De la réponse adaptative à la mémoire immunologique et à la vaccination

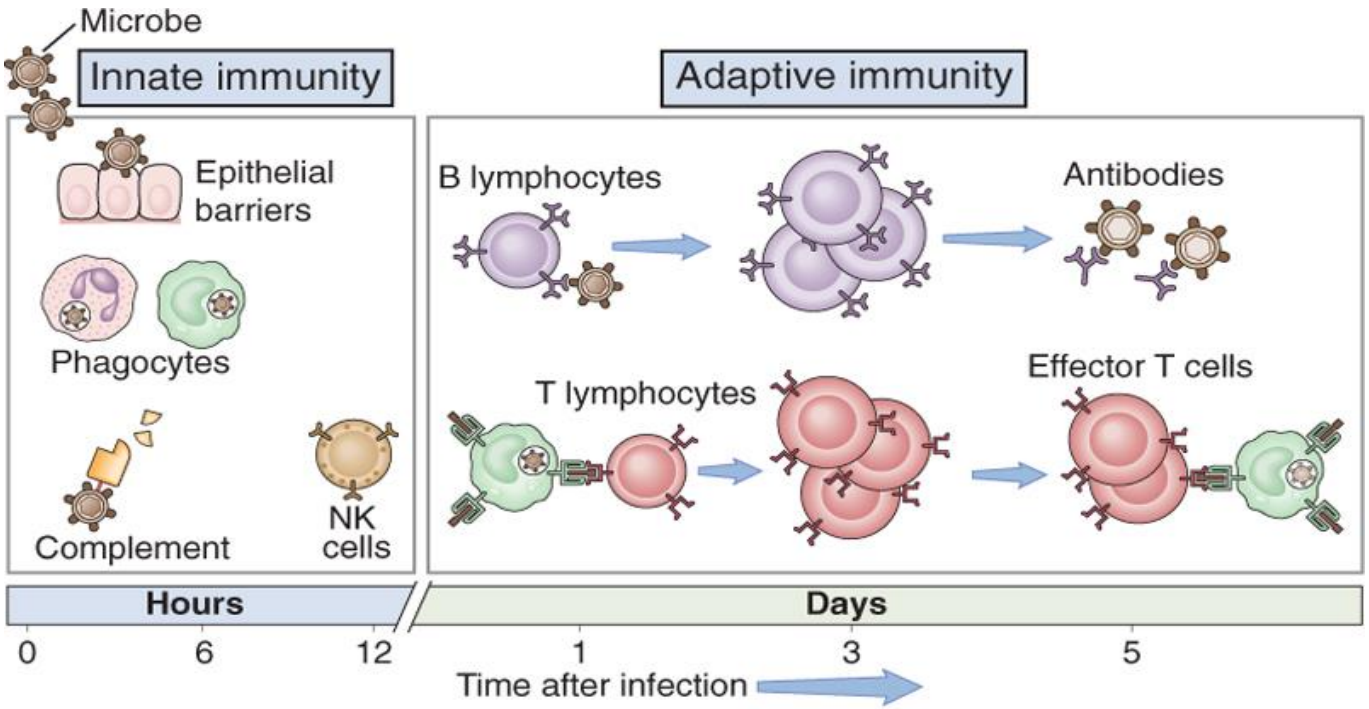
IMMUNOLOGIE FONDAMENTALE (2/2)

Chloé JOURNO
chloe.journo@ens-lyon.fr

De la réponse adaptative à la mémoire immunologique et à la vaccination

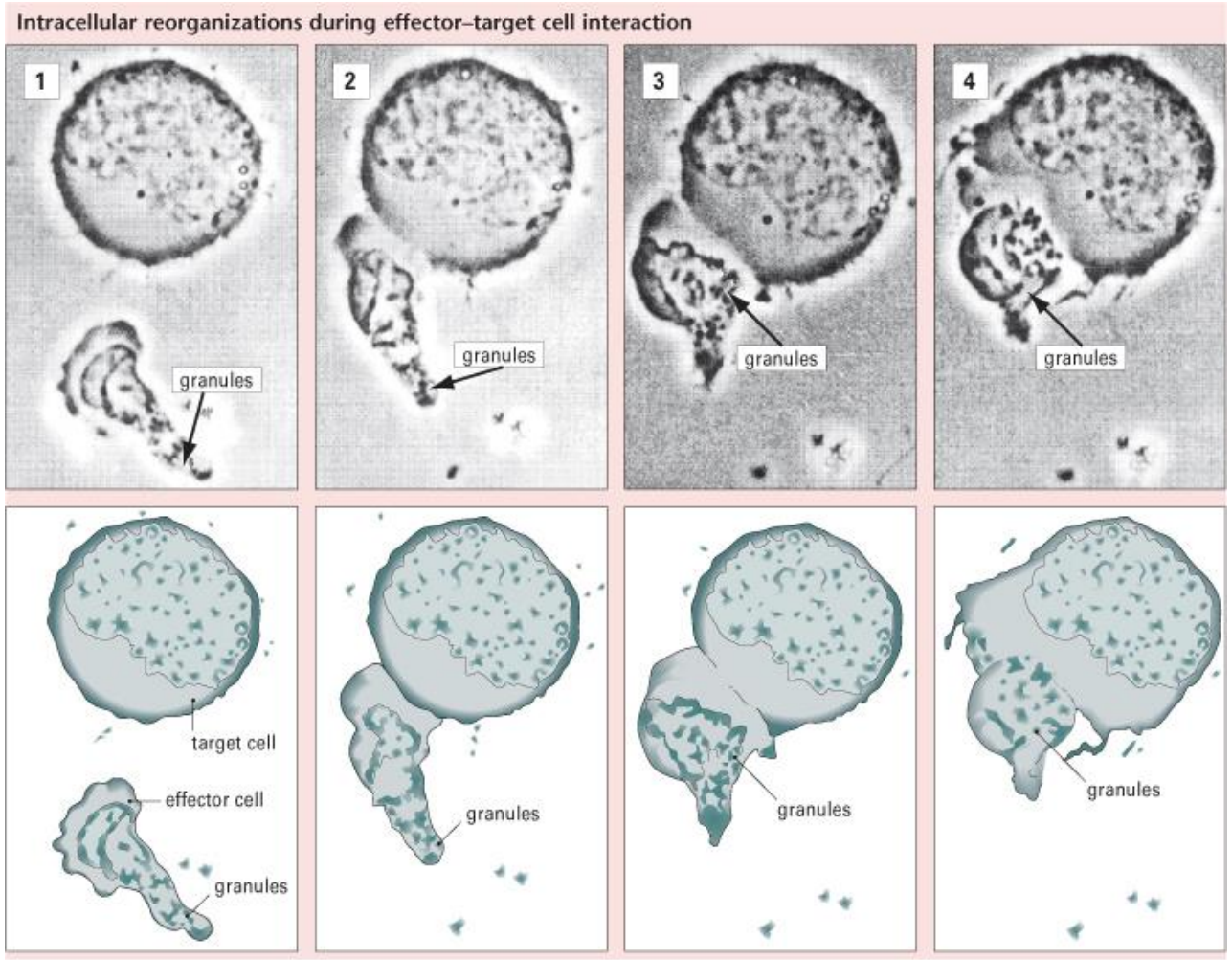
La réponse adaptative	Médiation cellulaire
	Médiation humorale
	Répertoire de récepteurs
	Activation des lymphocytes T
	Activation des lymphocytes B
	Bilan
La mémoire immunologique	Propriétés
	Mécanismes moléculaires et acteurs cellulaires
La vaccination	Cahier des charges
	Composition : le compromis efficacité / sûreté
	Adjuvants
	Corrélats immunologiques et développement rationnel de vaccins

Médiation cellulaire et médiation humorale



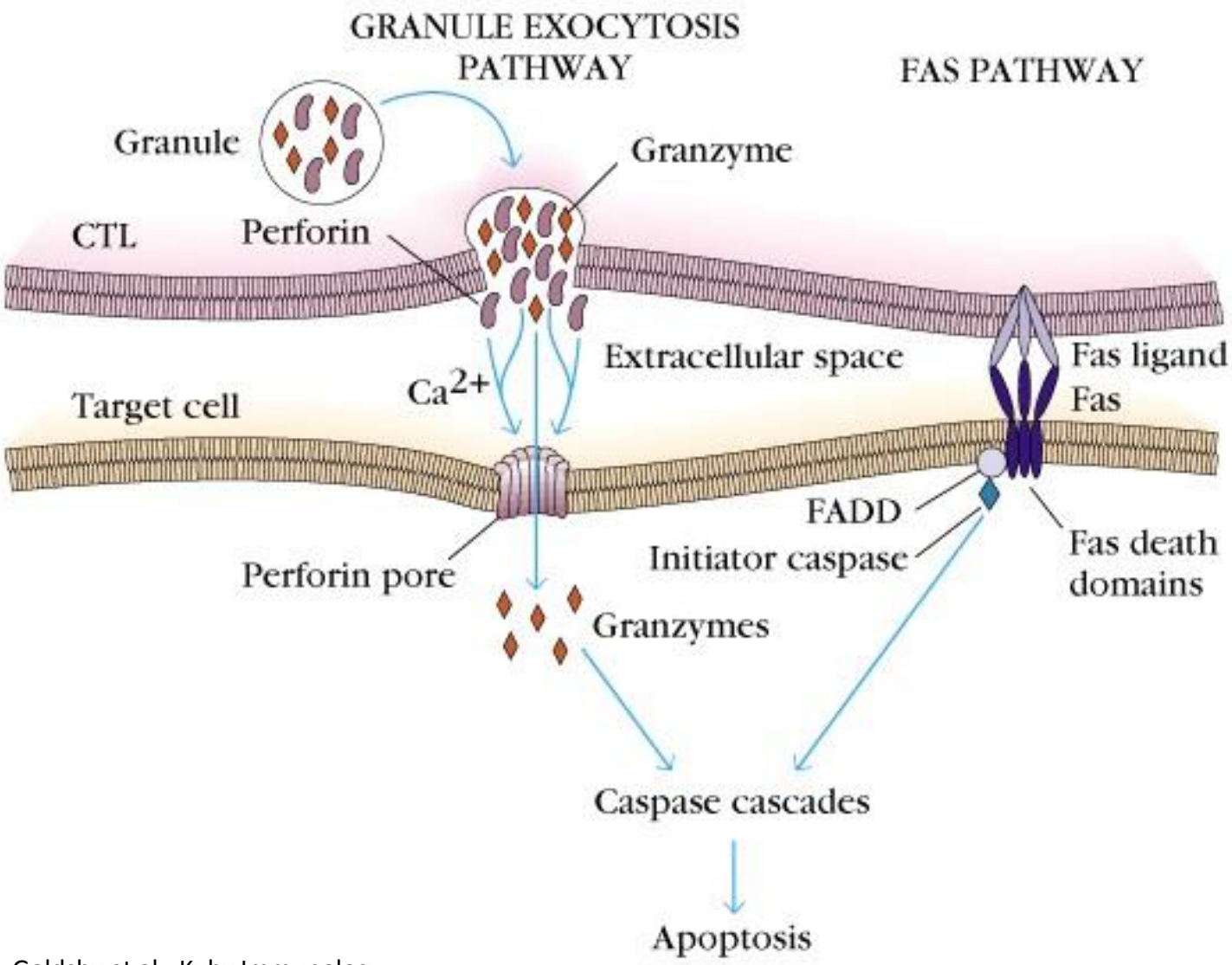
Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Observations : Reconnaissance et lyse de la cellule cible



© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

Mécanisme de lyse de la cellule cible



Goldsby et al.: Kuby Immunology

Mécanisme de reconnaissance de la cellule cible

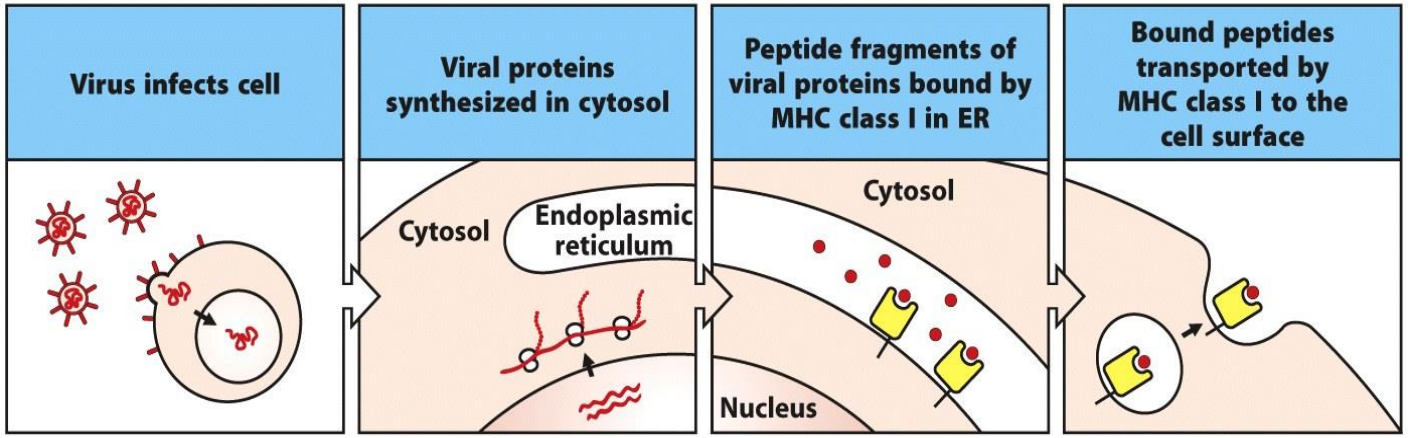
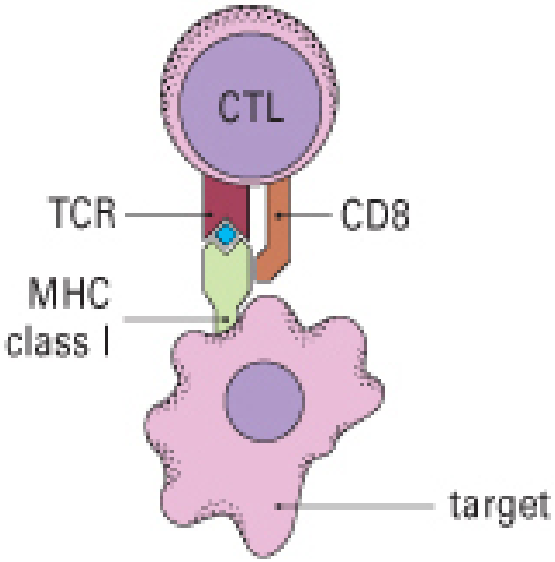


Figure 1.29 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)



- Un récepteur, **le TCR** (*T-cell receptor*)
- Spécifique **d'un épitope antigénique**
- Présenté dans le contexte du **CMH-I** (*complexe majeur d'histocompatibilité*)

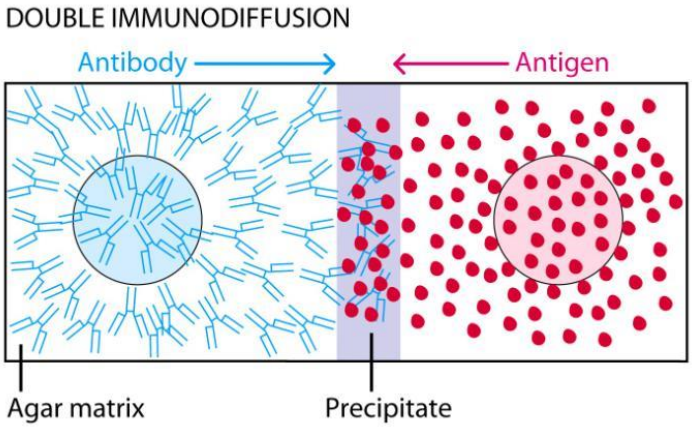
Observations : Formation d'un complexe antigène - anticorps

- Réaction d'**agglutination**

http://www.medicine.mcgill.ca

- Réaction de **précipitation**

www.**snv**.**jussieu**.fr/bmedia



http://www.sbs.utexas.edu

Mécanisme de neutralisation, d'opsonisation et d'activation du complément

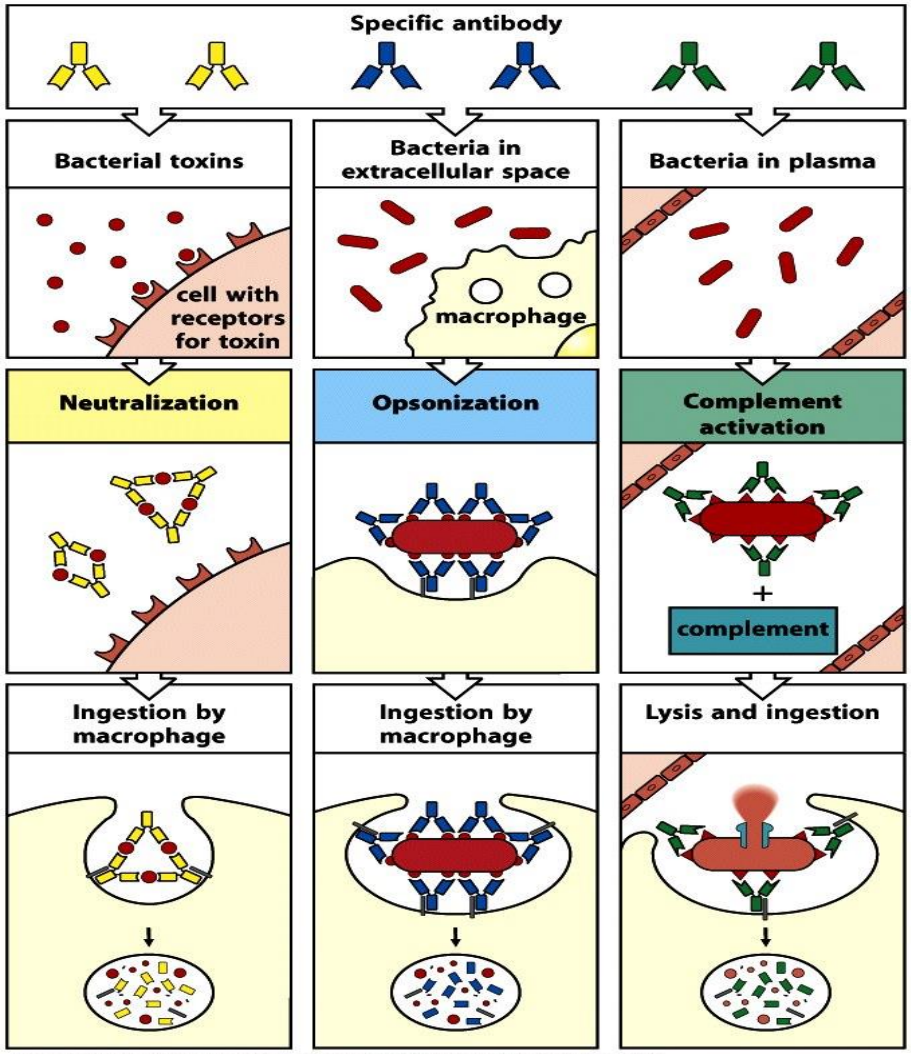
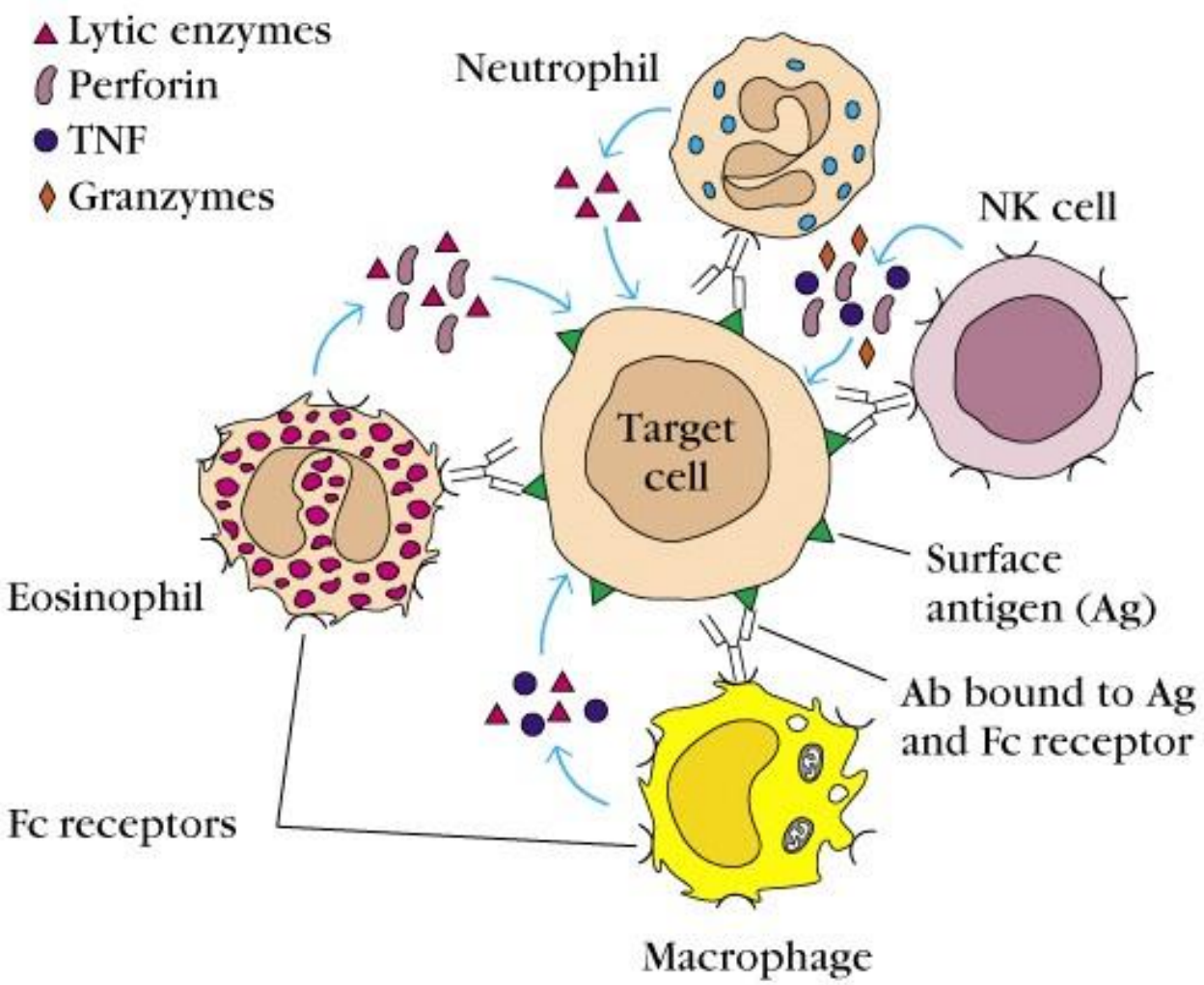


Figure 1-26 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Mécanisme de cytotoxicité médiée par les anticorps



Mécanisme de reconnaissance de l'antigène

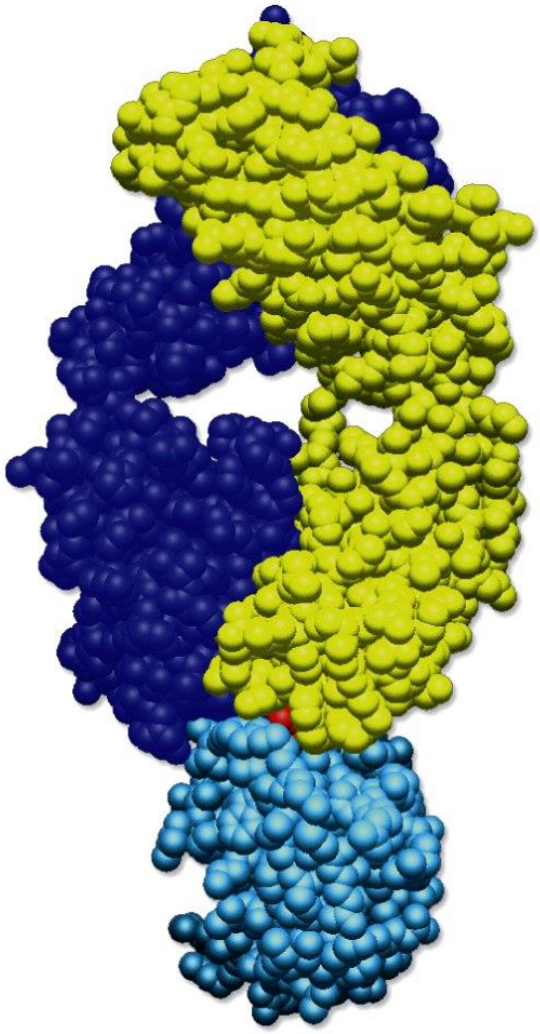


Figure 3-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- Un récepteur, **l'anticorps**
  forme soluble du **BCR** (*B-cell receptor*)
- Spécifique **d'un épitope antigénique**
- Reconnu sous sa forme **native**

Structure des récepteurs antigéniques

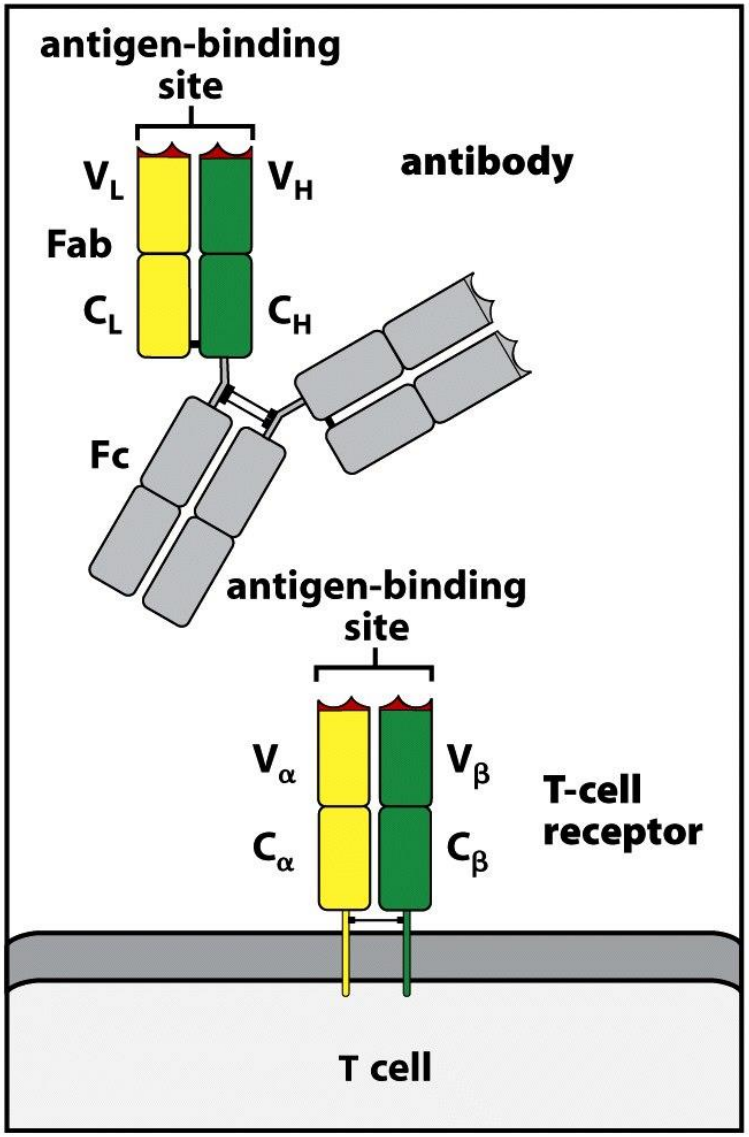


Figure 3-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Identification des région hypervariables, à l'origine de la diversité du répertoire antigénique

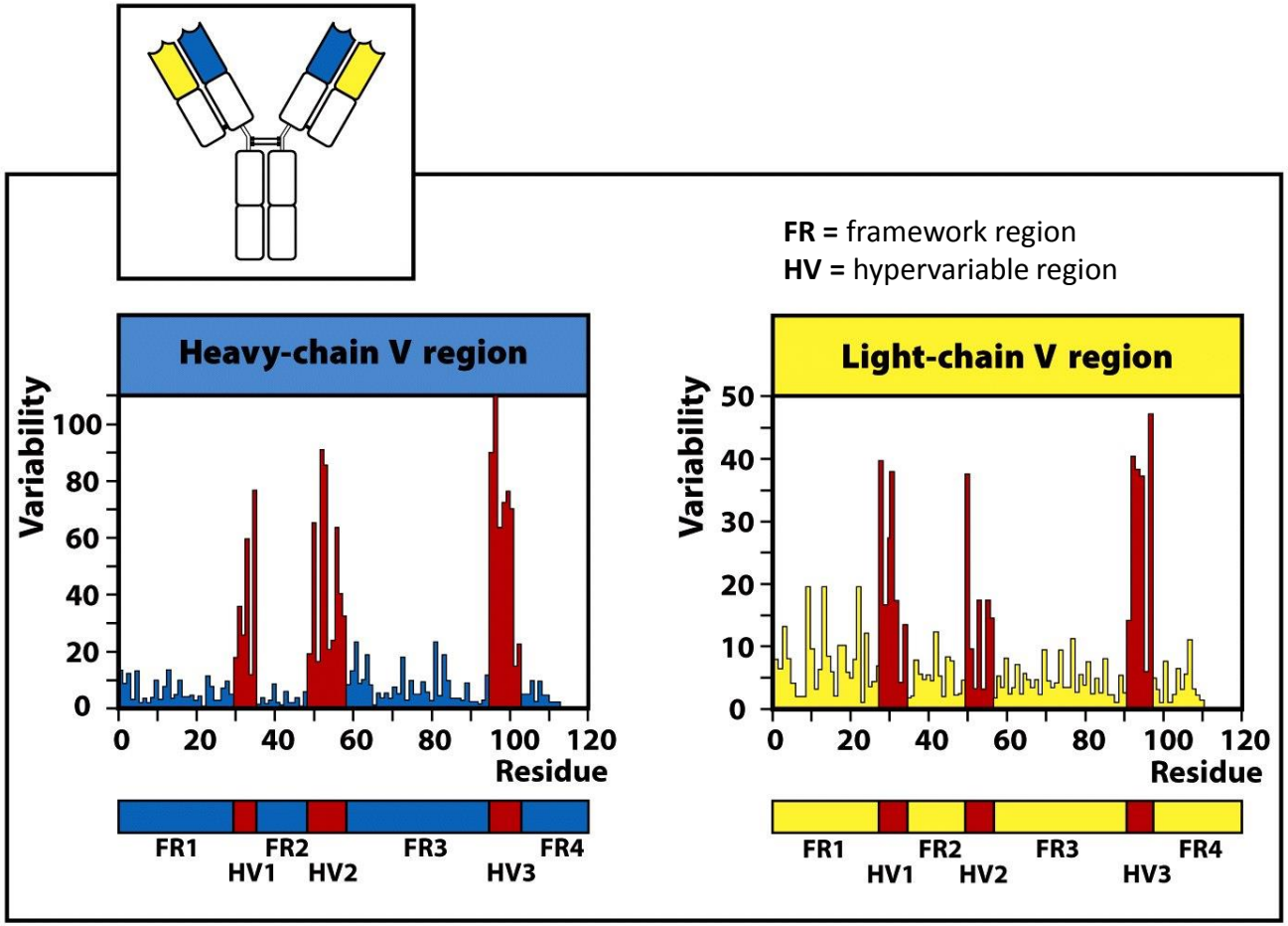


Figure 3-6 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Identification des région hypervariables, à l'origine de la diversité du répertoire antigénique

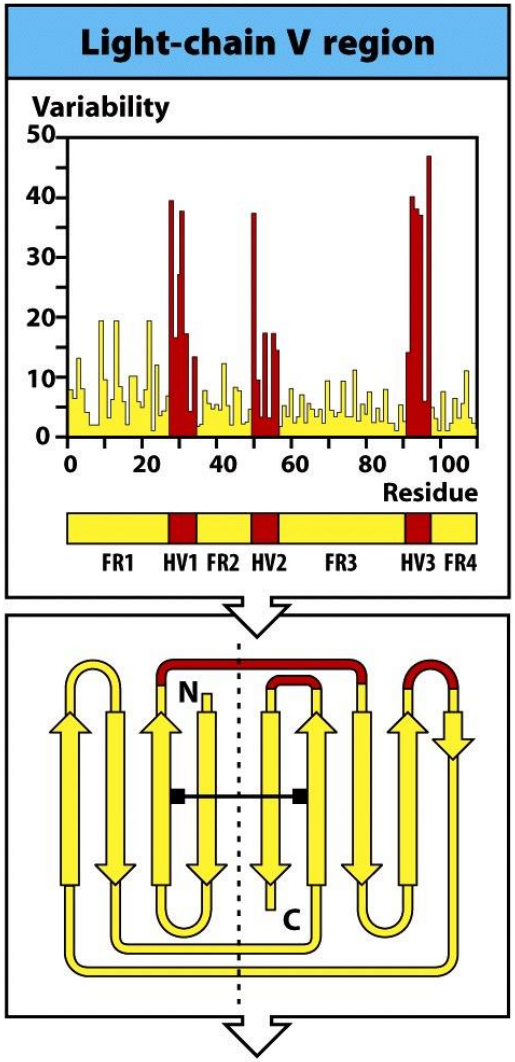


Figure 3-7 part 1 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

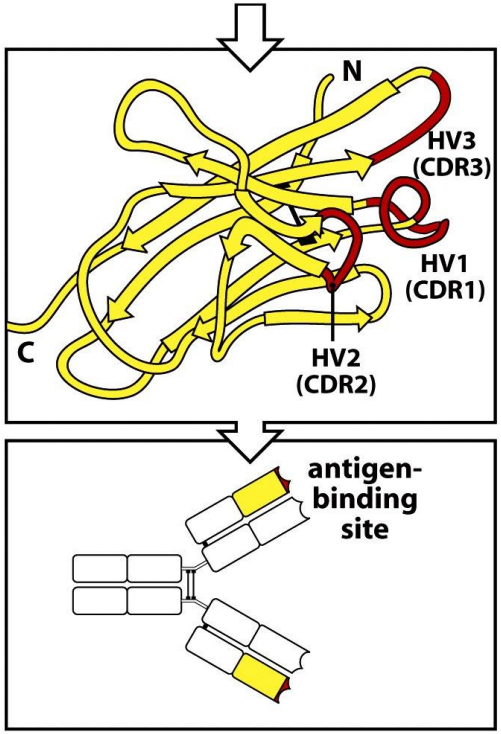


Figure 3-7 part 3 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Définition du **paratope**

FR = framework region
CDR = complementary- determining region
HV = hypervariable region

Origine génétique du répertoire

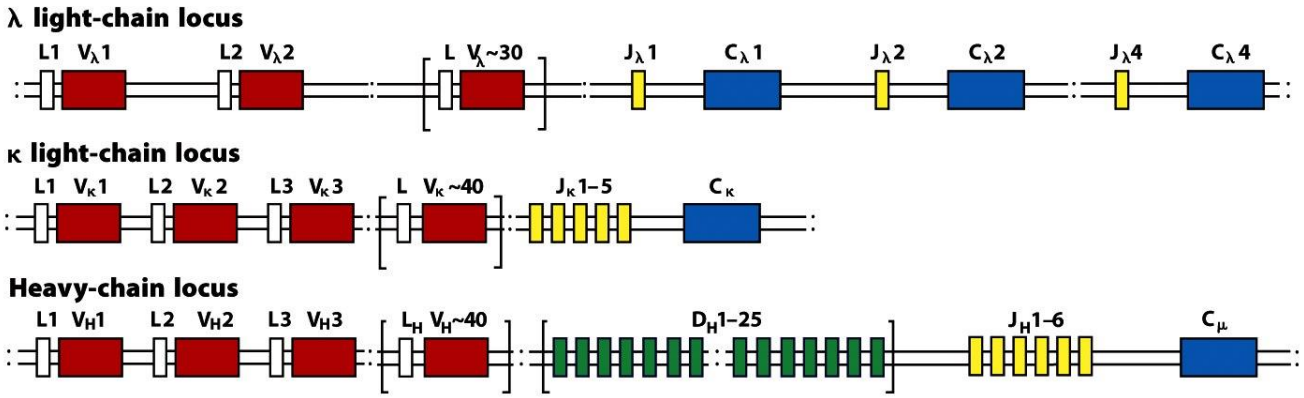


Figure 4-4 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

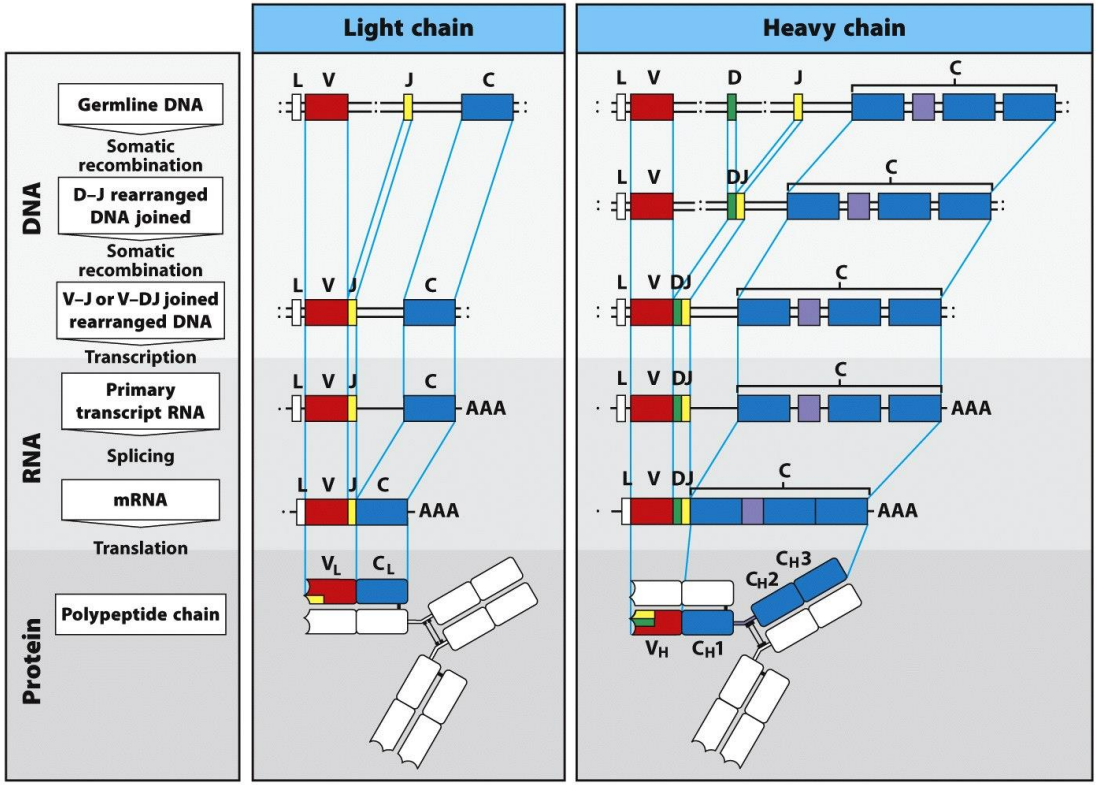


Figure 4-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

La diversité du répertoire, propriété de la réponse adaptative

- Diversité **combinatoire**
- Diversité **jonctionnelle**

Element	Immunoglobulin		α:β T-cell receptors	
	H	κ+λ	β	α
Total diversity	~5 x 10^{13}		~10^{18}	

Figure 4-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Immunité innée :

- Récepteurs codés dans la **lignée germinale**
- Modèle **déterministe**
- **Diversité limitée**

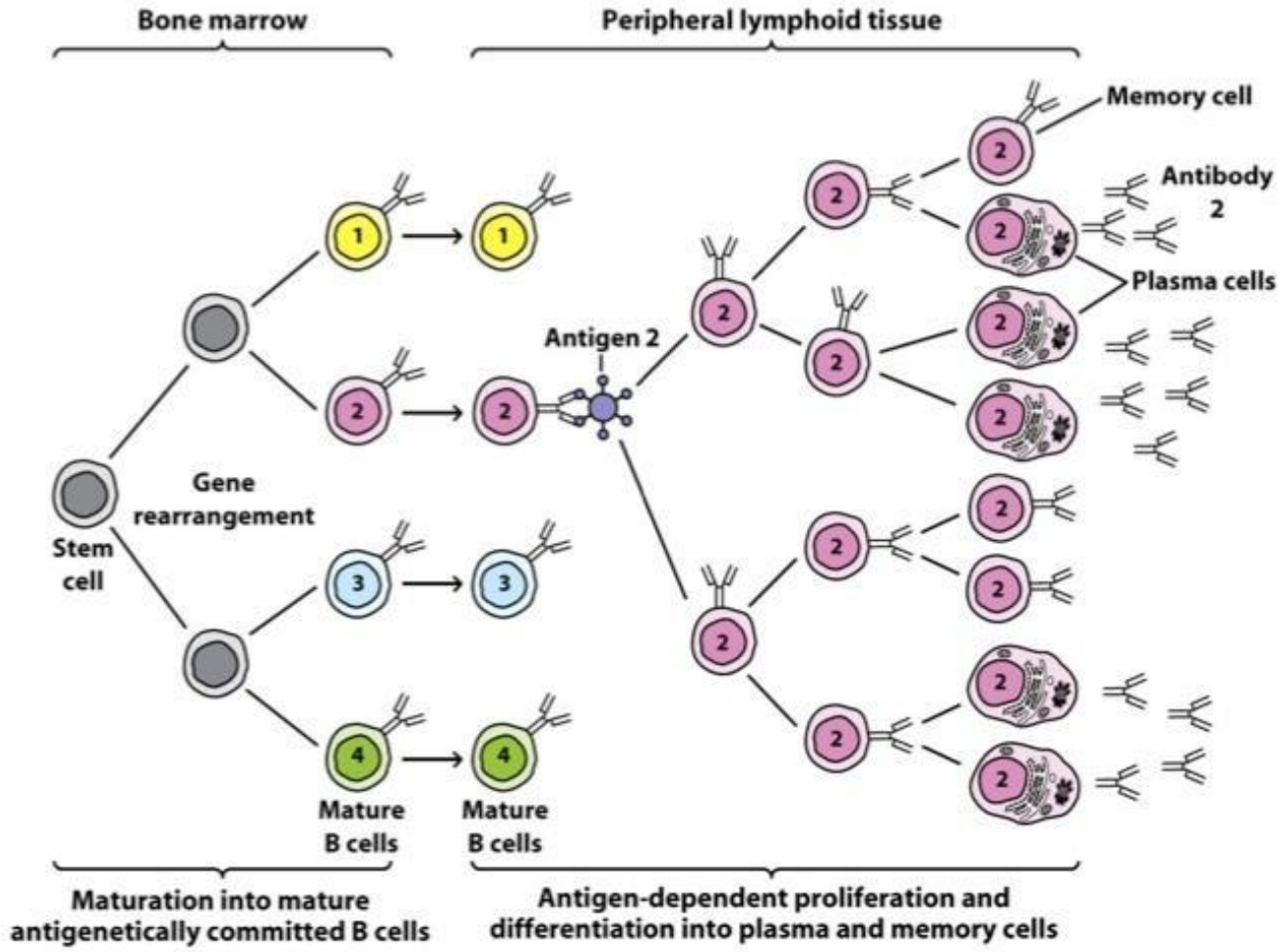
Immunité naturelle, non spécifique

Immunité adaptative:

- Récepteurs issus de **recombinaisons somatiques**
- Modèle **probabiliste**
- **Diversité +++**

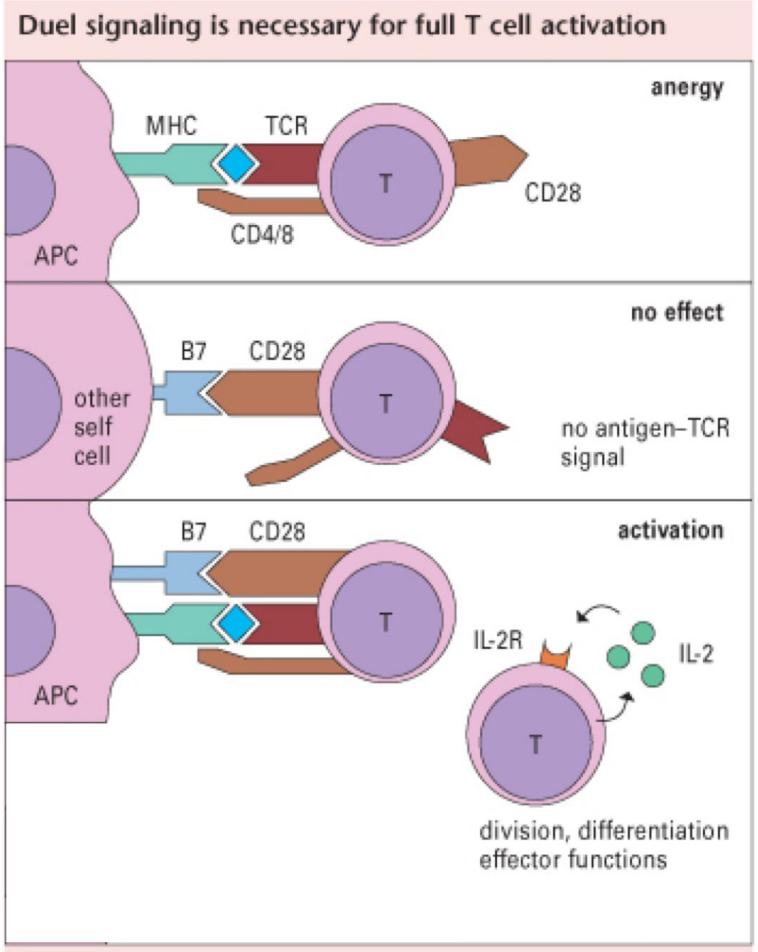
Immunité acquise, spécifique

De la diversité du répertoire à « l'adaptabilité » de la réponse



Goldsby et al.: Kuby Immunology

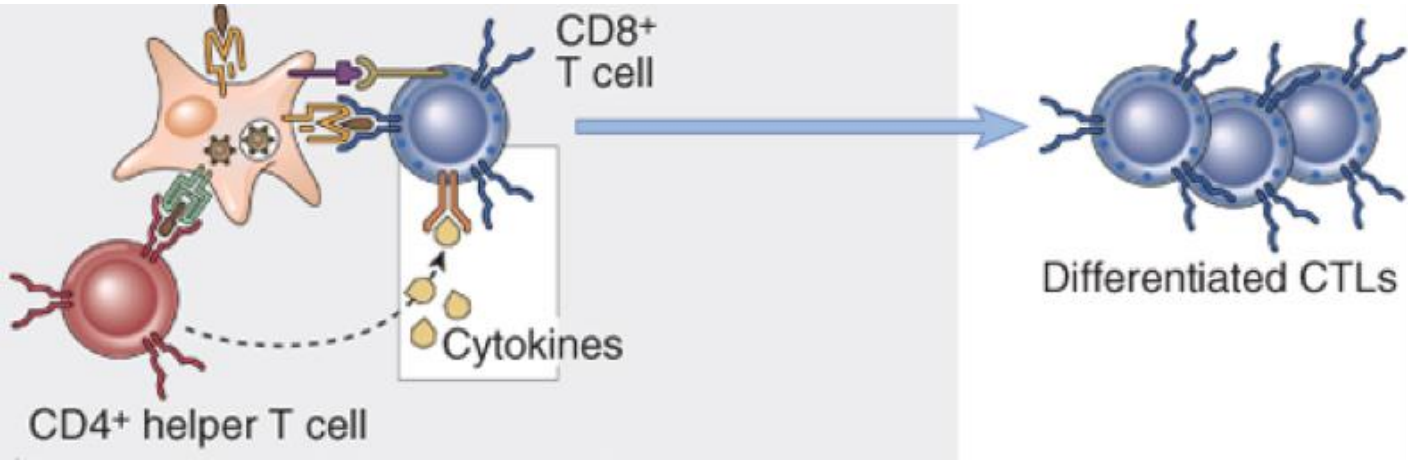
Coopération entre cellule présentatrice de l'antigène et lymphocyte



© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

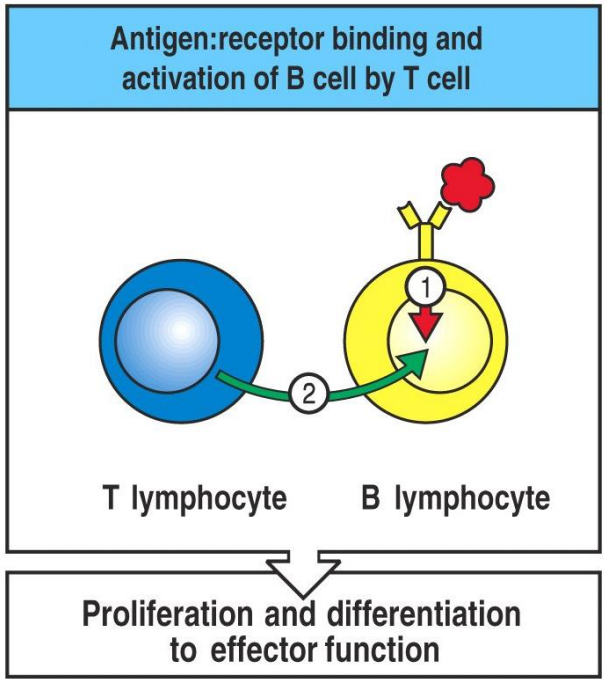
- Dans les **organes lymphoïdes secondaires**
- **Sélection des clones** lymphocytaires spécifiques de l'antigène (multiples épitopes) : réponse **polyclonale**
- La **double signalisation** assure un contrôle de la réponse :
  - **Signal 1 : TCR**
  - **Signal 2 : co-stimulation et cytokines**

Coopération entre cellule présentatrice de l'antigène, lymphocyte T auxiliaire et lymphocyte T CD8+



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunlogy

Coopération entre lymphocyte T auxiliaire et lymphocyte B



- Dans les **organes lymphoïdes secondaires**
- **Sélection des clones** lymphocytaires spécifiques de l'antigène (multiples épitopes) : réponse **polyclonale**
- La **double signalisation** assure un contrôle de la réponse :
  - **Signal 1 : BCR**
  - **Signal 2 : co-stimulation et cytokines**

Coopération entre lymphocyte T auxiliaire et lymphocyte B

- **Etape 1** : Le LB internalise le complexe BCR-antigène et présente les épitopes sur le CMH

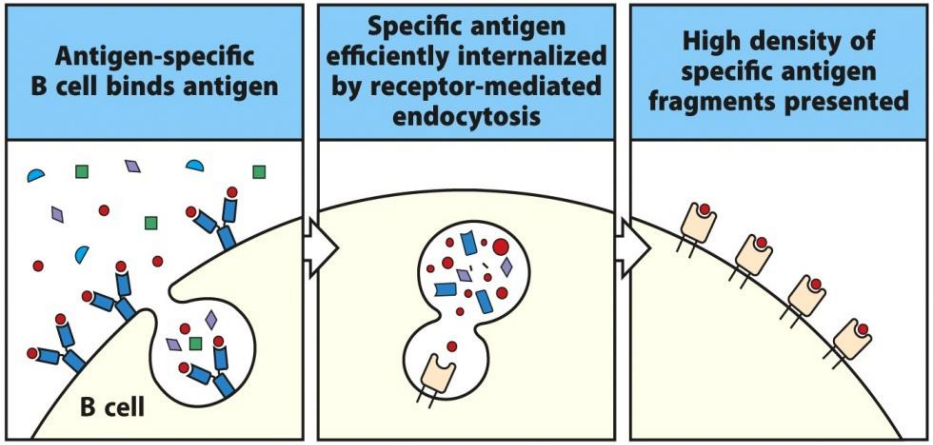
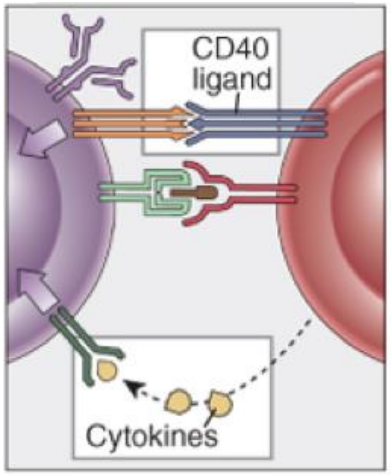


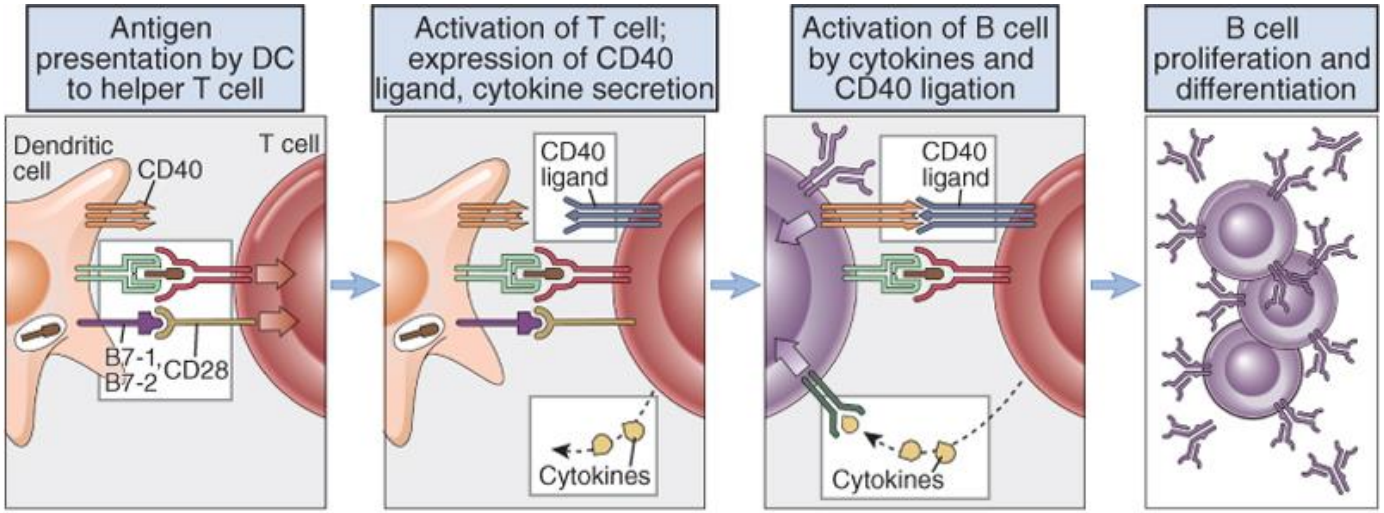
Figure 9.15 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

- **Etape 2** : Le LB présente l'antigène au LT CD4$^+$, qui est activé et qui en retour active le LB
  - **Dialogue moléculaire**
  - **Contrôle de la réponse**



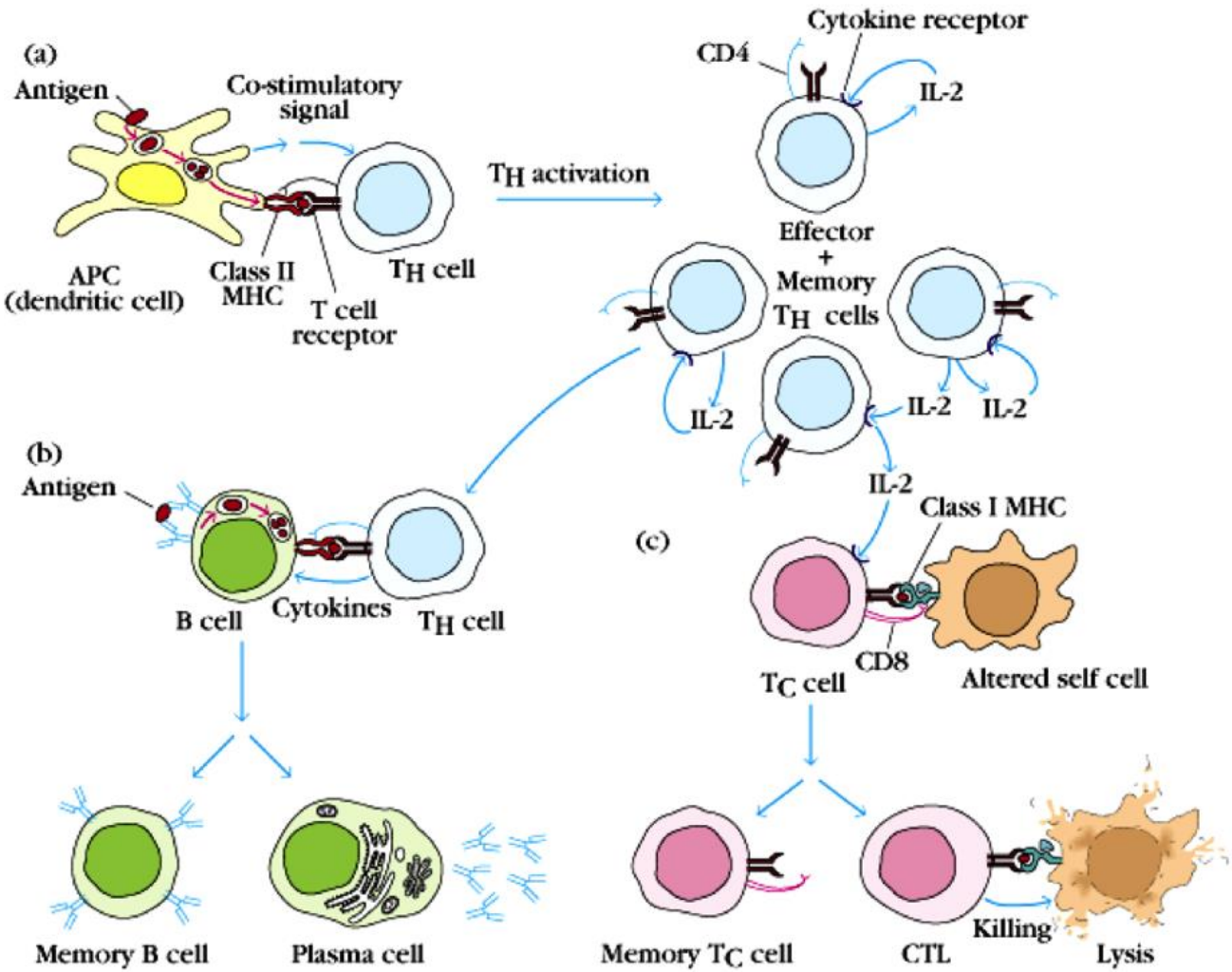
Coopération entre cellule présentatrice de l'antigène, lymphocyte T auxiliaire et lymphocyte B

- **Etape 1bis** : Un LB ne peut activer un LT que si le LT a été préalablement pré-activé par une CPA.



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Coopération cellulaire au cours de la réponse adaptative



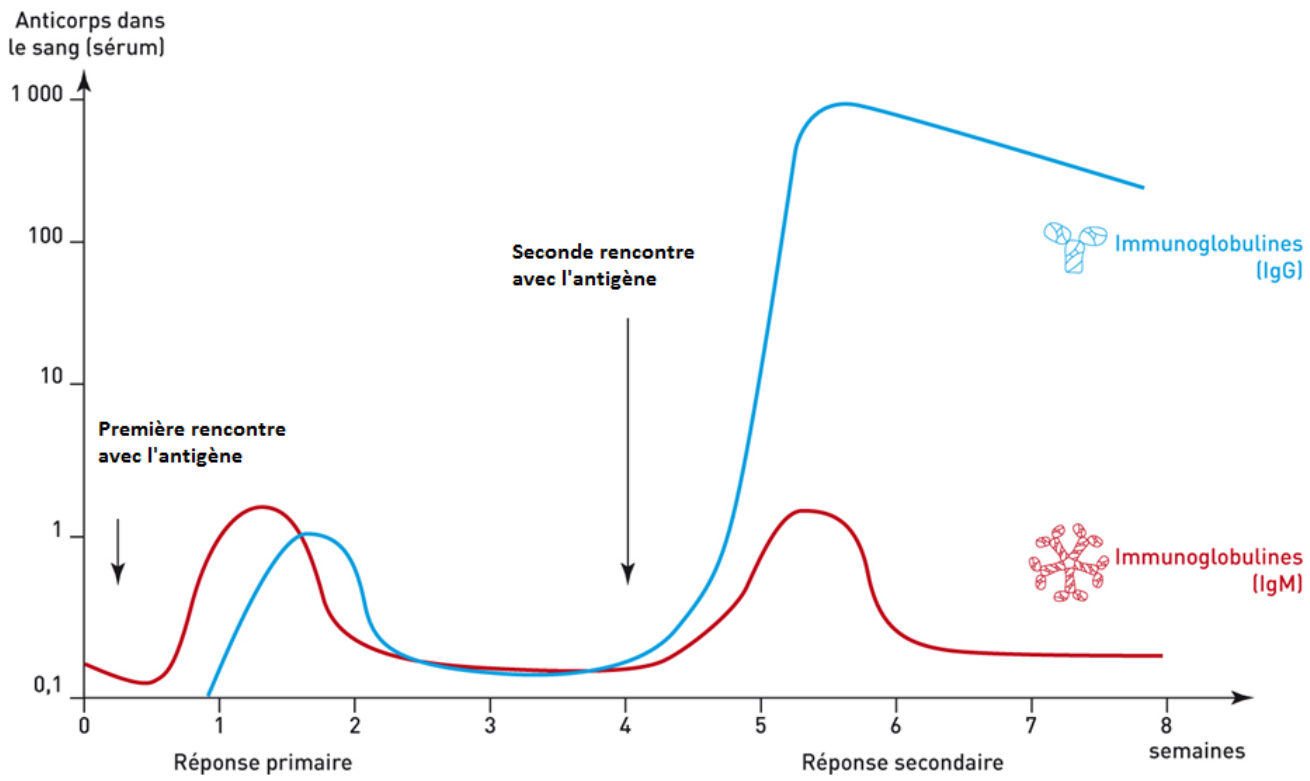
Goldsby et al.: Kuby Immunology,

La réponse adaptative

La mémoire immunologique

La vaccination

Réponse humorale mémoire



APBG

Propriétés cinétiques et quantitatives

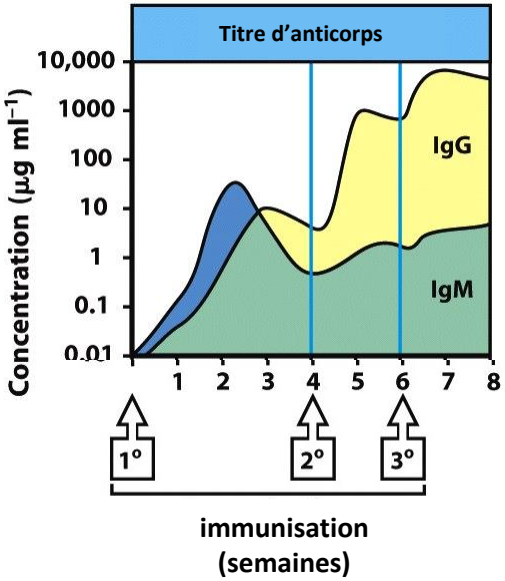
La réponse secondaire est :

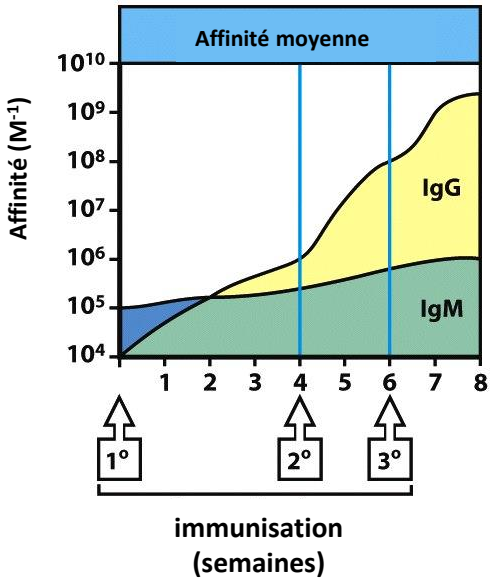
- plus **rapide**
  les lymphocytes B prolifèrent et se différencient plus vite

- **quantitativement** plus importante
  la fréquence de lymphocytes B spécifiques est plus grande
  ils prolifèrent plus

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Fréquence des lymphocytes B spécifiques de l'antigène	$1:10^4$ - $1:10^5$	$1:10^2$ - $1:10^3$

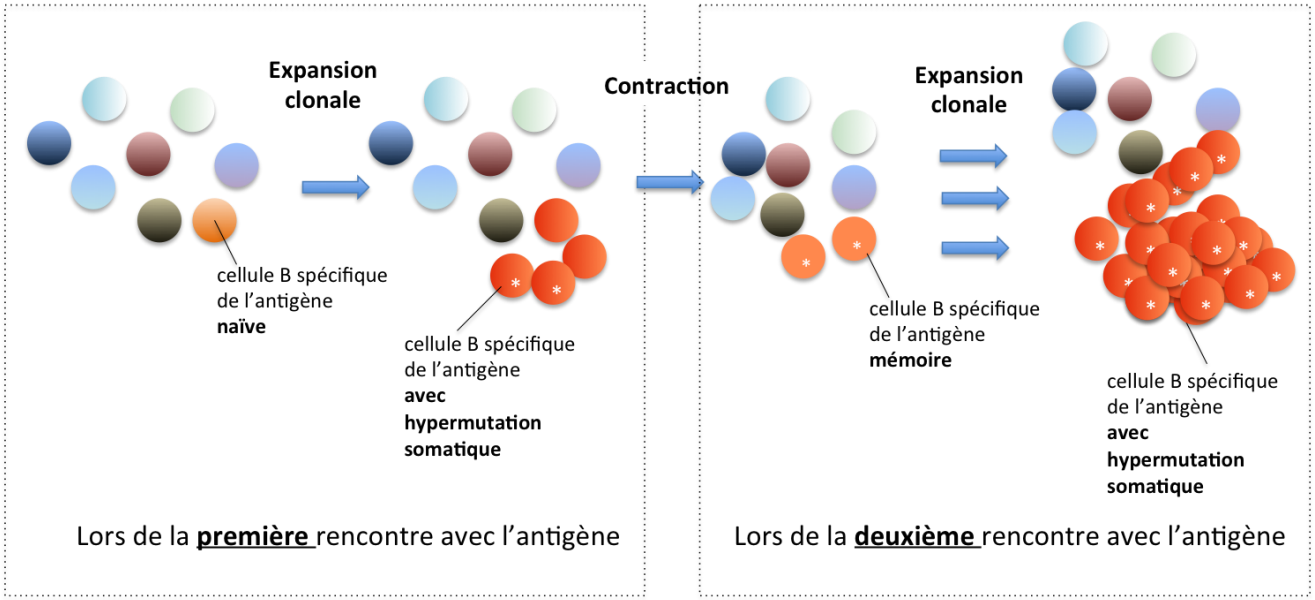
Propriétés qualitatives





	Réponse primaire	Réponse secondaire
Isotype de l'anticorps	IgM>IgG	IgG, IgA
Affinité de l'anticorps	faible	haute
Hypermutation somatique	faible	haute

Bilan : propriétés quantitatives et qualitatives de la réponse mémoire



Hypermutation somatique

Représentation schématique d'un centre germinatif

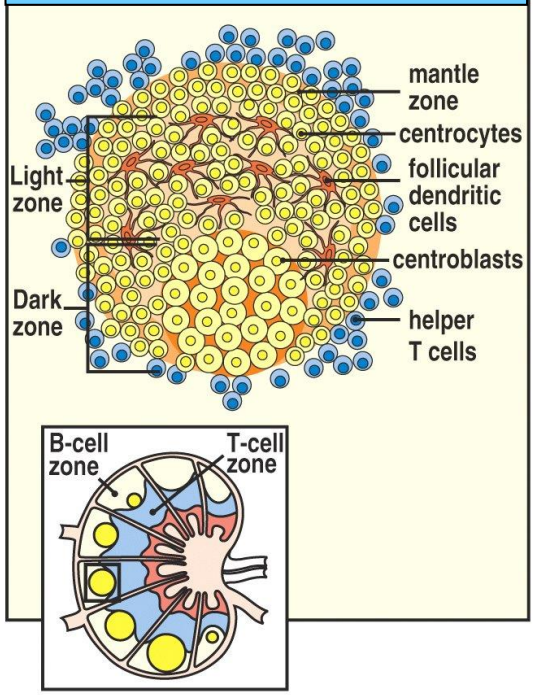


Figure 9-12 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

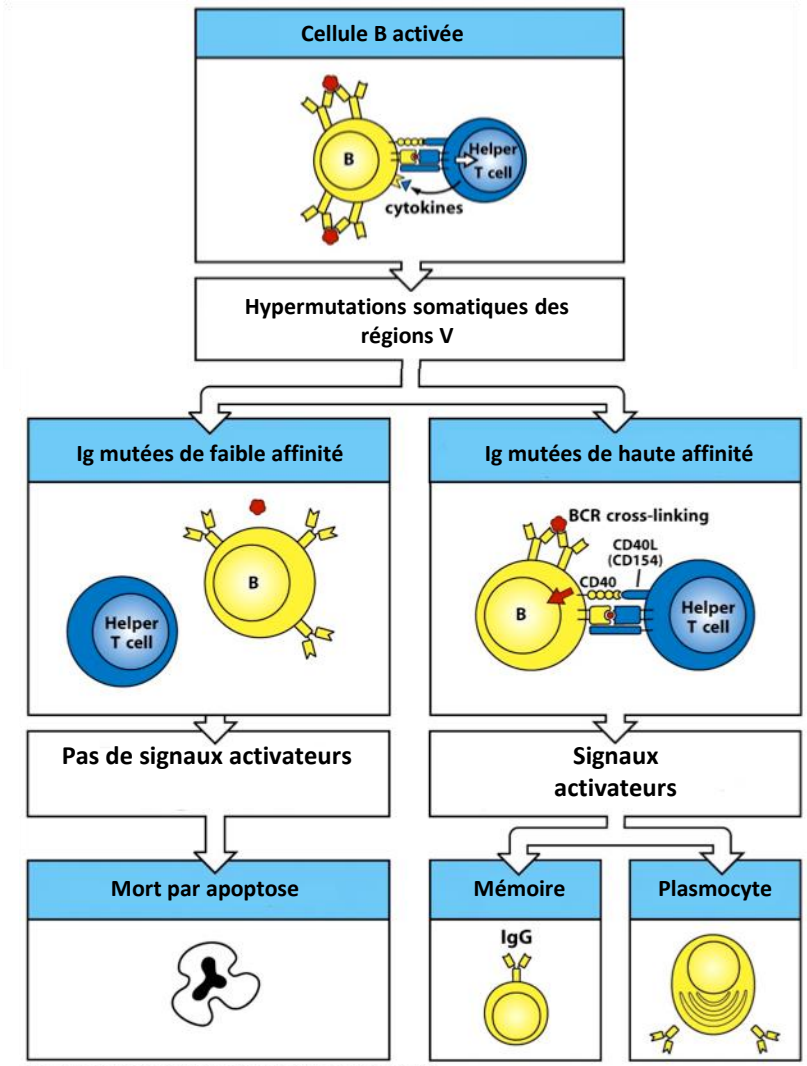


Figure 9-11 part 2 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Commutation isotypique

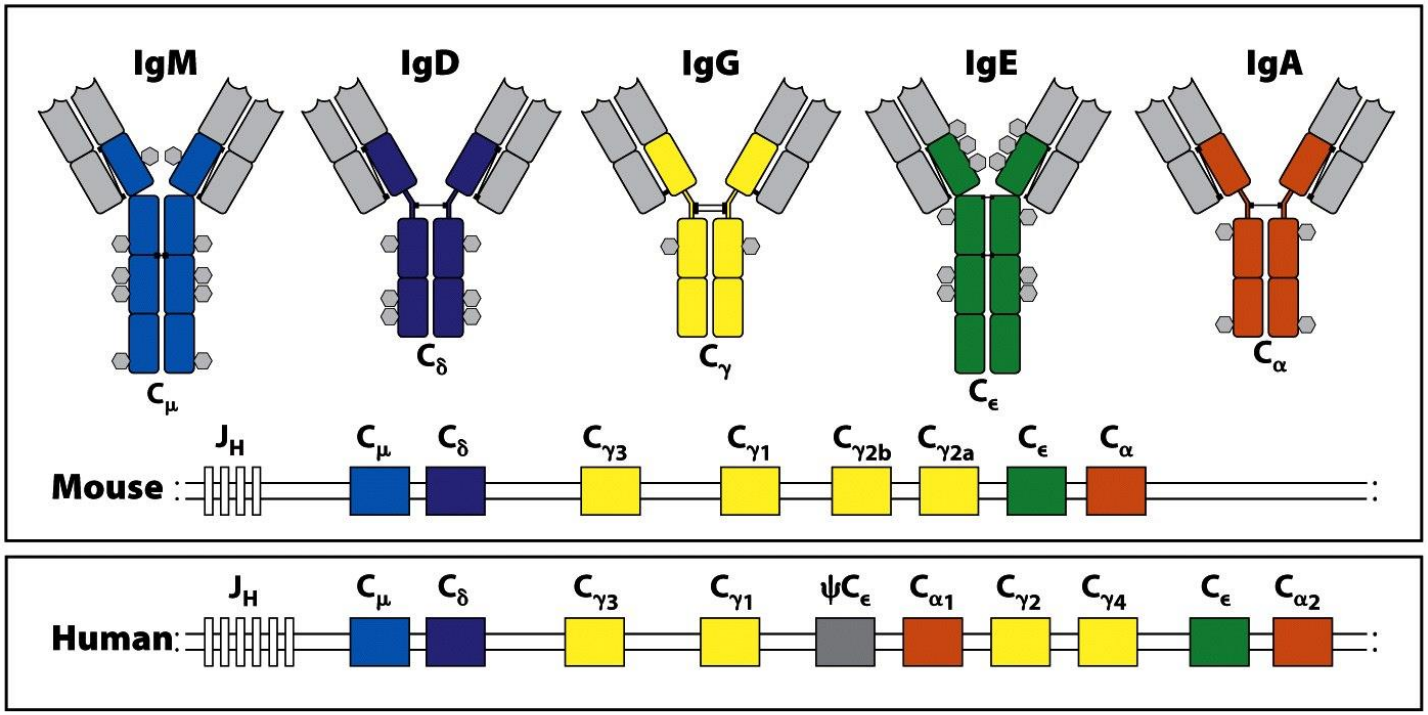


Figure 4-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

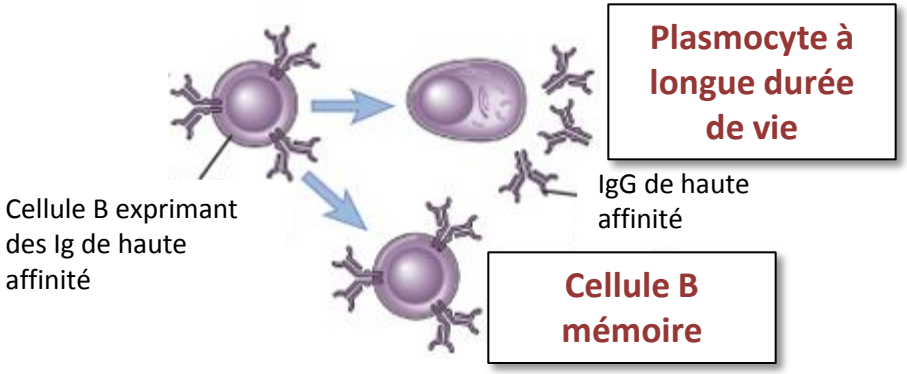
Activation du complément

Réponse du phagocyte dépendante du récepteur de Fc
Activation du complément

Immunité contre les helminthes
Dégranulation des mastocytes

Immunité des muqueuses

Acteurs cellulaires de la réponse B mémoire

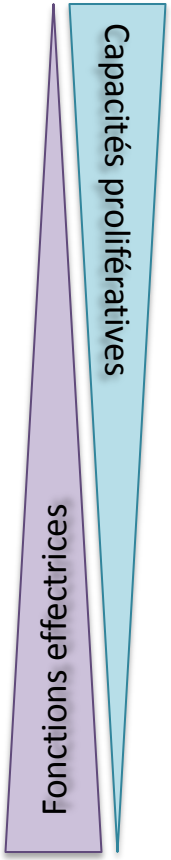


Capacités prolifératives

Fonctions effectrices

Cellule B mémoire	
Localisation	Organes lymphoïdes secondaires
Fonction	Prolifération et différenciation rapide sans aide T
Plasmocyte à longue durée de vie	
Localisation	Moelle osseuse
Fonction	Sécrétion continue d'anticorps en <u>l'absence de stimulation antigénique</u>

Acteurs cellulaires de la réponse B et T mémoire



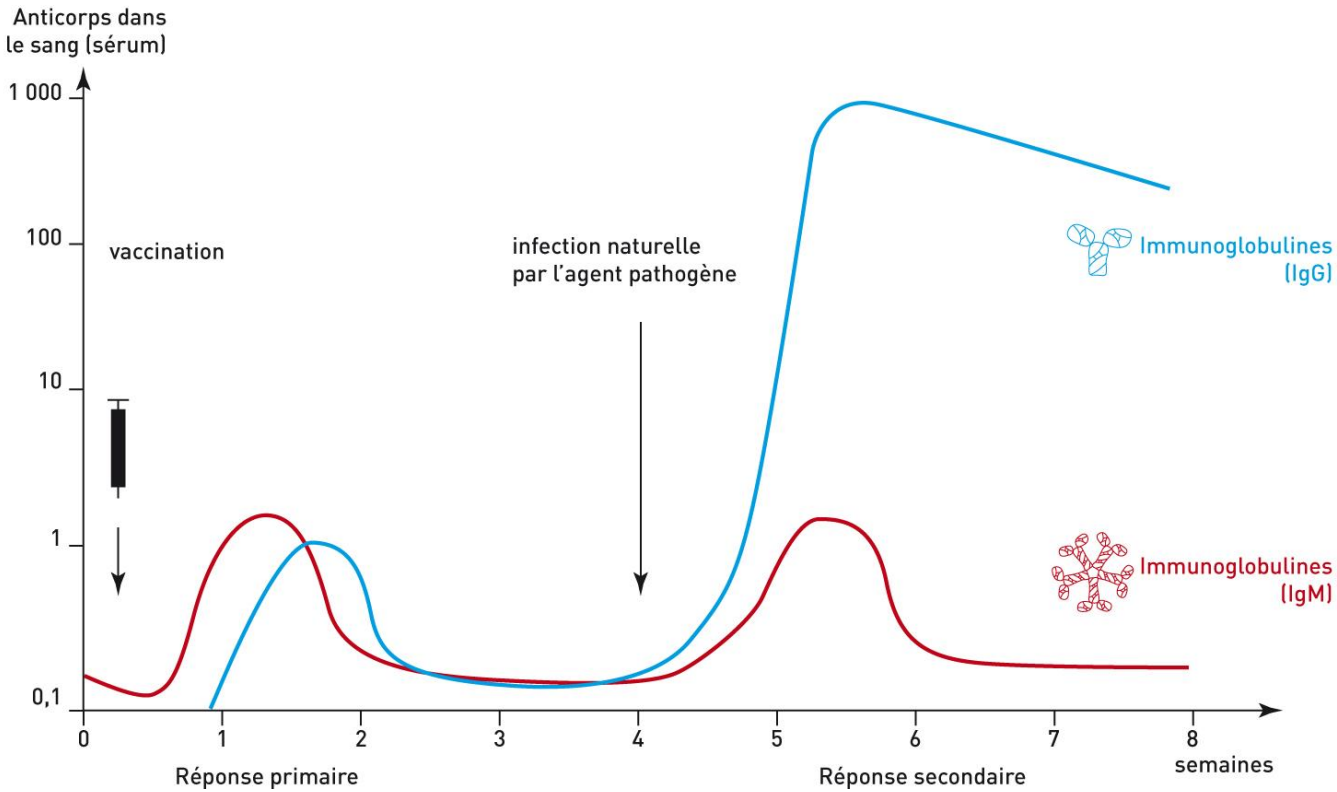
	Mémoire B	Mémoire T
Nom de la population	**Cellule B mémoire**	**Cellule T mémoire centrale**
Localisation	Organes lymphoïdes secondaires	
Fonction	Prolifération et différenciation rapide sans aide T	Prolifération et différenciation rapide sans aide T
Nom de la population	**Plasmocyte à longue durée de vie**	**Cellule T mémoire effectrice**
Localisation	Moelle osseuse	Périphérie
Fonction	Sécrétion continue d'anticorps en l'absence de stimulation antigénique	Fonctions effectrices (production de cytokines, cytotoxicité) induites immédiatement après stimulation

Vaccination et réponse mémoire

La réponse adaptative

La mémoire immunologique

La vaccination



APBG

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**

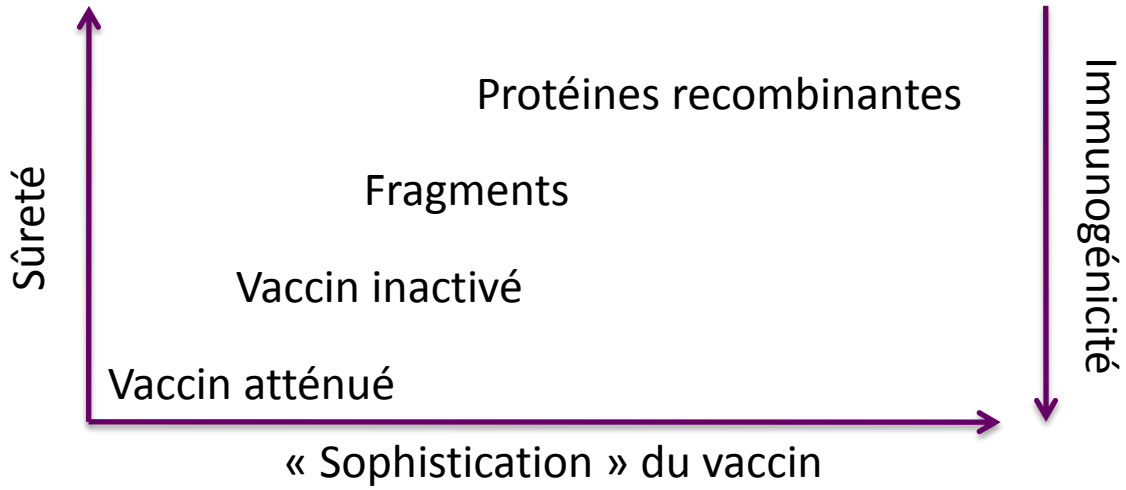
  La protection doit être efficace pendant plusieurs années, voire toute la vie

- **pratique**

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

immunité

Du micro-organisme atténué aux protéines recombinantes



Du micro-organisme atténué aux protéines recombinantes

- **Vaccins atténués**
  - variole, polio (oral, Sabin), rougeole, oreillons, rubéole, adénovirus (oral), fièvre jaune
  - BCG (bacille de Calmette et Guérin)

- **Vaccins inactivés**
  - grippe, rage, polio (injectable, Salk)
  - typhoïde, choléra, coqueluche

- **Fragments de microorganismes**
  - **Anatoxines** : diphtérie et tétanos
  - **Sous-unités polysaccharidiques** : infections à pneumocoques, à méningocoques, *Haemophilus influenzae* type B

- **Protéines recombinantes**
  - **Sous-unités protéiques** : Hépatite B, coqueluche, papillomavirus

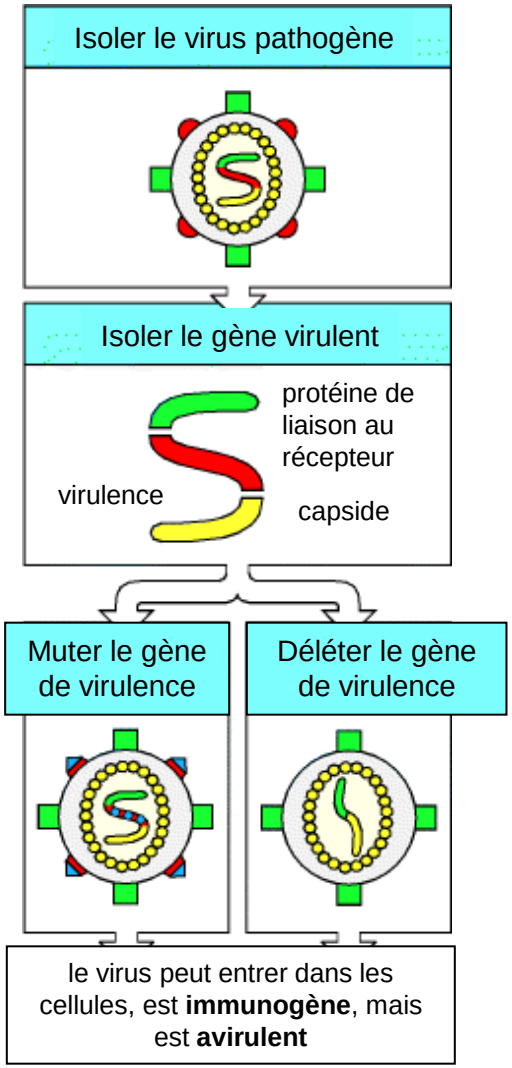
Atténuation et inactivation

➢ Méthodes empiriques

- atténuation spontanée ou par passage répété en laboratoire

- inactivation par la chaleur, les UV, un traitement chimique

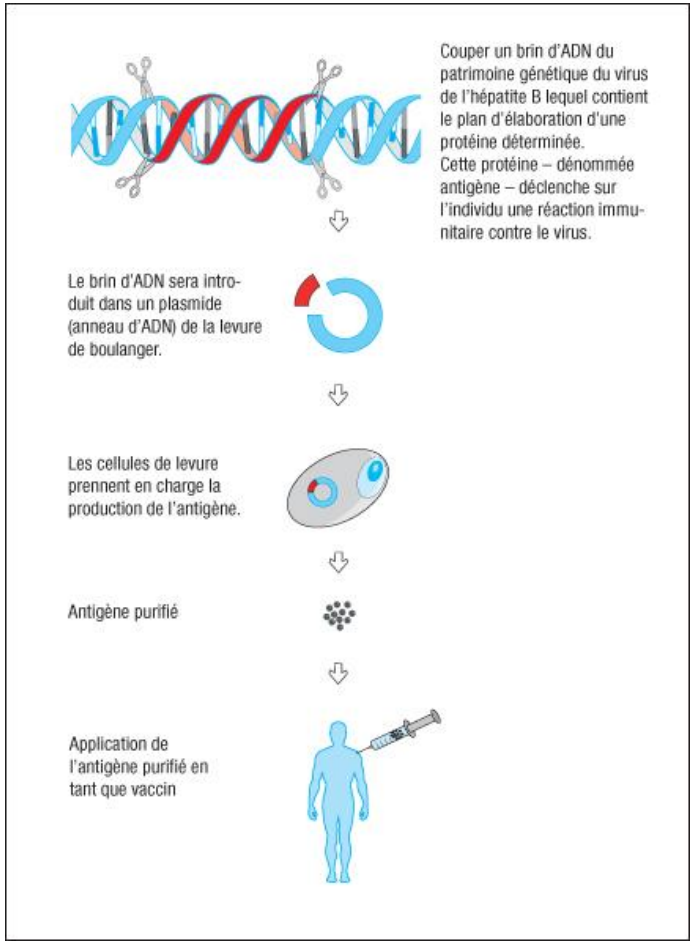
➢ Méthodes de génie génétique



Production de protéines recombinantes

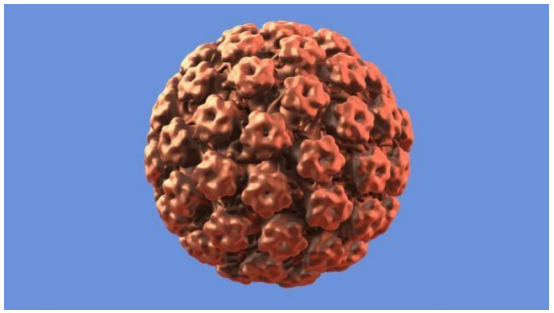
- Production **d'antigènes purifiés** par clonage

  Exemple : virus de l'hépatite B



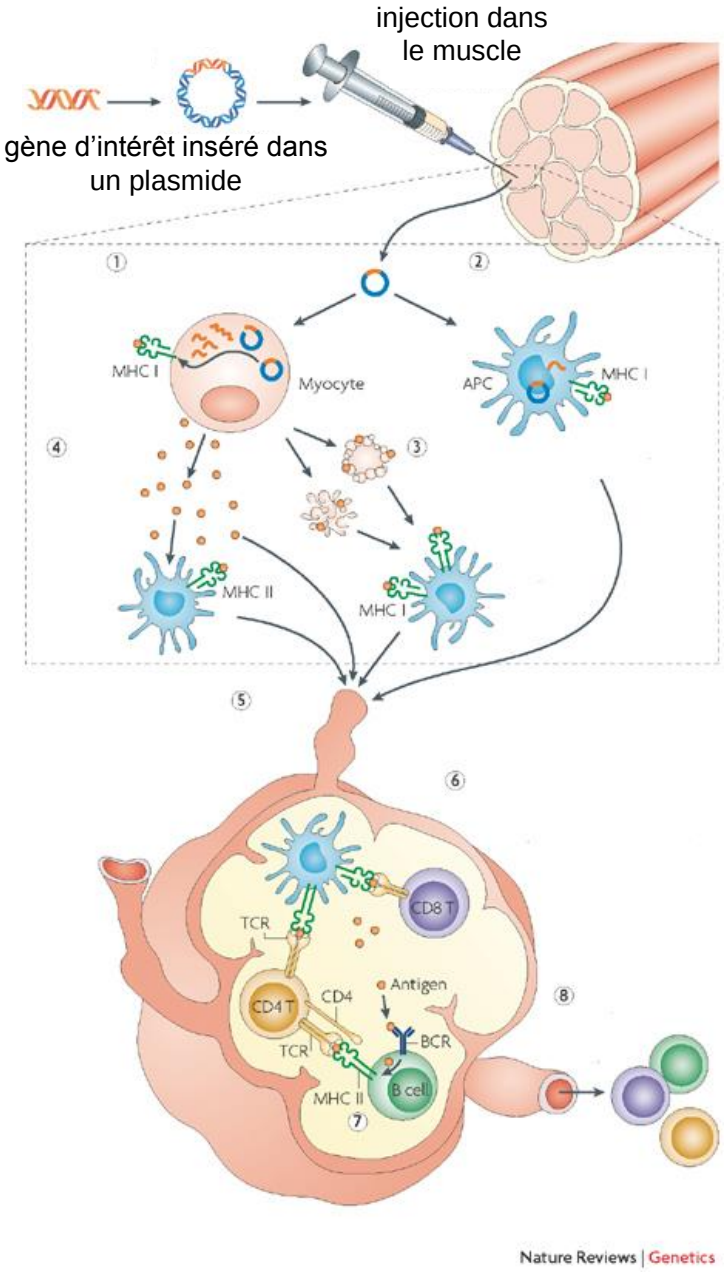
- Production de **pseudoparticules virales** par autoassemblage de protéines virales

  Exemple : Papillomavirus

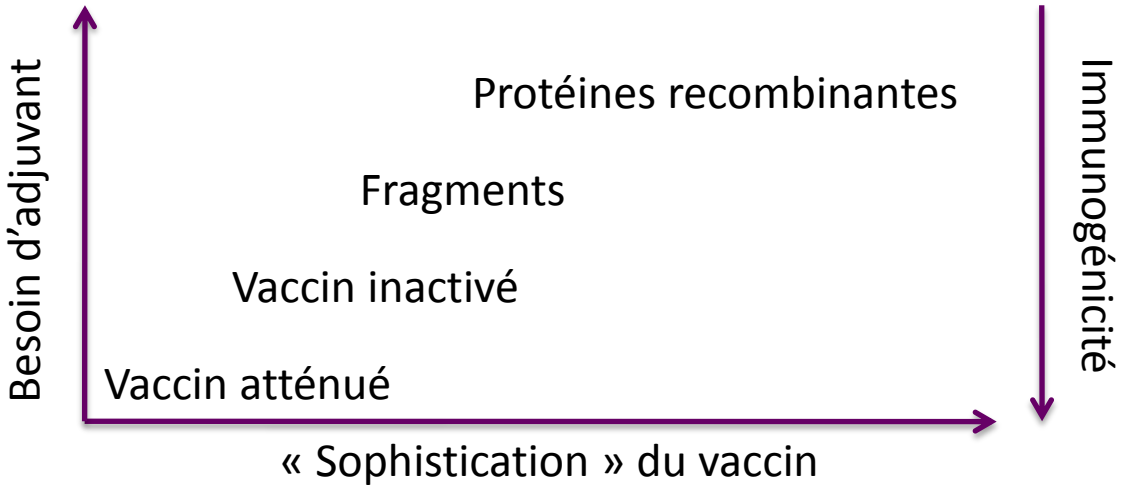


Pseudoparticule virale de papillomavirus

Perspectives : vaccination à ADN



Immunogénicité et adjuvants



Adjuvant	Composition
Adjuvant de Freund	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

Immunogénicité et adjuvants

MF59 : émulsion d'huile dans l'eau dérivée du squalène *grippe*

AS03 : émulsion d'huile dans l'eau dérivée du squalène *grippe*

AS04 : alun + dérivé de LPS *hépatite B, papillomavirus*

Flagelline, poly(I:C), CpG

Point de vue

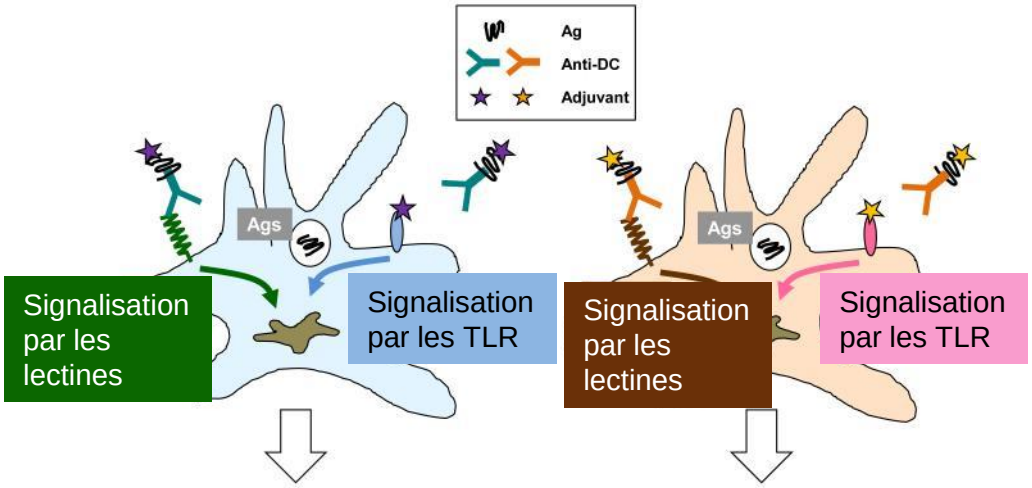
Le vaccin contre la grippe H1N1 suscite méfiance et toujours autant de questions

LEMONDE.FR | 20.11.09 | 13h03 • Mis à jour le 25.11.09 | 10h35

LES VACCINS CONTRE LA GRIPPE HIN1 SONT-IL FIABLES ?

Le gouvernement a commandé plus de 90 millions de doses à quatre laboratoires différents. La revue *Prescrire*, reconnue pour son indépendance par rapport aux laboratoires pharmaceutiques, répond en donnant ses préférences : *"la balance bénéfice/risque est favorable pour les populations à risque élevé de complication grave, avec le vaccin à virus fragmenté sans adjuvant, fabriqué par le laboratoire Sanofi-Pasteur et non encore disponible"*. Par rapport à ce vaccin, la balance bénéfice/risque est moins favorable, du fait des effets indésirables pour le vaccin à virus fragmenté avec adjuvant lipidique MF59C1 de chez Novartis actuellement utilisé. Cet adjuvantrentre dans la composition des vaccins grippaux des années antérieures, et il peut être considéré comme fiable par rapport à l'adjuvant AS03 qui n'a pas encore démontré son innocuité (laboratoire GlaxoSmithKline).

Perspectives en vaccinologie



Induction d'une réponse innée de qualité différente

Activation d'effecteurs spécifiques
B, T_C, T_H1, T_H2, T_H17, T_{reg}

Plus ou moins efficaces selon l'infection