Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques

Charline Miot, Caroline Poli, Emeline Vinatier, Pascale Jeannin, Céline Beauvillain

▶ **To cite this version:**

Charline Miot, Caroline Poli, Emeline Vinatier, Pascale Jeannin, Céline Beauvillain. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. Revue Francophone des Laboratoires, 2019. inserm-02912681

HAL Id: inserm-02912681
https://inserm.hal.science/inserm-02912681

Submitted on 6 Aug 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques

Charline Miot[1, 2, 3], Caroline Poli[1, 2, 3], Emeline Vinatier[1, 2, 3], Pascale Jeannin[1, 2, 3], Céline Beauvillain[1, 2, 3,*]

1 Laboratoire d'immunologie et allergologie, CHU Angers, France.
2 Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) - Site constitutif, CHU Angers, France.
3 Université d'Angers, Angers, France ; Inserm, Unit 1232, Angers, France; LabEx IGO «Immuno-Graft-Onco», Angers, France.

*Auteur correspondant : celine.beauvillain@univ-angers.fr (C. Beauvillain).

Résumé

La vaccination a pour but d'induire une réponse immunitaire mémoire capable de protéger l'hôte contre la survenue d'une maladie liée à un agent infectieux. Au-delà de cette protection individuelle, les vaccins confèrent une protection collective en limitant le risque de transmission aux sujets qui ne peuvent être vaccinés ou ne répondent pas aux vaccins.
La protection vaccinale repose sur les anticorps, qui neutralisent les toxines ou agents pathogènes ou favorisent la phagocytose, mais également sur les cellules T helper nécessaires à la génération de lymphocytes B mémoires et de lymphocytes T cytotoxiques qui peuvent détruire les cellules infectées.
Les principaux types de vaccins sont les vaccins vivants atténués, les vaccins inactivés à germes entiers et les vaccins inertes peptidiques. Les vaccins vivants atténués sont intrinsèquement immunogènes mais, du fait de leur potentiel réplicatif, sont contre-indiqués en cas d'immunosuppression. Les vaccins inactivés à germes entiers ne présentent plus ce risque mais nécessitent des rappels vaccinaux en raison d'une moindre immunogénicité. Les vaccins inertes peptidiques ne présentent plus de signaux de danger mais seulement les épitopes antigéniques et requièrent donc l'ajout d'adjuvants.
Les effets secondaires avérés des vaccins correspondent à la réaction inflammatoire induite initialement et qui participe à la génération d'une réponse immunitaire mémoire cellulaire efficiente. La détermination d'un lien de causalité entre un effet indésirable et un vaccin repose sur la consistance, la force de l'association, la spécificité de l'évènement indésirable, de la relation temporelle et de la vraisemblance biologique entre l'injection vaccinale et l'évènement indésirable. Les effets secondaires sévères des vaccins restent exceptionnels.

Abstract

Vaccines, adjuvants and post-vaccinal immune response: immunological basis

The aim of vaccination is to induce a memory immune response capable of protecting the host against the occurrence of a disease linked to an infectious agent. Beyond this individual protection, vaccines confer collective protection by limiting the risk of transmission to subjects who can not be vaccinated or do not respond to vaccines. Immunization protection relies on antibodies that neutralize toxins or pathogens or promote phagocytosis, but also on the helper T cells required for the generation of memory B lymphocytes and cytotoxic T lymphocytes that can destroy infected cells.

The main types of vaccine are live attenuated, inactivated whole-cell vaccines and inert peptide vaccines. Live attenuated vaccines are inherently immunogenic but because of their replicative potential are contraindicated in case of immunosuppression. Inactivated whole-cell vaccines no longer present this risk but require vaccine boosters due to reduced immunogenicity. Inert peptide vaccines no longer present danger signals but only antigenic epitopes and therefore require the addition of adjuvants.
The proven side effects of the vaccines correspond to the initially induced inflammatory response, which participates in the generation of an efficient cellular memory immune response. The determination of a causal relationship between an adverse event and a vaccine is based on the consistency, the strength of the association, the specificity of the adverse event, the temporal relationship, and the biological likelihood between vaccine injection and the unwanted event. The severe side effects of vaccines remain exceptional.

Mots clés
- adjuvants
- effet secondaire
- vaccins

Key words
- adjuvants
- adverse event
- vaccines

© 2019 – Elsevier Masson SAS
Tous droits réservés.

Introduction

L'objectif d'un vaccin est d'éviter la survenue d'une pathologie induite par un pathogène (virus, bactérie, parasite) chez l'individu vacciné. Mais cette protection individuelle s'accompagne, pour une majorité de vaccins, d'une protection collective secondaire, grâce à la diminution de la circulation de l'agent infectieux en cause, limitant alors le risque de contamination et pouvant dans certaines circonstances, permettre l'éradication du pathogène. Cette éradication est en effet possible si et seulement si, d'une part le réservoir de l'agent infectieux est exclusivement humain, et d'autre part si la couverture vaccinale est suffisante. Il est ainsi illusoire de penser que la vaccination antitétanique pourrait permettre d'éradiquer le tétanos, la bactérie pathogène étant d'origine environnementale, en l'occurrence tellurique. En revanche, la vaccination systématique dans les pays développés a permis la disparition des cas de tétanos du nourrisson, pathologie gravissime et généralement létale qui sévit encore dans les pays en voie de développement.

Afin d'améliorer la couverture vaccinale, le vaccin se doit :

- 1. d'être suffisamment immunogène,
- 2. facile à fabriquer, peu cher et pouvant être produit à grande échelle afin qu'il soit disponible dans tous les pays du globe,
- 3. dénué ou presque d'effets secondaires.

Dans cet article, ces trois aspects des vaccins sont développés.

Mécanismes immunogéniques des vaccins

Réponse immunitaire post-vaccinale

L'objectif d'une vaccination est d'induire une protection contre une pathologie infectieuse. La vaccination est un processus stimulant les réponses immunitaires protectrices contre les microbes en exposant les individus vaccinés à des formes non pathogènes ou des composants du micro-organisme. La substance active du vaccin est donc immunogène et va initier une réponse immunitaire protectrice impliquant des acteurs de la réponse immunitaire innée et adaptative. On distingue d'une vaccination prophylactique, en prévention de l'infection chez un sujet sain, la vaccination thérapeutique pour le traitement des patients infectés chroniquement, atteints de cancers ou de pathologies chroniques. Nous ne discuterons dans cet article que de vaccins prophylactiques.

De nombreux facteurs liés à l'hôte peuvent moduler la réponse immunitaire induite par la vaccination, comme l'âge et les facteurs génétiques

Lors de la première injection vaccinale, l'hôte développe une réponse immunitaire lente, peu spécifique. Lors des rappels vaccinaux permettant à l'organisme de nouveaux contacts avec l'antigène, le délai de réponse diminue et les anticorps produits vont atteindre des titres plus élevés, ces anticorps sont principalement des IgG. Suite à ces injections vaccinales, des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) vont capturer l'antigène et migrer vers les ganglions drainants où elles vont initier une réponse immunitaire primaire. Au niveau des ganglions drainants, de par leur rencontre avec les lymphocytes T CD4+ naïfs, elles vont présenter l'antigène vaccinal apprêté et induire une primo-activation des lymphocytes T CD4+ en T effecteurs. Ces lymphocytes T CD4+ effecteurs vont ainsi aider à la commutation isotypique des lymphocytes B qui vont pouvoir se transformer en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines spécifiques de l'antigène vaccinal [1].

Plusieurs facteurs peuvent influencer la réponse immunitaire induite par la vaccination. La nature et l'intensité de la réponse varieront en fonction de facteurs liés au vaccin et de facteurs liés à l'hôte.

Réponses immunitaires induites en fonction des types de vaccins injectés

Actuellement sont distingués, trois grands types de vaccins (cf. chapitre suivant) : vivants atténués, inactivés et les antigènes vaccinaux purifiés (sous-unités d'agents infectieux et anatoxines).

Les vaccins vivants atténués induisent une immunité mimant l'infection par la souche sauvage mettant en jeu la réponse immunitaire innée et une réponse immunitaire adaptative humorale et cellulaire. Le temps nécessaire à l'induction d'anticorps (de 2 à 3 semaines) reflète la durée de différenciation des lymphocytes B dans la rate et les ganglions. Les vaccins vivants atténués, comparés aux vaccins inactivés, induisent une production d'anticorps plus importante et plus persistante en raison de la réplication systémique entraînant un taux d'anticorps plus élevé et plus durable chez le sujet vacciné. Les vaccins inactivés ne diffusent pas et induisent une réponse essentiellement de type anticorps impliquant l'aide des lymphocytes T CD4+. La réponse immunitaire type associée au troisième type de vaccins regroupant les vaccins inertes peptidiques, les vaccins protéiques particulaires et les vaccins sous-unitaires est majoritairement de type anticorps.

De nombreux facteurs liés à l'hôte peuvent moduler la réponse immunitaire induite par la vaccination, comme l'âge au moment de la vaccination. La capacité d'obtenir une bonne réponse immunitaire

s'atténue au cours du vieillissement, car le *pool* des plasmocytes non différenciés diminue avec le temps. Par ailleurs, les facteurs génétiques jouent un rôle important. Les déterminants génétiques, tels que le système sanguin ABO et les antigènes d'histocompatibilité HLA, jouent un rôle dans l'immunité adaptative. Certaines personnes répondent mieux que d'autres aux vaccins. Par exemple, elles ne développent pas d'anticorps à la suite de la vaccination contre l'hépatite B, mais développent une réponse cellulaire qui assure leur protection. D'autres facteurs propres à l'hôte peuvent influencer, comme l'état d'immunosuppression d'un patient, son état de nutrition ou son poids.
La voie d'inoculation du vaccin joue également sur la réponse immunitaire induite par le vaccin. Pour certaines infections, comme la poliomyélite, certains vaccins peuvent être administrés par la voie orale afin de stimuler les réponses humorales IgA protégeant les individus contre l'infection naturelle, se produisant également par voie orale. Les vaccins sont habituellement inoculés par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intradermique. Le site d'injection permet de cibler différents types de cellules dendritiques et ainsi d'induire des réponses adaptatives différentes.

Les différents types de vaccins et leur immunogénicité

Il existe différents types de vaccins dont l'immunogénicité est variable du fait d'un mode d'action différent sur le système immunitaire ***(tableau 1)***.

Les premiers vaccins créés étaient des vaccins vivants atténués

Il s'agit de virus ou de bactéries vivants, capables donc de se répliquer, mais non pathogènes pour des sujets immunocompétents, et qui confèrent une protection contre la souche virale ou bactérienne pathogène. Dans le cas de la variole par exemple, les premiers essais de variolisation, réalisés en Asie dès le XVI^{e} siècle, consistaient à inoculer le virus par scarification avec le pus issu des pustules d'un patient infecté et présentant une forme modérée de la maladie. L'idée sous-jacente était que, du fait de cette forme clinique modérée, la souche transmise pouvait être moins pathogène et ainsi conférer une protection sans être létale. De même, la technique de vaccination de Jenner consistait à inoculer le virus de la variole de la vache (aussi appelé vaccine), qui entraînait une éruption pustuleuse spontanément résolutive, afin de protéger par immunisation croisée contre le virus de la variole humaine. Bien avant les concepts modernes de l'immunologie, ces pratiques reposaient sur des observations empiriques de protection des sujets ayant présenté une forme mineure de la variole (ou des vachers exposés à la vaccine dans le cas de Jenner) contre les formes sévères. Il a été établi *a posteriori* qu'il existait en réalité plusieurs souches de variole humaine, certaines responsables de formes mineures à faible mortalité (de l'ordre de 1 à 2 %), et d'autres de formes sévères associées à une mortalité élevée (de l'ordre de 30 %). Le premier vaccin contre la rage a été développé de manière similaire, en atténuant une souche pathogène par passages successifs en culture

Tableau 1. Avantages et inconvénients des différents types de vaccins.

Type de vaccin	Avantages	Inconvénients	Exemples
Vivant atténué	Immunogénicité importante	Risque pathogène chez les sujets immunodéprimés	ROR Polio (Sabin – oral) Varicelle Fièvre jaune BCG
Inactivé à germe entier	Diminution des risques d'effets indésirables	Réponse immunitaire plus faible que vaccins vivants atténués	Hépatite A Rage
		Rappels nécessaires	
Peptidique ou particulaire	Reconnaissances de toxines bactériennes Diminution des risques d'effets secondaires	Nécessité d'adjuvants	Diphtérie, Tétanos (anatoxines) Polio Hépatite B Coqueluche HPV Pneumocoque (23 valences)
Conjugué	Efficace chez enfants de moins de 2 ans pour les antigènes polysaccharidiques	Nécessité d'adjuvants	*Haemophilus influenzae* *Pneumocoque* (13 valences) *Méningocoque*

sur des moelles épinières de lapin. De nos jours, les vaccins vivants atténués sont essentiellement produits à partir de souches virales atténuées par passages successifs en culture sur cellules compétentes pour la réplication virale. Seul le BCG, qui protège contre les formes sévères de tuberculose, est produit à partir d'une souche bactérienne bovine non pathogène pour l'homme, sur le modèle des premières vaccinations antivarioliques. Étant donné que ces souches vaccinales sont réplicatives, elles miment parfaitement une infection par le germe pathogène chez le sujet vacciné, ce qui leur confère une excellente immunogénicité, notamment en activant l'immunité innée et les lymphocytes T CD8 et en induisant une réponse mémoire prolongée. En revanche, du fait également de cette propriété réplicative, ces vaccins sont plus pourvoyeurs d'effets secondaires que les autres, et peuvent notamment induire des pathologies vaccinales semblables à la pathologie contre laquelle ils sont censés protéger chez les sujets immunodéprimés (de façon secondaire ou constitutive). Ils sont donc formellement contre-indiqués chez ces patients, ainsi que, par précaution, chez les femmes enceintes. De plus, ils peuvent parfois induire la pathologie contre laquelle ils protègent dans l'entourage non vacciné, comme cela a été observé pour le vaccin anti-poliomyélite oral (Sabin). En effet, cette souche atténuée d'entérovirus étant excrétée dans les selles des sujets vaccinés durant quelques jours après l'administration (le temps que « l'infection vaccinale » soit contrôlée par le système immunitaire), le virus vaccinal peut se recombiner avec des souches sauvages d'entérovirus et permettre une réversion de pathogénicité de la souche vaccinale qui a alors entraîné une émergence de cas de poliomyélites chez les sujets non vaccinés (donc non protégés) dans l'entourage des sujets vaccinés [2].

> Seul le BCG [...] est produit à partir d'une souche bactérienne bovine non pathogène pour l'homme

Le second type de vaccin est représenté par les vaccins inactivés à germes entiers

Ceux-ci sont produits à partir des germes pathogènes qui sont « tués » par des procédés physico-chimiques (chaleur, formol…). Ils ont donc perdu tout pouvoir réplicatif et sont donc à ce titre peu pourvoyeurs d'effets secondaires, notamment ils n'entraînent aucune complication infectieuse chez les sujets immunodéprimés. En revanche, du fait de leur inertie, ils sont moins immunogènes que les vaccins vivants, stimulant fortement la réponse humorale mais pas ou peu les lymphocytes T CD8. De plus, ils n'induisent pas une réponse mémoire prolongée, imposant des injections de rappel régulières.

Les vaccins inertes peptidiques

Il existe également des vaccins inertes peptidiques qui sont constitués de seulement une ou plusieurs protéines du pathogène. C'est le cas par exemple du vaccin contre la grippe saisonnière, qui est constitué des protéines d'enveloppe du virus, ou encore du vaccin antitétanique, qui est composé de la toxine bactérienne « détoxifiée » pour ne pas être pathogène. Cependant, afin d'être efficaces, les peptides choisis doivent être d'une part immunogènes (certains peptides du pathogène peuvent n'induire aucune réponse immunitaire et ne sont donc pas de bons candidats) et d'autre part, bien conservés entre les sous-espèces du pathogène ciblé, afin de conférer une immunité suffisante. De manière générale, ces vaccins sont peu immunogènes car, en étant réduits aux seuls épitopes antigéniques protecteurs, ils ne contiennent pas d'agent capable d'amplifier et d'orienter les réponses immunitaires innée puis adaptative. Ils requièrent donc l'adjonction d'adjuvants pour être efficaces. Ils nécessitent également des injections de rappel régulières car ils induisent une réponse mémoire de courte durée. Cependant, le pendant de cette efficacité moindre est une sécurité d'emploi accrue, avec utilisation sans limitation chez les sujets immunodéprimés et très peu d'effets secondaires.

Les vaccins protéiques particulaires

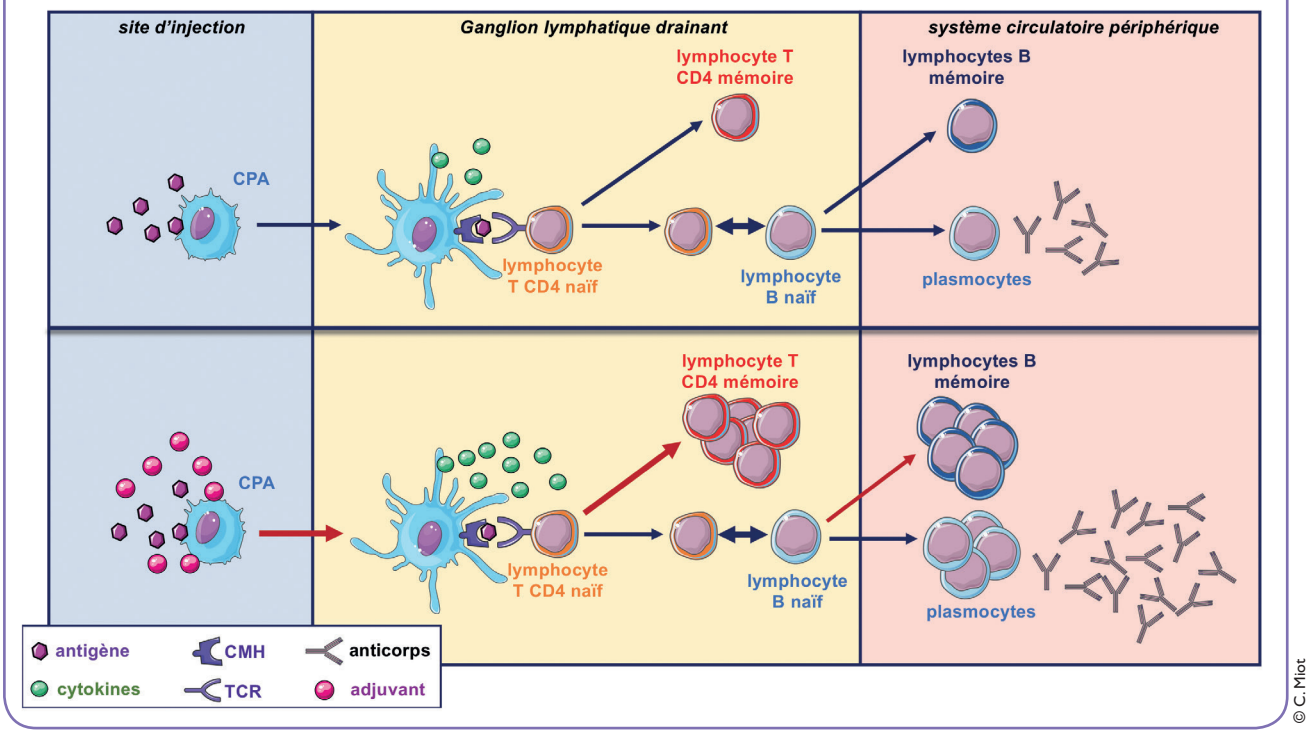
Récemment ont été développés des vaccins protéiques particulaires, ou pseudo-particules virales (VLP), qui reproduisent des particules virales. Ces vaccins sont produits *in vitro* par génie génétique, dans des systèmes cellulaires qui permettent de créer des complexes protéiques de taille et de structure comparables aux particules virales, mais qui sont dépourvus de génome. Ces VLP n'ont aucun pouvoir réplicatif (et donc aucun effet secondaire subséquent), mais présentent les antigènes vaccinaux dans un contexte structural proche de l'infection naturelle, ce qui leur confère une meilleure immunogénicité que les vaccins protéiques classiques, notamment en leur permettant de stimuler les lymphocytes T CD8. Leur immunogénicité reste inférieure aux vaccins vivants et impose des injections initiales multiples, mais du fait de leur absence de réplication, ils sont plus sûrs car pourvoyeurs de moins d'effets secondaires.

Les vaccins sous-unitaires

Parmi les vaccins sous-unitaires, on distingue :

- les vaccins polyosidiques, qui sont constitués des composants sucrés de la paroi bactérienne (polysaccharides). Ces vaccins ont la particularité d'activer une

Figure 1. Action des adjuvants.



© C. Miot

réponse humorale indépendante des lymphocytes T, ce qui d'une part ne permet d'induire qu'une réponse mémoire de courte durée, et d'autre part les rend inefficaces chez les enfants de moins de 2 ans, incapables de produire ce type de réponse immunitaire du fait de leur immaturité physiologique ;

- des vaccins conjugués, développés afin d'améliorer la réponse à ces antigènes, qui couplent les antigènes polysaccharidiques avec une protéine porteuse, ce qui permet de stimuler les lymphocytes T et d'induire ainsi une réponse B mémoire plus prolongée.

Les adjuvants

Définition, mécanisme d'action

Les adjuvants sont des substances inertes, non immunogènes mais immunostimulantes qui, administrées en même temps et au même site qu'un antigène, vont accroître la réponse immunitaire vis-à-vis de ce dernier, augmenter son immunogénicité, et éviter la tolérance. Ils permettent ainsi d'amplifier la réponse immunitaire spécifique des vaccins inactivés et surtout des vaccins sous-unitaires qui, seuls, sont incapables d'induire une réponse immunitaire protectrice [1].

Les adjuvants sont le plus souvent des composés particulaires, qui, de par leur structure, favorisent la phagocytose des antigènes vaccinaux par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et leur dépôt prolongé dans les organes lymphoïdes secondaires. En outre, ils activent la sécrétion de cytokines par les cellules immunitaires innées, renforçant la stimulation des lymphocytes T CD4 auxiliaires et par effet de cascade l'activation des lymphocytes B et la génération de clones mémoires B et T ***(figure 1)***.

Les différents types d'adjuvants

Avec quelques milliards de doses administrées à l'homme depuis sa découverte dans les années 1920, l'alun représente le premier adjuvant, et le plus largement utilisé, dans les vaccins. Il se présente sous forme d'hydroxyde ou d'hydroxy phosphate d'aluminium, le premier étant le plus utilisé dans les vaccins administrés en France. S'il a fait la preuve de son efficacité pour améliorer l'immunogénicité de nombreux vaccins, il n'est en revanche pas très efficace pour les petits peptides ou les antigènes de certains pathogènes comme la grippe ; l'alun est également mis en défaut pour induire une réponse immunitaire efficace contre des pathogènes intracellulaires comme les mycobactéries. Le développement de nouveaux adjuvants s'est donc avéré nécessaire.

Il a fallu attendre les années 1990 pour voir l'approbation du premier vaccin contenant un « nouvel » adjuvant, le MF59, dans le cadre du vaccin anti-grippe. Le MF59 est une émulsion huile-dans-eau contenant du squalène (un précurseur lipidique des stéroïdes), du Tween 80 (un tensioactif hydrosoluble) et du Span 85

(un tensioactif hydrosoluble) avec la capacité d'induire de fortes réponses anticorps aux antigènes co-administrés. Les émulsions huile-dans-eau sont des adjuvants plus puissants que les sels d'aluminium et ont des mécanismes d'action différents. Ils sont à l'origine de l'induction de lymphocytes T Th1 polyfonctionnels et de lymphocytes T follicular helper (TFH), et une immunité accrue aux souches hétérotypiques de grippe. De nouveaux adjuvants à base d'émulsions huile-dans-eau ont été récemment approuvés, avec l'approbation successive de vaccins contre le virus de la grippe aviaire (avec AS03) et l'approbation de l'utilisation d'autres émulsions huile-dans-eau (AS01, AS04).
Enfin, on peut noter que les pseudo particules virales constituent elles aussi une forme d'adjuvant, leur structure liposomale proche du virus natif permettant aux antigènes vaccinaux d'être présentés dans le CMH de classe 1 et ainsi d'activer les lymphocytes T CD8. Elles présentent de plus l'avantage, contrairement à l'alun, de ne pas persister au point d'injection car elles sont complètement biodégradables, ce qui limite les effets indésirables locaux.

Avantages et inconvénients des adjuvants

De par leurs propriétés immunostimulantes, les adjuvants permettent d'améliorer l'immunogénicité des vaccins, en particulier peptidiques, ce qui a permis le développement de vaccins plus sûrs en diminuant l'usage des vaccins vivants. En amplifiant la réponse immunitaire, ils permettent également d'augmenter le nombre des sujets vaccinés protégés efficacement, car ils augmentent les taux de production d'anticorps protecteurs. Cet effet immunostimulant bénéficie aussi aux sujets dont le système immunitaire est moins efficace, comme les sujets âgés ou immunodéprimés, leur permettant d'atteindre un niveau d'activation de leur système immunitaire suffisant pour produire une réponse protectrice.
En outre, ils ont également un rôle épargneur dans la production des vaccins. En effet, en améliorant l'immunogénicité des peptides vaccinaux, ils permettent de diminuer la quantité d'antigènes vaccinaux à injecter pour obtenir une réponse immunitaire suffisante. Outre un avantage économique évident, cet effet d'épargne d'antigène *(antigen-sparing)* a également un avantage collectif. En effet, afin d'assurer un approvisionnement suffisant à l'échelle mondiale, les ressources nécessaires à la production des antigènes vaccinaux ne seraient pas raisonnablement disponibles en l'absence d'adjuvants. En diminuant la quantité d'antigènes vaccinaux par dose, on augmente mathématiquement le nombre de doses et *de facto* le nombre de sujets pouvant bénéficier d'un accès au vaccin [1].
En ce qui concerne les effets secondaires des adjuvants, le principal incriminé, l'aluminium, est aussi celui qui est majoritairement utilisé et ce depuis des décennies.

Depuis le début des années 2000 est apparue en France une polémique concernant la présence d'aluminium dans les vaccins et la survenue d'une myofasciite à macrophages (MFM). Cette entité est historiquement et *stricto sensu* une entité histologique bien définie, et décrite depuis les années 1980, qui consiste en la présence de macrophages contenant des inclusions d'aluminium au point d'injection intramusculaire d'un vaccin. Il s'agit d'une réaction granulomateuse systémique après une injection intramusculaire d'un produit contenant des particules d'aluminium qui est le témoin d'une phagocytose de cet élément par les macrophages. Si cette entité histologique de MFM est bien définie, l'entité nosologique qui a été décrite par une équipe française en 1998 dans une revue internationale reconnue [3] n'est en revanche pas confirmée. En effet, les auteurs ont décrit une association entre la présence de MFM sur une biopsie musculaire du deltoïde et une symptomatologie musculaire systémique hétérogène. Cependant, il ne s'agit que d'observations cliniques de patients antérieurement vaccinés (parfois plusieurs années avant l'apparition des symptômes), consultant pour une symptomatologie musculaire et présentant des lésions de MFM sur la biopsie du deltoïde. Il n'y a dans ces publications aucune comparaison avec un groupe de sujets sains ; et encore moins de biopsies musculaires contrôles réalisées en zone deltoïde chez des sujets exempts de toute symptomatologie. Or, à ce jour, aucune étude n'a déterminé combien de temps les lésions de MFM persistaient après vaccination chez des sujets sains ; il est ainsi recommandé de ne pas effectuer les biopsies musculaires au niveau du deltoïde chez l'adulte afin de ne pas biaiser les données histologiques. Par ailleurs, pour plusieurs des sujets recrutés dans les études de cette équipe, un diagnostic de pathologie auto-immune ou cancéreuse autre avait été clairement établi. Enfin, il est intriguant de constater qu'un millier de cas auraient été diagnostiqués en France selon ces auteurs, contre une petite dizaine de par le monde, alors que les schémas vaccinaux utilisés en France sont similaires à ceux de leurs voisins européens. En outre, quasiment aucun cas pédiatrique de MFM clinique n'a été rapporté alors qu'il s'agit de la tranche d'âge la plus exposée étant donné que le nombre d'injections vaccinales est plus important dans la première année de vie. Par ailleurs, sur le plan physiopathologique, aucun modèle animal n'a permis de reproduire les symptômes observés chez l'homme, puisque les modèles murins présentés par ces auteurs se bornent à confirmer des données déjà connues, à savoir reproduire les lésions histologiques au point d'injection des vaccins ou la migration des particules d'aluminium dans le cerveau, sans qu'aucun des modèles ne présente de symptomatologie neurologique ou douloureuse [4,5]. Il n'est ainsi pas licite d'affirmer que la MFM (lésion histologique liée au dépôt dans le muscle de l'aluminium des vaccins) soit associée à des manifestations systémiques [6].

Effets secondaires des vaccins

Les vaccins sont des médicaments, et à ce titre ils peuvent être pourvoyeurs d'effets indésirables (EI) plus ou moins sévères. Il est donc nécessaire, comme pour tout autre médicament, d'en évaluer le rapport bénéfice/risque (B/R), ce d'autant plus que les vaccins sont administrés dans la grande majorité des cas à des sujets sains, exempts de toute pathologie préexistante. Cependant, dans le cas des vaccins, cette évaluation doit être appréhendée dans le contexte des stratégies vaccinales, ce qui impose deux niveaux d'analyse : le rapport B/R individuel pour le sujet vacciné et le rapport B/R collectif qui peut toucher les populations non vaccinées. La mise en place de la vaccination anti-pneumococcique a ainsi permis un bénéfice individuel en réduisant la prévalence des infections invasives à pneumocoque chez les jeunes enfants vaccinés, mais elle a également eu des bénéfices collectifs inattendus, en réduisant de plus de 80 % l'incidence des pneumopathies à pneumocoque chez les sujets adultes non vaccinés vivant sous le même toit que les enfants vaccinés [7].
La détermination médicale et scientifique de la causalité d'un vaccin dans la survenue d'un EI répond à des critères stricts, définis sur le plan international par le *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) [8]. Ils sont les suivants :

- la consistance : l'association de l'EI et du vaccin doit être consistante, donc reposer sur plusieurs cas suspects rapportés.
- la force de l'association : l'association entre l'EI observé et la vaccination doit être forte, en reposant sur une analyse épidémiologique bien conduite et statistiquement significative, et avec une relation dose-réponse après exposition au vaccin.
- la spécificité : l'EI observé doit être spécifiquement associé au vaccin, après élimination d'éventuels biais de confusion.
- la relation temporelle : une relation temporelle claire doit être établie entre la vaccination et l'EI, c'est-à-dire que la vaccination doit précéder les symptômes les plus précoces observés.
- enfin, la vraisemblance biologique : l'association observée doit être explicable en termes biologiques, tant en termes de compréhension de l'histoire naturelle de la survenue de l'EI qu'en termes physiopathologiques.

Ainsi, une observation isolée d'un cas de pathologie survenue après une vaccination ne suffit pas à établir l'imputabilité de ladite vaccination.

EI fréquents et/ou bien établis

Les principaux effets secondaires des vaccins restent bénins, et sont constitués majoritairement par des réactions inflammatoires locales non spécifiques (érythème, induration au point d'injection). L'apparition d'une adénomégalie dans le territoire de drainage ganglionnaire du site d'injection est également banale, et spontanément résolutive en quelques jours voire semaines. Tous ces effets secondaires sont les témoins de l'activation du système immunitaire.
Les vaccins peuvent également être responsables de manifestations allergiques, en particulier de réactions anaphylactiques parfois graves. Ces effets secondaires sont souvent liés à une sensibilisation à un des excipients du vaccin, mais jamais liés à une réaction allergique dirigée contre les antigènes vaccinaux. On pourra ainsi citer l'exemple des patients présentant une allergie sévère à l'œuf (*ie* avec antécédent de réaction anaphylactique), qui sont de ce fait hautement à risque d'EI allergique grave pour les vaccins préparés à partir d'œufs de poule embryonnés, comme les vaccins contre la grippe, la fièvre jaune ou l'encéphalite à tique, qui sont de ce fait contre-indiqués chez ces sujets.

EI rares ou fantasmés

Il est en revanche certains EI sévères rapportés des vaccins qui restent rarissimes ou, souvent même, totalement fantasmés et infondés scientifiquement et épidémiologiquement. Nous présenterons ici un aperçu non exhaustif de ces EI, en justifiant pourquoi ils sont souvent faux ou pour le moins en partie erronés.

Vaccin ROR et autisme

L'exemple le plus criant de ce type d'EI inventés et largement repris par les ligues anti-vaccins est celui d'un lien entre le vaccin ROR et la survenue d'un trouble du spectre autistique. Ce lien épidémiologique avait été avancé par le Dr Wakefield, épidémiologiste anglais, dans un article devenu tristement célèbre et paru en 1998 dans *The Lancet*. Après sa publication, les données présentées n'ont en effet pu être reproduites par aucune autre équipe. Devant cette absence de reproductibilité et les questions récurrentes des experts internationaux quant à la validité des données publiées, une enquête a finalement été menée en Grande-Bretagne par un journaliste, qui a mis au jour un conflit d'intérêt majeur entre le Dr Wakefield et les laboratoires pharmaceutiques produisant le vaccin ROR, le Dr Wakefield ayant tenté de déposer un brevet pour son propre vaccin contre la rougeole et ayant reçu de l'argent d'un avocat peu scrupuleux qui avait intenté une action en justice à l'encontre desdits laboratoires. Cet article sera finalement retiré de la publication en 2010 sur décision éditoriale devant la fraude évidente, ce d'autant plus que les données brutes ayant permis la réalisation des analyses présentées n'ont finalement jamais pu être produites par les auteurs [9]. Depuis cet épisode, le *Center for Diseases Control* (CDC) a effectué plusieurs études rétrospectives et prospectives sur les populations d'enfants vaccinés, la plus importante regroupant plus de 1,3 million d'enfants, sans jamais mettre en évidence

de sur-risque d'autisme dans la population vaccinée [9], ce que vient de confirmer dernièrement une étude danoise portant sur une cohorte de 657461 enfants, qu'ils aient ou non des facteurs de risque d'autisme et quel que soit le délai post-vaccinal étudié [10].

Vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques

Un autre EI supposé des vaccins qui a la vie dure est la survenue de pathologies neurologiques dysimmunitaires, en particulier de sclérose en plaques (SEP) après vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB). Cet EI a en effet été évoqué dès le début de la mise en place de la vaccination par des associations de malades. Celles-ci faisaient valoir la survenue d'un grand nombre de cas de SEP après vaccination, y compris en publiant des articles pseudo-scientifiques dans des revues à comité de lecture visiblement peu regardant sur la méthodologie employée [11]. En France et en Angleterre, les premières campagnes de vaccination ont ciblé des populations de grands enfants et jeunes adultes dans les collèges et lycées. Or le pic d'incidence de la SEP concerne en particulier ces classes d'âge. De plus, la mise en place de la vaccination a coïncidé en France avec la généralisation du recours à l'IRM comme technique diagnostique des SEP, ce qui a contribué à augmenter artificiellement le nombre de nouveaux cas du simple fait d'un meilleur diagnostic. En 2004, une étude épidémiologique anglaise a également mis en évidence une augmentation significative de l'incidence de SEP chez les sujets vaccinés alors même qu'elle souffrait de nombreux biais de classification et d'échantillonnage et se fondait sur une cohorte de seulement 11 patients [12].

Depuis, plus d'une dizaine d'études internationales bien conduites n'ont pas réussi à mettre en évidence de lien de causalité entre SEP et vaccinations [13]. De plus, il n'existe pas de données fondamentales physiopathologiques reliant vaccination hépatite B et SEP.

Une dizaine d'études internationales bien conduites n'ont pas réussi à mettre en évidence de lien de causalité entre SEP et vaccinations

Vaccination antigrippale et pathologies neurologiques dysimmunitaires

En revanche, des données épidémiologiques et physiopathologiques ont pu être clairement établies pour le vaccin antigrippal concernant le syndrome de Guillain Barré (SGB) et la narcolepsie.

En réalité, l'association épidémiologique entre la grippe et le SGB a été établie de longue date dès l'épidémie de grippe espagnole de 1918, et son incidence après une infection grippale est estimée de 4 à 7 cas pour 100000 sujets grippés [14]. Ce risque est également présent après vaccination antigrippale, bien que cet EI reste rare, estimé à environ 1 cas pour 1 million de sujets vaccinés, alors que la fréquence attendue dans la population générale adulte est de 2,8 cas pour 100000 habitants en France. Au final, le risque relatif d'hospitalisation pour SGB est ainsi bien plus faible après vaccination qu'après avoir contracté la grippe (RR significatifs de 1,57 à 4,4 selon les études après vaccination contre 7,35 à 18,6 après grippe dans un délai de 4 à 8 semaines) [15]. Là encore l'évaluation du rapport B/R pour les patients à vacciner prend toute son importance, surtout chez des sujets fragiles chez lesquels une infection grippale pourrait entraîner des complications engageant le pronostic vital.

En ce qui concerne la narcolepsie, cet EI s'est révélé en 2010, après l'épidémie de grippe H1N1 et la campagne de vaccination à grande échelle qui en a résulté. De façon très intéressante, lors de la précédente pandémie de grippe espagnole H1N1 en 1918-1919, il avait également été observé des tableaux d'encéphalite léthargique chez les survivants, ce qui pourrait s'apparenter à des tableaux narcoleptiques [16].

En 2010, les premières alertes épidémiologiques ont été émises dans les pays nordiques, en particulier en Finlande, où il a été rapidement observé une élévation très significative du nombre de nouveaux diagnostics de narcolepsie chez les jeunes enfants, alors même que cette pathologie reste rare à cet âge. En pratique, le nombre de cas diagnostiqués à cet âge est passé de 0 à 1 cas par an avant 2010, à plus d'une vingtaine pour la seule année 2010. L'incidence de la narcolepsie parmi les enfants vaccinés en Finlande s'est révélée être 12,7 fois plus élevée que chez les enfants de même âge non vaccinés (95% CI 6·1–30·8), et uniquement pour les enfants ayant reçu le vaccin H1N1-AS03-P [17,18]. Il n'a en revanche pas été observé d'augmentation du risque pour les vaccins autres que le vaccin H1N1-AS03-P. Des résultats similaires ont été observés dans des pays utilisant le même vaccin, en Suède, au Danemark et en Irlande, avec un risque relatif de narcolepsie post-vaccinale de 6,6 à 13 dans la population pédiatrique vaccinée [19, 20]. En France, une étude menée de 2009 à 2011 confirmait un risque relatif significatif de 6,5 pour les sujets vaccinés de moins de 18 ans [21]. En revanche, et de façon intéressante, aucune augmentation d'incidence de la narcolepsie n'a été observée en Italie, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, de même qu'au Canada quand bien même le même vaccin avait été utilisé, suggérant l'implication de cofacteurs environnementaux et/ou génétiques dans la survenue de cet EI [8].

En effet, il est bien établi que la narcolepsie est associée de façon solide au groupe HLA DQB1*06:02, groupe HLA qui est plus répandu dans les pays nordiques. Sur le plan physiopathologique, la narcolepsie est secondaire à une perte de neurones spécifiques, situés

dans l'hypothalamus, et sécrétant de l'hypocrétine (ou orexine). De nombreuses études suggèrent que cette destruction secondaire de ces neurones à orexine serait d'origine auto-immune. Il a alors été suggéré que cette augmentation d'incidence de narcolepsie après vaccination antigrippale pourrait être liée à une induction d'auto-anticorps dirigés contre l'hypocrétine chez des sujets prédisposés de par leur groupe HLA. Et en effet, il a été clairement démontré que, d'une part, la plupart des enfants atteints après vaccination étaient majoritairement porteurs du HLA DQB1*06:02[18], et, d'autre part, que ces enfants présentaient des taux d'anticorps contre les antigènes vaccinaux du H1N1-AS03-P significativement plus élevés que les enfants vaccinés non porteurs de cet allèle HLA et non atteints de narcolepsie [22]. De plus, le vaccin H1N1-AS03-P est plus immunogène que les autres vaccins utilisés lors de la pandémie, en particulier il est plus efficace pour induire la production d'anticorps anti-hémagglutinine (une des protéines d'enveloppe du virus de la grippe) [23]. Certaines publications évoquent par ailleurs un possible mimétisme moléculaire entre un peptide de l'hémagglutinine virale et l'hypocrétine [24]. L'ensemble de ces données suggère donc un mécanisme physiopathologique de la narcolepsie post-vaccinale liée à l'induction d'une réponse humorale croisée entre les antigènes vaccinaux et des antigènes neuronaux impliqués dans cette pathologie auto-immune, chez des sujets plus susceptibles du fait d'un phénotype HLA prédisposant et dans le contexte d'un vaccin plus immunogène qui renforce ce risque comparativement à l'infection naturelle. Des études immunologiques plus poussées sont certes nécessaires pour confirmer ce mécanisme, mais l'imputabilité du vaccin est ici renforcée par un faisceau d'arguments épidémiologiques et physiopathologiques forts. Cet exemple illustre la nécessité d'une démarche scientifique rigoureuse pour déterminer la causalité du vaccin dans la survenue de l'EI, et l'importance des réseaux de surveillance épidémiologiques afin de détecter au plus tôt ces EI rares mais sévères.

Effet antileucémique des vaccins

Il existe également des effets bénéfiques des vaccins méconnus. Plusieurs études épidémiologiques ont ainsi mis en évidence une diminution de la prévalence des leucémies aiguës lymphoblastiques chez les enfants vaccinés contre l'*Haemophilus influenzae* [25-27]. L'hypothèse physiopathologique de ce surprenant effet des vaccins serait qu'en diminuant la fréquence des pathologies infectieuses, les vaccins pourraient limiter le développement d'hémopathies lymphoïdes malignes en diminuant les stimulations antigéniques pourvoyeuses d'instabilité génétique au sein des lymphocytes B. Mais d'autres études épidémiologiques plus récentes n'ont pas retrouvé d'effet protecteur [28]. Cependant, une très belle étude de l'équipe du Pr Greaves a permis de valider en partie ce modèle physiopathologique, en montrant que lors d'une stimulation antigénique, les lymphocytes pro-B murins et humains étaient particulièrement vulnérables aux lésions génomiques (translocations, délétions, insertions) car ils surexprimaient des endonucléases favorisant les cassures doubles brins de l'ADN. La répétition des stimulations antigéniques favorise ainsi l'émergence de clones leucémiques dans un modèle murin [29]. Chez l'homme la survenue d'infections récurrentes, particulièrement dans la petite enfance où elles sont plus fréquentes, pourrait ainsi être un facteur favorisant la survenue de leucémies aiguës de l'enfant. En limitant ces épisodes, les vaccins auraient un effet protecteur.

Conclusion

Ainsi, les effets secondaires rigoureusement et scientifiquement documentés restent exceptionnels. Le rapport bénéfice-risque est bien en faveur des vaccins, et ceux-ci ont montré leur efficacité pour réduire voire éradiquer la transmission de pathogènes associés à une morbi-mortalité majeure. L'émergence de nouveaux pathogènes, et la compréhension des mécanismes de résistance de certains agents infectieux, comme le VIH, rendent nécessaire le développement de nouveaux vaccins et de nouveaux adjuvants, mais également de nouveaux types de vaccins (vaccins ADN, pseudo-particules virales, vecteurs viraux…) qui pourraient permettre de nouveaux modes d'activation du système immunitaire.

Lien d'intérêts : les auteures déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article

Points à retenir

- Les vaccins sont constitués d'une préparation antigénique dérivée ou proche d'un agent infectieux déterminé, auquel est ajouté un adjuvant en cas d'immunogénicité intrinsèque insuffisante.
- Un adjuvant assure la persistance de l'antigène à proximité du site d'injection, ainsi que l'activation des cellules présentant l'antigène de manière à favoriser la reconnaissance immunitaire et la production d'interleukines.
- Les vaccins vivants atténués sont les plus immunogènes, mais sont réplicatifs, donc contre-indiqués chez les patients immunodéprimés.
- La présence d'un adjuvant est nécessaire pour induire une réponse immunitaire cellulaire mémoire pour les vaccins inactivés et surtout les vaccins sous-unitaires.
- Aucun lien de causalité n'a été mis en évidence entre les vaccins ROR et l'autisme ainsi qu'entre celui contre l'hépatite B et la sclérose en plaques.

Références

[1] Paul S., Lelièvre JD. Le mécanisme d'action des vaccins, le rôle des adjuvants. in Collège des enseignants d'immunologie. Immunologie fondamentale et immunopathologie. Paris, 2e édition, Elsevier Masson; 2018 : 255-62.
[2] Alleman MM, Chitale R, Burns CC, et al. Vaccine-Derived Poliovirus Outbreaks and Events - Three Provinces, Democratic Republic of the Congo, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(10):300-5.
[3] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Francaise contre les Myopathies (AFM). Lancet. 1998;352(9125):347-52.
[4] Authier FJ, Sauvat S, Christov C, et al. AlOH3-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. Neuromuscul Disord. 2006;16(5):347-52.
[5] Khan Z, Combadiere C, Authier FJ, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. BMC Med. 2013;11:99.
[6] Autran B, Beytout J, Floret D, et al. Aluminium et vaccins, rapport HAS, 11 juillet 2013. rapport HAS. 2013.
[7] Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, et al. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(6):933-4.
[8] Barker CI, Snape MD. Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. Lancet Infect Dis. 2014;14(3):227-38.
[9] Wessel L. Vaccine myths. Science. 2017;356(6336):368-72.
[10] Hviid A, Hansen JV, Frisch M, et al. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. Ann Intern Med. 2019.
[11] Le Houezec D. Evolution of multiple sclerosis in France since the beginning of hepatitis B vaccination. Immunol Res. 2014;60(2-3):219-25.
[12] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, et al. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. Neurology. 2004;63(5):838-42.
[13] AFSSAPS. Vaccins contre l'hépatite B : résumé des débats de la comission nationale de pharmacovigilance. 2004.
[14] Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, et al. Guillain-Barre syndrome after exposure to influenza virus. Lancet Infect Dis. 2010;10(9):643-51.
[15] Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1149-55.
[16] Montastruc JL, Durrieu G, Rascol O. Pandemrix degrees, (H1N1)v influenza and reported cases of narcolepsy. Vaccine. 2011;29(11):2010.
[17] Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. PLoS One. 2012;7(3):e33536.
[18] Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Ilveskoski I, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. PLoS One. 2012;7(3):e33723.
[19] Department, of, Health, Ireland. Investigation of an increase in the incidence of narcolepsy in children and adolescents in 2009 and 2010: final report of national narcolepsy study steering committee. http://wwwdohcie/publications/pdf/Final_Report_of_National_Narcolepsy_Study_Steering_Committeepdf?direct=1 2012.
[20] Medical, Products, Agency, Sweden. Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations —results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009–2010. http://wwwlakemedelsverketse/upload/nyheter/2011/Fallinventeringsrapport_pandermrix_110630pdf 2012.
[21] Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. Brain. 2013;136(Pt 8):2486-96.
[22] Vaarala O, Vuorela A, Partinen M, et al. Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: implications for pandemrix-associated narcolepsy risk. PLoS One. 2014;9(12):e114361.
[23] Waddington CS, Walker WT, Oeser C, et al. Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study. BMJ. 2010;340:c2649.
[24] De la Herran-Arita AK, Kornum BR, Mahlios J, et al. CD4+ T cell autoimmunity to hypocretin/orexin and cross-reactivity to a 2009 H1N1 influenza A epitope in narcolepsy. Sci Transl Med. 2013;5(216):216ra176.
[25] Auvinen A, Hakulinen T, Groves F. Haemophilus influenzae type B vaccination and risk of childhood leukaemia in a vaccine trial in Finland. Br J Cancer. 2000;83(7):956-8.
[26] Groves FD, Gridley G, Wacholder S, et al. Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the USA. Br J Cancer. 1999;81(1):175-8.
[27] Ma X, Does MB, Metayer C, et al. Vaccination history and risk of childhood leukaemia. Int J Epidemiol. 2005;34(5):1100-9.
[28] Soegaard SH, Rostgaard K, Schmiegelow K, et al. Childhood vaccinations and risk of acute lymphoblastic leukaemia in children. Int J Epidemiol. 2017;46(3):905-13.
[29] Swaminathan S, Klemm L, Park E, et al. Mechanisms of clonal evolution in childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Immunol. 2015;16(7):766-74.