement des eaux usées et des égouts.

Elle est également recommandée pour les professionnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective, et pour les voyageurs devant séjourner dans un pays où l'hygiène est précaire, particulièrement pour les personnes souffrant d'une maladie chronique du foie et de mucoviscidose(**Moulin ,1996**).

4.2.3. Le vaccin contre les papillomavirus humains (HPV)

La vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) permet de prévenir les infections par les papillomavirus les plus fréquents, responsables, chez la femme de 70 à 90% des cancers du col de l'utérus. La vaccination renforce les mesures de prévention du cancer du col de l'utérus, mais ne se substitue pas aux mesures de prévention (dépistage des lésions du col par le frottis ou test HPV) (**Monsonogo, 2007**).

Le vaccin est recommandé pour toutes les jeunes filles mais aussi tous les garçons âgés de 11 à 14 ans révolus. Le vaccin est d'autant plus efficace que les jeunes filles et les jeunes garçons n'ont pas encore été exposés au risque d'infection par le HPV. En rattrapage, le vaccin est recommandé pour les personnes des deux sexes de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées. La

vaccination se déroule en deux injections espacées de 6 à 13 mois pour les jeunes filles et garçons âgés de 11 à 14 ans révolus. Entre 15 à 19 ans révolus, trois injections sont nécessaires: la deuxième injection a lieu 2 mois après la première et la troisième est faite 6 mois après la première (**Badoual et al ., 2013**).

4.2.4. Le vaccin contre la grippe

La grippe est une infection respiratoire contagieuse qui peut être due à plusieurs types de virus grippaux (A, B ou C). Ces virus évoluent chaque automne et la composition du vaccin est adaptée aux virus circulants. La vaccination comporte une seule injection mais doit être renouvelée chaque année en raison de ces modifications de composition.

Le vaccin de la grippe est particulièrement recommandé à certaines catégories de personnes qui sont susceptibles d'avoir une forme grave de la grippe. La vaccination contre la grippe saisonnière est fortement recommandée pour les personnes les plus fragiles :

- personnes âgées de 65 ans et plus,
- femmes enceintes, quel que soit le terme de la grossesse,
- personnes de moins de 65 ans, y compris les enfants à partir de 6 mois, atteintes de certaines affections chroniques (insuffisance respiratoire, cardiaque ou rénale, diabète de type 1 ou de type 2, affections broncho-pulmonaires chroniques, asthme et BPCO, etc.
- personnes obèses
- personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ou dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit son âge (**Bertrand et al., 2006**).

La vaccination des professionnels et des personnes en contact régulier avec des personnes présentant un risque de grippe sévère (personnes âgées, nourrissons, malades...) est vivement conseillée (sans oublier les aides à domicile intervenant auprès de personnes vulnérables). La vaccination est aussi conseillée pour l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois et des personnes immunodéprimées. Elle est également recommandée pour les personnes navigantes des bateaux de croisière et des avions, pour le personnel de l'industrie du voyage accompagnant des groupes de voyageurs ainsi que les professionnels exposés aux virus influenza porcins et aviaires dans leur cadre de travail (**Aubert et al., 2013**).

4.2.5. La vaccination contre le Covid-19

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire causée par un nouveau Sarbecovirus, le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), qui a émergé de Wuhan, en Chine, fin 2019. La propagation a été sans précédent en termes de

vitesse et d'impact, constituant une urgence de santé publique à portée internationale, et contribuant à une perturbation socio-économique généralisée (**Prasansuklabet *al.*, 2021**). D'où une alerte épidémiologique a été émise par l'OMS et la pandémie mondiale du Covid-19 a été déclaré le 11 mars 2020. Il s'est propagé dans tous les régions du monde, avec plus de 178 millions des cas et plus de 3.8 millions de décès (**Soualmia *et al.*, 2021**).

Le développement d'un vaccin sûr et efficace contre le Covid-19 est une étape essentielle pour limiter la propagation de la maladie. L'OMS, ses partenaires et certaines entreprises travaillent au développement de vaccins qui seront efficaces pendant de nombreuses années. Les scientifiques ont pu développer des vaccins sûrs et efficaces grâce à des investissements financiers sans précédent et à des recherches répétées. La Russie, la Chine et Cuba sont les premiers pays à injecter massivement un vaccin et à le commercialiser. Le vaccin russe Sputnik V a été le premier à être homologué dans le monde, et son nom fait référence au premier satellite envoyé dans l'espace. En octobre 2020, la Chine avait déjà vacciné 350 000 personnes (**Prasansuklab *et al.*, 2021**).

La campagne de vaccination contre le Covid-19 a été rapidement lancée à travers le monde, en particulier dans les pays développés, le mois de décembre 2020 et elle se poursuit suivant les différentes étapes recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS). Dans un premier temps, la HAS a émis des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, basées sur les risques de forme graves ou de décès, le risque d'exposition et la mise à disposition prévisible des vaccins (**Beghdi, 2021**).

4.3. La vaccination contre le Covid-19 en Algérie

Depuis le premier signalement du Covid-19 à Wuhan (chine), en décembre 2019, le nouveau coronavirus s'est rapidement transmis dans le monde entier, et a menacé la plupart des pays de cette planète, provoquant de grandes pertes financières et humaines.

L'Algérie, comme d'autres pays dans le monde, n'a pas échappé à cette maladie pandémique. En effet, le 25 Février 2020, le laboratoire algérien a confirmé son premier cas du Covid-19 dans la région d'Ouargla concernant une personne de nationalité italienne, puis deux autres qui ont été signalés le 01 Mars 2020 dans la région de Blida suite à leurs contacts avec deux personnes, porteurs de la maladie, de nationalité algérienne venues de France pour des vacances. L'épidémie continue de se transmettre dans d'autres régions du pays jusqu'au 22 mars 2020, date durant laquelle les autorités algériennes ont enregistré 200 cas confirmés avec un taux de décès de 8,5% (17 morts) travers les 48 wilayas d'Algérie (**Soualmia *et al.*, 2021**).

Depuis, le signalement du premier cas de Covid-19, le 25 février 2020, le virus s'est propagé rapidement et le nombre de cas confirmé croît de manière plus exponentielle tous les jours ; le nombre cumulé de cas confirmés de Covid-19 en Algérie a été classé en trois phases (**Fig 7**) :

- **Phase A** : s'étend du 1 Mars jusqu'au 10 Avril 2020, correspondant à l'avant intervention, où certaines mesures sont annoncées comme l'interdiction de rassemblements sportifs, culturels et politiques.

- **Phase B** : s'étendu 11 avril au 13 juin 2020, correspondant à la période d'intervention durant laquelle des mesures préventives ont été prises pour ralentir la transmission de l'épidémie (fermeture des écoles, des restaurants, confinement, distanciation corporelle, etc.).

- **Phase C** : à partir du 14 juin 2020, une fois l'épidémie maîtrisée, l'Algérie connaît une reprise des cas de COVID-19, ceci quelques jours après la décision du gouvernement de relâcher les mesures appliquées, notamment avec la réouverture des magasins, la reprise des transports publics et autres lieux publics

Les mesures prises en Algérie contre cette pandémie mondiale, n'ont pas empêché la maladie à Covid-19 de continuer à se transmettre, car elle a touché la quasi-totalité des Wilaya d'Algérie, en infectant 107 578 personnes et tuant 2 894 personnes jusqu'au 2 Février 2021, avec un taux de mortalité d'environ 2 à 7% (**Boumeddane et al., 2021**).

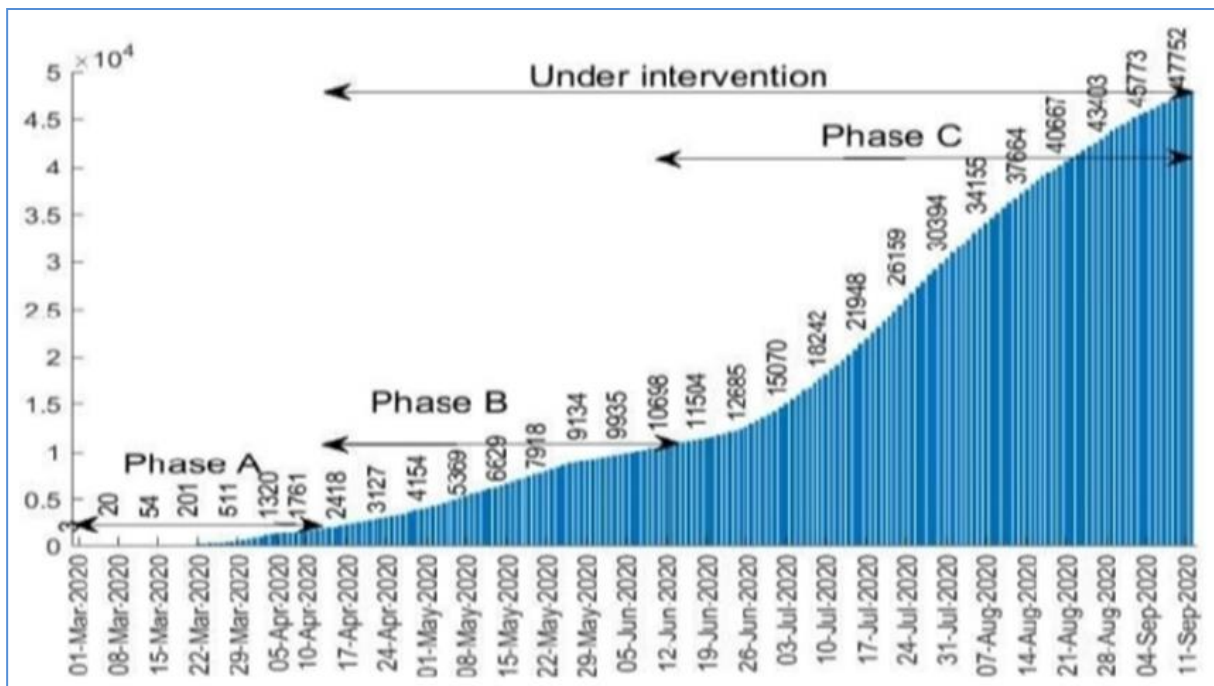


Figure 7 : Nombre cumulé de cas confirmés de Covid-19 en Algérie, classé en trois phases (**Boumeddane et al., 2021**).



CHAPITRE 02

1. Aspects moléculaires

1.1. La composition du vaccin

Le vaccin, sous sa forme finale, est un milieu complexe qui contient un ou plusieurs antigènes, parfois un adjuvant, des excipients et des résidus, dont la présence est conditionnée par les modes de production. La formulation du vaccin, détaillée ci-dessous (**Tableau 2**), vise à définir la nature et les quantités respectives des différents constituants entrant dans la composition finale afin de disposer d'un produit sûr, efficace, stable, et pouvant être produit à l'échelle industrielle.

En lien avec les préoccupations toujours croissantes d'amélioration de sécurité d'utilisation et de tolérance, les nouveaux vaccins, comme les anciens, doivent être formulés en conformité aux nouvelles normes réglementaires. Les améliorations et changements récents ou en cours les plus significatifs concernent :

- L'élimination, chaque fois que cela est possible, du matériel d'origine bovine, utilisé notamment comme facteur de croissance dans les milieux de culture d'un grand nombre de vaccins.
- Le remplacement de l'albumine humaine utilisée comme stabilisant, par de l'albumine recombinante.
- Le retrait des sels de mercure utilisés comme conservateurs, à la demande en 2000 de l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) (**Gaudelus, 2009**).

1.1.1. Notion d'adjuvant

Les adjuvants sont des substances qu'ont été utilisés comme stratégie efficace pour augmenter les réponses immunitaires humores et cellulaires induites par le vaccin. En particulier, les adjuvants aident à stimuler des réponses immunitaires spécifiques contre les antigènes contenus dans le vaccin (**Brewer, 2006**).

Les adjuvants visent globalement à :

- accroître l'amplitude de la réponse immune à un niveau populationnel afin de couvrir au mieux un plus grand nombre de personnes, ceci est important notamment en cas d'épidémie.
- augmenter l'amplitude de la réponse immune à un niveau individuel, ceci est nécessaire chez des patients ayant une réponse immunitaire non optimale : sujets immunodéprimés, sujets âgés ;
- réduire la quantité d'antigènes vaccinaux et le nombre d'injections nécessaires (dose sparing) (**Paul et al., 2018**).

Tableau 2 : La composition des vaccins est variable et complexe (Gaudelus, 2009).

VACCIN	COMPOSITION
Antigène	Microorganisme atténué ou inactivé Organisme entier ou antigènes définis Monovalent ou multivalent Simple ou combiné Conjugué ou non
Résidu (milieu de culture)	Cellules d'embryon de poulet, œuf embryonné
Synthétique : vaccins bactériens	Cellules diploïdes humaines : MRC5 ; WI38
Cellulaire : vaccins viraux	Cellules en lignée continue : Vero, CHO Levure : <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Aminosides : néomycine, kanamycine, streptomycine, polymyxine B
Conservateurs	Thiomersal (exceptionnel) Phenoxyethanol Formaldéhyde, formol, phénol
Adjuvant/adsorbant	Hydroxyde ou phosphate d'aluminium et autres plus récents
Excipient/Stabilisant	Albumine, Acides aminés, Dextrans, Gélatine, Lactose, Rouge phénol (indicateur de pH), Saccharose, Sorbitol
Tampon	Carbonate de sodium phosphate disodique ou Monosodique
Solvant	Sérum physiologique, eau pour préparations injectables.

Leurs mécanismes d'actions (**Fig. 8**) sont multiples : il est actuellement admis que les solutions d'antigènes précipitées par l'adjuvant provoquent le développement d'un granulome local au site d'injection, comportant essentiellement des macrophages. L'antigène, lentement libéré de ce dépôt, donne lieu à une réaction inflammatoire locale secondaire au point

d'injection. L'adjuvant peut, par ailleurs, modifier l'immunogénicité de l'antigène en se fixant passivement sur lui et exercer une activité stimulante sur la prolifération des lymphocytes et sur les macrophages avec augmentation du pouvoir de phagocytose.

Les adjuvants les plus courants sont à base de sels minéraux comme le phosphate de calcium et les sels d'aluminium, comme le phosphate d'aluminium et l'hydroxyde d'aluminium, qui sont couramment homologués, il y a plus de 70 ans pour être utilisés comme adjuvants dans les vaccins. Le phosphate d'aluminium et l'hydroxyde d'aluminium ont des propriétés physiques et adjuvantes différentes, mais les deux sont connus sous le nom d'alun (**Sivakumar et al., 2011**). En outre, des liposomes, des virosomes, des niosomes, des émulsions à base d'huile, des saponines, des complexes immunostimulants, des particules polymériques et des cytokines sont en cours d'utilisation comme adjuvants dans divers vaccins (**Bastola et al., 2017**).

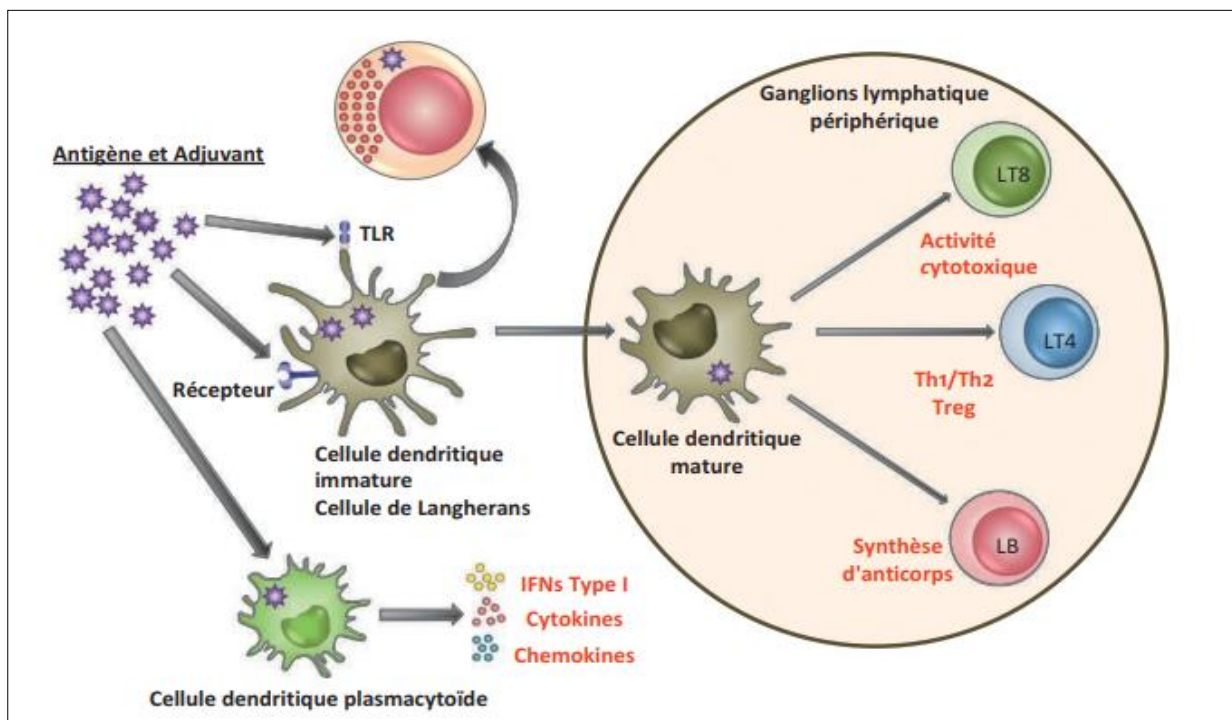


Figure 8 : Mécanismes d'action des adjuvants (**Paul et al ., 2018**).

1.1.2. Le rôle d'aluminium dans les vaccins

Les sels d'aluminium (hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, et sulfate de potassium et d'aluminium) sont utilisés comme adjuvants dans certains vaccins, afin d'améliorer la réponse immunitaire. Une fois le vaccin injecté à une personne à l'aide d'une seringue, ces adjuvants servent à retenir les antigènes (les composants actifs du vaccin) au point d'injection et à y attirer les cellules du système immunitaire pour améliorer l'efficacité du vaccin. Ces sels

d'aluminium sont utilisés depuis plus de 90 ans dans les vaccins: des millions de doses avec ces adjuvants ont donc été administrées, et de très nombreuses études scientifiques ont été publiées à leur sujet, rapportant que les vaccins contenant ces sels d'aluminium, comparativement aux vaccins sans aluminium, entraînent plus souvent des douleurs au point d'injection: ils peuvent également provoquer une rougeur, une douleur et/ou un gonflement temporaire. Occasionnellement, un petit nodule peut se développer au point d'injection. Mais ces études n'ont pas établi de lien avec des effets secondaires durables ou graves (**O'Hagan, 2007**).

1.2. Effets indésirables à la vaccination

1.2.1. Les réactions locales

Comme c'est le cas pour tout médicament et bien que les vaccins modernes soient très sûrs, aucune vaccination n'est totalement dépourvue de risques. Certaines personnes peuvent présenter des réactions locales post-vaccinales bénignes à type d'inflammation, 48 heures après l'acte vaccinal sans laisser de séquelles. Une étude a rapporté des réactions locales diverses chez 3 à 25% des enfants immunisés par des vaccins multivalents contenant des anatoxines et le vaccin contre l'hépatite B (**Ponvert, 2009**).

La réaction locale est caractérisée par une douleur immédiate au point d'inoculation, qui disparaît habituellement au bout de quelques minutes ou peut faire place à une sensation d'endolorissement persistant pendant quelques heures, voire jusqu'au lendemain. La réaction locale douloureuse est influencée par le volume du vaccin injecté. Des réactions d'érythème, d'œdème, ainsi que des réactions inflammatoires locales ont été signalées. Une douleur locale est observée au point d'injection après vaccination contre l'hépatite B (**Tebaa, 2009**).

Des réactions locales importantes peuvent aussi être observées lors d'une première injection ou d'injections de rappel avec des lots de vaccins contenant des taux élevés d'anatoxines diphtériques ou d'hydroxyde d'aluminium. La majorité de ces réactions paraît donc résulter d'une inflammation non allergique (non spécifique) induite par des facteurs variés et associés (teneur élevée en hydroxyde d'aluminium et/ou en substances d'origine microbienne (**Ponvert, 2006**)).

Habituellement, le BCG n'entraîne pas de réaction générale, ni fièvre, ni fatigue. En revanche, après l'injection, il se crée une petite papule pâle et la peau prend un aspect de peau d'orange sur une zone de 3 à 5 mm de diamètre. Par ailleurs, le vaccin anticoquelucheux, bien que souvent associé aux vaccins contenant des anatoxines, il est l'un des plus grands pourvoyeurs des réactions inflammatoires locales importantes, probablement non spécifiques,

notamment lorsqu'il s'agit du vaccin acellulaire et, tout particulièrement, lors des injections de rappel du vaccin acellulaire chez les enfants déjà immunisés par ce même vaccin. (**Tebaa, 2009**).

1.2.2. Les réactions générales

Elles sont plus rares mais plus préoccupantes que les réactions locales. 5 à 13% des sujets vaccinés rapportent des réactions généralisées de chronologies diverses, le plus souvent bénignes ou modérément graves (**Ponvert, 2009**).

Les bécégites ou infections généralisées dues au BCG sont rares. Elles représentent 6 pour mille des complications secondaires au BCG. Elles sont observées chez 0,1 à 4,3 par million d'enfants vaccinés. Quant aux bécégites généralisées mortelles sont exceptionnelles. Elles atteignent surtout les enfants atteints de déficit immunitaire sévère (**Aubert, 1999**).

La grande crise anaphylactique avec atteinte profonde de l'état général, hypotension allant jusqu'au collapsus et œdème de la glotte est exceptionnelle. Parfois on note un syndrome fébrile plus ou moins intense, survenant 24 à 48 heures après vaccination nécessitant un traitement antipyrétique, souvent associé à d'autres signes, en particulier des céphalées ou des troubles digestifs qui persistent pendant un ou deux jours.

Après vaccination rougeoleuse ou rubéoleuse, on signale la possibilité de quelques réactions se produisant du 5^e au 12^e jour après la vaccination; une réaction fébrile est observée chez 10 à 20 % des vaccinés et dure généralement de 24 à 48 heures. Elle est plus rarement observée après vaccination ourlienne. Une parotidite post-vaccinale est observée dans 1 à 2% des cas (**Plotkin et al., 1999**).

1.2.3. Contre-indication à la vaccination

Les contre-indications aux vaccins sont les suivantes : maladies infectieuses aiguës, maladies hématologiques, déficits immunitaires héréditaires et acquis, allergies contre des composantes du vaccin. A l'exception du vaccin oral contre la poliomyélite, tous les vaccins vivants sont absolument contre-indiqués pendant la grossesse ; même certains vaccins tués comme celui contre le choléra provoquent des réactions massives durant cette période. Entre l'administration de deux vaccins vivants, un écart minimal de quatre semaines doit être respecté (**Burmester et al., 1998**).

1.3. Les vaccins protéiques

Les vaccins à base de protéines contiennent de petits fragments de protéines d'un virus ou d'une bactérie que le système immunitaire reconnaît comme un corps étranger. Il s'agit de vaccins bien établis, comme les vaccins contre la grippe, le tétanos et la coqueluche. Ces vaccins

contiennent souvent des protéines de surface d'un virus. Ces protéines permettent au virus de se fixer à une cellule humaine et de l'infecter. Mais dans un vaccin, les protéines, fabriquées en laboratoire, ne font que stimuler le système immunitaire et ne provoquent pas d'infection ou de maladie. Les vaccins protéiques contiennent souvent des substances appelées adjuvants. Ceux-ci renforcent la réponse du système immunitaire au vaccin et augmentent la protection. Les vaccins protéiques sont utilisés depuis de nombreuses années [13].

On peut retenir plusieurs difficultés à l'utilisation de protéines produites comme vaccins :

- ces protéines peuvent être rapidement dégradées.
- en fonction de leur mode de production elles peuvent ne pas subir les modifications survenant lors de la production des antigènes chez l'homme (glycosylation par exemple).
- elles n'induisent pas de réponse cellulaire, ce qui peut être indispensable contre certains pathogènes.
- elles ne ciblent pas directement les cellules présentes d'exigence et doivent donc être utilisées en quantité plus importantes que leur besoin antigénique réel.
- elles n'induisent souvent pas une maturation suffisante des cellules dendritiques.
- leur production en grande quantité peut être longue et fastidieuse [26].

1.4. Les vaccins à acides nucléiques

1.4.1. Les vaccins à ADN

Les vaccins à base d'ADN sont introduits directement par injection intramusculaire ou intradermique. Ces vaccins sont obtenus par des techniques de génie génétiques en utilisant généralement un gène codant pour l'antigène vaccinal cloné dans un plasmide d'ADN bactérien (Wolff, 1990).

Les avantages de l'utilisation de l'ADN se résument dans la possibilité de construire des vaccins à vecteurs multiples comprenant différents gènes qui codent pour plusieurs antigènes pouvant ainsi élargir la valence vaccinale (Noad *et al.*, 2003).

Comparativement aux vaccins conventionnels à base de protéines/peptides destinés à induire des réponses immunitaires adaptatives spécifiques à l'antigène, les vaccins à base d'ADN sont plus stables, plus économiques, plus faciles à fabriquer. Ils possèdent plusieurs avantages par rapport aux méthodes traditionnelles de la vaccination. Ces avantages incluent la spécificité, l'induction de réponses puissantes Th1 et lymphocytaire T Cytotoxique similaires à celles observées avec les vaccins atténués mais sans le risque de retourner à une infection patente (Fioretti *et al.*, 2014).

Les autres usages de l'ADN recombinant sont le clonage d'épitope définis dans les hôtes viraux et bactériens. Typiquement, des agents infectieux bien caractérisés tels que la vaccine, la polio, ou le *Salmonella* sont employés. Les séquences de l'ADN sont clonées dans le génome de ces agents et sont exprimées dans les structures cibles qui sont immunogénétiques pour l'hôte. De cette manière, l'antigène est présenté pour la reconnaissance optimale par l'hôte. L'inclusion des cytokines avec les vecteurs de la vaccine peut être une méthode efficace pour assurer un environnement adéquat à la cytokine afin qu'elle puisse conduire la réponse immunitaire correspondante (Lydyard *et al.*, 2002).

1.4.2. Les vaccins à ARN

Le concept des vaccins à ARN synthétique n'est pas vraiment original, mais ingénieux. Dans un article publié il y a 30 ans, Wolff et ses collaborateurs ont d'abord montré que l'injection de l'ARNm a conduit à l'expression de protéines chez les souris, au lieu d'appliquer directement l'antigène protéique (Wolff *et al.*, 1990).

Les vaccins à ARN sont constitués de brins d'ARNm. Ils sont injectés dans le corps, habituellement à l'intérieur de nanoparticules lipidiques. Ces derniers fusionnent avec les cellules. Une fois à l'intérieur, la séquence d'ARN est traduite par des ribosomes pour produire une protéine endogènes chez le vacciné, semblable à une infection par un virus. Mais dans l'ensemble, depuis 20 ans, l'impression prévalait que la production et la manipulation de vecteurs d'ARN synthétiques étaient difficiles en termes de complexité et de coût. Par conséquent, l'attention s'est concentrée sur la technologie de l'ADNp ou sur les vecteurs viraux recombinants (Leitner *et al.*, 1999). Cependant les essais sont toujours en cours d'évolution.

Par ailleurs, la pandémie actuelle de COVID-19 due à un virus à ARN, qui a pris naissance à Wuhan, en Chine, a soulevé d'importantes préoccupations sociales, économiques en plus de problèmes médicaux directs. La propagation rapide du coronavirus (SRAS-CoV2) dans presque tous les pays du monde et l'incapacité de contenir les infections ont contribué à la peur et à la panique dans le monde entier. Et bien qu'aucun vaccin à base d'ARN n'ait jamais été homologué, la menace de cette pandémie est un grand incitatif à accélérer les progrès des recherches dans ce domaine (Lundstrom, 2020).

2. Aspects immunologiques

2.1. Principe et bases immunologiques de la vaccination

Le principe général des vaccinations n'apparut que 100 ans plus tard grâce aux travaux de Pasteur, qui allait montrer que des préparations modifiées de microbes pouvaient être utilisées pour stimuler l'immunité contre un germe virulent. Si le principe de Jenner consistant à utiliser un virus vaccinal animal, hétérologue, n'a pas vraiment eu de suite, alors que les préparations de Pasteur représentent les ancêtres des vaccins d'aujourd'hui, qu'il s'agisse des moelles épinières desséchées de lapin infecté par la rage ou des bacilles chauffés de l'anthrax.

Même pour Pasteur, la mémoire immunologique et les fonctions des lymphocytes étaient inconnues; ces mécanismes ne seront compris qu'un demi-siècle plus tard. Il aura fallu attendre la théorie de la sélection clonale de Burnet et la découverte des lymphocytes T et B pour qu'ils deviennent évidents. Dans toute réponse immunitaire, l'antigène induit l'expansion clonale des lymphocytes T et B spécifiques, générant une population de cellules à mémoire qui, lors d'une seconde exposition au même antigène, assurent une réponse de type secondaire, plus rapide et plus efficace que la réponse primaire.

Pour de nombreuses infections, la réponse primaire peut être trop lente pour prévenir une maladie grave, mais si l'individu a été exposé à un vaccin contenant des antigènes du pathogène avant le contact avec ce germe, la population élargie de cellules mémoire et les taux augmentés d'anticorps spécifiques sont capables de protéger contre la maladie (**Male et al., 2006**).

2.1.1. L'efficacité individuelle d'un vaccin

L'efficacité individuelle d'un vaccin regroupe deux notions :

- L'immunogénicité : c'est la capacité du vaccin à induire des anticorps spécifiques chez la personne vaccinée, anticorps qui doivent être supérieurs à un certain seuil pour être protecteurs.
- L'efficacité clinique : c'est la capacité du vaccin à réduire la fréquence de la maladie (ou de ses conséquences) chez les personnes vaccinées.
- Les mesures de l'immunogénicité et de l'efficacité clinique sont habituellement réalisées lors d'essais cliniques contrôlés.
- L'efficacité collective est la protection conférée par un vaccin dans une population, dans des conditions réelles d'utilisation, dans le cadre d'un programme de vaccination. L'efficacité vaccinale collective s'évalue en mesurant l'apparition de nouveaux cas de la maladie infectieuse contre laquelle le vaccin doit protéger, dans une population donnée, selon des méthodes

épidémiologiques comparant l'incidence de la maladie chez les vaccinés et les non-vaccinés [27].

Le terme d'efficacité vaccinale recoupe en fait deux notions différentes : l'efficacité sérologique, c'est - à - dire la capacité du vaccin à induire chez le sujet vacciné la production d'anticorps spécifiques neutralisants, et l'efficacité clinique, c'est à - dire la capacité du vaccin à réduire la fréquence de la maladie chez les sujets vaccinés. La mesure de l'efficacité sérologique est effectuée lors des essais cliniques qui précèdent la mise sur le marché d'un nouveau vaccin. Mais ces études, de par le caractère limité dans le temps du suivi des sujets vaccinés, ne permettent pas de répondre à la question de la durée de la protection. De plus, elles sont limitées dans l'espace et dans le type de populations étudiées [28].

2.1.1.1. L'immunogénicité

Une molécule est dite immunogène lorsqu'elle est capable d'induire une réaction immunitaire. L'immunogénicité est donc la capacité qu'a un antigène de provoquer une réponse immunitaire bien spécifique. L'immunogénicité est en revanche une mesure plus complexe de l'action d'un vaccin; elle mesure le type de réponses immunitaires que le vaccin génère et leur niveau avec le temps. La mesure de l'immunogénicité est toutefois un processus complexe qui pose des défis aux scientifiques. Dans le cas du virus SARS-CoV-2, qui est un nouvel agent infectieux, ces défis sont amplifiés. Le premier de ces défis consiste à définir ce qu'est une bonne réponse immunitaire induite par un vaccin [29].

Plus la réponse sera forte et induite facilement, plus l'antigène sera qualifié d'immunogène. Toute substance immunogène est donc un antigène. Le contraire, pourtant, n'est pas nécessairement vrai. Cette immunogénicité dépend de plusieurs facteurs : la voie d'administration de la substance (intraveineuse ou sous-cutanée, par instillation nasale ou application dermique, etc.), de la quantité administrée, de la présence d'adjuvants, etc.

2.1.1.2. L'efficacité préclinique et l'efficacité clinique

Les études précliniques fournissent des informations précieuses liées au dosage. Elles informent sur la dose minimale requise pour observer un effet chez l'animal, celle qui cause les premiers signes de toxicité ainsi que la dose maximale tolérée. Une étape fondamentale, car elle permet de déterminer le dosage qui sera ensuite testé chez l'homme, et lorsque cette phase préclinique s'est déroulée avec succès, et comme pour tout médicament, le développement d'un vaccin nécessite que des essais cliniques qui doivent être réalisés chez l'homme [30].

Ces essais cliniques se déroulent en quatre phases (**Tableau 3**). Ils ont pour objectif de déterminer la tolérance et l'efficacité du vaccin chez l'homme. Pour pouvoir débiter, l'essai clinique doit avoir obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) :

Phase 1 : sur 10 à 100 personnes : première administration chez l'homme (qui se fait toujours chez l'adulte en bonne santé même si le vaccin concerne l'enfant). On étudie la tolérance et la production des anticorps (pouvoir immunogène) en fonction des doses que l'on administre.

Phase 2 : sur 50 à 500 personnes : on étudie la tolérance avec la formulation finale du vaccin et le nombre de doses retenues (schéma de vaccination) dans la population à laquelle cette vaccination sera recommandée.

Phase 3 : on étudie l'efficacité vaccinale et la tolérance à une grande échelle, chez plusieurs milliers de personnes.

Phase 4 : ces études sont réalisées après la mise sur le marché du vaccin. Elles permettent de vérifier qu'à grande échelle et chez des personnes pouvant présenter des affections chroniques, l'innocuité et l'efficacité du vaccin sont assurées, qu'il n'y a pas d'effets indésirables à long terme sur la survenue d'autres maladies.

Les études et les tests des phases 1 et 2 évaluent notamment les caractéristiques de la protection provoquée par le vaccin en fonction de différentes doses, l'interaction avec d'autres vaccins et le schéma de vaccination. Le pouvoir immunogène et la tolérance sont évalués au cours des phases 1 à 3, et la qualité de la protection essentiellement au cours de la phase 3 puis de la phase 4 [31].

Tableau 3 : Essais cliniques de l'efficacité clinique d'un vaccin [31].

Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Sécurité Immunogénicité	Immunogénicité Sécurité +/- challenge	Efficacité Sécurité	Pharmaco- épidémiologie
1ere administration chez l'homme	Définition de dose et du calendrier	Études « pivot » pour le dossier d'enregistrement	Etudes Post- AMM
N = dizaines	N = centaines	N = milliers	N > 10 000

2.1.2. Les acteurs de la réponse immunitaire vaccinale

2.1.2.1. Les cellules présentatrice des antigènes

Les voies de pénétration les plus fréquentes des microbes, la peau, le tractus gastro intestinal et le tractus respiratoire, contiennent des cellules présentatrices d'antigène (APC) spécialisées, situées dans les épithéliums; elles capturent les antigènes et les transportent dans les tissus lymphoïdes périphériques et les présentent aux lymphocytes. Cette fonction de capture des antigènes est bien comprise pour un type cellulaire particulier, les cellules dendritique (**Abbas et al., 2009**).

Il existe deux types principaux d'APC spécialisés : les cellules dendritiques (DC) et les cellules dendritiques folliculaires (FDC). Les DC immatures proviennent de la moelle osseuse et interagissent surtout avec les cellules T. Elles phagocytent très activement, captent les microbes, apprêtent les antigènes étrangers et deviennent des APC matures transportant l'antigène apprêté à leur surface associé à des molécules du CMH spécialisées. Les cellules T spécifiques reconnaissent l'antigène exposé et, en présence de cytokines produites par les DC matures, prolifèrent et produisent également des cytokines. Les FDC ne proviennent pas de la moelle osseuse; elles interagissent avec les cellules B. Dans les follicules de cellules B des organes et tissus lymphoïdes, elles lient les complexes immuns de petite taille (IC, appelés iccosomes). L'antigène contenu dans les IC est présenté aux cellules B spécifiques dans les follicules lymphoïdes, ce qui protège les cellules B de la mort cellulaire. Les cellules B prolifèrent alors et,

avec l'aide des cellules T, peuvent quitter le Follicule et devenir un plasmocyte ou une cellule mémoire (Male *et al.*, 2006).

a) Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont appelées ainsi car elles contiennent plusieurs plis trouvant sur la surface de la membrane, similaires en apparence aux dendrites du système nerveux. Ces plis permettent une interaction maximale avec d'autres cellules du système immunitaire (Lydyard *et al.*, 2002). D'origine hématopoïétique, elles jouent un rôle fondamental dans le contrôle des réponses immunitaires (Fig. 9). Leur fonction principale consiste à présenter l'antigène aux lymphocytes T, ce qui leur vaut le nom de « cellules présentatrices d'antigène professionnelles » (Ajjan, 2009).

Il existe trois principaux types de cellules dendritiques (Tableau 4), les cellules de Langerhans (CLH), les cellules interdigitées (CDI) et les cellules dendritiques folliculaires (CDF). La fonction des cellules dendritiques est de présenter les antigènes aux lymphocytes. Les cellules LH et CDI présentent les antigènes aux cellules T. le récepteur de l'antigène de la cellule T doit d'abord reconnaître "les pièces" de protéines et donc les protéines à traiter (segmentées en peptides courts) avant de s'attacher aux molécules du CMH. Les cellules LH et CDI possèdent des quantités considérables de CMH de classe II se trouvant sur la surface qui permettent de présenter les peptides étrangers aux cellules TCD4 bien que les macrophages peuvent traiter et présenter l'antigène aux cellules CD4, les cellules LH et CDI sont plus performantes pour cette fonction. Ces cellules se trouvent à l'interface des systèmes immunitaires acquis et inné ce qui signifie qu'elles reconnaissent les antigènes microbiens pour des récepteurs innés, et par la voie de traitement endogène et sont capables de présenter les antigènes peptidiques aux cellules T (Lydyard *et al.*, 2002).

Une fois l'antigène est capturé par la cellule dendritique, cette dernière migre vers les ganglions lymphatiques afin d'achever sa maturation. Une fois mature, la cellule dendritique stimule les lymphocytes T en exprimant à sa surface différentes molécules, délivrant ainsi aux lymphocytes T les signaux d'activation, de prolifération et de différenciation qui leur sont nécessaires. L'interaction cellule dendritique mature / L T est également nécessaire pour une survie à long terme des LT et leur différenciation en cellules mémoires [32].

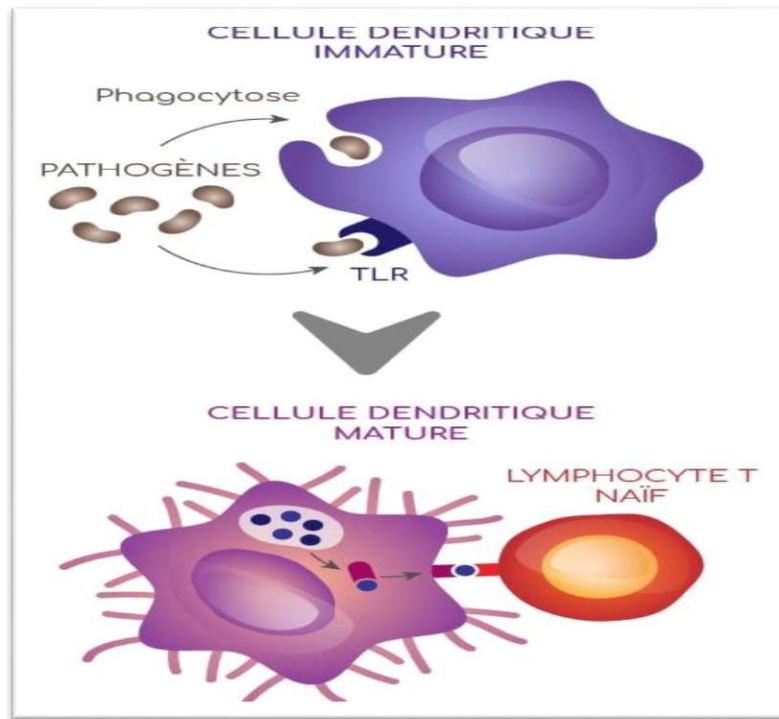


Figure 9 : La maturation des cellules dendritiques [32].

Tableau 4 : Localisation de différents types de cellules dendritiques (Lydyard et al., 2002).

TYPE DE CELLULES DENDRITIQUES	LOCALISATION
Cellules de Langerhans	Peau
Cellules interdigitées	Zones de la cellule T du ganglion
Cellules dendritiques folliculaires	Follicules des cellules B Follicules des tissus lymphoïdes

b) Les macrophages

Les monocytes se développent à partir de précurseurs myélopoïétiques et circulent dans le sang avec une demi-vie de 8 à 70 heures. Ce sont de plus grande taille que les lymphocytes, possèdent un noyau en forme de fer à cheval ou irrégulière et un cytoplasme large avec de nombreux granules lysosomiaux. Ces derniers contiennent une peroxydase et divers hydrolases. Au sein des tissus, les monocytes se différencient en macrophages et acquièrent une forte

capacité de phagocytose. Les macrophages restent pendant toute leur vie dans les tissus (jusqu'à plusieurs années). A quelques exceptions près (cellules de Kupffer), ils sont incapables de réplication (**Burmester et al., 1998**).

Les macrophages issus de la lignée monocyttaire, jouent une fonction importante dans le déclenchement ainsi que dans l'expression des réponses immunitaire innées et spécifiques (**Fig. 10**). Ils interviennent pratiquement à tous les niveaux de la réponse immunologique :

- Leur rôle est majeur dans la dégradation de l'antigène en peptides et sa présentation aux LT.
- Ils participent à la réponse immunitaire grâce à la synthèse de nombreux produits de sécrétion qui sont des médiateurs biologiquement actifs sur les lymphocytes T.
- Ils produisent en particulier certaines cytokines nécessaires à l'initiation de la réponse immune comme l'interleukine 1 (IL-1) qui active les cellules T, tandis que d'autres cytokines modulent la polarisation de la réponse immunitaire, par exemple l'IL-10, l'IL-12 ou le TGF. Ils interviennent également comme modérateurs de la coopération entre les LT et LB.
- A l'inverse, les macrophages reçoivent des informations des LT toujours par l'intermédiaire des cytokines qui confèrent aux macrophages une activité cytolytique ou suppressive.
- Enfin, les macrophages peuvent être cytotoxiques, capables de tuer spontanément certaines cellules cancéreuses (**Ajjan, 2009**).

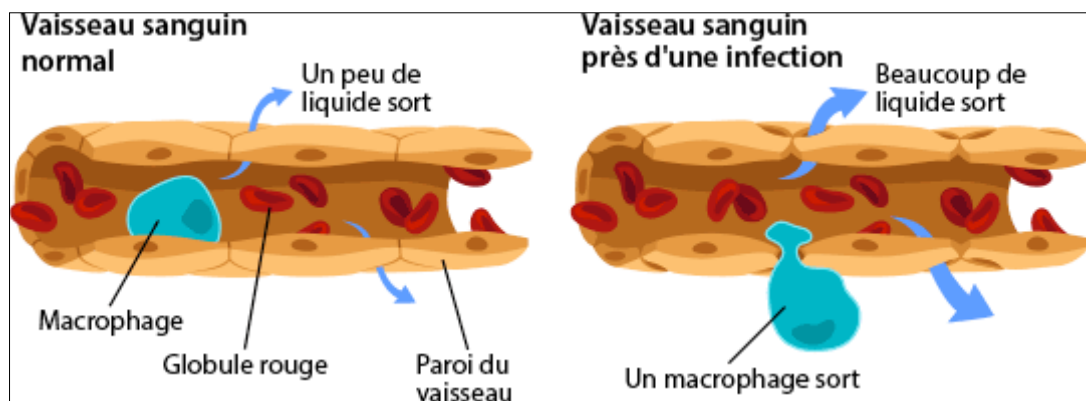


Figure 10 : les macrophages au cours d'une infection (**Burmester et al., 1998**).

2.1.2.2. Les lymphocytes

Les lymphocytes T sont produits dans le thymus; leur activation requiert un apprêtement et une présentation de l'antigène par des APC spécialisées. Alors que les cellules du système immunitaire inné sont présentes dans le courant sanguin et dans la plupart des organes, les lymphocytes se localisent dans des organes et des tissus spécialisés comme les organes lymphoïdes où les lymphocytes se différencient et viennent à maturité. Les cellules des lignées T

et B quittent les organes lymphoïdes primaires pour exercer leur fonction dans les organes lymphoïdes secondaires où ils deviennent les principaux acteurs assurant respectivement l'immunité humorale et l'immunité cellulaire (Male *et al.*, 2006).

a) Lymphocytes T (LT)

Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation des réponses immunitaires, en coopération étroite avec les autres acteurs cellulaires principalement les lymphocytes B et interviennent de façon capitale au cours des réponses humorales. La présence d'un certain nombre de marqueurs, dont le récepteur T à l'antigène (ou TCR) sur la surface membranaire des LT leur permet d'agir par contacts cellulaires directs et par la sécrétion de cytokines. Lors d'un contact avec l'antigène, il se produit une activation des LT (via le TCR qui reconnaît le complexe CMH-peptide antigénique), et grâce à l'action de l'IL-2, ils subissent une transformation plastique et se divisent pour donner naissance à des cellules filles, responsables des réactions immunologiques dites cellulaires. Les LT matures, comportent deux sous-populations, par l'expression de deux récepteurs exclusifs : CD4 ou CD8.

Schématiquement, les cellules CD4+ dites « auxiliaires » ont une fonction régulatrice d'amplification des réponses immunitaires, par leur capacité à produire de grandes quantités de diverses cytokines. En fonction du profil de cytokines produit, on les subdivise en cellules TH1 (T helper de type impliquées dans l'immunité cellulaire) ou TH2 (T helper de type 2 impliqué dans les réactions humorales). Les CD8+ produisent également des cytokines, mais en quantité moindre. Elles sont composées en grande majorité par les LT effecteurs ou cytotoxiques. En fonction du profil de cytokine produit, on les distingue de la même façon que les TCD4+ en cellules TC1 (T cytotoxique 1) et TC2 (T cytotoxique 2) (Ajjan, 2009).

b) Les lymphocytes B (LB)

Les cellules B sont produites dans la moelle osseuse et comme les cellules T migrent vers les tissus et les organes lymphoïdes secondaires où elles répondent aux antigènes étrangers (Tableau 5). Il existe deux types de cellules B :

- Cellules B1 : ces cellules naissent précocement dans l'ontogénie, et expriment principalement l'anticorps IgM codé pour les gènes de l'anticorps de la lignée germinale ; elles atteignent la maturité hors de la moelle osseuse ; elles reconnaissent généralement les antigènes multi-métriques glucidiques et lipidiques des microbes et sont indépendantes des cellules T ;
- Cellules B2 (cellules B conventionnelles) : ces cellules sont les LB principalement responsables du développement de l'immunité humorale. Elles sont produites dans la moelle osseuse, et avec

l'aide des cellules T produisent les antis corps IgG, IgA et IgE. Les LB sont principalement trouvées en agrégats lâches (principalement des follicules) dans les tissus lymphoïdes ou dans les foyers proliférant bien définis (centres germinatifs). Lorsqu'elles sont activées par un antigène et, dans la plupart des cas, avec l'aide de la cellule T, les cellules B prolifèrent et atteignent la maturité donnent les cellules à mémoire ou les plasmocytes. Les cellules à mémoire produisent uniquement l'anticorps pour l'expression sur leur surface et restent capables de répondre à un antigène si celui - ci est réintroduit (**Lydyard *et al.*, 2002**).

Tableau 5 : caractéristiques des cellules humaines T et B (**Lydyard *et al.*, 2002**).

Caractéristiques	Cellules T	Cellues B
- Site de maturation	Thymus	Moelle osseuse
- Récepteur d'antigène	TcR	Anticorps
- Besion de CMH pour la reconnaissance	Oui	Non
- Marqueurs caractéristiques	Ont tous TcR/CD3 TH-CD4 ; Tc-CD8	Surface Ig,CD19/CD20/CD21/CD79
- Principale localisation dans les ganglions lymphatiques	Zone para corticale	Follicules
- Cellules de mémoires	Oui	Non
- Fonction	Protègent contre les microbes intracellulaires	Protègent contre les microbes extracellulaires
- Produits	Th1: INF γ /TNF α Th2 : IL4, IL5, IL6, perforines	Anticorps (Cellules B en plasmocytes)

2.1.3. Mécanismes de protection induite par la vaccination

La protection vaccinale découle de l'induction de réponses lymphocytaires spécifiques, humorale et/ou cellulaire, par les antigènes vaccinaux, qui :

- induisent la fabrication d'anticorps capables de neutraliser les toxines, virus ou bactéries et/ou de recouvrir les micro-organismes pour faciliter leur phagocytose et leur élimination ;
- induisent des LTh soutenant la production d'anticorps ;
- et/ou induisent des LTh et des LTc producteurs de cytokines et d'activités cytotoxiques.

Le rôle des anticorps est ainsi de réduire rapidement la charge microbienne et d'éliminer les pathogènes extracellulaires, les LT se chargeant de l'élimination des pathogènes intracellulaires (**Gaudelus, 2009**).

2.1.3.1. La réponse humorale

L'immunité humorale est assurée par la production d'anticorps par les LB. Elle est principalement dirigée contre les agents infectieux extracellulaires tels que les bactéries. Les LB se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps et en LB mémoire.

Les principaux anticorps sont :

- Les IgG : se trouvent dans le sang et les tissus ;
- Les IgM : sont les premières à être fabriquées ;
- Les IgA : sont dominantes dans les sécrétions extracellulaires ;
- Les IgE : sont jouent un rôle dans les réactions allergiques ;
- Les IgD : sont en faible quantité dans le sérum.

La durée de vie des plasmocytes est limitée, car ils ne se divisent plus après leur différenciation. Ils disparaissent progressivement. La disparition des anticorps reflète la disparition des plasmocytes. La durée de la persistance des anticorps est directement liée au titre d'anticorps atteint après la vaccination. La mesure des anticorps sériques en laboratoire permet de connaître la réponse immunitaire humorale aux vaccins. La réponse humorale ne représente qu'une partie de la réponse immunitaire, l'autre partie étant l'immunité cellulaire [33].

2.1.3.2. Dynamique de la formation des anticorps

Suite à la première injection d'un vaccin, et après une période de latence plus ou moins longue, il y a production d'anticorps à un taux faible. Il est question de réaction primaire.

Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réponse sera rapide et intense. Cette réaction, dite "secondaire", est due à la présence de cellules sensibilisées ayant conservé la mémoire antigénique. La réaction primaire est scindée en trois périodes :

- de latence, entre l'injection et la production d'anticorps, qui dure entre 24 heures et deux semaines .
- de croissance durant laquelle le taux d'anticorps croît de façon exponentielle, atteignant son maximum entre quatre jours et quatre semaines après l'injection (les premiers à apparaître sont les IgM, puis les IgA et IgG) .
- de décroissance, plus ou moins longue, puisqu'après avoir atteint une concentration maximale, le taux d'Ac décline, d'abord rapidement, puis lentement (les IgA et IgM décroissent plus vite que les IgG).

La réaction secondaire, qui intervient lors de la réintroduction de l'Ag, se caractérise par la rapidité d'apparition d'anticorps spécifiques et la quantité importante des anticorps sécrétés qui sont d'emblée des IgG. L'importance de cette réaction est due à la présence de lymphocytes mémoire des lignes T et B. Cette réponse secondaire s'observe avec un maximum d'intensité lors de stimulations ultérieures si les doses d'antigènes sont augmentées (**Blin, 2018**).

La défense mise en œuvre contre ces microbes intracellulaires (**Fig. 11**) porte le nom d'immunité cellulaire, car elle s'exerce par l'intermédiaire de cellules appelées LT. Certains LT stimulent les phagocytes à détruire les microbes qu'ils ont ingérés dans leurs vacuoles de phagocytose. D'autres LT détruisent tous les types cellulaires de l'hôte qui hébergent des microbes infectieux dans leur cytoplasme. Les anticorps produits par les LB sont destinés à reconnaître de manière spécifique les antigènes microbiens extracellulaires, tandis que les LT reconnaissent les antigènes produits par les microbes intracellulaires. Une autre différence importante entre les lymphocytes B et T est que la plupart des LT ne reconnaissent que les antigènes protéiques microbiens, tandis que les anticorps sont capables de reconnaître un grand nombre de types différents de molécules microbiennes, notamment les protéines, les hydrates de carbone et les lipides.

Dans l'immunité humorale, les lymphocytes B sécrètent des anticorps qui éliminent les microbes extracellulaires. Dans l'immunité cellulaire, les LT soit activent les macrophages qui détruisent les microbes phagocytés, soit tuent les cellules infectées (**Abbas et al., 2009**).

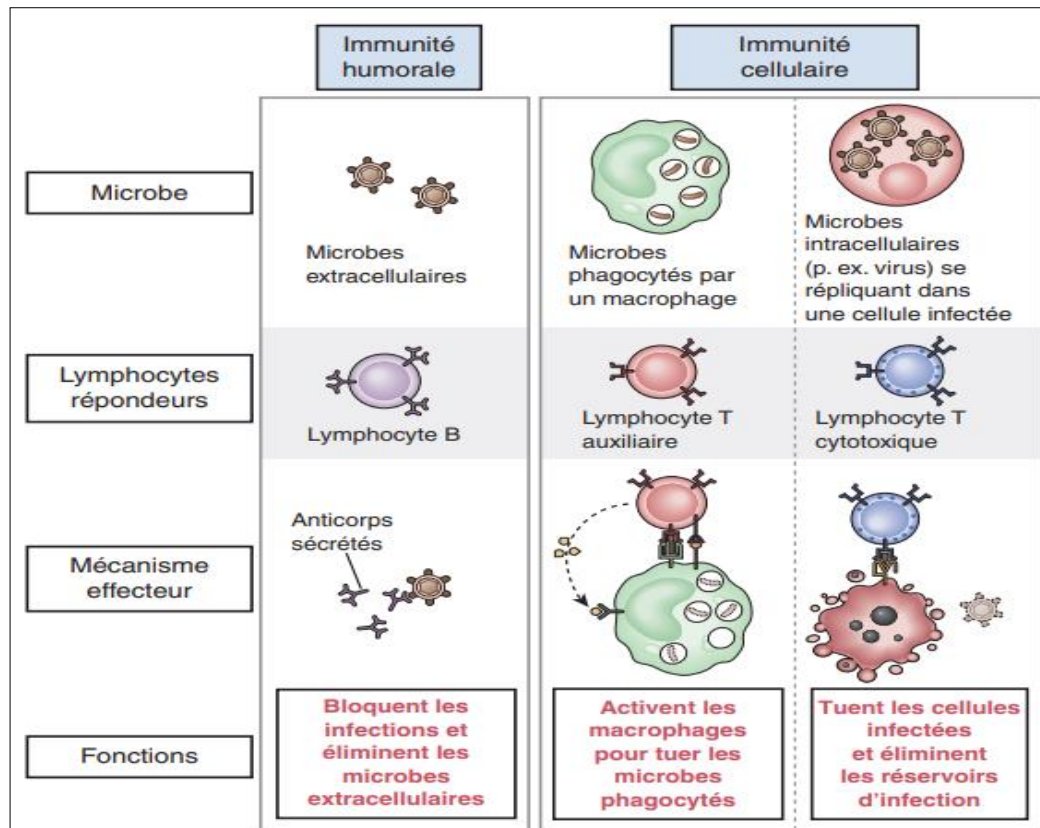


Figure 11 : L'immunité humorale et cellulaire (Abbas et al ., (2009).

2.2. Critères de l'induction de la réponse immunitaire

2.2.1. Production des anticorps

Les anticorps ont des glycoprotéines qui se fixent aux antigènes avec une grande affinité et une grande spécificité. Ils sont produits par les plasmocytes. Les anticorps sont composés de deux paires identiques de chaînes légères (L) et lourdes (H). Chez l'homme, il existe cinq isotypes (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) (Lydyard et al., 2002).

Les anticorps sont produits par les plasmocytes suite à l'activation des LB après une succession de réactions cellulaires provoquées par les stimulations antigéniques. Des anticorps de même spécificité peuvent appartenir à différentes classes ou isotypes (IgG, IgA, IgM...) selon leur cinétique et site de production. Ils peuvent être libres dans le plasma (IgG, IgM surtout) ou dans les liquides biologiques des muqueuses (IgA essentiellement), ou même fixés à la surface de certaines cellules (lymphocytes ou cellules phagocytaires). La quantité et la répartition des différents isotypes évoluent en fonction du délai qui suit la stimulation antigénique. Les IgM sont immédiatement présents lors de l'infection et augmentent avant les IgG et les IgA. La production des IgG et des IgA nécessite la présence de LT auxiliaires, dont la spécificité et l'affinité pour

l'antigène et donc l'efficacité protectrice sont plus élevées. Les anticorps évoluent au cours de la vie: les nouveau-nés ont un registre d'anticorps relativement limité, qui s'accroît à l'occasion des contacts avec le milieu extérieur [34].

2.2.1.1. Les anticorps polyclonaux

a) Définition

Les anticorps polyclonaux (pAbs) sont un mélange complexe de plusieurs épitopes qui sont habituellement produits par différents clones de LB d'un animal. Ces anticorps décèlent et grippent à différents épitopes d'un antigène unique et par conséquent peuvent former des réseaux avec des antigènes (Mistretta *et al.*, 2009).

Le choix de l'espèce animale utilisée pour la production de pAbs dépend de plusieurs facteurs, dont le volume de sérum requis (qui dépend lui-même de la quantité de pAbs à produire et le type d'immun essai). L'âge, le sexe et l'état de santé de l'animal sont également importants (Leenaars *et al.*, 1999). Les espèces animales les plus fréquemment utilisées pour la production de pAbs sont le lapin, la souris, le rat, le hamster, le cochon d'Inde, la chèvre, le mouton et le poulet (Leenaars *et al.*, 2005).

Des espèces animales de grande taille (par exemple, des chevaux) peuvent aussi être utilisées afin d'obtenir des volumes plus importants d'antisérum, mais l'entretien de ces animaux est plus coûteux. Par ailleurs, il est possible d'extraire les immunoglobulines du lait des bovins, des brebis et des chèvres, ce qui représente une méthode non invasive pour la production de grands volumes de pAbs (Mistretta *et al.*, 2009).

b) Immunisation et production d'anticorps

Les anticorps polyclonaux sont obtenus par immunisation des animaux. Les animaux les plus fréquemment utilisés pour la production d'anticorps sont les rats, les lapins, les chèvres, les moutons et les chevaux. L'antigène souhaité est injecté dans l'animal de manière répétée à intervalles spécifiques. Ce procédé porte le nom d'immunisation. Après quelques semaines, l'antisérum polyclonal peut être recueilli. Les anticorps obtenus réagissent à l'antigène utilisé, mais les épitopes reconnus par les anticorps individuels dans l'antigène peuvent différer.

Les anticorps polyclonaux sont souvent utilisés comme anticorps secondaires contre l'anticorps de détection (par ex., avec la technique ELISA). En général, les anticorps polyclonaux sont moins onéreux que les anticorps monoclonaux. Une bonne hyper immunisation (injection répétée d'un antigène) se traduit généralement par la production d'une grande quantité d'anticorps polyclonaux hautement spécifique, mais elle doit passer obligatoirement par la mise

en œuvre d'un bon protocole d'immunisation qui prendra en considération les étapes et les critères nécessaires à sa réussite.

Le choix de l'espèce et de la souche animale doit être effectuée avec soin prendre en compte les éléments suivants :

- La quantité d'anticorps ou d'antisérum désirée : On doit envisager de choisir des animaux de plus grandes tailles pour la récolte de grande quantité d'anticorps;
- La relation phylogénétique entre l'espèce d'où proviennent l'antigène protéique et l'espèce utilisée pour produire l'anticorps;
- Les anticorps produits ont la capacité de fixer le complément ;
- Le domaine d'utilisation de l'antisérum (**Harlow et al., 1991**).

2.2.1.2. Les anticorps monoclonaux

a) Définition

Un anticorps monoclonal (Mab en anglais «Monoclonal antibody») est un anticorps (ou Immunoglobuline) produit à partir d'un seul clone de plasmocyte, contrairement des anticorps polyclonaux isolés directement à partir d'un animal immunisé (mélange d'Ac différents). C'est pourquoi il se nomme «monoclonal». Ceci signifie que chaque anticorps produit par cette cellule est exactement identique. Les anticorps monoclonaux ont été artificiellement produits contre un antigène bien déterminé dans un but bien défini. Ils sont extrêmement spécifiques puisqu'ils ne reconnaissent qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné. Ils permettent donc une biothérapie ciblée contre un certain nombre de maladies (**Waldmann et al., 2003**).

Les anticorps monoclonaux, dont le développement s'est accéléré suite aux découvertes des docteurs Milstein et Köhler, sont les produits issus des biotechnologies qui se sont développés le plus rapidement, aussi bien pour le diagnostic et le suivi clinique des patients que pour le traitement de pathologies par thérapies ciblées (**Desgranges, 2004**).

b) Production des anticorps monoclonaux

La production d'anticorps monoclonaux s'effectue en utilisant des cellules fusionnées qui doivent être isolées et multipliées par clonage. Après avoir testé chaque clone pour déterminer les anticorps produits, les cultures positives seront choisies et sélectionnées par clonage supplémentaire aboutissant à un hybridome qui forme des anticorps monoclonaux.

La production de ces anticorps monoclonaux se déroule *in vitro* en utilisant un bioréacteur ou *in vivo* chez une souris (**Elaloui, 2005**) :

- **Production in vivo** : le procédé de l'ascite implique l'injection intra péritonéale ou sous-cutanée une huile minérale chez une souris ou un rat, provoquant ainsi une irritation de la cavité abdominale mais pas encore d'ascite. Une à trois semaines après, les hybridomes (plusieurs cellules) sont injectés dans le péritoine des souris. Au cours des 10 à 25 jours suivants, la tumeur se développe dans toute la région péritonéale sous forme d'ascite et, durant le processus de multiplication, les cellules produisent des quantités importantes d'anticorps monoclonaux. Lorsque l'ascite a atteint un certain volume, l'abdomen est ponctionné avec une aiguille. Une seule souris produira 10 à 20 ml de liquide d'ascite contenant environ 10 mg/ml d'anticorps monoclonaux.
- **La production in vitro** : est basée sur la culture des hybridomes dans des milieux de culture définis. Le milieu ajouté pour la nutrition des cellules contient du sérum de veau fœtal. Après l'adaptation des lignées de cellules, on peut utiliser un milieu exempt de sérum, et donc éliminer le risque de contaminations accidentelles par des micro-organismes présents dans le sérum. Afin d'accélérer la division, des cellules nourricières sont incorporées au milieu. La culture de cellules peut être effectuée dans des flacons d'un contenu de 0,5 à 1 litre (flacons pour cultures en rotation, Rollerkulturen), dans des flacons pour cultures selon Spinner d'un contenu de 1 à 10 litres, dans des réacteurs capillaires (principe de la dialyse) ou dans des fermenteurs de capacités diverses (10 à 1000 litres) (Emery et al., 1998).

2.2.2. Dynamique de la synthèse des anticorps

L'injection d'un vaccin pour la première fois entraîne, après une période de latence plus ou moins longue, la production d'anticorps à un taux faible. Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réponse est particulièrement rapide et intense ; il s'agit alors d'une réaction anamnétique due à la présence de cellules sensibilisées ayant gardé la mémoire antigénique.

2.2.2.1. La réponse primaire

Les réactions primaires, sont celles observées après la première injection vaccinale par opposition aux réactions secondaires, qui sont observées lors de la répétition des injections. Schématiquement, après une première injection vaccinale, on peut distinguer trois périodes :

a) La période de latence

Elle se situe entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques. Cette période varie entre vingt-quatre heures et deux semaines, en fonction du développement du système immunitaire du sujet, ainsi que de la nature, de la forme et de la dose de l'antigène utilisé.

b) La période de croissance

Dès la fin de la période de latence, le taux des anticorps croît de façon exponentielle ; il atteint son maximum en un temps variable allant de quatre jours à quatre semaines. Cette période est approximativement de trois semaines pour l'anatoxine tétanique ou diphtérique et de deux semaines pour les vaccins microbiens. En général la production d'anticorps IGM précède celle des IgG. Le taux d'anticorps peut rester élevé en plateau pendant quelques jours puis décroît rapidement.

c) La période de décroissance

Après avoir atteint la concentration maximale, le taux des anticorps décline d'abord rapidement puis lentement. La période de décroissance est plus ou moins longue ; elle dépend à la fois du taux de synthèse des anticorps et de leur dégradation ainsi que de leur qualité et de leur quantité. Les IgA et les IGM décroissent plus rapidement que les IgG (**Mande et al., 1969**).

2.2.2.2. La réponse secondaire

La réintroduction de l'antigène après un délai d'au moins trois à quatre semaines, déclenche pour les antigènes protéiques une réponse de type secondaire caractérisée à la fois par la rapidité d'apparition des anticorps spécifiques, ainsi que par la quantité importante des anticorps sécrétés qui sont d'emblée de type IgG. L'importance de la réponse secondaire est due à la présence d'une population de Lymphocytes mémoire, qui sont stimulés par la molécule immunogène et se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps. Les phénomènes de mémoire immunologique existent pour les deux types de Lymphocytes B et T. La réponse secondaire s'observe avec un maximum d'intensité, lors de stimulations ultérieures, si l'on augmente les doses d'antigènes. La mémoire immunologique persiste très longtemps chez l'homme même quand la concentration sérique est descendue en dessous du seuil de détection. Elle dépend de la qualité et de la quantité de l'antigène inoculé ainsi que du rythme des stimulations (**Regnault, 2002**).

2.2.2.3. Induction de la mémoire immunitaire

Bien qu'elle puisse être prolongée, la persistance des plasmocytes n'est pas définitive. Les LB induits dans les centres germinatifs lors des réactions LT-dépendantes ont subi les processus de mutations et de sélection permettant à leurs immunoglobulines de surface d'augmenter leur affinité pour l'antigène. Mais les étapes finales de leur différenciation sont distinctes de celles conduisant à la formation de plasmocytes. Les LB mémoire acquièrent des propriétés de migration vers les régions extra folliculaires de la rate et des ganglions, y compris dans les ganglions à distance du site d'injection vaccinal. Ces cellules mémoire ne produisent pas

d'anticorps, mais restent dans les zones ganglionnaires dans lesquelles arrivent les antigènes, et sont prêtes à se différencier en quelques jours en plasmocytes producteurs d'anticorps de haute affinité dès leur activation.

Cette différenciation des LB mémoire est relativement lente, un délai de plusieurs mois (quatre à six mois) étant nécessaire pour que la réexposition antigénique induise des réponses mémoires, dites secondaires. L'activation des LB mémoire nécessite leur réexposition à l'antigène. Elle entraîne un nouveau cycle de différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps de haute affinité ne nécessitant pas de devoir repasser par l'induction de centres germinatifs. Ainsi la réactivation de l'immunité mémoire est suivie par une augmentation rapide, en quelques jours, d'anticorps de haute affinité dont le taux reflète directement l'efficacité de la réactivation de l'immunité mémoire, et donc de son induction initiale (**Ajjan, 2009**).

2.2.3. Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale

2.2.3.1. La présence ou l'absence d'anticorps maternels

Les anticorps maternels sont des IgG constitués essentiellement d'anticorps antibactériens, antiviraux qui ont un rôle protecteur majeur au début de la vie. Cette période de la vie où l'enfant est le plus exposé aux stimulations antigéniques. L'âge de la vaccination des nouveau-nés doit tenir compte de la disparition des anticorps maternels induits par les vaccins ROR et le vaccin contre la varicelle. A rapprocher des anticorps maternels, les anticorps du lait et essentiellement du colostrum qui ont été responsables de l'échec de la vaccination poliomyélitique orale (**Siegrist et al., 1998**).

2.2.3.2. La nature et la dose de l'antigène administré

La première qualité des vaccins est d'être fortement antigéniques, par ailleurs, la qualité des vaccins varie selon qu'ils soient vivants atténués ou inactivés. Mais elle dépend aussi de la structure antigénique, de la taille, de la configuration ainsi que la composition chimique et l'état physique du vaccin (**Siegrist et al., 1998**).

2.2.3.3. L'utilisation ou non d'un adjuvant

Quand l'adjuvant est administré conjointement avec un antigène. Il potentialise et module le système immunitaire, bien que cette substance n'ait pas elle-même et en soi de vertu antigénique (**Lowrie et al., 2000**).

C'est en 1925, qu'il a été instauré le principe des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité, technique qui permet d'obtenir des sérums plus riches en antitoxines en joignant au vaccin une substance irritante pour les tissus. Les adjuvants agissent au niveau humoral et/ou

cellulaire, avec deux modes d'action possibles (selon la molécule utilisée): l'hydroxyde d'aluminium est un des adjuvants les plus utilisés, d'autres ont récemment été introduits (Bégué, 2009).

2.2.4. Mode d'action d'un vaccin

La vaccination a comme supériorité sur la sérothérapie la durée de la protection. Elle met en jeu un processus actif comprenant, d'une part la présence d'anticorps circulants et des lymphocytes effecteurs, immédiatement disponibles lors d'un contage ultérieur et, d'autre part, la mise en place d'un système immunitaire sensibilisé, capable de répondre immédiatement lors d'une agression par un germe sauvage ; c'est la réponse anamnétique. Schématiquement, on distingue deux types de vaccins : les vaccins bactériens et les vaccins viraux (Ajjan, 2009).

2.2.4.1. Vaccins bactériens

Ils sont composés des vaccins vivants atténués (BCG), tués (coqueluche, choléra), anatoxiques (diphtérie, tétanos), polysaccharidiques (méningocoques A+C, méningocoque C conjugué, pneumocoque 23 et heptavalent conjugué, *Haemophilus influenzae* de type b conjugué, typhoïde Vi). Les anatoxines ne vaccinent que contre l'exotoxine ; elles sont d'excellente qualité grâce à leur pureté antigénique et à leur caractère soluble. Elles provoquent une réponse humorale facile à apprécier. Les vaccins bactériens à germes entiers tués provoquent l'apparition de multiples anticorps. Ces vaccins ont une action adjuvante et augmentent la réponse immunitaire obtenue lors des associations vaccinales. Le cas du BCG est particulier, il provoque essentiellement une immunité de type cellulaire sans anticorps circulants titrables. Cet état d'immunité cellulaire s'associe à une hypersensibilité retardée appréciée par l'allergie à la tuberculine (Ajjan, 2009).

2.2.4.2. Vaccins viraux

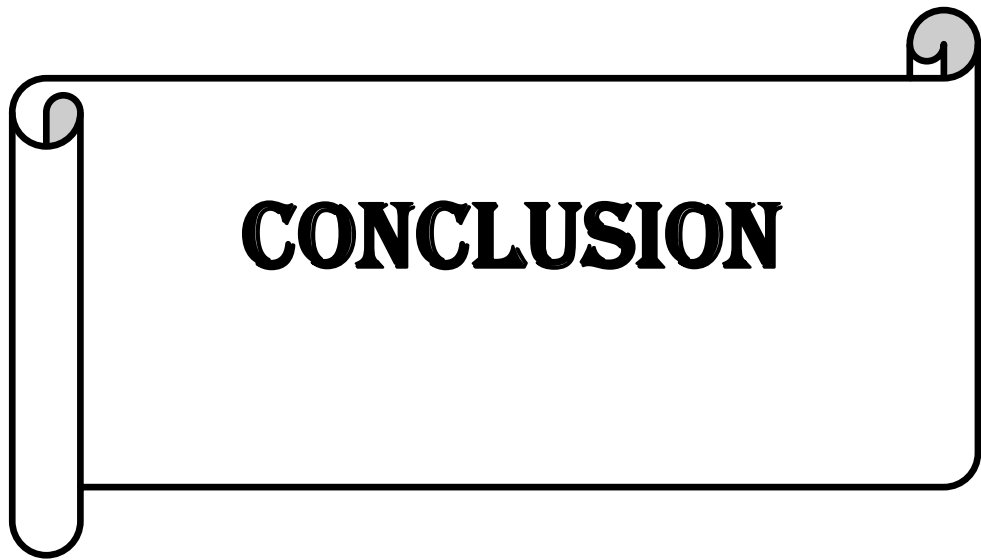
On peut en relever trois catégories :

- vivants atténués : poliomyélite (buccal), rubéole, rougeole, oreillons, fièvre jaune, varicelle ;
- inactivés complets : grippe, poliomyélite (injectable), rage, hépatite A, papillomavirus ;
- inactivés à fraction antigénique : hépatite B.

Les vaccins viraux, inactivés ou vivants atténués, déterminent une immunité humorale avec production d'anticorps circulants facilement titrables par différents tests sérologiques appropriés : séro-neutralisation, réaction d'inhibition de l'hémagglutination (IHA), radio-immunologie (RIA, Elisa), etc. Une immunité cellulaire peut être mise en évidence par les tests d'hypersensibilité retardée. Certains vaccins vivants comme le vaccin antipoliomyélitique buccal

ou des vaccins administrés par voie nasale, déterminent, en plus de l'immunité humorale, une immunité tissulaire locale.

Cette immunité se traduit par une production d'IgA assurant une immunité de grande importance qui empêche ainsi l'implantation du virus au niveau de la porte d'entrée. Enfin, les vaccins polysaccharidiques méningococcique A+C, pneumococcique polyvalents, typhoïdique Vi et contre l'*Haemophilus influenzae b*, suscitent chez l'homme la formation d'anticorps homologues des types capsulaires contenus dans le vaccin. Ces vaccins, sauf le méningocoque A, ne sont efficaces qu'à partir de l'âge de 18 mois du fait de leur thymo-indépendance. Une nouvelle génération de vaccins polysaccharidiques conjugués commercialisés ces dernières années, s'est révélée efficace dès l'âge de deux mois: il s'agit du vaccin contre l'*Haemophilus influenzae b*, le vaccin méningococcique C et le vaccin pneumococcique heptavalent (**Ajjan, 2009**).



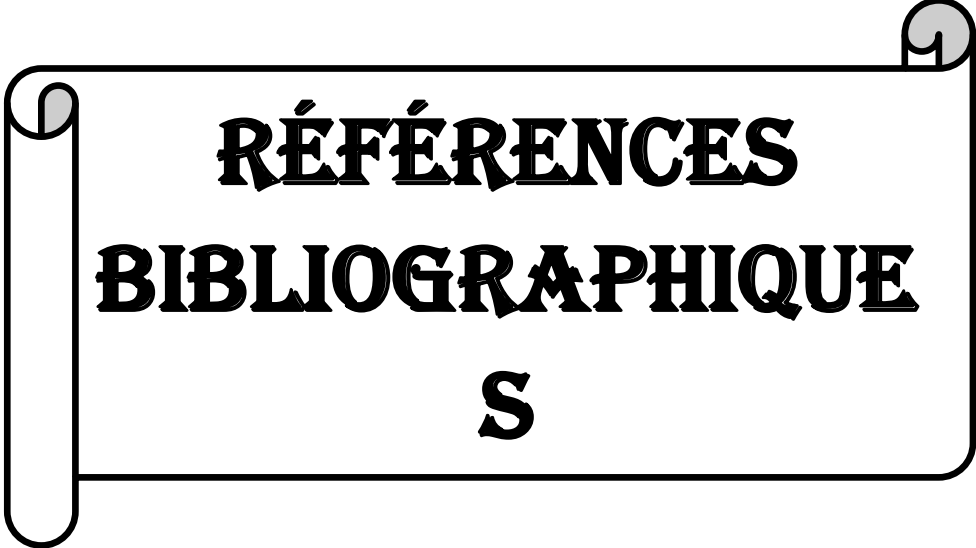
Conclusion

La vaccination consiste à protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire. Les vaccins préventifs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie d'origine infectieuse ou de limiter sa sévérité. Les vaccins thérapeutiques permettent quant à eux d'aider le patient à lutter contre une maladie en cours, par exemple un cancer.

Depuis leur découverte jusqu'à nos jours, les vaccins ont permis l'éradication de la variole et le contrôle de nombreuses maladies infectieuses. Le développement de nouveaux vaccins permet d'améliorer le confort, la tolérance et l'efficacité des vaccins déjà existants. Cependant, l'amélioration de l'efficacité et de la tolérance des vaccins doit prendre en considération la compréhension des principes immunologiques qui sous-tendent la vaccination.

Bien que l'immunité induite par les vaccins actuels permet le contrôle de nombreuses maladies infectieuses, de nombreux défis en vaccinologie sont encore persistant, en termes d'agents pathogènes à cibler mais également en termes d'optimisation afin de faciliter encore l'administration des vaccins et d'améliorer l'immunité de groupe qu'ils procurent. Pour cela, il faudrait une meilleure connaissance des germes pour une bonne sélection des antigènes candidats qui seront capables de donner des résultats plus intéressants.

Le présent siècle promet d'être celui des vaccins, avec la possibilité d'éradiquer, d'éliminer ou de juguler un certain nombre de maladies infectieuses graves, potentiellement mortelles ou débilitantes, et la vaccination au cœur des stratégies préventives. S'assurer de la réalisation de la vision portée par la décennie de la vaccination est une étape importante dans cet objectif.



**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Références bibliographiques

- Abbas A-K., Lichtman AH. (2009).** Les bases de l'immunologie fondamentale clinique. traduction de la 3^e édition anglaise. pierr L.Masson.240p
- Ajjan N (2009).**La vaccination.Manuel pratique de tous les vaccins.Elsevier masson.345p.
- Albert C et al.,(2002).**production d'anticorps 2002 Conseil Canadian de protection des animaux, 2002
- Aubert J.P (1999).**Vaccination antivariolique: technique, complications JAMA;281: 2127-2137
- Bastola, Rakesh, Gyubin Noh, Taekwang Keum, Santosh Bashyal, Jo-Eun Seo,Jaewoong Choi, Yeonsu Oh, YoungSik Cho, and Sangkil Lee. (November 2017)** “Vaccine Adjuvants: Smart Components to Boost the Immune System.” Archives of Pharmacal Research 40, no. 11: 1238–48. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0969-z>
- Bégué .P.(2009).**Les principaux vaccins : Indications et modalité d'utilisation La vaccination 2009. Membre de l'Académie nationale de médecine.
- Blin.A. (2018).**Principe de la vaccination.Elsevier Masson SAS.Actualités pharmaceutiques.n° 580 • novembre 2018.
- Brewer, J. (January 15, 2006)** “(How) Do Aluminium Adjuvants Work?” Immunology Letters 102, no. 1: 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.08.002>
- Burmester G-R .,Pezzuto.A(1998).** Atlas de poche D'immunologie.Médecine–sciences flammariion. 293p
- Beytout. J, Laurichesse H et Rey M.(2001).** vaccinations. Encycl Med chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), maladies infectieuses, [8-002-1010](#), [2001](#) : 14.
- Desgranges C.(2004):**anticorps monoclonaux et thérapeutique,pathol biol;52:351-364
- Denis F, Ploy.M.C.(2009).** Stratégies de recherche et de développement, illustrées par les nouveaux vaccins. Annales pharmaceutiques Français [2009](#) ; 67 : [198](#) – [202](#).
- Elaloui Y. (2005)** : L'immunothérapie anticancéreuse l'exemple des anticorps monoclonaux. Thèse pharmacie ; faculté de médecine et de pharmacie Rabat : No13
- EMERY N, GERIN P.(1998).** Comment cultiver les cellules animales, Biofutur, 1998; 184: 26-30
- Fioretti, Daniela, Sandra Iurescia, and Monica Rinaldi. (December 13, 2013)**Références bibliographiques“Recent Advances in Design of Immunogenic and Effective Naked DNA Vaccines Against Cancer.” Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery 9, no. 1: 66–82. <https://doi.org/10.2174/1574891X113089990037>
- Gaudelus Joël (directeur de publication).(2009).** Vaccinologie. Rueil-Malmaison : Doin, 2009. 463p (collection progrès en pédiatrie, vol 23).

Références bibliographiques

- Gaudelus J.(2008).**Six révolutions en vaccinologie .Vaccinologie .Progrès en pédiatrie 23 .édition doin,2008 : 94-95.
- **Guérin.N.(2007).** Histoire de la vaccination : de l'empirisme aux vaccins recombinants. La revue de la médecine interne ; 28 : 3 – 8.
- Harlow E. et Lane D.,(1991)** Anticorps : Un manuel de laboratoire, Ed. Pradel (paris)
- **Leenaars M .et Hendriksen CF.(1999)** : The production of polyclonal antibodies in laboratory animals. The report and recommendations of ECVAM Workshop 35. ATLA : 79-95p
- **Leenaars M .et Hendriksen CF. (2005)** : Critical steps in the production of polyclonal and monoclonal antibodies: evaluation and recommendations. ILAR J ; 46 :269-279 p.
- Leitner, Wolfgang W., Han Ying, and Nicholas P. Restifo. (December 1999)** “DNA and RNA-Based Vaccines: Principles, Progress and Prospects.” Vaccine 18, no. 9–10: 765–77. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00271-6](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00271-6)
- Lundstrom, Kenneth. (May 3, 2020)** “Coronavirus Pandemic—Therapy and Vaccines.” Biomedicine 8, no. 5 : 109. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050109>
- **Lydyard A., Whelan A., et al.(2002).**L' essentiel en immunologie.Port royal livres paris. Berti edition,384p).
- Male D.,Brostoff J.,B. ROTH D.,roitt I.(2006).** Immunologie. Traduction de la 7^e édition anglaise:pierr L.Masson.600p.
- Mande R, Fillastre C, Ajjan N, Orssaud E.(1969).** Données nouvelles sur les possibilités d'immunisation du nourrisson Au cours de la première année. *Arch. Fr Pédiatre* 1969 ; 26 : 155-77.
- Miot C., Poli C., Vinatier E.(2019).** Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. *Rev Franc Lab.* [2019;512](https://doi.org/10.1016/j.rlab.2019.05.002):42–51. [[Google Scholar](#)]
- **Mistretta V., Cavalier E., Collette J., et J.P. ChaPelle .(2009):** Intérêt des anticorps monoclonaux dans le laboratoire d'analyses médicales. *Rev Med Liège*; 64 : 248-252 p
- Noad R, Roy P.(2003)**Virus-like particles as immunogens. *Trends Microbiological*;11[9]:438-444.
- O'Hagan, Derek T. (October 2007).**“MF59 Is a Safe and Potent Vaccine Adjuvant That Enhances Protection against Influenza Virus Infection.” *Expert Review of Vaccines* 6, no. 5: 699–710. <https://doi.org/10.1586/14760584.6.5.699>
- **Ponvert C. (2006).** Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux vaccins. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* 2006 ; 21 [2] : 99-104.
- Ponvert C. (2009).**Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux

Références bibliographiques

- vaccins contenant des anatoxines. Archives de Pédiatrie; 16 [4]: 391-395
- **Plotkin SA,(1999)** Wharton M. Mumps vaccine. In : PlotkinSA, Oreinstein WA. Vaccines. 3rd ed. Philadelphia : WBSaunders co ; 1999. p. 267-92.
 - **REGNAULT J-P.(2002)**. Éléments de microbiologie et d'immunologie. Montréal (Québec) : Decarie, 601pages.
 - **Sassioui k. (2010)**. La vaccination. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Rharmacie -Rabat-
 - **Siegrist CA, Barrios C, Martinez X, Brandt C, Berney M, Cordova M, Kovarik J. (1998)**. Influence des anticorps maternels sur les réponses des vaccins: l'inhibition de l'anticorps mais Pas les cellules T.1998 ; 28 [12]: 4138-4148.
 - Sivakumar, S.M., Mohammed M. Safhi, M. Kannadasan, and N. Sukumaran. (October 2011)** Vaccine Adjuvants – Current Status and Prospects on Controlled Release Adjuvancity.” Saudi Pharmaceutical Journal 19, no. 4: 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.06.003>
 - Tebaa A.(2009)**.Les abcès post vaccinaux. Analyse de la base de données du Centre Marocain de Pharmacovigilance].Cours International Francophone de Vaccinologie 2009.
 - Waldmann.et Thomas A.(2003)**:Immunotherapy:Past,Presentand Future.Nat Med 9:269-277.
 - Wolfe, Jon, Robert Malon, Philip Williams, Wang Chong, and Gyula Acsadi. (1990)**: “Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo.” Science 247, no. 4949 1465–68. <https://doi.org/10.1126/science.1690918>
 - Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A et al.(2000)**. Direct - Xiang J, Chen Y, Moyana T, Cormack S, Stohr W, Barber T, Bart PA, Harari A, Moog C. Combinational immunotherapy for established tumors with engineered tumor vaccines and adenovirus-mediated gene transfer. CancerGene There 2000;7[7]:1023-1033.

Références bibliographiques

➤ Webographie

- [1]. **Kirtland G.(2020)**. Les Vaccins; origines, principes et enjeux:
<https://pla.net-vie.ens.fr/thematiques/sante/prevention/les-vaccins-origines-principes-et-enjeux>
(consulté le 16/03/2020).
- [2]. **Gaudiaut.T.(2021)**. L'histoire de la vaccination: l'empirisme au génie génétique:
<https://fr.statista.com/infographie/21716/dates-etapes-cles-histoire-vaccination-vaccins> (consulté le 28/04/2021).
- [3]. **Borde.V.(2020)**. Petite histoire de la vaccination: <https://lactualite.com/sante-et-science/petite-histoire-de-la-vaccination/> (consulté le 1/12/2020).
- [4]. Contenu fourni par Pfizer.(2019). Généralité sur la vaccination:
<https://www.pfizerpro.fr/parlons-vaccins/generalites/generalites-sur-la-vaccination>
(consulté le 18/06/2019).
- [5]. World Health Organization.(2020):
<https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-%20vaccine-what-you-need-to-know>
- [6]. Dictionnaire médical 2015-2022:
<https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/477-vaccination/>
- [7]. Organisation mondiale de la Santé. vaccin et vaccination: qu'est-ce que la vaccination?
: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination> (consulté le 30/08/2021).
- [8]. vaccin: qu'est-ce que c'est?(2021):
<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-vaccin-4060/>
- [9]. Fondation pour la recherche médicale. Tout savoir sur la vaccination (2005) :
<https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses/vaccination/focus-vaccination>
- [10]. Sparadrap : <https://www.sparadrap.org/enfants/piqures/le-vaccin>
- [11]. Organisation mondiale de la Santé.(2019) :
<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>
- [12]. Vaccination: <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/vaccination/processus-de-developpement-d-un-vaccin>. (consulté le 16 décembre 2020).
- [13]. **Salinie C.(2022)**. Qu'est-ce qu'un vaccin et comment agit-il? : <https://www.mpedia.fr/art-est-vaccin/> (consulté le 12/06/2022).
- [14]. Direction générale de la Santé Comité technique des vaccinations. GUIDE des vaccinations (2008). Édition Inpes. 448P

Références bibliographiques

- [15]. OMS (organisation mondiale de la santé). (2021).les différents types de vaccins contre La covid-19:<https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>.(Consulté le 12/1/2021).
- [16]. **Grimaldi. Coquerel A., Benghezala I. (2022)**.LES Vaccins: les pointsessentiels:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vaccins-les-points->
(Consulté le 13/05/2022).
- [17]. **Leclerc.C (2007)**. L'apport des nouvelles technologies en vaccinologie, Med sci (Paris), 23 4(2007) 386 390 :
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2007/06/medsci2007234p386/medsci2007234p386.html
- [18].Ma clinique.(2020)Les VLP pseudotypé s'offrent une plate-forme de vaccin COVID-19Prometteuse:
<https://ma-clinique.fr/les-vlp-pseudotypes-s-offrent-une-plateforme-de-vaccin-covid19prometteuse> (consulté le 18/09/2022).
- [19].**ThiébauxA(2022)**.vaccin:définition,age,noms,fabrication,comprendre:
<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2503446-vaccin-definition-principe-age-nom/> (consulté le 02/06/22).
- [20].Méthodes d'administration des vaccins: Guide canadien d'immunisation.
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-8-methodes-administration-vaccins.html>(consulté le 2022-02-04).
- [21].**Potier A (2010)**.injection sous-cutanée:
<https://www.docteurlic.com/traitement/sous-cutanee.aspx#D%C3%A9finition>
consulté le (19/06/2010).
- [22]. La rousse Médical.injection sous cutané:
https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/injection_sous-cutan%C3%A9e/13901
- [23]. La rousse Médicale.injection intradermique:
https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/injection_intradermique/13897
- [24]. Vaccination-dépistage:<https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/vaccination-depistage/calendrier-vaccinal/quest-ce-que->
- [25].Les vaccinsobligatoires:<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/vaccination/vaccins-obligatoires> (consulté le10/05/2022).
- [26].Vaccine Ingredients - Aluminum. Children's Hospital of Philadelphia:<https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-ingredients/aluminum>

Références bibliographiques

- [27].Portail européen d'information sur la vaccination.mode d'action des vaccins:<https://vaccination-info.eu/fr/propos-des-vaccins/mode-daction-des-vaccins> (consulté le 6/04/2022)
- [28]. Comment évalue-t-on l'efficacité collective/individuelle d'un vaccin?
https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=917&fbclid=IwAR2yAbY3cd1FDWgKSUnjKAKW34_6kN5dSFICKoEofJjFMY3YeXZAwp4qWGI.(consulté le 30 /09 /2016).
- [29].Dossier consacré a l'immunité.La rousse.vaccination:
https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/vaccination/100537?fbclid=IwAR2hn2WGAXp_AozrzEaKTTu5dFo6GDaHbaTtrBbSIs5UUy0CATWtSwc4u_8
- [30]. Université de Liège.immunogénicité:qu'est-ce que c'est?<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-immunogenicite-13234/>
(Consulté le 30 /1 /2013).
- [31].que signifie l'immunogénicité dans le contexte des vaccins contre la covid-19?
<https://www.astrazeneca.fr/Actualites/immunogenicite-vaccins-COVID-19.html> consulté le (19 /11 /2020).
- [32].Les essais cliniques qui recrutent en France:https://www.franceparkinson.fr/la-recherche/essaiscliniques/?fbclid=IwAR1xlu5aDARaxXCqLzFGZupsdC8VV8GFz42qSpPcNYx5-N_vwytnQWH2wPI
- [33].version professionnelle.sécurité et qualité des vaccins:https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins?fbclid=IwAR1U-ORIMuu-XNehaDd9hmSFufQCyfk-Eu2DQs_R3sx8DYxAWKSk8MN98r8 (consulté le 08/ 12 /2017).
- [34] .Equipe rédactionnelle de nutrixéal info (2021).Cellules dendritiques:<https://nutrixéal-info.fr/index/cellules-dendritiques/amp/>
- [35] . Attaque ViraL: <https://askabiologist.asu.edu/les-macrophages>
- [36].Adapté de BC centre for disease control . (2009) . Immunologie de la vaccination:
<https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>(consulté le 30/04/2018)
- [37].Guide de vaccination.(2006). Institut de veille de sanitaire : 56

Résumé

La vaccination constitue une avancée majeure dans la prévention des maladies infectieuses. Le principe des vaccins est d'induire une protection contre un agent pathogène donné en éduquant le système immunitaire humain. Le vaccin permet de réduire le risque de complications et la mortalité en cas d'exposition ultérieure à l'agent infectieux.

Ces vaccins, dits classiques sont constitués soit par des germes vivants atténués par mise en culture dans des conditions défavorables ou par voie chimique, soit par des germes tués gardant leur pouvoir antigénique ou enfin par des fractions antigéniques purifiées. Les nouvelles technologies ont permis à ce jour le développement de nouveaux types de vaccins dont les caractéristiques principales sont une bonne immunogénicité et une meilleure tolérance.

Une fois administrés, les vaccins font appel au système immunitaire où la coopération entre les différents types de cellules permet la formation d'anticorps et l'installation d'une mémoire immunitaire durable suivant les rappels. Les vaccins ayant fait leurs preuves dans le recul de nombreuses maladies, sont de nos jours regroupés en calendriers applicables à des catégories de population surtout que les effets secondaires sont le plus souvent minimes ou rares et l'efficacité est parfois remarquable.

Mots-clés : Vaccins ; Vaccination ; Aspects moléculaires ; Aspects immunologiques.

Abstract

Vaccination is a major advance in the prevention of infectious diseases. The principle of vaccines is to induce protection against a given pathogen by educating the human immune system. The vaccine reduces the risk of complications and mortality in the event of subsequent exposure to the infectious agent.

These so-called classic vaccines consist either of live germs attenuated by culturing under unfavorable conditions or by chemical means, or of killed germs retaining their antigenic power or finally of purified antigenic fractions. New technologies have so far enabled the development of new types of vaccines, the main characteristics of which are good immunogenicity and better tolerance.

Once administered, vaccines appeal to the immune system where the cooperation between the different types of cells allows the formation of antibodies and the installation of a lasting immune memory following reminders. Vaccines that have proven themselves in the decline of many diseases are nowadays grouped into schedules applicable to population categories, especially since the side effects are most often minimal or rare and the effectiveness is sometimes remarkable.

Keywords: Vaccines; Vaccination; Molecular aspects; Immunological aspects.

التطعيم هو تقدم كبير في الوقاية من الأمراض المعدية. مبدأ اللقاحات هو تحفيز الحماية ضد مسببات الأمراض من خلال تثقيف جهاز المناعة البشري. يقلل اللقاح من مخاطر حدوث المضاعفات والوفيات في حالة التعرض اللاحق للعامل المعدي.

تتكون هذه اللقاحات المزعومة إما من جراثيم حية موهنة عن طريق الاستنبات في ظل ظروف غير مواتية أو بوسائل كيميائية، أو من الجراثيم المقتولة التي تحتفظ بقدرتها على إنتاج المستضد أو في النهاية من أجزاء مستضدية نقية. لقد مكنت التقنيات الجديدة حتى الآن من تطوير أنواع جديدة من اللقاحات ، من خصائصها الرئيسية الاستمناع الجيد والتحمل الأفضل.

بمجرد إعطاء اللقاحات، تستهوي جهاز المناعة حيث يسمح التعاون بين الأنواع المختلفة من الخلايا بتكوين الأجسام المضادة وتثبيت ذاكرة مناعية دائمة بعد التذكيرات. اللقاحات التي أثبتت نفسها في تراجع العديد من الأمراض يتم تجميعها في الوقت الحاضر في جداول قابلة للتطبيق على فئات السكان ، خاصة وأن الآثار الجانبية غالبًا ما تكون ضئيلة أو نادرة وتكون فعاليتها ملحوظة في بعض الأحيان.

الكلمات المفتاحية: لقاحات؛ التطعيم الجوانب الجزيئية الجوانب المناعية.