

## ***La logique de la vaccination***

***par Madeleine Bastide, Professeur Honoraire, Université Montpellier 1***

Texte d'une Conférence présentée le 13/12/03

Je suis très heureuse d'être ici avec vous pour parler d'un sujet qui peut être parfois polémique mais extrêmement important dans notre société. Nous allons essayer de comprendre ensemble ce qu'est une vaccination. Je ne vais pas vous faire un cours d'immunologie mais nous allons voir « la logique de la vaccination ».

Nous allons envisager d'abord la vie des organismes vivants de la bactérie à l'homme. C'est un système universel puisque tout être vivant doit survivre en se battant contre diverses agressions, ceci depuis la nuit des temps. On va dire que pour les êtres supérieurs (et l'on verra à partir de quel embranchement) sans le système immunitaire, aucun n'aurait survécu. Il existe un assortiment de systèmes qui permettent de survivre aux différentes agressions. Tout être vivant doit survivre en se battant contre les substances toxiques, les virus, les bactéries, les levures, les parasites etc.. avec un ensemble de moyens adaptés aux agressions.

### **La défense de l'organisme.**

L'idée acceptée est toujours celle de la lutte, qui n'est peut-être pas toujours très juste, mais se battre contre les agressions est obligatoire pour assurer sa propre survie.

Il existe, de façon très simplifiée, 3 sortes de défenses :

- la défense contre les toxiques qui est très mal connue, qui porte le nom d'*hormesis* : c'est une défense sans mémoire,

- la défense immunitaire non spécifique : c'est le système immunitaire qui fonctionne. Cette défense non spécifique est immédiate, est elle aussi sans mémoire et débouche sur la défense spécifique.

- la défense immunitaire spécifique d'un antigène donné. Celle-ci est très sophistiquée, et elle comporte une mémoire.

Vous avez déjà compris que la vaccination est basée sur un problème de mémoire immunitaire, elle entre dans le 3<sup>ème</sup> modèle.

### **La première notion de défense, l'hormesis.**

Nous allons réfléchir à ce qui va permettre à un organisme vivant de connaître le danger et de se défendre. C'est une immunologiste dénommée Paula Matzinger qui a introduit en immunologie cette notion de « sens du danger ». Elle a introduit une nouvelle dimension non mécaniste en immunologie, qui est extrêmement importante.

Qu'est-ce que ce sens du danger ?

On va trouver le « sens du danger » dans trois exemples:

- 1 : on le retrouve dans l' *hormesis* (défense contre les substances toxiques prises au sens large)

- 2 : la deuxième application porte le nom de « *mithridatisation* »

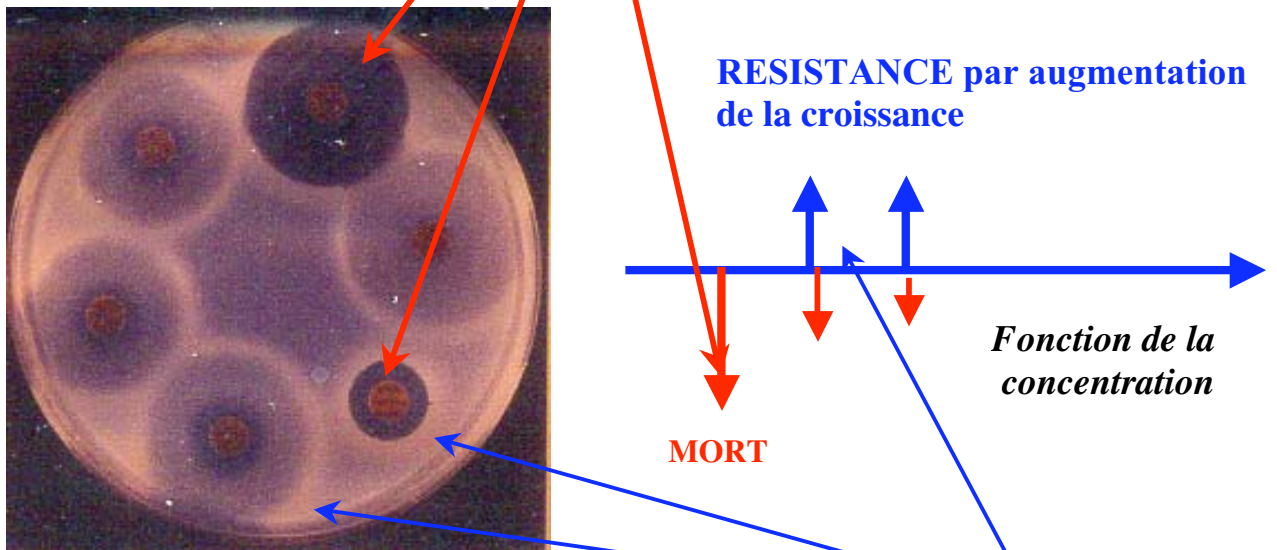
- 3 : la réponse immunitaire spécifique et non-spécifique représente l'application de ce sens du danger traité par le système immunitaire.

Il faut essayer de bien comprendre comment un être vivant va fonctionner et ce qui lui « fait peur ».

Nous allons d'abord parler de l'*hormesis* qui est une propriété dynamique du vivant. L'*hormesis* (ou loi d'Arndt-Schultz) s'énonce ainsi : « ***les fortes concentrations inhibent et les faibles concentrations stimulent*** ». C'est donc un effet opposé selon la concentration.

Ceci peut être représenté par une observation faite sur un antibiogramme (Figure 1). L'antibiogramme permet de vérifier la sensibilité d'une souche microbienne à des substances inhibitrices de leur croissance comme les antibiotiques. Les antibiotiques sont fixés sur des rondelles d'un support capable d'absorber l'humidité d'un milieu de culture solide placé dans une boîte de verre. Ce phénomène met en solution l'antibiotique qui diffuse autour de la pastille sous forme d'un gradient continu de concentration. Les concentrations les plus fortes sont près de la pastille puis diminuent. La surface du milieu de culture estensemencé avec le microbe à tester. Lorsque l'antibiotique agit, le germe ne peut pas se développer et le milieu reste transparent. Puis, les concentrations diminuent petit à petit et; on voit se développer autour de la zone claire sans

FIGURE 1



culture un anneau blanc au niveau duquel la croissance des germes est plus forte qu'en absence d'antibiotique (voir la densité de la culture au centre de la boîte). Cette recrudescence de croissance correspond à la réaction de survie du microbe (effet opposé). Lorsque le produit est de plus en plus dilué, l'anneau de culture intense disparaît et la densité de la culture redevient normale.

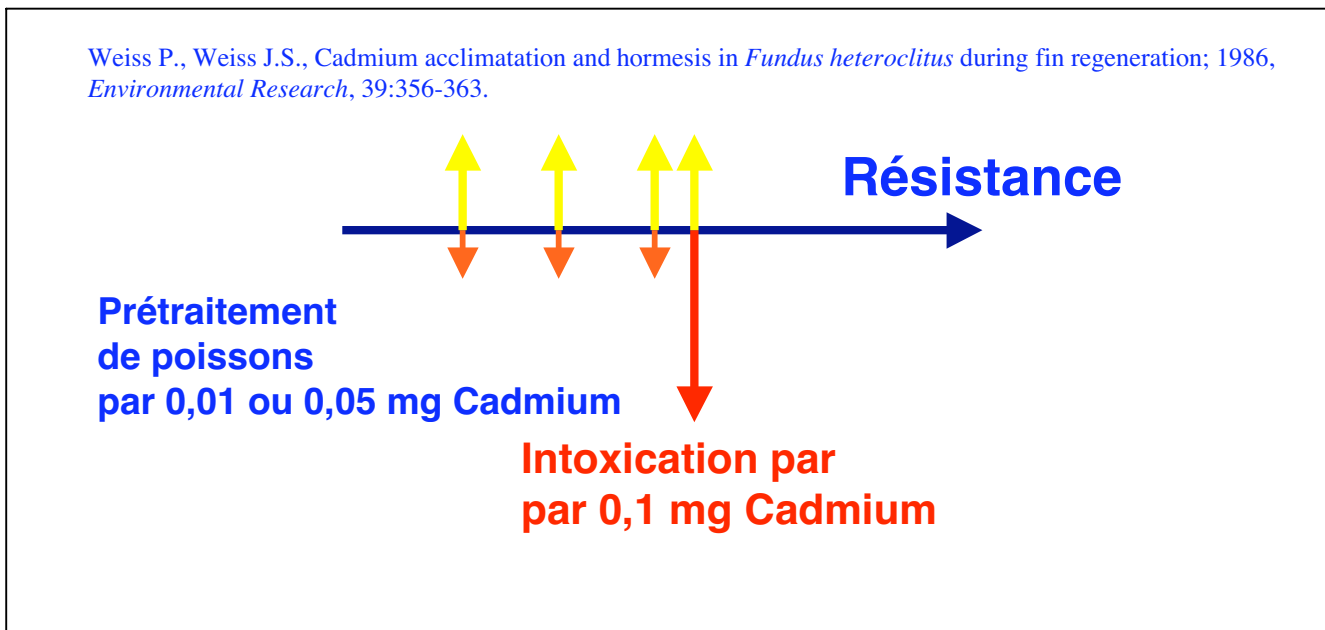
Ce mécanisme de résistance est sans mémoire sauf lorsque les microbes assurent leur survie en maintenant cette résistance par « réveil » d'un gène codant pour une molécule aidant à contrer l'antibiotique ou par l'amplification de la synthèse d'une protéine utile dans ce contexte. Cette propriété est alors transmise à la descendance qui est automatiquement sélectionnée. En effet, les germes sensibles meurent et seuls les germes résistants survivent et sont donc sélectionnés.

#### **Application de ce phénomène à la mithridatisation.**

Vous connaissez l'histoire de Mithridate. C'est aussi ce que faisait Raspoutine : il prenait un peu de poison tous les matins à son réveil de façon à se protéger. Ces 2 personnages ont été tués à l'arme blanche car aucun poison ne pouvait les éliminer. On a gardé ce terme de « mithridatisation » car c'est une application exacte de ce que l'on vient de voir, c'est-à-dire que l'organisme va utiliser ses systèmes de défense contre de faibles quantités de toxique qui ne sont pas mortelles mais qui induisent la synthèse de molécules de défense. Lorsqu'il y a intoxication très forte, il y a protection grâce aux molécules de défense déjà présentes en quantité suffisante pour contrer l'effet toxique. Pour les personnes qui

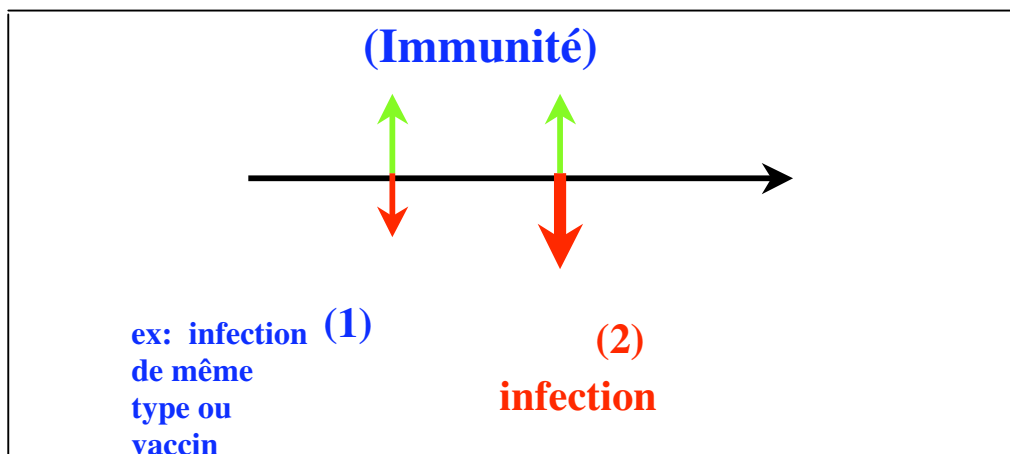
s'occupent d'environnement, c'est une notion très importante. Je vous citerai un travail qui avait été publié sur l'effet d'un métal lourd (le cadmium) sur un poisson (Figure 2). Le cadmium altère les nageoires des poissons et les détruit : mais si l'on prétraite ces poissons avec des quantités très proches de la dose toxique (0,1 mg), par exemple la moitié de la dose toxique (0,05 mg), on se rend compte que la régénération des nageoires est beaucoup plus rapide chez les poissons qui ont été traités. Nous avons ainsi une preuve expérimentale de cette mithridatisation. Au plan environnemental, c'est ce qui se passe lorsque des substances toxiques inhibitrices de la croissance de divers organismes sont rejetées dans des cours d'eau. La diminution de leur concentration va favoriser la croissance d'organismes tels que algues, bactéries, champignons etc.. dans les cours d'eau ou dans les estuaires et le bord de mer.

FIGURE 2



Le système immunitaire va fonctionner selon ce principe mais avec d'autres outils et avec une mémoire. L'organisme va choisir de façon globale et adaptée les moyens de contrer l'agression. Les phénomènes d'activation du système immunitaire seront déclenchés. La vaccination est l'application directe de la mithridatisation (Figure 3). Les outils sont adaptés à la défense contre les agresseurs (virus, bactéries, parasites, etc..). Cette fois il y aura une mémoire portée par certains lymphocytes ; quand il y aura une infection correspondante à ce germe, la mémoire acquise va permettre de résister spécifiquement.

FIGURE 3



### Comment les systèmes de défense se sont-ils organisés au cours de l'évolution ?

On sait qu'il existe 2 grandes orientations de l'évolution : à partir du tronc commun qui va des bactéries aux cœlentérés en passant par les protozoaires et les éponges, deux bras différents se sont individualisés, l'un passant par les vers et aboutissant aux mollusques, crustacés et insectes ; l'autre passant par les hémichordés et les chordés, les poissons, les reptiles et amphibiens, jusqu'aux oiseaux et aux mammifères. Tous ces organismes possèdent le « sens du danger » et savent protéger leur survie en synthétisant des molécules adaptées pouvant les protéger des agressions diverses. En particulier, les organismes rassemblés dans le bras conduisant aux insectes fonctionne ainsi, seulement par mithridatisation, sans mémoire mais avec les phénomènes de résistance déjà cités. Mais de l'autre côté, à partir des hémichordés, il existe déjà un phénomène de « reconnaissance » du soi avec des systèmes de plus en plus sophistiqués de défense basés sur le comportement des lymphocytes et une mémoire : il s'agit alors vraiment d'immunité. L'exemple le plus simple peut être donné au niveau des hémichordés : les tuniciers vivent en colonie ; si un tunicier provenant d'une autre colonie s'introduit dans la colonie, il est rejeté. Cela signifie que, quelque part, les tuniciers ont la capacité d'identifier leur colonie et donc leur identité : c'est un système de reconnaissance, c'est une identification du soi. Les mammifères que nous sommes ont donc des outils extrêmement sophistiqués pour détecter ce qui est « différent » de soi et pour rejeter tout ce qui peut présenter un danger pour l'intégrité de l'organisme : c'est le système immunitaire.

La fonction de reconnaissance et la fonction effectrice de destruction de l'agresseur sont portées par des molécules d'une même famille issues d'un ancêtre commun (500 millions d'années). Cet ancêtre commun ou peptide de base d'environ 100 acides aminés constitue un « domaine ». Les molécules caractérisant le soi immunologique (complexe majeur d'histocompatibilité HLA) appartiennent à cette famille de même que les récepteurs de lymphocytes, les immunoglobulines (anticorps), les molécules d'adhésion etc.. On désigne parfois le système immunitaire comme « un cerveau mobile » puisqu'il a la capacité de reconnaissance et la mémoire des agresseurs.

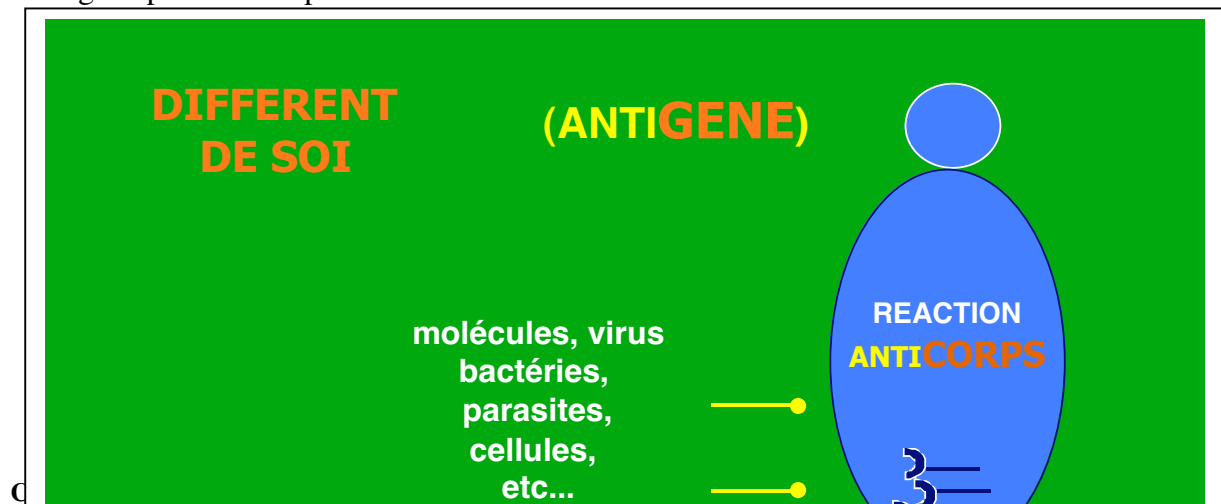
### Qu'est-ce que l'immunité ?

Le premier élément de base commun à tous, c'est le sens du danger. Le deuxième, c'est la reconnaissance qui va se faire avec ces molécules toutes dérivées de ce petit peptide.

L'organisme apprend d'abord à identifier le soi (notre système immunitaire est fabriqué pour cela). Tout ce qui est *différent du soi* va être détruit.

Les ANTIGENES sont ceux qui engendrent une réaction « anti ». par exemple, les vaccins sont des antigènes.

La réaction ANTICORPS. C'est le « corpus » de la réaction, c'est à dire la production de tout ce qui peut se combiner à l'antigène et le détruire. L'anticorps est déterminé par l'antigène, et l'antigène par l'anticorps.



**Le système immunitaire fonctionne dans l'immédiat et en urgence, la première réaction est une immunité non spécifique.**

Elle s'adresse de la même manière à tous les agresseurs sans identification particulière de « l'ennemi ». Un des mécanismes majeurs est la phagocytose due aux différentes cellules phagocytaires. La phagocytose sans anticorps spécifiques représente 80% de cette défense. Le foie en est le lieu principal (1er rempart de défense). Lors d'une première immunisation, il a été vérifié que 95% de l'antigène injecté se localisait dans le foie pour y être détruit. Seuls les 5% restant suffisent à déclencher l'immunité au niveau de la rate et des ganglions avoisinant l'injection.

Phagocytose d'une levure par un macrophage de souris.

*Photo en Microscopie Electronique à Balayage, Madeleine Bastide & Sylvie Jouvert.*



La défense immunitaire non-spécifique est immédiate et universelle.

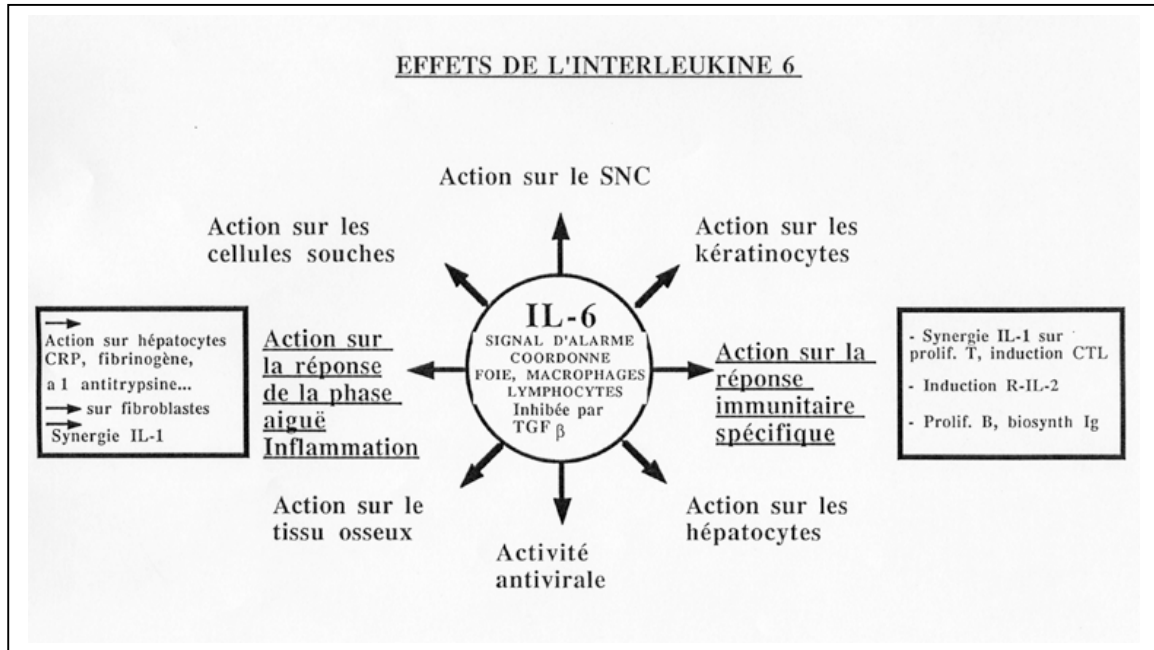
Elle fait intervenir :

- Les cellules phagocytaires (granulocytes et monocytes)
- Les facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse
- Plusieurs cytokines
- La fièvre

La phagocytose est un mécanisme fondamental. C'est pour cela que les patients présentant une agranulocytose (un déficit en polynucléaires) sont extrêmement fragiles et ne peuvent pas se protéger.

À côté de cette phagocytose, il faut savoir qu'il y a beaucoup d'autres facteurs dans cette immunité non spécifique dont les facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse. Tous les mécanismes sont parfaitement coordonnés : lorsqu'il y a effraction, le caillot qui se forme va colmater l'effraction. Mais en même temps cela va déclencher des phénomènes non spécifiques de défense. En particulier il y a intervention de substances présentes en concentrations infimes qui portent le nom de cytokines ou interleukines. Voilà l'interleukine qui porte le numéro 6 : c'est la cytokine « signal d'alarme » ; elle agit sur de nombreux tissus : le tissu osseux, les hépatocytes, les kératinocytes qui sont les cellules de la peau, les cellules souches ; elle a une action sur la réponse immunitaire spécifique, sur la réponse non

spécifique, sur le système nerveux central ; elle a une activité antivirale. On dit qu'elle a une action pléiomorphe, c'est-à-dire qui va dans toutes les directions. Comme on a un nombre impressionnant de cytokines, vous voyez la complexité du système immunitaire. Il faut savoir aussi que la fièvre (qui est un phénomène inflammatoire) est un des éléments fondamentaux de défense. Puisque nous sommes en période grippale, il faut rappeler qu'une température de 40° pendant 48 heures va tuer le virus de la grippe. Faire baisser la température est plutôt une question de confort !

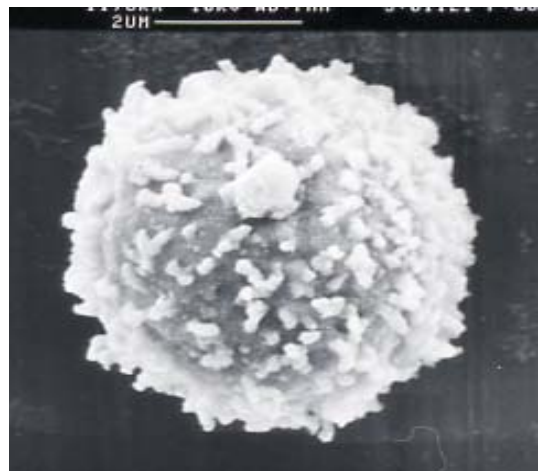


### La défense immunitaire spécifique.

Elle est basée avant tout sur le rôle des lymphocytes qui sont en quelque sorte les gouverneurs de la réponse immunitaire.

J'ai représenté les lymphocytes TCD4. Ce sont eux qui sont détruits dans le SIDA ; ce sont eux qui vont fonctionner en activant soit la réponse humorale, soit la réponse cellulaire. La conséquence de leur action sera la destruction de l'agresseur soit par action des anticorps (réponse humorale), soit par destruction de cellules par cytotoxicité (réponse cellulaire).

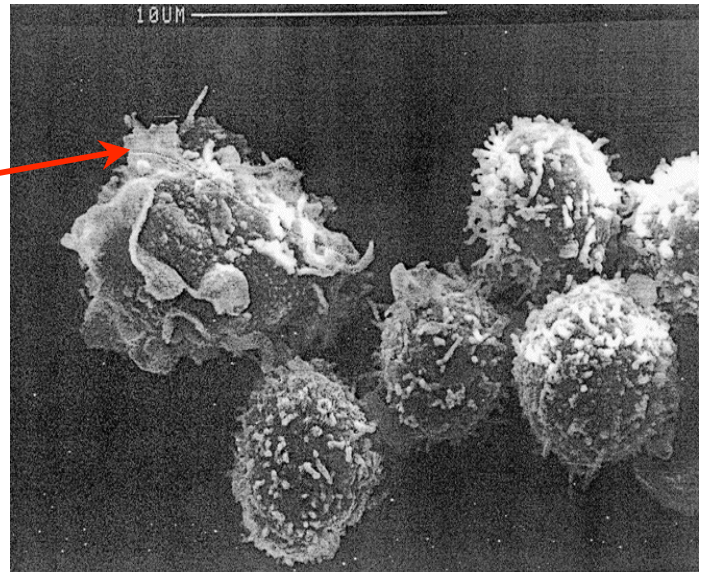
Le lymphocyte T CD4,  
gouverneur de la réponse  
immunitaire spécifique.  
*Photo en Microscopie Electronique à  
Balayage, Madeleine Bastide & Sylvie  
Jouvert.*





Lymphocytes T CD4, prêts à communiquer avec une cellule présentant l'antigène

*Photo en Microscopie Electronique à Balayage, Madeleine Bastide & Sylvie*



Interaction entre le lymphocyte T CD4 et la cellule présentant l'antigène.

*Photo en Microscopie Electronique à Balayage, Madeleine Bastide & Sylvie Jouvert.*

Il y a interaction entre les lymphocytes et les cellules de présentation de l'antigène qui sont aussi des cellules phagocytaires (macrophages). Des contacts se font, il y a identification de soi par le lymphocyte et, en même temps, identification de l'antigène. C'est le système de reconnaissance spécifique. Lorsque l'antigène est identifié comme différent du soi et lorsque les événements simultanés préviennent l'organisme qu'il y a « danger » (sens du danger), le lymphocyte TCD4 entre en mitose, se multiplie et émet différentes cytokines qui alertent les autres cellules (lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes B sécréteurs d'anticorps).

Une fois que la reconnaissance spécifique a eu lieu, on va aboutir à la mitose et division binaire successive de ce lymphocyte. Dans la vaccination ce sont les lymphocytes spécifiques des antigènes vaccinant qui vont se multiplier. On a alors formation de ce que l'on appelle un clone de lymphocyte T. Ce sont des lymphocytes T tous identiques, capables de répondre chaque fois que l'antigène est présenté. C'est là le principe de la vaccination qui consiste à établir des clones des lymphocytes capables d'identifier l'agresseur par un premier traitement (le traitement par le vaccin). Lorsqu'il y a une infection avec le même agresseur, ces lymphocytes vont se multiplier de nouveau très rapidement et déclencher des réponses

humorales ou des réponses cellulaires adaptées qui éliminent l'agresseur de façon plus rapide et plus intense. L'immunité est ainsi établie.

Donc les étapes sont :

- formation d'un clone de lymphocytes T spécifiques de l'antigène, porteurs de la mémoire,
- interaction avec les lymphocytes B qui sécrètent les anticorps. C'est la réponse humorale.
- interaction avec les autres lymphocytes T qui portent le nom de TCD8 ; ils sont cytotoxiques. C'est la réponse cellulaire.

Le vaccin, lui, va agir au niveau de l'installation de la mémoire vis à vis de l'agresseur.

### **Les mécanismes effecteurs de l'immunité.**

• *Très brièvement, qu'est-ce que la réponse humorale ?* (Je vous rappelle que c'est une réponse avec mémoire) :

- soit les anticorps immobilisent le germe (ex :tréponème de la syphilis)
- soit il va y avoir formation de trous dans certaines cellules avec l'aide d'un système nommé système complémentaire avec phénomène de cytolyse (surtout pour les germes gram négatifs).
- soit il y a phagocytose par des cellules polynucléaires ou macrophages. C'est une phagocytose cette fois-ci avec présence d'anticorps ce qui accélère le processus.
- soit il y a neutralisation virale. Pour se multiplier, le virus qui est une particule vivante mais qui n'a qu'un acide nucléique, ne peut pas fabriquer ses protéines tout seul. Il va donc faire du parasitisme obligatoire. Pour cela il va entrer dans une cellule-hôte et se multiplier aux dépens de la machinerie cellulaire de celle-ci. Dans la neutralisation virale, les virus vont être recouverts d'anticorps spécifiques. Ils ne pourront plus se fixer sur la cellule hôte, ils ne pourront donc plus se multiplier, donc ils mourront et leur nombre va diminuer progressivement.

Ce sont les 4 grands mécanismes d'élimination des agresseurs par les anticorps auxquels il faut ajouter la neutralisation des toxines (toxine tétanique et toxine diphtérique). Les vaccins actifs par réponse humorale sont en général des vaccins tués. Ils vont déclencher la formation des anticorps spécifiques (ou immunoglobulines G) qui fonctionnent selon ces mécanismes.

• *La défense avec une réponse cellulaire.*

D'autres lymphocytes peuvent être effecteurs et détruire l'agresseur : les lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Pour visualiser le phénomène de destruction d'une cellule, observons une cellule tumorale de souris en présence d'une série de lymphocytes tueurs éduqués immunologiquement pour la détruire. La première étape est la phase polygamique : le lymphocyte qui est le mieux adapté à la cellule cible va s'accrocher à elle. Dans la deuxième étape, la phase monogamique, il va injecter à l'intérieur de cette cible des substances qui vont détruire la cellule qui devient une cible (coup léthal). Quand le phénomène est terminé, il reste des débris de membrane (le stroma). Le lymphocyte est toujours là, prêt à recommencer sur une autre cellule cible.

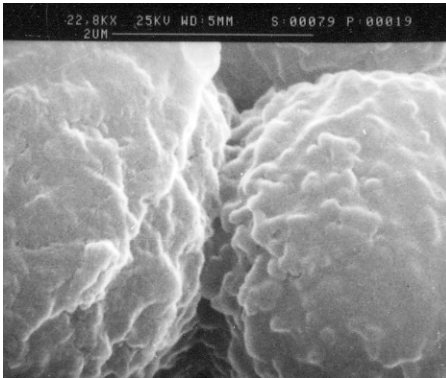




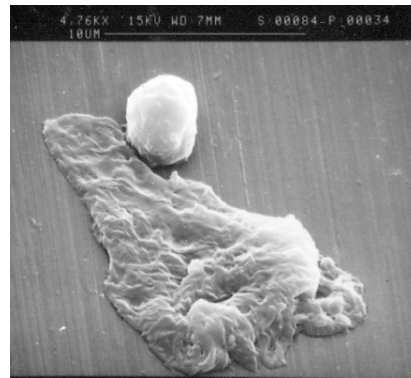
Cytotoxicité : phase polygamique



Cytotoxicité : phase monogamique



Cytotoxicité : coup létal



Cytotoxicité : destruction de la cible

*Photographies en Microscopie Electronique à Balayage, Madeleine Bastide & Sylvie Jouvert*

Cela, c'est la réponse cellulaire que l'on observe lorsqu'il s'agit de pathologies à réponse cellulaire. Dans les vaccinations, c'est le cas de la variole, du BCG, de certains *hæmophilus* ou de la coqueluche.

Les phénomènes observés avec cette cytotoxicité sont très profonds. Ce sont des vaccins qui ont des actions très puissantes.

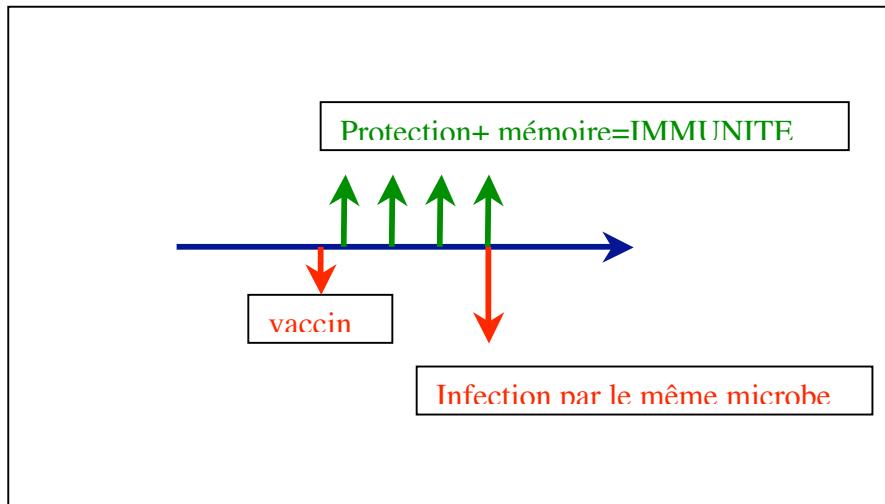
### **Principe de la vaccination.**

Le schéma est toujours le même : le microbe contre lequel doit se développer le phénomène de défense est introduit de façon à déclencher les systèmes de défense sans provoquer de maladie. Il y a établissement de la mémoire immunitaire vis à vis de cet agresseur.

Lorsque le sujet vacciné contracte la maladie correspondant exactement au premier agresseur, l'organisme va utiliser tout ce qui a été préparé pour contrer la maladie et ceci de façon très rapide (réponse secondaire). Selon la maladie donc selon l'agent pathogène, la protection va fonctionner avec une réponse humorale ou avec une réponse cellulaire.

C'est remplacer de façon artificielle une première maladie immunisante par un premier contact avec un agent pathogène moins agressif appelé vaccin de façon à établir chez le sujet la mémoire immunitaire spécifique de cet agent.

Il faut 2 conditions pour que cela fonctionne : le vaccin doit être différent de soi et il doit introduire le sens du danger en ce qui le concerne.



### Les différents types de vaccins :

**Les vaccins de type jennerien** vont fonctionner par réaction croisée. C'est Jenner qui s'est rendu compte que les bergers et les vachers qui avaient eu une contamination par la mammite des vaches due à un virus (baptisé par la suite « virus de la vaccine »), n'attrapaient pas la variole. Or vaccine et variole sont de la même famille de virus. Ce sont de très gros virus, très complexes. Lorsque vous êtes immunisé contre l'un, vous l'êtes contre l'autre. On appelle cela une réaction croisée. Les parentés sont telles que si vous avez une réponse (de type cellulaire) à la vaccine, vous êtes protégé contre la variole.

Les vaccins jennériens sont des vaccins vivants constitués soit des germes voisins de l'agent pathogène, soit des germes atténués. La vaccine est un germe voisin qui n'est pas très dangereux pour l'homme. Dans ce cas les 2 critères sont bien présents :

- ils sont bien reconnus parce qu'ils sont différents de soi,

- ils déclenchent le sens du danger car il s'agit vraiment d'un agresseur vivant pour l'organisme qui va mettre toutes ses défenses en action pour résister. Certains vaccins sont même perçus avec raison comme un danger puisqu'il s'est produit des encéphalites post-vaccinales. Donc il y a toujours un danger avec ces vaccins très immunisants; ils ont presque les défauts de leurs qualités : ils sont tellement agressifs qu'il peut y avoir des problèmes.

### **Les vaccins pastoriens.**

C'est Pasteur qui a inventé la notion moderne de vaccination, reprise ensuite par ses élèves. Les anatoxines ont été conçues et réalisées par Roux qui a eu l'idée de fabriquer des combinaisons atoxiques à partir des toxines diphtériques et tétaniques par une action combinée du formol et de la chaleur : elles portent le nom d'anatoxines. Il se produit une polymérisation des toxines, ce qui masque le site toxique et permet la formation de grosses molécules (des dimères à 2 molécules associées, des trimères à 3 molécules associées, et même 4 ou 5 molécules ensemble) capables de provoquer la formation des anticorps. On dit, dans le langage des immunologistes, qu'elles sont plus « immunogènes ».

Mais ces anatoxines ne sont cependant pas suffisamment immunogènes. Elles ont besoin d'adjuvants de toutes catégories. Ce sont généralement de petites structures chimiques inertes qui vont accélérer la phagocytose donc le travail des cellules macrophagiques présentatrices de l'antigène. À partir de ce moment-là, la réponse immunitaire est plus importante.

Prenons l'exemple du BCG : les germes atténués du BCG étaient au départ des bacilles tuberculeux virulent de souche bovine. Il existe soit des souches de bacille tuberculeux d'origine humaine, soit des souches d'origine bovine qui sont toutes les deux pathogènes pour l'homme. C'est Calmette et Guérin qui ont cultivé ce bacille tuberculeux bovin sur pomme de terre cuite stérile enduite de bile constituant un milieu « hostile ». Quand ils ont commencé à utiliser la souche « atténuée » par des conditions de culture anormales, le germe avait subi 70 repiquages et il avait perdu une partie de sa virulence. Dans le cas de la vaccination par le BCG (Bacille Calmette et Guérin), il ne s'agit pas d'une réaction croisée entre un virus non pathogène (vaccine) et un virus pathogène (variole). Il s'agit d'une véritable immunisation directe vis à vis de bacille tuberculeux. Comme la vaccine, le BCG provoque une immunisation opérant par immunité cellulaire (voir § correspondant).

Il existe aussi des vaccins avec germes tués qui provoquent une réponse immunitaire humorale protectrice par les anticorps formés. Les vaccins sont constitués par l'élément pathogène lui-même.

Au plan des 2 conditions que nous avons posées pour la reconnaissance de l'agression, tous ces vaccins pastoriens sont bien reconnus :

- ils sont différents de soi,
- il y a toujours le sens du danger car c'est vraiment l'agent pathogène lui-même qui constitue le vaccin, même s'il est tué.

Dans les exemples suivants, on va s'éloigner progressivement de cette notion.

### *Les vaccins nouveaux.*

Il est relativement simple de préparer des vaccins de type pastorien. Les seuls problèmes sont d'ordre industriel et concernent la protection d'exploitation (brevets) et l'économie : en effet, il est plus difficile de breveter ces vaccins au niveau du « process » de fabrication. À partir du moment où l'on a découvert que l'on pouvait travailler directement avec des gènes, on a pu fabriquer des « montages biologiques » que l'on peut qualifier de véritables chimères (la chimère avait un corps d'homme et une tête d'animal ou le contraire) pour lesquels il y a un mode de fabrication que l'on pourra breveter. Ainsi sont nés les vaccins recombinants.

Il en existe 2 catégories ; ceux que l'on appelle les vaccins recombinants vrais et les autres qui font appel à des techniques un peu différentes.

Le principe général est le suivant :

- Isolement du gène de la protéine vaccinnante à partir du génôme du microbe pathogène
- Introduction de ce gène dans le génôme d'une cellule « hôte »
- Synthèse par la cellule hôte de la protéine vaccinnante
- Utilisation directe de l'hôte + molécule

Parmi les « hôtes » proposés, le virus de la vaccine a été très étudié. Le virus de la vaccine devient la chimère, c'est-à-dire qu'il a dans son génome le gène de la protéine vaccinnante plus son propre génome. C'est un recombinant. Si on l'introduit dans un organisme, il va se multiplier et exprimer à la fois cette nouvelle protéine en plus des siennes propres. C'est ce que j'appelle un vaccin « recombinant vrai ».

Quelles sont les conditions de reconnaissance par l'organisme ?

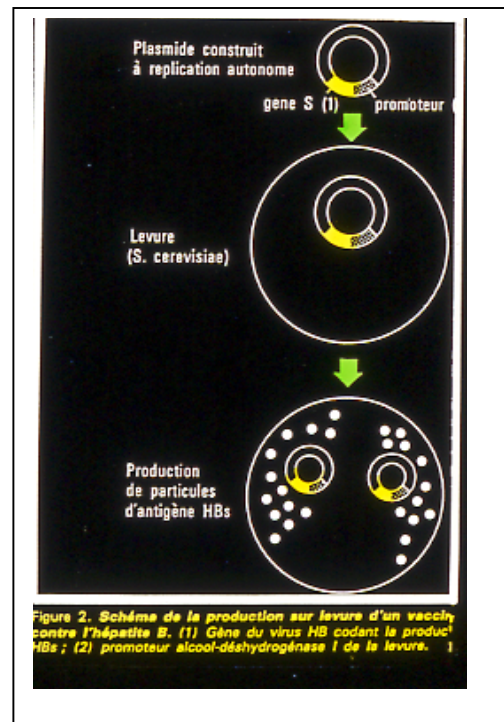
Le virus est reconnu comme différent de soi par l'hôte. S'il s'agit du virus de la vaccine, c'est évident car il s'agit d'un agresseur viral. La réponse sera active et double contre les deux parties de la chimère, le virus de la vaccine et la protéine ajoutée. On obtient ainsi une réponse protectrice contre la protéine vaccinnante et contre tout agent pathogène à qui elle appartient naturellement.

Mais petit à petit et selon les problèmes techniques ou économiques, les vaccins recombinants ont évolué. Voici par exemple ce qu'est devenu la vaccination contre le virus de l'hépatite B .

. Il existe 2 types de vaccins recombinants :

- • GenHevac est une construction à l'intérieur de cellules CHO (ce sont les cellules du cancer de l'ovaire du hamster chinois). Il y a quelques années, il était toujours conseillé de ne jamais préparer un vaccin viral à partir de virus cultivés sur des lignées de cellules tumorales. C'est pour cela que le vaccin anti-grippal est toujours préparé sur l'œuf de poule embryonné. Le GenHevac est issu de la construction d'un vecteur contenant le gène de l'hydrofolate réductase sous le contrôle du promoteur MMTV (pour Mouse Mamary Tumor Virus) et les régions préS2 et S sous le contrôle du promoteur SV40 (plasmide construit avec le gène de l'antigène vaccinant de l'hépatite B). Après transfection dans le support cellulaire représenté par les cellules CHO, on sélectionne les clones ayant incorporé le plasmide ainsi construit. Les antigènes sont excrétés sous forme de particules ressemblant grossièrement aux particules de 22 nm de HBS (antigène vaccinant du virus de l'hépatite B).
- • ENGERIX, HBVax : le plasmide est construit et on transfecte une levure non pathogène (*Saccharomyces cerevisiae*). La cellule hôte va tout synthétiser, ses propres produits et ceux codés par le plasmide (voir figure ci-dessous) . Dans le cas d'ENGERIX, on injecte l'ensemble, ou bien on utilise seulement la sécrétion (HBVax).

Si nous revenons à nos deux conditions de départ de la réponse immunitaire dans le contexte d'une réaction de défense, la condition « différent de soi » peut être remplie mais celle de sens du danger me paraît plus aléatoire. On peut se demander si le phénomène sans ambiguïté d'une réponse vaccinale n'est pas perverti pour des raisons évidentes. Si on raisonne sur un corps « machine », on dira que les anticorps protecteurs anti-HBS sont présents et que le sujet est protégé. Mais si on analyse l'ensemble de la fabrication, que deviennent pour l'organisme ces chimères avec un passage en cellule tumorale, des promoteurs, des levures normalement tolérées par le tube digestif (levure alimentaire) etc. ... Le système immunitaire peut être trompé, déconcerté, et sa belle et solide régulation régie par « la balance immunitaire » ne peut-elle pas être perturbée ??



### ***Les vaccins a-cellulaires***

Ce sont des vaccins constitués par des protéines hybrides correspondant aux motifs antigéniques des agresseurs. Les motifs antigéniques (ou sites antigéniques) sont des régions privilégiées des protéines. Ce sont ces sites particuliers qui se combinent de façon complémentaire aux anticorps. Ce sont les lieux de la combinaison antigène-anticorps. Les combinaisons a-cellulaires sont des associations combinées de différents sites antigéniques de diverses protéines vaccinales réunis en une seule molécule. En une seule série d'injection, on peut ainsi immuniser contre différents agresseurs. Il ne s'agit même plus de chimère mais...d'une sorte de vaccin multicartes.

Ou bien c'est l'ADN bactérien ou viral, le génome de l'agresseur, qui est directement injecté.

Dans ces deux exemples, il est bien sûr que la différence de soi existe et il va y avoir une réponse anticorps, mais à nouveau, que devient le sens du danger pour ces structures non identifiables par l'organisme agressé ?

### **L'efficacité des vaccins.**

Il faut savoir que les pathologies réelles sont plus immunisantes que les immunisations artificielles. Cette immunisation naturelle est durable, même lorsqu'il s'agit d'infections inapparentes, c'est à dire 90% des rubéoles, des toxoplasmoses etc. Ces deux pathologies sont connues pour les effets tératogènes chez le fœtus de la femme enceinte atteinte pendant les 3 premiers mois de la grossesse. Même si la pathologie est inapparente chez la mère, le fœtus peut subir des lésions irréversibles. C'est pour cela que la surveillance est tellement sérieuse pour ces maladies. C'est la raison profonde de la vaccination contre la rubéole qui est en soi une maladie si bénigne qu'elle passe presque toujours inaperçue. Cependant, la vaccination ne donne pas toujours une immunité stable. Une rubéole même inapparente donne une immunité irréversible et une protection durable alors que l'efficacité de la vaccination peut disparaître, ce qui rend la situation de la femme enceinte encore plus critique car elle se croit protégée.

***Les pathologies bénignes sont donc préférables à une vaccination.*** Elles donnent une immunité stable. Lorsqu'une femme a eu la rubéole, elle est considérée comme protégée même avec un taux d'anticorps de 1/10e ce qui est très faible, plus faible que celui provoqué par la vaccination, mais elle a une immunité solide.

***Il faut absolument savoir que plus le système immunitaire fonctionne, mieux il protège l'organisme.*** Lorsque je dis « fonctionne », cela signifie qu'il utilise les 2 critères que je vous ai donnés (différent de soi et sens du danger). C'est un outil qui doit fonctionner sans cesse pour se perfectionner. C'est comme cela qu'il va rejeter de plus en plus d'agresseurs, protéger de plus en plus le soi. En effet, il a une double fonction : se protéger des maladies (immunité anti-infectieuse) et protéger ses propres tissus (respect du soi).

Quand cette fonction est déficiente, les maladies auto-immunes surviennent.

***Il faut ajouter aux risques d'effets dé-régulateurs de certains vaccins ceux provoqués par la corticothérapie***, thérapeutique actuellement malheureusement universelle dans les pathologies infectieuses. Les corticoïdes s'y trouvent utilisés sous des appellations diverses et peu reconnaissables. Leur effet pharmacologique, à majorité anti-inflammatoire, procure très vite une diminution de la température corporelle, une diminution de la phagocytose, donc une diminution de tous les effets défensifs naturels contre l'infection (immunité non spécifique). Ils correspondent à l'action du cortisol, hormone de stress produite par les glandes



corticosurrénales. Le malade se sent mieux, dynamique et avec une impression de confort. Malheureusement, les barrages apportés par la réaction inflammatoire disparaissent, de même que le déclenchement de la réponse immunitaire spécifique puisque le cortisol est le grand régulateur négatif du système immunitaire . Il a de plus une double action de régulation positive et négative par un effet immunodépresseur central mais aussi par la stimulation des lymphocytes de réponse cellulaire (CD4, TH1). Lorsqu'on fait une corticothérapie pharmacologique, il y a blocage de cette régulation biologique .

La corticothérapie va donc provoquer :

- un effet antiinflammatoire
- un effet immuno-suppresseur central
- un blocage de la régulation biologique de la réponse immunitaire par le cortisol avec

blocage de diverses cytokines, diminution de la tolérance digestive aux antigènes alimentaires, augmentation de l'action des lymphocytes TH2 actifs dans la réponse humorale, augmentation du risque de pathologies auto-immunes et d'allergie.

### *Qu'est ce qu'un vaccin pour l'organisme ?*

Il doit représenter très exactement la pathologie comme le ferait une « primo-infection » conférant ainsi une immunité nette et durable. Dans ces conditions, l'organisme perçoit le vaccin comme l'agresseur, organise sa défense et le reconnaît spécifiquement chaque fois qu'il se présente dans l'organisme. Pour cela, il est donc reconnu comme différent de cet organisme donc du soi, et il est perçu comme un danger.

Des questions concernant certains vaccins, en particulier ceux résultant de construction par génie génétique et qui aboutissent à ces sortes de chimères difficilement identifiables par l'organisme peuvent alors être posées. Ceci est d'autant plus problématique quand l'équilibre immunitaire est fragilisé par suite de corticothérapie fréquente et abusive et par manque de stimulation de la réponse immunitaire humorale et cellulaire par élimination trop rapide des agresseurs par antibiothérapie. Que devient alors le sens du danger ? Va-t-on aboutir à une immunité pervertie qui ne saura bientôt plus discerner et authentifier un véritable agresseur ? Quel sens ont ces chimères pour notre système immunitaire ?

N'y a-t-il pas un risque de confusion entre les agresseurs, donc un risque d'augmentation des états allergiques , puisque « l'allergique voit le danger où il n'est pas » ? et s'il y a erreur sur l'interprétation du danger, n'y a t'il pas un risque de perversion du système immunitaire avec erreur sur l'identification du soi et risque de pathologies auto-immunes ?