

---

# 15

## En complément de la vaccination

### Immunoadjuvants

Actuellement, aucun adjuvant n'est utilisé avec les vaccins grippaux, qu'ils soient bruts ou partiellement purifiés. Le seul adjuvant autorisé en clinique est l'alum (hydroxyde ou sels d'alumine). Chez la souris, l'alum est capable d'augmenter la réponse humorale vis-à-vis des hémagglutinines, mais chez l'homme son efficacité dans la vaccination grippale n'a jamais été démontrée clairement. Il a donc été choisi de ne pas l'adjoindre aux vaccins grippaux car l'alum, bien qu'ayant fait largement ses preuves sur le plan de l'innocuité, présente néanmoins quelques inconvénients : réactions locales au point d'injection, augmentation préférentielle des immunoglobines de classe IgE qu'elles soient spécifiques (risque de choc anaphylactique chez des individus revaccinés chaque année) ou non spécifiques (risques d'augmenter le taux des réagines chez des individus à tendance allergique).

### Questions

- Y aurait-il un intérêt à associer un adjuvant aux vaccins actuels pour augmenter leur efficacité dans le cadre actuel de la pratique de la vaccination grippale ?
- L'utilisation d'un adjuvant permettrait-elle de modifier favorablement les modalités de cette vaccination ?

### Bénéfices potentiels de l'utilisation d'un adjuvant

Sur le plan quantitatif, il faudrait prolonger la durée de la réponse immunitaire, car on sait que si l'épidémie de grippe intervient tard dans la saison, certaines personnes ont déjà perdu leur immunité protectrice.

Sur le plan qualitatif, plusieurs améliorations seraient souhaitables :

- augmenter le nombre et/ou l'activité des cellules T-CD4 (auxiliaire) ;
- infléchir la réponse vers le compartiment muco-sal, en particulier en favorisant la synthèse d'anticorps de classe IgA ;

- obtenir une réponse à médiation cellulaire (de type cytotoxique).

### **Adjuvants en cours d'évaluation**

Il est possible d'augmenter l'efficacité d'un vaccin en améliorant sa présentation aux cellules immunocompétentes. Les liposomes (Ben Ahmeida et coll., 1993), différentes microcapsules (Walker, 1994), ont été préconisés. Ces méthodes n'ont pas encore fait leurs preuves chez l'homme et sont peu adaptées au problème de la grippe car elles alourdissent considérablement la préparation du vaccin à partir de l'obtention de la souche de l'année.

Les immunoadjuvants proprement dits sont des produits ou des associations de produits qui sont capables d'agir sur les cellules du système immunitaire et d'augmenter la production et l'activité des cytokines contrôlant les différents compartiments de la réponse immunitaire spécifique.

Actuellement, plusieurs immunoadjuvants sont candidats à l'utilisation dans des vaccins humains et sont ou vont entrer en essais cliniques (Audibert et coll., 1993). En ce qui concerne le vaccin grippal, les immunoadjuvants susceptibles d'avoir un avenir sont les suivants :

- Les dérivés de la saponine, et plus particulièrement le QS21 qui, dans des modèles expérimentaux, a été capable d'augmenter non seulement les anticorps et la production de T-CD4 spécifiques, mais aussi d'activer des T-CD8 spécifiques (Wu et coll., 1992 - Soltysik et coll., 1993).
- Les dérivés purifiés de la saponine sont également utilisés dans la fabrication des ISCOMS (Immunostimulating complexes) qui allient l'activité adjuvante des extraits de saponine et une présentation particulière. Les ISCOMS sont très efficaces mais présentent des difficultés de production à grande échelle (Ben Ahmeida et coll., 1993 - Mowat et coll., 1993).
- Les analogues et dérivés de la famille des muramylpeptides, qui peuvent être utilisés dans différents véhicules. Il existe un très grand nombre de molécules différentes dans cette famille présentant des profils d'activité distincts. Il semble possible de choisir des molécules qui augmentent préférentiellement les anticorps de classe IgA et/ou l'immunité à médiation cellulaire (Warren et coll., 1986).
- Les cytokines ont été également testées et pouvaient permettre d'augmenter la réponse au vaccin. Il est à prévoir que l'utilisation de cytokines dans des vaccins destinés à de très larges populations pose un problème économique, même si leur efficacité était prouvée (Cao et coll., 1992).
- Il est aussi proposé de coupler les antigènes à des anticorps monoclonaux capables de diriger le vaccin vers les antigènes d'histocompatibilité, augmentant ainsi la capacité des cellules présentatrices de l'antigène. Ces méthodes sont très séduisantes mais l'introduction d'une étape de couplage chimique dans la préparation du vaccin les rendent très peu adaptées au cas particulier de la grippe.

### **Difficultés à surmonter pour choisir et introduire un immunoadjuvant**

- Les modèles animaux ne sont pas bien adaptés au problème de la grippe. Il y a toujours une difficulté à extrapoler de la souris à l'homme, mais ici s'ajoute le fait que chez les souris, on utilise des animaux naïfs, ce qui n'est jamais le cas de l'homme en matière de vaccin grippal.
- L'efficacité du vaccin est très difficile à démontrer en essais cliniques, et prouver qu'un adjuvant augmente cette efficacité représenterait un coût en nombre de patients et en temps difficile à envisager.

### **Conclusion**

Il serait extrêmement intéressant de mettre au point des vaccins adjuvés contre la grippe. De plus, la disponibilité d'un immunoadjuvant permettrait d'envisager la mise au point de nouveaux vaccins de type sous-unités, mieux purifiés mais donc moins immunogènes. Pour choisir un adjuvant, il serait important de définir des critères d'efficacité possibles à mettre en évidence. Ces critères ne pourraient être que des marqueurs de substitution. Un adjuvant devrait être retenu dans l'hypothèse où nous pourrions démontrer qu'il a favorisé, sur un nombre suffisant d'individus, la production d'une réponse sécrétoire et/ou l'induction d'immunité à médiation cellulaire.

Il est possible d'envisager alors soit des vaccins améliorés, destinés à l'ensemble de la population, soit des vaccins « à la carte », destinés à des sous-populations définies, comme, par exemple, les sujets devant subir un traitement immunodépresseur ou en état d'immunodépression.

### **Immunostimulation**

Une autre approche permettant d'augmenter la réponse immunitaire à la vaccination serait d'inclure un traitement avec un immunostimulant, par exemple :

- le RU 1740, une glycoprotéine de *Klebsiella pneumoniae* administrée oralement pendant 14 jours (Profeta et coll., 1987),
- la sous-unité thymosine alpha-1 administrée oralement deux fois par semaine, durant 4 semaines (Gravenstein et coll., 1989),
- l'imuthiol (sodium diethylthiocarbamate) administré oralement le jour de la vaccination (Lesourd et coll., 1988).

Parmi ces trois produits, l'imuthiol paraît être celui qui augmente le plus le titre des anticorps, par comparaison avec les témoins, tout aussi bien à court qu'à long terme (23 jours).

## Chimiothérapie antivirale

Plusieurs classes d'antiviraux ont été recherchées pour bloquer les différents stades du cycle viral. Des oligodésoxynucléotides (phosphodiester et phosphorothioate) ont été testés pour leur capacité à bloquer la réplication (Leiter et coll., 1990). La détermination de la structure cristalline de l'hémagglutinine et de la sialidase a donné lieu à la conception assistée par ordinateur de nouveaux modèles d'inhibiteurs. La sialidase joue un rôle important dans la pathogénicité du virus Influenza en favorisant l'élution des virions, nouvellement synthétisés à partir des cellules infectées, et leur déplacement à travers le mucus dans le tractus respiratoire. L'inhibition de cette enzyme peut donc conduire à une réduction de la progression de l'infection. Récemment, deux inhibiteurs ont été synthétisés qui inhibent le virus en culture cellulaire et dans les modèles animaux (Von Itzstein et coll., 1993).

Parmi les antiviraux actuellement disponibles et actifs contre le virus grippal, deux molécules sont à retenir : l'amantadine et la rimantadine. De nombreux travaux ont recherché le mécanisme d'action de ces molécules à la lumière des connaissances acquises sur le rôle des protéines M2 (Sugrue et coll., 1990 - Pinto et coll., 1992 - Bron, et coll. 1993). Ces molécules sont actives sur le virus A et non sur le virus B. Elles agissent comme antagoniste de la protéine M2 qui est un canal ionique nécessaire à l'acidification de la particule virale avant sa pénétration intracellulaire. Ce processus permet le désassemblage des constituants viraux dans la cellule hôte. L'absence de protéine M2 sur le virus B explique la non-activité de ces molécules sur ce virus. Ces deux molécules ont été reconnues comme actives *in vitro* et *in vivo* sur le virus grippal A.

Ces deux molécules ont des propriétés tout à fait superposables, la rimantadine ayant une toxicité moindre (Bricaire et coll., 1990). Ces deux produits ont une bonne biodisponibilité après administration par voie orale. Pour l'amantadine, une élimination essentiellement rénale implique certaines précautions posologiques chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé. Pour la rimantadine, il y a une forte métabolisation hépatique et élimination rénale des métabolites.

Leur utilisation pose plusieurs questions. À titre préventif, le problème est de savoir quand débiter le traitement après les premiers signes d'alerte épidémique, qui protéger de cette façon, pendant combien de temps, à quelle dose ? Les effets secondaires, plus marqués pour l'amantadine que la rimantadine, sont essentiellement des symptômes neurologiques de gravité plus ou moins modérée (hallucinations, chutes, ataxie, psychoses, crises épileptiques). Il faut donc évaluer les risques potentiels d'un traitement et suivre l'évolution clinique du malade. Le *Center for Disease Control* a défini les indications contenues dans le tableau 15-I.

Le coût de cette prophylaxie paraît acceptable à condition que l'on puisse en définir les modalités optimales, notamment dans un cadre pandémique.

Le problème majeur, posé par cette prévention, est la possibilité de laisser émerger des souches résistantes, qui ne semblent pas être responsables de manifestations plus sévères de la maladie, mais qui peuvent être transmises et dont l'évolution dans la nature reste encore imprécise.

### Tableau 15-I - Indications pour l'amantadine

*Pour contrôler une épidémie dans les communautés à risque*

Pour tous les résidents de l'institution, vaccinés ou non, et le personnel soignant non vacciné durant toute la période d'épidémie à Influenza A

*Prophylaxie*

Les individus à haut risque, vaccinés après le début d'une épidémie à Influenza A, durant deux semaines, afin de permettre le développement des anticorps, le personnel soignant non vacciné, les personnes immunodéficientes, les personnes chez qui la vaccination est contre-indiquée

*Thérapeutique*

Peut réduire la sévérité et la durée de l'état grippal, si elle est instaurée dans les 48 premières heures chez les adultes en bonne santé

SOURCE : *Méd. Hyg.* p.2510, 27/10/1993

Il est actuellement encore difficile de répondre aux questions posées. Différents régimes ont été utilisés dans des collectivités d'enfants ou parmi les professionnels de santé : quatorze jours de prophylaxie débutée neuf jours après le premier cas ; dans d'autres études, le médicament a été donné pendant 10 jours et dans une troisième série pendant six semaines. La dose préconisée est de 200 mg/j chez l'adulte et de 100 mg chez les personnes âgées ou l'insuffisant rénal. Il semble que la combinaison de cette prophylaxie avec la vaccination puisse renforcer la qualité de la prévention jugée sur la sévérité des manifestations cliniques et le nombre d'hospitalisations.

Il faut toutefois mentionner qu'il n'y a eu aucune étude combinée sur la prophylaxie qui a été menée jusqu'à maintenant dans des collectivités fermées de taille réduite. Les conditions d'utilisation de cette prophylaxie, éventuellement combinée à la vaccination, doivent être précisées avec une particulière attention portée à la sélection de variants résistants et à leur dissémination naturelle.

A titre curatif, ces deux molécules sont capables d'altérer l'évolution de la maladie à condition d'être données dans les 48 heures qui suivent l'apparition des premiers symptômes. Toutefois, cette pratique doit être limitée à certains patients à risque.

## Vaccination antipneumococcique

Les infections pneumococciques sont aussi un important problème de santé publique. Elles occupent la première place dans la mortalité d'origine infectieuse. Le pneumocoque infecte principalement les enfants en bas âge et les personnes de plus de 65 ans. En France, 120 000 cas de pneumonies apparaissent chaque année dont 12 500 ont une issue fatale. Aux États-Unis, la mortalité est estimée à 40 000 décès/an qui touchent 85 % la population âgée. L'antibiothérapie actuelle n'assure pas la guérison de toutes les formes graves. De plus, certaines souches de pneumocoques se sont révélées depuis quelques années résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. Cette situation, particulièrement inquiétante, augmente l'intérêt pour la vaccination. Depuis 1985, le vaccin est constitué d'un mélange hautement purifié de polysaccharides capsulaires des 23 types pneumocoques prédominants, couvrant ainsi 90 % des souches actuellement isolées d'infections systémiques. Les indications au vaccin précisées par le *Center for Disease Control* sont énoncées dans le tableau 15-II.

Des études récentes, effectuées chez des sujets à risque, et en particulier chez les personnes âgées, ont montré un taux de protection de 60 et 80 % (Fedson, 1992 - Shapiro et coll., 1991 - Sims et coll., 1988). Actuellement, le taux de vaccination de la population à risque reste faible. Elle représente moins de 20 % aux États-Unis. La durée de la protection du vaccin pneumococcique est d'environ 5 ans. L'administration simultanée du vaccin pneumococcique et du vaccin antigrippal est possible et n'aggrave pas les effets secondaires. Les injections doivent être effectuées en deux sites distincts.

### Tableau 15-II - Indications pour la vaccination contre le pneumocoque

---

Les adultes âgés de plus de 65 ans

Les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans, avec une affection chronique du cœur et des poumons, diabète, alcoolisme, cirrhose, asplénisme (y compris drépanocytose), ou syndromes néphrotiques

Les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans, qui sont immunocompromis, comme par exemple, par une maladie Hodgkin, un lymphome, un myélome multiple, une insuffisance rénale chronique, une transplantation d'organes, ou par une infection HIV symptomatique ou non

---

SOURCE : *Méd. Hyg.* p.2513, 27/10/1993

La promotion de ces deux vaccins apparaît souhaitable pour les populations à risque. Elle nécessite :

- d'informer et motiver le personnel soignant hospitalier et en milieu ambulatoire de l'utilité de ces deux vaccins,

- de convaincre les médecins des services hospitaliers qu'ils peuvent jouer un rôle déterminant dans cette pratique,
- d'organiser des campagnes de vaccination adaptées aux populations concernées.

Enfin, une mesure facile à mettre en œuvre paraît particulièrement souhaitable pour cette population (groupes à risque et personnes âgées) : proposer à ces personnes un carnet de vaccination afin de mieux gérer leurs vaccinations.

## BIBLIOGRAPHIE

- AUDIBERT F, LISE LD. Adjuvants : current status, clinical perspectives and future prospects. *TIPS*. 1993. **14**. 174-178.
- BEN AHMEIDA ETS, JENNINGS R, TAN L, GREGORIADIS G, POTTER CW. The subclass IgG responses of mice to influenza surface proteins formulated into liposomes. *Antiviral Research*. 1993. **21**. 217-231.
- BEN AHMEIDA ETS, GREGORIADIS G, POTTER CW, JENNINGS. Immunopotential of local and systemic humoral immune response by ISCOMs, liposomes and FCA : role in protection against Influenza A in mice. *Vaccine*. 1993. **13**. 1302-1309.
- BRICAIRE F, HANNOUN C, BOISSEL JP. Prévention de la grippe A. Efficacité et tolérance du chlorhydrate de rimantadine. *Presse Med*. 1990. **19**. 69-72.
- BRON R, KANDAL AP, KLENK HD, WILSCHUT J. Role of the M2 protein in Influenza virus membrane fusion : effects of amantadine and monensin on fusion kinetics. *Virology*. 1993. **195**. 808-811.
- CAO M, SASAKI O, YAMADA A, IMANISHI J. Enhancement of the protective effect of inactivated influenza virus vaccine by cytokines. *Vaccine*. 1992. **10**. 238-242.
- FEDSON DS. Clinical practice and public policy for influenza and pneumococcal vaccination of the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1992. **8**. 183-189.
- GAUTHEY L, KARSEGARD J, MARTIN R, MICHEL JP. Pourquoi promouvoir les vaccinations antigrippale et antipneumococcique ? *Méd Hyg*. 1993. **51**. 2509-2514.
- GRAVENSTEIN S, DUTHIE EH, MILLER BA, ROECKER E, DRINKA P, PRATHIPATI K, ERSHLER WB. Augmentation of influenza antibody response in elderly men by thymosin alpha one. A double-blind placebo-controlled clinical study. *J Am Geriatr Soc*. 1989. **37**. 1-8.
- LEITER JM, AGRAWAL S, PALESE P, ZAMECNIK PC. Inhibition of Influenza virus replication by phosphorothioate oligodeoxynucleotides. *Proc.Natl Acad Sci (USA)*. 1990. **87**. 3430-3434.
- LESOURD BM, VINCENT-FALQUET JC, DESLANDES D, MUSSET M, MOULIAS R. Influenza vaccination in the elderly : improved antibody response with Imuthiol (Na diathylthiocarbamate). *Int J Immunopharmac*. 1988. **10**. 135-143.
- MOWATAM, MALOY KJ, DONACHIE AM. Immune-stimulating complexes as adjuvants for inducing local systemic immunity after oral immunization with protein antigens. *Immunology*. 1993. **80**. 527-534.

- PINTO LH, HOLSINGER LJ, LAMB RA. Influenza virus M2 Protein has ion channel activity. *Cell*. 1992. **69**. 517-528.
- PROFETA ML, GUIDI G, MERONI PL, PALMIERI R, PALLADINO G, CANTONE V, ZANUSSI C. Influenza vaccination with adjuvant RU41740 in the elderly letter. *Lancet*. 1987. **1**. 973.
- SHAPIRO ED, BERG AT, AUSTRIAN R, SCHROEDER D, PARCELLS V, MARGOLIS A, ADAIR RK, CLEMENS JD. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991. **325**. 1453-1460.
- SIMS RV, STEINMANN WC, MCCONVILLE JH, KING LR, ZWICK WC, SCHWARTZ JS. The clinical effectiveness of pneumococcal pneumonia : an update. *Ann Intern Med*. 1988. **108**. 653-657.
- SOLTYSIK, BEDORE DA, KENSIL CR. Adjuvant activity of QS-21 isomers. *Annal NY Acad Sc*. 1993. **690**. 392-395.
- SUGRUE RJ, BAHADUR G, ZAMBON MC, HALLSMITH M, DOUGLAS AR, HAY AJ. Specific structural alteration of the influenza haemagglutinin by amantadine. *EMBO J*. 1990. **9**. 3469-3476.
- VON ITZSTEIN M, WU WY, KOK GB, PEGG MS, DYASON JC, JIN B, PHAN TV, SMYTHE ML, WHITE HF, OLIVER SW, COLMAN PM, VARGHESE JN, RYAN DM, WOODS JM, BETHELL RC, HOTHAM VJ, CAMERON JM, PENN CR. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of Influenza virus replication. *Nature*. 1993. **363**. 418-423.
- WALKER RI. New strategies for using mucosal vaccination to achieve more effective immunization. *Vaccine*. 1994. **12**. 387-400.
- WARREN HS, VOGEL FR, CHEDID LA. Current status of immunological adjuvants. *Ann Rev Immunol*. 1986. **4**. 369-388.
- WU JY, GARDNER BH, MURPHY CI, SEALS JR, KENSIL CR, RECCHIA J, BELTZ GA, NEWMAN GW, NEWMAN MJ. Saponin adjuvant enhancement of antigen-specific immune responses to an experimental HIV-1 vaccine. *J Immunol*. 1992. **148**. 1519-1525.