



# IMMUNOLOGIE DE LA VACCINATION

DIU de Vaccinologie  
17 janvier 2023

B. Admou

Laboratoire d'immunologie  
FMPPM et CHU Mohammed VI de Marrakech

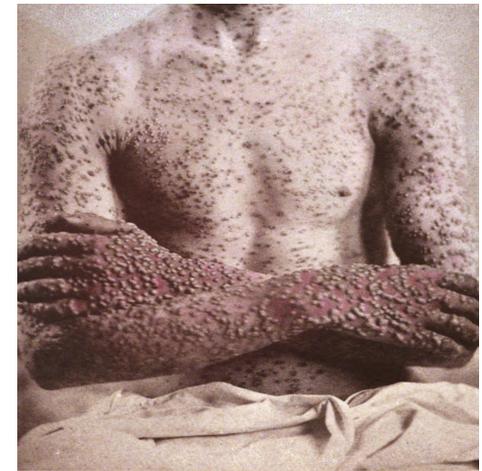
# Historique

- **XVII<sup>ème</sup> siècle :**

- Personnes atteintes de certaines maladies ne tombent pas malades une seconde fois

- **XVIII<sup>ème</sup> siècle (1789): 1<sup>er</sup> concept de « vaccination » par Edward Jenner**

- La « vaccine » : infection bénigne (varirole) des vaches
- Les fermières en contact ne font pas la varirole
- Inoculation de particules de pustules de la vaccine à un enfant : pas de varirole
- **1796 : 1<sup>er</sup> vaccin contre la varirole (Edward Jenner)**



Edward Jenner  
1749-1823

## XIX<sup>ème</sup> siècle, l'ère Pasteurienne : principe général de la vaccination

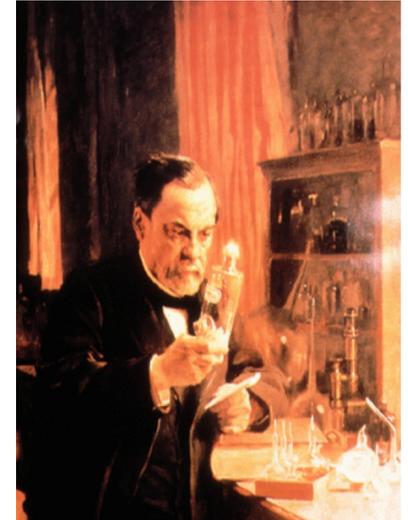
- 1881

« *inoculation de virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle* »

- 1885 Application de ce principe à la rage = **1ère vaccination anti-rabique** humaine administrée avec succès à un enfant (Joseph MEISTER)

## XX<sup>ème</sup> siècle

- Mise au point des anatoxines :
  - diphtériques (1923)
  - tétaniques (1926)
- 1927 : Souche atténuée (culture en série) du BCG (Calmette et Guérin)
- 1936 : Souche du virus de la fièvre jaune
- 1954 : Vaccin trivalent inactivé contre la poliomyélite (**J. SALK**)
- De nombreux autres suivirent: rougeole, oreillons, rubéole, varicelle



Louis Pasteur  
1822-1895



Jonas SALK  
1914-1995

# CONCEPT DE VACCINOLOGIE

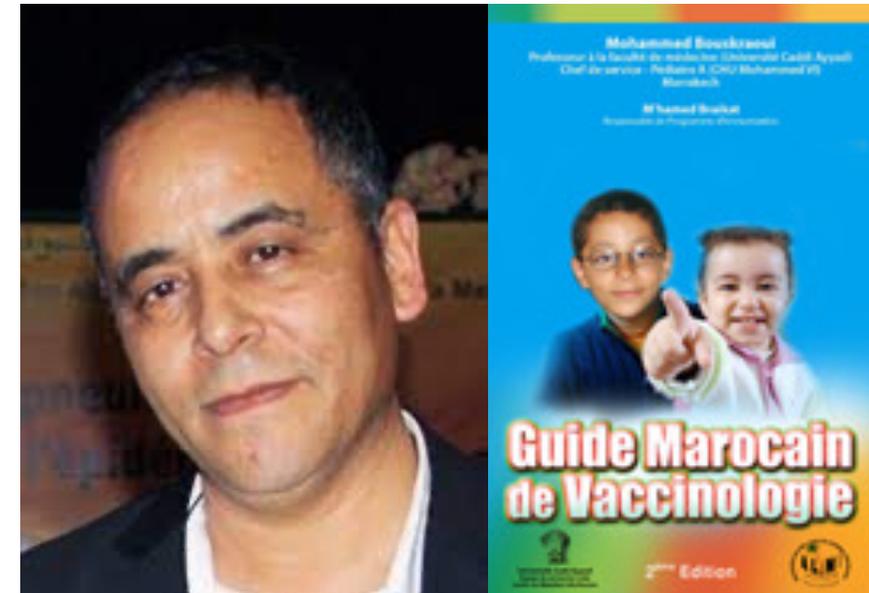
Né au milieu des années 1970 :

- Jonak Salk
- Charles Merieux



Charles Merieux  
1907-2001

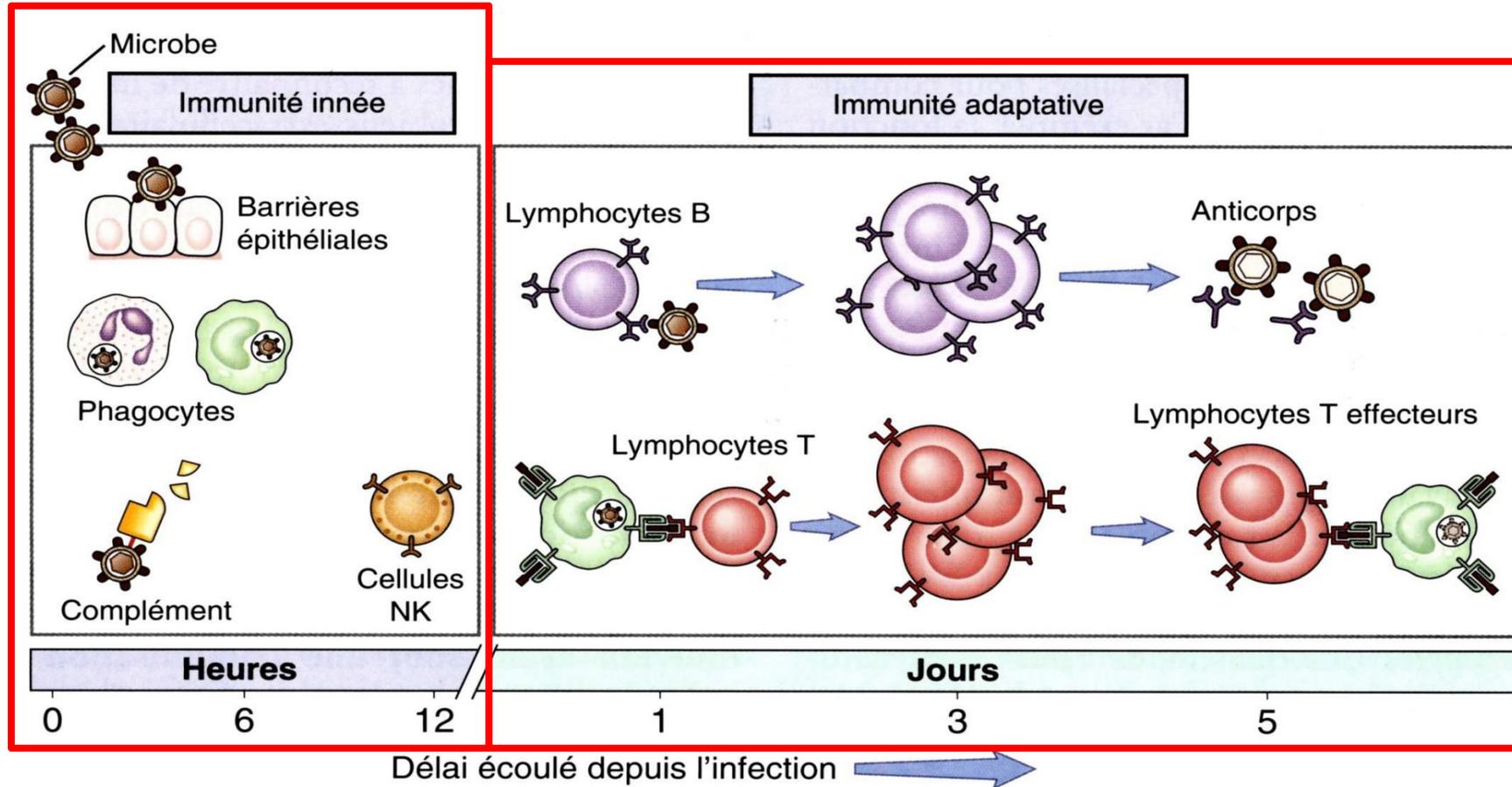
**1<sup>er</sup> Diplôme Universitaire de Vaccinologie**  
(Marocain, ....Africain) : 2012



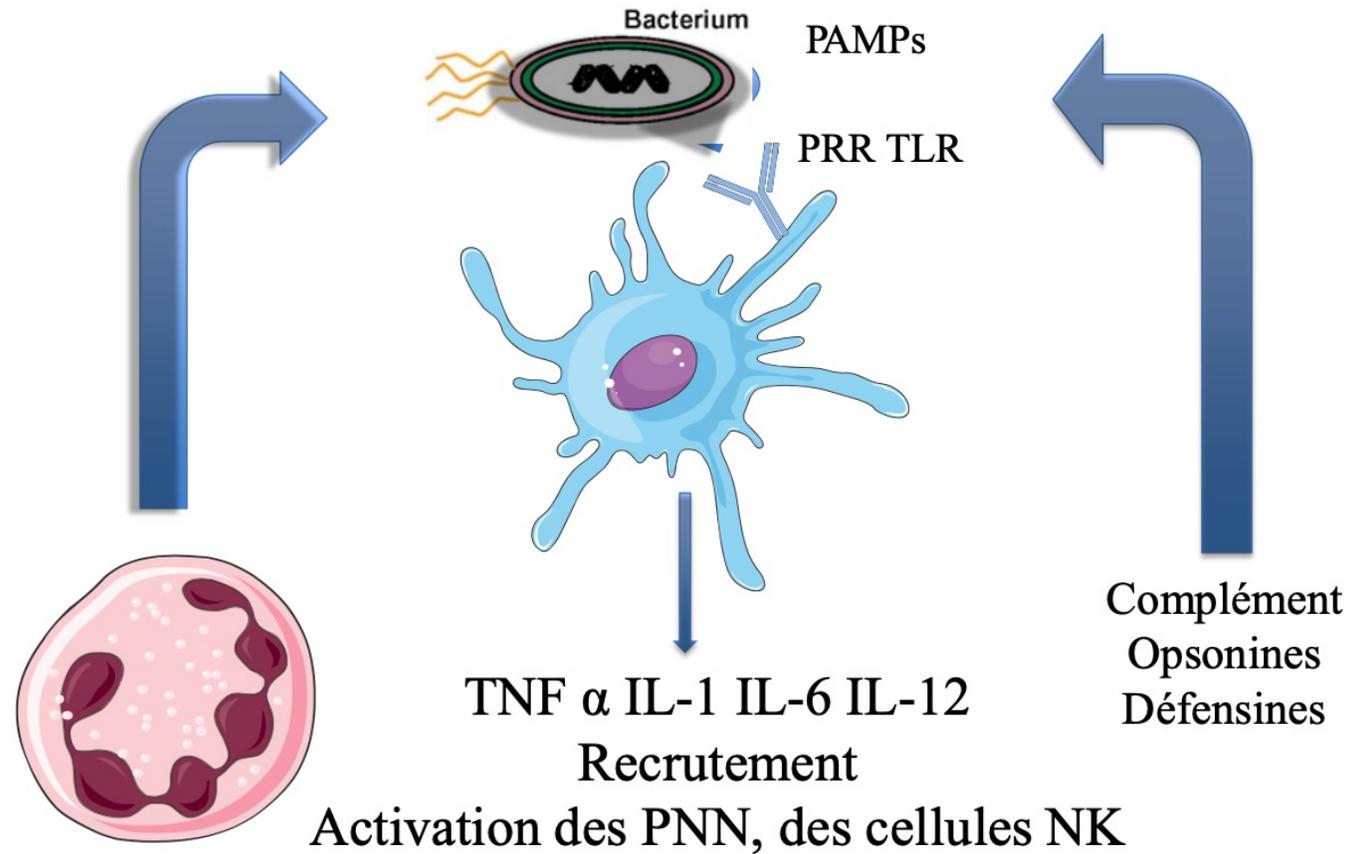
Mohamed Bouskraoui

# **GENERALITES SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE**

# Lignes de défense immunitaire

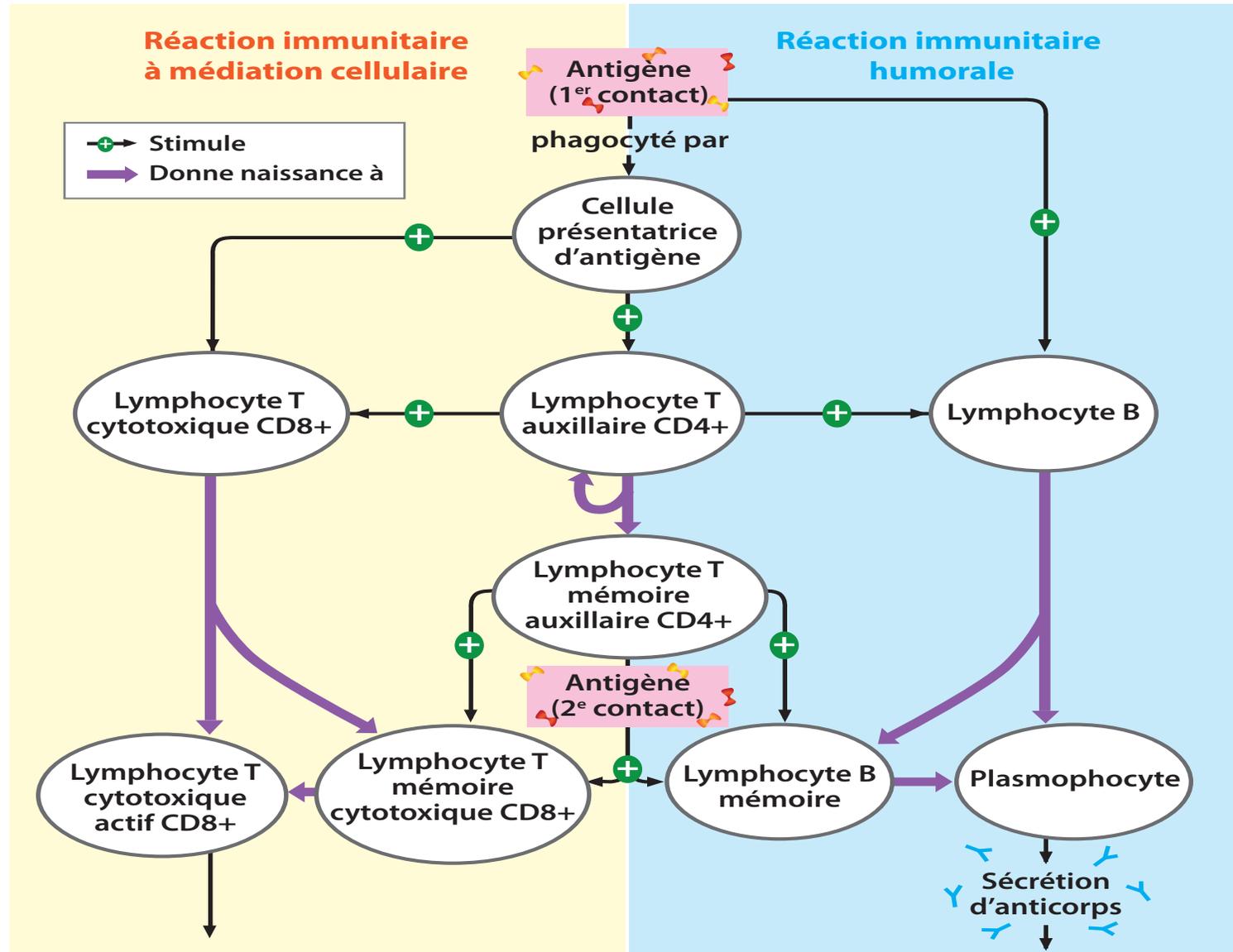


# Réponse immunitaire innée



PAMP : Pathogen associated motif patterns  
TLR: Toll like receptors

# Réponse immunitaire adaptative



Pathogènes intracellulaires

Pathogènes extracellulaires, toxines

A. Blin. 2018

# Ag thymo-dépendants et thymo-indépendants

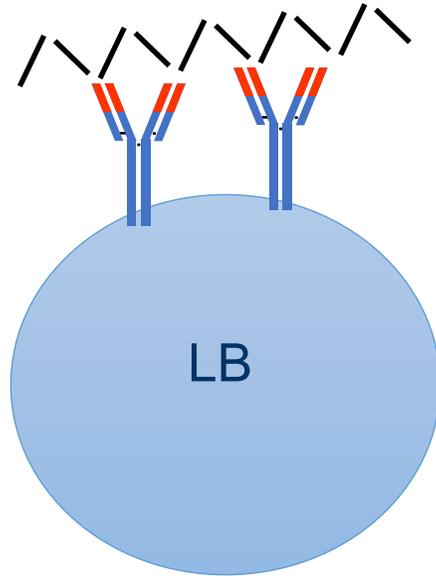
## Ag thymo-dépendants

- Dépendent des **LT** pour produire des Ac
- Ag protéiques

## Ag thymo-indépendants

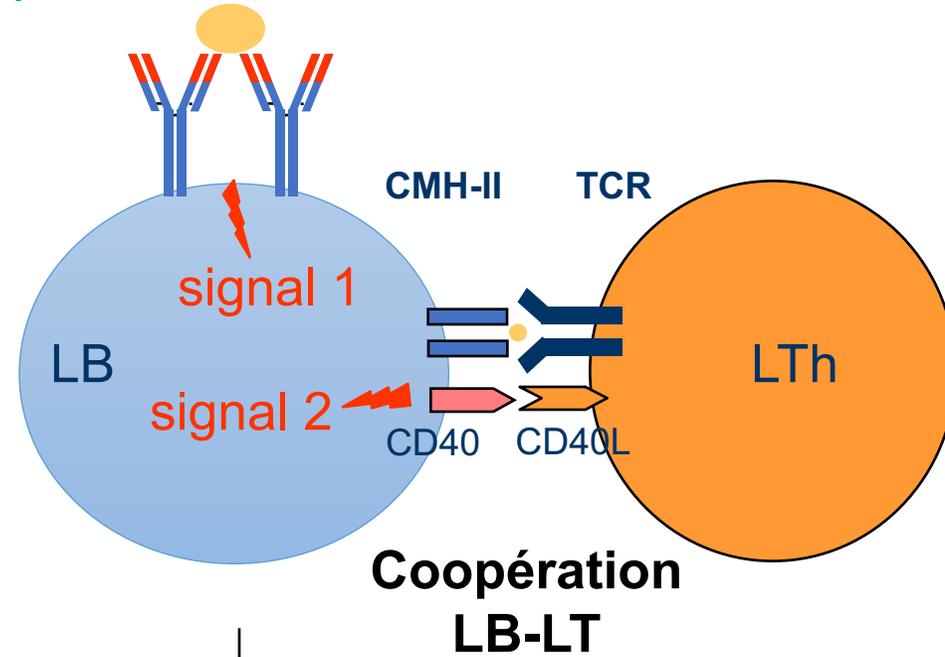
- Indépendants des **LT** pour induire des Ac
- Ag polysaccharidiques, lipidiques, LPS

Ag thymo-indépendant (TID)



**IgM**

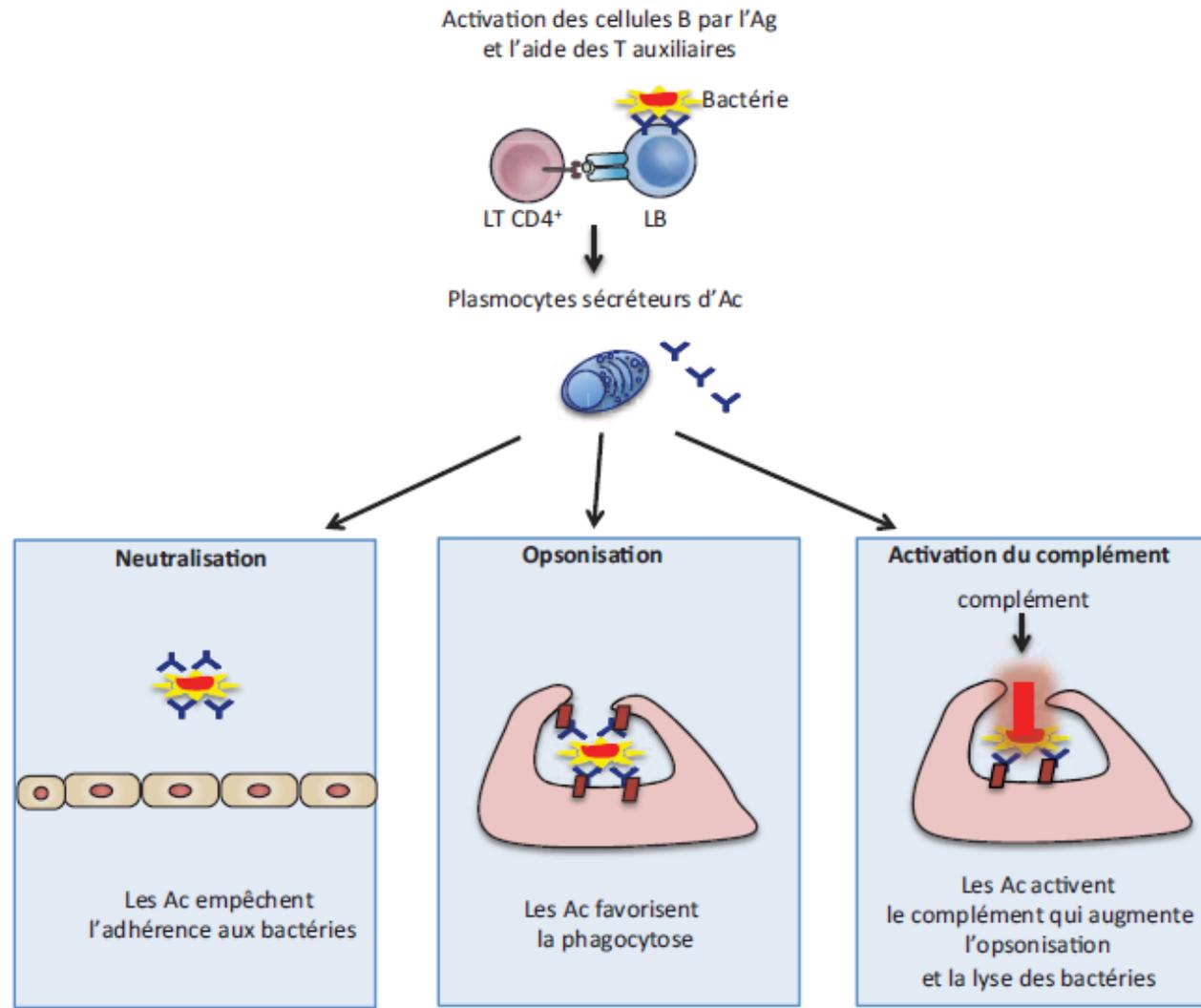
Ag thymo-dépendant (TD)



**IgM, IgG, IgA  
+ cellules mémoire**

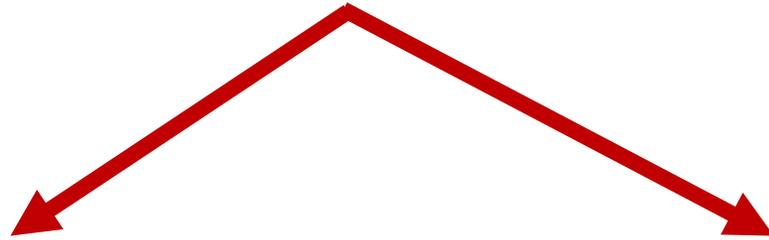
Ex. Polysaccharides bactériens

# Coopération LT et LB et production d'anticorps



# Réponse humorale primaire et secondaire

La réponse immunitaire se déclenche suite à des signaux de danger ou à la reconnaissance spécifique des antigènes



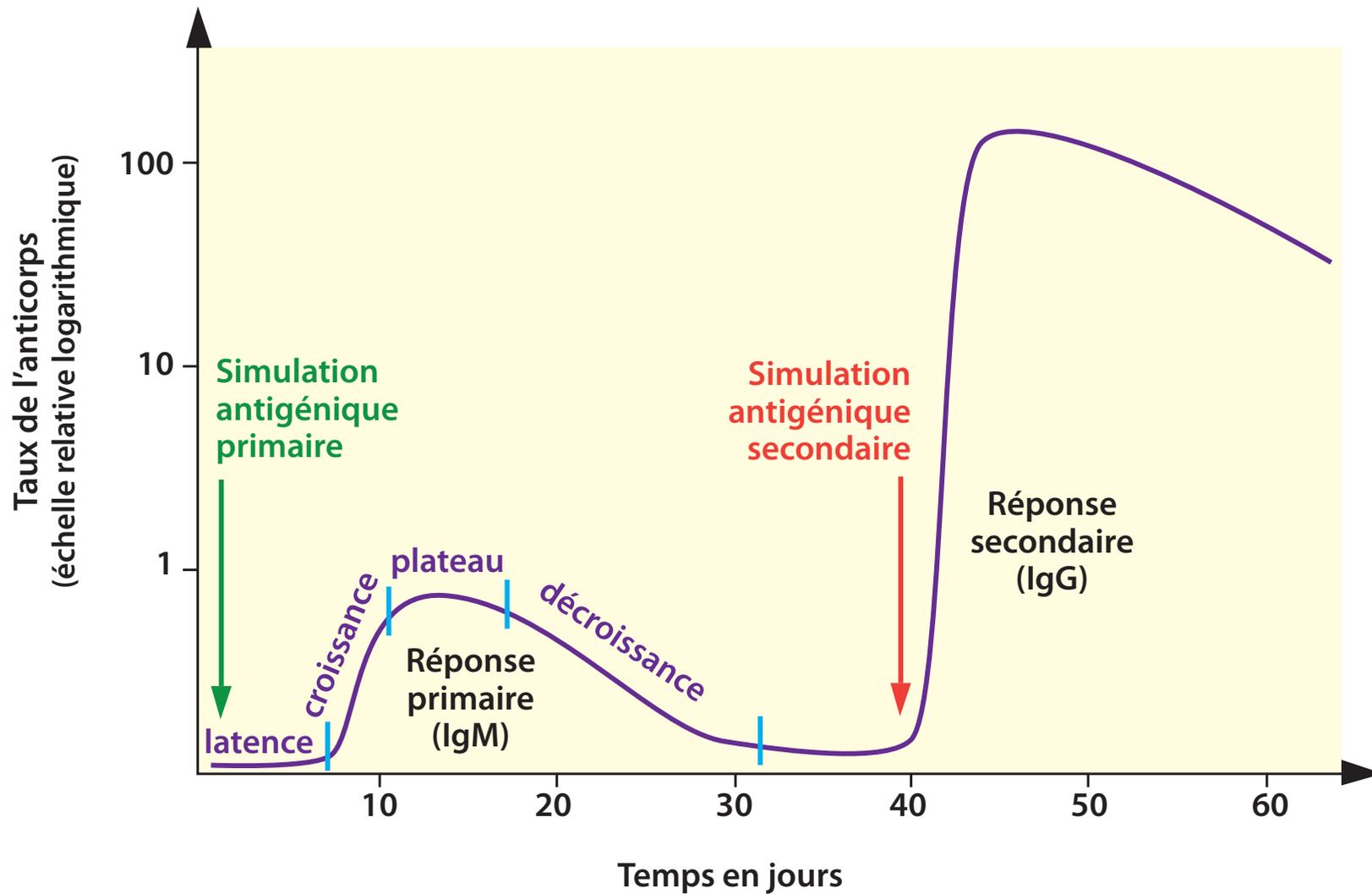
## Réponse immunitaire primaire

- 1<sup>er</sup> contact avec l'antigène
- Lymphocytes naïfs

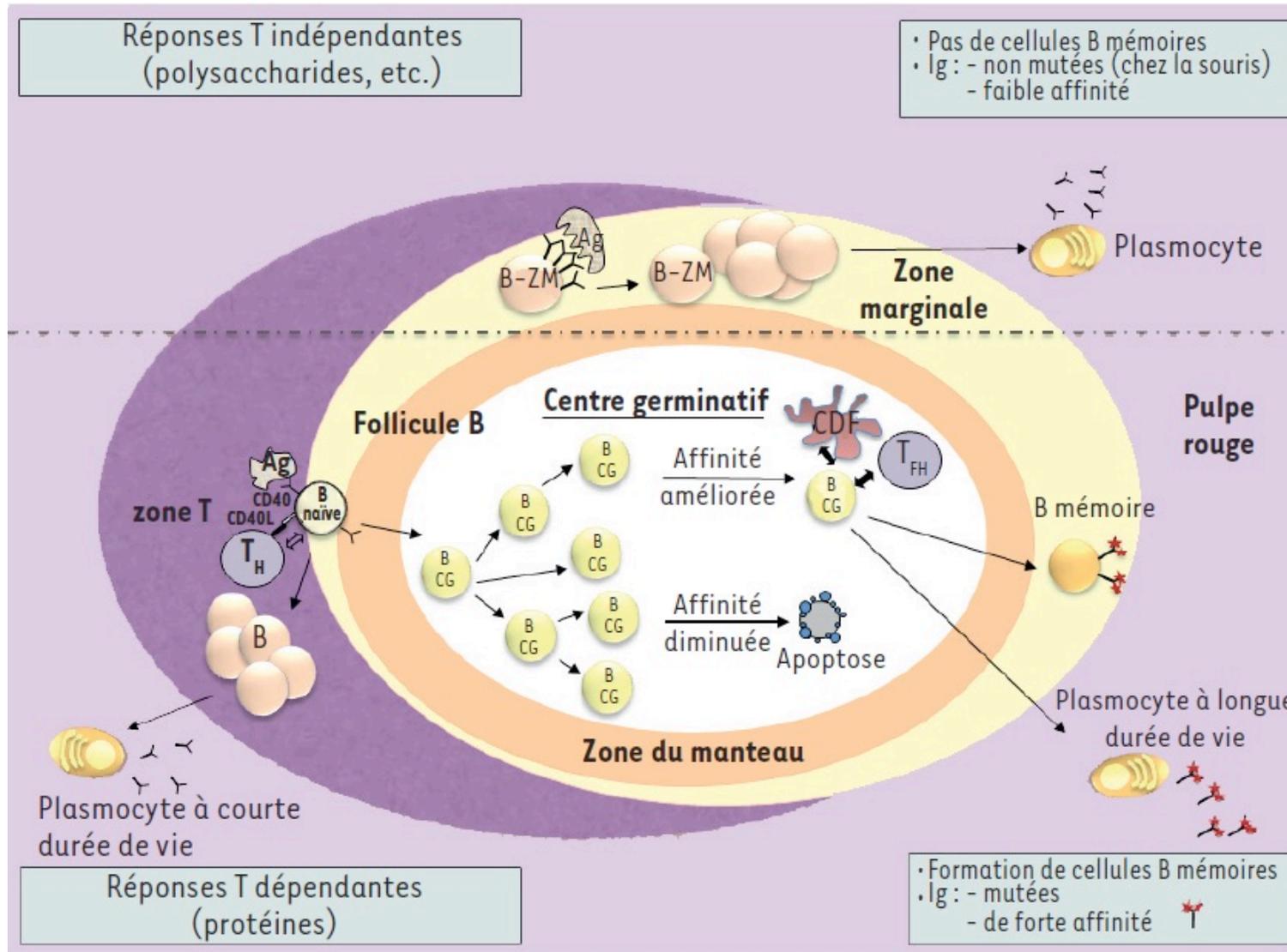
## Réponse immunitaire secondaire

- Contacts ultérieurs avec le même antigène
- Plus rapide
- Plus importante
- Plus efficace
- Lymphocytes mémoire

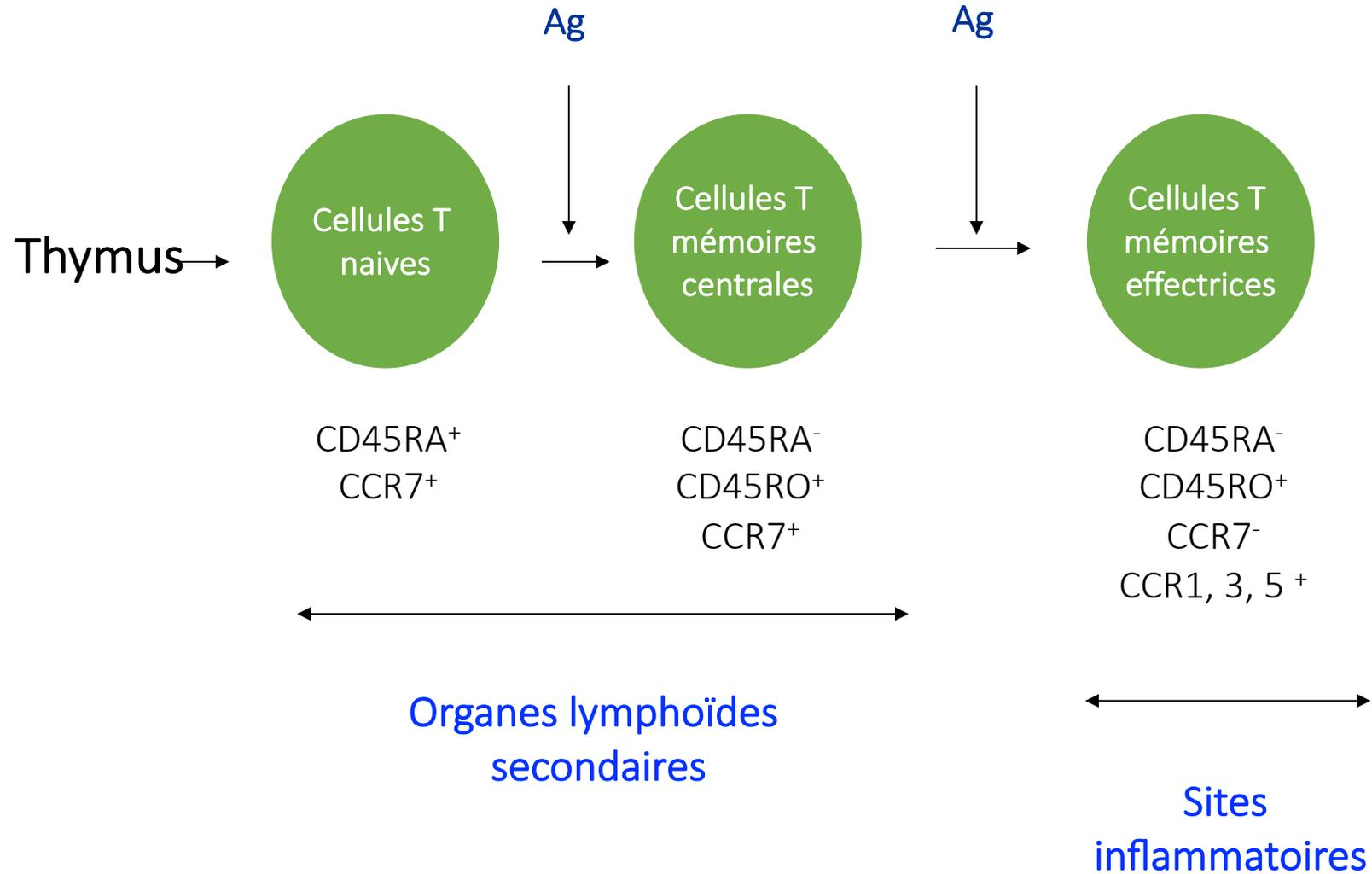
# Réponse humorale primaire et secondaire



# Lymphocytes B mémoires



# Différentiation des LT en cellules mémoires



# Mémoire immunologique T

## Hétérogénéité phénotypique et fonctionnelle, avec des localisations différentes

### Lymphocytes mémoire centraux : $T_{CM}$ (Central Memory = CCR7<sup>+</sup>)

- Résidant dans les organes lymphoïdes secondaires (Rate, GG, amygdales)
- Phénotype CD4<sup>++</sup> (CD45RO/±CD45RA)
- Capacité proliférative ++
- Produisent de l'IL2
- Pas de fonctions effectrices
- Suite à une stimulation antigénique, stimulent les LB et génèrent une nouvelle vague de LT effecteurs.

### Lymphocytes mémoire périphériques $T_{EM}$ (Effector memory = CCR7<sup>-</sup>)

- Résidant dans les tissus périphériques (poumon, foie, intestin,...)
- Capacité proliférative
- Phénotype CD8<sup>++</sup> (CD45RO)
- Fonctions effectrices ++
- Produisent IL4, IL5, IFN $\gamma$

### Lymphocytes mémoires résidentes $T_{RM}$ = CD69<sup>+</sup>

- La population majeure des muqueuses et tissus périphériques
- CD4 ou CD8 (CD45RO)
- Muqueuses et tissus périphériques
- Fonctions effectrices

## Sous populations cellules T mémoire : phénotype et localisation

sous-population	Phénotype	Localisation
$T_{CM}$	CD44 <sup>hi</sup> , CD62L <sup>+</sup> , CCR7 <sup>+</sup> IL7r <sup>+</sup> , CD69 <sup>-</sup> , CD103 <sup>-</sup>	NL rate (pulpe blanche > pulpe rouge) sang et moelle osseuse
$T_{EM}$	CD44 <sup>hi</sup> , CD62L <sup>-</sup> , CCR7 <sup>-</sup> IL7r <sup>+</sup> , CD69 <sup>-</sup> , CD103 <sup>-</sup>	rate (pulpe rouge > pulpe blanche) un peu dans les NL, sang, poumons, tractus intestinale, rein, tissus adipeux, cœur.
$T_{RM}$	CD44 <sup>hi</sup> , CD62L <sup>-</sup> , CCR7 <sup>-</sup> CD69 <sup>+</sup> , CD103 <sup>+</sup>	CD8 : épithélium de la peau, intestin et vagin, Glandes salivaires CD4 : parenchyme pulmonaire

# Vaccination

- Principe
- Antigènes vaccinaux
- Réponses immunitaires protectrices
- Approches vaccinales
- Adjuvants
- Facteurs influençant un vaccin
- Perspectives

## Définition du vaccin

Un Vaccin est une préparation antigénique conçue pour apprendre au système immunitaire à reconnaître, mémoriser et bloquer en toute sécurité un micro-organisme à l'origine de la maladie visée.

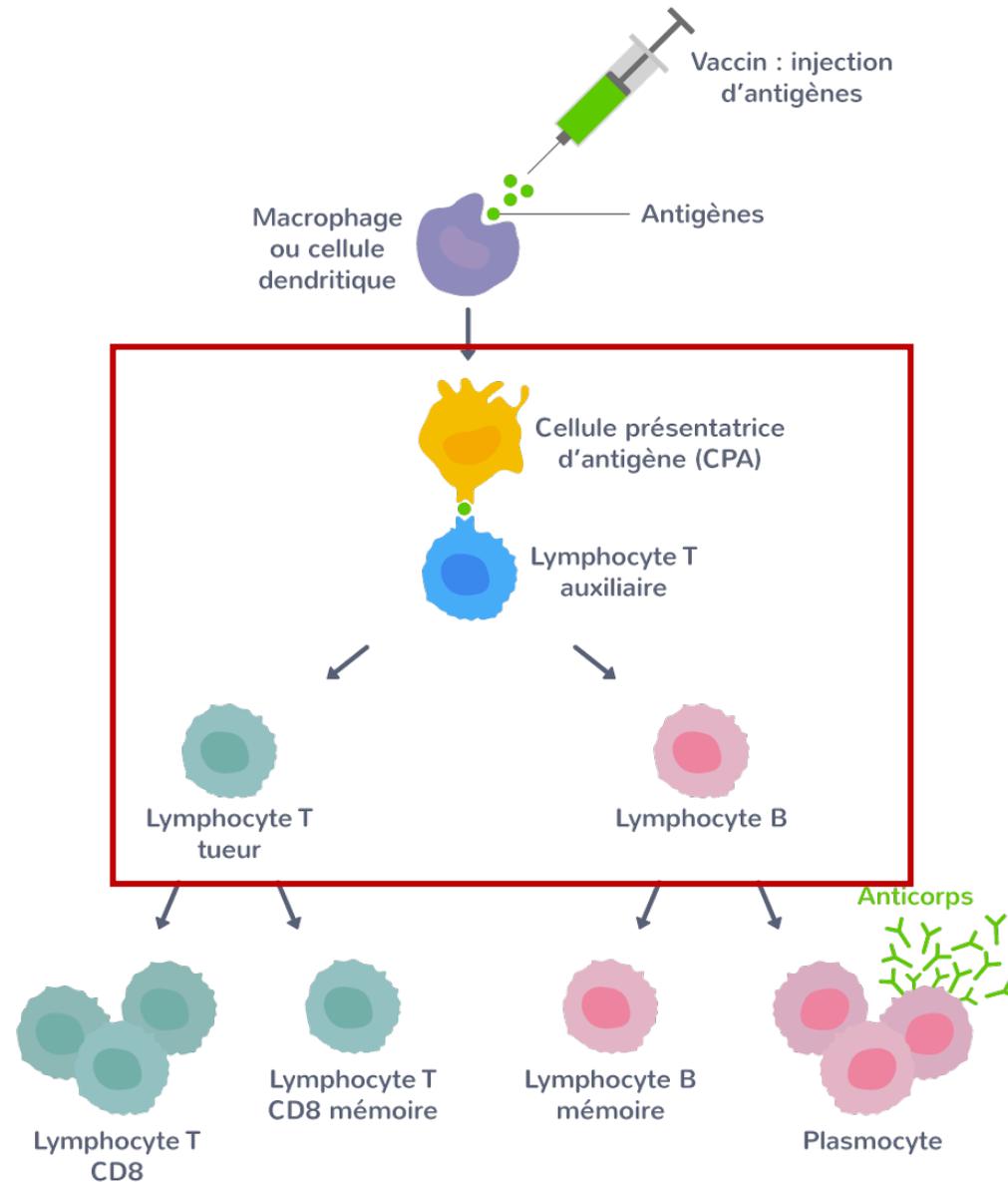
La vaccination doit être capable de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences

# Vaccination

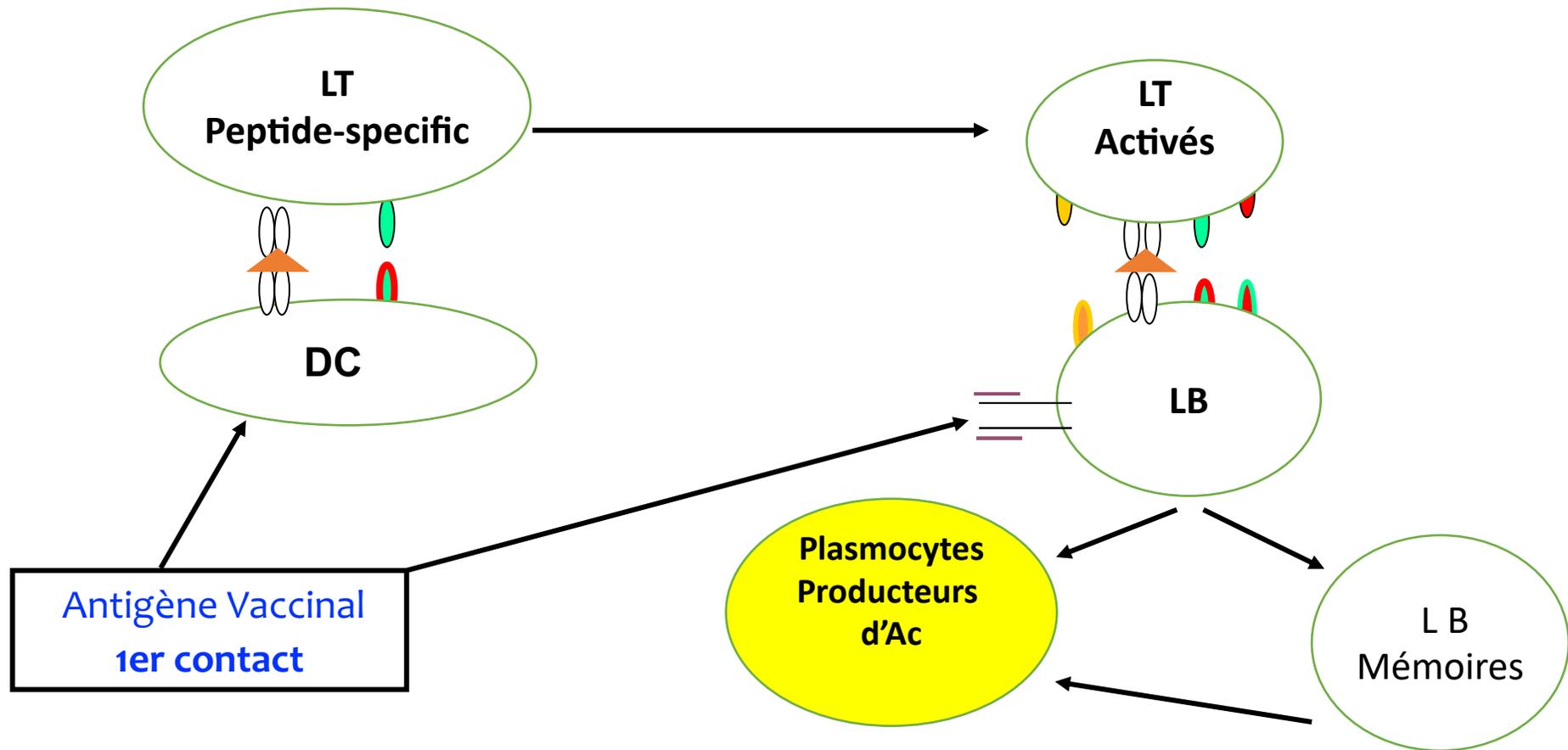
## Principe et objectifs

- Introduction d'antigènes issus d'un agent infectieux (ou autres) dans un organisme
- Développer une protection spécifique contre un agent infectieux
- Prévenir certaines infections graves
- Permettre au système immunitaire de produire :
  - des anticorps contre l'agent infectieux ou sa toxine,
  - +/- lymphocytes T cytotoxiques

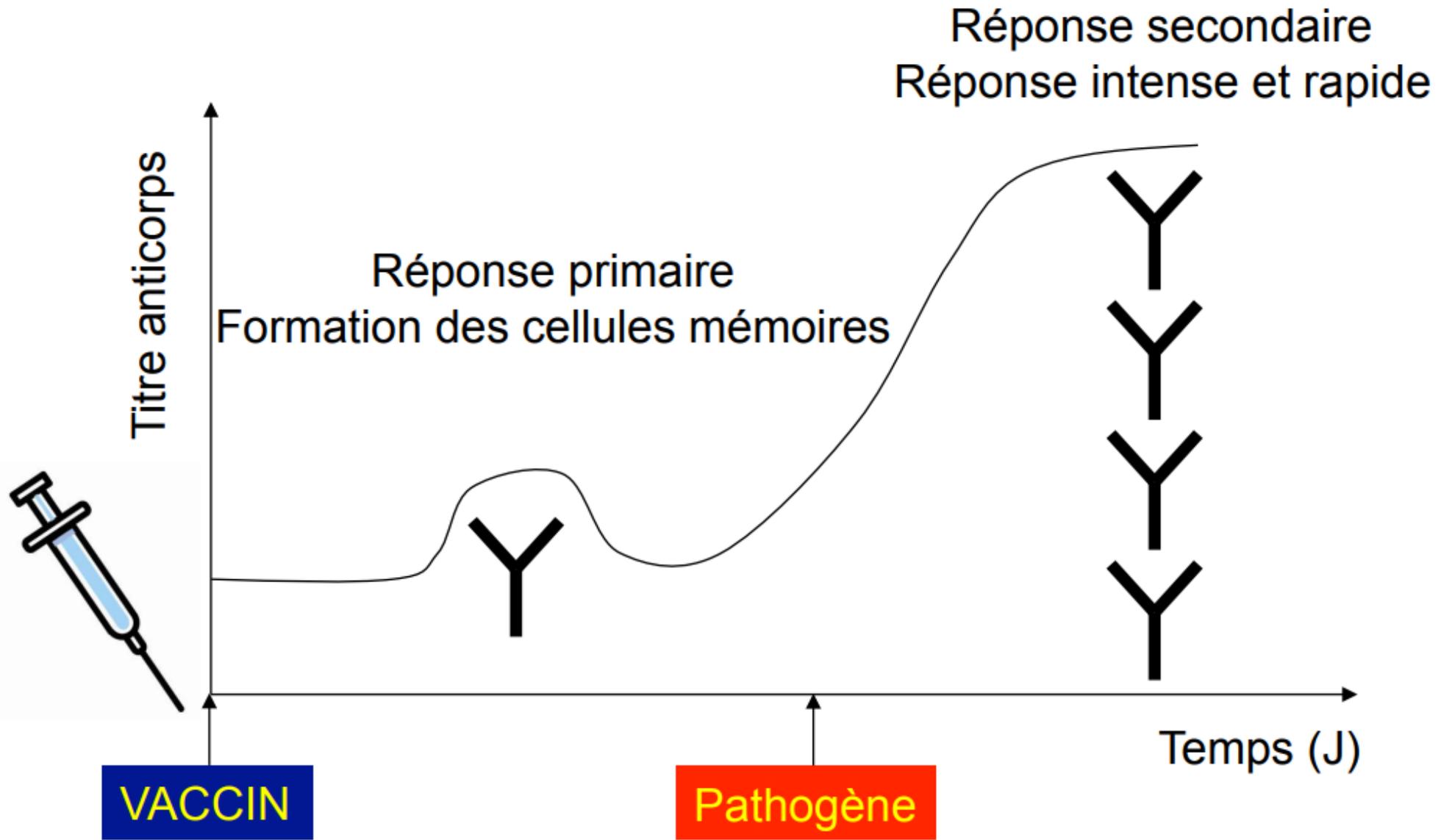
# Vaccination et réactions immunitaires



# Induction de la réponse immunitaire adaptative



2ème contact avec l'antigène vaccinal



# Antigènes vaccinaux et stratégies vaccinales

- **Vaccins vivants atténués**

Induisent une infection à minima et une protection immunitaire meilleure

- **Vaccins inactivés (ou inertes), dépourvus de tout pouvoir infectieux**

Pathogène entier inactivé par un processus physique (chaleur) ou chimique (formol).  
(Ex : coqueluche entier, poliovirus inactivé).

- **Vaccins fractionnés ou sous-unitaires**

Antigènes les plus importants et immunodominants (anatoxines, capsulaires, membranaires...)  
Ex. HVB, coquelucheux acellulaire (Ca)

- **Vaccins conjugués**

Polyosides (polysaccharides) conjugués à une protéine porteuse

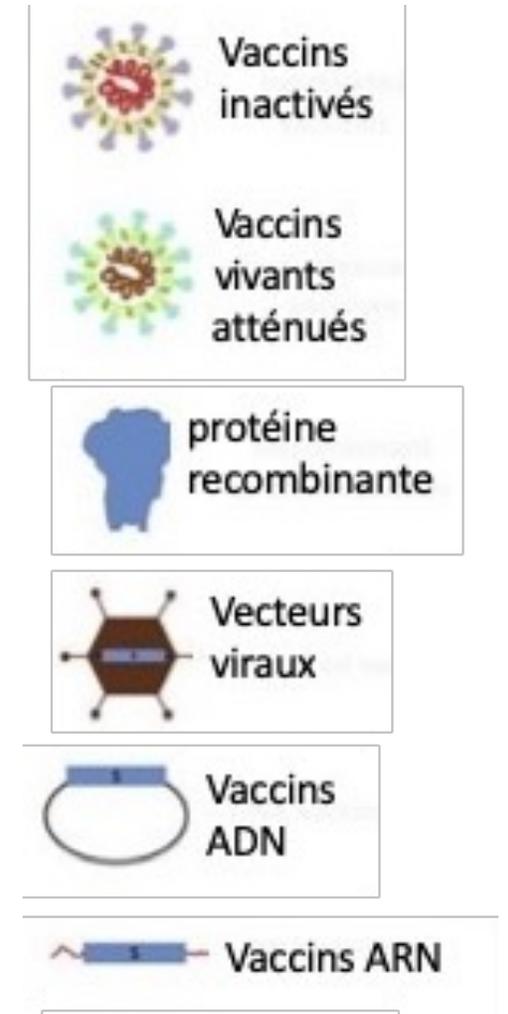
- **Vaccins recombinants**

Insertion d'un plasmide contenant le gène codant pour la protéine dans un système d'expression cellulaire (levure, bactérie, eucaryote) permettant l'expression « in vitro » de la protéine (HIV, Lyme, CMV, paludisme, HPV)

- **Vaccins utilisant des vecteurs recombinants**

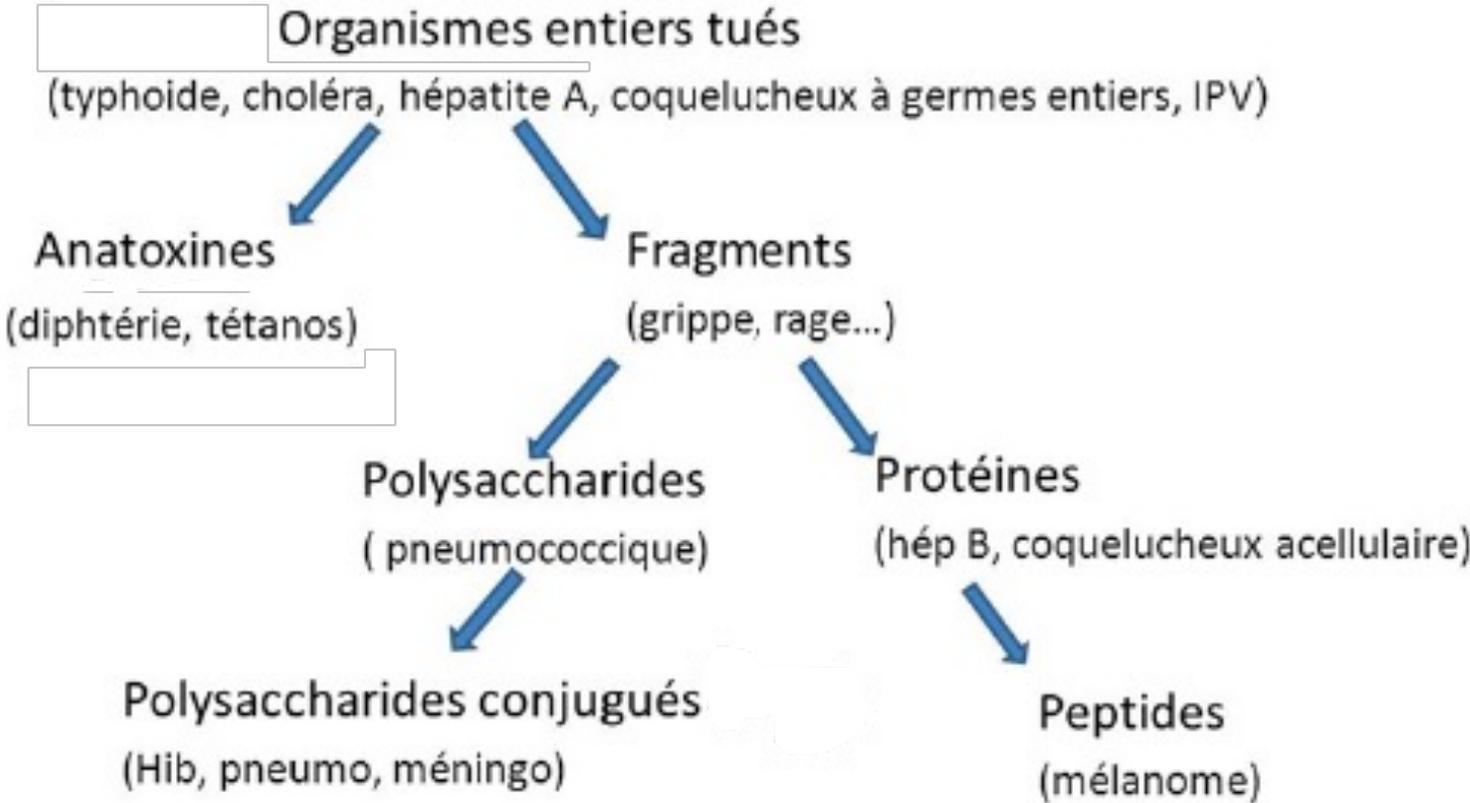
- **Vaccins géniques**

- à ADN (++) animaux, essais pour l'homme : HIV, HCV, HSV, mélanome)
- à ARNm (SarsCov2)



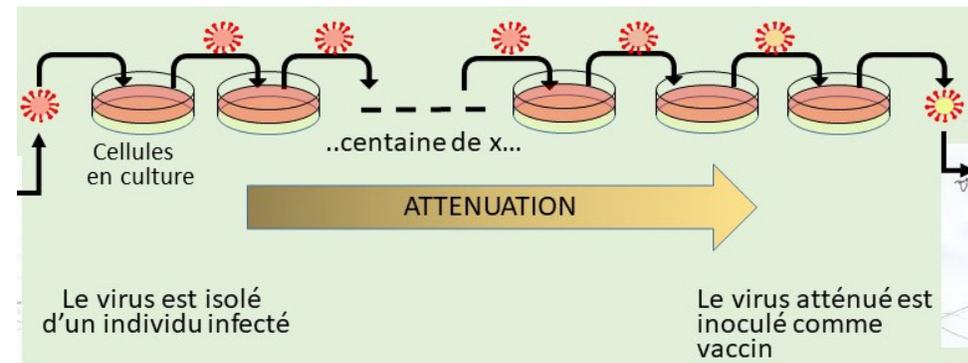
# Vaccins inactivés

Bactérie ou virus inactivé par un processus physique (chaleur) ou chimique (formol)



# Vaccins vivants atténués

Pathogènes atténués par passages répétés sur des milieux cellulaires ou tissulaires différents



## Voie parentérale

Rougeole, oreillons, rubéole

Varicelle-zona

Fièvre jaune (souche 17D)

Encéphalite japonaise (souche SA14-2-14)

## Voie orale

**Polio**: vaccin oral (OPV) souches Sabin

**Diarrhée à rotavirus**: vaccins oraux - souches Lanzhou (Chine), et RIX 4414 (Rotarix™)

**Fièvre typhoïde**: vaccin oral (*Salmonella typhi* souche Ty21a)

**Choléra**: vaccin oral (*Vibrio cholerae* souche CVD193HgR)

## Voie nasale

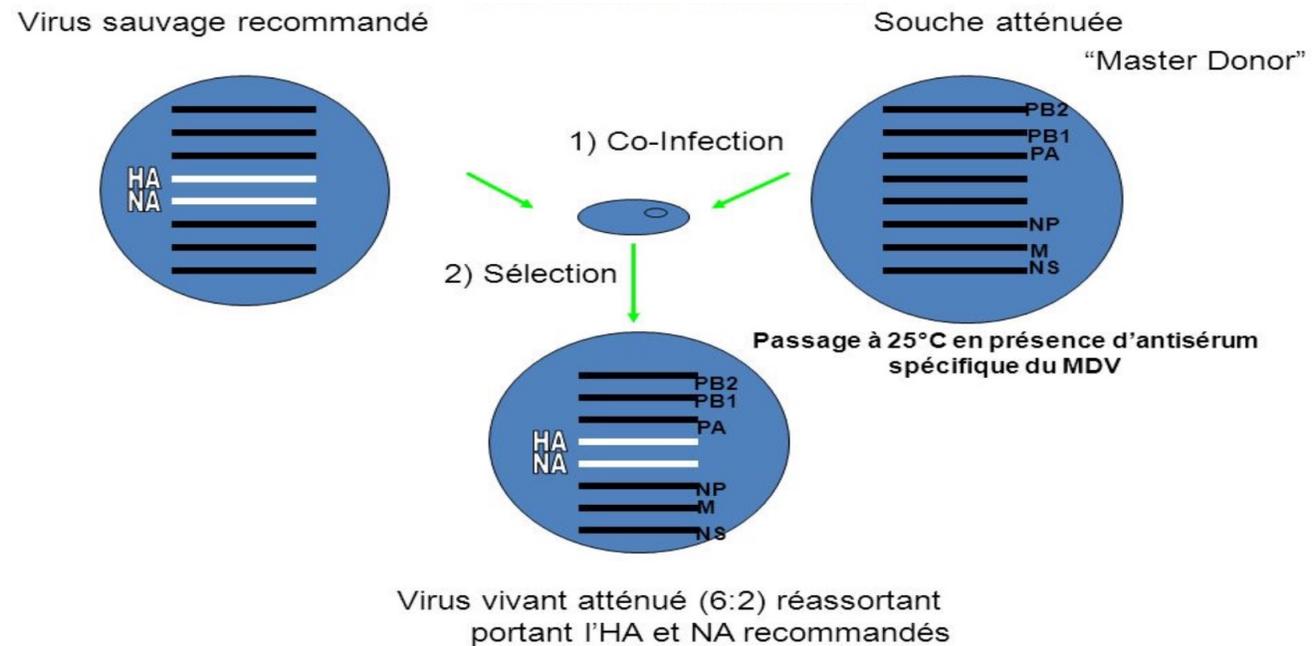
**Grippe**: vaccins vivants atténués « LAIV » (mutants *ca*)

# Vaccins vivants atténués par réassortiment ou réarrangement

Réassortiment génétique entre :

- un virus « mère » atténué
- un virus sauvage apportant le(s) gène(s) codant pour les Ag induisant une réponse immunitaire protectrice

**ex. Grippe, Rotavirus**



**Fig. Conception du vaccin de la grippe atténué par réassortiment**

# Vaccin vivant atténué

## par délétion génique

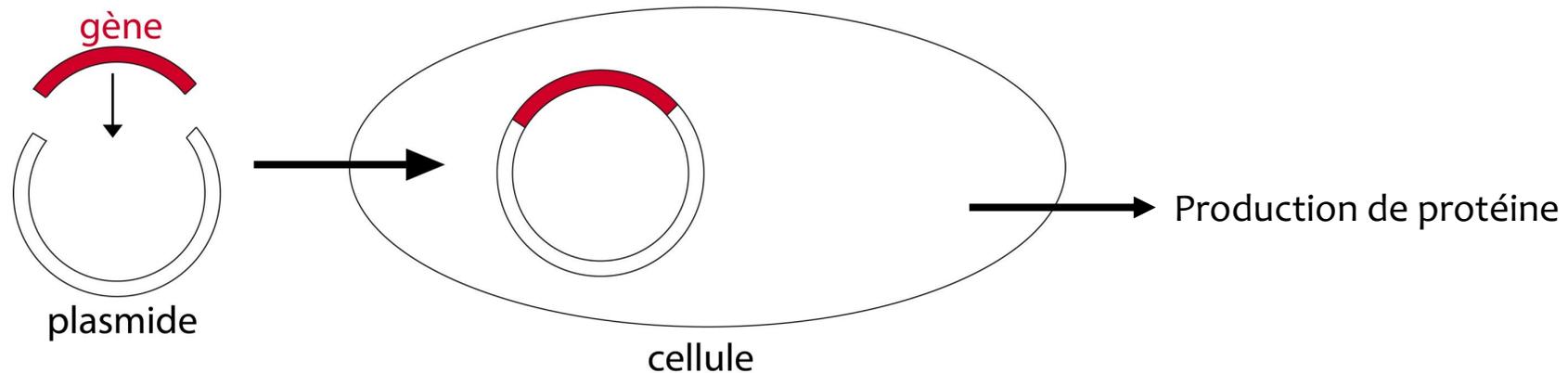
- Manipulations génétiques (délétions) guidées par l'identification de gènes responsables de la virulence, de la colonisation, de la capacité à survivre dans les cellules hôtes

### Ex.

- **Salmonella typhi** : délétion de la région aro A du Salmonella Ty2
- **HSV-1** : délétion du gène gH codant pour la glycoprotéine H nécessaire à l'entrée dans la cellule
- **Vibrio cholera** : délétion du gène codant pour la toxine cholérique

# Vaccins / protéine recombinante

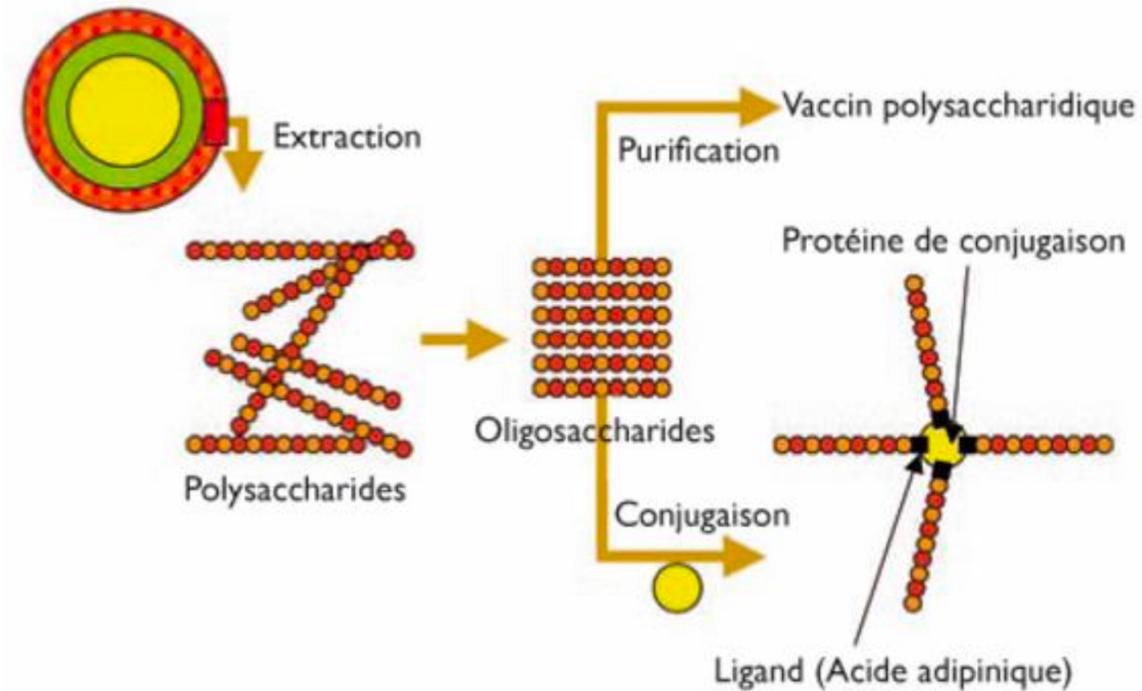
- Stratégie de choix lorsque la protéine porte les épitopes protecteurs
- **Protéine recombinante** : insertion du plasmide contenant le gène codant pour la protéine dans un système d'expression cellulaire (levure, bactérie, baculovirus, eucaryote) permettant l'expression de la protéine



## ➤ Applications

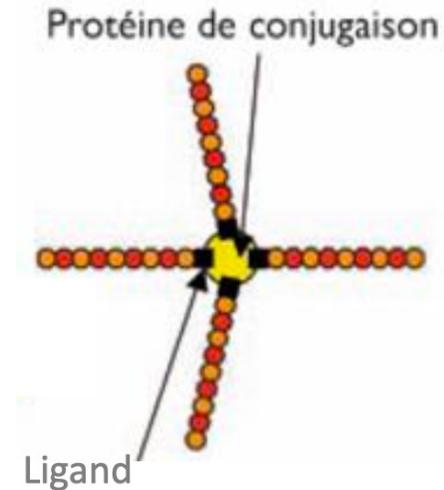
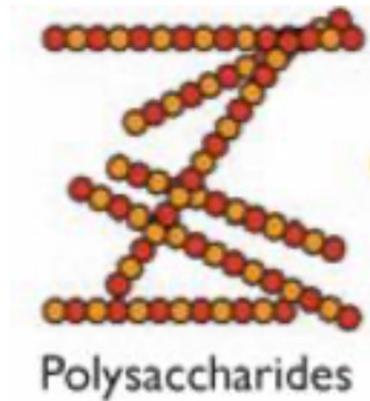
- HBV : protéine HBs,
- SarsCov2 (Spike)
- HIV : gp160, gp 120, protéine TAT
- Lyme, CMV, paludisme, HPV (protéine L1), charbon

# Vaccins conjugués : principe



Absence de réponse immunitaire T-dépendantes contre les lipopolysaccharides des BGN, avant 2 ans (sensibilité des enfant aux Pneumocoque, Méningocoque, Haemophilus..)

# Bénéfices des vaccins conjugués

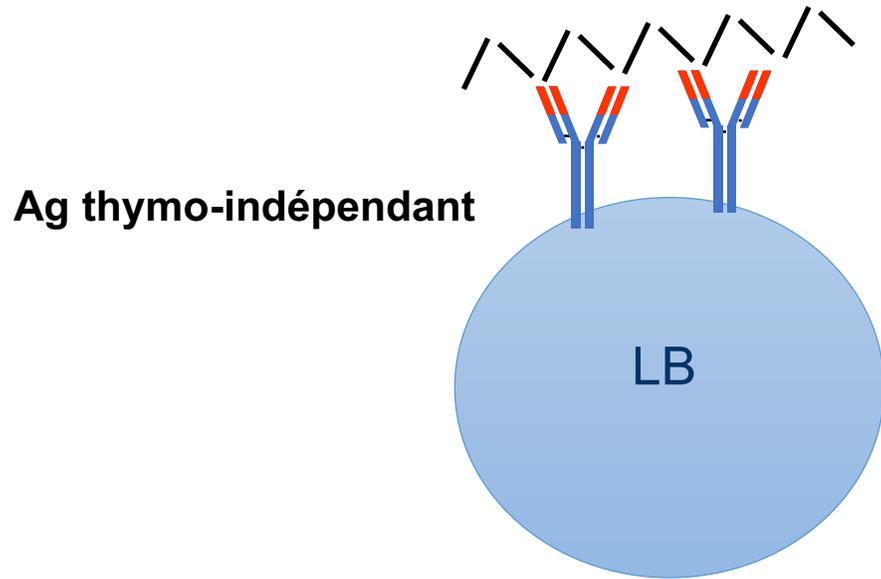


- Activation des LB sans activation des LT CD4
- Plasmocytes à IgM
- Pas de commutation isotypique
- Pas de LB mémoires
- **Pas d'efficacité avant 2 ans**

- Activation des LB + CD4 Th2
- Commutation isotypique IgM/IgG
- Plasmocytes IgG
- LB mémoires (+/- T mémoires)
- **Efficace avant 2 ans**

# Vaccins polysaccharidiques (polyosidiques) / conjugués

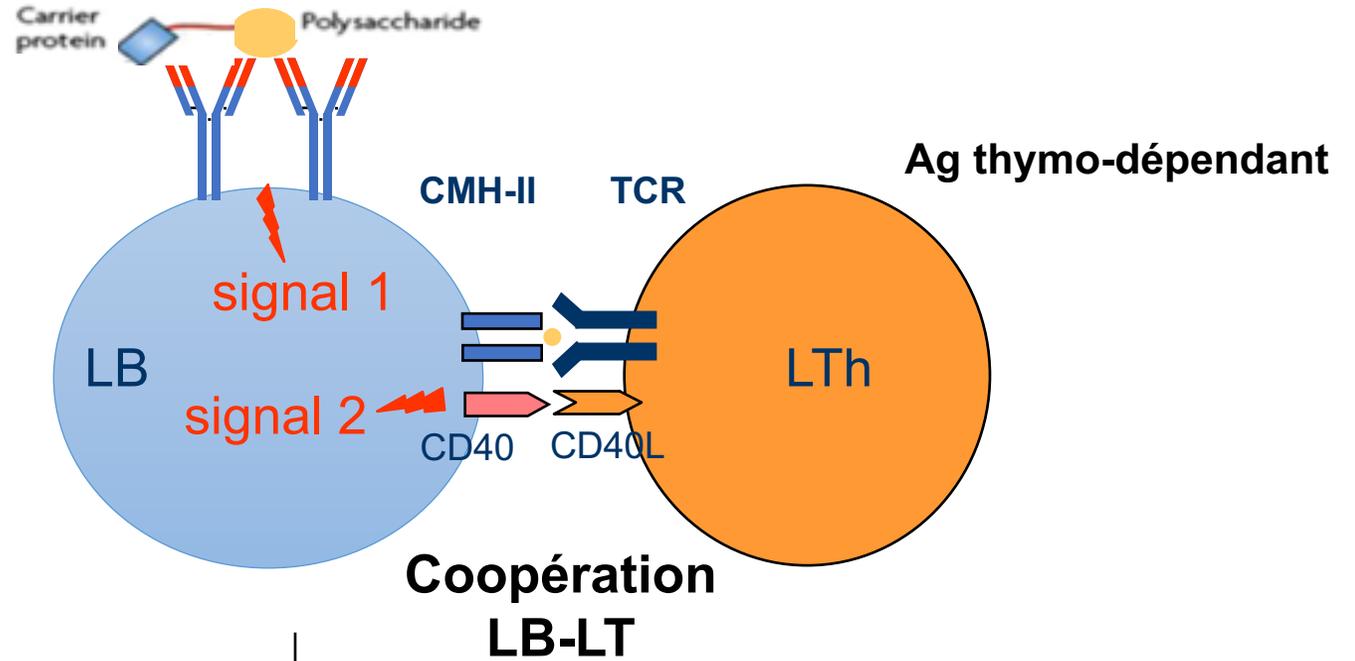
Meningo A et C, Pneumo, H. influenzae B



**IgM ± IgG2**

Immunogènes à partir de 15 mois

LPS + protéine porteuse



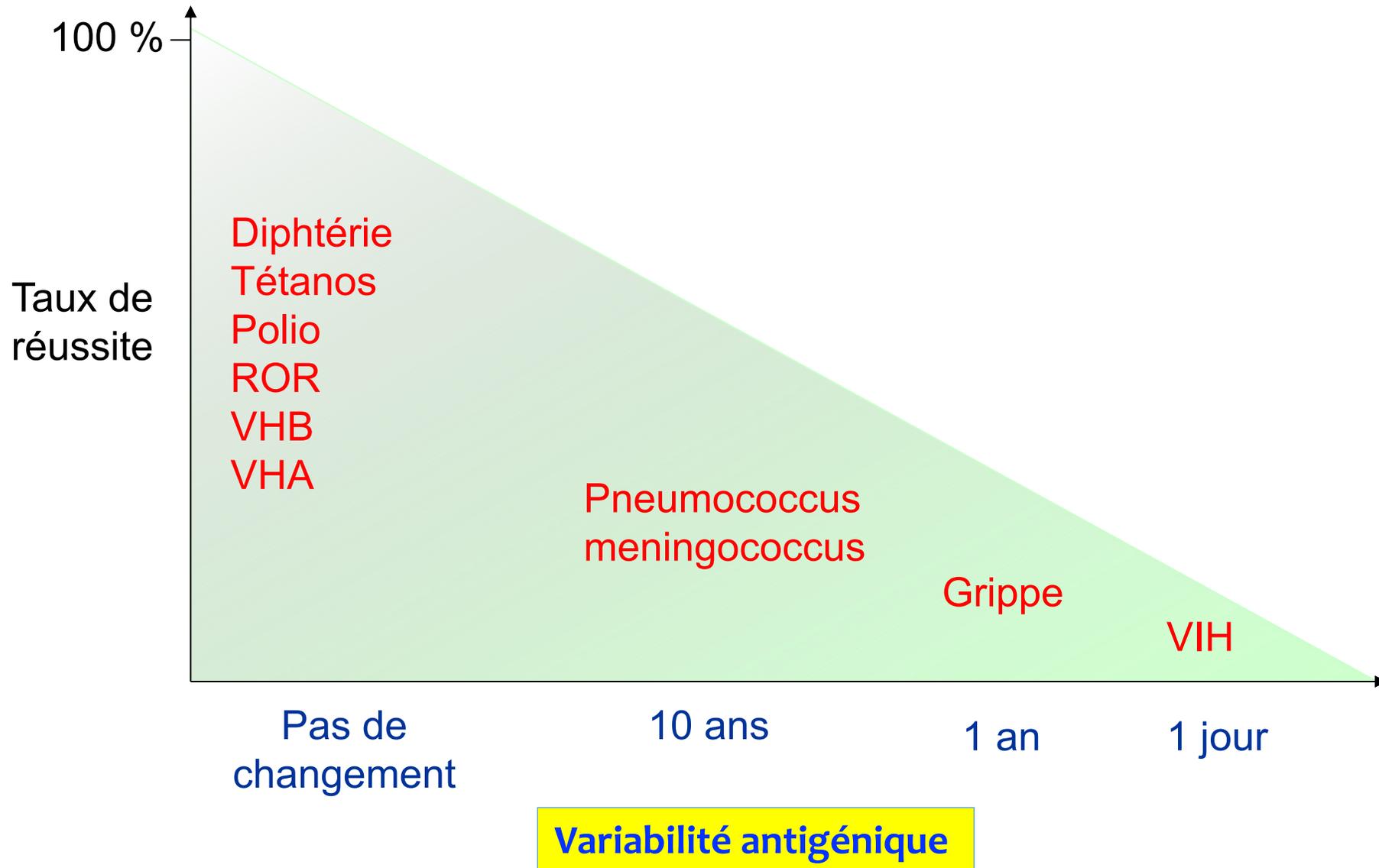
**IgM, IgG, IgA**  
**+ cellules mémoire**

Immunogènes dès les 1ères semaines de vie  
Eviction des infections sévères du nv-né  
(MNO (A,C,Y,W135), PNO (4,6B,9V,14,18C,19F, 23F), Hib)

# Mécanismes protecteurs selon le type de vaccin

Types de vaccin	Pathogènes cibles	Mécanismes protecteurs
<b>Vivants atténués</b>	Polio oral, ROR, Varicelle Fièvre jaune, BCG	AC neutralisants + lympho CD4+ et CD8+ AC neutralisants + lympho CD4+ et CD8+ Lymphocytes CD4+
<b>Entiers inactivés</b>	Coqueluche Polio entier Hépatite A	AC neutralisants + lympho CD4+ AC neutralisants + lympho CD4+ AC neutralisants
<b>Toxoides</b>	Tétanos et diphtérie	AC neutralisants
<b>Sous-unités (fractions antigéniques)</b>	Hépatite B Coqueluche acellulaire Grippe	AC neutralisants + lympho CD4+ et CD8+ AC neutralisants + lympho CD4+ AC neutralisants + lympho CD4+ effecteurs
<b>Polysaccharides</b>	Pneumocoque Méningocoque Hemophilus (Hib)	AC opsonisants anti capsule AC opsonisants anti capsule AC opsonisants anti capsule
<b>Vaccins conjugués</b>	Hib conjugué Pneumo conjugué Méningo conjugué	AC opsonisants + Lymph mémoire AC opsonisants + Lymph mémoire AC opsonisants + Lymph mémoire
<b>Vaccins géniques (ADN, ARN)</b>	SarsCov2 CMV HSV,...	AC neutralisants + lympho CD4+ et CD8+

# Succès de la vaccination et variabilité antigénique



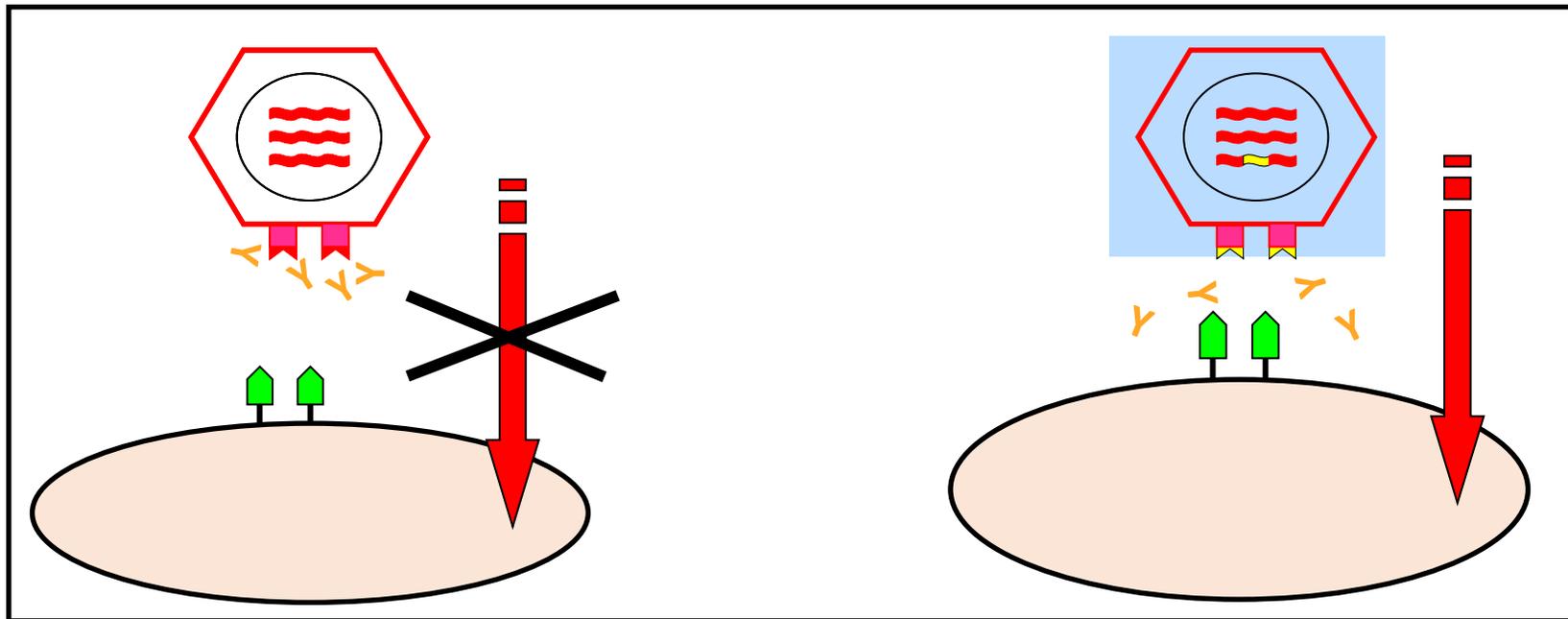
# Virus et effet des mutations sur la réponse aux anticorps

Les virus se modifient régulièrement pour échapper à la mémoire immune

**Mutations** dans les gènes du Virus / **Phénomène Drift**

**Petites variations** de la structure de surface du virus

**Protection réduite par les anticorps**



*Virus Influenzae*

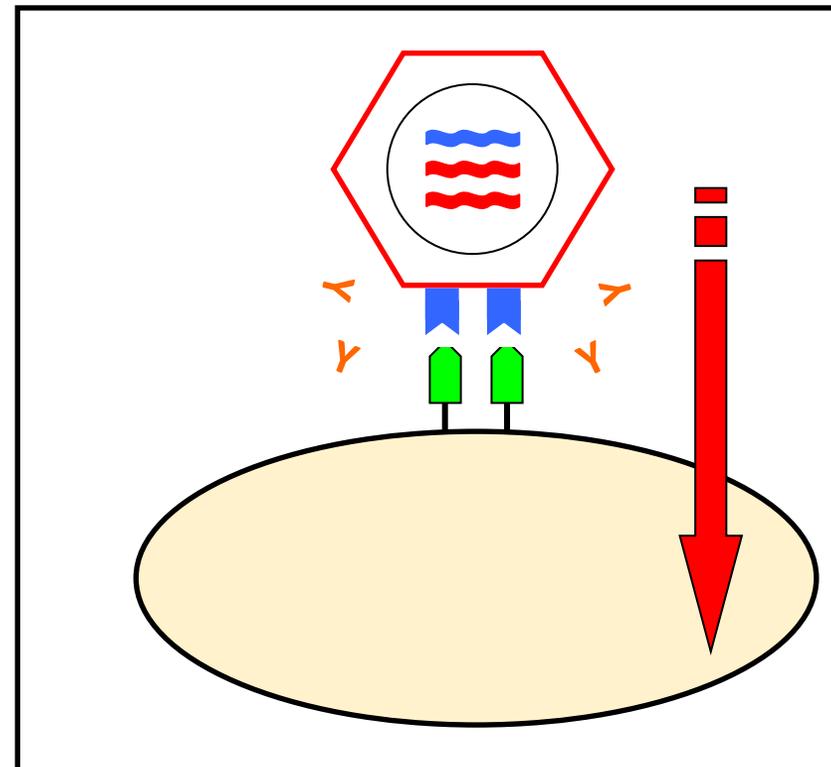
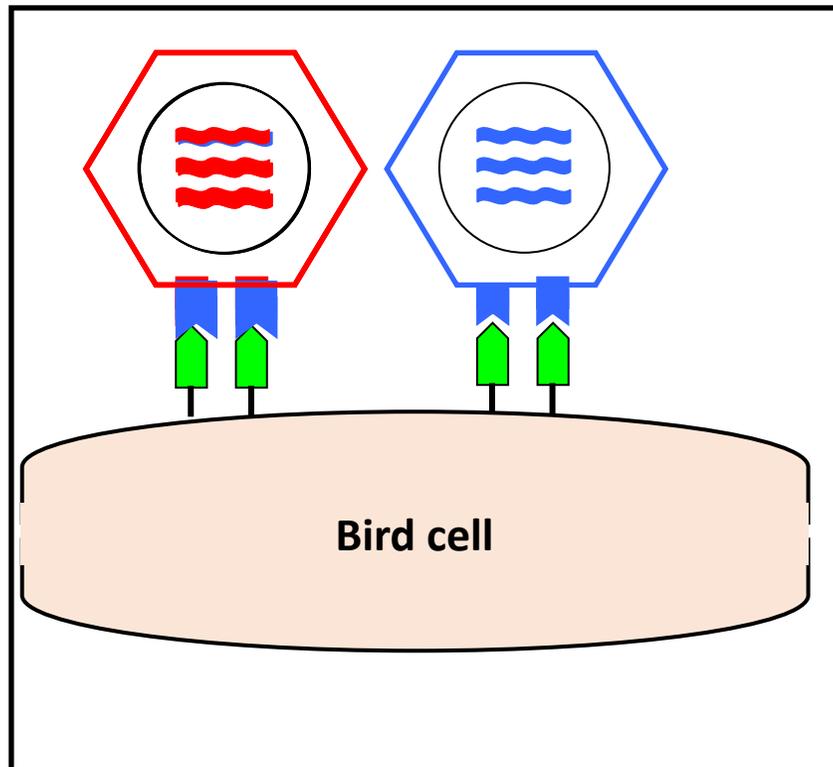


**Phénomène Drift**  
Ex. Virus de la grippe

**Grandes variations** dans les gènes du Virus après échange entre deux espèces / **Phénomène Shift**

**Structures de surface du virus complètement différentes**

**Pas de protection par les anticorps - Grippe Aviaire**



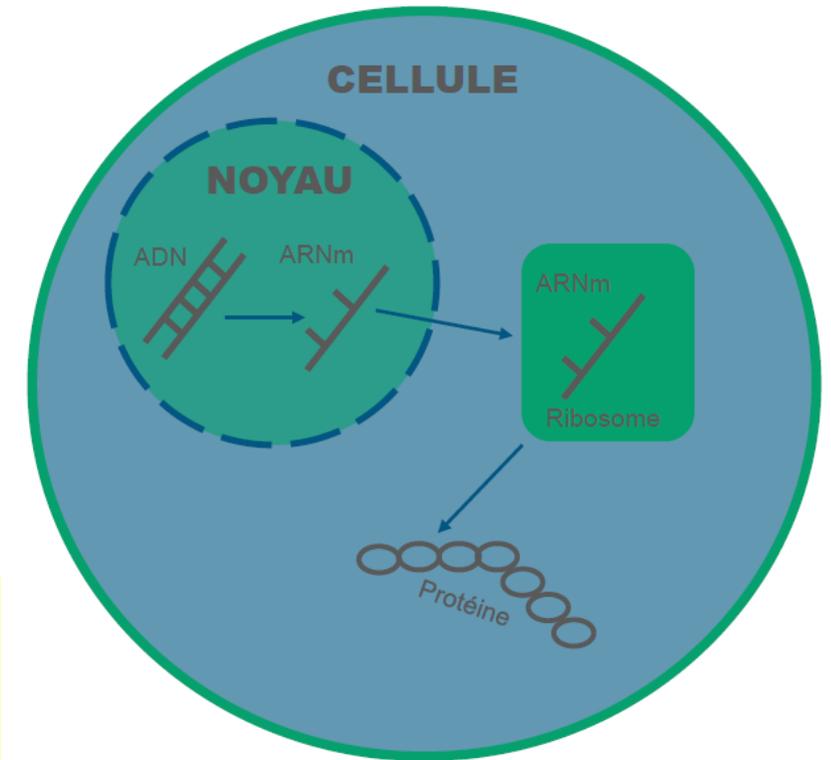
**Phénomène Shift**  
Ex. Virus de la grippe

# Vaccins géniques (ADN, ARN)

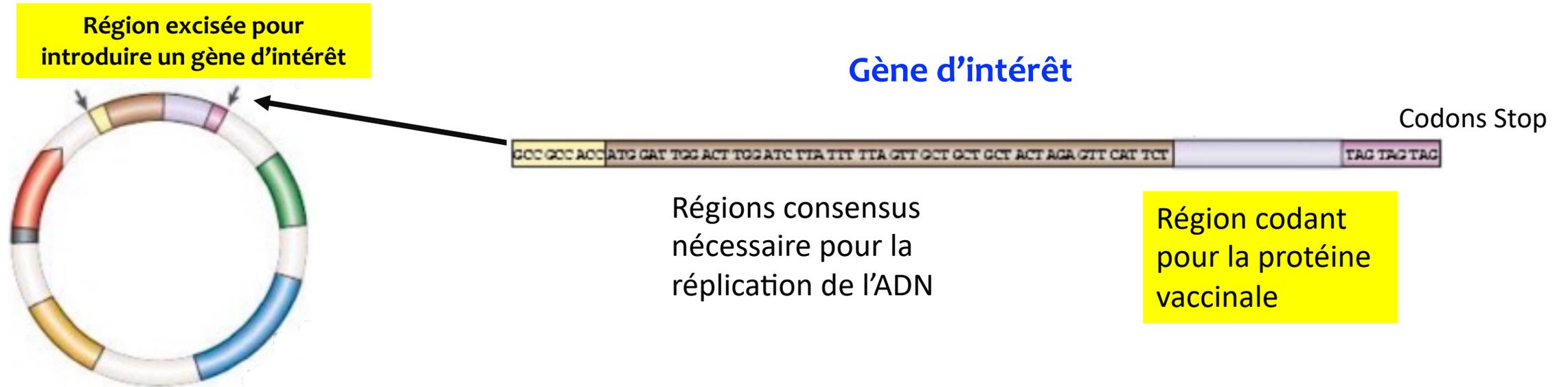
## Consiste à utiliser :

- Un fragment d'ADN codant pour un antigène (protéine spécifique d'un agent pathogène)
- Un ARN codant pour une protéine spécifique sera traduit par les ribosomes pour produire la protéine d'intérêt

Induisent généralement des réponses humorales et cellulaires spécifiques de l'Ag



# Vaccins à ADN

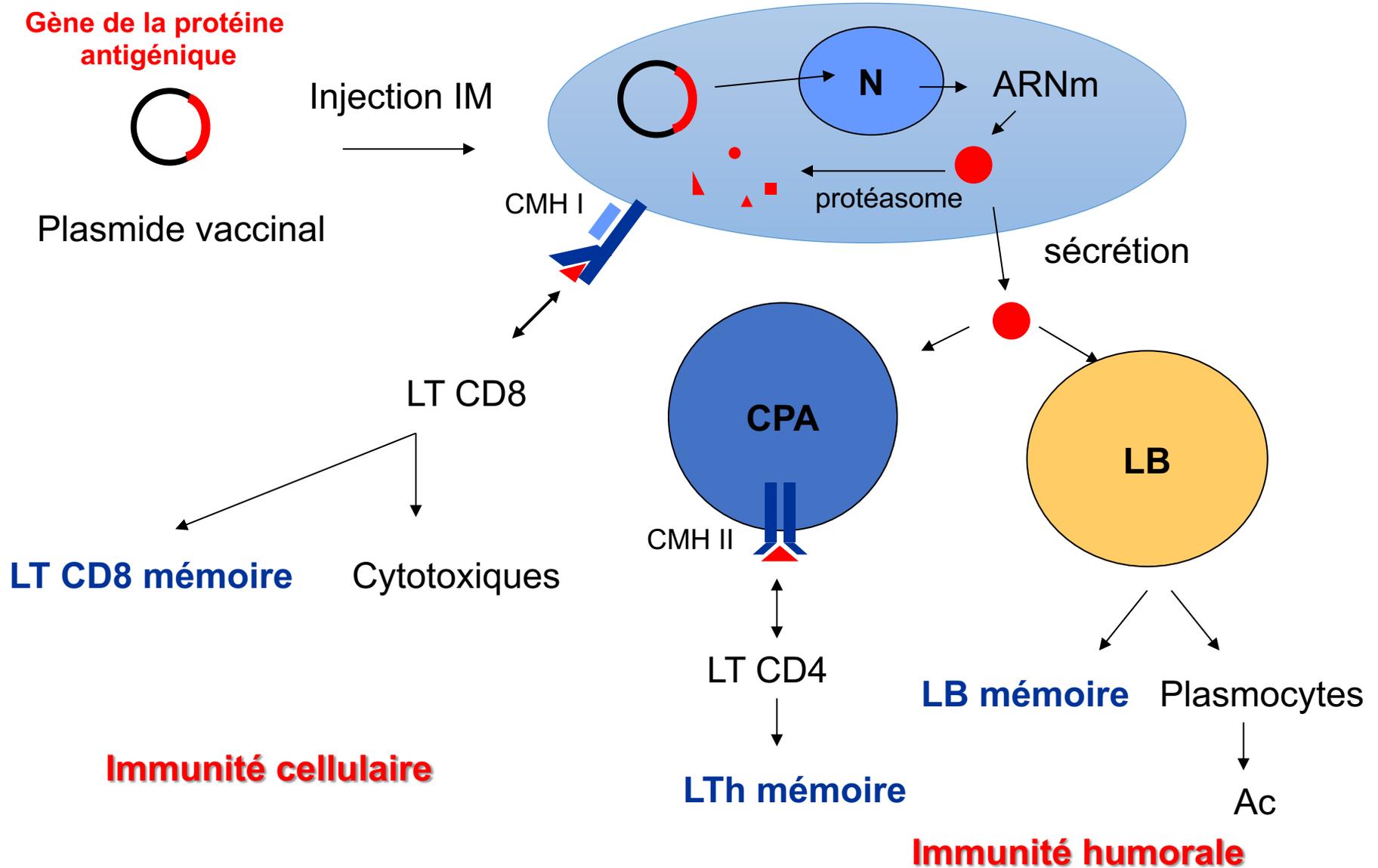


## Plasmide vaccinal

(petites molécules d'ADN utilisées essentiellement par les bactéries afin d'échanger des séquences d'ADN)

- Introduction de l'ADN codant pour l'Antigène identifié
- ADN «nu» ou ADN au sein d'un vecteur vivant non pathogène chez l'homme

# Vaccins à ADN



**Vaccin ARN**  
(Pfizer, Moderna)

ARN encapsulé  
dans particule lipidique



Transport ARN dans  
la cellule grâce à la  
particule lipidique



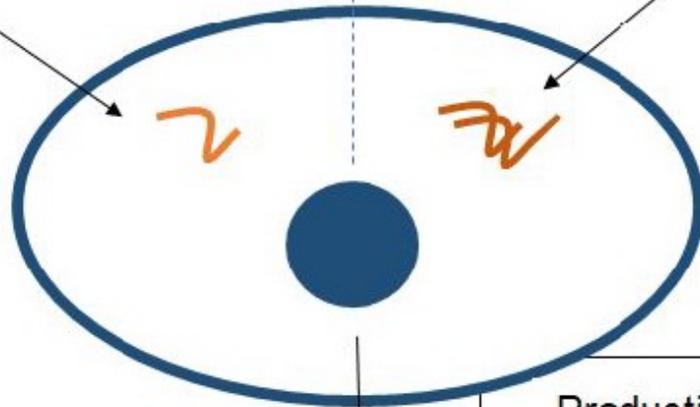
SARS-CoV-2

**Vaccin vecteur viral**  
(AstraZeneca)

DNA dans particule virale  
inoffensive



Transport ADN dans la  
cellule grâce à la particule  
virale (adénovirus)

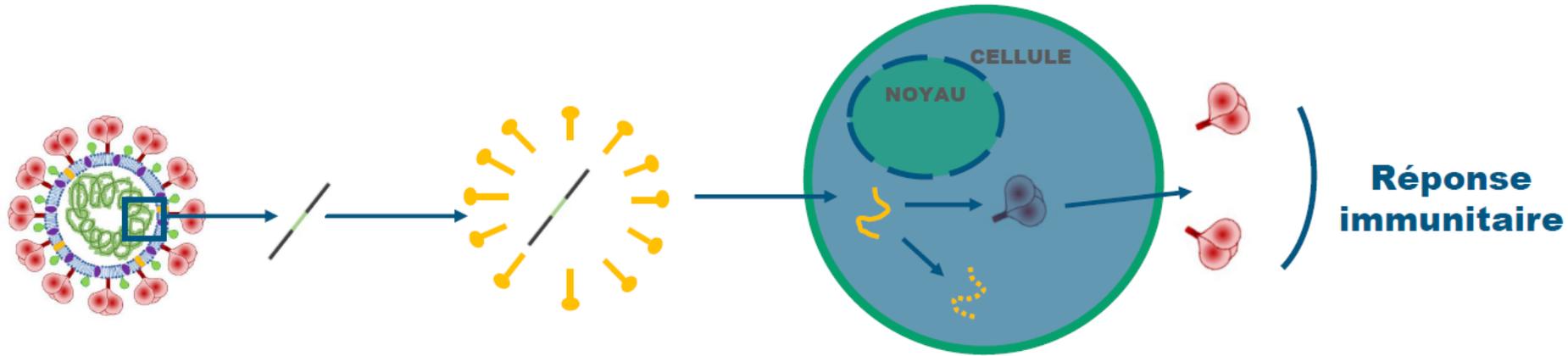


Production par la  
Cellule de la protéine  
virale Spike



Protéine Spike

# Vaccins à ARNm

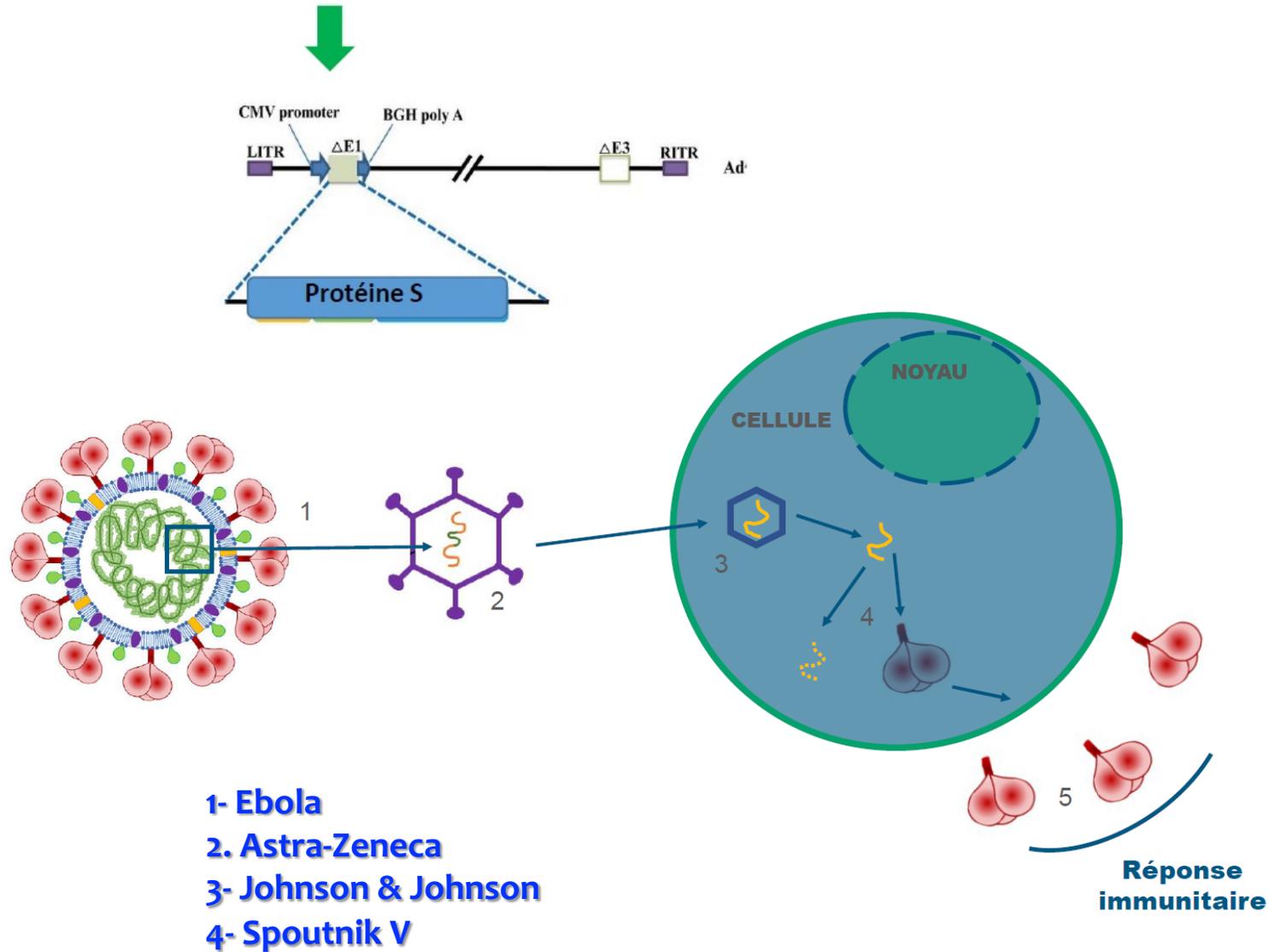


- On connaît la séquence génétique (ARN) de la protéine S du virus
- L'ARN est enveloppé dans une nanoparticule lipidique (très basse température) pour pénétrer les cellules musculaires
- Une fois dans le cytoplasme, nos ribosomes fabriquent de la protéine S de façon naturelle, l'ARN est ensuite rapidement et naturellement détruit

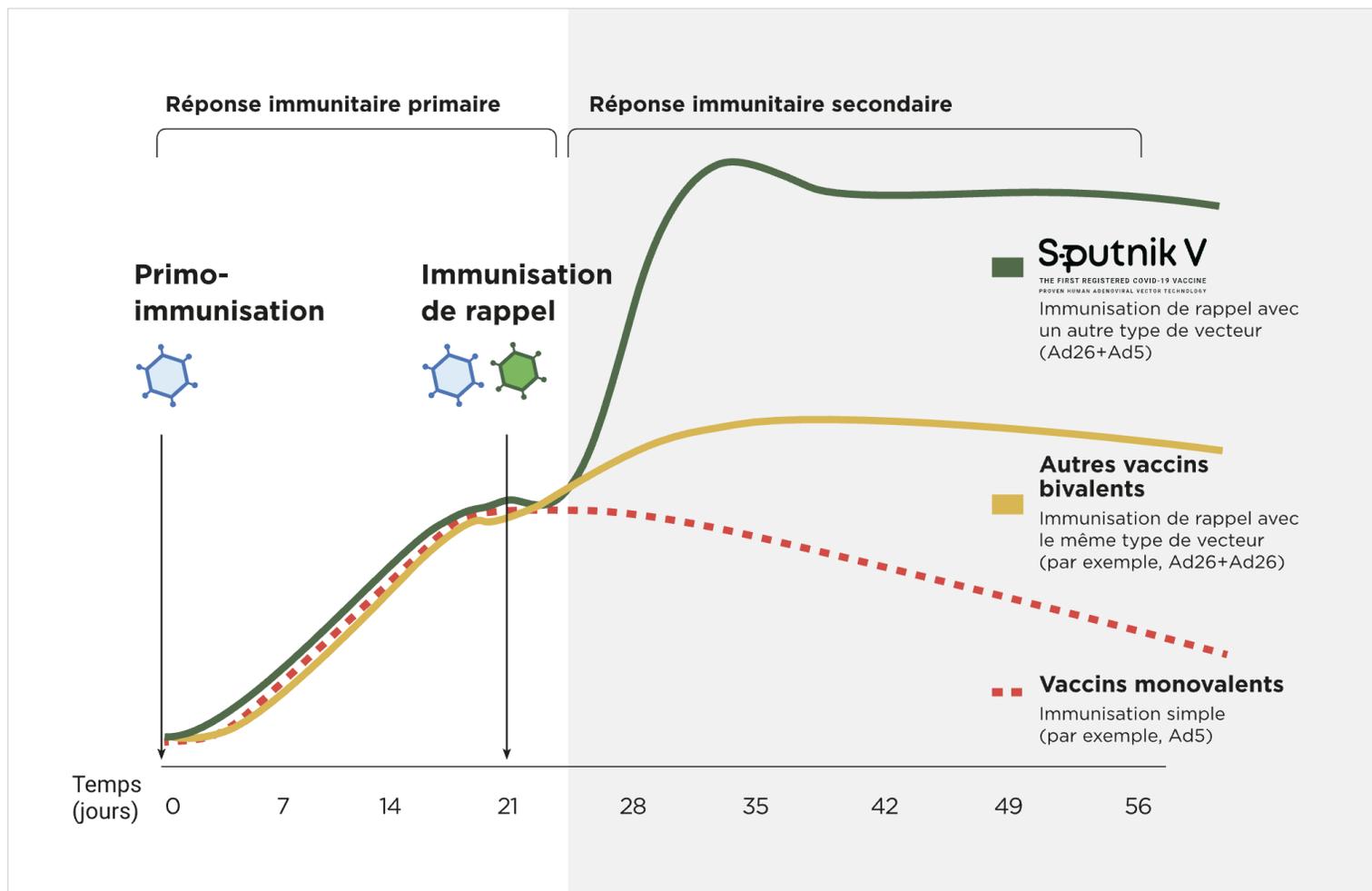
Ex. Pfizer-BioNTech et Moderna

# Vaccins à Vecteur viral

Insertion du gène de la protéine S dans génome de l'adénovirus



# “Prime-boost vaccination” Hétérologue/homologue



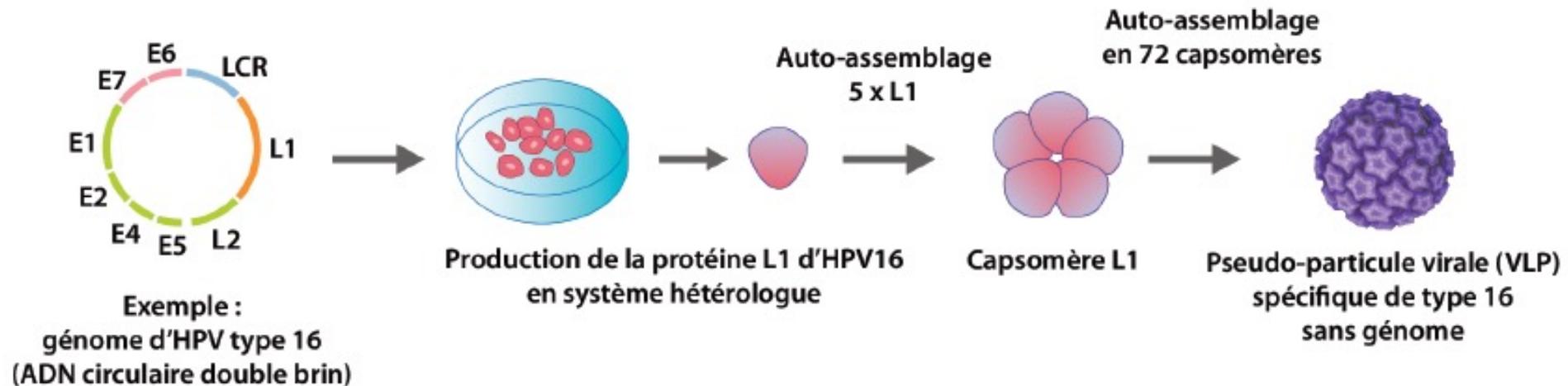
## Infections virales chroniques

- Sars-Cov2
- HSV-1/HSV-2
- CMV
- HCV
- HIV-1
- HPV

# Vaccination anti-HPV

Vise la prévention du cancer du col utérin associé au HPV

- Utilise des protéines qui miment les particules virales (VPL)
- Induction d'anticorps neutralisants vis-à-vis du virus

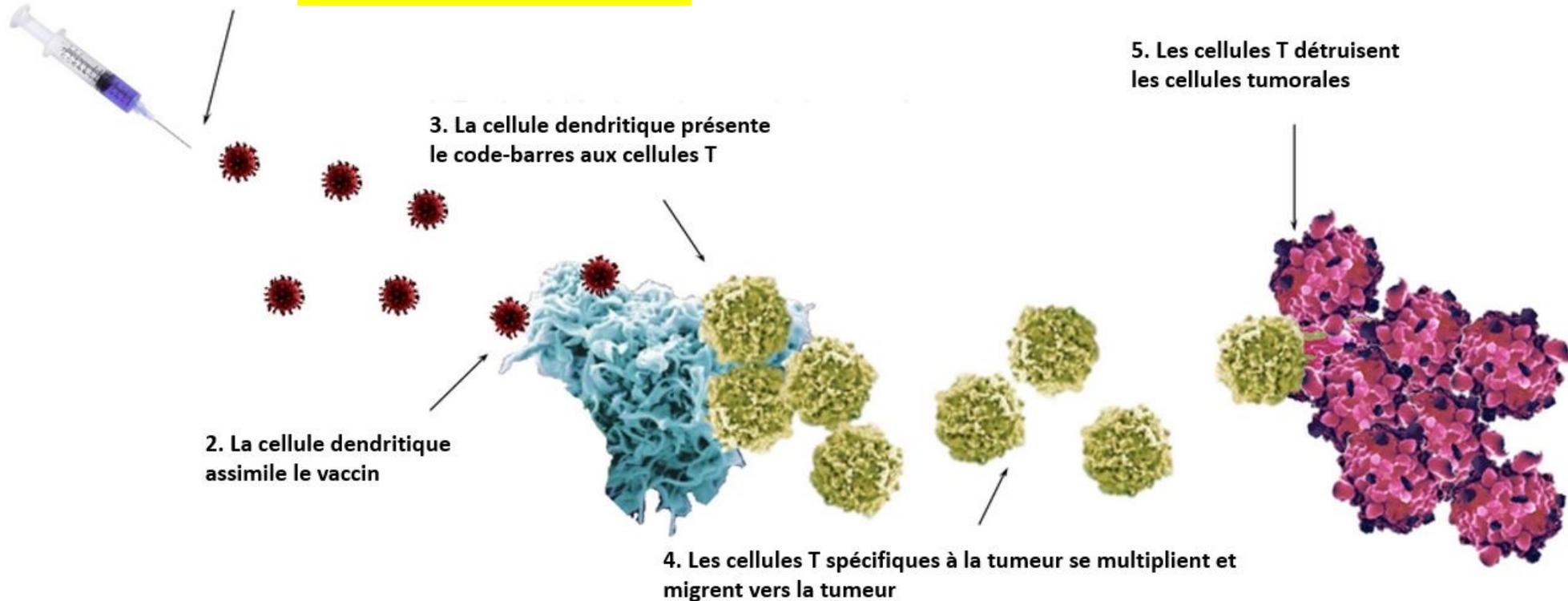


# Vaccination à base d'antigènes associés aux tumeurs

1. Vaccination avec des antigènes

spécifiques à la tumeur

Ex. Antigènes MAGE  
(Mélanome, Cancer de vessie, ...)



Le vaccin vise à renforcer la réponse immunitaire spécifique CTL du patient

# Les adjuvants

## Propriétés

- Substances immunostimulantes
- Amélioration de l'immunogénicité du vaccin
- Retard de l'élimination de l'Ag vaccinal
- Induction d'une réaction inflammatoire (activation des MΦ)
- Action sur les CPA : stimulation des co-signaux d'activation
- Très utilisés, surtout dans les vaccins inactivés, fractionnés

## Types d'adjuvants

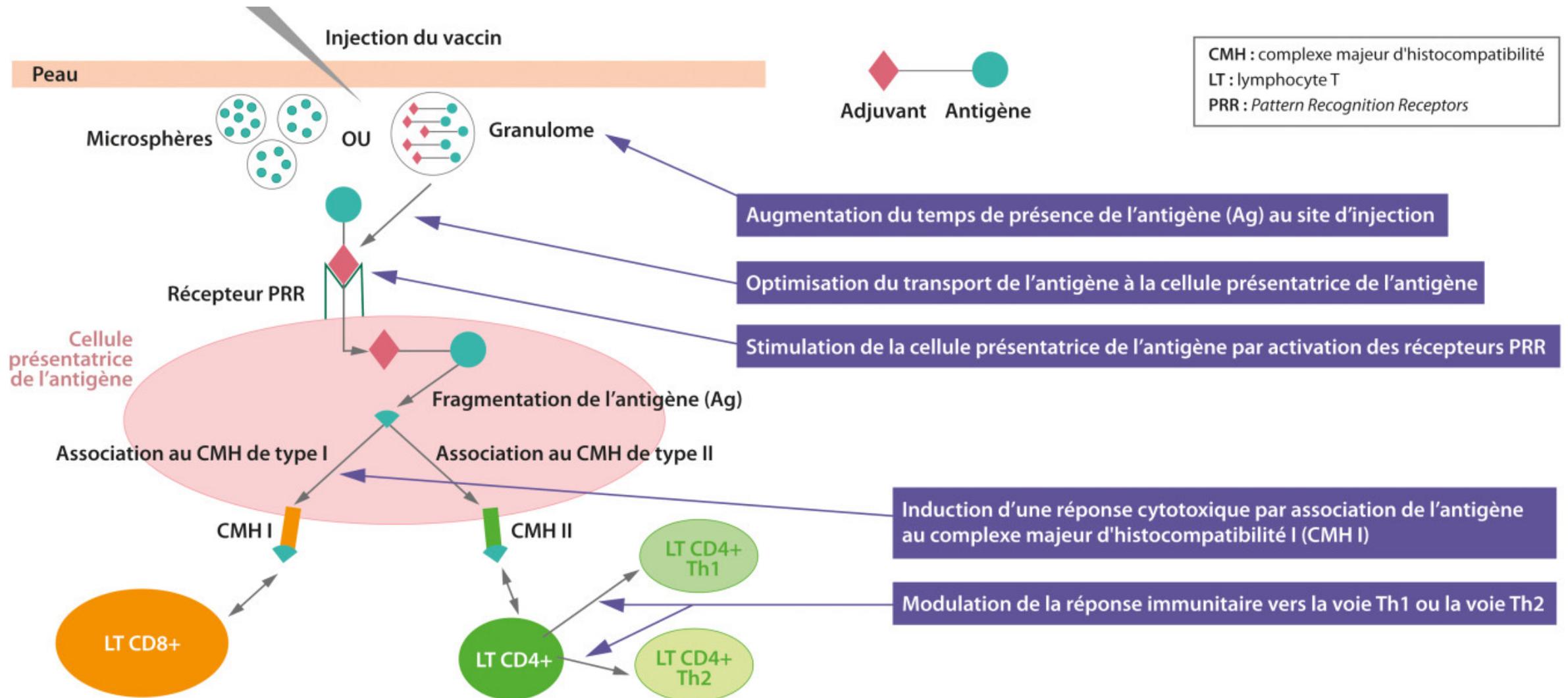
- **Sels minéraux (hydroxyde ou phosphate d'aluminium)**
  - Bonne réponse Ac mais mauvaise réponse cellulaire
  - Risques potentiels de l'aluminium ? (Ex. Myofasciite à macrophages)
- **Adjuvants non alumiques**
  - Phosphate de Calcium (DTPolio)
  - Squalène (Ex. **MF59C.1** à base de squalène (vaccin de la grippe))

# Adjuvants de l'avenir = Immunosomes

## Les immunosomes:

- **Virosomes** = phospholipides + Ag à la surface  
ex. virus de la grippe
- **ISCOMs** (Immuno Stimulating Complexes). Ø 35nm  
= antigène + QuilA (saponine) + lécithine, cholestérol
- **Liposomes** Ø 100nm
- **Immunostimulants issu d'immunogènes bactériens**  
**MDP-A** = MDP (muramyl dipeptide) + émulsion squalane-L-121  
**dinucléotides non méthylés 5'-CpG-3'** (ligand de TLR9)
- **Cytokines : IL-2, IL-12, IL-15, GM-CSF**

# Mécanismes d'action des adjuvants vaccinaux



# Facteurs influençant la réponse post-vaccinale

- **Nouveau-nés**

- Présence d'Ac maternels pouvant inhiber le processus d'immunisation
- Très faible réponse aux antigènes thymo-indépendants (polysacch) avant 2 ans

- **Personnes âgées**

- La sénescence du système immunitaire diminue la réactivité v-à-v des vaccins
- Diminution des titres d'anticorps protecteurs

- **Autres facteurs :**

- Déficits immunitaires primitifs et acquis

- **Risque de réactivation des vaccins vivants atténués**

- (rubéole, varicelle, rougeole, oreillons, Polio, Fièvre jaune, BCG,..)

- **Maladies chroniques** (insuffisance rénale, hépatopathie, pneumopathie, cardiopathie, diabète...).

- Ces patients doivent être vaccinés le plus précocement possible avant l'installation d'un état de déficit immunitaire.

- (virus grippe, pneumocoque, méningocoque, hépatites virales, SarsCov2..)

- **Facteurs génétiques de l'hôte** : bons ou mauvais répondeurs/ répertoire LT et LB

# Vaccins et perspectives

- Les nouvelles approches de caractérisation des antigènes vaccinaux d'intérêt reposent sur le clonage des lymphocytes B des sujets infectés, selon une technologie baptisée vaccinologie inverse.
- Développement de plateforme vaccinale basée sur l'utilisation de vecteurs viraux, d'ADN ou d'ARN incluant des séquences d'acides nucléiques codant pour les antigènes d'intérêt.
- Utilisation de cellules dendritiques comme vecteur vaccinal en vue d'une meilleure réponse immunitaire
- Choix des futurs vaccins : efficacité et capacité à être produits rapidement et à bas coût.
- Recherche sur l'influence du microbiome sur la réponse vaccinale
- Recherches sur l'immunité de groupe afin d'estimer son impact sur les calendriers vaccinaux afin de voir s'il convient de cibler les classes d'âge et d'individus chez lesquelles la réponse immunitaire est la plus optimale

# Conclusion

- **La vaccination se base sur une activation spécifique du système immunitaire dont la réussite dépend :**
  - De l'immunogénécité de l'antigène vaccinal
  - De sa cible : pathogène, autres maladies
  - Du statut immunitaire de l'individu vacciné
  - De la stratégie vaccinale à adopter
  - Des moyens technologiques
  - Ecosystème microbien
- **Stratégies vaccinales évolutives et prometteuses :**
  - Vaccins géniques (ADN, ARN)
  - Vaccins à vecteur et recombinants
  - Adjuvants
  - Voies d'administration (nasale, aérosol, transcutanée,..)
- **Perspectives :**
  - Infections chroniques :
    - HCV, HIV, HSV, CMV, ...
    - Parasites
  - Cancers
  - Maladies chroniques (LES, SEP, Alzheimer Diabète, ...)

**Merci pour votre attention**