

Faculté de Médecine d'Annaba

Département de Pharmacie

## Sérothérapie antivirale

**Sérothérapie** : immunothérapie passive qui consiste à administrer du sérum de convalescents ou d'immunoglobulines standards ou spécifiques permettant d'obtenir une défense immunitaire humorale temporaire

### Avantages :

- Protection rapide
- Relais possible par la vaccination
- Seule immunothérapie applicable en l'absence de vaccins

### Inconvénients :

- Immunité uniquement passive
- Immunité uniquement humorale et non cellulaire
- Protection de courte durée (dépend de la demi-vie des immunoglobulines)

### Applications en virologie :

#### Hépatite virale B :

**Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti-HBs :**

Utilisés après exposition au virus, notamment : en cas de contamination accidentelle (pique, blessure) par du sang contaminé ; chez tout nouveau-né de mère positive pour l'Ag HBs ; après transplantation hépatique chez un sujet porteur du virus.

#### Rage :

Administration d'immunoglobulines spécifiques antirabiques en association avec la vaccination si **risque d'exposition élevé au virus : catégorie III de la classification OMS** : Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau, Contamination des muqueuses par la salive (léchage).

#### Virus du zona :

Administration de ZIG (zoster immune globulin)

#### Fièvres hémorragiques (sérums de convalescents) :

**Fièvres hémorragiques d'Amérique latine** (notamment la fièvre hémorragique d'Argentine à virus Junin)

**Fièvre Ebola**

**Parvovirus B19** : contrôle de l'infection chronique

**Cytomegalovirus** : diminuer l'incidence de la primo-infection à CMV chez les greffés de moelle ou d'organes solides séronégatifs pour le CMV

**SARS-CoV-2 responsable de la pandémie du Covid-19** :

Administration de **sérum de convalescents** (contenant des anticorps anti -SARC-CoV-2) à des patients malades. Les résultats contradictoires , l'efficacité reste à démontrer.

## **Vaccination antivirale**

### **1. Définitions**

Un vaccin est une préparation antigénique, dérivée d'un agent pathogène spécifique (ou apparentée à celui-ci), capable d'induire, chez un sujet réceptif, une réponse immunitaire protectrice vis-à-vis de cet agent.

L'objectif de la vaccination est de permettre à l'individu de développer une protection active *spécifique* vis-à-vis d'un agent infectieux, en utilisant les ressources naturelles de l'immunité anti-infectieuse.

### **2. Bases immunologiques**

#### **2.1. Réponses cellulaire et humorale**

Les macrophages phagocytent l'antigène et le présentent aux cellules immuno-compétentes.

Ce sont les lymphocytes T qui sont le support de l'immunité à médiation cellulaire et de la mémoire immunologique et les lymphocytes B, qui se différencient en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines spécifiques, IgM, IgG, IgA, supports de l'immunité humorale.

#### **2.2. Réponses primaire et secondaire**

Le premier contact avec l'antigène est suivi d'une réponse primaire caractérisée par une ascension différée et lente des anticorps qui culmine entre la 2<sup>o</sup> et 4<sup>o</sup> semaine à un niveau faible, pour décroître ensuite rapidement.

Tout contact ultérieur, même très lointain, avec le même antigène induira une réponse secondaire, mettant en œuvre la mémoire immunologique thymodépendante, caractérisée par une ascension rapide (en quelques jours) importante et durable des anticorps protecteurs.

## Historique de la vaccination :

### **1. Antiquité :**

Déjà les anciens avaient noté que certaines maladies graves, interprétées comme intoxication par des miasmes ambiants, ne pouvaient se contracter à deux reprises. Ainsi par exemple, Thucydide constate à propos de la terrible épidémie de « peste » qui a ravagé Athènes en 430 avant Jésus Christ (J.-C.) (probablement une épidémie de rickettsiose) : « ceux qui en avaient réchappé n'avaient plus de craintes personnelles, car on n'était pas atteint une seconde fois de façon qui fut mortelle. Ils s'attachaient même plus ou moins à l'espoir frivole qu'à l'avenir non plus, une autre maladie ne pourrait davantage arriver à les terrasser »

### **2. La variole et les premières inoculations délibérées**

Dès le Ve siècle, la variole est mentionnée dans les textes médicaux chinois et il semble que l'inoculation était déjà pratiquée.

Toutefois c'est seulement au XIe siècle que l'on retrouve la description précise de la pratique de la variolisation en Chine, utilisant le pus ou les squames broyées d'un patient qui étaient alors placés dans les narines d'un sujet sain. Une autre pratique consistait à faire porter par un enfant sain, pendant plusieurs jours, les sous-vêtements d'un enfant infecté.

Dès le XVIe siècle, en Inde, la variolisation était une pratique régulière chez les brahmanes. Il en était de même pour différents groupes ethniques de l'Empire ottoman.

Bartholin signale la variolisation en Europe occidentale dès 1673.

**En 1720**, la variolisation fut introduite en **Angleterre** et pratiquée dans deux milieux sociaux diamétralement opposés : les aristocrates proches d'une avant-garde médicale et les couches défavorisées de la population, servant de cobayes à des expériences.

**En 1774**, un éleveur nommé Benjamin Jesty, ayant lui même contracté une vaccine transmise par son troupeau atteint de variole bovine, décida d'inoculer de la vaccine à sa femme et ses enfants afin de les protéger d'une épidémie de variole. L'immunité des deux enfants persista au moins 15 ans au bout desquels ils furent volontairement inoculés avec la variole.

**Le 14 mai 1796**, **Edward Jenner** inocule dans la peau d'un enfant de paysan de huit ans, James Philipps, du pus de vache souffrant de la variole bovine, et un mois plus tard vérifie que le sujet est immunisé en lui inoculant cette fois-ci du pus humain. Le travail de Jenner est sans aucun doute la première approche

scientifique de contrôle d'une maladie infectieuse au moyen d'une inoculation délibérée, et s'il s'est vraisemblablement inspiré des tentatives empiriques précédentes, il est le premier à avoir situé ses recherches dans une perspective clinique et épidémiologique.

### 3. Pasteur et le concept de l'atténuation

Pasteur a démontré l'origine des maladies infectieuses, mais a aussi prouvé qu'il était possible de se protéger contre elles par l'injection de germes atténués, provoquant une maladie bénigne inapparente et permettant de développer une immunité solide et durable.

À la fin des années **1870**, le travail de Louis Pasteur sur l'atténuation du **virus du choléra du poulet** fut le prochain pas décisif, avec l'utilisation non pas d'un organisme proche de celui provoquant la maladie, mais de cette même souche ayant perdu de sa virulence. Ainsi, il développa l'idée d'une vaccination nécessitant non pas le passage de l'agent infectieux directement de personne à personne, mais de façon artificielle, utilisant une méthode plus sûre et moins susceptible de transmettre d'autres maladies.

Peu de temps après la mise au point du vaccin contre le choléra des volailles, Pasteur développa un vaccin contre le charbon des moutons dont il fit la démonstration de l'efficacité en inoculant le charbon à un groupe de 24 moutons, une chèvre et six vaches vaccinés ainsi qu'à un groupe d'animaux témoins, non vaccinés de 24 moutons, une chèvre et quatre vaches. Les 24 moutons et la chèvre non vaccinés, et uniquement eux, succombèrent à la suite de l'inoculation, les animaux vaccinés ne développant pas la maladie. Les vaches des deux groupes survécurent, bien que les non vaccinées aient contracté le charbon. Leur taille leur a sans doute sauvé la vie...

### 4. La rage

L'étape fondamentale de la vaccination humaine fut franchie quand, **le 4 juillet 1885**, Pasteur appliqua pour la première fois, au petit **Joseph Meister**, le **premier traitement antirabique en postexposition** : l'enfant avait été sévèrement mordu par un chien et, à la demande de la mère, Pasteur lui fit injecter par le Dr Grancher un vaccin cultivé sur moelle de lapin, ayant déjà prouvé son efficacité chez le chien. Les inoculations sont poursuivies pendant dix jours, avec succès.

Le second vacciné, Jean Baptiste Jupille, berger de 14 ans, sera sauvé par un traitement entrepris le 20 octobre 1885.

### Dates de développement des différents vaccins

1796 Variole  
1885 Rage  
1896 Typhoïde, choléra  
1923 Anatoxine diphtérique  
1926 Anatoxine tétanique  
1927 BCG  
1936 Fièvre jaune  
1945 Grippe  
1955 Poliomyélite  
1963 Rougeole  
1967 Oreillons  
1969 Rubéole  
1980 *Haemophilus influenzae* b conjugué  
1981 Hépatite B  
1992 Encéphalite japonaise  
1995 Varicelle, hépatite A  
1998 Rotavirus

2006-2007 Papillomavirus

### **Critères à remplir pour un vaccin**

- Induire une mémoire immunitaire sans l'apparition de symptômes observés lors de l'infection par le virus sauvage
- Induire dans concentrations significatives en anticorps spécifiques
- Induire une réponse immunitaire efficace chez une grande variété de sujets notamment les sujets âgés et immunodéprimés
- La protection obtenue doit être prolongée avec parfois la nécessité de rappels
- La réponse immunitaire induite par la vaccination doit se développer aux sites potentiels de réplication virale chez le sujet vacciné
- Un vaccin doit être bien toléré et n'avoir que des effets secondaires minimes
- Un vaccins inactivé doit être exempt de virus infectieux ou d'acides nucléiques viraux.
- Un vaccin vivant atténué ne doit pas perdre son atténuation par mutation réverse
- Un vaccin doit être stable, facile à administrer et peu couteux

### **Calendrier vaccinal national**

Naissance: BCG, HVB, VPO

02 mois : VPO, DTC-Hib-HVB, Pneumocoque

03 mois : VPI

04 mois : VPO, DTC-Hib-HVB, Pneumocoque  
11 mois : ROR  
12 mois : VPO, DTC-Hib-HVB, Pneumocoque  
18 mois : ROR  
06 ans : VPO, DTC  
11-13 ans : VPO, dT Adulte  
16-18 ans: dT Adulte  
Tous les 10 ans à partir de 18 ans : dT Adulte

## Vaccins viraux

### 1. Vaccins non réplicatifs :

- soit d'un vaccin dont l'infectivité a été détruite par un agent chimique : formol, beta-propiolactone, chaleur
- soit de sous-unités virales constituées de protéines capables d'induire une réponse immunitaire protectrice : protéines purifiées ou produites par biotechnologie

Les injections se font par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde dans le deltoïde chez l'enfant et l'adulte ou antéro-latérale de la cuisse chez le nourrisson.

### Vaccin anti-grippal:

Vaccin trivalent à virus entier ou à antigènes de surface préparé à partir de 02 souches de type A (H1N1 et H3N2) et d'une souche de type B sélectionnées chaque année en fonction des épidémies attendues (reformulation annuelle du vaccin en fonction des choix transmis par l'OMS).

Les virus sont cultivés sur œufs embryonnés, purifiés et fragmentés par les détergents afin d'améliorer le pouvoir immunogène. Certains virus ne contiennent que les antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase).

La stratégie vaccinale consiste à vacciner les personnes à risque : personnes âgées de plus de 65 ans, personnes atteintes de maladies cardiaques et respiratoires chroniques, d'insuffisance rénale, de diabète, d'immunodépression, les familles et contacts des sujets à risque ainsi que le personnel de certaines administrations ou entreprises notamment le personnel de santé.

### Vaccin anti-poliomyélitique injectable Salk :

Il comprend les 03 sérotypes de poliovirus 1,2 et 3 produits par culture sur cellules Vero et inactivées par le formol. Ce vaccin prévient les formes graves de

la maladie mais ne prévient pas complètement l'infection ni donc la circulation des souches.

### **Vaccin antirabique :**

Les vaccins de première génération étaient préparés à partir de tissu nerveux de souriceaux.

Les vaccins de 2<sup>e</sup> génération sont préparés à partir de cultures cellulaires (cellules de neuroblastomes murins) et permettent aussi bien une utilisation thérapeutique que prophylactique.

**Vaccination post-exposition :** Il existe 02 protocole de vaccinations : l'un en cinq injections (J0, J3, J7, J14, J28), l'autre simplifié en quatre injections (deux en J0 en deux points différents, puis J7 et J21).

Les injections sont faites par voie intramusculaires profondes dans le deltoïde.

**Vaccination préventive :** Même vaccin en trois injections par voie intramusculaires à J0, J7 et J21 ou J28, rappel un an plus tard et tous les cinq ans.

Cette vaccination est réservée aux professions exposées : personnel des services vétérinaires, des fourrières, des abattoirs, personnels de laboratoires manipulant du matériel contaminé, gardes-forestiers, gardes-chasses, médecins exposés (réanimateurs, neuro-anatomopathologistes) ainsi que les spéléologues.

Pour la vaccination des animaux, 02 types de vaccins sont disponibles : un vaccin inactivé injectable pour les animaux domestiques et un vaccin vivant incorporé dans une ampoule de verre largués dans des appâts pour la vaccination des animaux sauvages

**Vaccin contre l'encéphalite japonaise : vaccin inactivé**

**Vaccin contre l'encéphalite européenne transmise par les tiques : vaccin inactivé**

## **2. Vaccins recombinants :**

**Vaccin contre l'hépatite virale B :**

Les vaccins utilisés actuellement contre l'hépatite B sont des vaccins sous-unitaires (protéine S ou préS-S) obtenus par génie génétique en utilisant la levure (*Saccharomyces cerevisiae*) ou les cellules de mammifères.

### **3. Vaccins vivants atténués**

#### **Vaccin contre les virus des oreillons :**

Vaccin vivant atténué préparé à partir de 02 souches vaccinales : la souche Urabe remplacée par la souche Jeryl Lynn utilisée en association aux vaccins rougeole et rubéole (ROR : rougeole-oreillons-rubéole)

#### **Vaccin contre la rougeole :**

Vaccin vivant atténué produit à partir de la souche Schwarz (vaccins monovalent et bivalent rougeole-rubéole) ou de la souche Edmonston 749D (vaccin trivalent ROR)

#### **Vaccin contre la rubéole**

La souche la plus utilisée actuellement pour la préparation du vaccin est la souche RA27/3 atténuée par multiples passages en cellules diploïdes humaines et incorporée dans le vaccin trivalent ROR

#### **Vaccin anti-poliomyélitique oral "le Sabin" :**

Avantages : efficacité remarquable, immunité générale et locale intestinale, facilité d'administration (campagne de masse).

Inconvénients : risque de contagion pour l'entourage, contre-indications (femme enceinte, immunodéprimé et son entourage), fragilité (conservation au froid), risque de réversion vers la caractère sauvage (risque de poliomyélite post-vaccinale)

#### **Vaccin contre la varicelle :**

Les différents vaccins disponibles contre la varicelle, que ce soit **sous forme monovalente ou combinée avec d'autres antigènes vaccinaux(ROR)**, sont des vaccins vivants atténués fabriqués à partir de la **souche OKA** préparée au Japon. Le taux de séroconversion post-vaccinal est estimé supérieur à 95 % chez l'enfant jusqu'à 13 ans après une seule dose et chez l'adolescent et l'adulte après deux doses.

Le HCSP (Haut conseil de santé publique) en France a recommandé en 2007 la vaccination contre la varicelle avec un schéma



à deux doses des adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, avec ou sans contrôle sérologique préalable. Il a également recommandé la vaccination contre la varicelle des femmes en âge de procréer, sous contraception efficace et notamment celles qui ont un projet de grossesse (sans antécédent clinique de varicelle), dans la même perspective d'éviter les varicelles sévères de l'adulte qui n'a pas fait la varicelle dans l'enfance. Enfin, le HCSP a recommandé que soit proposée la vaccination aux femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse.

### Vaccin contre les Rotavirus

Deux vaccins oraux à virus vivant atténué contre les gastroentérites causées par le rotavirus sont disponibles : **Rotarix** (GlaxoSmithKline) et **RotaTeq** (Merck).

**Le vaccin Rotarix** est un vaccin monovalent, fabriqué à partir de rotavirus humain de souche 89-12 appartenant au sérotype G1 et au génotype-P[8], cultivé sur des cellules Vero.

**Le vaccin RotaTeq** est un vaccin pentavalent et renferme 5 souches réassorties, cultivées sur des cellules Vero, des rotavirus humain et bovin. Quatre souches contiennent les sérotypes G1, G2, G3 et G4 du rotavirus humain réassorti au type P7[5] du rotavirus bovin, et 1 souche contient le type P1A[8] du rotavirus humain réassorti au sérotype G6 du rotavirus bovin.

### Vaccin contre la fièvre jaune

Vaccin préparé à partir de la souche 17D produit sur embryons de poulet. La vaccination est recommandée pour toute personne se rendant en zone d'endémie en Afrique et en Amérique : une injection protège plus de 10 ans

## Nouvelles stratégies vaccinales

### 1. Vaccins à ADN

La vaccination génétique ou vaccination par ADN nu consiste à introduire directement par injection intramusculaire ou intradermique le gène codant l'antigène vaccinal clone dans un plasmide d'ADN bactérien.

Les avantages de l'utilisation de l'ADN sont nombreux :

Les vecteurs sont **faciles à construire et à produire** en grandes quantités.

Ils sont très stables y compris à température ambiante ; en conséquence, le stockage, le transport et la distribution sont plus pratiques et moins contraignants.

Il est également possible de **construire des vecteurs multiples** qui comprennent différents gènes codant de multiples antigènes et pouvant ainsi élargir la valence vaccinale.

Plus important, l'**antigène** produit à partir du vaccin à ADN est exprimé dans les cellules transfectées et sera donc **directement présente par les molécules du CMH de classe I**. Dans le cas où la cellule transmette est une cellule présentatrice d'antigènes (CPA), elle aura la capacité de déclencher une réponse CTL après migration vers les ganglions lymphoïdes ou elle présentera l'antigène associé aux molécules CMH classe I aux lymphocytes T CD8+. L'expression de l'antigène par d'autres types cellulaires (mycètes ou kératinocytes) semble contribuer également au déclenchement des réponses immunitaires.

## **2. Vecteurs vivants recombinants**

Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou viraux vivants non-réplicatifs.

Un vecteur viral est un virus dans lequel des **gènes essentiels à la réplication virale** ont été éventuellement **supprimés** (le virus est alors déficient pour la réplication) et **remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt**.

De nombreux virus ont été modifiés génétiquement afin de pouvoir les utiliser comme vecteurs de vaccination. Parmi ceux-ci, **les adénovirus, les virus Adenovot-associés (AAV), les rétrovirus, le virus de la vaccine ainsi que les différents virus de la famille des Poxviridae** sont principalement utilisés.

Chaque système de transfert de gènes possède ses avantages et ses limites, portant notamment sur la taille des inserts véhiculés, le tropisme cellulaire du vecteur et son immunogénicité. C'est l'efficacité d'infection des cellules et donc le **fort taux d'expression des antigènes**, qui font de ces vecteurs des candidats vaccins de choix. Un autre avantage considérable de ces vecteurs est que leur **administration imite l'infection naturelle**, favorable à l'induction d'une réponse immunitaire forte et durable.

Leur efficacité est soulignée par leur **capacité à induire une réponse cellulaire et/ou humorale après une seule injection**.

Contrairement, leur inconvénient majeur, en plus de celui lié à la pathogénicité potentielle du virus utilisé suite à une éventuelle recombinaison avec un virus sauvage, réside dans l'immunogénicité de ces vecteurs.

### 3. Pseudo-particules virales ou "VLP"

Les VLP (« virus-like particle » 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.

A ce jour, des vaccins de type VLP sont déjà commercialisés pour **les infections à hépatite B et à papillomavirus humains (HPV)** responsables du cancer du col de l'utérus.

Les gènes codant les protéines structurales sont clonés puis exprimés dans des systèmes d'expression procaryote ou eucaryote. Les VLP dérivées de virus non-enveloppés sont généralement formées des seules protéines de capsid ayant la particularité de s'auto-assembler après expression *in vitro* - telles les **protéines L1 de HPV-6, -11, -16, -18** produites sur levure (*Saccharomyces cerevisiae*) et incluses dans le vaccin **Gardasil**.

La production des pseudo-particules dérivées de virus enveloppés résulte quant à elle de l'assemblage des protéines de capsid et des glycoprotéines d'enveloppe dans un système d'expression cellulaire (de mammifère ou d'insecte).

### 4. Vaccins cellulaires

Plus spécifiquement destinées aux immunothérapies antitumorales, 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. La difficulté d'accès et de purification de ces cellules tumorales ainsi que la découverte d'antigènes communs à un même type de tumeur ont conduit à utiliser en thérapeutique des lignées cellulaires tumorales allogéniques (non-spécifiques) préférentiellement à des cellules spécifiques du patient.

### 5. Nouvelles voies d'administration

Jusqu'à ce jour, les vaccins étaient surtout inoculés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. L'avantage de ces voies tient à un contrôle de la dose injectée,

et a un dépôt de l'antigène, qui, en présence d'adjuvant, sera libéré progressivement et stimulera le système immunitaire durablement.

Cependant, ces vaccins injectables traditionnels engendrent une bonne immunité systémique mais n'induisent pas ou peu d'immunité au niveau des muqueuses, qui représentent le premier site d'entrée des pathogènes dans l'organisme (via les systèmes respiratoire, intestinal et génital). Il est donc important de développer de nouveaux vaccins d'utilisation simple et capables de conférer une protection étendue, muqueuse et systémique.

Parmi les voies d'administrations, **l'injection épidermique, intradermique, transcutanée, intranasale, orale et rectale** sont aujourd'hui à l'étude . En plus d'augmenter l'efficacité des mécanismes protecteurs, la vaccination par voie muqueuse devrait également faciliter l'accessibilité aux vaccins en simplifiant leur administration.