

UEL 362 "Challenges liés aux développements des vaccins"

Évaluation de l'efficacité vaccinale : Réponse immunitaire induite par les vaccins



Viviana Marin-Esteban

Plan du cours

- Évaluation de l'efficacité d'un vaccin
- Qu'est-ce qu'un vaccin ?
- Réponse immunitaire est activée par un (bon) vaccin
 - Corrélats de protection après vaccination
 - Rappel : activation de la réponse immunitaire adaptative primaire
 - Réponse vaccinal humoral primaire vs. Secondaire.
 - Mécanismes effecteurs des Acs - contrôle des pathogènes.
 - Antigènes vaccinaux (« type de vaccin »).
 - Comment induire une réponse immunitaire (vaccinal) adéquate ?
- Évaluation de la réponse immunitaire à un vaccin

Évaluation de l'efficacité d'un vaccin

Mesure de la capacité à protéger contre une infection ou une maladie dans des conditions optimales.

Paramètres d'évaluation

- **Taux de protection** : Pourcentage de réduction des infections ou des maladies parmi les personnes vaccinées par rapport aux non-vaccinées.
- **Réponse immunitaire** : Capacité à induire des anticorps (Ac) ou des réponses cellulaires spécifiques au pathogène cible.
- **Efficacité clinique** : Réduction des formes graves de la maladie, des hospitalisations, et des décès.

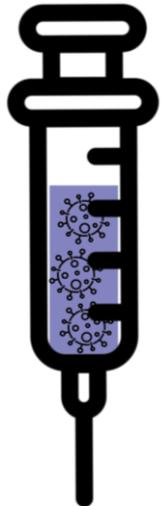
Qu'est-ce qu'un vaccin ?

Préparation qui sera administrée à un individu pour **susciter une réponse immunitaire protectrice et durable** vis-à-vis d'un pathogène
→ pour empêcher, en cas d'infection, l'expression de la maladie que ce pathogène cause.

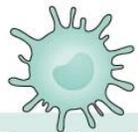
Réponse immunitaire activée par un (bon) vaccin

Une réponse immunitaire adaptative **protectrice** et **durable** repose sur l'activation (adéquate) de lymphocytes B et T spécifiques des antigènes vaccinaux.

Vaccin ou infection



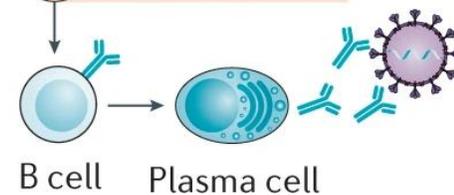
Réponse immunitaire innée



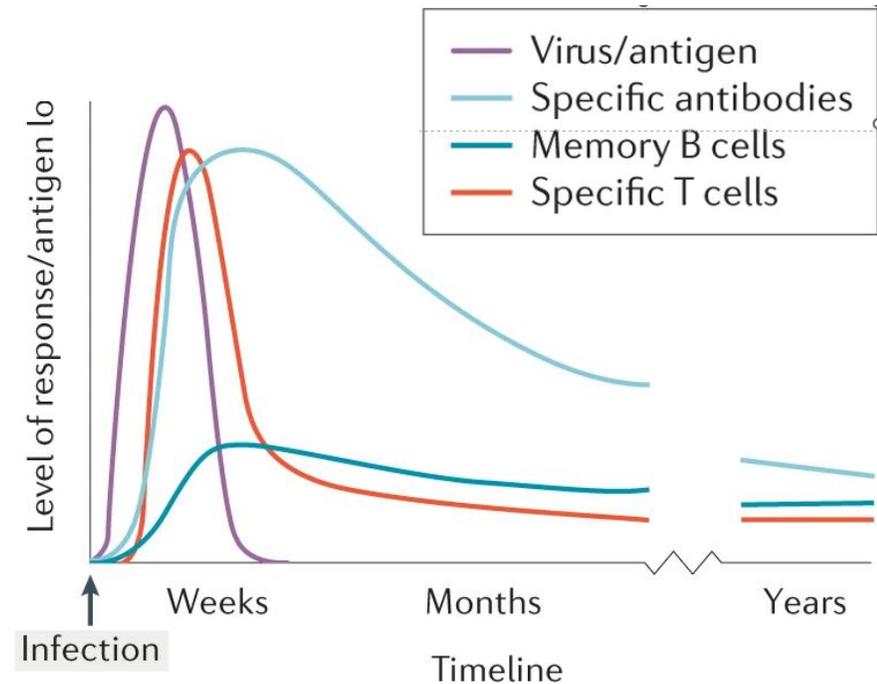
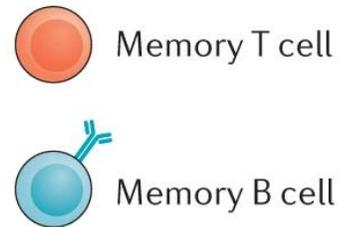
DC activation and uptake of viral antigens

Réponse Imm. adaptative - effectrice

- T_H Cytokine production
- T_{reg} Regulation of inflammation
- CTL Killing of infected cells
- T_{FH} Induction of antibodies



Mémoire immunitaire



Corrélat de protection après vaccination

Indicateur biologique associé à la **protection contre une infection** ou une maladie.

Il permet de prédire si une personne est protégée contre une infection ou une maladie après avoir été vaccinée. **Tous les vaccins n'ont pas de corrélat de protection** clairement établi (vaccins contre la tuberculose, le paludisme, la dengue, le rotavirus, ...). Pour certains, la protection peut impliquer plusieurs aspects du système immunitaire,

→ Les Ac neutralisants sont le principal corrélat de la capacité des vaccins à prévenir l'infection.

- Vaccin contre l'hépatite B : Un taux d'**Ac** anti-HBsAg > 10 mUI/mL
- Vaccin contre la rougeole : Un taux d'**Ac** neutralisants > 120 mIU/mL
- Vaccin contre le tétanos : Un taux d'**Ac** antitoxines tétaniques > 0,1 UI/mL
- Vaccin contre le COVID-19 (SARS-CoV-2) : Recherches encore en cours. Un niveau élevé d'**Ac** neutralisants contre la protéine Spike est considéré comme un indicateur partiel de protection.

Corrélat de protection après vaccination

→ Les Ac neutralisants sont le principal corrélat de la capacité des vaccins à prévenir l'infection.

Vaccin	Indicateur	Niveau de protection
Adénovirus	Ac Nt	1/4
Anthrax	Ac Nt toxine, anti-PA IgG	1/3000, 10µg/mL
Diphthérie	Ac Nt toxine	0.01–0.1 IU/mL
Entérovirus 71	Ac Nt	1:16–1:32
<i>H. influenzae</i> conjugué	Ac ELISA	0.15 ng/mL
Hépatite A	Ac ELISA	20 mIU/mL
Hépatite B	Ac ELISA	10 mIU/mL
Influenza (grippe)	Ac anti-HI	1/40=50% protection, 1/320 in children
	Ac Nt	1/40=50% protection
Encéphalite japonaise	Ac Nt	1/10
Lyme	Ac ELISA	1400U/mL

Vaccin	Indicateur	Niveau de protection
Paludisme	Ac ELISA	>10U/mL
	Cellules T CD4+	
Rougeole	Ac ELISA	≥120 mIU/mL
Méningocoque	Ac bactericides	≥1/4
Pneumocoque, conjugué	Ac ELISA	0.35 µg/mL
Polio, inactivé	Ac Nt	≥1/8
Rage	Ac Nt	≥0.5 IU
Rubéole	Ac ELISA	≥10–15 IU/mL
Variole	Ac Nt	≥1/20–1/32
Tétanos	Ac Nt toxine	0.01–0.1 IU/mL
Varicelle	Ac anti-GP ELISA	≥5 U/mL
Fièvre jaune	Ac Nt	≥0.7 LNI

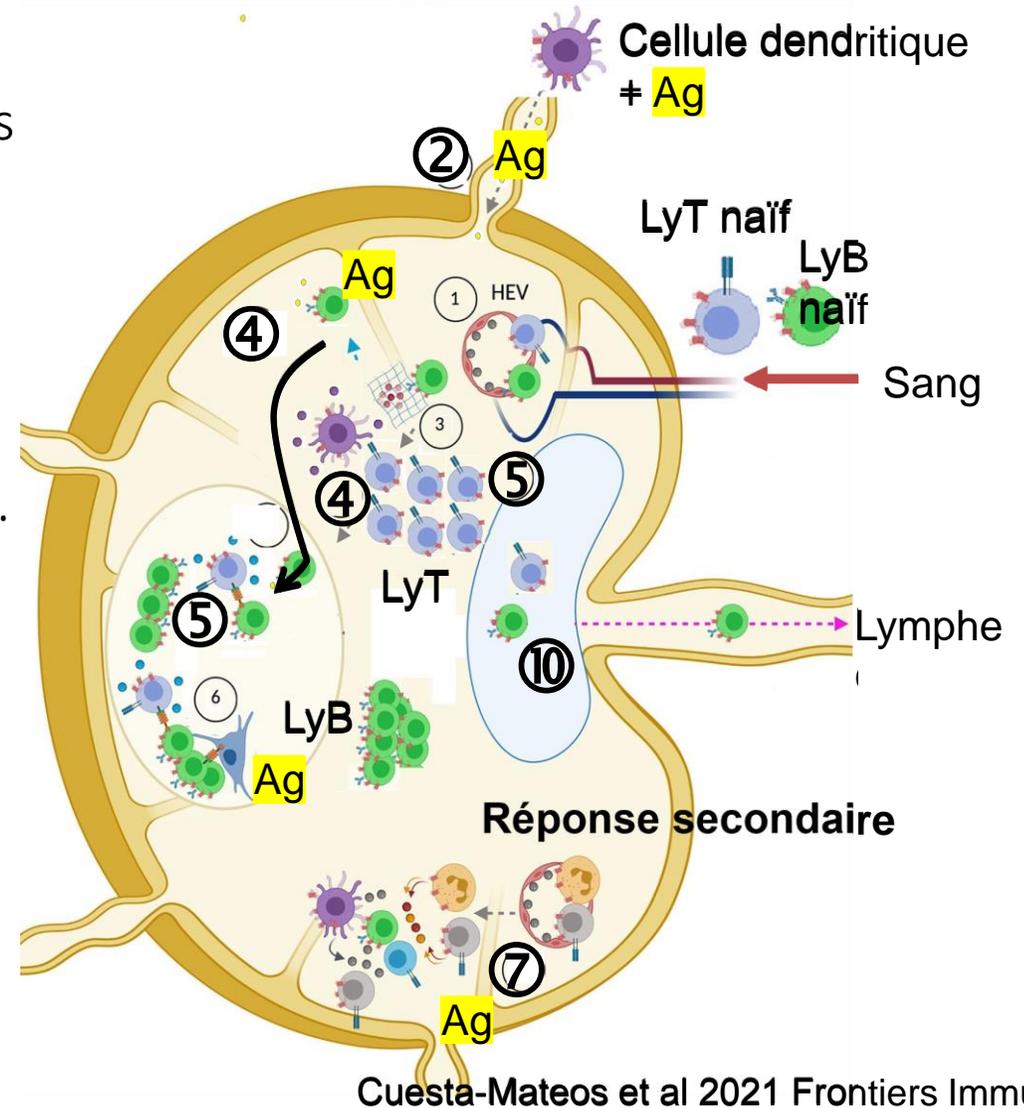
Ac anticorps, ELISA enzyme-linked immunosorbent assay, GP glycoprotéine, HI hemagglutination inhibition, LNI log neutralization index, Nt neutralisant

Rappel : activation de la réponse immunitaire adaptative primaire

Rappel : activation de la réponse immunitaire adaptative primaire

L'activation des **lymphocytes naïfs** a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires.

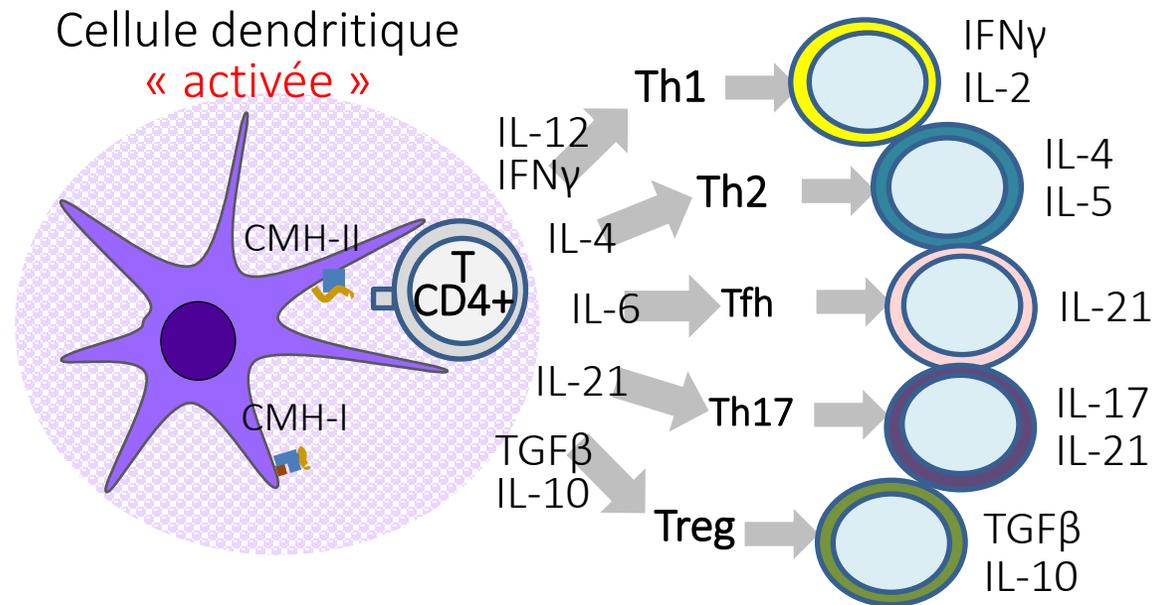
- **Arrivée de l'Antigène (Ag) (2)**: Ag porté et présenté par des cellules dendritiques activées.
- **Activation des lymphocytes T et B naïfs** spécifiques de l'Ag (4) → expansion clonale (5) et différenciation vers phénotype **effecteur** (T auxiliaire, cytotoxique, plasmocyte) / **mémoire**. (<10 jours) → sortie des OLS (10).
- **Durée de vie des lymphocytes effecteurs** : relativement courte en absence de l'Ag.
- Les **lymphocytes mémoire** perdurent (7). Garantissent une **réponse secondaire, plus rapide** (3-4 jours), plus forte, et pour les LyB de meilleure qualité (réaction du centre germinatif 5, 6).



Activation des LyT auxiliaires (CD4+)

Réponse T auxiliaire

Les cellules dendritiques jouent un rôle central !



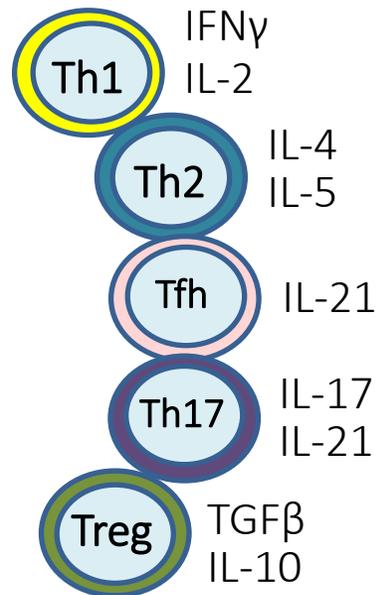
Activation des lymphocytes : Signal 1 : **Antigène**,
Signal 2 : **Costimulation**,
Signal 3 : **Cytokines**

Les LyT auxiliaires orchestrent la réponse adaptative T CD8 et B, et aident la réponse innée !

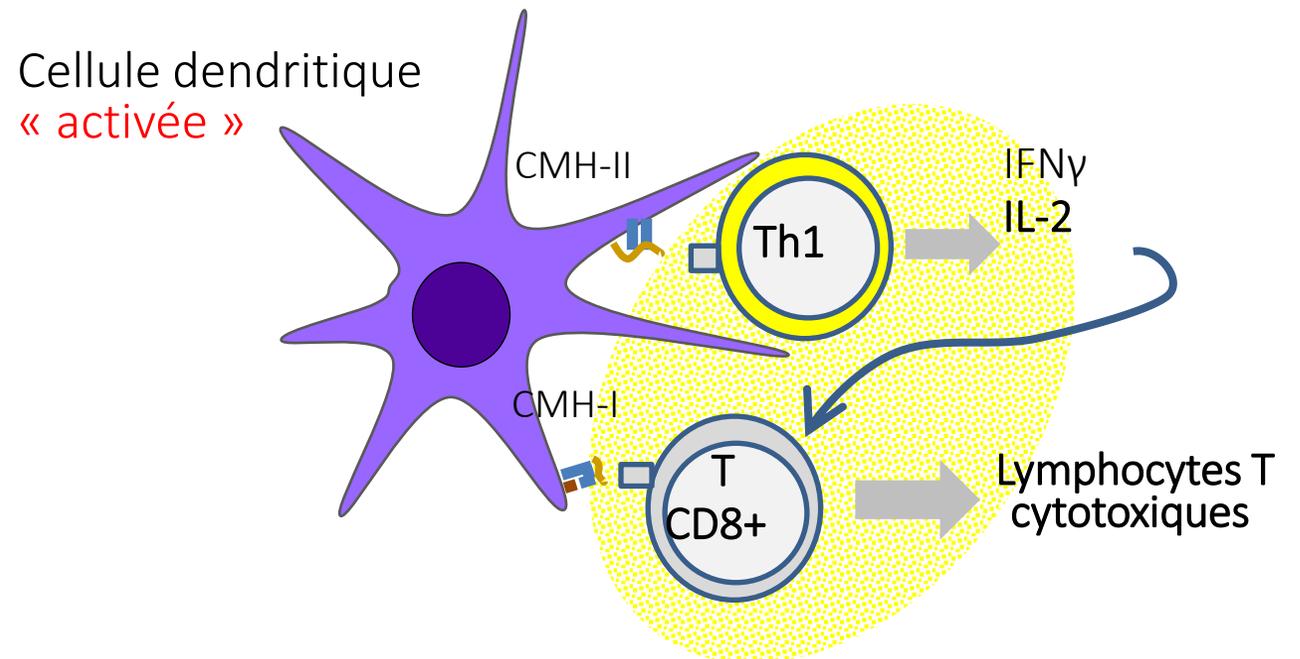
Activation de la réponse T CD8

Participation des LyT CD4+.

Réponse T auxiliaire (CD4+)



Réponse T cytotoxique (CD8+)

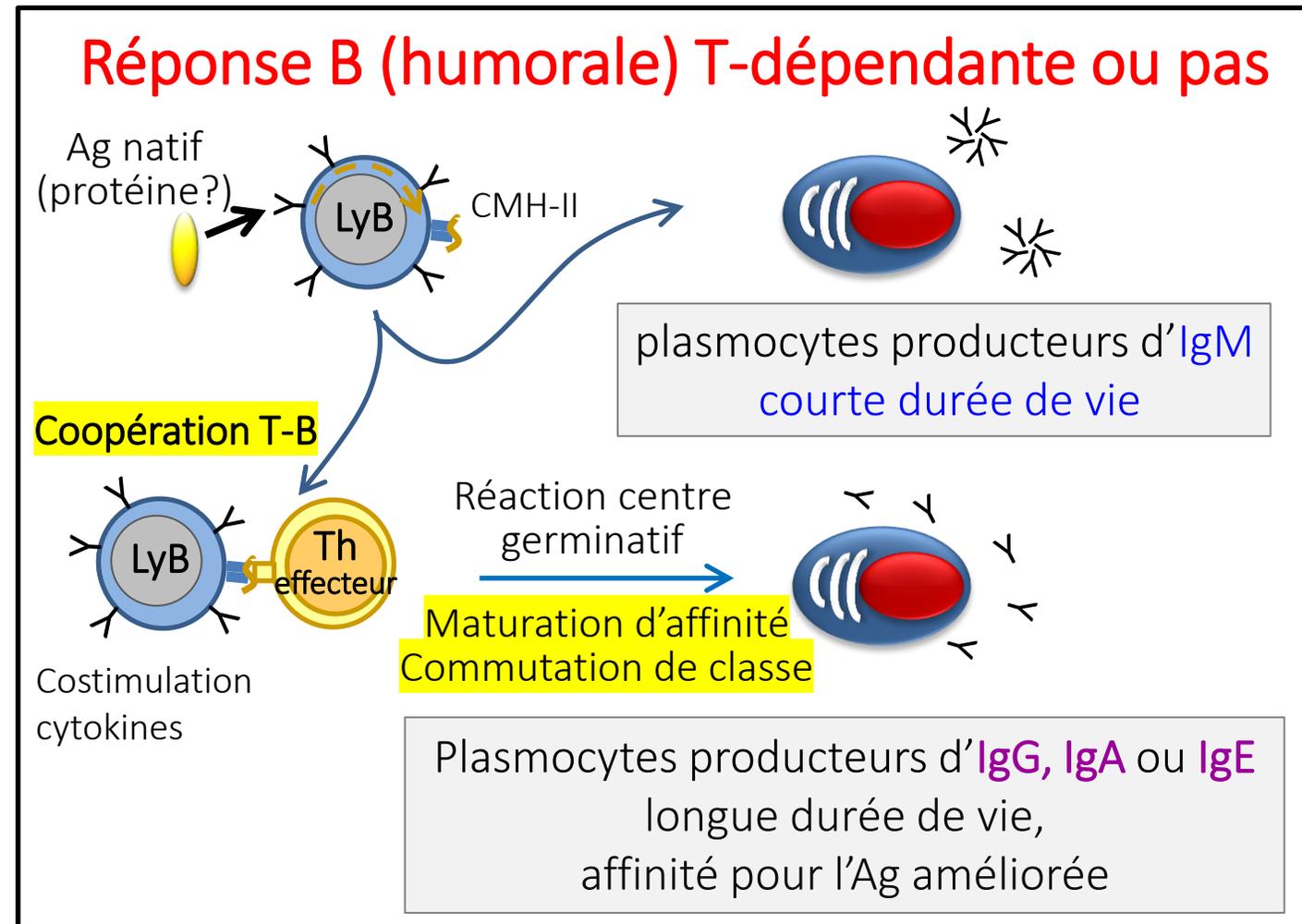
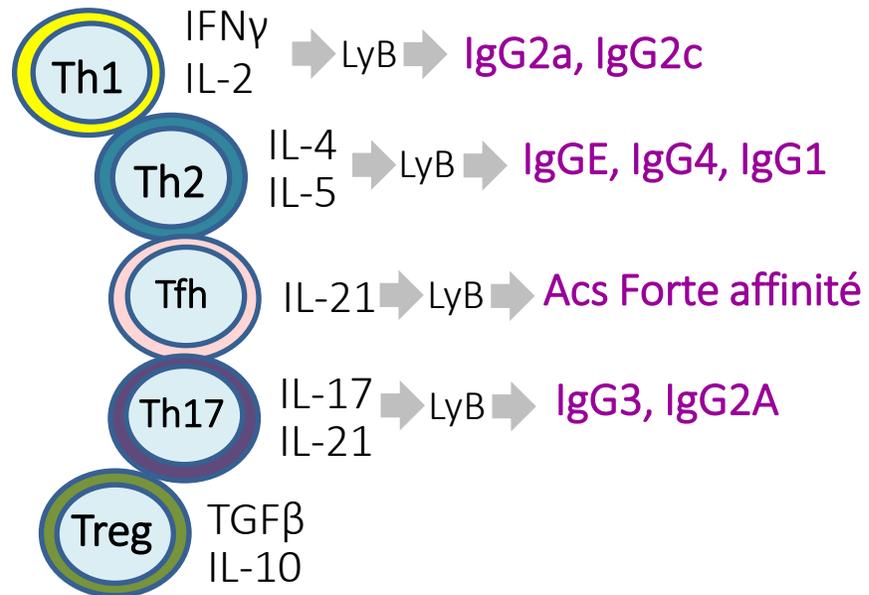


Activation des lymphocytes : Signal 1 : **Antigène**,
Signal 2 : **Costimulation**, Signal 3 : **Cytokines**

Activation de la réponse adaptative humorale (LyB)

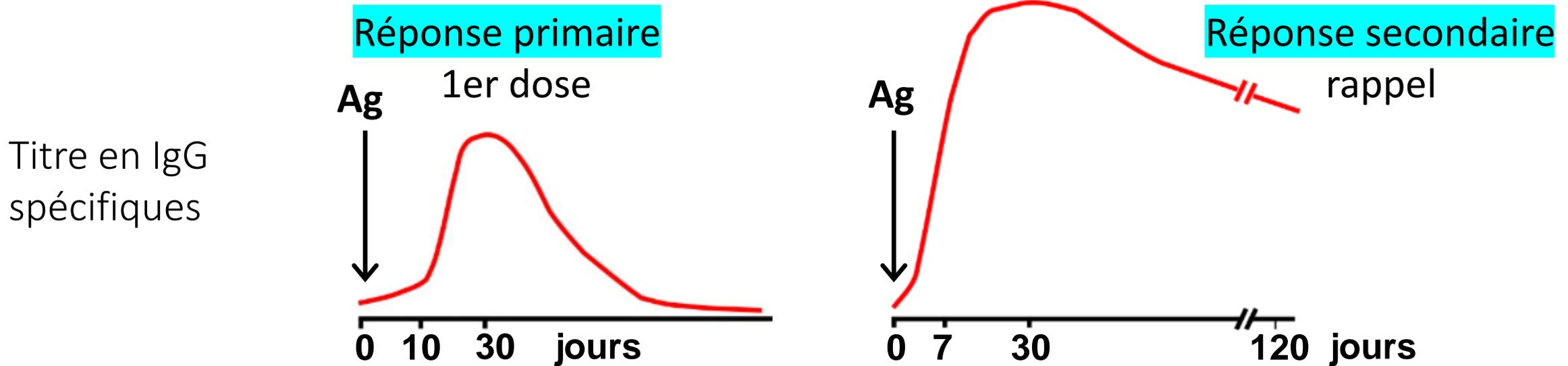
Participation des LyT CD4+ → Réponse thymo-dépendante

Réponse T auxiliaire (CD4+)



Activation des lymphocytes : Signal 1 : **Antigène**,
Signal 2 : **Costimulation**, Signal 3 : **Cytokines**

Réponse vaccinal humoral primaire vs. secondaire



	Réponse primaire (lymphocytes naïfs)	Réponse secondaire (lymphocytes mémoire)
Caractéristiques	1 ^{er} contacte avec Ag, lymphocytes naïfs	Contacts ultérieurs avec Ag, lymphocytes mémoire
Période de latence	Période relativement longue avant l'apparition des anticorps spécifiques	Délai de réponse raccourci
Niveau/durée de la réaction	Intensité relativement faible, durée relativement courte	Quantité d'Ac et durée de la réponse améliorées
Affinité des anticorps	Qualité des Ac améliorée (isotype, affinité)	Affinité très forte +

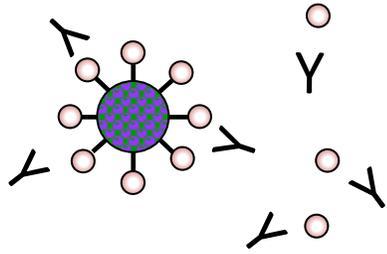
Anticorps thérapeutiques : pour des traitements prophylactiques ou préventifs

Protection immunitaire passive

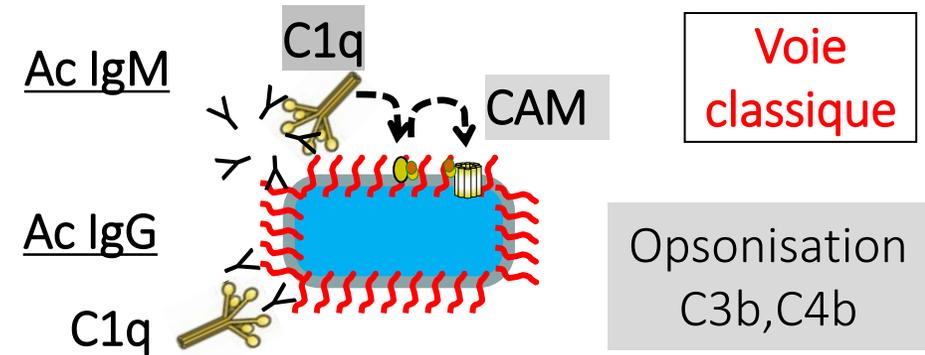
- Sérum issu de patients convalescents, IgG des donneurs vaccinés ou Acs monoclonaux produits par génie génétique (Acs monoclonaux).
- **Effet immédiat pas maintenu.**
- Utilisés pour traiter des **maladies infectieuses** (e.g. sérum antitétanique ; Acs monoclonaux anti-virus respiratoire syncytial : palivizumab, nirsévimab ; ...)
- des maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes,
- en oncologie
- des nouvelles applications apparaissent comme des traitements antimigraineux, la régulation du taux de cholestérol.

Mécanismes effecteurs des Acs - contrôle des pathogènes

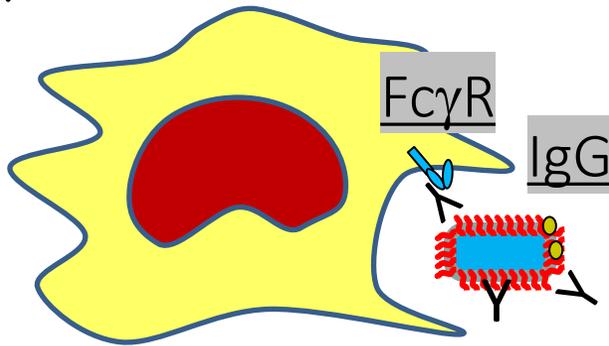
- ① Neutralisation de microbes et toxines extracellulaires : **Fab** fixe ces Ags et les empêche de se lier à ses ses récepteurs



- ② Lyse de la cible par le complément : **Fc** reconnu par le complément (C1q)

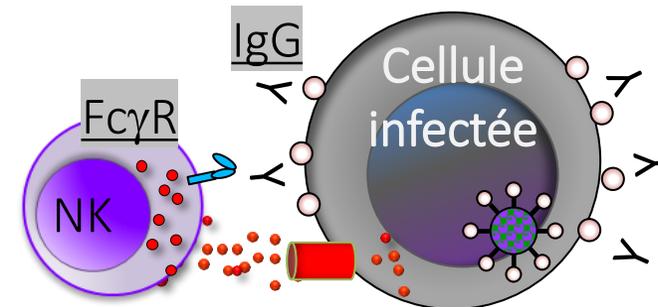


- ③ Opsonisation et phagocytose Fc dépendante : **Fc** reconnu par récepteurs FcγR à la surface des phagocytes



Opsonines majeures : IgG et fraction C3b, C4b

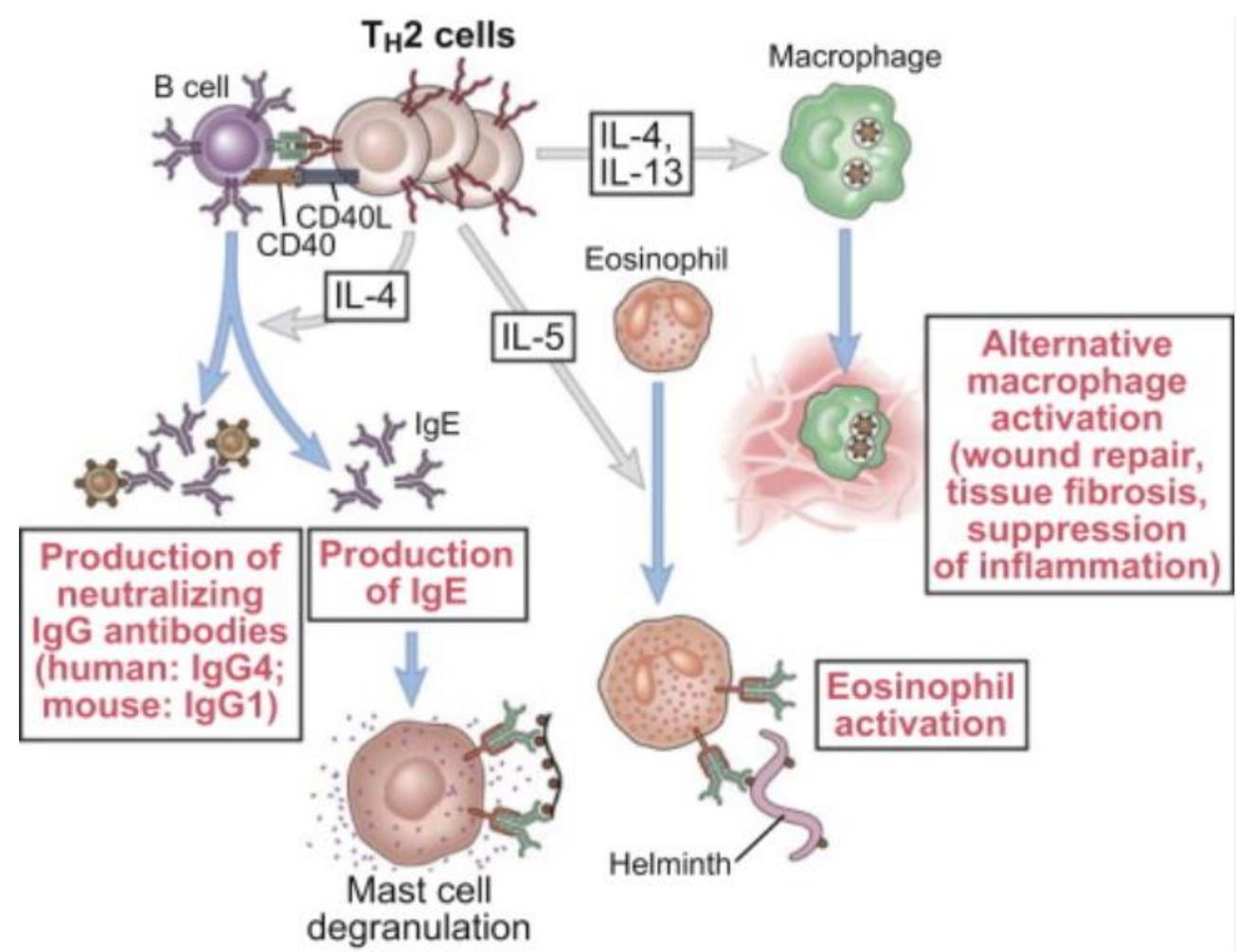
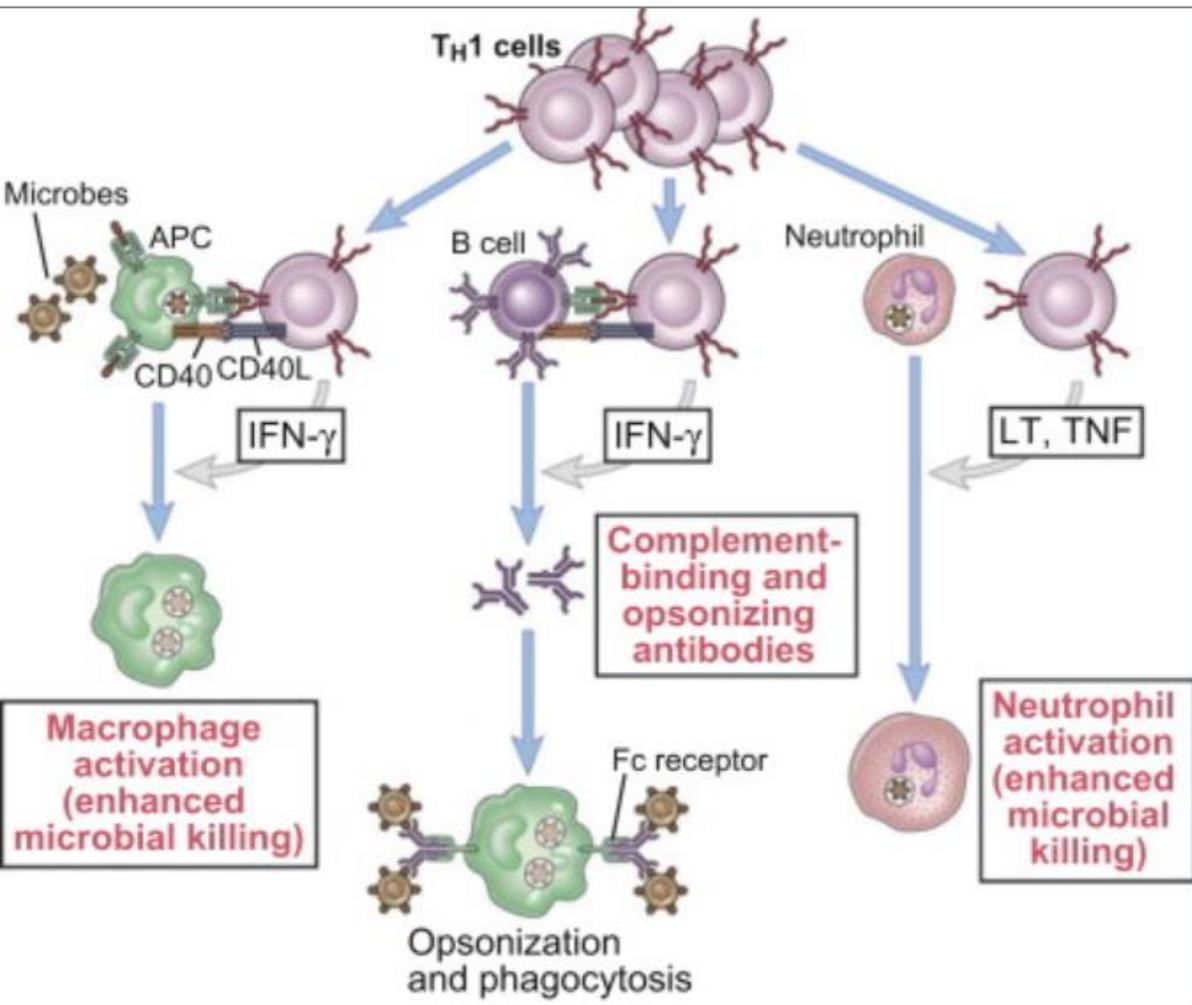
- ④ Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : **Fc** reconnu par récepteurs FcγR à la surface des cellules cytotoxiques (NK*)



*Exemple des NK : perforine + granzyme

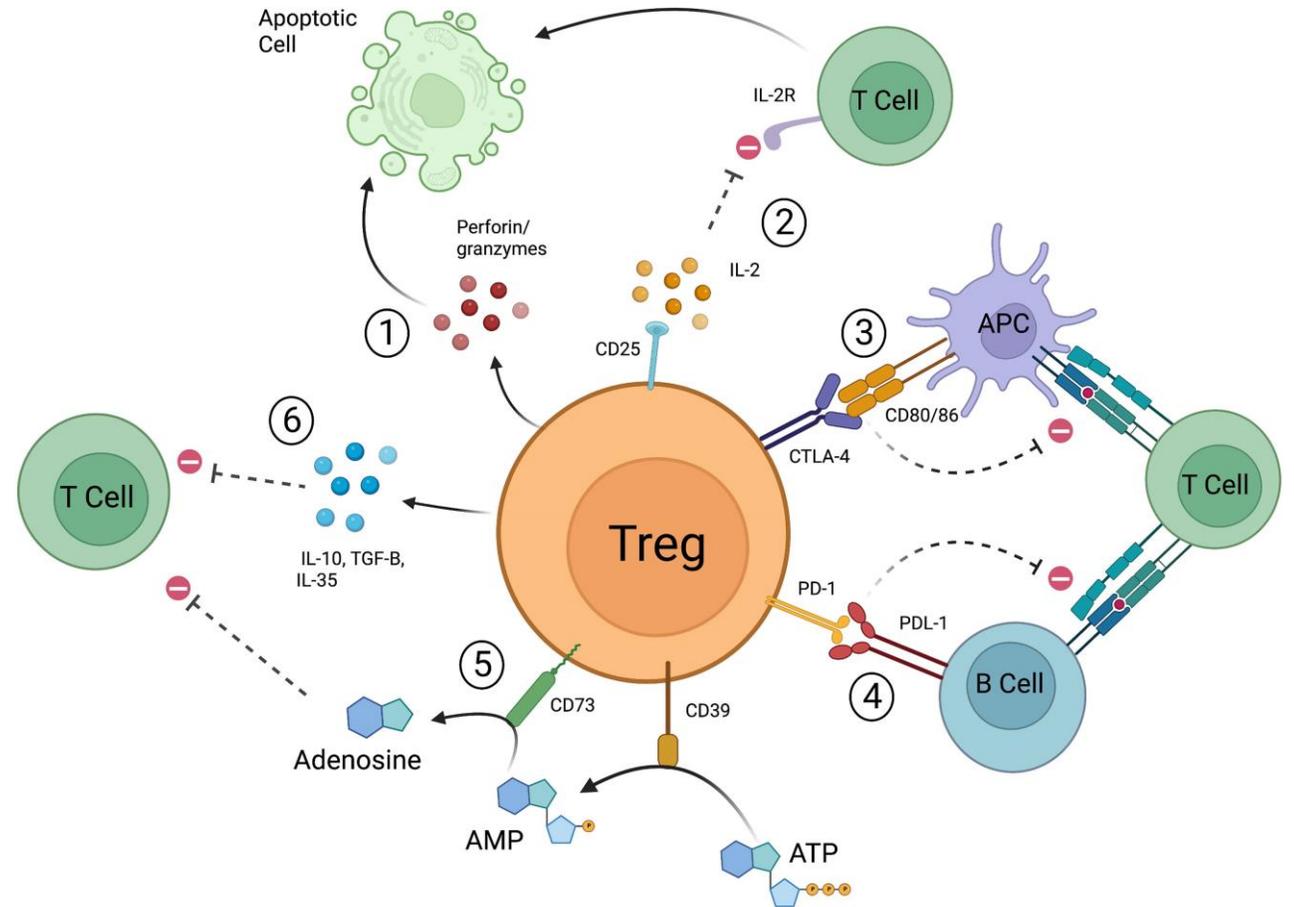
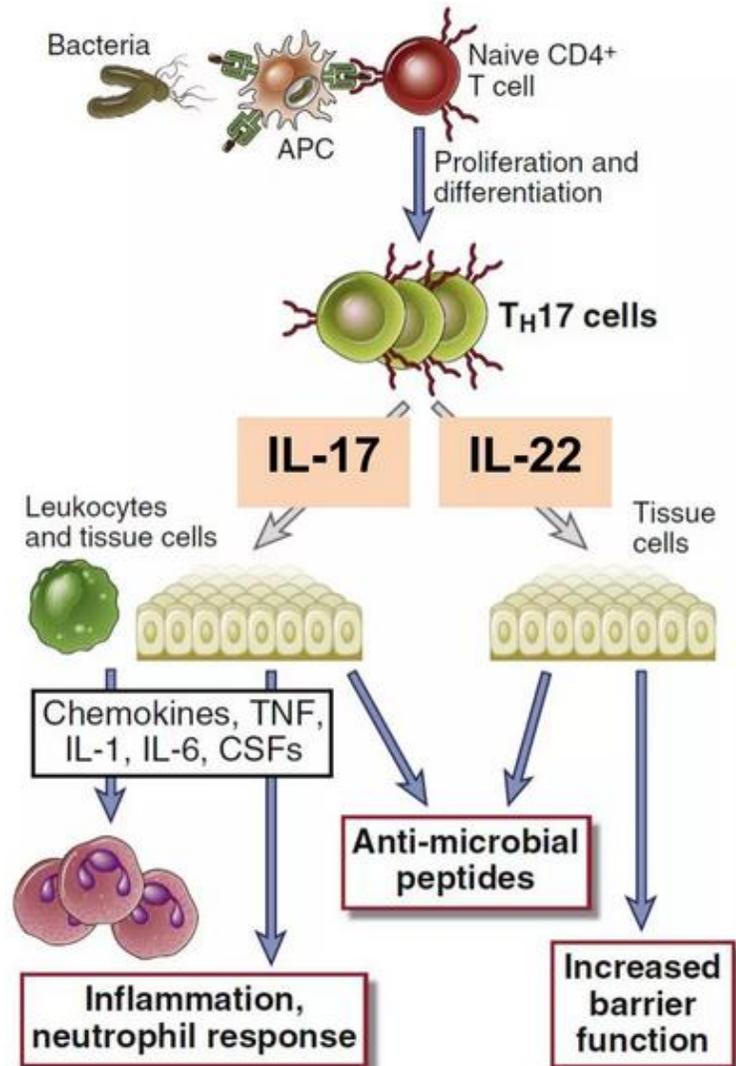
Fonctions effectrices des LyT auxiliaires Th1 et Th2 –

IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13 - aide à la RI microbicide innée et adaptative



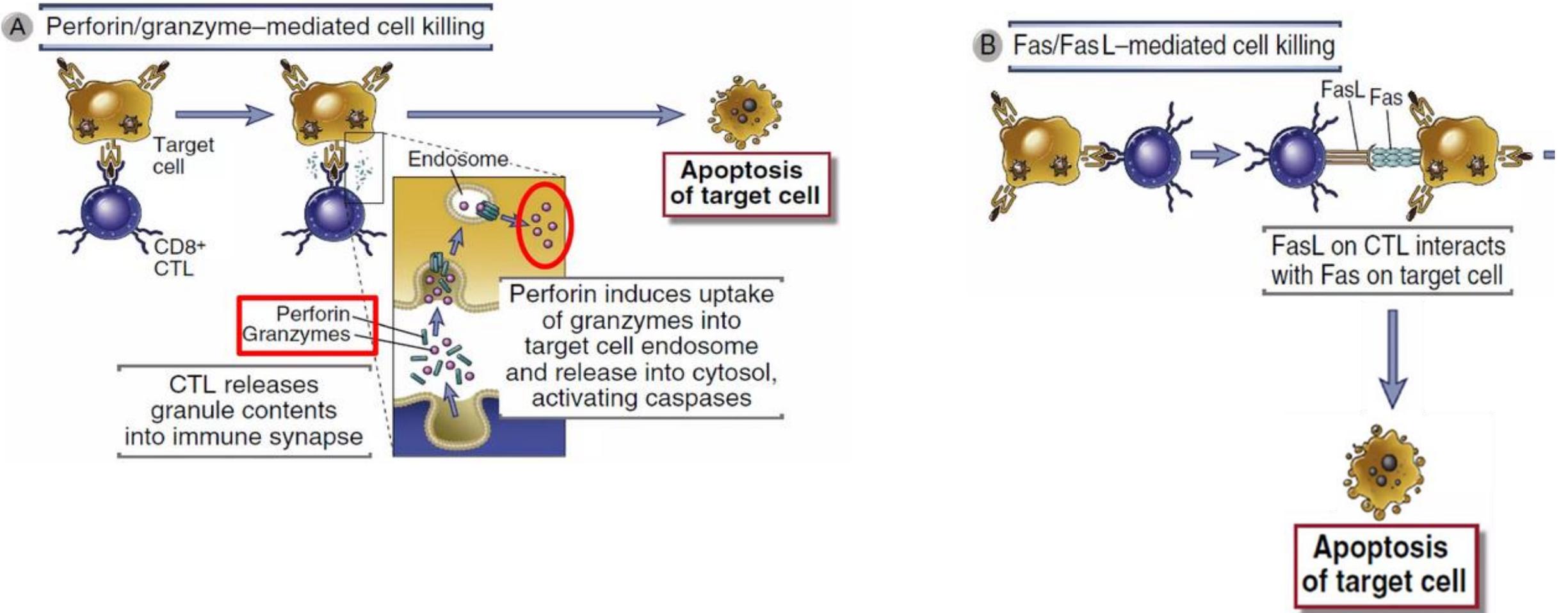
Fonctions effectrices des LyT auxiliaires Th17 et Treg –

IL-17, IL-22, IL-10, TGF- β - aide à ou contrôle de la RI



Fonctions effectrices des LyT cytotoxiques (CD8+)

Élimination Ag-dépendante des cellules infectées



Comment induire une réponse immunitaire (vaccinal) adéquate ?

Comment induire une réponse immunitaire (vaccinal) adéquate ?

Facteurs qui impactent la qualité de la réponse et l'efficacité vaccinale :

Facteurs liés au vaccin :

- choix et nature de l'antigène = bonne cible (fonction biologique, accessibilité, immunogénicité, ... 1407* espèces de pathogènes qui affectent l'homme)
- voie d'immunisation (I.M., S.C., mucosale, épicutanée)
- activation des cellules dendritiques (type et ampleur de réponse effectrice)
- dose, nombre de doses, intervalle entre les doses.

Facteurs liés à la personne :

- âge
- facteurs génétiques
- statut immunologique (immunodépression, auto-immunité, obésité, ...)
- statut nutritionnel, ...

Comment induire une réponse immunitaire (vaccinal) adéquate ?

Facteurs qui impactent la qualité de la réponse et l'efficacité vaccinale :

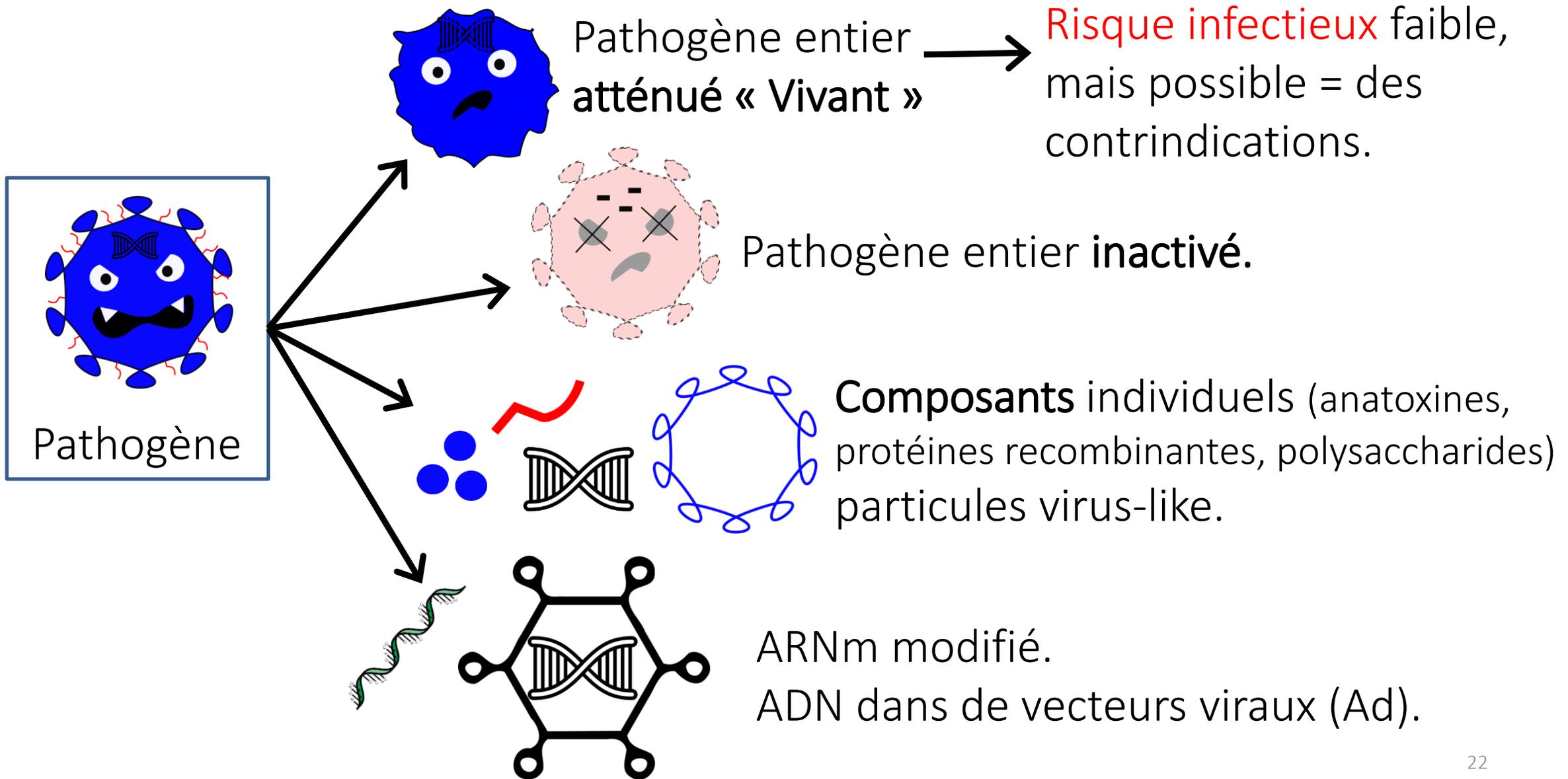
Facteurs liés au vaccin :

- ① choix et nature de l'antigène = bonne cible (fonction, accessibilité, immunogénicité, ... 1407* espèces de pathogènes qui affectent l'homme)
- ② voie d'immunisation (I.M., S.C., mucosale, épicutanée)
- ③ activation des cellules dendritiques (type et ampleur de réponse effectrice)
- ④ dose, nombre de doses, intervalle entre les doses.

Facteurs liés à la personne :

- ⑤ âge
- facteurs génétiques
- ⑥ statut immunologique (immunodépression, auto-immunité, obésité, ...)
- statut nutritionnel, ...

① Choix, nature et forme de l'antigène



VERSION GRAND PUBLIC

FAQ

RESSOURCES

CALENDRIER VACCINAL 2022



QUELS VACCINS POUR MES PATIENTS ?

RECHERCHE



[Accueil](#) > Aspects scientifiques

Vaccins vivants atténués

Vaccins à cible virale

- Dengue
- Fièvre jaune
- Rougeole, oreillons, rubéole
- Rotavirus
- Vaccin oral contre la poliomyélite
- Varicelle
- Zona

Vaccin à cible bactérienne

- BCG

Vaccins inactivés ou inertes et vaccins sous-unitaires

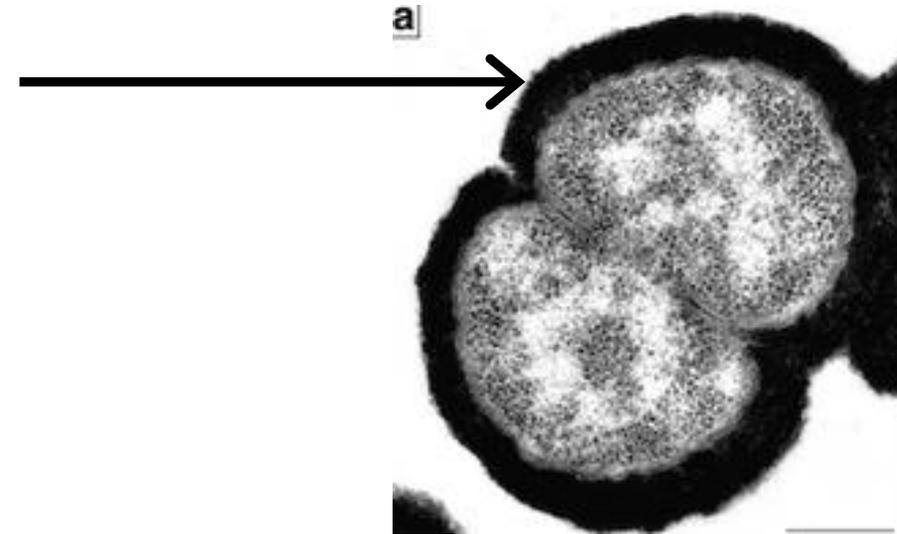
Vaccins à cible virale		Vaccins à cible bactérienne	
Entiers	Sous-unitaires	Entiers	Sous-unitaires
<ul style="list-style-type: none"> •Encéphalite japonaise •Encéphalite à tiques •Grippe •Hépatite A •Poliomyélite •Rage 	<ul style="list-style-type: none"> •Hépatite B •HPV •Covid19 	<ul style="list-style-type: none"> •Choléra •Leptospirose 	<ul style="list-style-type: none"> Toxine inactivée •Diphtérie •Tétanos Polysaccharides capsulaires non conjugués •Méningocoques A-C et A-C-Y-W135 •Pneumocoques 23 valences •Typhoïde (<i>Salmonella typhi</i>) Polysaccharides capsulaires conjugués •<i>Haemophilus influenzae</i> b •Méningocoques C et A-C-Y-W135 •Pneumocoques 13 valences Protéines •Coqueluche acellulaire •Méningocoque B

Vaccins polyosidiques / polysaccharides

Capsule bactérienne constituée de sucres
(Méningocoques A et C, Pneumocoques, *H. influenzae b*, *Salmonella typhi*.)

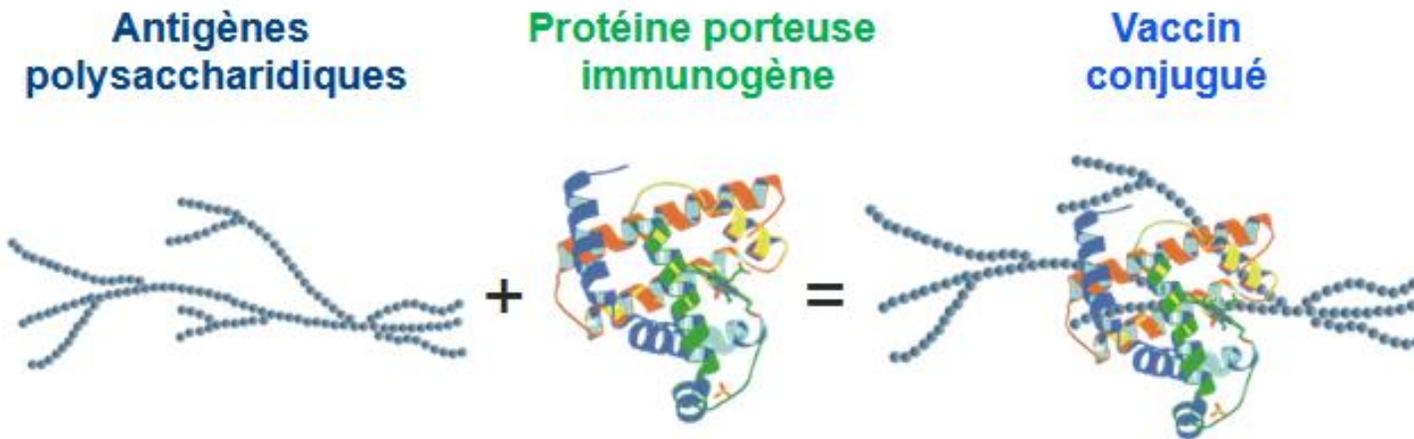
Problème des vaccins polyosidiques

- Pas de réponse T.
- Pas de coopération T-B.
- Réponse humorale IgM, faible affinité, courte durée.
Réponse à partir de l'âge de 15 mois.



Ganesh et al 2017 BMC Microbiol

Vaccins polysidiques conjugués



Pollard et al 2009 Nat Rev Immunol

Protéine porteuse

- Anatoxine tétanique ou
- toxine diphtérique CRM197

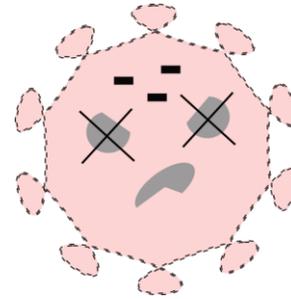
Polyosides conjuguées

- Permet la réponse T et la coopération T-B.
 - Réponse humorale avec commutation isotypique, longue durée et mémoire.
- Chez les nourrissons, durée de vie très courte de la réponse

② Voie d'immunisation

Cas du vaccin contre la polio

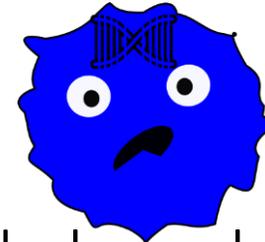
1. Polio **i.m. ou s.c.** (Salk), virus inactivé.



→ Réponse **IgG** et **IgA sériques**

- Protège contre les formes neurologiques de la maladie
- Ne contrôle pas la multiplication virale intestinale (→ dissémination)

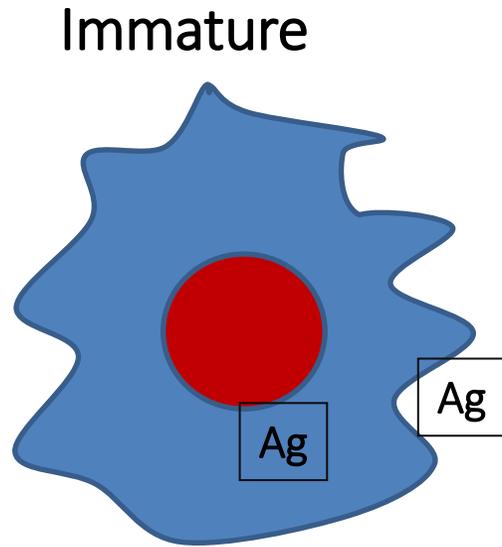
2. Polio **oral** (Saban), virus atténué.



→ Réponse **IgG** et **IgA sériques** + **IgA muqueux**

- Protège contre les formes neurologiques de la maladie
- **Contrôle la multiplication virale intestinale** et ainsi la dissémination virale

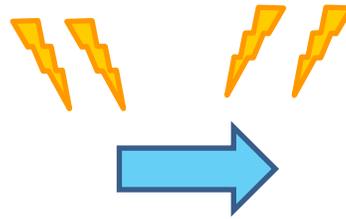
③ Activation des cellules dendritiques: Adjuvants



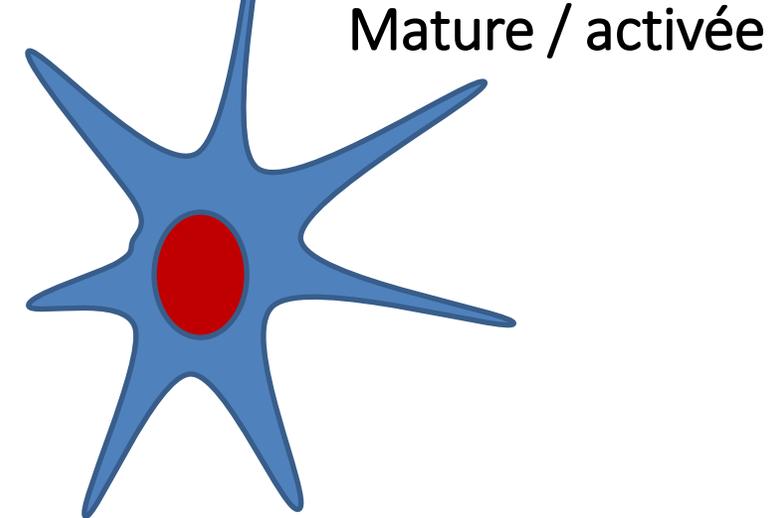
Capture d'Ag ++
(phagocyte)

Tissus périphériques
- Cellule sentinelle -

Signaux Danger
(adjuvant)



Migration



- Production de cytokines
- Migration aux OLS
- **Présentation de l'Ag (HLA*) aux LyT**
- Activation / programmation LyT naïfs

Organes lymphoïdes secondaires

Notion d'adjuvant

Formulation qui a pour but d'aider (*adjuvare*) la mise en place de la RI, notamment en **stimulant la RI innée**. Leur nature (sels minéraux : Alum, huiles, microparticules, émulsion à base de squalène (MF59), ligands des PRR (ASO4, ASO1_g), ... et leur mécanisme d'action sont très variés.

Effets / objectifs des adjuvants :

- Activation d'une réponse inflammatoire** : Activation et recrutement de **cellules de l'immunité innée** = ↓ Nombre de rappels.
- Conversion d'Ag soluble en forme particulaire** (prise en charge x les **phagocytes**, e.g. DC)
- Formation d'un dépôt avec libération lente l'Ag**. ↑ persistance = ↓ dose de l'Ag.

4. Nombre de doses : ~ Durée de la réponse induite

Nécessaires pour garantir soit une réponse immédiate (Acs circulants contre tétanos et diphtérie) soit prolonger la mémoire immunologique

Le tétanos. Une réponse protectrice humorale **immédiate** est nécessaire. Rappels nécessaires tout au long de la vie pour avoir, en permanence, un bon titre d'Acs circulants.

La Rougeole. Vaccination : **une dose** dans le calendrier vaccinal en **1983** → perte de protection dans les dix ans après vaccination → Cas de rougeole chez les jeunes, avec des maladies de risque plus important que chez les petits enfants.

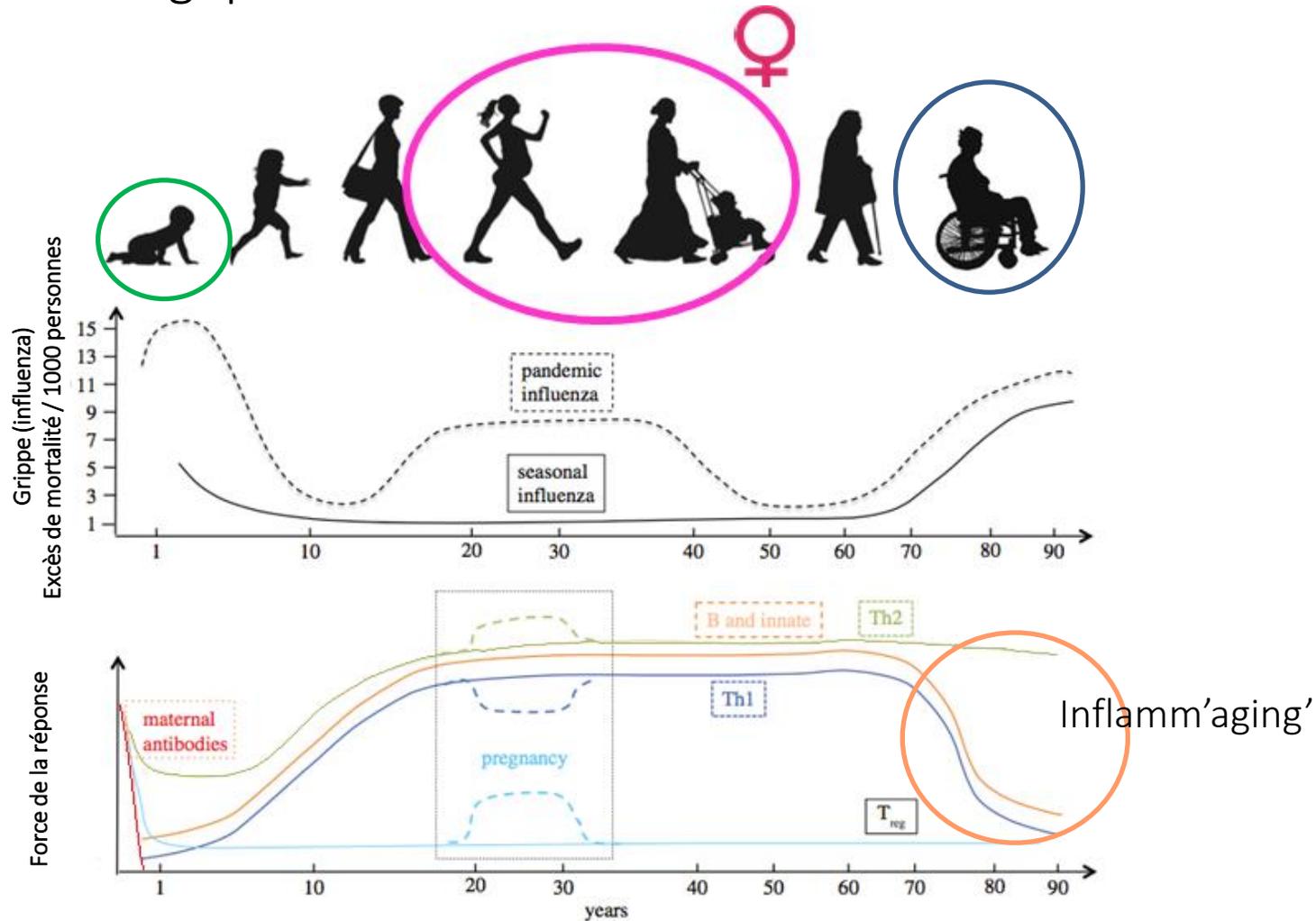
A partir de **1997 deux doses**.

Couverture vaccinale moyenne / basse, seulement 41 % à 44 % des enfants ont reçu les deux doses (ROR: rougeole-oreillons-rubéole) !

→ Population à risque : les non vaccinés et ceux avec une seule dose !

Facteurs liés à la personne : âge et statut immunologique

→ Les âges immunologiques



Spécificité des nouveau-nés



S.I. des nouveaux nés : opérationnel, mais immature, naïf et **prône à la tolérance**

Dans l'utérus, l'environnement foetal exige que le **système immunitaire** demeure **tolérant** aux alloantigènes maternels.

Du même après la naissance, avec l'exposition soudaine à un nombre énorme d'antigènes environnementaux, dont beaucoup proviennent de bactéries commensales intestinales et des aliments.

Il y a aussi l'exposition aux vaccins et le risque de plusieurs maladies infectieuses

→ La **réponse vaccinale** est **moins efficace** que chez l'adulte et nécessite des **rappels**.

Malgré leur SI immature, les nouveaux nés ont bonnes chances de survie dans les pays développées dans les conditions sanitaires actuelles.

Spécificité des nouveau-nés



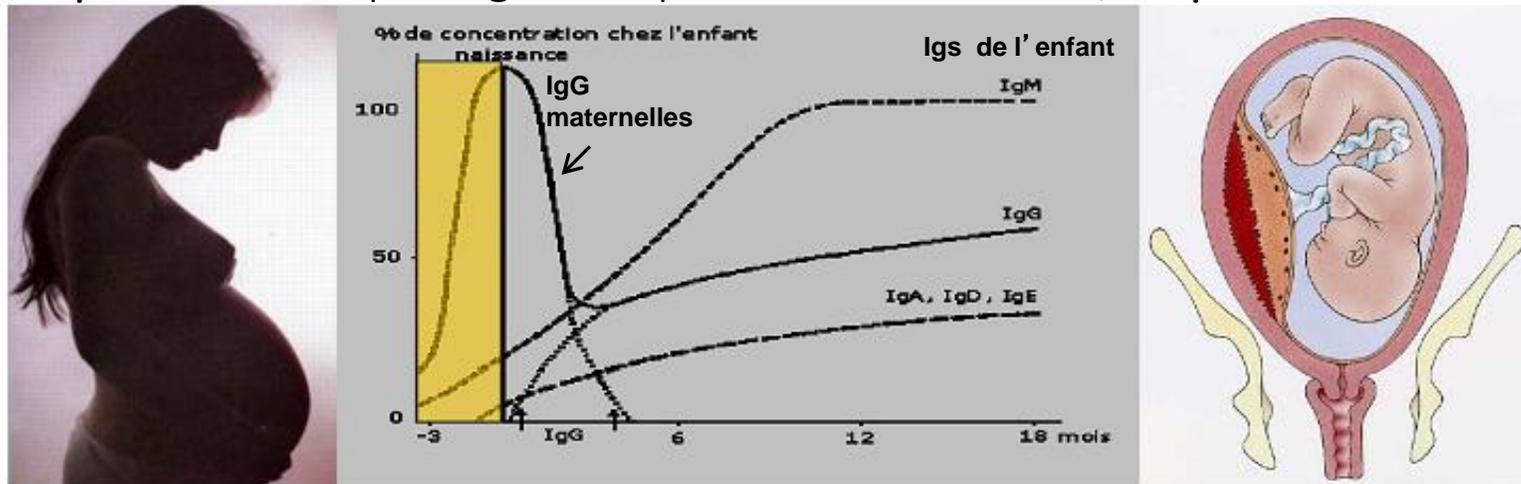
Les IgG maternelles : immunité passive et transitoire

Les IgG maternelles (transmises *in utero**) et des IgA transmises par allaitement **protègent** partiellement contre la varicelle, la polio, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le rotavirus, le tétanos, la diphtérie et Hib.

- Elles peuvent avoir un **effet inhibiteur sur la réponse immunitaire** du nourrisson.

*Passage transplacentaire essentiellement au cours du 3^{ème} trimestre

Bébés prématurés = passage transplacentaire raccourci, **risque infectieux majoré**



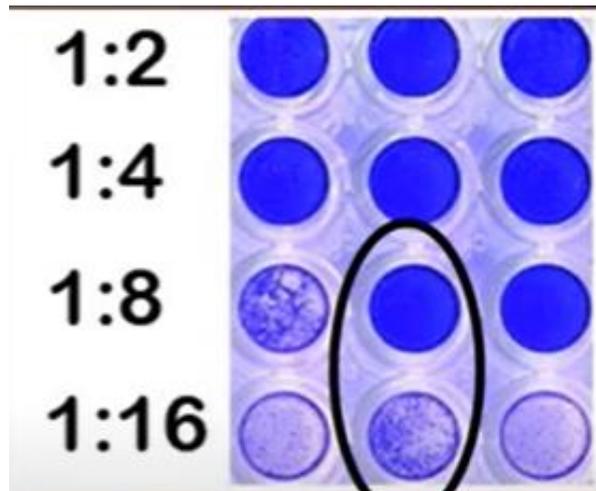
Évaluation de la réponse immunitaire à un vaccin

Évaluation de la réponse immunitaire à un vaccin

Différents tests permettent de mesurer la production et fonction d'Ac, la présence et activation des cellules immunitaires, et la durée de la réponse/protection.

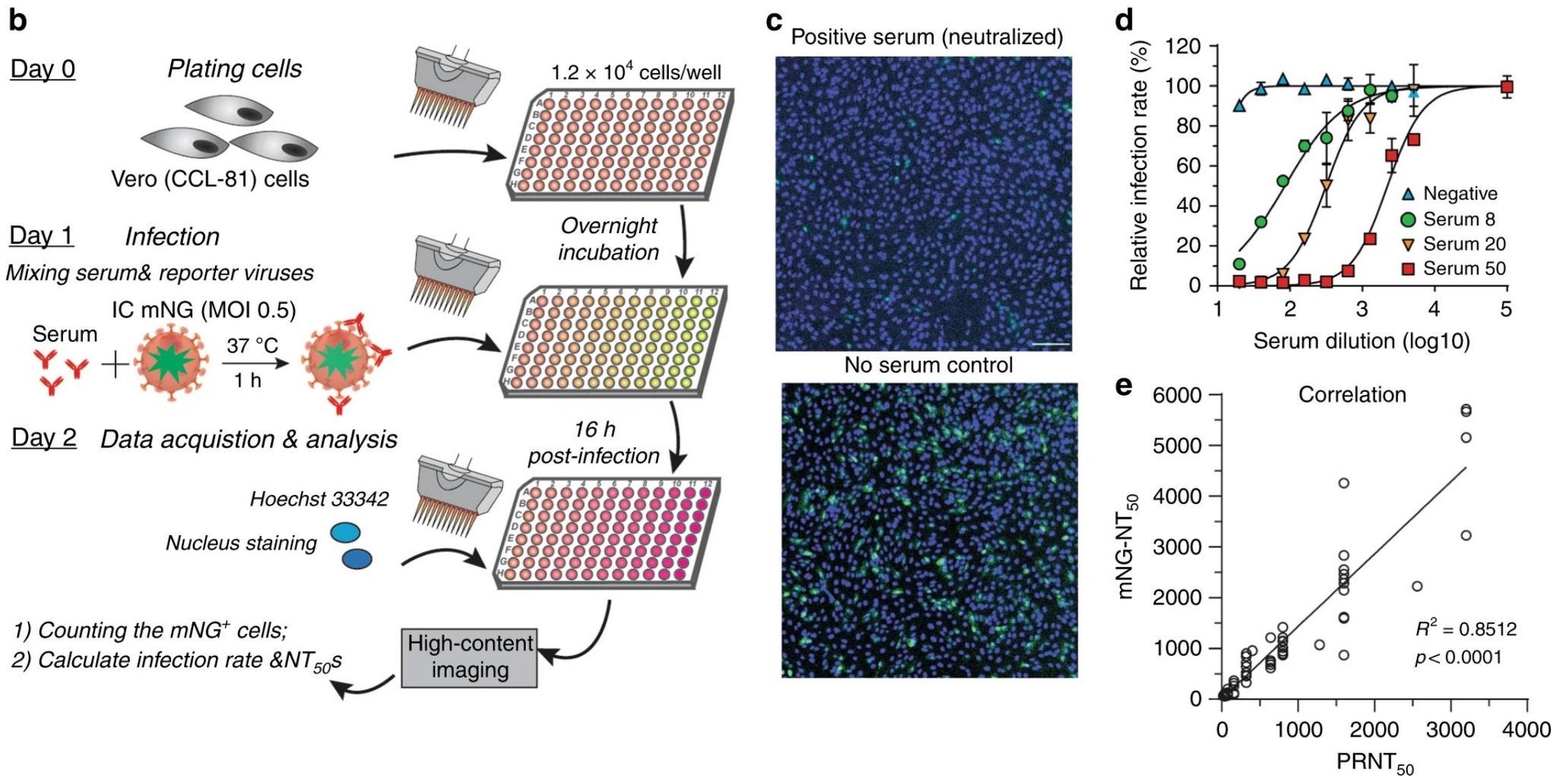
1. Dosage, qualité et fonction des Ac :

- Test **ELISA** indirect (dosage), indirecte et par compétition (détermination de l'affinité/avidité des Ac).
- Test de **neutralisation** : test d'infection virale ou test d'activité biologique de l'Ag en présence de sérum de la personne vaccinée.



Test de **neutralisation** de l'infection virale en «Plaques essais »

Principe d'un test de **neutralisation** à haut débit basé sur l'utilisation de virus « fluorescentes »



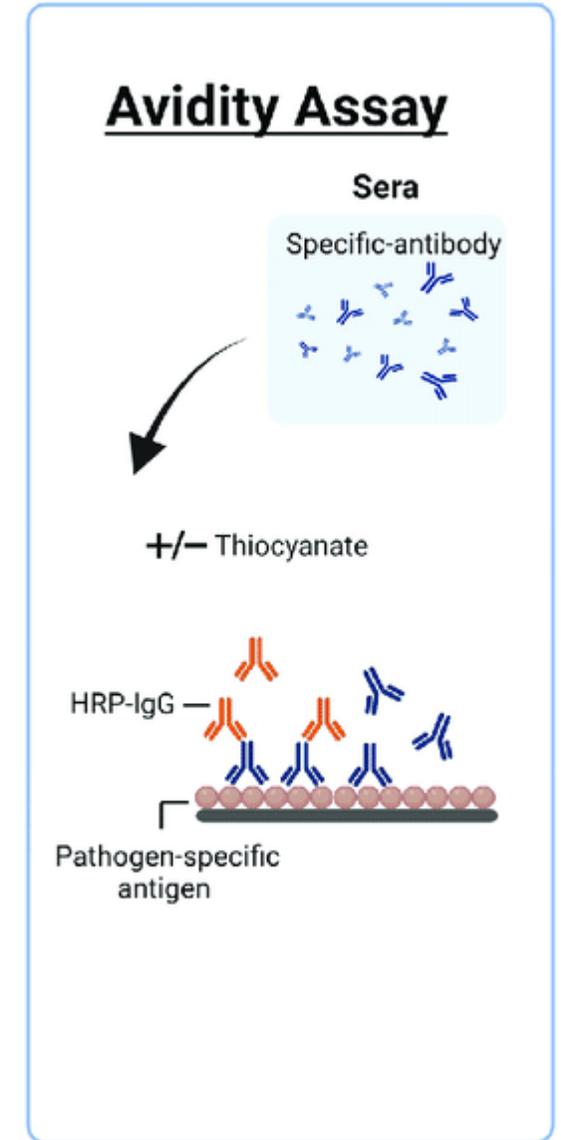
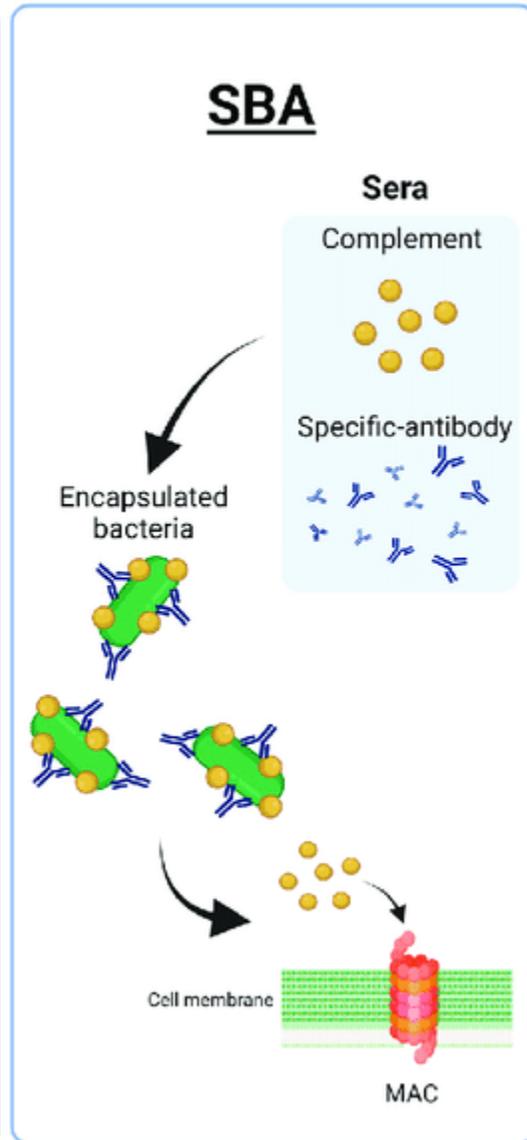
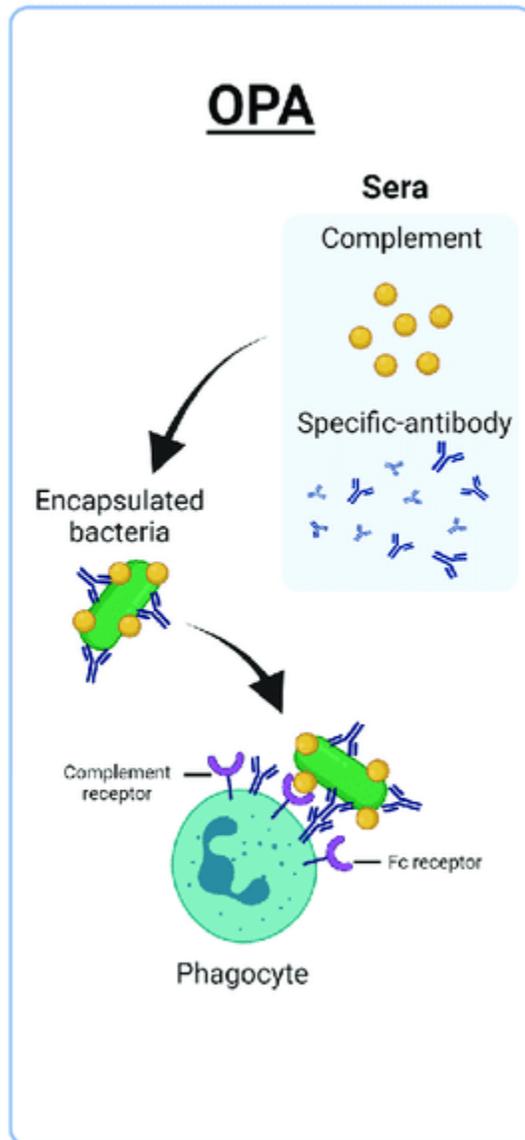
Évaluation de la réponse immunitaire à un vaccin

Différents tests permettent de mesurer la production et fonction d'Ac, la présence et activation des cellules immunitaires, et la durée de la réponse/protection.

1. Dosage, qualité et fonction des Ac

- Test **ELISA** indirect (dosage), indirecte et par compétition (détermination de l'affinité/avidité des Ac).
- Test de **neutralisation** : test d'infection virale ou test d'activité biologique de l'Ag en présence de sérum de la personne vaccinée.
- Test d'**opsonophagocytose** : incubation du **pathogène** avec sérum vaccinal et cellules phagocytaires (neutrophiles, lignées cellulaires ...)
- Test de **cytotoxicité** médié par le **complément** : **pathogène** + sérum vaccinal + complément de lapin.
- Test de **cytotoxicité** médié par des **cellules cytotoxiques** : **pathogène intracellulaire dans cellule hôte** + sérum vaccinal + Ly NK.

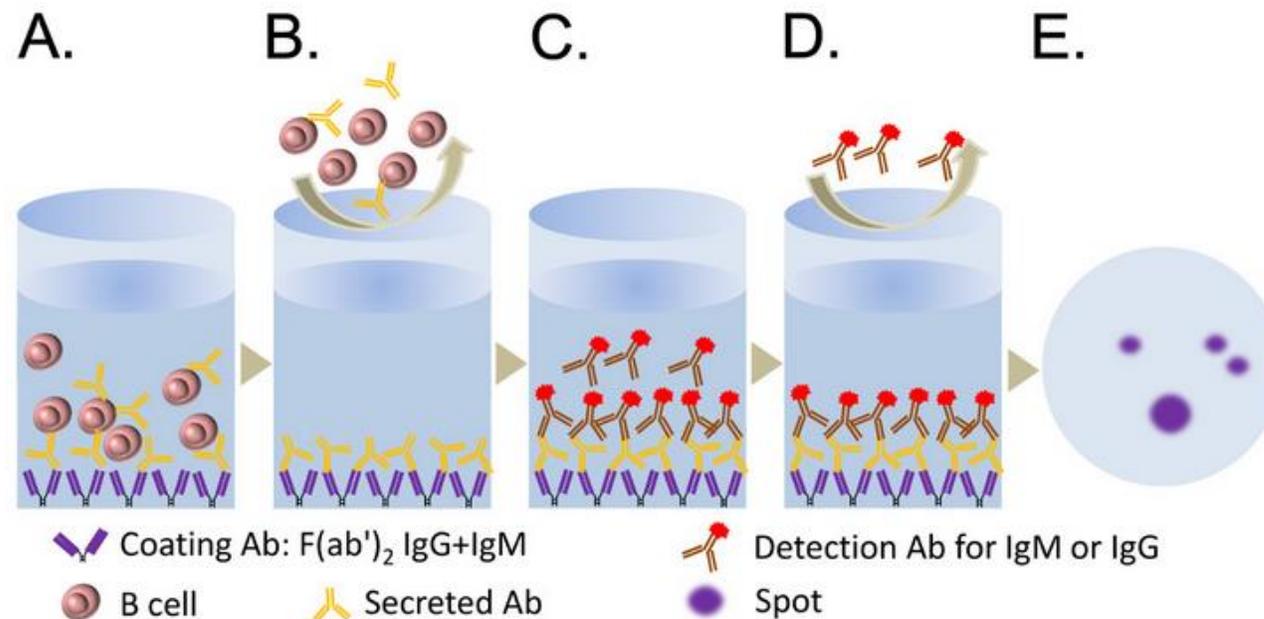
Principe des tests opsonophagocytaires (OPA), du test bactéricide sérique (SBA) et du test de quantification d'avidité des Ac.



Évaluation de la réponse immunitaire à un vaccin

2. Lymphocytes B / réponse B

- Identification de populations cellulaires par cytométrie de flux (plasmablastes, LyB mémoire, ...)
- Test ELISpot pour quantification de cellules productrices d'Ac spécifiques



Évaluation de la réponse immunitaire à un vaccin

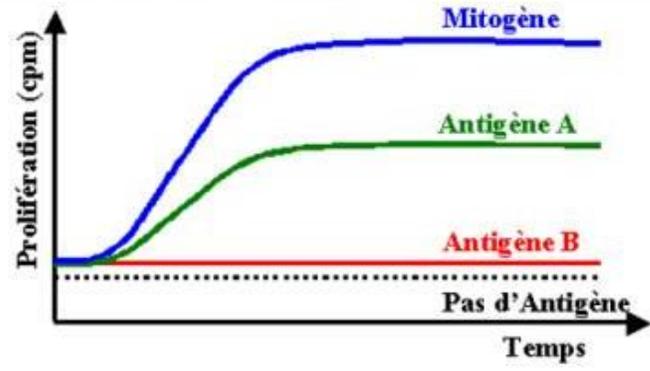
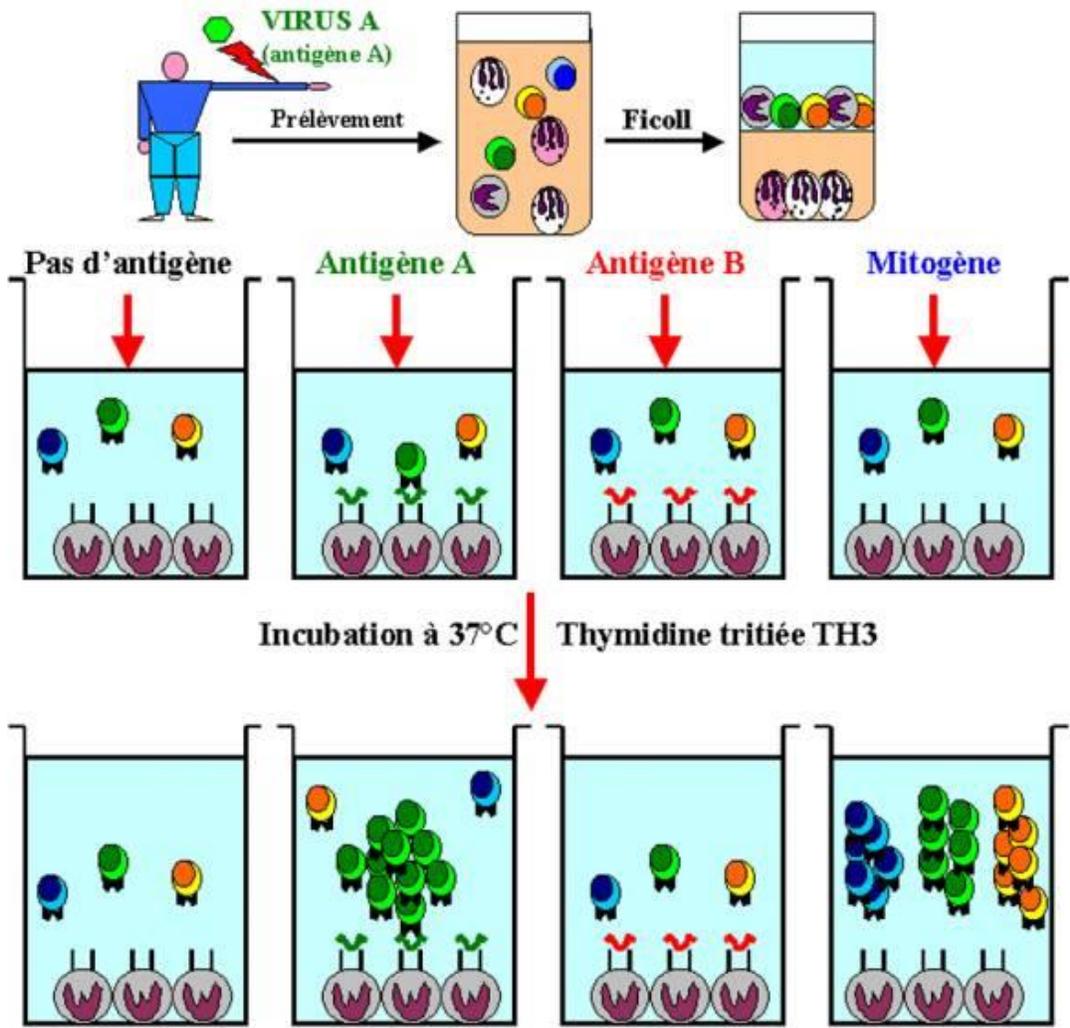
3. Lymphocytes T / réponse T (quantification, identité, fonction) :

- Réaction de prolifération lymphocytaire Ag-spécifique
- Test ELISpot pour la quantification de cellules productrices de cytokines (IFN-gamma pour LyT TH1, ...)

- Identification de populations cellulaires par cytométrie de flux (LyT CD4+ effecteurs Th1, TH2, TH17, LyT CD8+ mémoire)
- quantification de LyT Ag-spécifiques par marquage avec multimères HLA*-Ag spécifique)
B mémoire. (*allèles HLA de la personne étudiée)

- Test de **cytotoxicité** de cellules infectées (réponse LyT CD8+, Ag/HLA spécifique).

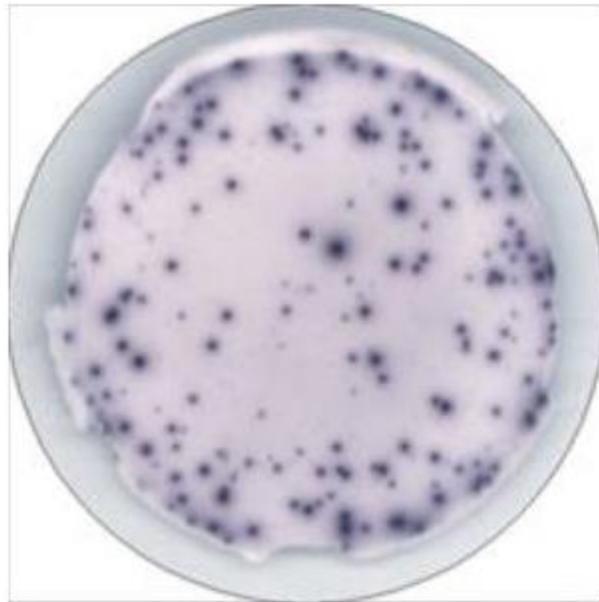
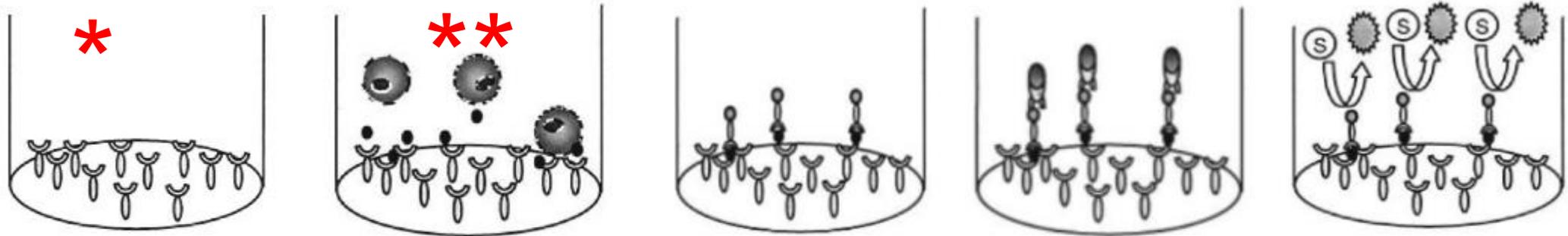
Principe du test de prolifération lymphocytaire T



Mitogènes	
ConA	Lymphocytes T
PHA	
LPS	Lymphocytes B

Principe du test ELISpot pour évaluer la production d'IFN- γ par des lymphocytes T

* Ac de capture anti-IFN- γ ** Cellules = PBMC (LyT + APC), Ag = Antigène vaccinal.



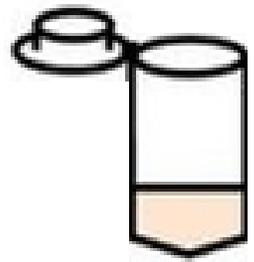
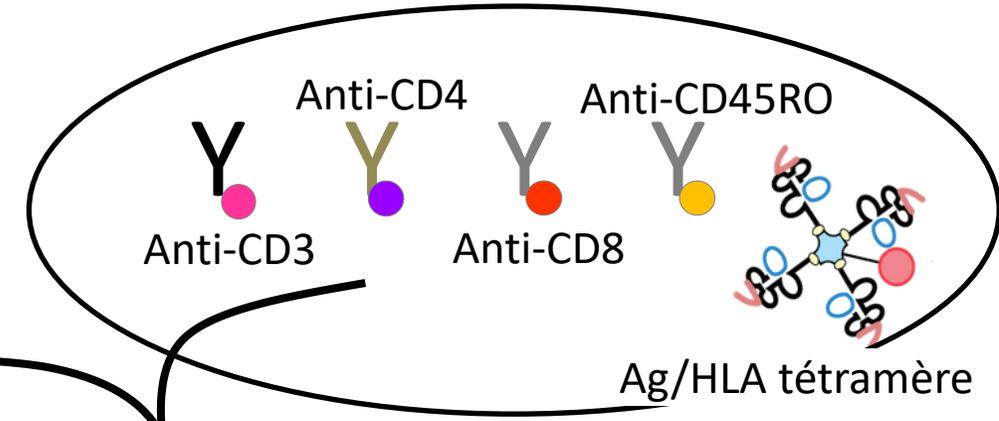
-  Capture antibody
-  Cytokines
-  Cell
-  Biotinylated detection antibody
-  Streptavidin - alkaline phosphatase conjugated
-  Substrate product

Principe de l'immunophénotypage lymphocytaire pour l'identification de sous-populations cellulaires et l'identification de LyT Ag-spécifiques



Densité Ficoll
1,085 g/ml

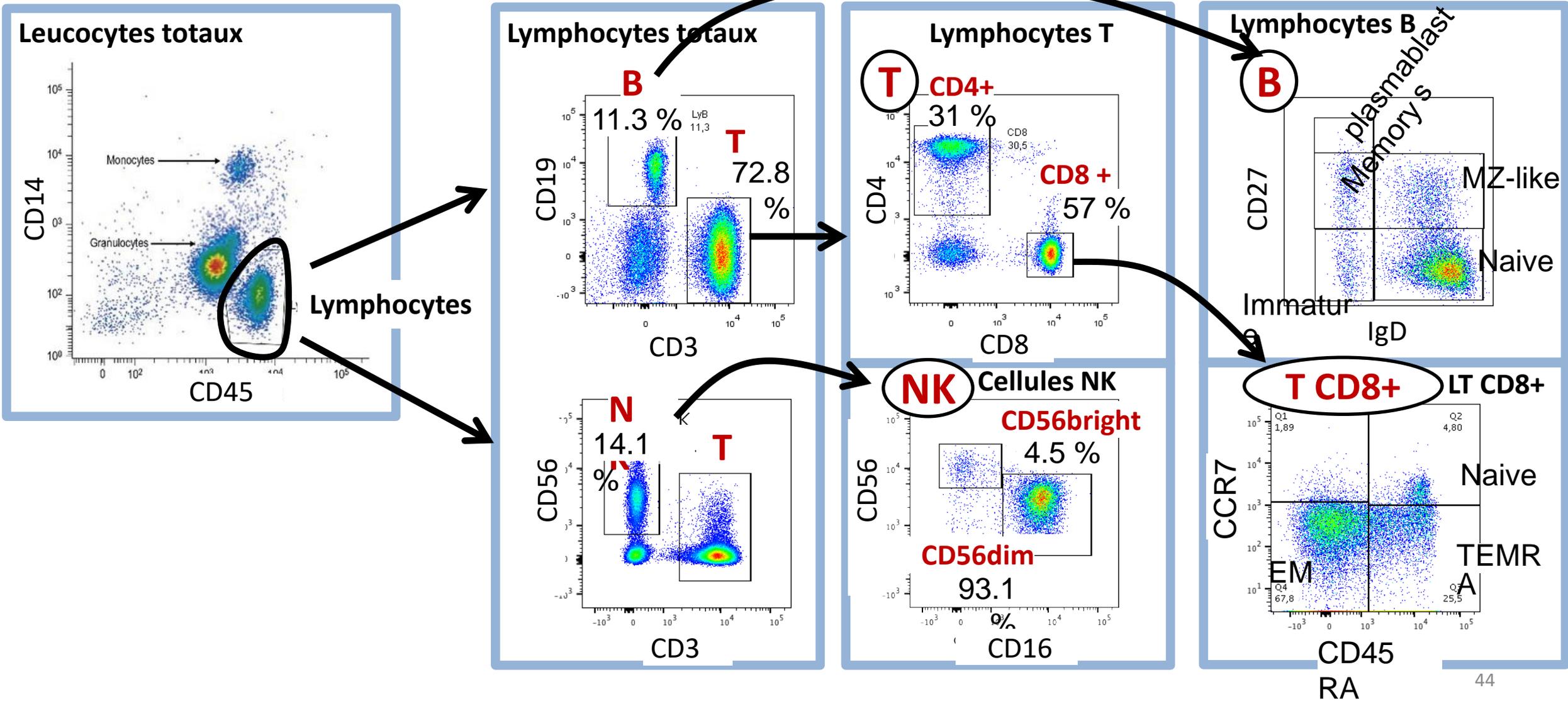
Plasma layer
Peripheral blood PBMC and
basophils
Ficoll-Paque layer
Erythrocytes/granulocytes



Incubation → Lyse GR → Lecture au
30 minutes → cytomètre

= marquage
des cellules

Immunophénotypage lymphocytaire : identification de sous-populations cellulaires



Bilan qualité de la réponse immunitaire à un vaccin

Vaccin atténué « **vivant** »

- Ac ; T auxiliaire ; T cytotoxique

Pathogène entier **inactivé**

- Ac ; T auxiliaire

Composants individuels

- Ac ; quelques T auxiliaires

ARNm modifié, ADN dans de vecteurs viraux

- Ac ; T auxiliaire ; T cytotoxique

→ Les Ac neutralisants sont le principal corrélat de la capacité des vaccins à prévenir l'infection.

Synthèse

- L'objectif des vaccins est de développer une **réponse immunitaire protectrice et durable vis-à-vis d'un pathogène** pour empêcher, en cas d'infection, l'expression de la maladie que ce pathogène cause.
- Trouver une **cible antigénique appropriée** est essentiel pour développer des vaccins efficaces.
- La réponse immunitaire adaptative dépend de l'activation efficace de l'immunité innée.
- Les **adjuvants** et la production d'**Ag conjugués** augmentent l'efficacité de la réponse immunitaire.
- Dans une **réponse immunitaire adaptative primaire**, **environ 20 jours** sont nécessaires pour atteindre un niveau de production d'Ac et de LyT effecteurs/mémoires détectable par nos tests d'évaluation de la réponse immunitaire *in vitro*.
- Les **Ac neutralisants** sont l'indicateur le plus fréquent de la capacité des vaccins à prévenir l'infection (**corrélat de protection**).

Merci pour votre attention