

Hélène DUTARTRE

helene.dutartre@ens-lyon.fr

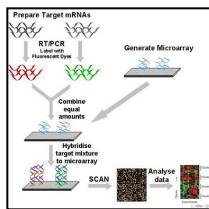
Immunité Vaccination

IMMUNOLOGIE APPLIQUÉE (2/2)

Plan Académique de Formation, 14 Mars 2013



PLAN DU COURS



Partie 2. Rappels historiques, outils vaccinaux actuels et futurs, le suivi de l'efficacité vaccinale.

I- Rappels historiques

- I-1. Jenner, Koch et Pasteur : la vaccination.
- I-2. les vaccins sauvent des vies.
- I-3. Etats des lieux en France

II- Outils actuels et futurs

- II-1. la composition des vaccins.
- II-2. les nouveaux vaccins.

III- Suivi vaccinal-monitoring

- III-1. Un exemple chez la souris
- III-2. Les stratégies chez l'homme

Vaccination : historique

- Variolisation : Chine ~ - 2000

Infection volontaire lors des épidémies non mortelles



Vaccination : historique

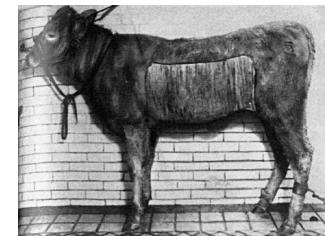
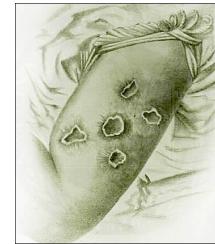
- Variolisation : Chine ~ - 2000

Infection volontaire lors des épidémies non mortelles



- Vaccine : E. Jenner (1796)

Infection avec une souche animale non infectieuse pour l'homme



Vaccination : historique

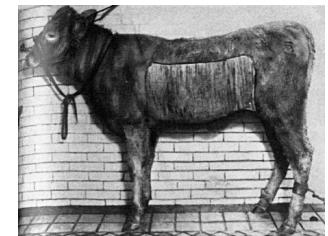
- Variolisation : Chine ~ - 2000

Infection volontaire lors des épidémies non mortelles



- Vaccine : E. Jenner (1796)

Infection avec une souche animale non infectieuse pour l'homme



- Vaccination : R. Dunning (1800)

AUCUNE CONNAISSANCE DES PATHOGÈNES

Vaccination : historique

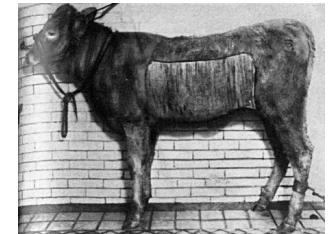
- Variolisation : Chine ~ - 2000

Infection volontaire lors des épidémies non mortelles



- Vaccine : E. Jenner (1796)

Infection avec une souche animale non infectieuse pour l'homme



- Vaccination : R. Dunning (1800)

AUCUNE CONNAISSANCE DES PATHOGÈNES

- Vaccin : L. Pasteur (1881)

Infection avec une souche humaine atténuée en laboratoire



AUCUNE CONNAISSANCE DU SI

Vaccination : historique

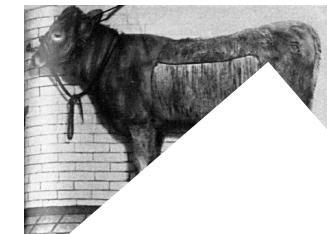
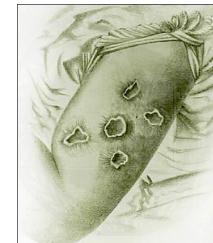
- Variolisation : Chine ~ - 2000

Infection volontaire lors des épidémies non mortelles



- Vaccine : E. Jenner (1796)

Infection avec une souche animale non infectieuse pour l'homme



- Vaccination : R. Dunning (1800)

AUCUNE CONNAISSANCE DES PATHOGÈNES

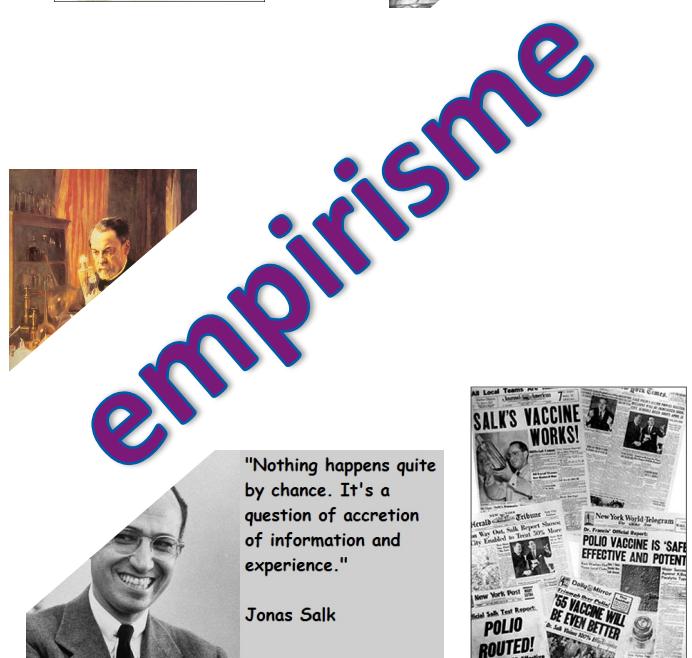
- Vaccin : L. Pasteur (1881)

Infection avec une souche humaine atténuée en laboratoire

AUCUNE CONNAISSANCE DU SI

- Vaccinologie : J. Salk (1957)

Premiers essais cliniques, Première campagne de vaccination # polio



1-Historic & generalities

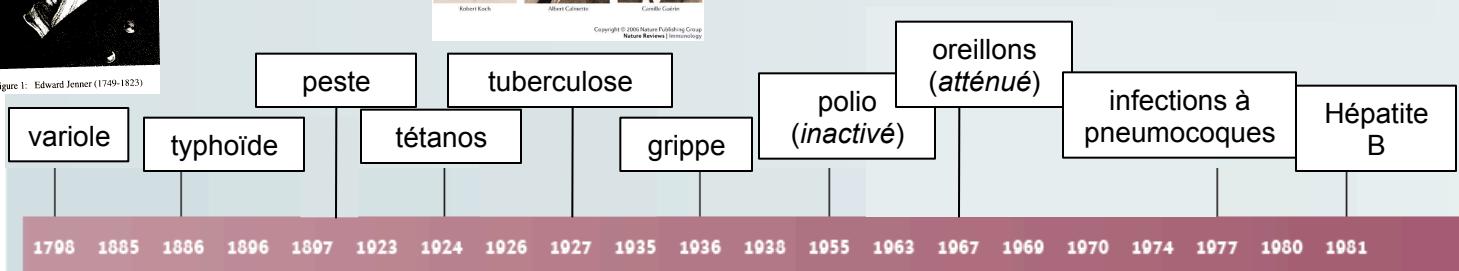


Pathogène hétérologue



Pathogène atténué par culture en laboratoire

Figure 1: Edward Jenner (1749-1823)



Préparation de microbes modifiés
(ME desséchées
bacilles chauffés)

1957 : Burnet identifie la sélection clonale

1965 : découverte des lymphocytes

Hib
(*haemophilus influenzae b*)

papillomavirus
(bivalent recombinant)

1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010

hépatite B
(recombinant)

papillomavirus
(quadrivalent recombinant)

Etats des lieux des stratégies vaccinales (France)

Pathologie	Nombre de cas avant vaccination	Vaccin introduit en...	Nombre de cas en 2000	Réduction (%)
Tuberculose	~ 400 000 cas ~ 20 000 décès	1921	~ 8000 cas ~ 800 décès	> 98%
Diphthérie	~ 45 000 cas ~ 4 500 décès	1923	0	> 99%
Tétanos	~ 1000 décès	1927	9	> 99%
Coqueluche	~ 550 000	1958	~ 1000	> 99%
Polio paralytique	~ 4000	1958	0	> 99%
Grippe	~ 2000 décès pour 10^6 ha >75 ans	1968	< 50	> 99%
Rougeole	~ 550 000	1979	~ 1000	> 98%
Hépatite B	> 40 000	1981	~ 20 000	> 75%
Rubéole	~ 200	1983	61	> 70%
Oreillons	~ 550 000	1986	~ 20 000	> 96%
Hi b	~ 1000	1992	~ 50	> 90%

**Les vaccins sauvent
des vies**

Stanley Plotkin : « The impact of vaccination on the health of the world's people is hard to exaggerate. With the exception of safe water, no other modality, **not even antibiotics**, has had such a major effect on mortality reduction and population growth »



Rubella vaccine

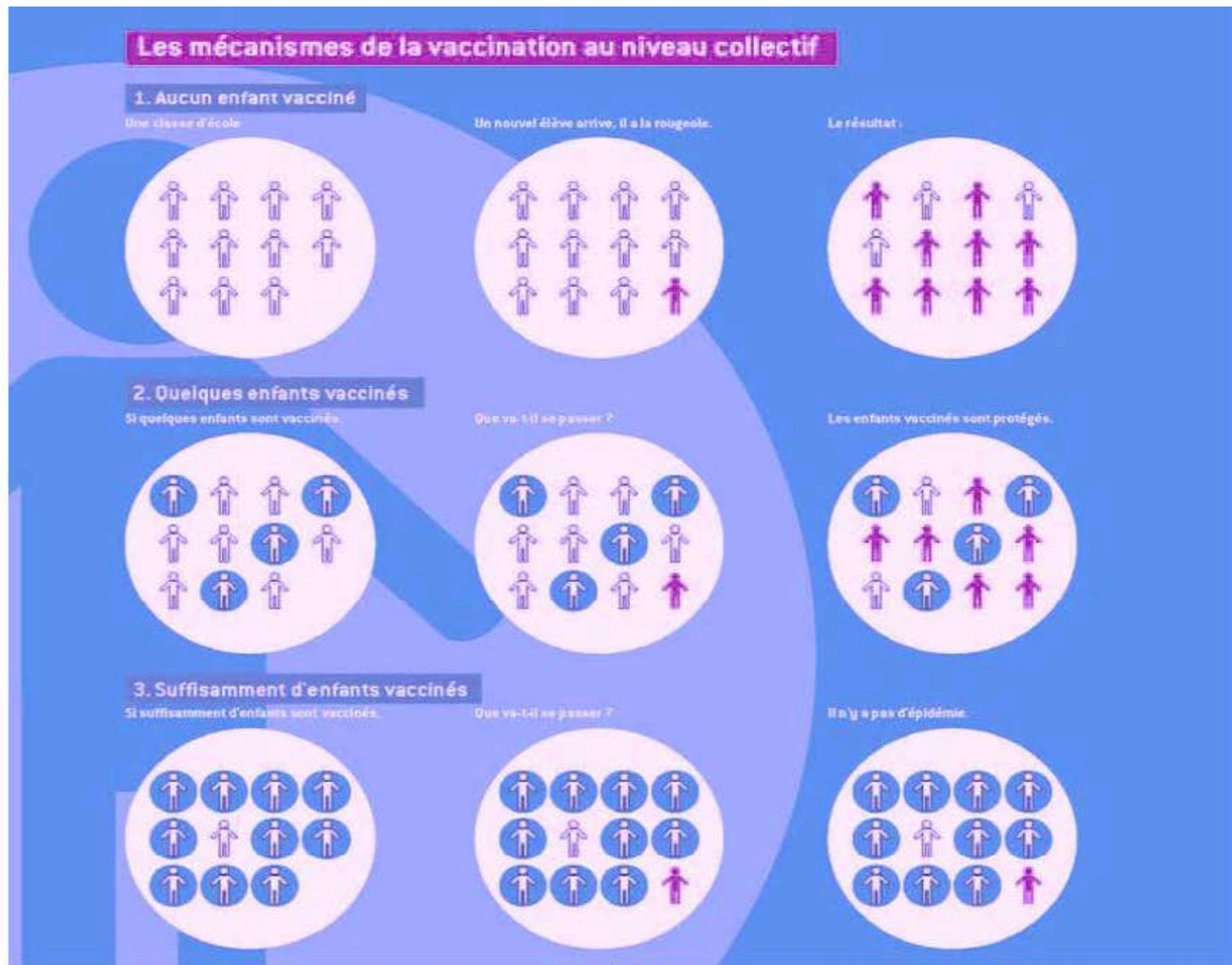
Experimental vaccine against CMV polio and varicella

Et en plus c'est moins cher que de soigner les malades !

Comparaison du rapport coût / bénéfice

	Vaccin	Médicament
<i>Mécanisme d'action</i>	Indirect (« éducation » du SI)	Direct
<i>Indication</i>	Préventif	Curatif
<i>Dose/Quantité</i>	Faible	Elevé
<i>Bénéfice</i>	Individuel = collectif Invisible (non vécu) Long terme	Individuel >>collectif Visible (vécu) Immédiat
<i>Individus</i>	En bonne santé Pas de demande	Malade / patient Demande ++
<i>Effet Indésirables</i>	Visibles ++	Peu visibles
<i>Perception du rapport Bénéfice / risque</i>	Faible	Élevé

Importance de la couverture vaccinale à l'échelle d'une société



D'après « Exposition planète Vaccination » - INPES

Et pourtant



Chaque année, 11 millions d'enfants meurent de pathologies infectieuses.

Plusieurs d'entre elles pourraient être combattue par la vaccination dont :

les infections respiratoires aiguës

 à pneumocoque (8% de la mortalité)

 à HiB (4%)

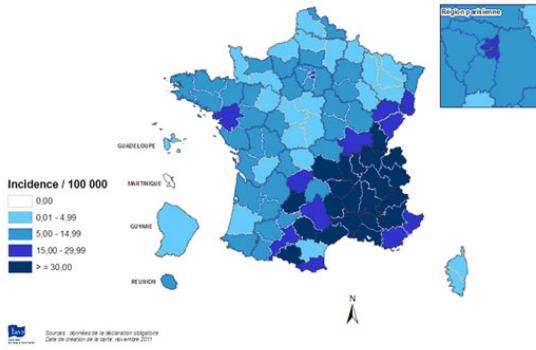
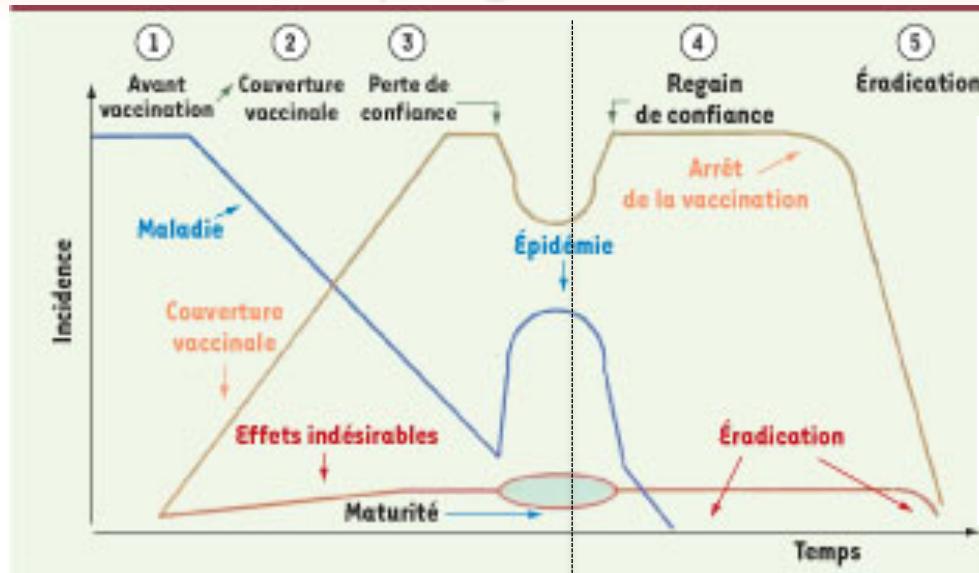
la rougeole (5%)

la coqueluche (3%)

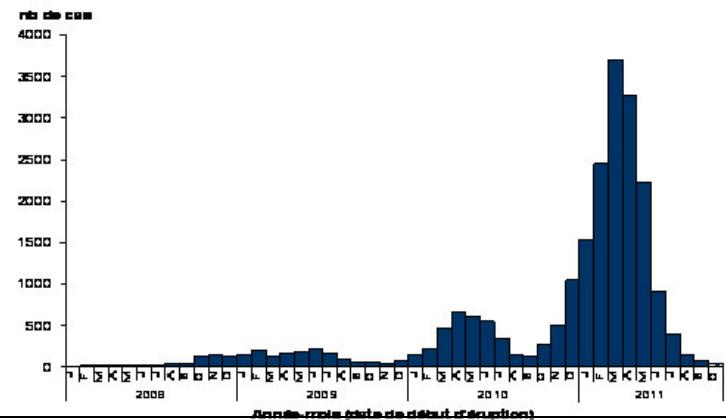
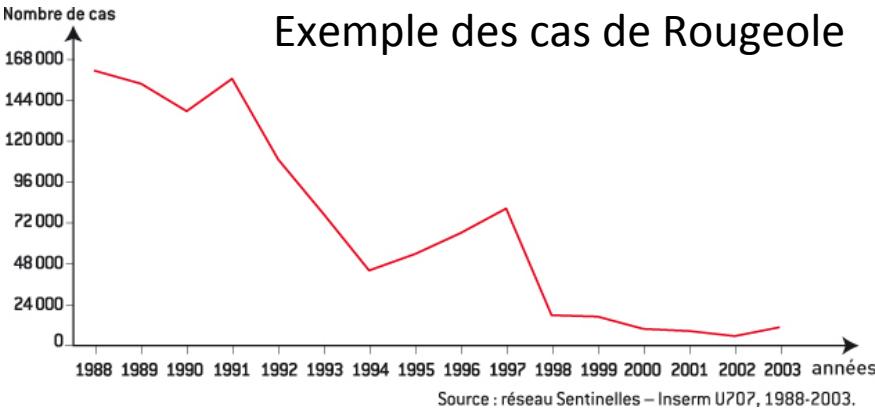
les diarrhées à rotavirus (3%)

le tétanos (2%)

Evolution des programmes de vaccination



Exemple des cas de Rougeole



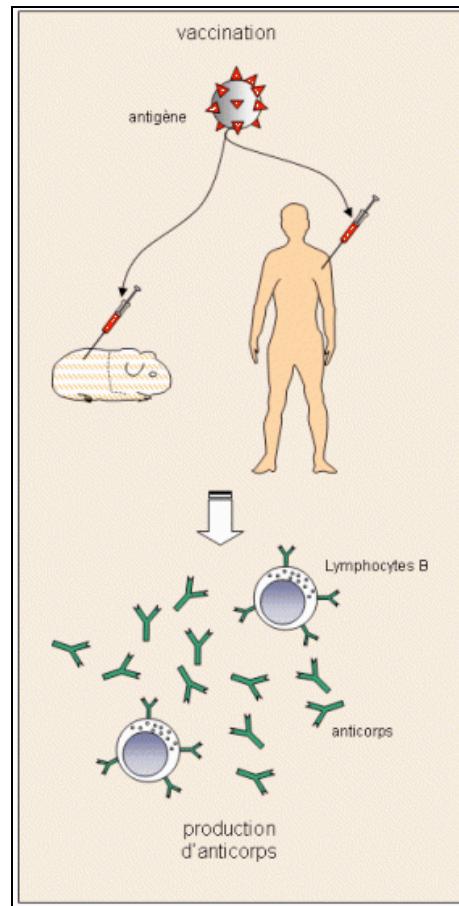
La vaccination est efficace si elle est maintenue jusqu'à l'éradication

Vaccination, où en êtes-vous ?

CALENDRIER VACCINAL 2011 SIMPLIFIÉ

ÂGE APPROPRIÉ	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	24 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans	26-28 ans	36-64 ans	≥ 65 ans
BCG														
DIPHTÉRIE - TÉTANOS - POLIOMYÉLITE														
COQUELUCHE														
Hib <i>Haemophilus influenzae de type b</i>														
HÉPATITE B														
PNEUMOCOQUE														
MÉNINGOCOQUE C														
ROUQEOLE - OREILLONS - RUBÉOLE														
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)														
GRIPPE														

2- outils présent et futur



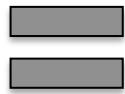
Intellego.fr

Le vaccin : un "confluent"

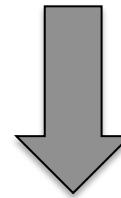
Comme l'a relevé Philippe Kourilsky dans [sa leçon inaugurale au Collège de France](#), le vaccin peut être décrit comme un "confluent" : entre le bien et le mal (on utilise un agent potentiellement mortel pour empêcher la mort), entre la nature et la culture (on exploite les propriétés immunitaires naturelles de façon artificielle), entre prévention et thérapie, entre microbiologie et immunologie (les deux disciplines concernées), entre science et industrie, entre logique marchande et logique humanitaire... C'est la raison pour laquelle le vaccin n'est pas seulement un enjeu scientifique, mais aussi une question de société.

Induction d'une mémoire immunitaire

Vaccination



Application des principes
immunologiques à la
santé humaine



Protection contre les
agressions mortelles
(infection-cancer)

Vaccination

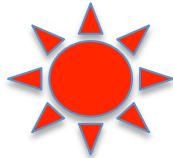
Pathogène atténué



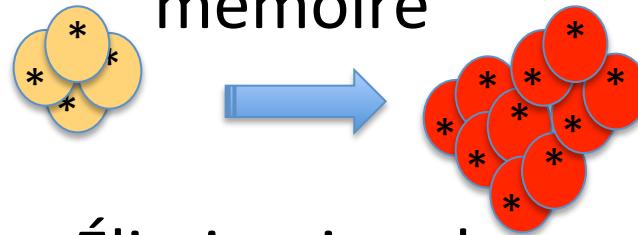
Réaction immune et mise en place de la mémoire immunitaire



Pathogène virulent



Réactivation de la mémoire



Élimination du pathogène

Les stratégies vaccinales

Un vaccin doit être :

➤ **sûr**

Le vaccin ne doit pas induire de pathologie

➤ **protecteur...**

Le vaccin doit protéger de la pathologie qui résulterait de l'exposition au pathogène virulent

➤ **...à long terme**

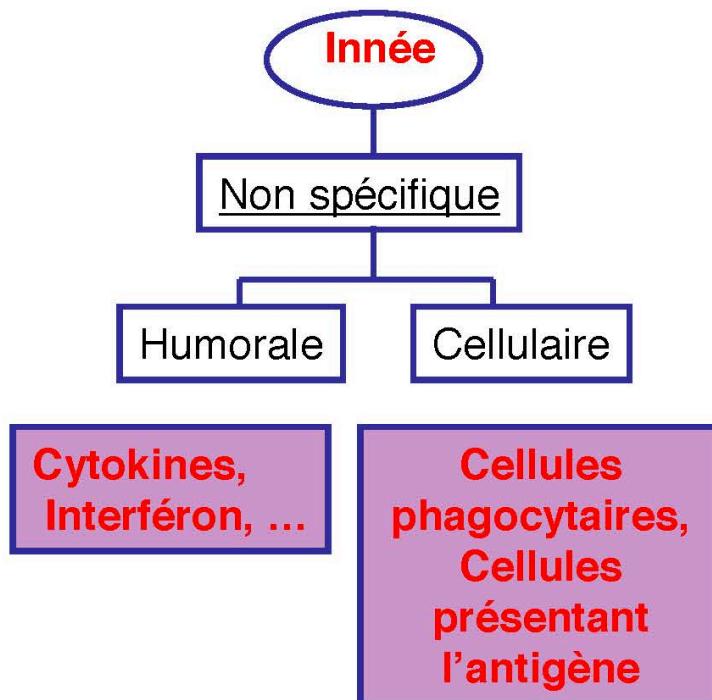
La protection doit être efficace pendant plusieurs années, voire toute la vie

Pratique

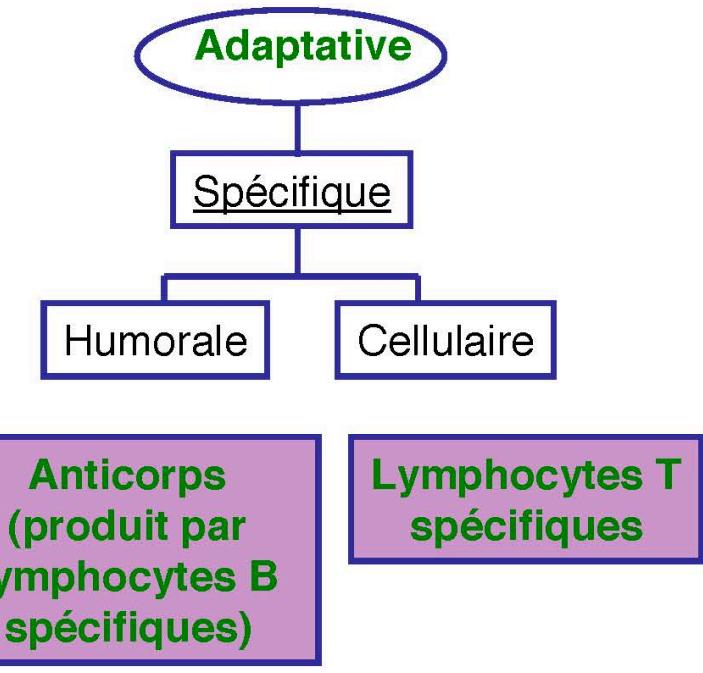
Faible coût, stabilité, facilité d'administration, effets secondaires limités

Réponse immunitaire

Première ligne de défense

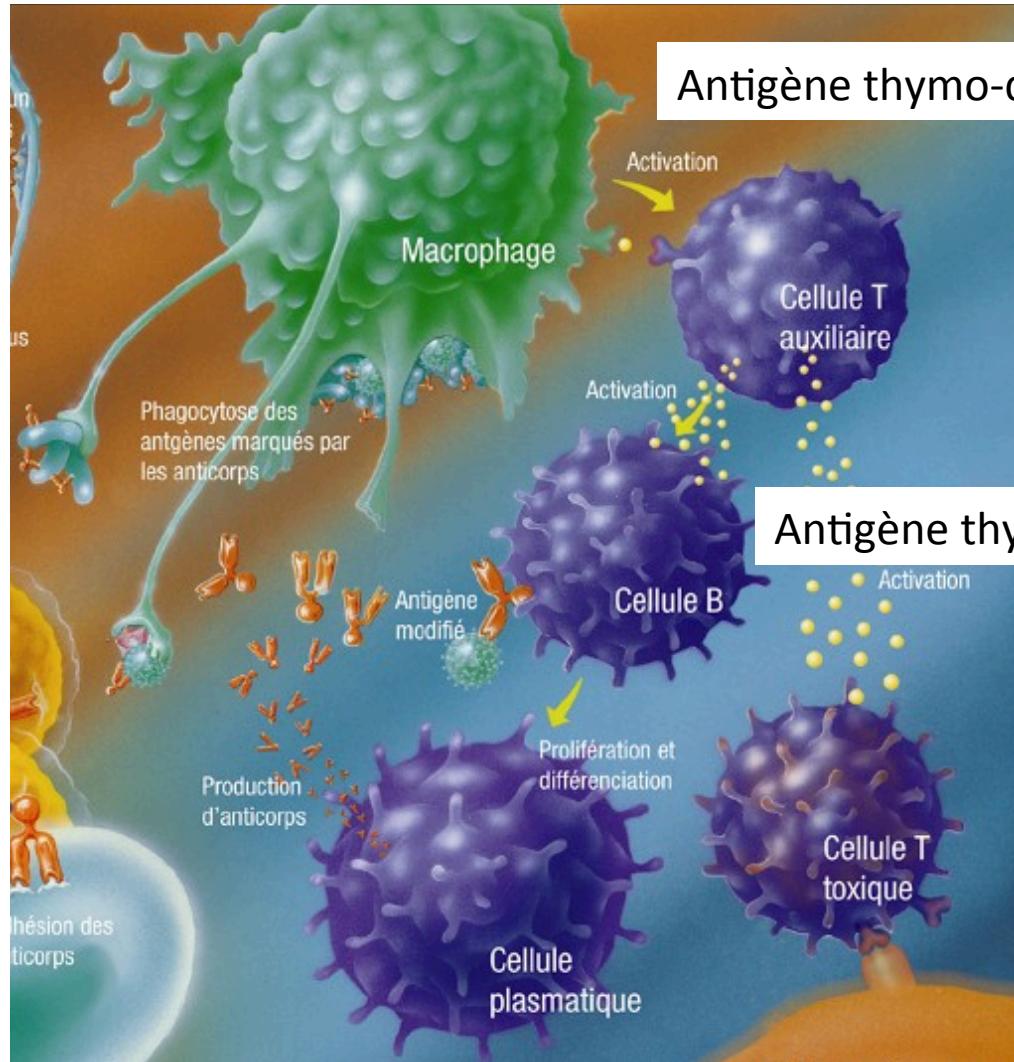


Seconde ligne de défense



→ Pas de mémoire immunitaire

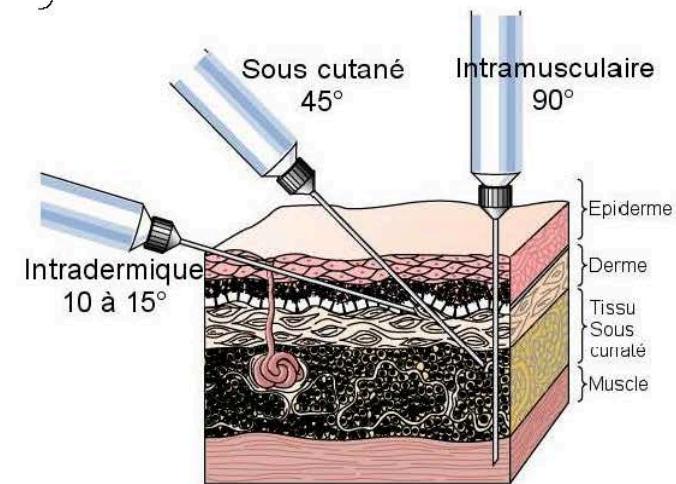
→ Mémoire immunitaire



(capture par cellules B sans CPA
Ou capture par CPA et présentation B sans activation T
pas de liaison au CMH) Exemple : polysaccharides

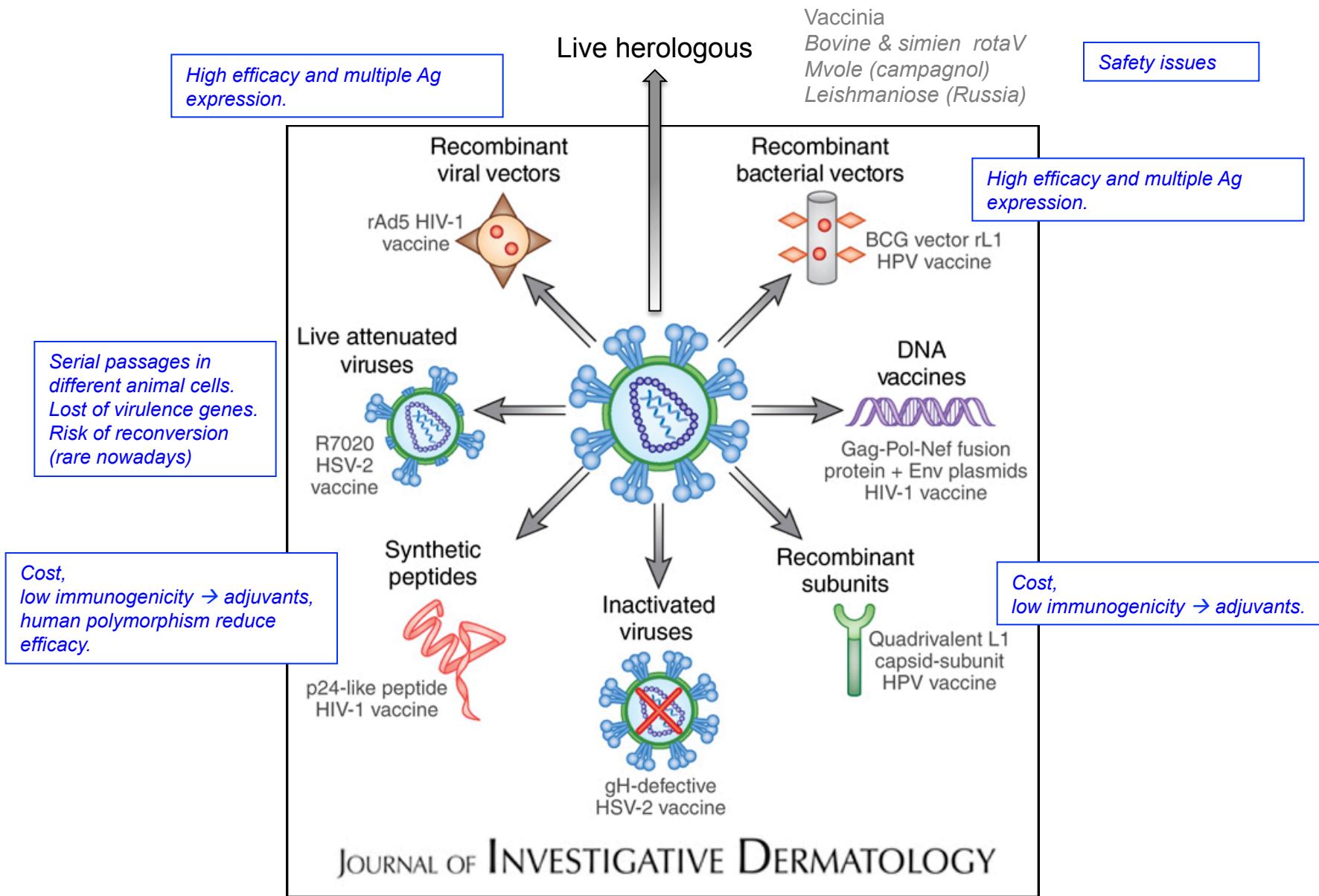
Réaction immunologique de la vaccination

- **Administration du vaccin (antigène(s) vaccinal(aux))**
 - Voie orale (ex: polio, rotavirus)
 - Voie nasale (ex: grippe)
 - Voie intradermique
 - Voie sous-cutanée
 - Voie intra-musculaire
- Muqueuses
- Peau
- Muscle



Une bonne administration des vaccins est essentielle pour garantir leur innocuité et leur efficacité optimales.

2- Vaccination rational

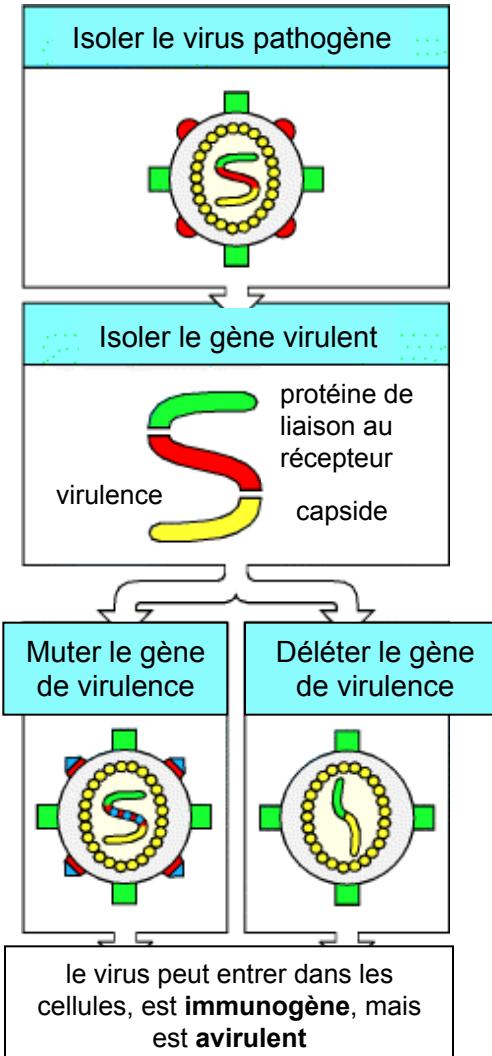


Inactivation et atténuation des pathogènes

➤ Méthodes empiriques

- inactivation par la chaleur, les UV, un traitement chimique
- atténuation spontanée ou par passage répété en laboratoire

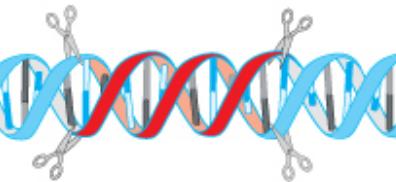
➤ Méthodes modernes de génie génétique



Obtention de fragments de microorganismes : les apports du génie génétique

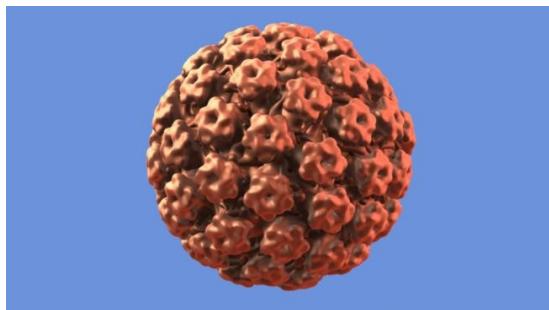
➤ Production d'antigènes purifiés par clonage

Exemple : hépatite B



Couper un brin d'ADN du patrimoine génétique du virus de l'hépatite B lequel contient le plan d'élaboration d'une protéine déterminée. Cette protéine – dénommée antigène – déclenche sur l'individu une réaction immunitaire contre le virus.

➤ Production de pseudoparticules virales par autoassemblage de protéines virales



pseudoparticule virale de papillomavirus

Le brin d'ADN sera introduit dans un plasmide (anneau d'ADN) de la levure de boulanger.



Les cellules de levure prennent en charge la production de l'antigène.



Antigène purifié



Application de l'antigène purifié en tant que vaccin



Les vaccins disponibles

Inactivés

Poliomyélite
 Grippe*
 Choléra**
 Meningocoque***
 Virus de l'encephalite japonaise
 Coqueluche
 Hepatite A
 Rage
 Leptospirose
 Pneumocoque

* Plusieurs compositions avec différentes souches (A-H1N1,-H3N2,-Victoria2009, B.) ou une seule.

** Plusieurs souches bactériennes + toxine cholérique

*** à partir de 11 ans et adultes

Vivants atténués

Fièvre jaune
 Rougeole
 Oreillons
 Rubéole
 Varicelle
 Tuberculose (BCG)
 Rotavirus

Recombinants

PapillomaV
 (prot L)
 HBV
 (protS et preS2)

Anatoxines/Ag purifiés

Diphthérie-Tetanos-Coqueluche
 (toxines)

Meningocoque-Typhoïde-Pneumocoque-Haemophilus influenza B
 (polyose sucre de différentes souches)

HBV-Grippe
 (Ag de surface)

Facteurs influençant la réponse immunitaire

- **L'âge**
 - immaturité du système immunitaire du nouveau-né
 - décroissance progressive du système immunitaire a partir de l'âge de 40 ans
- **Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis**
 - réduction de la réponse vaccinale
 - risque des vaccins vivants (déclenchent une infection grave)
- **Les facteurs génétiques interindividuels mal connus**

3- Next generation of vaccines

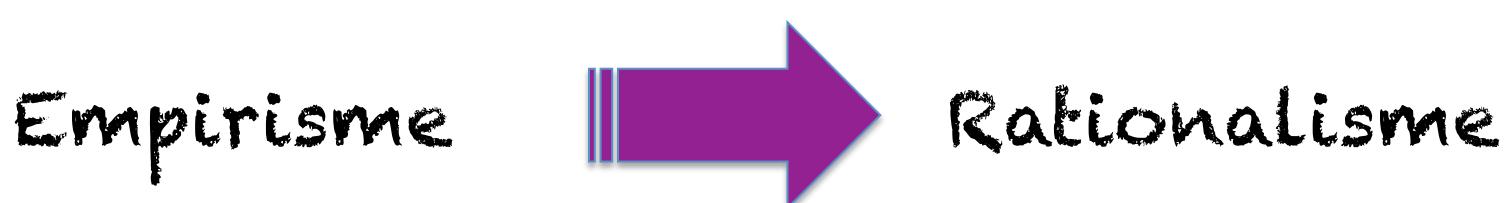


Les enjeux

- Les maladies émergentes ou ré-émergentes (WNV-dengue-SARS...)
- Les maladies chroniques à risque cancéreux (HCV-HTLV-EBV-CMV-HPV)
- Les infections persistantes (Herpes)
- Les failles des vaccins existants ou défauts de vaccination

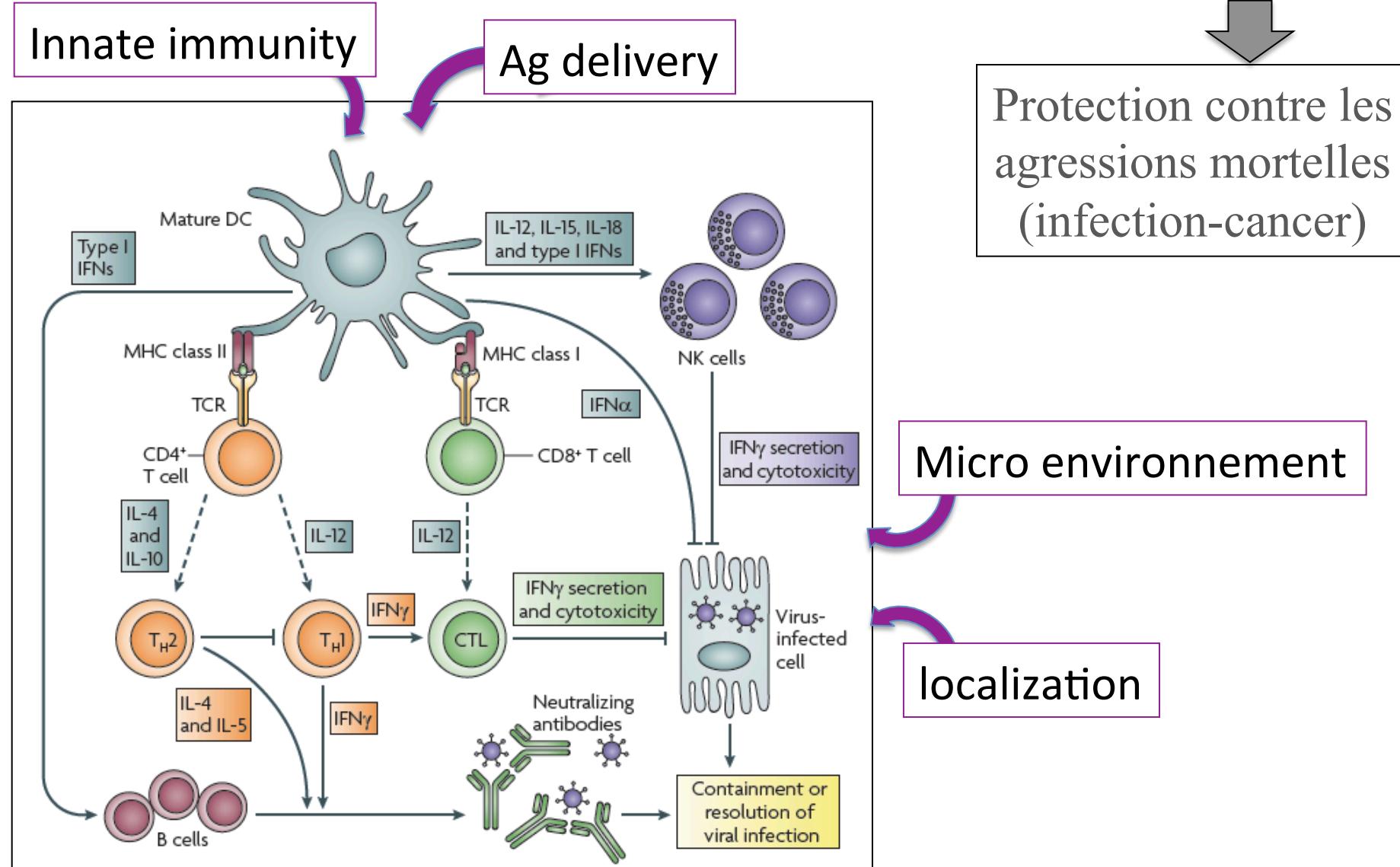
Les difficultés de la vaccination

- Quelles méthodes de délivrance d'Ag ? Vivant atténué ? Inactivé ? Sous-unités purifiées ? Recombinant ?
- Adjuvants ou non ? Lequel ?
- Quelles doses ?
- Quel mode d'injection ? Intradermique ?
Intramusculaire ? Sous-cutané ?
- Quel protocole ? Combien d'injections ? Prime-boost ?
Quel timing ?



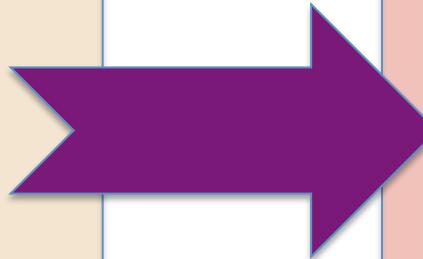
Vaccination

Application des principes immunologiques à la santé humaine



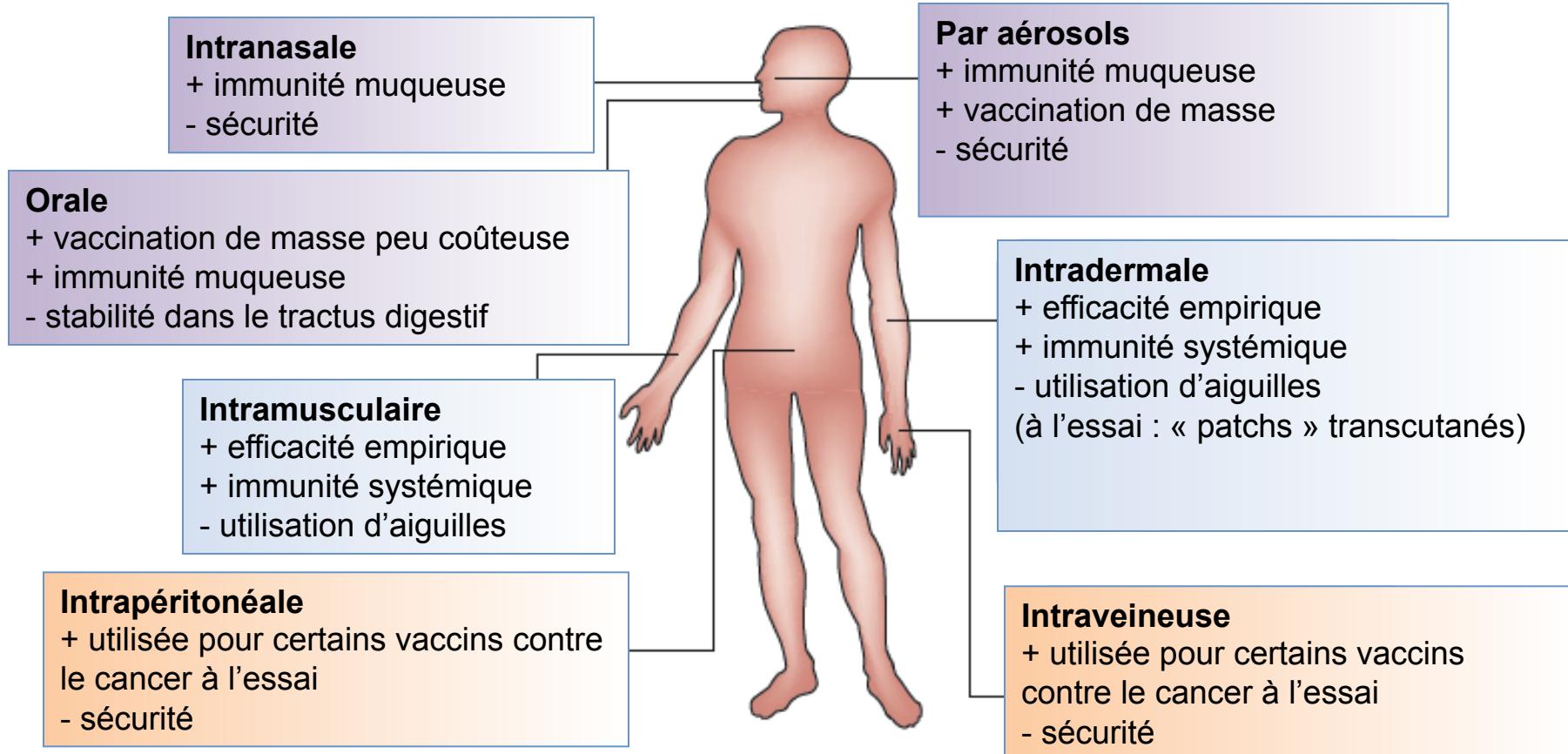
Next generation of vaccines

- Improve routes of injection
- Improve antigens delivery
- Improve vaccine response
- Increase knowledge for protective immune response



- Target mucosa
- Use viral vector , recombinant targetted antigens
- Use adjuvants - Target DC
- Monitoring of vaccinees

Next generation of vaccines : targeting mucosa



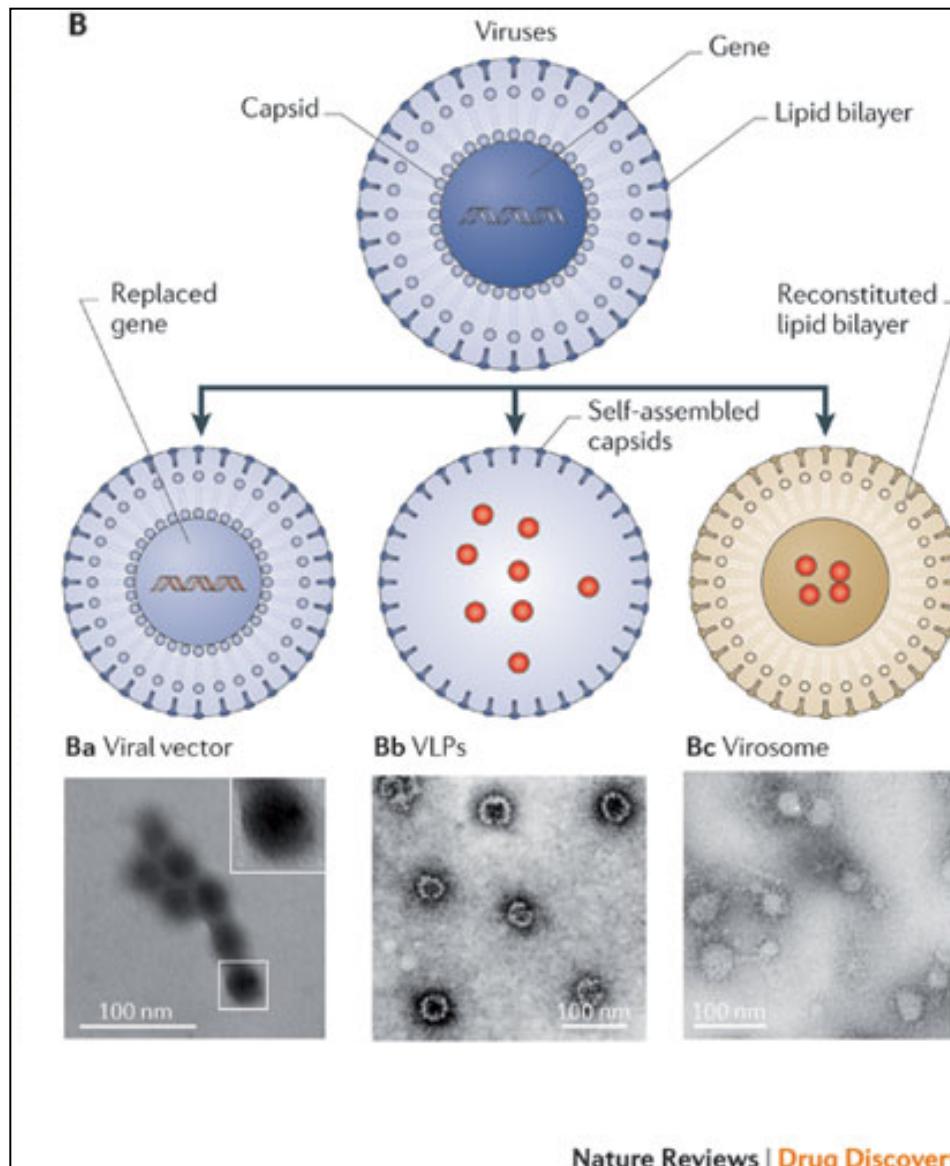
Stratégies classiques

Stratégies en développement

Stratégies spécifiques anti-cancer

Next generation of vaccines : Ag delivery

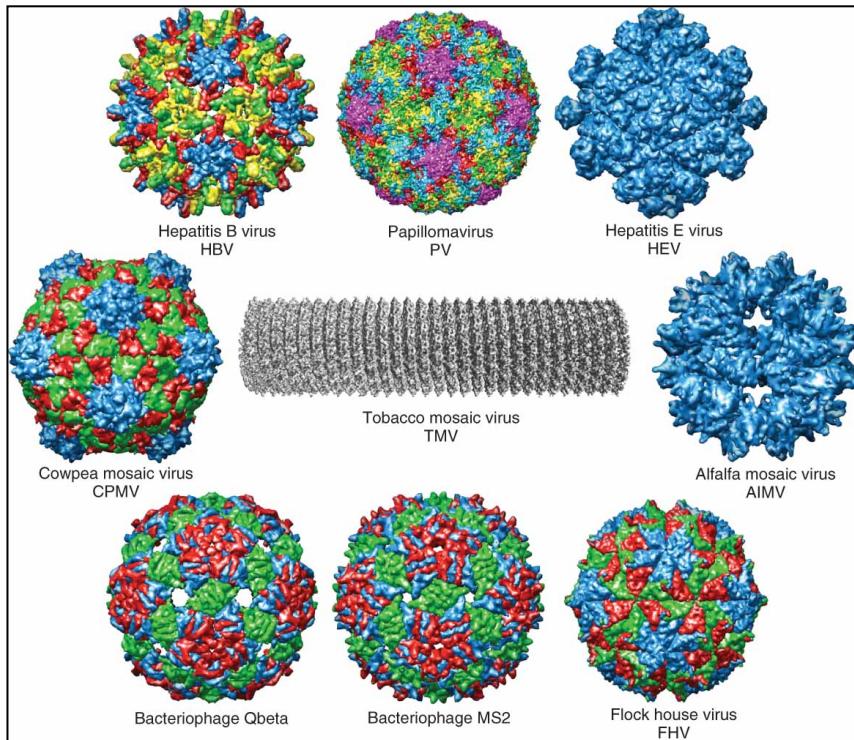
Virus vectors



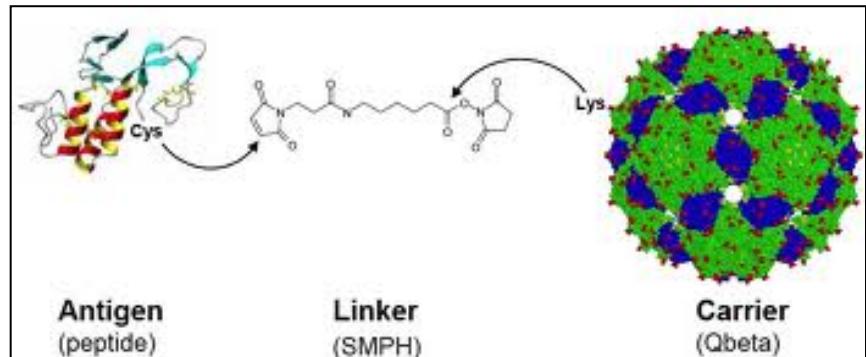
Next generation of vaccines : Ag delivery

VLP vectors

Virus able to form VLP

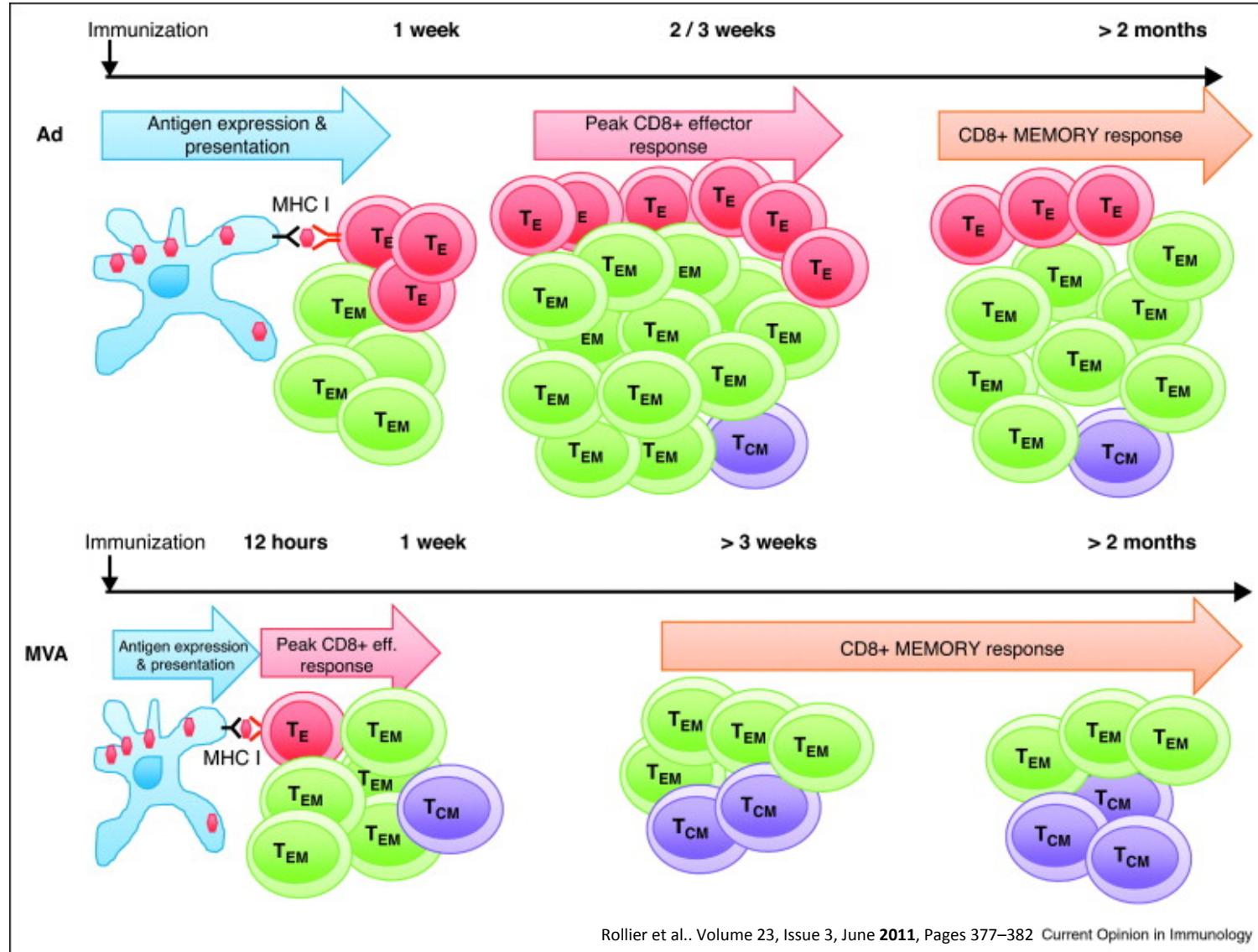


VLP as protein:peptide carrier



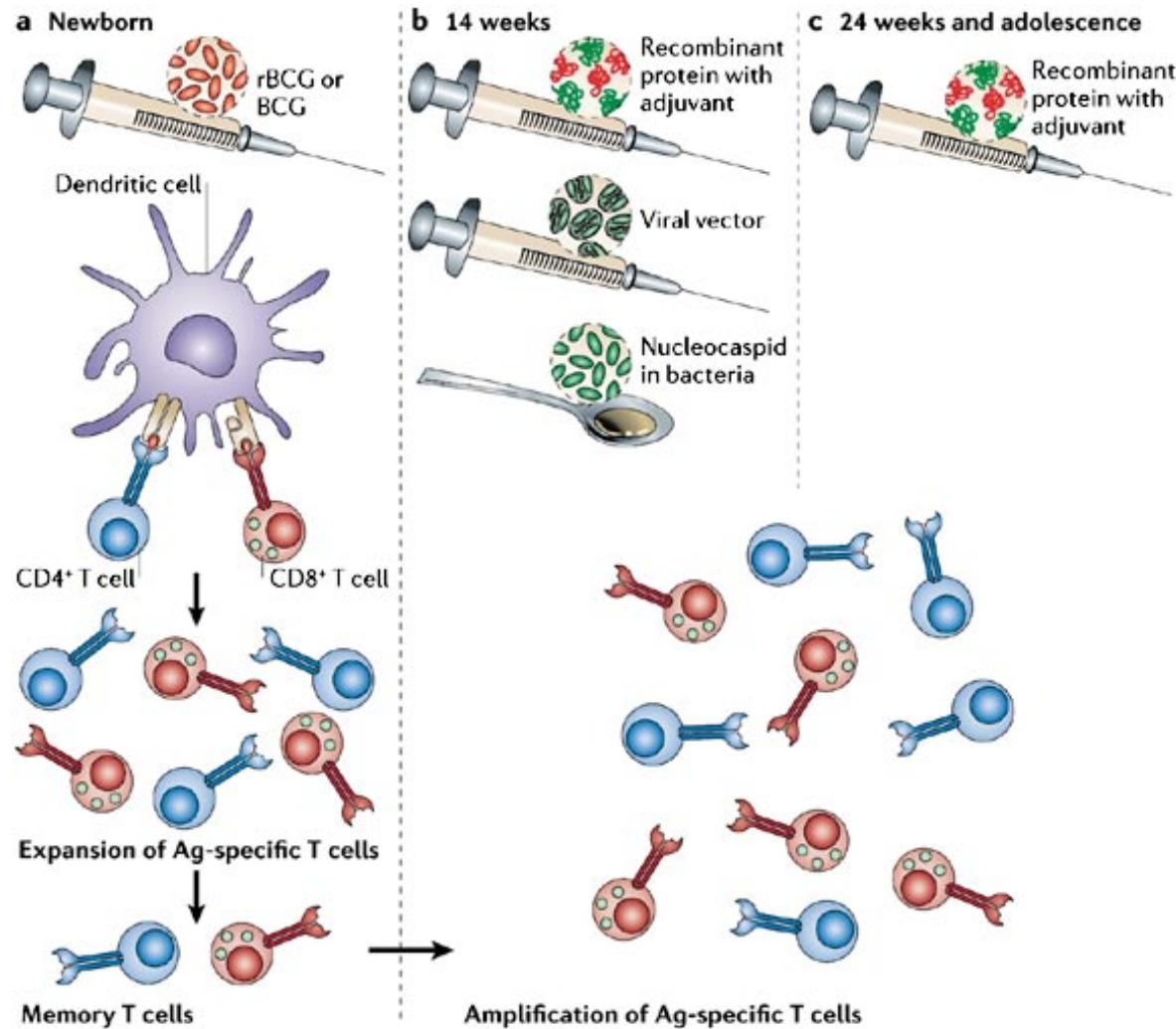
Next generation of vaccines : Ag delivery

Immune memory induced by MVA or AdV



Next generation of vaccines : Ag delivery

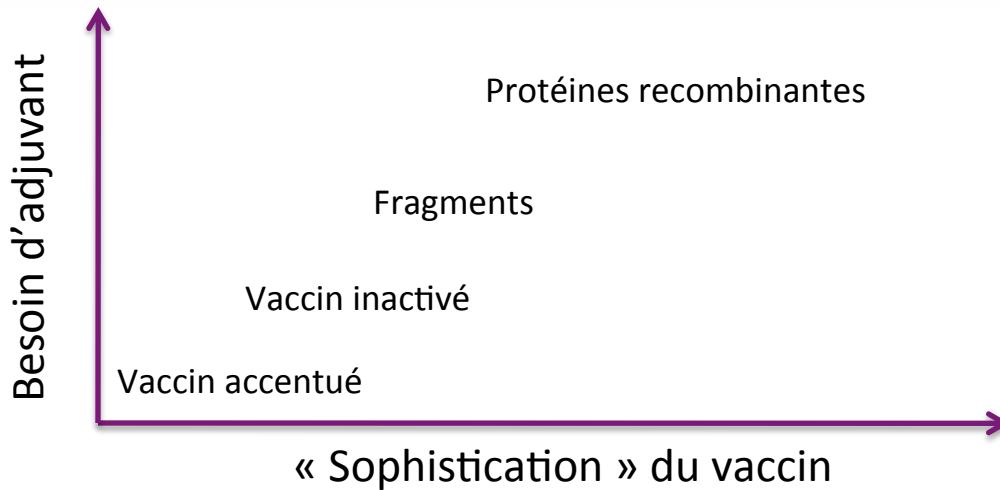
Circumvent host vector responses : prime boost strategy



Les stratégies vaccinales

Chloé Journo formation APBG ASSIM vaccino

Emploi des adjuvants pour stimuler la réponse innée

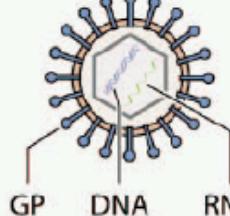
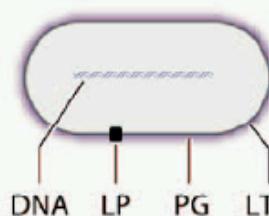
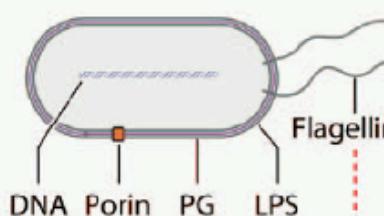
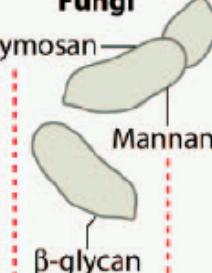


Adjuvant	Composition
Adjuvant de Freunds	Emulsion d'huile dans l'eau
Alun	Gel d'hydroxyde d'aluminium

- relargage de l'antigène progressif
- prise en charge par les CPA améliorée
- réponse innée plus efficace

Next generation of vaccines : Adjuvants

Recognition of PAMPs for different classes of pathogens

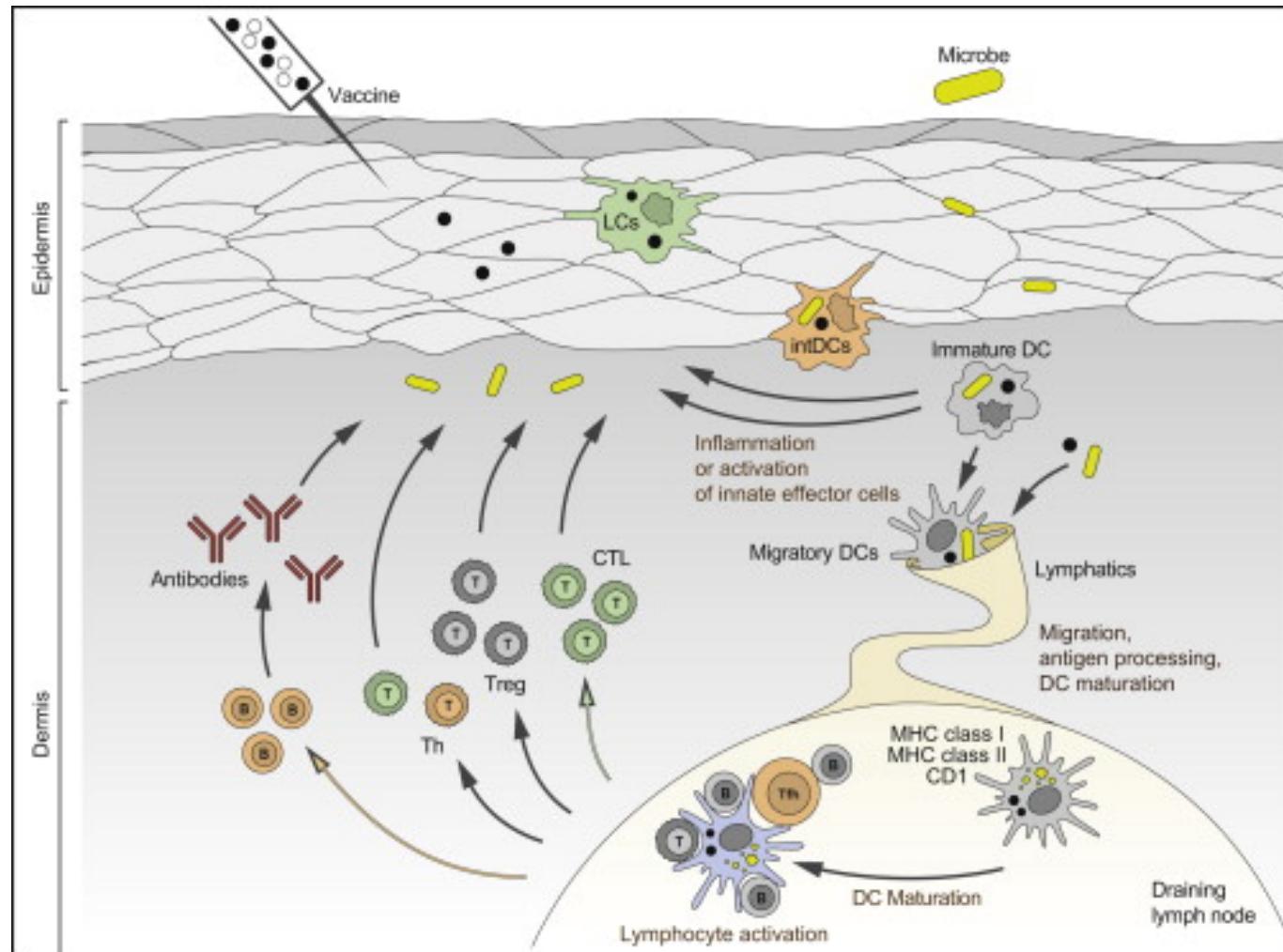
Viruses	Gram-positive bacteria	Gram-negative bacteria	Fungi	Protozoa
				
TLRs: TLR2, 4 TLR9 TLR3, 7/8	TLR9 TLR2 TLR2 TLR2	TLR9 TLR2 TLR2 TLR4 TLR5	TLR2 TLR2 TLR2,4	TLR9 TLR2,4
RLRs: RIG-I/MDA5 (PKR)				
NLRs: NALP3 NALP3	NALP3 NOD2, NALP1/3	NALP3 NOD2, NALP1/3 IPAF		
DNA sensors: +	+	+		



Type I IFN; proinflammatory cytokine
DC migration, APC activation

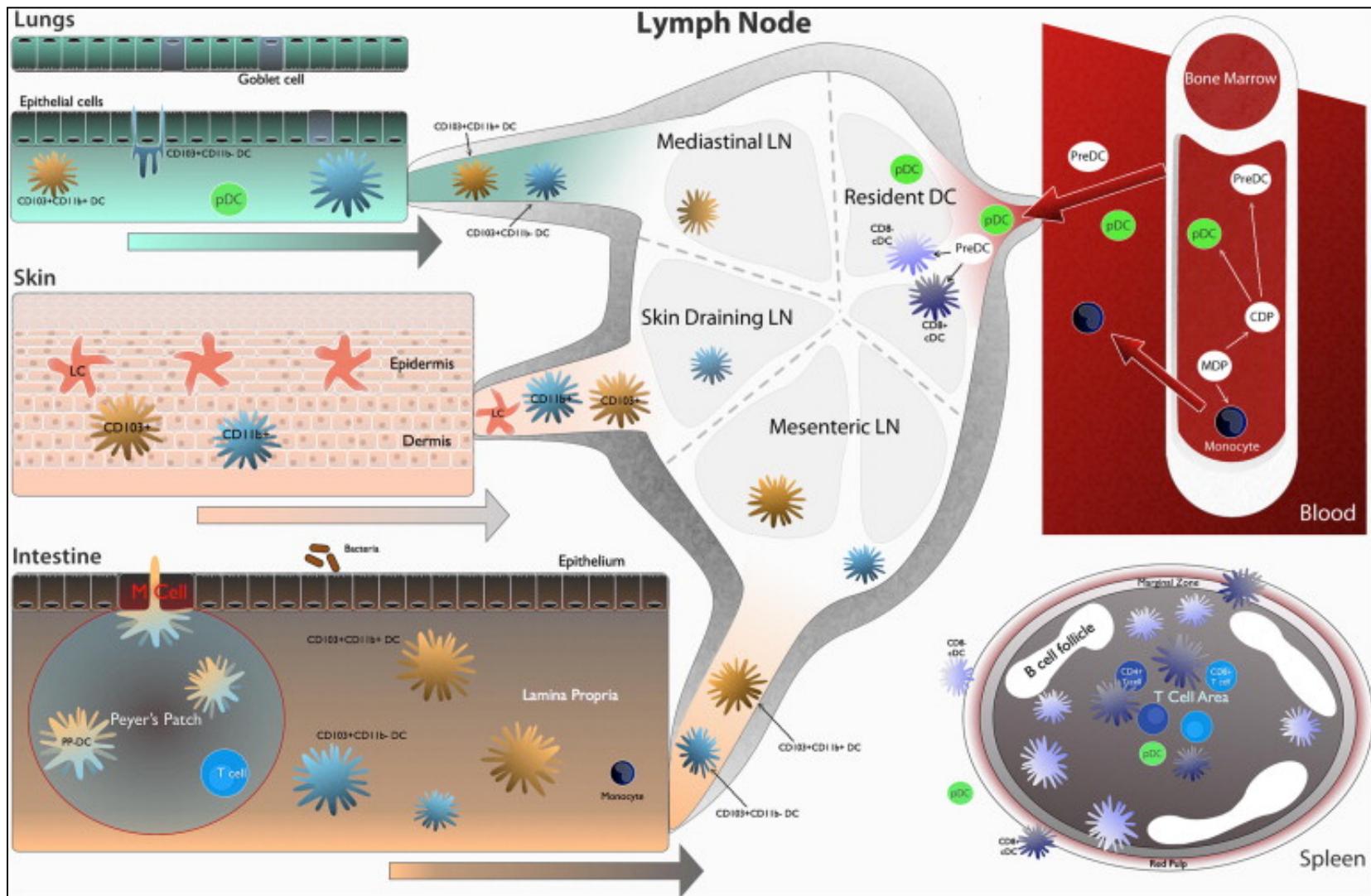
Next generation of vaccines : targeting DC

First cells to encounter Antigens or Microbes-Drives Immune responses



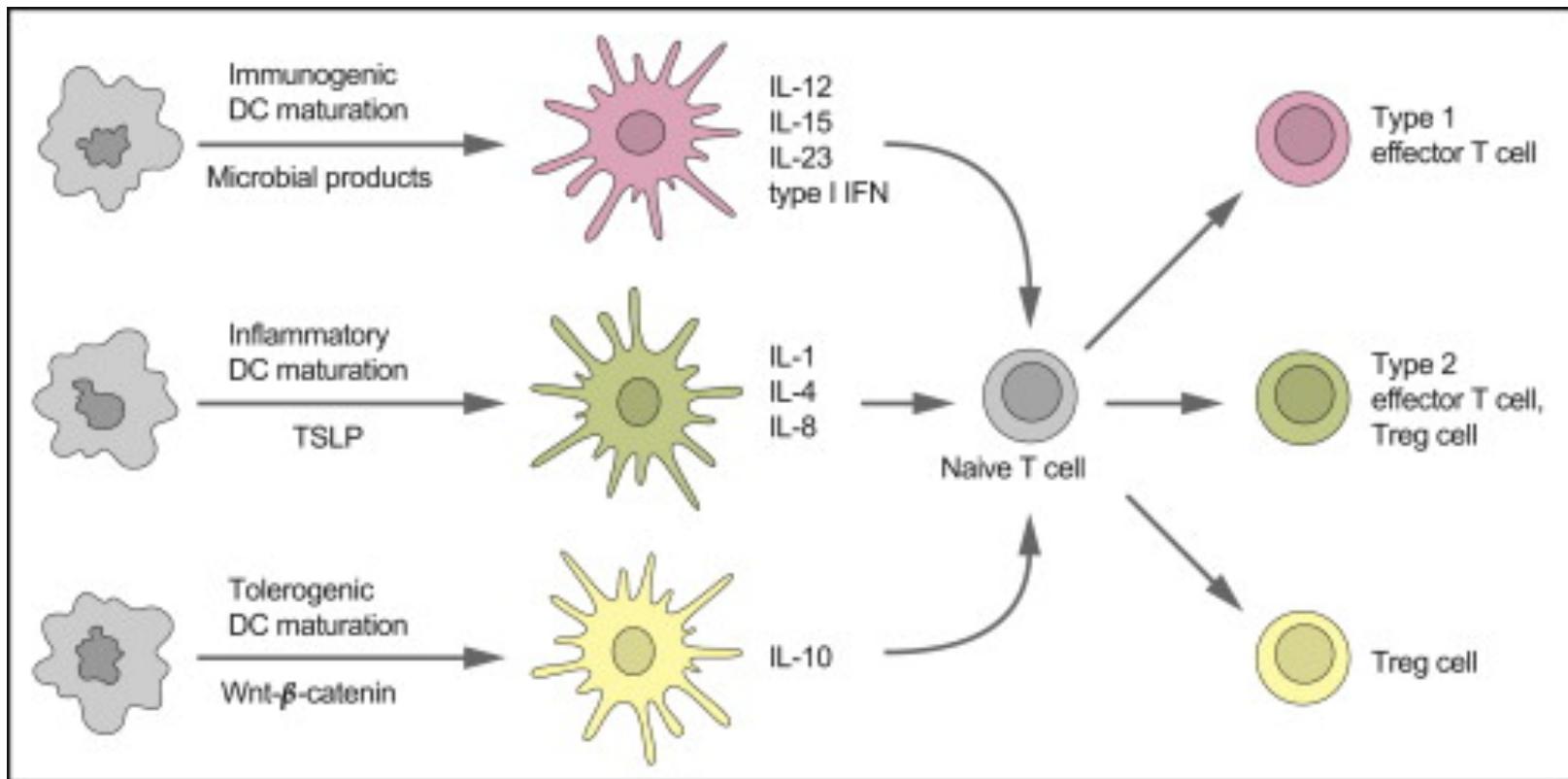
Next generation of vaccines : targeting DC

Different subsets, different localizations.



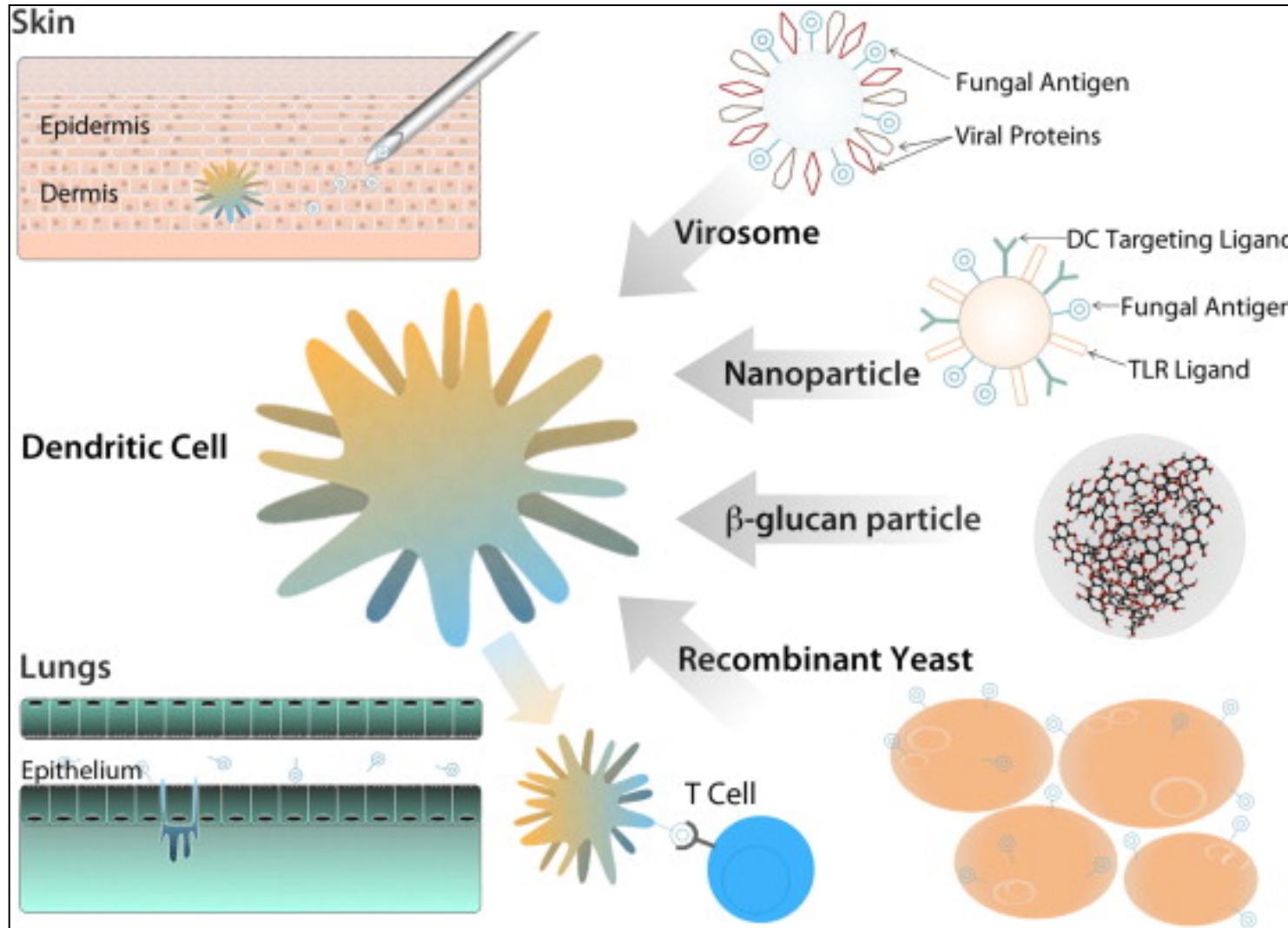
Next generation of vaccines : targeting DC

Shape T cells responses



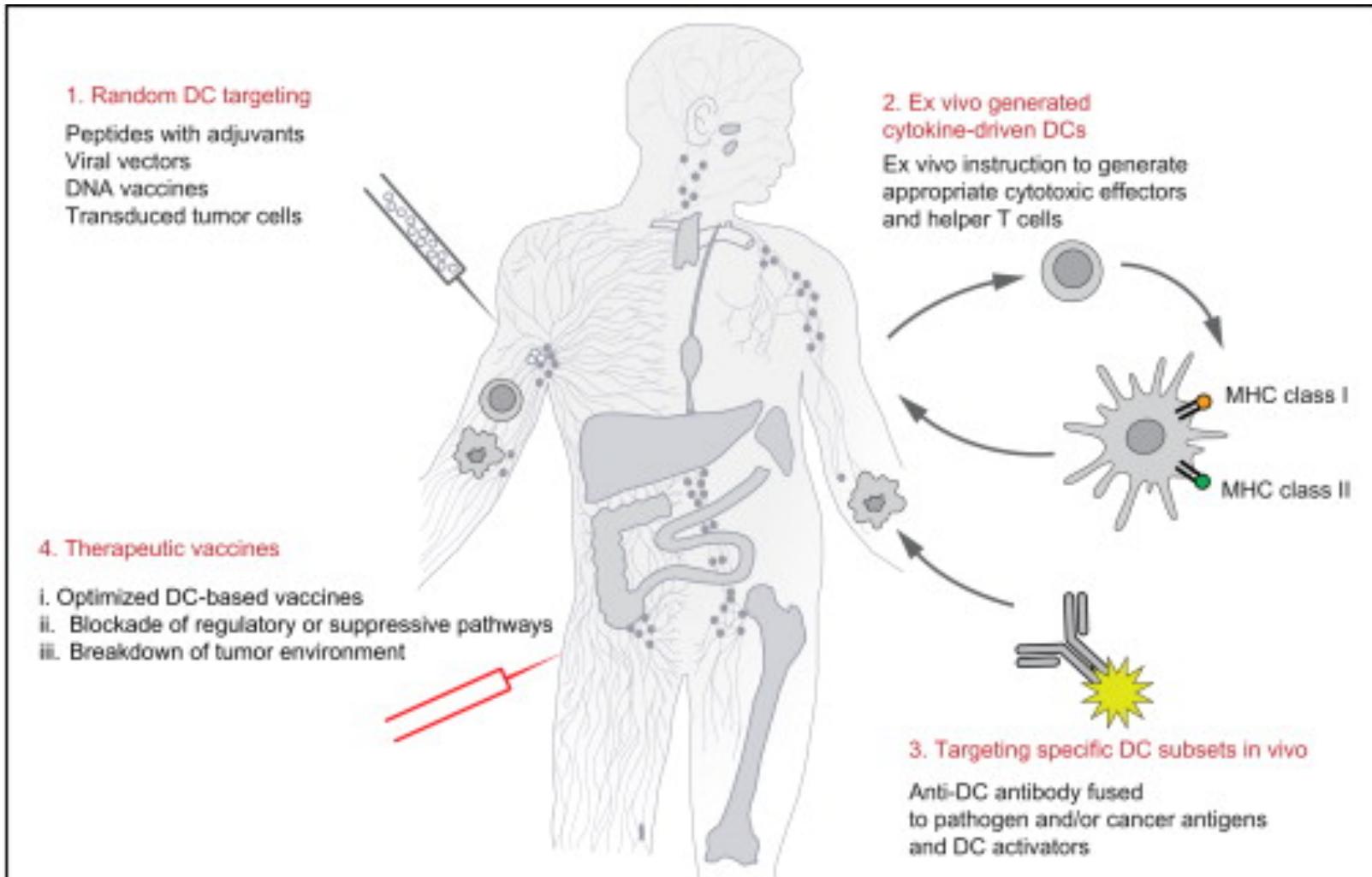
Next generation of vaccines : targeting DC

Multiple antigen delivery opportunities.



Next generation of vaccines : targeting DC

DC targeting strategies

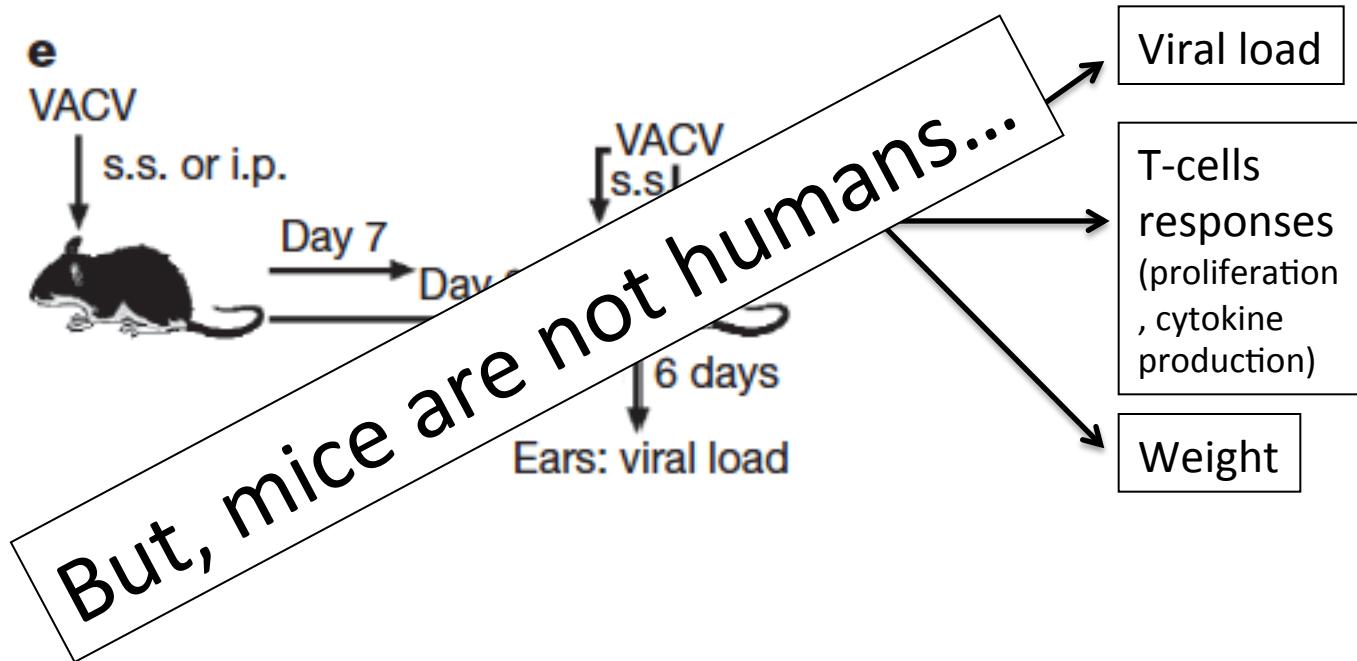


3- monitoring de la réponse vaccinale



Next generation of vaccines : monitoring vaccines

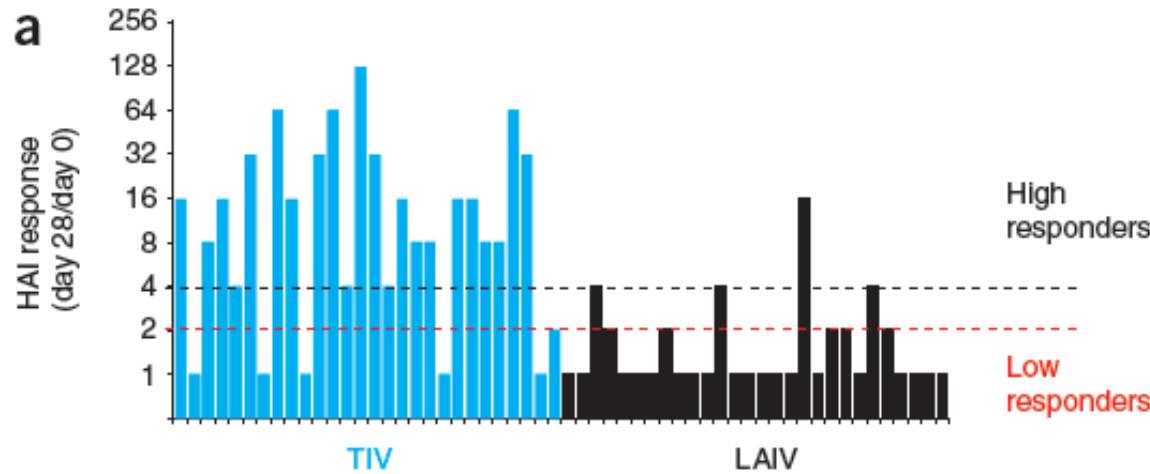
Mouse studies : transgenic OVA mice, huSCID...



- Vaccine = induction of protective Ab **AND** cellular responses.
- Memory T cells are found in the tissue **AND** in the blood.
- Route of administration is crucial for induction of protective immune responses

Next generation of vaccines : monitoring vaccines

Human studies : Ab titers analysis



Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans. Helder I Nakaya ... and Rafi Ahmed & Bali Pulendran. VOLUME 12 N°8 AUG 2011 nature immunology.

But, from an epidemic point of view, both vaccine have similar efficiency...



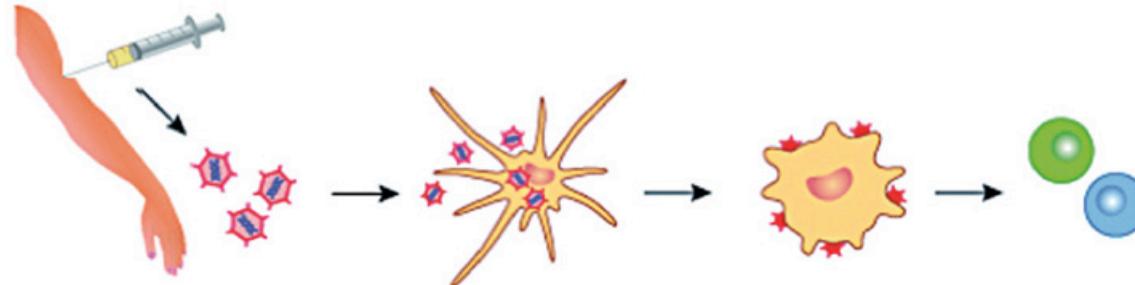
Ab responses are not always necessary and maybe detrimental.

Next generation of vaccines : monitoring vaccines

Human studies : phase II clinical Trial of Merck HIV vaccine.

LES RAISONS DE L'ÉCHEC

SCÉNARIO ESPÉRÉ



Le vaccin, qui utilise Ad-5 (en rose) comme vecteur, contient des antigènes du VIH...

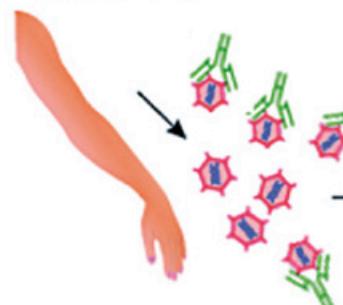
... qui activent les cellules dendritiques

Celles-ci provoquent une prolifération...

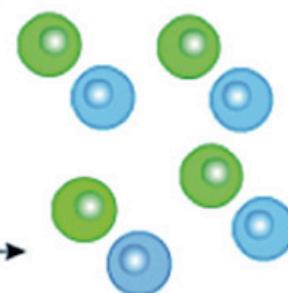
... de lymphocytes T CD4 et T CD8 dirigés contre le VIH

CE QUI S'EST PASSÉ

Des anti-Ad-5 (en vert) se lient au vaccin...



Celles-ci provoquent une prolifération...



... Ces complexes interagissent avec les cellules dendritiques

... de T CD4 activés contre Ad-5, au lieu du VIH.

Next generation of vaccines : monitoring vaccines

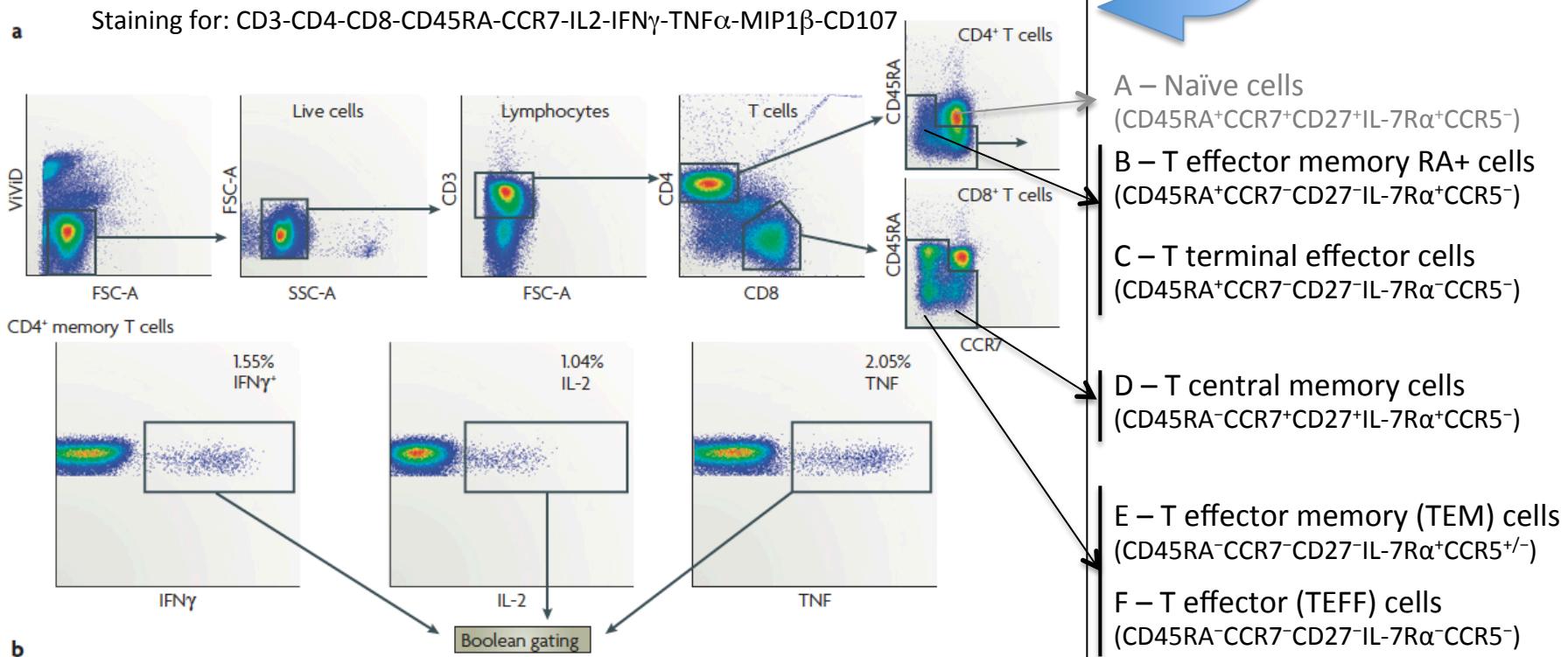
Human studies : harnessing T cell responses



Collect
blood sample



FACS
Analysis
(up to 12 colors)



Next generation of vaccines : monitoring vaccines

Human studies : harnessing Tcell quality

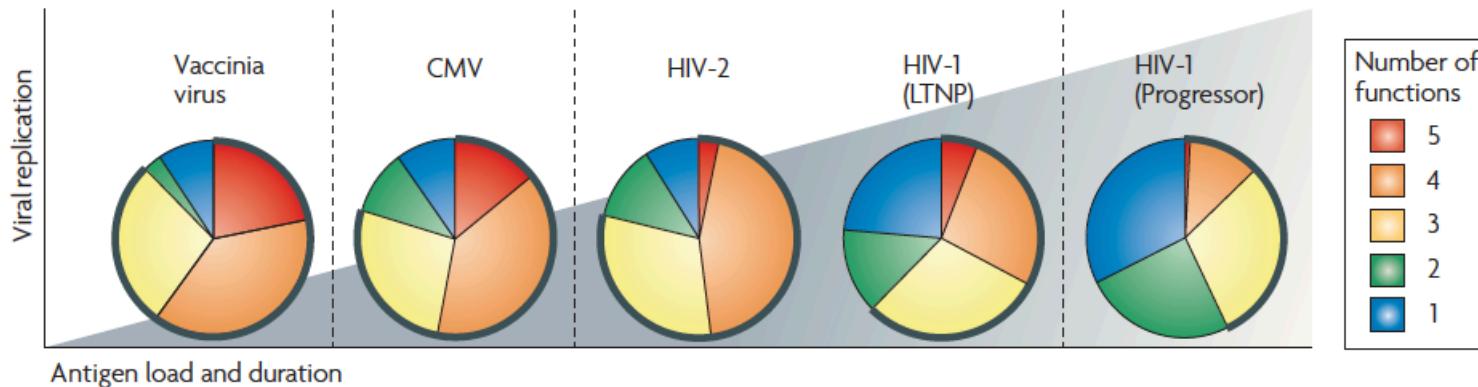


Figure 2 | Correlation of antigen-specific CD8⁺ T-cell quality and viral load. CD8⁺ T-cell functional quality in humans infected with different viruses was determined using a five-function assay that measured expression of interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN γ), tumour-necrosis factor (TNF), CC-chemokine ligand 4 (CCL4; previously known as MIP-1 β) and CD107 following stimulation with antigenic peptides. The black arcs highlight the fraction of the multifunctional (3–5-expressing) CD8⁺ T cells within each response. An inverse correlation between the multifunctionality of the response and the persistence of antigen load is observed (background shading). CMV, cytomegalovirus; LTNP, long-term non-progressor.

Next generation of vaccines : monitoring vaccines

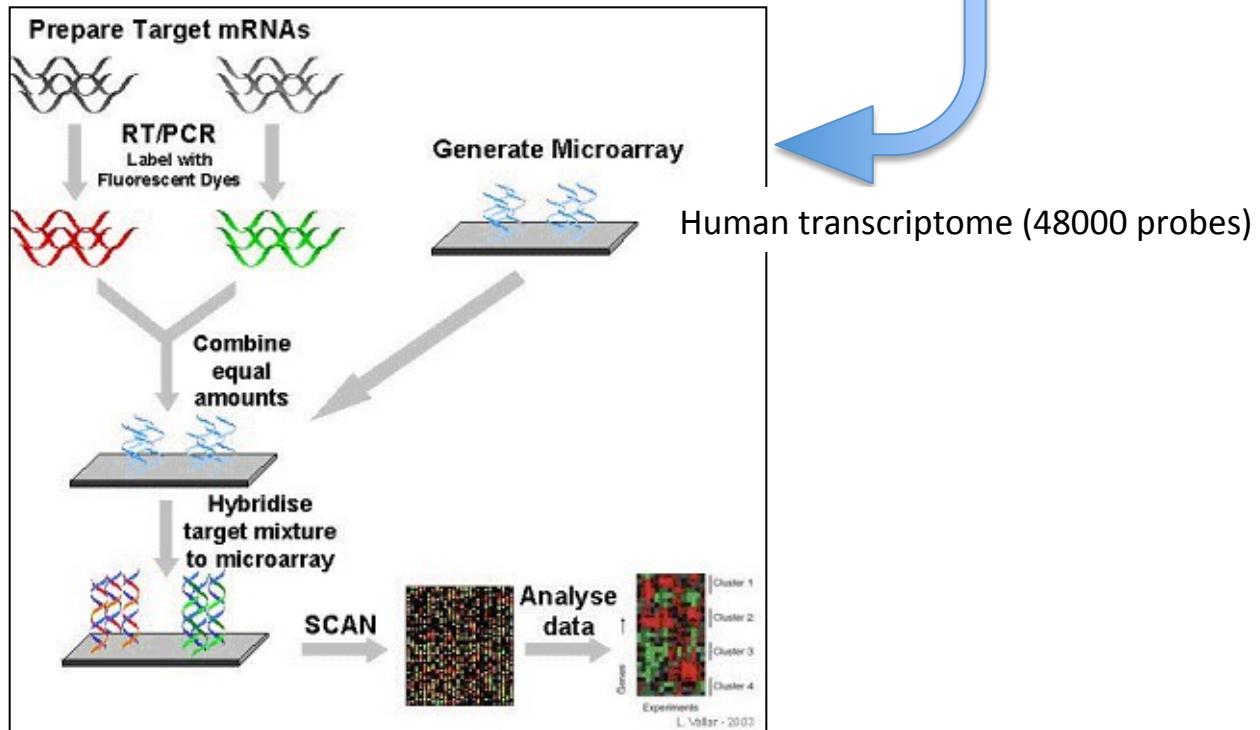
Human studies : system biology analysis



Collect
blood sample



RNA
extraction

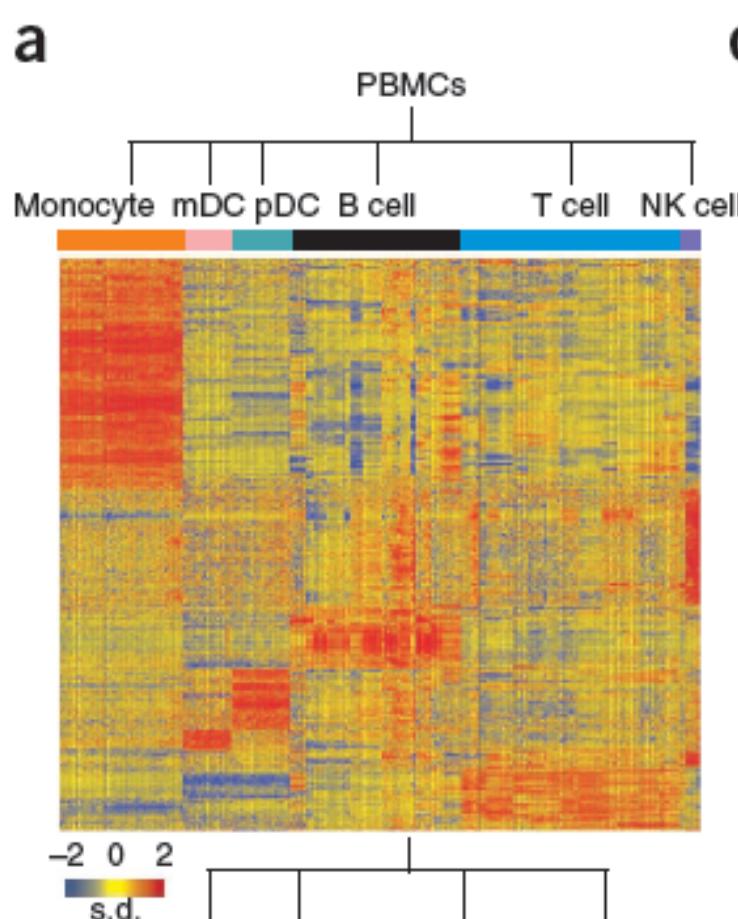


Next generation of vaccines : monitoring vaccines

Human studies : system biology analysis

Influenza TIV vs LAIV

(trivalent inactivated V vs Live attenuated influenza V)

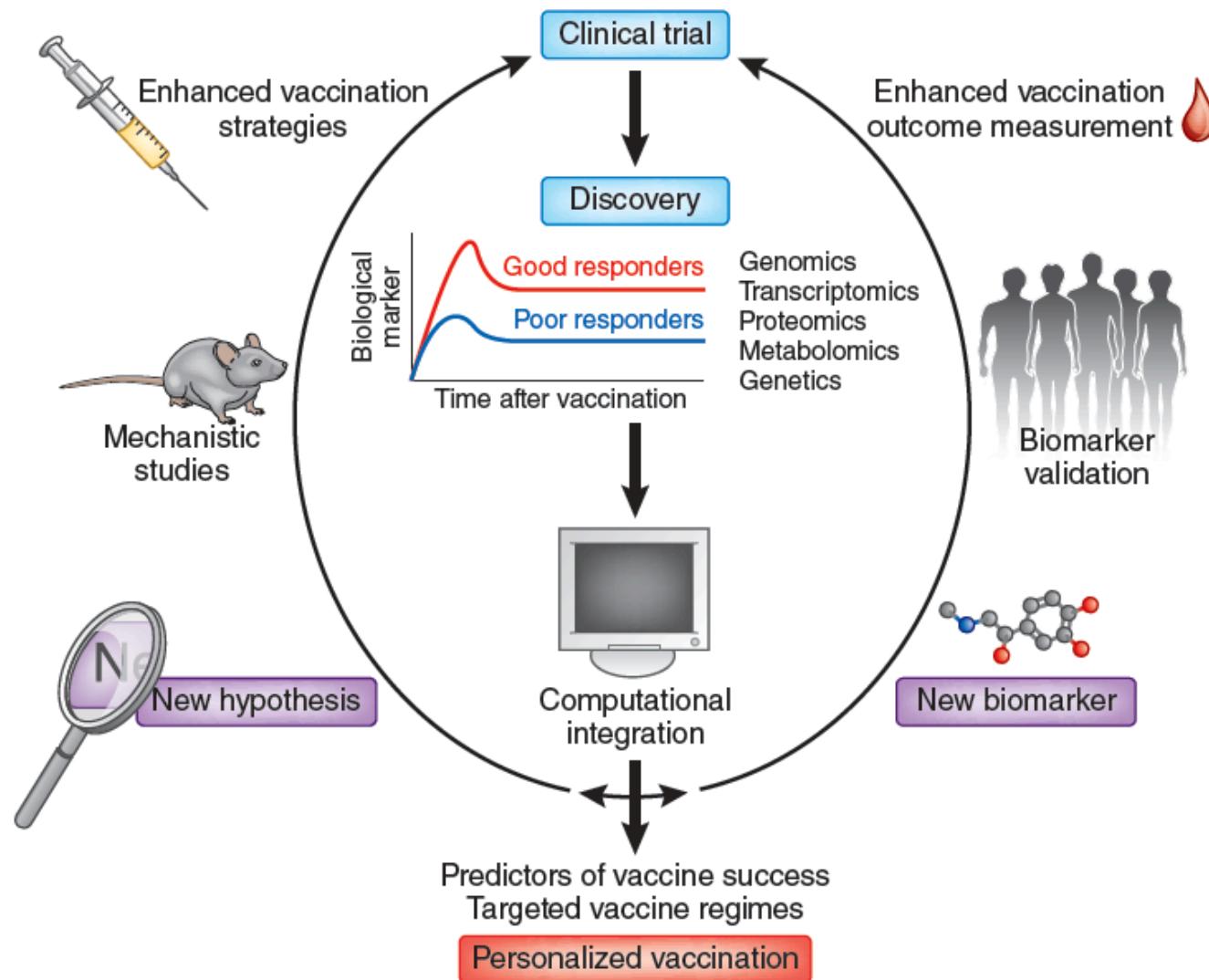


d

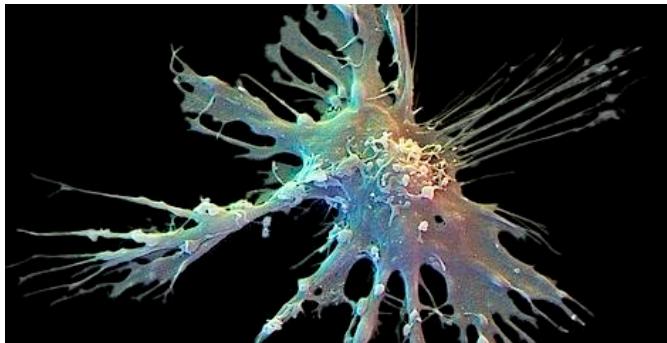
TIV vaccine → most of the deregulated genes are in myeloid DC and plasma B cells = B cell signature concordant with Ab titers.

LAIV vaccine → most of the DEG are in pDC = innate signature.

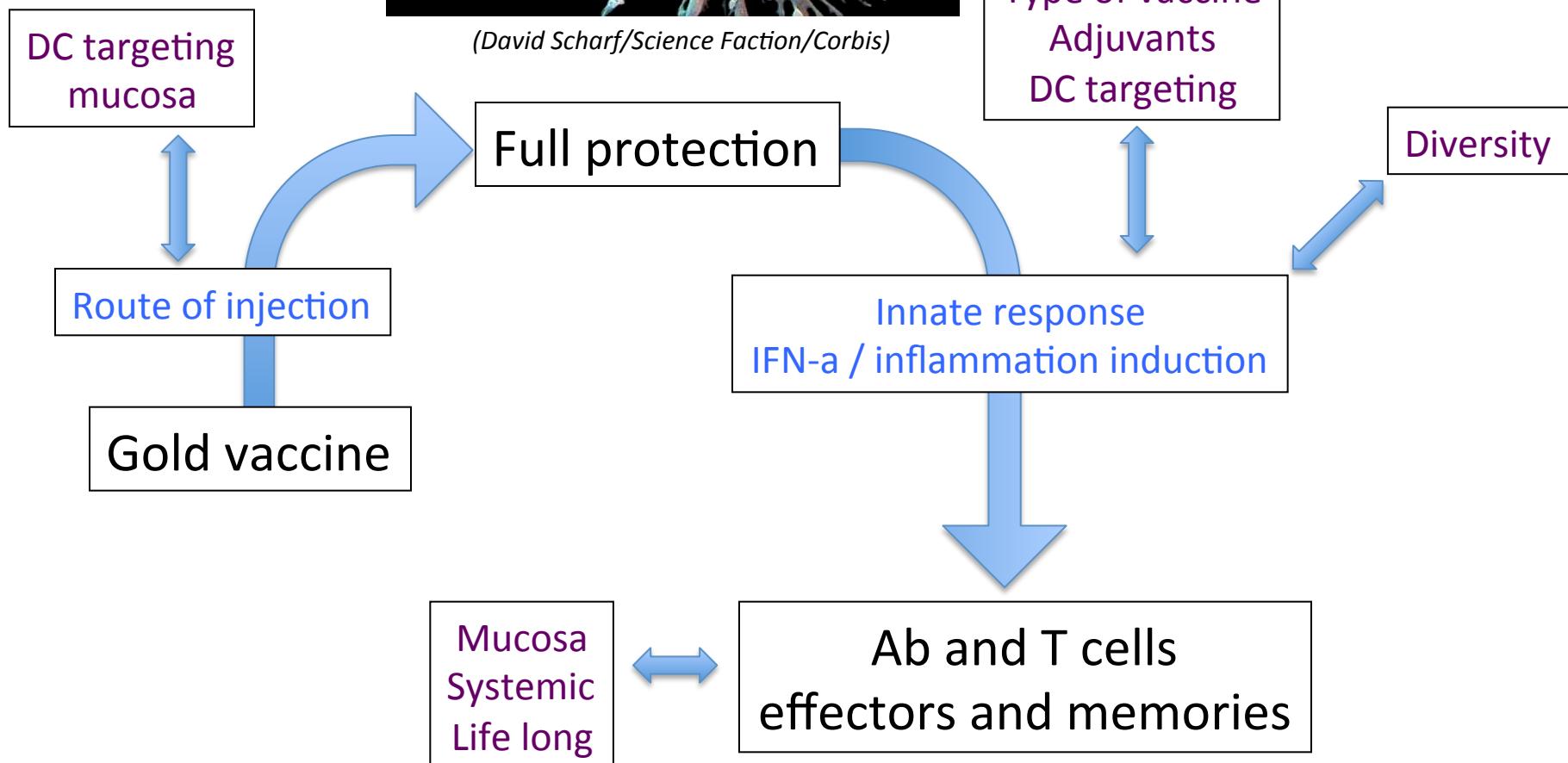
Conclusions: the gold vaccine is a multiple steps process



Conclusions: the gold vaccine target DC.



(David Scharf/Science Faction/Corbis)



To go further

- Immunological mechanisms of vaccination. *Pulendran B, Ahmed R. Nat Immunol. 2011 Jun;12(6):509-17.*
- Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *John T. Schiller and Douglas R. Lowy. NATURE REVIEWS | MICROBIOLOGY VOLUME 10 | OCTOBER 2012.*
- Skin infection generates non-migratory memory CD81 TRM cells providing global skin immunity. *Xiaodong Jiang¹, Rachael A. Clark¹, Luzheng Liu, Amy J. Wagers, Robert C. Fuhlbrigge & Thomas S. Kupper. 8 MARCH 2012 | VOL 483 | NATURE.*
- T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design. *Robert A. Seder*, Patricia A. Darrah* and Mario Roederer. NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY Volume 8 | april 2008.*
- Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans. *Troy D Querec^{1,8}, Rama S Akondy^{1,8}, Eva K Lee², Weiping Cao¹, Helder I Nakaya¹, Dirk Teuwen³, Ali Pirani⁴, Kim Gernert⁴, Jiusheng Deng¹, Bruz Marzolf⁵, Kathleen Kennedy⁵, Haiyan Wu⁵, Soumaya Bennouna¹, Herold Oluoch¹, Joseph Miller¹, Ricardo Z Vencio⁵, Mark Mulligan^{1,6}, Alan Aderem⁵, Rafi Ahmed¹ & Bali Pulendran. VOLUME 10 NUMBER 1 JANUARY 2009 NATURE IMMUNOLOGY.*
- Physical disruption of skin during poxvirus immunization is critical for the generation of highly protective T cell-mediated
- Immunity. *Luzheng Liu^{1,2}, Qiong Zhong^{1,2}, Tian Tian¹, Krista Dubin¹, Shruti K. Athale¹, and Thomas S. Kupper¹. Nat Med . 2010 February ; 16(2).*
- Alternative influenza vaccines made by insect cells. *Florian Krammer and Reingard Grabherr. Trends in Molecular Medicine 16 2010.*
- Therapeutic vaccines: challenges of chronic viral infections. *Matti Sallberg*, Malin Weiland, Lars Frelin. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies | Infectious diseases Vol. 4, No. 4 2007.*
- Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer. *Simon J. Draper* and Jonathan L. Heeney. NATURE REVIEWS | MICROBIOLOGY January 2010 | Volume 8.*
- Old and New: Recent Innovations in Vaccine Biology and Skin T Cells. *Thomas S. Kupper. Journal of Investigative Dermatology, 12 January 2012.*