

DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE INTERNATIONAL DE VACCINOLOGIE



Année 2013 – 2014



Mémoire N° : 243

PLACE DES DERIVES BACTERIENS ET VIRAUX UTILISES COMME ADJUVANTS DANS LES VACCINS

Mémoire

Présenté et soutenu le 31 Mars 2015 par :

Issa TONDE

Jury

| | | |
|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Président: | Mr. Cheikh Saad Bouh BOYE | Professeur |
| Membres: | Mr. Alioune DIEYE | Professeur |
| | Mme. Ndèye Coumba TOURE – KANE | Professeur |
| Directeur de Mémoire : | Mr. Cheikh Saad Bouh BOYE | Professeur |

REMERCIEMENTS

Avant tout propos, nous voulons adresser nos sincères remerciements :

Au Professeur **Cheikh Saad Bouh BOYE**,

Qui par sa perspicacité et son esprit novateur a su faire avec ses collaborateurs de ce DIU une réussite au-delà des frontières du Sénégal.

Au Professeur **Ousmane NDIAYE**,

Qui en plus d'organiser avec succès les différents ateliers, continue de nous apporter en ligne des informations entrant dans le cadre de la vaccinologie pour accroître nos connaissances.

Au Professeur **Alioune DIEYE**,

Qui par la qualité et la clarté de ses cours sur la vaccinologie générale dispensée en collaboration avec son assistant **Docteur Babacar Mbengue**, nous a permis de comprendre les aspects fondamentaux de la vaccinologie.

Au Professeur **Ndèye Coumba TOURE – KANE**,

Qui malgré ses multiples occupations a toujours trouvé du temps pour partager avec nous ses grandes connaissances.

A tous les enseignants et autres acteurs ayant intervenu dans le DIU pour nous partager leurs connaissances et leur expérience professionnelle.

A toute la promotion 2014 du DIU de vaccinologie, pour la bonne collaboration et la bonne ambiance pendant les cours et les ateliers. Ce fut un grand plaisir de partager avec vous cette riche expérience.

Aux secrétaires qui n'ont toujours ménagé aucun effort pour nous donner les informations concernant les cours et autres activités du DIU.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| ABREVIATIONS | iv |
| Liste des tableaux et des figures | v |
| INTRODUCTION | 1 |
| GENERALITES | 3 |
| 1. Analyse situationnelle. | 3 |
| 2. Mode d'action des adjuvants | 4 |
| 2.1 Rappel sur la mise en place d'une réponse immunitaire..... | 4 |
| 2.2 Mode d'action des adjuvants de façon général..... | 5 |
| 2.3 Mode d'action des dérivés bactériens et viraux utilisés comme adjuvants | 7 |
| 2.4 Rôle des adjuvants d'origines bactériennes ou virales | 9 |
| 2.4.1 Les adjuvants immunostimulants..... | 9 |
| 2.4.2 Les adjuvants responsables de l'orientation de la réponse immunitaire | 9 |
| MATERIELS ET METHODE | 11 |
| RESULTATS | 13 |
| 1. Les différents types d'adjuvants d'origines bactériennes et viraux rencontrés et leur mode d'action. | 13 |
| 1.1 Les adjuvants à part entière | 13 |
| 1.2 Précurseur d'adjuvant | 16 |
| 1.3 Les associations | 16 |
| 1.4 Les nouvelles classes d'adjuvants | 17 |
| 2. Avantages et inconvénients des VLPs, BLPs par rapport aux autres adjuvants. | 19 |
| COMMENTAIRE – DISCUSSION | 21 |
| CONCLUSION | 24 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 25 |

ABREVIATIONS

| | | |
|----------------|---|--|
| AC | : | <i>Anticorps</i> |
| ACF | : | <i>Adjuvant Complet de Freund</i> |
| CPA | : | <i>Cellule présentatrice d'antigène</i> |
| CpG | : | <i>Cytosine phosphorothioate Guanine</i> |
| CTL/LCT | : | <i>Lymphocytes T cytotoxique</i> |
| IL | : | <i>Interleukine</i> |
| INF | : | <i>Interferon</i> |
| LB | : | <i>Lymphocyte B</i> |
| LPS | : | <i>LipoPolysacharide</i> |
| LT | : | <i>Lymphocyte T</i> |
| MAPI | : | <i>Manifestation postvaccinale indésirable</i> |
| MDP | : | <i>Muramyl Dipeptide</i> |
| MPL A | : | <i>Momophosphoryl Lipide A</i> |
| NK | : | <i>Natural Killer</i> |
| NLR | : | <i>NOD-like receptors</i> |
| PAMPS | : | <i>Pathogen-associated molecular patterns</i> |
| PM | : | <i>Plasmocyte</i> |
| PN | : | <i>Polynucleaire</i> |
| PPR | : | <i>Pattern recognition receptors</i> |
| RIMC | : | <i>Réponse immunitaire cytotoxique</i> |
| RIMH | : | <i>Réponse immunitaire humorale</i> |
| TLR | : | <i>Toll-like receptors</i> |
| TNF | : | <i>Tumor necrosis factor</i> |

Liste des tableaux et des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1: Processus de la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale | 4 |
| Figure 2: Principaux mécanismes d'action des adjuvants | 5 |
| Figure 3: Motifs moléculaires associés aux pathogènes : les « PAMPS » | 7 |
| | |
| Tableau I: Composition chimique et effets sur la réponse immunitaire de quelques adjuvants d'origines bactériennes et virales. | 18 |
| Tableau II: Tableau comparatif entre les VLPs, BLPs et les autres types d'adjuvants..... | 19 |

INTRODUCTION

Depuis la période de son introduction dans la prévention de maladies infectieuses, d'énormes progrès ont été déployés pour l'amélioration de la qualité des vaccins tenant en priorité leur immunogénicité mais aussi leur innocuité. C'est ainsi que le sel d'aluminium découvert en 1296 par Gleny est utilisé avec succès jusqu'aujourd'hui pour améliorer l'efficacité de beaucoup de vaccins. D'autres substances sont aussi utilisées à l'exemple du sel d'aluminium pour booster l'effet immunogène des antigènes des vaccins. Ces substances ne sont pas des antigènes mais contribuent à augmenter la réponse immunitaire des vaccins, ce sont des adjuvants. A l'instar du sel d'aluminium les autres adjuvants sont de nature diverse et sont de plus en plus utilisés dans les vaccins. Nous avons par exemple les toxines bactériennes utilisées depuis le début du 19^{ème} siècle sous forme d'anatoxine, comme composant dans les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, et le botulisme (**Jacques, M., Mars 2005**). En plus de ces toxines bactériennes nous avons aussi les oligonucléotides, les flagellines qui sont aussi utilisés comme adjuvant dans les vaccins (**Cooper, C.L. et al., 2004, Pierre, B. et al., 2012**).

Mais ces adjuvants ne sont pas dépourvu de nocivité, l'exemple des troubles neurodégénératifs et des maladies auto-immunes observés avec les sels d'aluminiums, en est une illustration (**Pierre, B., et al., 2012**). Ces effets nocifs font l'objet de débat sur l'utilisation de ces adjuvants, ce qui a augmenté les recherches sur leur innocuité, afin d'optimiser leur utilisation.

Ce travail de synthèse a pour objectif de faire le point sur les composants d'origine bactérienne, utilisés comme adjuvants. C'est-à-dire leur mode d'utilisation, leurs avantages ainsi que leurs effets nocifs liés à leur usage en tant qu'adjuvants dans les vaccins.

GENERALITES

GENERALITES

1. Analyse situationnelle.

Les premiers vaccins tels que la vaccine de Pasteur, ne nécessitaient pas d'adjuvant pour améliorer leur immunogénicité, car ils étaient faits à base de corps entier de virus ou de bactéries (**Pierre, B., et al., 2012**). Depuis lors, de nouveaux types de vaccin utilisant des dérivés bactériens ou viraux ont vu le jour, c'est le cas du sérum antitétanique et antidiphthérique. Ces nouveaux vaccins constitués de dérivés de micro-organisme comparativement aux vaccins entiers ont une faible immunogénicité, nécessitant l'utilisation de composés immunostimulants tels que les adjuvants pour améliorer leur efficacité immunologique. L'utilisation d'adjuvants s'est donc avérée nécessaire. Parmi ces adjuvants immunostimulants il y'a les dérivés bactériens tels que les toxines. Ces toxines sont des substances nocives produites par de nombreuses bactéries pour mieux coloniser les organes de leur hôte. Elles sont impliquées dans beaucoup de pathologies ce qui fait que leur utilisation n'est pas sans danger étant donné qu'elles constituent un facteur de virulence pour la bactérie (**Antoine, G. et al., 2001**). Cette virulence est conservée par certaines toxines même après éradication de la bactérie ou même après leur détachement de la bactérie qui les porte. C'est le cas par exemple du lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif. Cette toxine libérée après lyse des bactéries par les antibiotiques ou autres procédés, conserve sa toxicité et est responsable de divers dommages aux cellules hôtes. Ce qui explique la contre-indication de certains de ces antibiotiques tel que les bêtalactamines dans certains cas d'infection à bactéries à Gram négatif où la bactériémie est élevée. L'utilisation des LPS comme adjuvant dans les vaccins demande donc beaucoup de précautions et d'études pour éliminer tout risque de toxicité chez le sujet vacciné. Malgré toutes ces précautions, des cas de manifestation d'effets indésirables après vaccination sont rapportés par les services de vaccinovigilance. Ces manifestations sont de divers degrés allant des érythèmes à des inflammations intenses et d'autres manifestations plus graves comme les maladies auto-immunes (**Pierre, B., et al., 2012, Viera, S., Jan. 2001**). A côté de ces toxines d'autres dérivés bactériens et viraux sont aussi utilisés comme adjuvant. C'est l'exemple de la flagelline, des oligodesoxynucleotides, et même des bactéries entières comme la mycobactérie inactivée qui entre dans la composition de l'adjuvant complet de Freund. Tous ces adjuvants manifestent des effets indésirables plus ou moins graves qui ont même conduit à l'abandon de certains d'entre eux dans la préparation des vaccins destinés à être administrés à l'homme comme l'adjuvant complet de Freund.

2. Mode d'action des adjuvants

2.1 Rappel sur la mise en place d'une réponse immunitaire

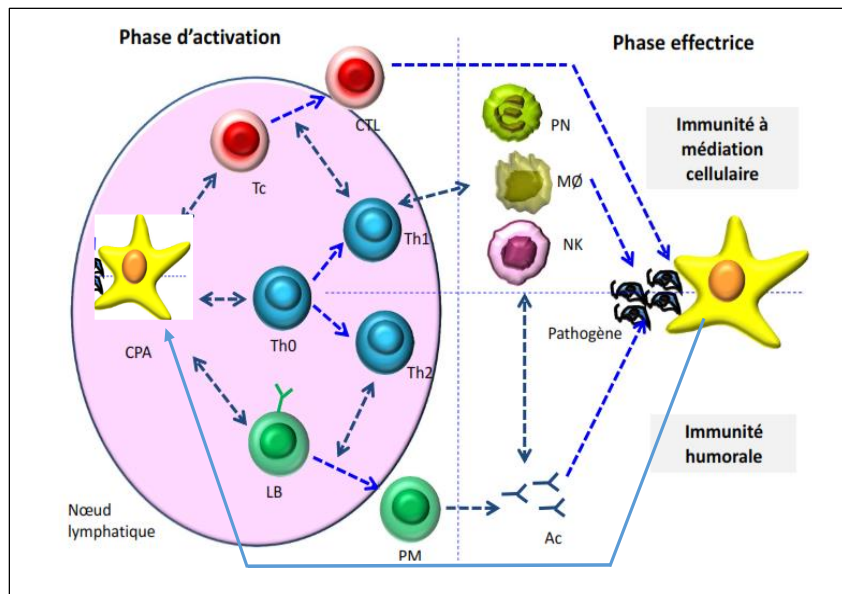


Figure 1: Processus de la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale (Clot, J., 2003) .

Après introduction du pathogène dans l'organisme hôte, il est transporté par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui sont les cellules dendritiques, les lymphocytes B, les monocytes –macrophages etc. Ces CPA vont présenter l'antigène aux lymphocytes T entraînant une expansion clonale c'est-à-dire une différenciation du lymphocyte Th0 en lymphocyte Th1 et Th2 correspondant aux deux grandes voies de la réponse immunitaire (Clot, J., 2003):

- La voie humorale assurée par les lymphocytes Th2 : Les lymphocytes Th2, synthétisent principalement l'IL4, l'IL13, l'IL5, l'IL6 et l'IL10, qui sont à la base de l'activation des lymphocytes B. Les lymphocytes B activés se différencient en plasmocytes qui sécrètent des anticorps dirigés contre l'antigène qui a été à l'origine de leur activation.
- La voie cellulaire : Les lymphocytes Th1 produisent essentiellement de l'IFN γ , de l'IL2 et du TNF et sont responsables de la réponse à médiation cellulaire, c'est-à-dire la mobilisation des cellules NK, des monocytes, des lymphocytes cytotoxiques, des polynucléaires neutrophiles vers le site d'introduction du pathogène.

NB : Certaines de ces cytokines secrétées ont en plus de leur effet immuno – inducteur un effet immuno – suppresseur comme l'IL4 et l'IL10 qui inhibent la réponse Th1 et l'IFN γ qui bloque la réponse Th2 en cas d'hyperexpression de la réponse immunitaire.

2.2 Mode d'action des adjuvants de façon général

Le mécanisme d'action des adjuvants est basé sur cinq principales actions induisant trois effets qui sont : la prolongation de la réponse immunitaire, l'amélioration de la réponse immunitaire humorale par production des anticorps et l'amélioration de la réponse immunitaire cellulaire par activation des lymphocytes T cytotoxiques et les monocytes – macrophages (Anne-Sophie, L. , 2013).

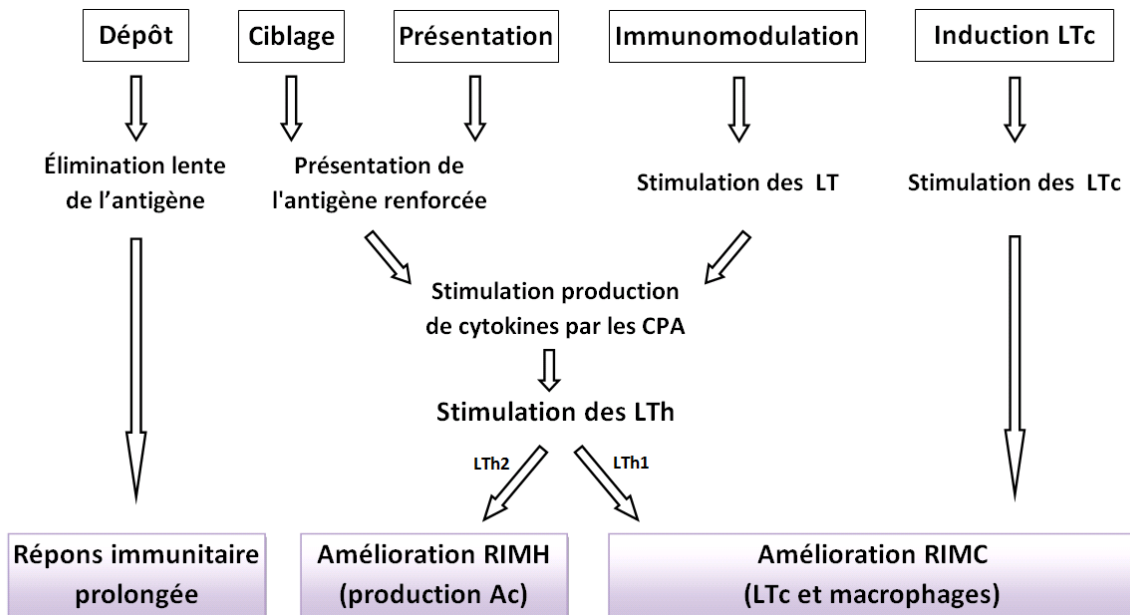


Figure 2: Principaux mécanismes d'action des adjuvants (Clot, J., 2003, Cox, J.C. et al., 1997)

- *Le dépôt* : c'est le prolongement de la durée du dépôt de l'antigène sur le site d'injection, augmentant le niveau et la durée de la réponse immunitaire par une stimulation répétée. Ce dépôt peut être à court terme c'est-à-dire une durée inférieure à deux semaines. Dans ce cas l'antigène est piégé dans un granulome ce qui lui permet d'échapper à la dégradation par le foie. C'est l'exemple des sels d'aluminium et des émulsions eau / huile. Il peut être à long terme c'est-à-dire quelques semaines à quelques mois. Dans ce cas l'antigène est

renfermé dans un polymère synthétique de microsphère qui en se dégradant le libère progressivement (Cox, J.C., *et al.*, 1997).

- *Le ciblage* : c'est une amélioration de la délivrance de l'antigène non dégradé, aux CPA. Il permet de réduire la quantité de l'antigène nécessaire pour déclencher une réponse immunitaire protectrice. Le ciblage se fait selon plusieurs mécanismes :
 - La saturation des cellules de Küpffer dans le foie, ce qui empêche la dégradation de l'antigène lors de son passage dans le foie. Exemple : les adjuvants particulaires.
 - Formation d'agrégats multimoléculaires avec l'antigène favorisant la phagocytose par les macrophages initiant ainsi la réponse immunitaire. Exemple : adjuvant particulaire.
 - Ciblage des récepteurs membranaires des macrophages et des cellules dendritiques, stimulant la phagocytose et initiant ainsi la réponse immunitaire. Exemple : adjuvants glucidiques.
- *Présentation de l'antigène* : l'adjuvant favorise la présentation de l'antigène dans son intégrité conformationnelle, permettant de maximiser la réponse en anticorps neutralisants, de maintenir l'affinité de l'anticorps et d'augmenter la durée de la réponse immunitaire.
- *Immunomodulation* : c'est la stimulation et l'orientation de la réponse immunitaire vers la voie Th1 ou Th2 par modulation de la production des cytokines comme par exemple l'action des sels d'aluminium qui stimulent la voie Th2 alors que les endotoxines bactériennes stimulent une réponse de type Th1 (Cox, J.C., *et al.*, 1997).
- *Induction de LTc* : l'adjuvant protège l'antigène de la protéolyse et facilite sa présentation par voie endogène. Grâce à son interaction avec les membranes cellulaires l'antigène est libéré dans le cytosol de la cellule. Ce qui permet à l'antigène d'être fixé au CMH I conduisant à la production de LTc.

2.3 Mode d'action des dérivés bactériens et viraux utilisés comme adjuvants

A l'origine, ces adjuvants étaient simplement constitués de bactéries ou de virus entiers inactivés, comme par exemple certaines espèces de *Salmonella*. L'utilisation de ces dérivés bactériens et viraux dans les vaccins est en partie due à la découverte de la capacité du système immunitaire inné à reconnaître des motifs moléculaires associés aux pathogènes appelés « PAMPS » (*Pathogen-associated molecular patterns*). Ces motifs moléculaires interagissent avec les PRR (Pattern recognition receptors) tel que les TLR (Toll-like receptors) et les NLR (*NOD-like receptors*) qui sont les récepteurs spécialisés des cellules du système immunitaire. Interaction qui a induit l'utilisation de ces PAMPS dans le développement de nouveaux adjuvants. Ces PAMP sont propres à chaque pathogène, ce qui leur confère la capacité d'activer les mécanismes de défense spécifiques et non spécifiques et de jouer un rôle dans la maturation des cellules dendritiques (O'Hagan, D.T., 2001). Administrer ces composants revient donc à mimer les signaux pro-inflammatoires reçus par le système immunitaire lors d'une infection bactérienne ou virale. Ce sont ces signaux qui déterminent le type de réponse spécifique mis en place. Ces PAMPs sont des dérivés de micro-organismes tels que les LPS, les flagellines, les oligodésoxynucléotides etc.

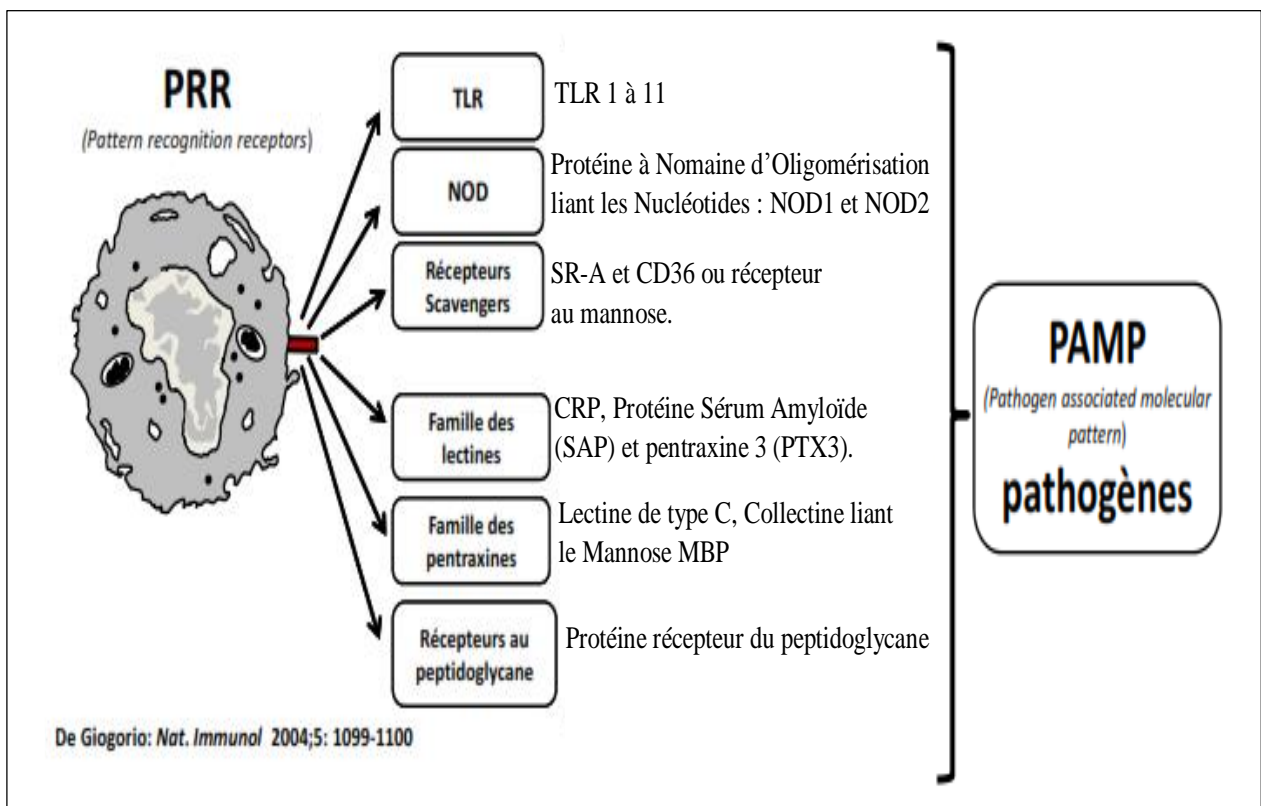


Figure 3: Motifs moléculaires associés aux pathogènes : les « PAMPS » (De Gregorio, E. et al., 2004)

2.4 Rôle des adjuvants d'origines bactériennes ou virales

L'efficacité de l'adjuvant réside dans sa capacité à amplifier la réponse immunitaire mais aussi dans sa capacité à orienter cette réponse en fonction de la pathogénèse propre à chaque infection. Ainsi ces adjuvants sont d'abord caractérisés par leur capacité d'activer sélectivement les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) de type Th2 ou Th1, qui correspondent aux deux grandes voies de la réponse immunitaire, à savoir la voie humorale et la voie cellulaire. Ils peuvent aussi favoriser des aspects plus particuliers de la réponse immunitaire, comme par exemple la réponse d'hypersensibilité de type retardé (DTH, *Delayed Type Hypersensitivity*) ou la réponse à lymphocytes T cytotoxiques (CTL, *Cytotoxic T Lymphocytes*), qui correspondent aux deux paramètres de l'immunité à médiation cellulaire, ou encore la production d'IgA sécrétoires par la voie humorale ou Th2. Enfin ils peuvent aussi influencer l'isotype des immunoglobulines produites (**Vermout, S. et al., 2003**). Ainsi nous distinguons les adjuvants qui stimulent la réponse immunitaire et les adjuvants qui orientent la réponse immunitaire soit vers la voie Th1 ou vers la voie Th2.

2.4.1 Les adjuvants immunostimulants

Ces adjuvants en interagissant avec les récepteurs des cellules du système immunitaire reconnaissant les pathogènes (PRR : Pattern recognition receptor) amplifient la réponse immunitaire. Cependant ils n'interviennent pas dans le choix de la voie empruntée par la réponse immunitaire induite par l'antigène. C'est l'exemple de la flageline adjuvant qui, en interagissant avec le TLR5 permet de booster la réponse immunitaire induite par l'antigène du vaccin dans lequel il est associé mais ne permet pas d'orienter la réponse vers la voie Th2 ou Th1.

2.4.2 Les adjuvants responsables de l'orientation de la réponse immunitaire

La réponse immunitaire est caractérisée par deux voies qui sont la voie humorale ou Th2 dépendant et la voie cellulaire ou Th1 dépendant. La voie cellulaire se distingue par la mobilisation des cellules telles que les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) qui sont responsables de l'élimination des cellules infectées et des cellules tumorales. Quant à la voie Th2, elle est caractérisée par la production d'anticorps par les lymphocytes B ainsi que leur transformation en cellules mémoires productrices d'anticorps suite à leur interaction avec les lymphocytes Th2 (**Clot, J., 2003**).

2.4.2.1 Orientation de la réponse immunitaire vers une réponse Th2

Les antigènes polysaccharidiques sont incapables d'interagir avec les lymphocytes T qui sont responsables de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, conduisant à la production d'anticorps et de lymphocytes B mémoires. L'association des protéines aux polysaccharides permet de déclencher la voie Th2 responsable de l'activation des lymphocytes B et de leur transformation en cellules mémoires (**Pierre, G. et al., 2000, Viera, S., Jan. 2001**).

2.4.2.2 Orientation de la réponse immunitaire vers une réponse cytotoxique

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) ne reconnaissent que les antigènes présentés sur une molécule de CMH I c'est-à-dire les antigènes intracellulaires qui sont présentés par les cellules infectées (**Clot, J., 2003**). Pour mobiliser les CTL dans la réponse immunitaire, il y a nécessité que la cellule soit infectée, propriété utilisée par les chercheurs grâce à plusieurs techniques pour permettre la synthèse des antigènes dans le cytosol des cellules présentatrices d'antigènes. Ces techniques relevant du génie génétique sont entre autres l'utilisation de vecteurs viraux ou d'ADN plasmidique nu portant des gènes de protéines d'intérêt vaccinales. Ces vecteurs se recombinent à l'ADN de la cellule hôte pour synthétiser les antigènes dans le cytosol de ces cellules, qui sont ensuite exprimés à leur surface sur une molécule de CMH I. Mais l'inefficacité et le risque oncogène que présentent ces vecteurs ont conduit à l'exploration de l'utilisation de toxines bactériennes comme vecteurs. Ces toxines bactériennes pénètrent naturellement dans le cytosol des cellules pour exercer leurs toxicités. L'ingénierie génétique de ces toxines a permis d'une part d'inactiver leur toxicité et d'autre part d'identifier des sites dites « primitif » permettant d'insérer des peptides d'intérêt vaccinal tout en maintenant leur propriété à envahir les cellules cibles (**Pierre, G., et al., 2000**). Ce qui fait de ces toxines des vecteurs efficaces permettant de présenter les antigènes d'intérêt vaccinal à travers la voie de présentation par la CMH I. Il faut noter que contrairement aux vecteurs plasmidiques et les ADN nus qui sont des vecteurs exclusifs, ces toxines bactériennes sont considérées comme des adjuvants car permettent d'orienter la réponse immunitaire vers la voie cytotoxique. Cette voie constitue un moyen prometteur pour la mise au point des vaccins anticancéreuses.

MATERIELS ET METHODE

MATERIELS ET METHODE

Cette étude était basée sur la synthèse de travaux antérieurs sur les dérivés bactériens et viraux utilisés comme adjuvants en vaccinologie. Nous avons dans ce cas utilisé comme matériels de travail des thèses, des articles, des rapports abordant ces dérivés bactériens et viraux dans différents aspects à savoir :

- Les avantages : efficacités, effets secondaires, coût moindre.
- Les inconvénients : effets secondaires graves, coût élevé.
- Les raisons et les conditions d'abandon de certains de ces adjuvants.

Les différents adjuvants que nous avons pu répertoriés de même que l'origine de certains d'entre eux ont été présentés sous forme de résultat de notre recherche.

Ces résultats ont été commentés et discutés par rapport :

- A leur innocuité sur l'homme et sur l'animal.
- A leur efficacité qui permet:
 - de faire un choix judicieux dans l'utilisation des vaccins.
 - de faire ressortir d'une part le caractère de couteau à double tranchant de ces adjuvants c'est-à-dire leur caractère incontournable de par leur utilité et leur innocuité, d'autre part les mesures à prendre pour bien gérer cette double facette des adjuvants.

RESULTATS

RESULTATS

1. Les différents types d'adjuvants d'origines bactériennes et viraux rencontrés et leur mode d'action.

Nous avons répertorié au total 17 dérivés bactériens et viraux utilisés comme adjuvant en vaccinologie et répartis en 4 groupes comme suit :

- Les adjuvants à part entière
- Précurseur d'adjuvant
- Les associations
- Nouvelles approches d'adjuvants

1.1 Les adjuvants à part entière

1.1.1 *Le Monophosphoryl lipide A (MPL)*

Il est obtenu par hypophosphorylation suite au traitement à l'acide chlorhydrique du diglycosamine du lipide A des bactéries à Gram négatif telque *Bacteroides thetaiotaomicron* et *Prevotella intermedia*. Cette hypophosphorylation permet de diminuer la toxicité du MPL par rapport au LPS tout en gardant les mêmes propriétés immunostimulantes ; ce qui lui rend apte à l'utilisation dans les vaccins destinés à l'homme (Chilton, P. M. *et al.*, 2013). En effet, la toxicité du lipide A des LPS est au nombre du groupement phosphate, le type et la localisation des résidus d'acides gras présents dans la molécule (Coats, S.R. *et al.*, 2011, Ribi, E. , 1984).

Mode d'action : MPL A et les corps bactériens entiers, stimulent préférentiellement la réponse de type Th1 (Cox, J.C., *et al.*, 1997, Moingeon, P. *et al.*, 2001). Le mode d'action est basé sur l'interaction du LPS et de ses dérivés avec des récepteurs Toll Like (TLR, *Toll-Like Receptors*). La MPL est un agoniste du TLR4 et elle permet de renforcer l'action du sel d'aluminium (Persing, D.H. *et al.*, 2002).

Application : utilisé dans le vaccin Papillomavirus humain en combinaison avec le sel d'hydroxyde d'aluminium donnant ainsi le complexe adjuvant AS04TM (Sandra, L. G. *et al.*, 2006).

1.1.2 Les flagellines

Ce sont des agonistes du récepteur TLR5. Elles sont liées de façon covalente, sous forme de protéines de fusion, aux antigènes de divers vaccins expérimentaux en cours d'étude.

Application : commercialisé sous le nom de VacciGrad™ par le laboratoire InvivoGene il à montrer d'excellent résultat lorsqu'il est utilisé en expérimentation dans certain vaccin comme le vaccin antigrippale (**skountzou, i. et al., 2010**).

1.1.3 Les oligodesoxynucleotides

Ils sont riches en séquences CpG (Cytosine phosphorothioate Guanine), que l'on trouve en quantité dans l'ADN des microorganismes. Agonistes du TLR9, ces oligodésoxynucleotides induisent des réponses Th1 et des réponses lymphocytaires cytotoxiques.

Mode d'action : Ces adjuvants ont la capacité d'induire des réponses qui sont très nettement de type Th1, comme en témoigne l'importante production d'IL-12 et d'IFN γ qu'ils stimulent (**Carson, D.A. et al., 1997, Halpern, M.D. et al., 1996**). Cet effet passe par une interaction du CpG avec le TLR-9 (**Dalpke, A. et al., 2002**). De même, les oligonucléotides CpG contenus dans l'adjuvant de Freund pourraient être en grande partie responsables de son pouvoir de stimulation de la réponse de type Th1.

Application : les CPG entrent dans la composition du vaccin hépatite B (Engerix) de GSK Biologicals (**Cooper, C.L., et al., 2004**).

1.1.4 Le muramyl dipeptide (Nacétylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine, MDP)

C'est le plus petit composant de la paroi des mycobactéries comportant des propriétés adjuvantes. Le MDP ainsi que ses nombreux dérivés synthétiques, encore appelés peptides adjuvants, permettent de réduire les effets toxiques et allergiques liés à l'utilisation d'extraits bruts (**Vermout, S., et al., 2003**).

Mode d'action : Le MDP et ses dérivés sont de puissants inducteurs de la production d'IL-1. Administrés seuls en solution aqueuse, ils favorisent plutôt la réponse de type Th2 (**Limited, Cedarlane Laboratories, 2003**).

Application : le MDP a montré de meilleurs résultats dans son utilisation dans le vaccin expérimental contre le virus influenza H5 (**Babak, J. et al., 2010**).

1.1.5 Le tréhalose dimycolate (TDM)

Le TDM est un autre composant de la paroi de mycobactéries efficace en tant qu'adjuvant et relativement peu toxique (**Vermout, S., et al., 2003**).

1.1.6 Les toxines bactériennes

1.1.6.1 Les différentes toxines utilisées comme adjuvants

- **La toxine cholérique de Vibrio cholerae** (CT) : C'est un puissant adjuvant utilisé chez les animaux. Chez l'homme, naturellement beaucoup plus sensible à cette toxine, c'est la sous-unité B purifiée (CTB) qui est utilisée. Cette sous-unité est le ligand du récepteur de la toxine, la sous-unité A étant responsable de l'action toxique sur les entérocytes. Cette toxine cholérique a été utilisée avec succès en 1986 dans la mise au point du vaccin oral contre le choléra (**Lycke, N. et al., 1986**).
- **La toxine pertussique de Bordetella pertussis** : Elle est utilisée sous forme inactivée dans la préparation des vaccins comme adjuvant.
- **La lymphotoxine thermolabile de Escherichia coli** (LT, « labile toxin ») : Elle est utilisée comme adjuvant dans la production des vaccins. Ces adjuvants sont administrés par voie orale ou nasale. Ils induisent une réponse de type Th2 avec production d'IgA sécrétoires répartie au niveau de l'ensemble des muqueuses (**Horzinek, M.C. et al., 1997, Moingeon, P., et al., 2001**). La production d'anticorps au niveau systémique est également stimulée. La sous-unité B de la toxine cholérique, qui est beaucoup moins efficace par rapport à la toxine entière, peut être associée à des holotoxines.
- **L'exotoxine A de Pseudomonas aeruginosa** : une fois dans le cytosol des cellules cibles elle subit une protéolyse à fin de libérer l'extrémité carboxy-terminale contenant les domaines catalytique responsable de son effet toxique. L'utilisation de la toxine comme vecteur consiste à remplacer ce domaine catalytique par un épitope spécifiquement reconnu par les cellules TCD8⁺ (**Ulmer, J.B. et al., 1994**).
- **Anatoxines diphtérie, tétanique** : ces toxines sont utilisées comme agent de conjugaison aux antigènes oligosaccharidiques à fin de leur conférer la propriété à donner une réponse de type Th2 (**Pierre, G., et al., 2000, Viera, S., Jan. 2001**).

1.1.6.2 Applications

- **Anatoxine diphtérie, tétanique** : vaccin conjugué polyosidiques contre le méningocoque, et vaccin Polio DT (Diphtérie, Tétanos) (**Pierre, G., et al., 2000**).
- **Toxine pertussique de Bordetella pertussis** possède un effet remarquable sur la Diphtérie et l'anatoxine tétanique. Ce qui a permis son utilisation dans le vaccin Polio DT (**Viera, S., Jan. 2001**).

1.2 Précurseur d'adjuvant

Les LPS : sont issus de la membrane des bactéries à Gram négatif. Ces LPS sont actifs en tant qu'adjuvant mais possèdent en revanche des effets toxiques marqués. Par contre la portion immunogène le lipide A de ces LPS est exploitée comme précurseur dans la mise au point du **Monophosphoryl lipide A (MPL)**.

1.3 Les associations

1.3.1 Les associations à base de MPL

- **AS01TM** : c'est une association entre le **MPL**, des **liposomes** et un **surfactant** qui est le **triterpène glycoside** (QS21) obtenu à partir de la **saponine** (« Quil A »). Il permet d'induire non seulement de fortes réponses humorales, mais aussi des réponses lymphocytaires cytotoxiques.

Application : Il a été l'adjuvant le plus efficace parmi les adjuvants testés avec les vaccins antipaludéens en développement clinique (**Kester, K.E. et al., 2009**).

- **MPL-Lioposme** : cette combinaison s'est révélée la plus efficace pour induire une réponse protectrice Th1 (IFN- γ , IL-12, NO) avec un vaccin sous-unitaire expérimental contre *Leishmania donovani* chez la souris (**Mazumder, S. et al., 2011**).

1.3.2 L'Adjuvant Complet de Freund (ACF)

L'adjuvant complet de Freund associe une mycobactérie inactivée par la chaleur, *Mycobacterium tuberculosis*, à l'émulsion huileuse que constitue l'Adjuvant Incomplet de Freund (AIF) (**Vermout, S., et al., 2003**).

Mode d'action : L'ACF combine l'effet dépôt d'une émulsion eau/huile, la capacité d'activation de l'immunité non spécifique des bactéries inactivées, et la stimulation des cellules T auxiliaires spécifiques aux épitopes de *M. tuberculosis*. Ces propriétés font de l'ACF un puissant activateur à la fois de la réponse humorale et de la réponse cellulaire (**Comoy, E. et al., 1997**). Son utilisation dans les vaccins destinés à être administrés à l'homme a été abandonnée à cause de sa toxicité.

La composante humorale de la réponse induite est liée à l'émulsion huile/eau, tandis que la composante cellulaire est attribuable aux extraits de mycobactéries (**Billiau, A. et al., 2001**).

1.4 Les nouvelles classes d'adjuvants

1.4.1 Les pseudo-particules virales (PPVs) ou virus-like particules (VLPs)

Les VLP sont des particules virales dépourvues d'acides nucléiques. Elles sont produites en culture cellulaire d'une manière recombinante et sont composées d'antigènes viraux capables d'induire une réponse immunitaire, bien qu'elles soient dénuées de matériel génétique viral. La production est basée sur la capacité d'auto assemblage des protéines des capsides virales dans des cellules en culture de mammifères, d'insectes ou de plantes préalablement infectées par des baculovirus (BV) dont le gène est recombiné par les gènes exprimant les protéines du virus contre lequel on veut générer le vaccin (Polly, R. *et al.*, 2008). Cette nouvelle approche présente beaucoup d'avantages notamment la rapidité et la quantité de production permettant ainsi de répondre de façons adéquate aux besoins vaccinaux pendant les pandémies (Elisabeth, F., 2011). Ce qui n'est pas le cas de la vieille méthode de culture sur œuf dont la durée est d'au moins 6 mois et une quantité d'un œuf pour une dose de vaccin. Les VLP possèdent aussi l'avantage d'avoir une propriété antigénique et une propriété adjuvante. En effet elles possèdent en leur surface, l'antigène et les différents motifs moléculaires associés aux pathogènes qui stimulent la voie humorales et la voie cellulaire de la réponse immunitaire bien que cette propriété n'exclut pas l'ajout d'autres adjuvants dans le vaccin (Murata, K. *et al.*, 2003, Schirmbeck, R. *et al.*, 1996). Un des exemples de cette nouvelle méthode de production de vaccin est la mise au point du vaccin contre le virus influenza et du virus HPV à base de VLP (D'Aoust, M. A. *et al.*, 2008, Polly, R., *et al.*, 2008).

1.4.2 Les pseudo-particules bactériennes (PPBs) ou Bacterium-like particules (BLPs)

Les BLPs sont des bactéries de *Lactococcus lactis* inactivées et servent de transporteur d'antigène et d'adjuvant pour stimuler et amplifier la réponse immunitaire dédié à l'antigène incorporé à sa surface. Le *L. lactis* est une bactérie couramment utilisée dans l'industrie alimentaire pour la production de fromage, de boissons probiotiques etc. Elle est inactivée suite au traitement à l'acide à chaud ce qui permet la destruction de certains composants extracellulaires et d'autres composés intracellulaires comme l'ADN donnant ainsi une cellule en forme de matrice solide composée essentiellement de peptidoglycane (Natalija, V.B-B. *et al.*, 2013). Sur cette surface de peptidoglycane qui conserve sa propriété adjuvante, peuvent être insérés des antigènes de choix de pathogènes, permettant ainsi la mise au point de vaccins

efficaces contre ces pathogènes (**Bosma, T. et al., 2006, Roosmalen, M.L.V. et al., 2006, Steen, A. et al., 2003**). Ces BLPs sont utilisées en expérimentation dans la fabrication de vaccins contre certains pathogènes tel que le virus Influenza, *Streptococcus pneumoniae* etc.(**Natalija, V.B-B., et al., 2013**).

Tableau I: Composition chimique et effets sur la réponse immunitaire de quelques adjuvants d'origines bactériennes et virales.

| Adjuvants | Origine ou composition chimique | Effet sur la réponse immune |
|-------------------------------------|---|---|
| Monophosphoryl lipide A | Composant bactérien dérivé du lipopolysaccharide | Stimule préférentiellement la réponse de type Th1 |
| Oligonucléotides CpG | Motifs moléculaires propres aux génomes procaryotes | Induction des réponses de types Th2 |
| Toxines bactériennes | Sous formes entière, inactivé, sous-unitaire ou mutée | Réponse de type Th2 et production d'IgA sécrétoires |
| Muramyl dipeptide et dérivés | Composant de paroi des mycobactéries | Stimule préférentiellement la réponse en anticorps. |

2. Avantages et inconvénients des VLPs, BLPs par rapport aux autres adjuvants.

Les VLPs et les BLPs sont de nouvelles approches de vaccins et d'adjuvants qui ont fait preuves de leur efficacité dans des vaccins par rapport aux autres modèles d'adjuvants qui existaient déjà. Mais même si les avantages de ces nouvelles technologies sont incontestables, il demeure néanmoins des inconvénients qui sont résumés dans le tableau II ci-après en plus de leurs avantages.

Tableau II: Tableau comparatif entre les VLPs, BLPs et les autres types d'adjuvants

| Avantages | Inconvénient |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Quantité de production élevée et dans un temps plus courts par rapport à la culture sur œufs.- Risque oncogène et de contamination absent (absences d'ADN ou d'ARN) par rapport aux vaccins entiers ou à base de vecteurs à ADN nu ou plasmidique qui peuvent fusionner à l'ADN et déclencher un processus oncogène.- Possibilité de production de vaccin multivalent (insertion de plusieurs protéines cibles)- Présence à la fois d'une réponse humorale et cellulaire contrairement aux autres adjuvants. | <ul style="list-style-type: none">- Réponses immunitaires faibles par rapport aux vaccins inactivés. |

COMMENTAIRE – DISCUSSION

COMMENTAIRE – DISCUSSION

Les adjuvants ont permis une avancée remarquable dans le domaine de la vaccination. Ces avancées sont d'une part orientées vers l'amélioration de l'efficacité des vaccins sous unitaires en permettant d'accroître leur immunogénicité et d'autre part vers la réduction de la quantité d'antigènes à utiliser dans les vaccins. Ce qui a permis de réduire considérablement le coût de la fabrication des vaccins. Mais étant des corps étrangers dans l'organisme ils provoquent des effets secondaires pouvant être graves. C'est le cas de l'adjuvant complet de Freund qui peut causer des dommages permanents et des maladies irréversibles, en particulier des maladies auto-immunes. Ces maladies auto-immunes souvent provoquées chez les animaux de laboratoire à des fins d'expériences vétérinaires, entraînent des souffrances importantes jugées inhumaines. Selon le lieu d'injection chez l'animal, des dommages tissulaires graves apparaissent accompagnés de fortes douleurs telles que des ulcérations, des nécroses de la peau, des arthrites chroniques, des lésions musculaires, des embolies pulmonaires, des péritonites, etc. (**Vermout, S., et al., 2003**). Il est normalement interdit chez l'homme en raison de ces toxicités et de ces fortes réactions inflammatoires. Ces effets secondaires posent le problème de l'innocuité des adjuvants si bien que lors d'apparition d'une MAPI les hypothèses et les critiques formulées sont pour la plus part orientées vers les adjuvants. En effet, la survenue d'une maladie auto-immune post vaccination est parfois considérée comme un effet secondaire potentiel des vaccins et plus particulièrement, des adjuvants qu'ils contiennent. Mais cette considération reste théorique, et difficile à démontrer.

Malgré ces effets secondaires divers et souvent graves, les adjuvants demeurent indispensables au développement de vaccins nouveaux et plus efficaces. Ils font partie intégrante du vaccin dès sa conception au même titre que l'antigène. Les adjuvants constituent donc un couteau à double tranchant dont il faut manipuler avec toute la prudence possible afin d'éviter la survenue de manifestations indésirables qui peuvent même entraîner la mort. Il est donc nécessaire d'insister sur les mesures d'évaluation de l'innocuité de ces adjuvants. Mais cette évaluation rencontre pas mal de difficultés dues au fait qu'un certain nombre parmi les méthodes et les interprétations classiques utilisées dans les études animales pour tester la sécurité des médicaments, n'est pas applicable au domaine particulier qu'est l'innocuité des adjuvants. L'utilisation des animaux demeure indispensable dans les études d'innocuité, mais aucune espèce animale de laboratoire ne peut à elle seule donner la solution. Les études d'innocuité classiques à dose croissante ne permettent pas non plus d'examiner correctement les aspects immunologiques de la sécurité des adjuvants notamment l'induction d'une

tolérance, d'une hypersensibilité et de réactions auto-immunes étant donné qu'ils sont dose-indépendante.

Le suivi de l'innocuité jumelé au suivi de l'efficacité des adjuvants permettra de faire un choix judicieux en procédant par comparaison des adjuvants les plus efficaces avec le moins d'effets secondaires possible. C'est ainsi que l'utilisation chez l'homme de l'adjuvant complet de Freund a été abandonné car responsable de maladies auto-immunes considérées mortelles. L'**AS01** a été par ce procédé considéré comme l'adjuvant le plus efficace en association avec la **MPL** parmi les adjuvants testés avec les vaccins, dans la préparation du vaccin candidat antipaludéens en développement clinique (**Kester, K.E., et al., 2009**). La formulation expérimentale **AS15TM**, qui comporte du **CpG** en mélange avec du **MPL** et du **QS21** dans une préparation à base de liposomes, paraît constituer un adjuvant de choix pour les vaccins thérapeutiques anti-cancérs. De ces suivis de l'innocuité et de l'efficacité, il ressort que l'utilisation intégrale des **LPS** des bactéries à Gram négatif est dangereuse. C'est pourquoi il a été isolé de ces **LPS** la portion le lipide A détoxifiée après traitement à l'acide chlorhydrique. Ce dérivé des **LPS** après hypoacylation et hypophosphorylation de la diglucosamine donne, le **MPL** qui est moins toxique mais qui maintient sa propriété immunostimulante (**Chilton, P. M., et al., 2013**).

CONCLUSION

CONCLUSION

Les adjuvants ont permis depuis leur découverte, une avancée voire même une révolution dans la production des vaccins. Ils ont permis l'augmentation de leur efficacité tout en diminuant de façon considérable le coût de leur production. Cette diminution du coût est due à la diminution de la quantité d'antigène utilisée dans les vaccins à cause du rôle immunostimulant des adjuvants qui sont associés à ces vaccins. Cela a permis d'augmenter la quantité de production de certains vaccins tels que le vaccin de la grippe pendant les épidémies. Ce qui constitue un avantage assez considérable dans la lutte contre ces épidémies. Mais l'utilisation des adjuvants n'est pas sans danger ce qui impose un suivi rigoureux tant dans leur innocuité que dans leur efficacité. Il convient donc que tous les vaccins à adjuvants soient soumis à des tests de toxicité rigoureux et répétés sur l'animal, y compris des tests de génotoxicité et tératogénicité, avant d'être utilisés chez l'homme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Anne-Sophie, L.** . 2013. "Place Des Autovaccins Dans La Lutte Contre Les Maladies Chez Les Animaux De Rente," *Département d'élevage et de pathologie des équidés et des carnivores (depec)*. École nationale vétérinaire d'alfort 25-37.
- Antoine, G. and B. Patrice.** 2001. "Toxines Bactériennes: Facteurs De Virulence Et Outils De Biologie Cellulaire.," *Médecine/Science*. 691 - 700
- Babak, J.; R. O. Abdul; H. B. Mohd; B. A. Noorjahan; M. Sohkihi and R. Mehdi.** 2010. "Development of Avian Influenza Virus H5 DNA Vaccine and Mdp-1 Gene of Mycobacterium Bovis as Genetic Adjuvant." *GENETIC VACCINES AND THERAPY*, 8, 4.
- Billiau, A. and Matthys P.** 2001. "Modes of Action of Freund's Adjuvants in Experimental Models of Autoimmune Diseases." *J. Leukoc. Biol.*, 70, 849-860.
- Bosma, T.; R. Kanninga; J. Neef; S.A.L. Audouy; M.L.V. Roosmalen; A. Steen; G. Buist; J. Kok; O.P. Kuipers; G. Robillard, et al.** 2006. "A Novel Surface Display System for Proteins on Non-Genetically Modified Gram-Positive Bacteria." *Appl. Environ. Microbiol.*, 72, 880-889.
- Carson, D.A. and E. Raz.** 1997. "Oligonucleotide Adjuvants for T Helper 1 (Th1)-Specific Vaccination." *J. Exp. Med.*, 186, 1621-1622.
- Chilton, P. M.; M. H. Diana; T. T. Thao; C. M. Thomas and P. D. Richard.** 2013. "Adjuvant Activity of Naturally Occurring Monophosphoryl Lipopolysaccharide Preparations from Mucosa-Associated Bacteria." *Infection and Immunity, iai.asm.org*, 81(9), 3317–3325.
- Clot, J.** 2003. "Introduction À L'immunologie." *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Appareil locomoteur*, 14-012-A-10, 8.
- Coats, S.R.; AB. Berezow; T.T. To; S. Jain; B.W. Bainbridge; K.P. Banani and R.P. Darveau.** 2011. "The Lipid a Phosphate Position Determines Differential Host Toll-Like Receptor 4 Responses to Phylogenetically Related Symbiotic and Pathogenic Bacteria. ." *Infect. Immun.*, 79, 203–210.
- Comoy, E.; A. Capron and G. Thyphronitis.** 1997. "In Vivo Induction of Type 1 and 2 Immune Responses against Protein Antigens. ." *Int. Immunol.*, (9), 531.
- Cooper, C.L.; H.L. Davis; M.L. Morris and et al.** 2004. "Cpg 7909, an Immunostimulatory Tlr9 Agonist Oligodeoxynucleotide, as Adjuvant to Engerix-B Hbv Vaccine in Healthy Adults: A Doubleblind Phase I/II Study." *J. Clin. immunol.*, 24, 693-701.
- Cox, J.C. and A.R. Coulter.** 1997. "Adjuvants : A Classification and Review of Their Mode of Action." *Vaccine*, 15, 248-256.
- D'Aoust, M. A. and et al.** 2008. "Influenza Virus-Like Particles Produced by Transient Expression in Nicotiana Benthamiana Induce a Protective Immune Response against a Lethal Viral Challenge in Mice." *Plant Biotechnol J.*, 6, 930-40.
- Dalpke, A.; S. Zimmermann and K. Heeg.** 2002. "Immunopharmacology of Cpg DNA." *Biol. Chem.*, 383, 1491-1500.
- De Gregorio, E. and R. Rappuoli.** 2004. "How Innate Immunity Discriminates between Noninvasive Bacterial Pathogens and Commensals Is Unclear. The Finding That Epithelial Cells Recognize Peptidoglycan Fragments of Helicobacter Pylori Delivered by the Type Iv Secretion System Suggests an Intriguing Solution." *Nature Immunology*, 5, 1099 - 1100.
- Elisabeth, F.** 2011. "Virus-Like Particles: Vaccines of Tomorrow?," *Pharmaceutical Technology Market & Customer Insight*.
- Halpern, M.D.; M.J. Kurlander and D.S. Pisetsky.** 1996. "Bacterial DNA Induces Murine Interferon-Gamma Production by Stimulation of Interleukin-12 and Tumor Necrosis Factor-Alpha." *Cell. Immunol.*, 67, 72-78. .
- Horzinek, M.C.; V.E.C.J. Schijns; Denis M.; Desmettre P.; L.A. Babiuk; P.P. Pastoret; J. Blancou; P. Vannier and C. Verschuere.** 1997. "Adjuvants and Vehicles." *Veterinary Vaccinology. Elsevier : Amsterdam*, 140-148.
- Jacques, M.** ed. Mars 2005. *Molecular and Cellular Pathogenesis of Bacterial Infections: Lecture 3 Development of Disease : Bacterial Toxins and Their Interaction with Host Cells*. Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Bactériologie, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège. JG.Mainil@ulg.ac.be.
- Kester, K.E.; J.F. Cummings; O. Ofori-Anyinam and et al.** 2009. "Randomized, Double-Blind, Phase 2 a Trial of Falciparum Malaria Vaccines Rts,S/As01b and Rts,S/As02a in Malaria-Naive Adults: Safety, Efficacy, and Immunologic Associates of Protection." *J Infect Dis*, 200, 337-46.
- Limited, Cedarlane Laboratories.** 2003 "The Adjuvant Guide.," *Adresse URL:* <http://www.cedarlanelabs.com/catalogues.asp?company=AdjuvantGuide>.
- Lycke, N. and J. Holmgren.** 1986. "Strong Adjuvant Properties of Cholera Toxin on Gut Mucosal Immune Responses to Orally Presented Antigens." *Immunology*, 59 301-308.

- Mazumder, S.; M. Maji and N. Ali.** 2011. "Potentiating Effects of Mpl on Dspc Bearing Cationic Liposomes Promote Recombinant Gp63 Vaccine Efficacy: High Immunogenicity and Protection." *PLoS Neglected Tropical Dis*, 12, e 1429
- Moingeon, P.; J. Haensler and A. Lindberg.** 2001. "Towards the Rational Design of Th1 Adjuvants." *Vaccine*, 19, 4363-4372.
- Murata, K.; M. Lechmann and M. Qiao.** 2003. "Immunization with Hepatitis C Virus-Like Particles Protects Mice from Recombinant Hepatitis C Virus-Vaccinia Infection." *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 6753-8.
- Natalija, V.B-B.; H. Bert Jan and L. Kees.** 2013. "Bacterium-Like Particles for Efficient Immune Stimulation of Existing Vaccines and New Subunit Vaccines in Mucosal Applications." *TECHNOLOGY REPORT*, 4 282.
- O'Hagan, D.T.** 2001. "Recent Developments in Vaccine Delivery." *Curr. Drug Targets Infect. Disord.*, 1, 273-286.
- Persing, D.H.; R.N. Coler; M.J. Lacy; D.A. Johnson; J.R. Baldrige; R.M. Hershberg and S.G. Reed.** 2002. "Taking Toll :Lipid a Mimetics as Adjuvants and Immunomodulators." *Trends Microbiol*, 10, 32-37.
- Pierre, B.; G. Marc; B. Hervé and B. Jean-François** eds. 2012. *Les Adjuvants Vaccinaux: Quelle Actualité En 2012 ?* . ACADEMIE NATIONALE DE MÉDECINE. 16, RUE BONAPARTE – 75272 PARIS CEDEX 06 TÉL : 01 42 34 57 70 - FAX : 01 40 46 87 55
- Pierre, G.; L. Daniel; F. Catherine; U. Agnès and L. Claude.** 2000. "Les Toxines Bactériennes Recombinantes : De Nouveaux Vecteurs Pour La Vaccination ?" *Medecine/Sciences*, 16, 653-62.
- Polly, R. and N. Rob.** 2008. "Virus-Like Particles as a Vaccine Delivery System." *Landes Bioscience*, 4(1), 5-8.
- Ribi, E.** . 1984. "Beneficial Modification of the Endotoxin Molecule. ." *J. Biol.*, 3, 1-9.
- Roosmalen, M.L.V.; R. Kanninga; M. El Khattabi; J. Neef; S. Audouy; T. Bosma; A. Kuipers; E. Post; A. Steen; J. Kok, et al.** 2006. "Mucosal Vaccine Delivery of Antigens Tightly Bound to an Adjuvant Particle Made from Food-Grade Bacteria." *Methods*, 38, 144-149.
- Sandra, L. G.; H. Emmanuel; Philippe M.; V.M. Marcelle; M. Sandra; Francis D.; A. F. Marc; C. Brigitte; S. Joann; L. Genevieve, et al.** 2006. "Enhanced Humoral and Memory B Cellular Immunity Using Hpv16/18 L1 Vlp Vaccine Formulated with the Mpl/Aluminium Salt Combination (As04) Compared to Aluminium Salt Only." *Elsevier Ltd*, 6349.
- Schirmbeck, R.; W. Bohm and J. Reimann.** 1996. "Virus-Like Particles Induce Mhc Class I-Restricted T-Cell Responses. Lessons Learned from the Hepatitis B Small Surface Antigen." *Intervirology*, 39(11), 1-9.
- skountzou, i. et al.** 2010. "Salmonella Flagellins Are Potent Adjuvants for Intranasally Administered Whole Inactivated Influenza Vaccine." *Vaccine*, 28(4), 4103-12.
- Steen, A.; G. Buist; K.J. Leenhouts; M. El Khattabi; F. Grijpstra; Zomer A.L.; G. Venema; O.P. Kuipers and J. Kok.** 2003. "Cell Wall Attachment of a Widely Distributed Peptidoglycan Binding Domain Is Hindered by Cell Wall Constituents." *J. Biol. Chem.*, 278, 23874-23881.
- Ulmer, J.B. ; J.J. Donnelly and M.A. Liu.** 1994. "Presentation of an Exogenous Antigen by Major Histocompatibility Complex Class I Molecules." *Eur J Immunol Methods*, 7(1590-6).
- Vermout, S.; M. Denis; B. Losson and B Mignon.** 2003. "Choix D'un Adjuvant Lors D'essais De Vaccination." *Ann. Méd. Vét.*, 147, 393-401.
- Viera, S. Jan.** 2001. "Adverse Effects of Adjuvants in Vaccines." *NEXUS*, 37-40.

Résumé

D'énormes progrès ont été effectués depuis la découverte des vaccins pour améliorer leur efficacité leur innocuité. Parmi ces efforts figurent l'utilisation des adjuvants pour améliorer l'immunogénéicité des antigènes utilisés dans ces vaccins. Mais ces adjuvants ne sont pas sans nocivité car de nombreux effets secondaires ont été décrits pour bon nombre d'entre eux d'où l'intérêt de surveiller leur utilisation. Le but de ce travail était de faire la synthèse des différents adjuvants d'origines bactériennes et virales utilisés dans les vaccins. Au total 17 dérivés bactériens et viraux utilisés comme adjuvant ont été répertoriés ; le monophosphoryl lipide A, les flagellines, les oligodésoxynucleotides, le muramyl dipeptide, le tréhalose dimycolate, les toxines (la toxine pertussique de Bordetella pertussis, la lymphotoxine thermolabile de Escherichia coli, toxines cholérique, exotoxine A de Pseudomonas aeruginosa, anatoxine diphtérie et tétanique) les LPS, l'AS01TM, le MPL-Lioposme, l'Adjuvant Complet de Freund les VLPs et les BLPs. Ces adjuvants présentent l'intérêt d'améliorer l'efficacité des vaccins et de diminuer la quantité des antigènes dans les vaccins contribuant ainsi à la diminution de leur coût mais leurs effets secondaires nécessitent la surveillance de leur utilisation.

Mots clés : adjuvants, VLPs, BLPs, vaccin, bactéries, virus.

Auteur : Issa TONDE, PharmD, MSc microbiologie, interne des hôpitaux du Burkina Faso, S/C : CHUP – CDG, 01 BP 1198 Ouagadougou 01. Tél/fax : (226)50366776/77/79.