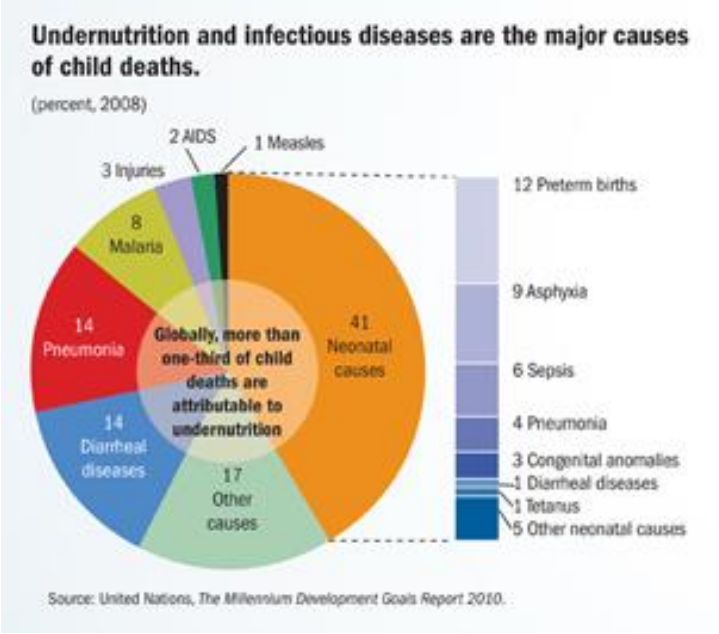
Bases Immunologiques de la Vaccination

Dr Barbara Seitz-Polski
Laboratoire d'Immunologie
CHU de Nice

Mortalité Infantile



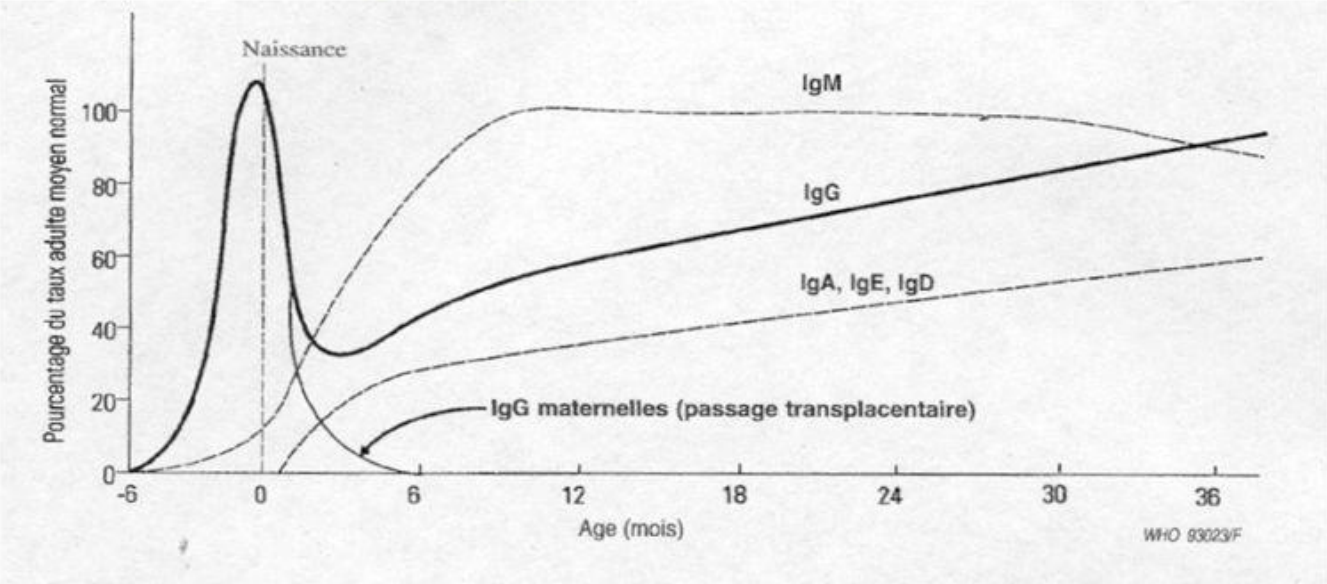
Principales causes de décès chez l'enfant: facteurs de risque et action

Cause de mortalité	Facteurs de risques	Prévention	Traitement
Pneumonie, ou autres infections respiratoires aiguës	Petit poids de naissance Malnutrition Enfants non allaités au sein Promiscuité	Vaccination Allaitement exclusif Alimentation appropriée Meilleure qualité de l'air du logement	Soins adaptés, prodigués par un agent de santé qualifié Antibiotiques Oxygène en cas de maladie grave
Diarrhée de l'enfant	Enfants non allaités au sein Insalubrité de l'eau et des aliments Mauvaise hygiène Malnutrition	Allaitement exclusif Alimentation appropriée Salubrité de l'eau et des aliments Conditions d'hygiène et d'assainissement satisfaisantes Vaccination	Sels de réhydratation orale (SRO) à osmolarité réduite Suppléments de zinc

Selon rapport OMS 2015

Système immunitaire du nouveau-né

Etat du système immunitaire pré et post-natal



- Ac endogènes sont absentes à la naissance
- IgG maternelles passent la barrière placentaire au 3eme trimestre et protège le nourrisson au cours de ses 6 1ers mois de vie sont dirigés contre les Ag rencontrés par la mère
- Allaitement renforce cette protection

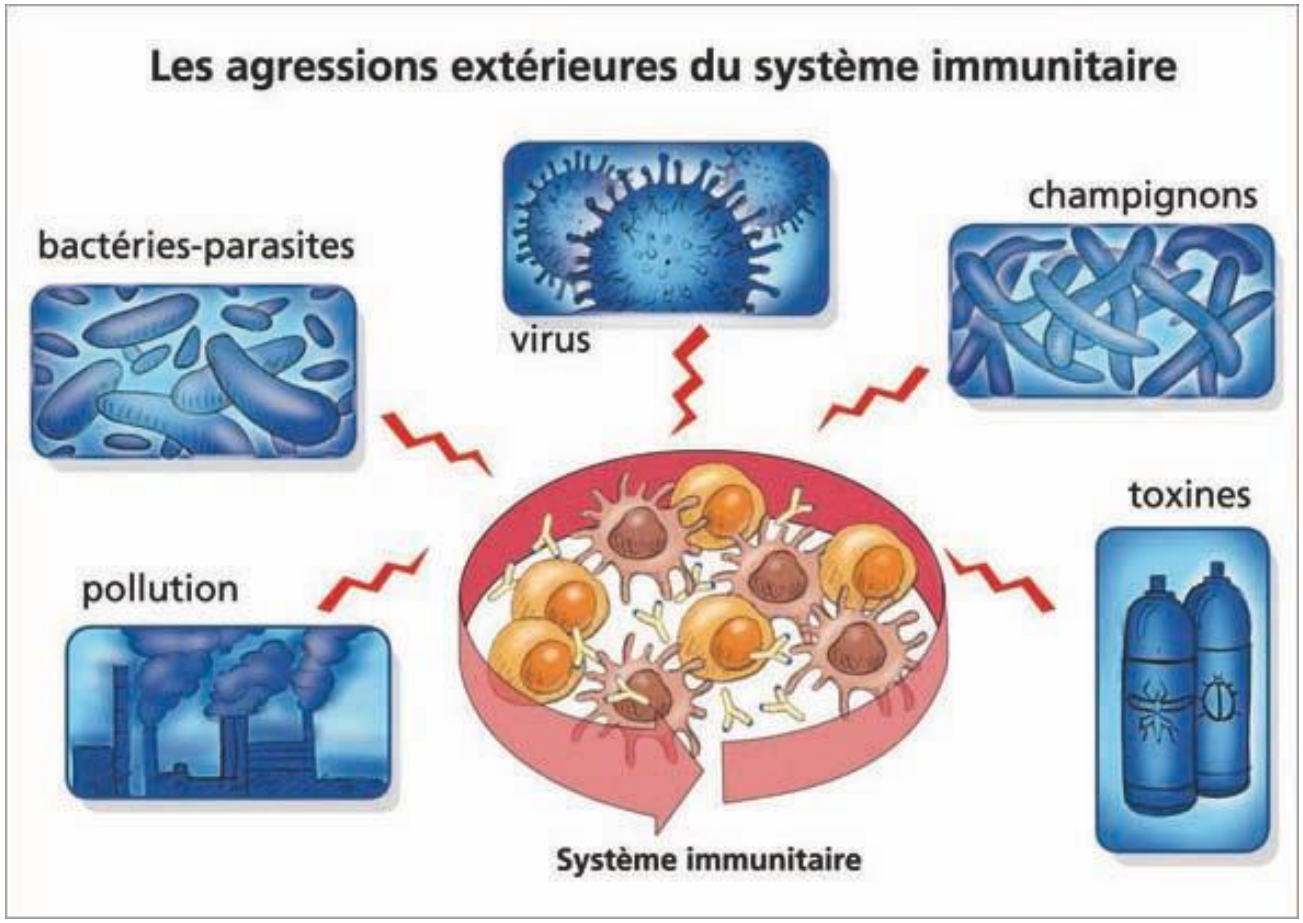
Balance Bénéfice/Risque

- Efficacité (Nb de cas annuels)

	Avant	Après
Variole (monde)	10 millions	0 (depuis 1977)
Poliomyélite (USA)	40 000	5
Diphtérie	45 000	0
Tétanos (monde)	50 millions	250 000
Coqueluche	50 millions	100 000

- Risques
  - 1 individu infecté par la rougeole
    - 1/20 Pneumonie
    - 1/2000 Encéphalite
    - 1/3000 Mort
  - 1 individu vacciné ROR
    - 1/100 000 encéphalite

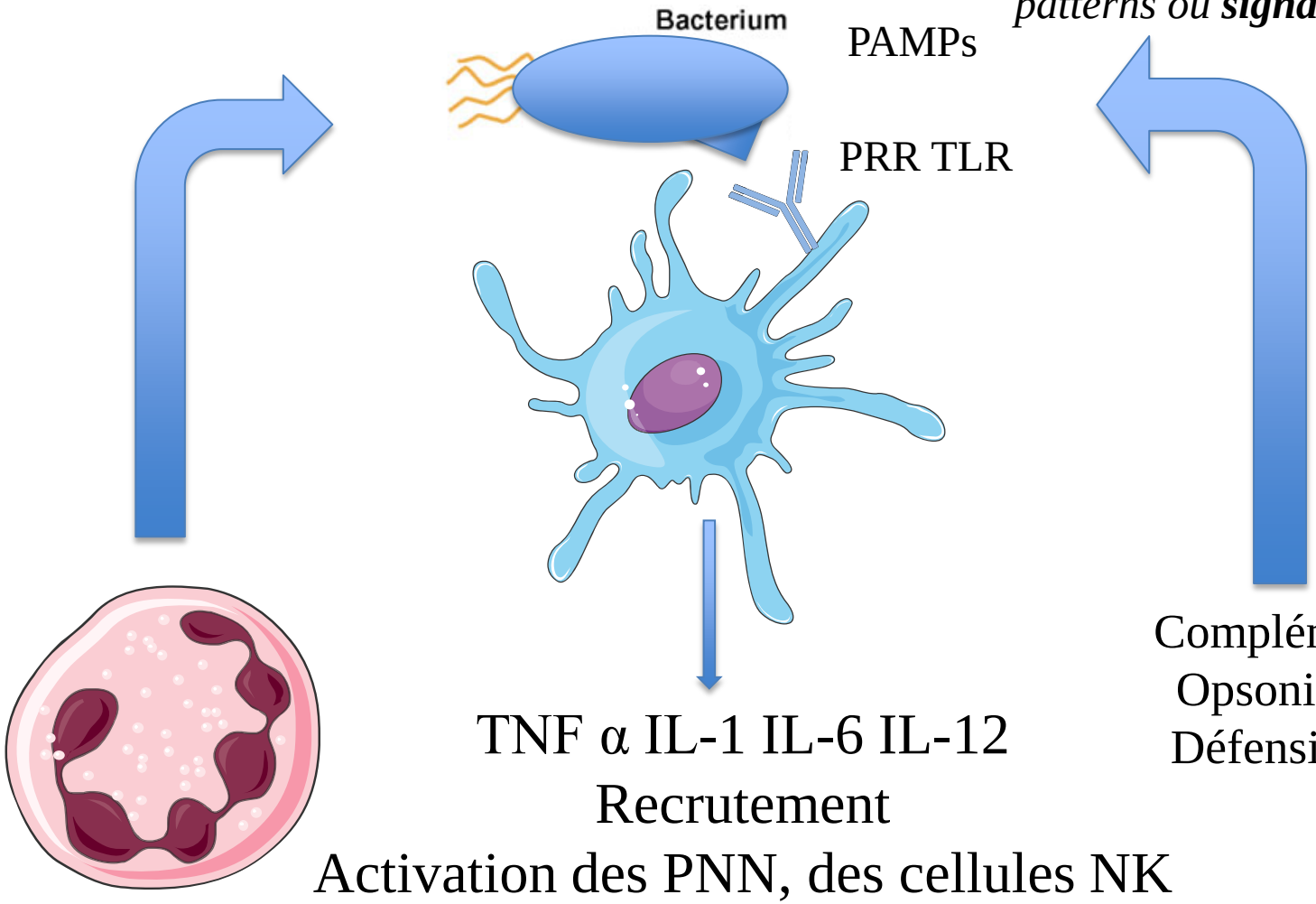
Le Système Immunitaire



Système biologique constitué d'un ensemble coordonné d'éléments de **reconnaissance et de défense** qui discrimine **le soi du non-soi**.
Il est hérité à la naissance, mais il devient autonome, adaptatif et doué d'une grande plasticité, il évolue en fonction des contacts qu'il a avec virus et bactéries ou autres substances environnementales extérieures.

Réponse Immunitaire Innée à un pathogène

Pathogen-associated molecular patterns ou ***signaux de danger***



Complément
Opsonines
Défensines

TNF α IL-1 IL-6 IL-12
Recrutement
Activation des PNN, des cellules NK

Quelques heures

Activation des cellules CD4 auxiliaires Th1 ou Th2 dépend de la CPA et de la formulation de l'Ag

Germes intra-cellulaires:
Mycobactéries,
Virus
PLS
CPG
Présentation de l'Ag

Toll like receptor

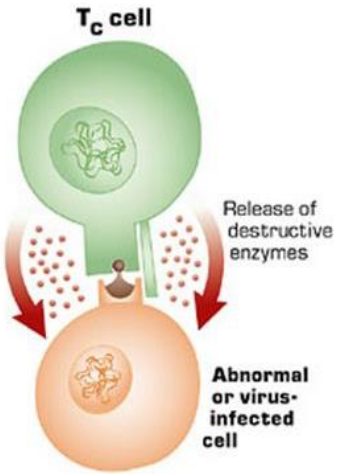
Germes extra-cellulaires
Alun
LPS
Présentation de l'Ag

Th1

Th2

IL12

IL10

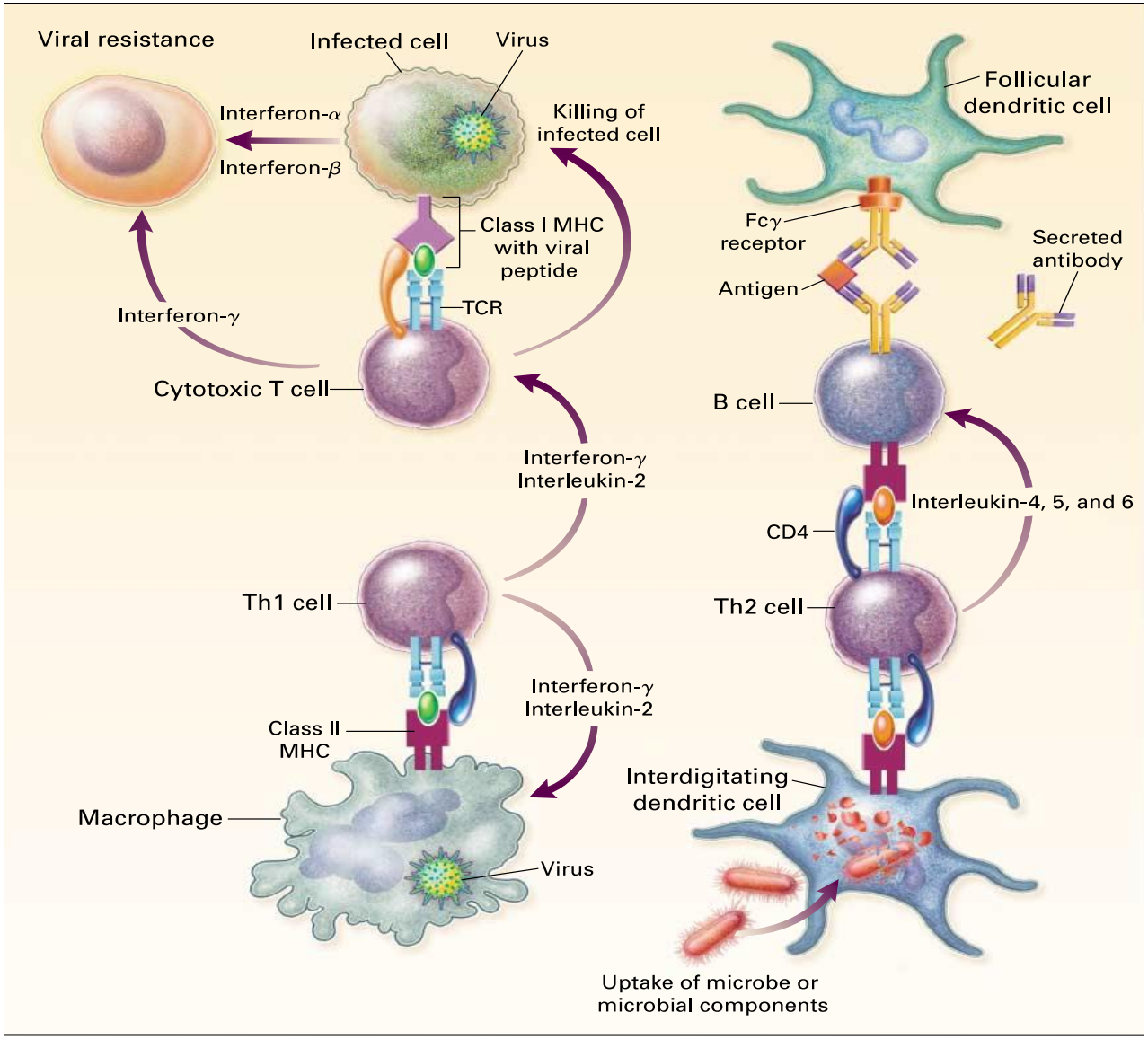


IFN-γ
LT8 CTL

IL-4
LB

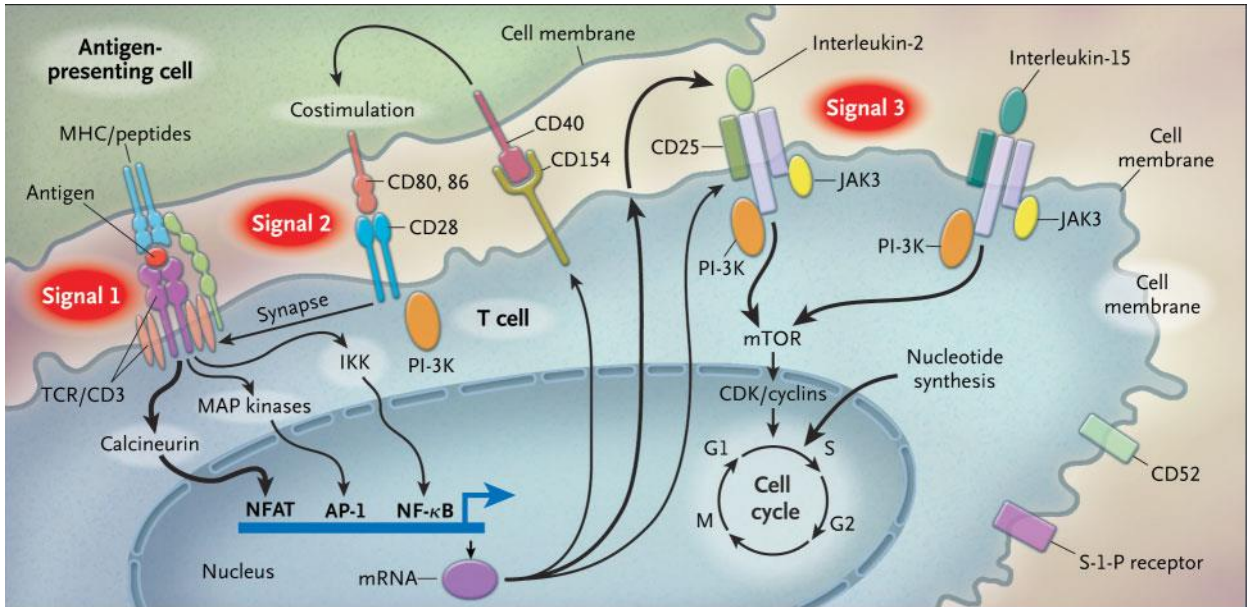
LT4 ou LT auxiliaire

Réponse Immunitaire Adaptative Th1/Th2

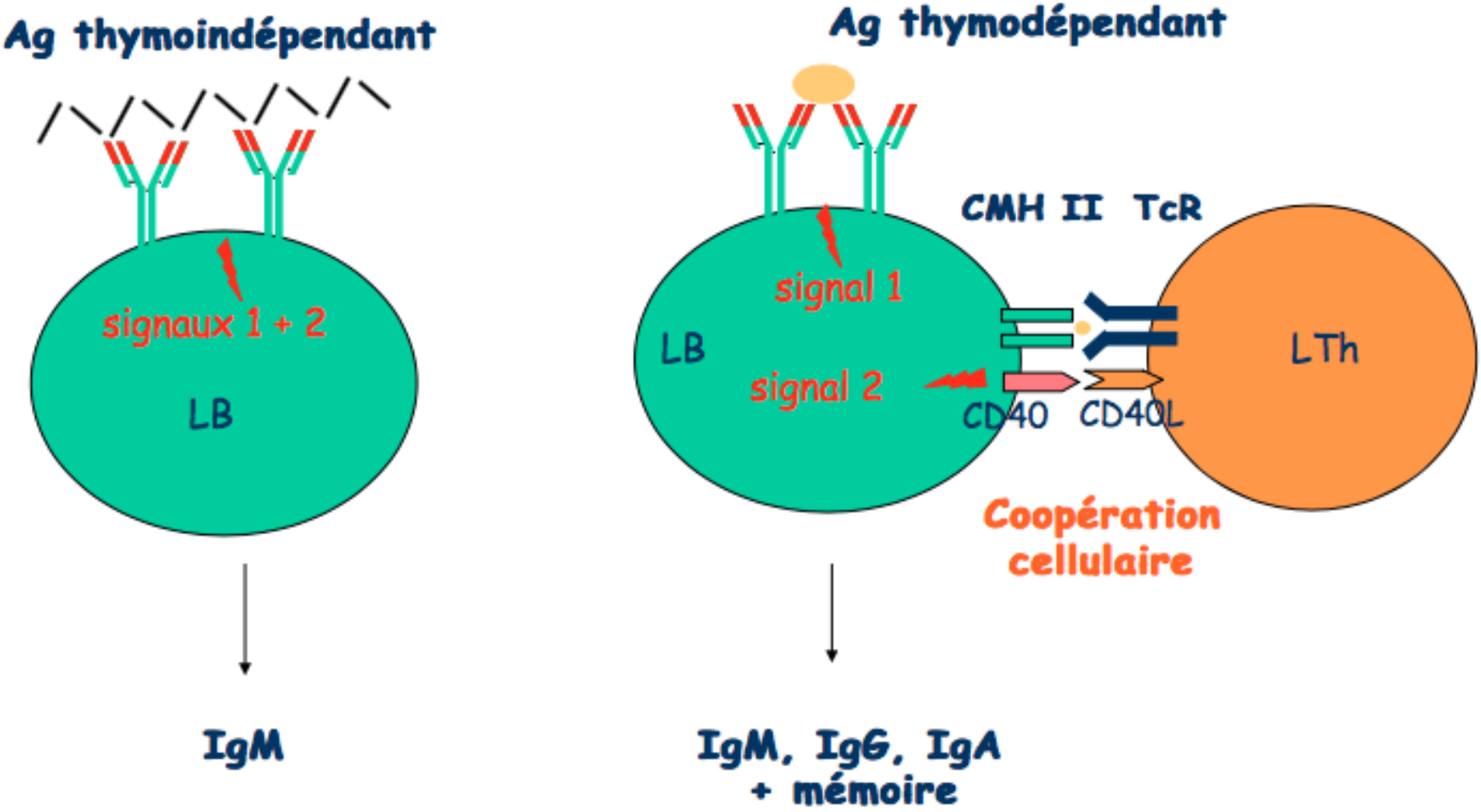


Quelques jours

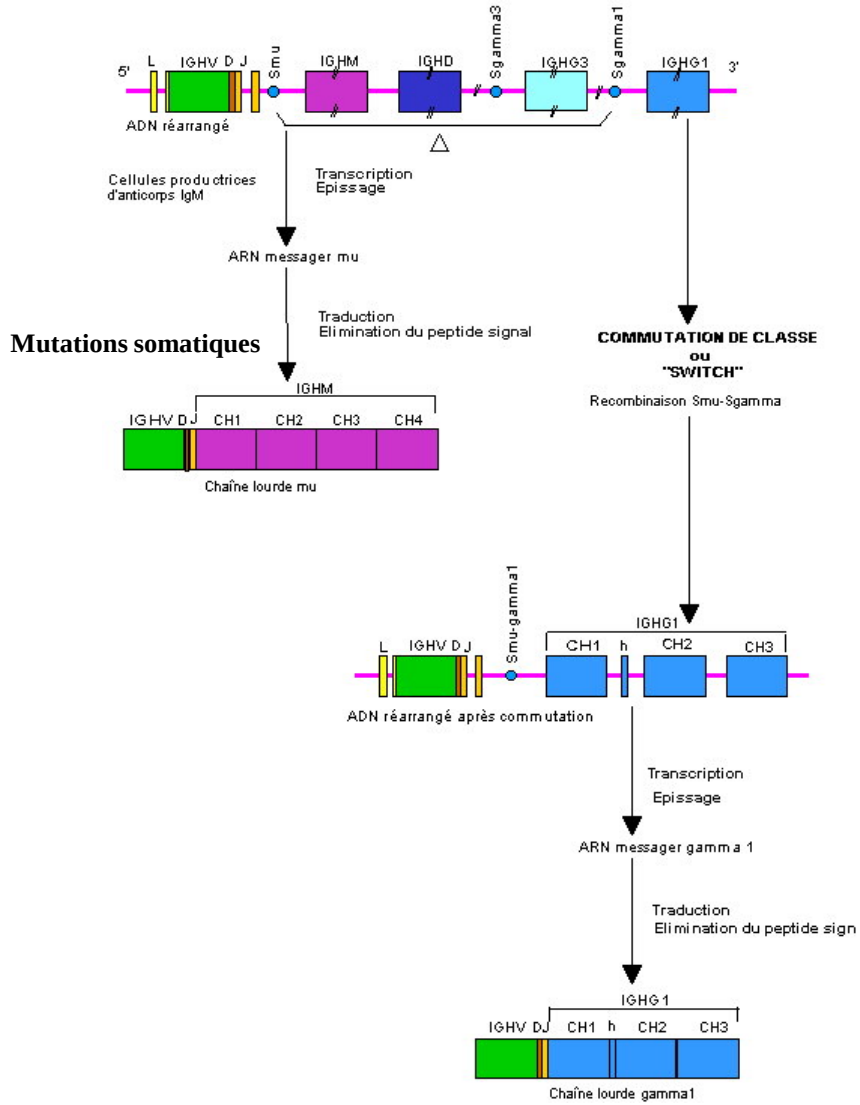
Activation lymphocytaire T: les 3 signaux



Activation du Lymphocyte B

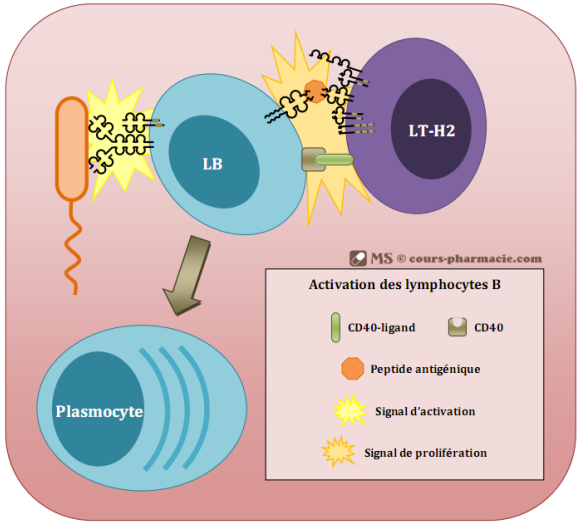


Maturation des anticorps et Commutation des Ig : IgM⟶IgG



Nécessite un 2ème signal T-dépendant

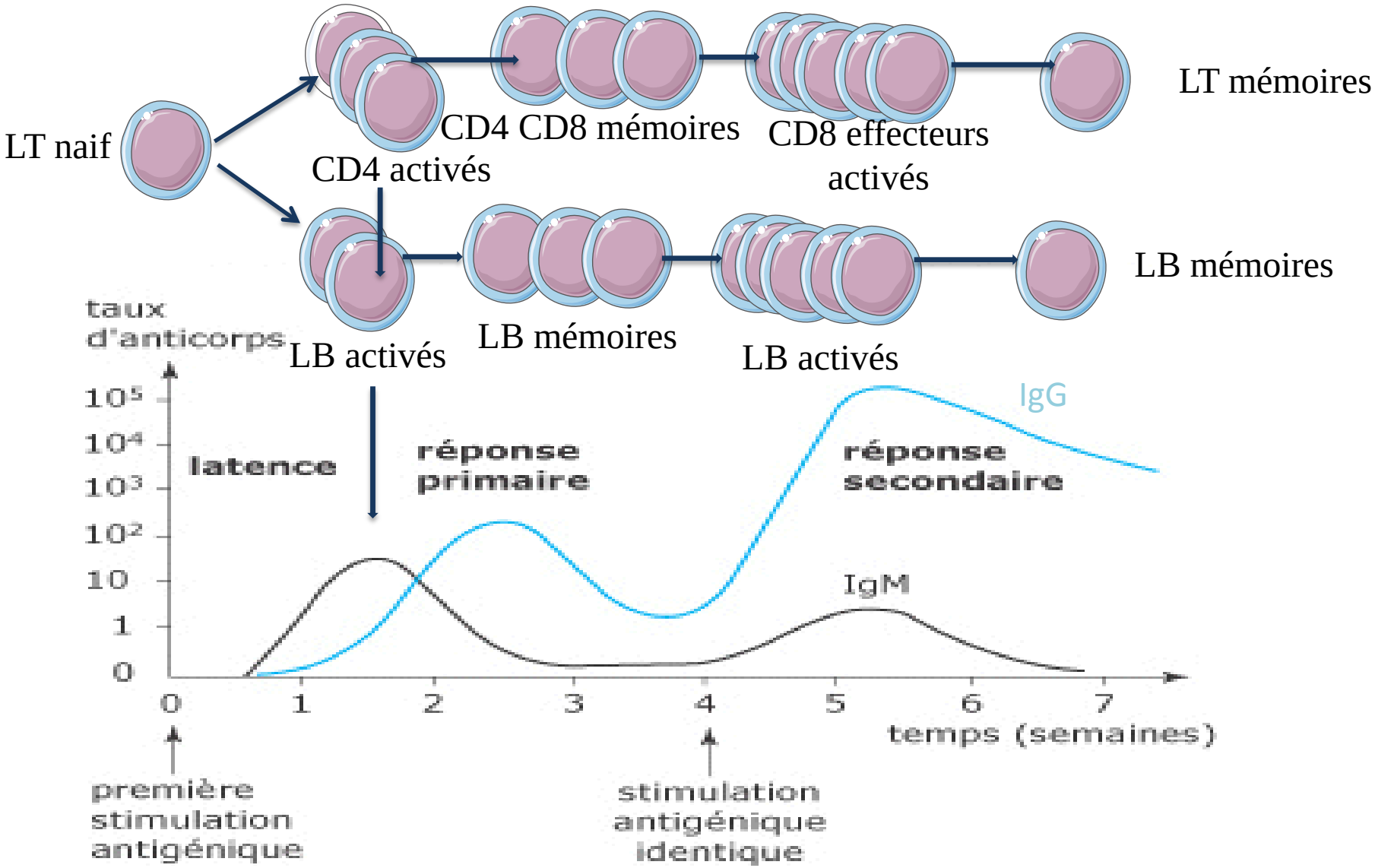
CD40-CD40l



Switch des régions constantes
Maintien de la spécificité antigénique des régions variables
B mémoires

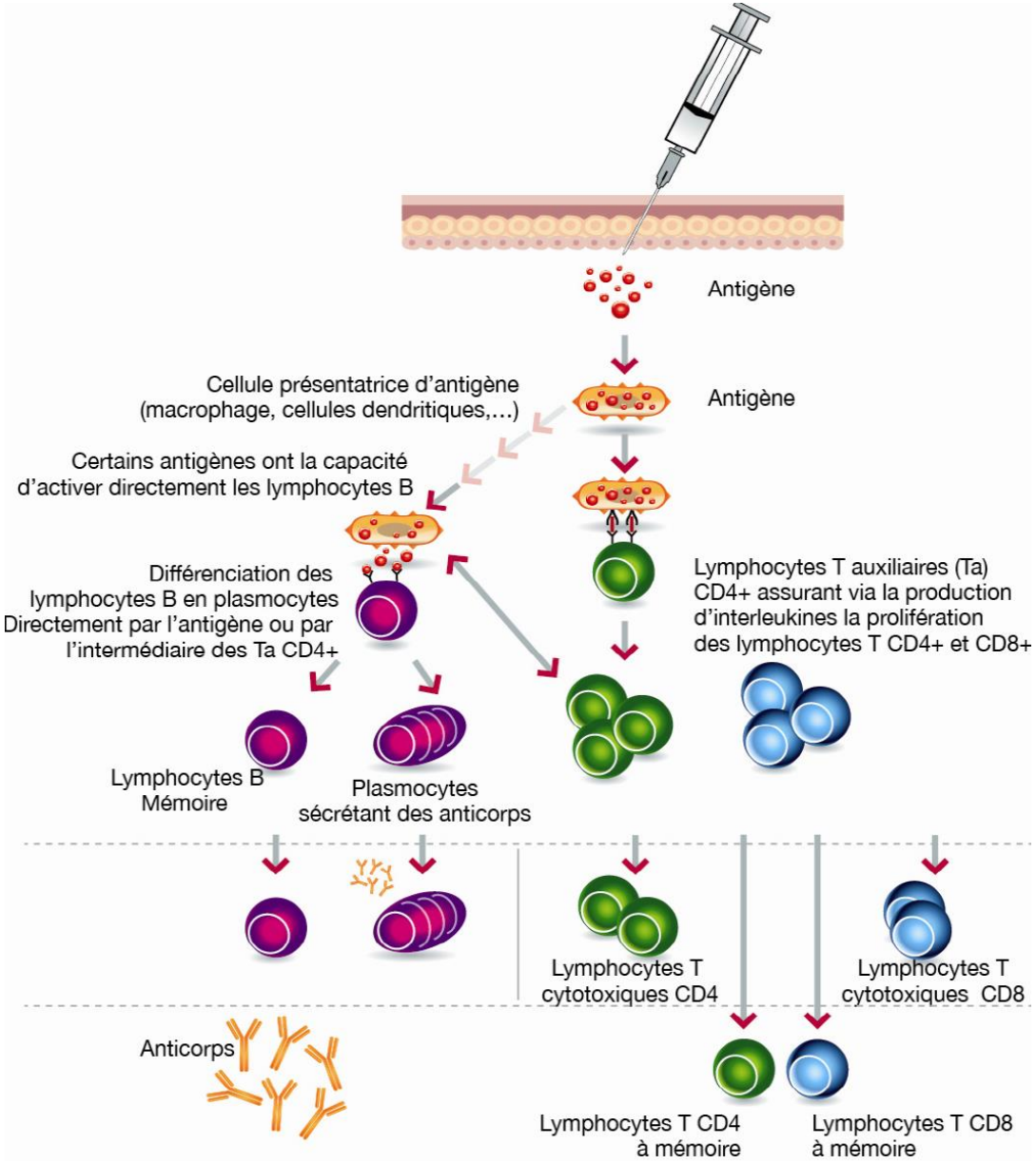
Certains Ag sont T indépendants réponse IgM sans mémoire (Polysaccharides microbiens, acides nucléiques…….)

Réponse IIaire ou Mémoire



Vaccination

Principe de la vaccination



Réponse vaccinale

- Antigène
  - Nature: vivant atténué 1 dose suffit / inactivé ou sous-unitaire Rappels
  - Dose: détermine l'amplitude de la réponse initiale et la taille du pool de cellules mémoires
- Activation de l'immunité innée et l'orientation de la réponse (Th1 ou Th2) induite par l'adjuvant
- Génétique de l'hôte: Bon et mauvais répondeur répertoire en cellules B et T
- Voie d'administration

Antigènes

- Vaccins utilisant des micro-organismes vivants atténués
- Vaccins utilisant des micro-organismes tués ou inactivés
- Vaccins utilisant des macromolécules purifiée
- Vaccins conjugués
- Vaccins utilisant l'ADN
- Vaccins utilsant des vecteurs recombinants

Rôle des Adjuvants

Mimer les signaux de danger de l'immunité innée PRR (Pattern Recognition Receptors) pour **amplifier et orienter** la réponse immunitaire

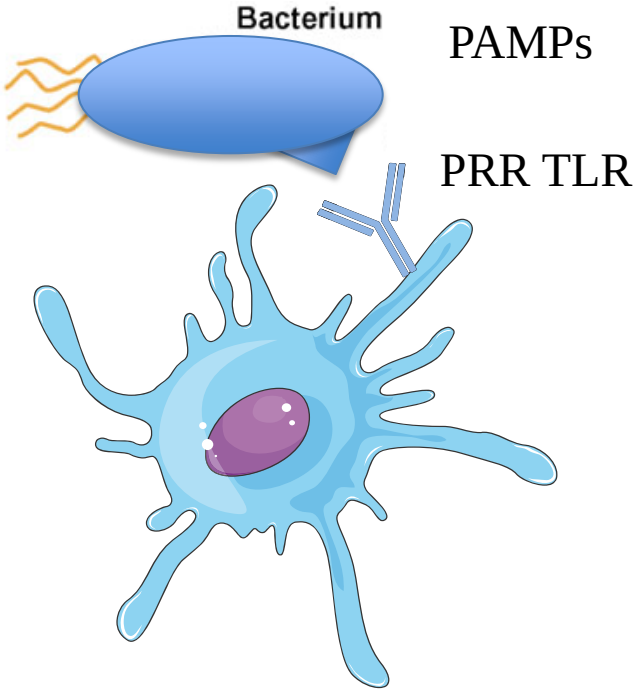
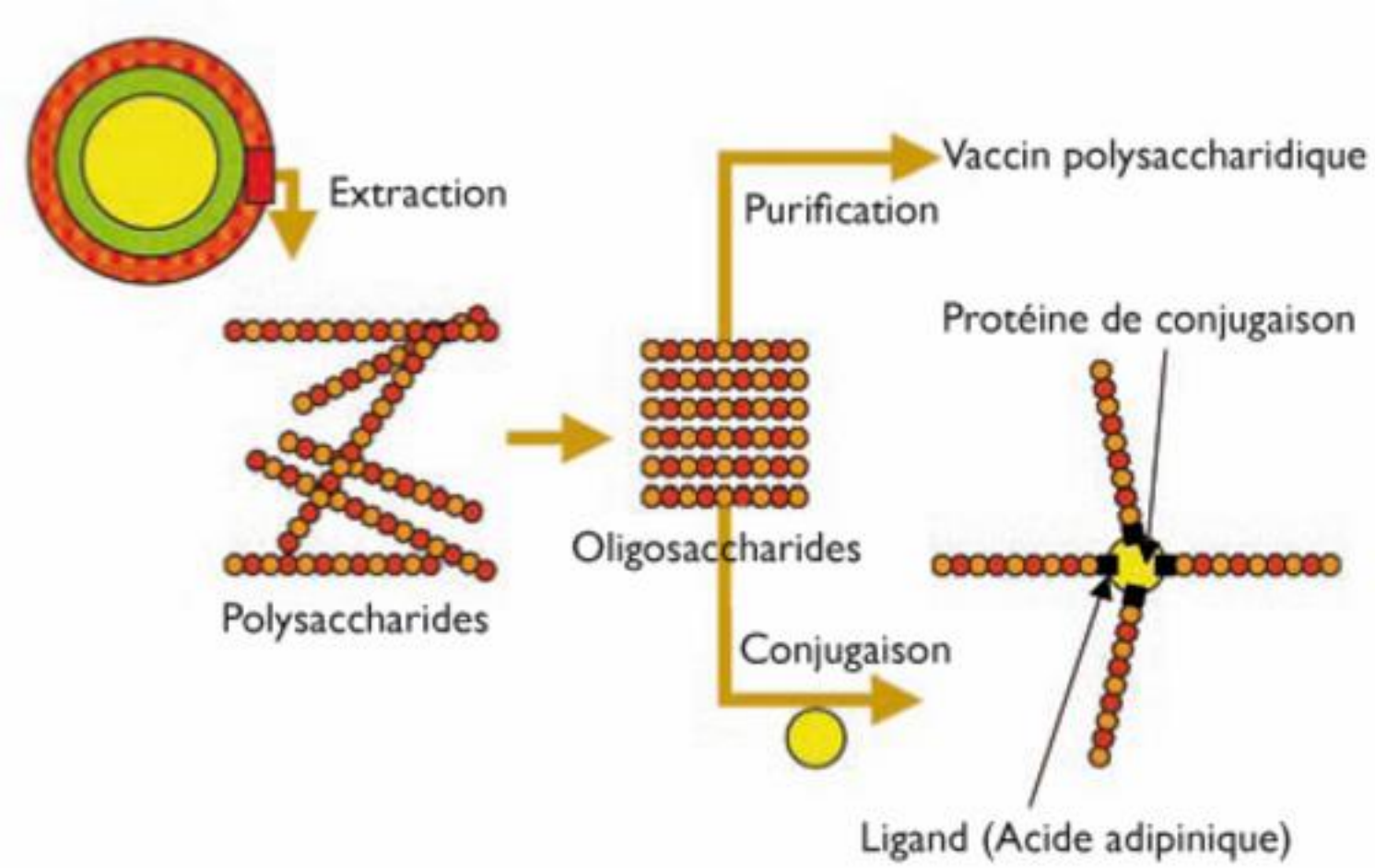


Tableau 1. Principaux adjuvants utilisés

Adjuvant	Mécanisme	Réponses des lymphocytes T CD8+
P40	TLR2	Faible
MPL + QS21	TLR4	Faible
Montanide	Dépôt	Moyen
Montanide + CPG	Dépôt + TLR9	Fort

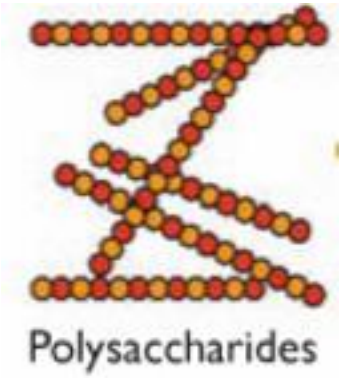
Vaccin conjugué

Principe vaccins conjugués

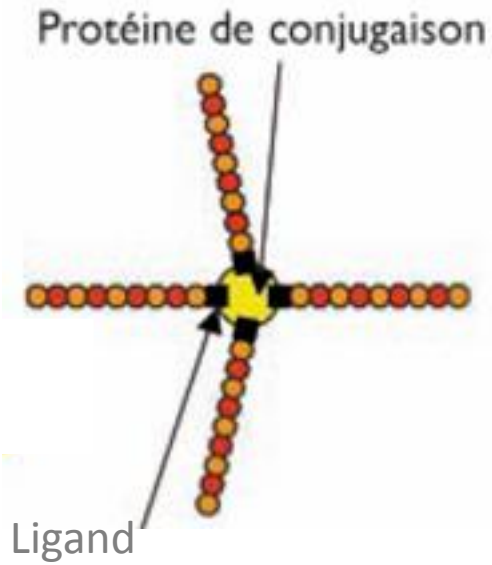


Absence de réponse immunitaire T-indépendantes contre les lipopolysaccharides composent la paroi des BGN avant 2 ans (sensibilité des enfant Pneumocoque, Méningocoque, Haemophilus..)
Vaccination +++

Bénéfices vaccins conjugués



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



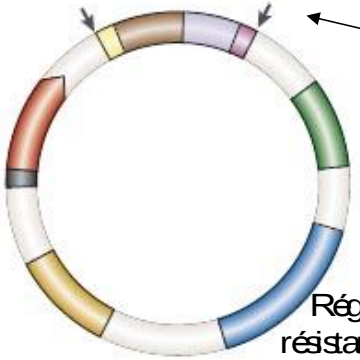
- Activation des LB + CD4 Th2
- Commutation isotypique IgM/IgG
- Plasmocytes IgG
- LB mémoires
- Efficace avant 2 ans

Classification des vaccins les plus courants

Type de vaccin	Maladies	Avantages	Inconvéniants
Vivants atténues	ROR, Polio, Tuberculose, Varicelle	Forte réponse de longue durée Stockage basse t°	Risque de muter vers une forme virulente
Inactivés ou tués	Choléra, Grippe, Hépatite A	Moins d'effets 2aire Stable	Plus faible réponse immunitaire Rappels + Adjuvants
Toxoïde	Diphtérie, Tétanos	Neutralise effets de la toxine	
Sous-unitaire	Hépatite B, Pneumo, Coqueluche,	Bonne tolérance	Rappels + Adjuvants
Conjugué	Haemophilus Influenza, Pneumocoque	Mémoire +++	
ADN	Essai ARNSVac20	Réponse cellulaire et humorale	
Vecteur recombinant	Essais Thaï et STEP	Mime une infection naturelle	

Les vaccins ADN

Région excisée pour introduire gène d'intérêt



Gène d'intérêt

Régions consensus nécessaires à la réplication ADN

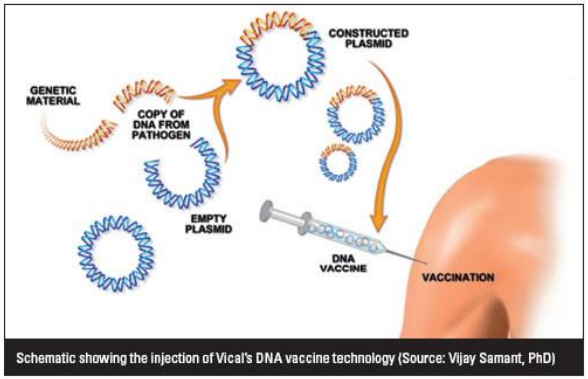
Région codant pour protéines vaccinales

Codons stop

Région codant pour résistance à antibiotiques permettant sélection *in vitro*

On utilise un plasmide (forme circulaire d'ADN) dans lequel on introduit un gêne d'intérêt

Kutzler et al, *Nat Rev Gen*, 2009

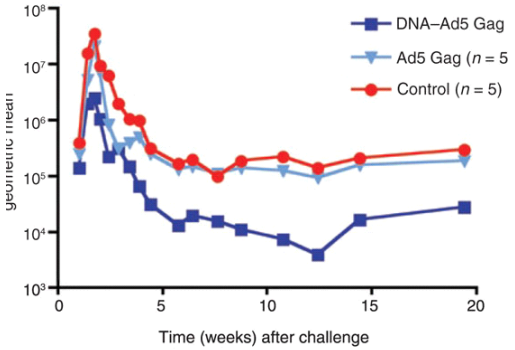


Schematic showing the injection of Vical's DNA vaccine technology (Source: Vijay Samant, PhD)

Stratégie du *Prime Boost*

- Stratégie de vaccination en plusieurs étapes qui permet de présenter le même antigène à l'aide de différents vecteurs

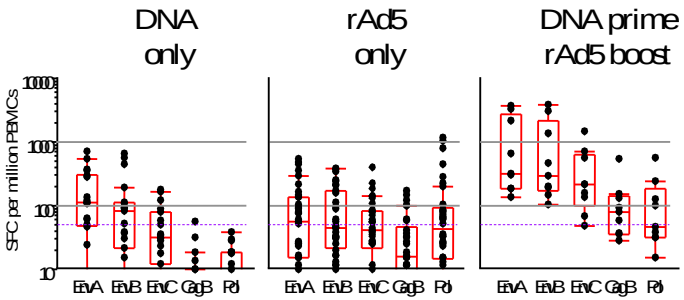
Modèle simien



Watkins DI et al, *Nature Medicine*, 2008

Contrôle de l'infection si association vaccin ADN et Ad5

Homme



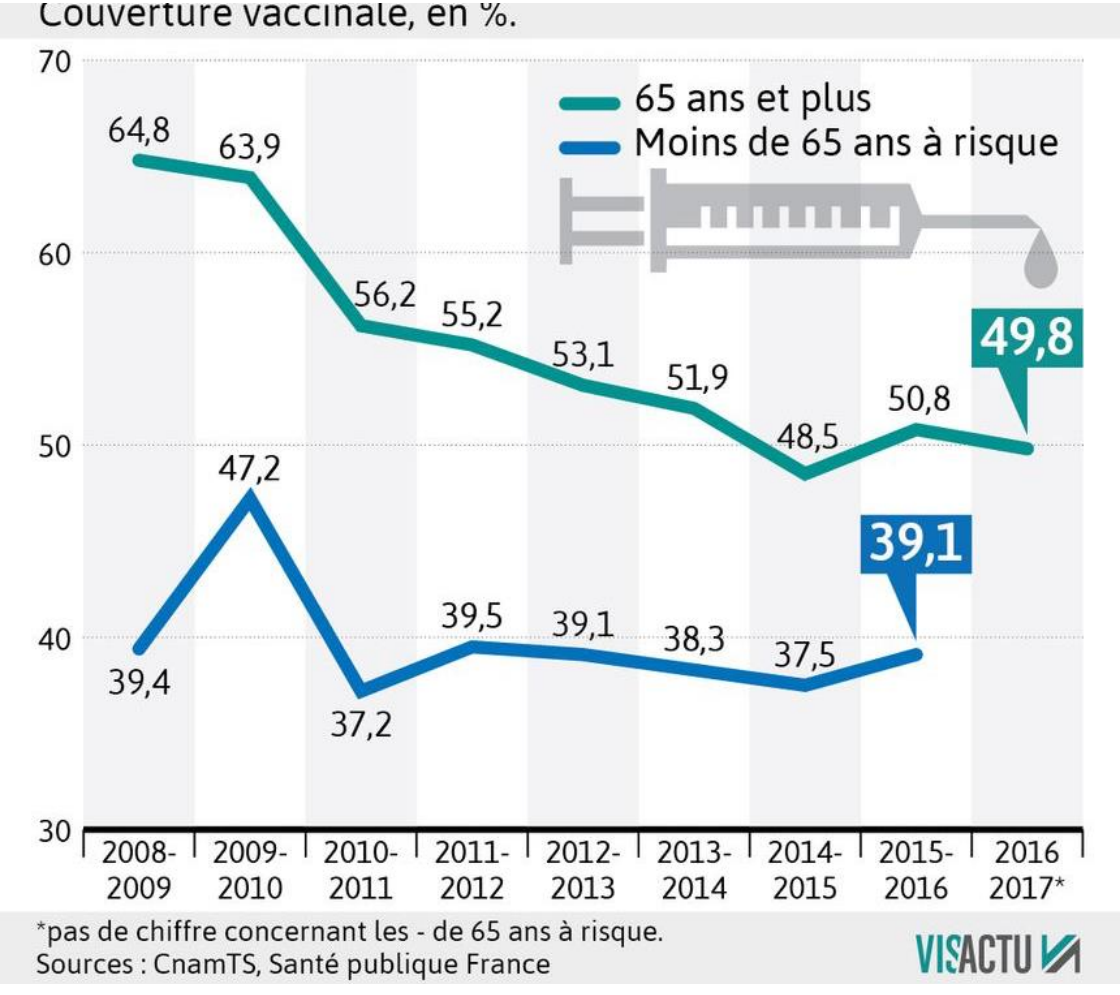
Cox KS, *J Virol*, 2008

Augmentation ampleur de la réponse et de la fonctionnalité (production d'IL2)

Nécessité d'associer deux vaccins « Prime boost »

Vaccination antigrippale

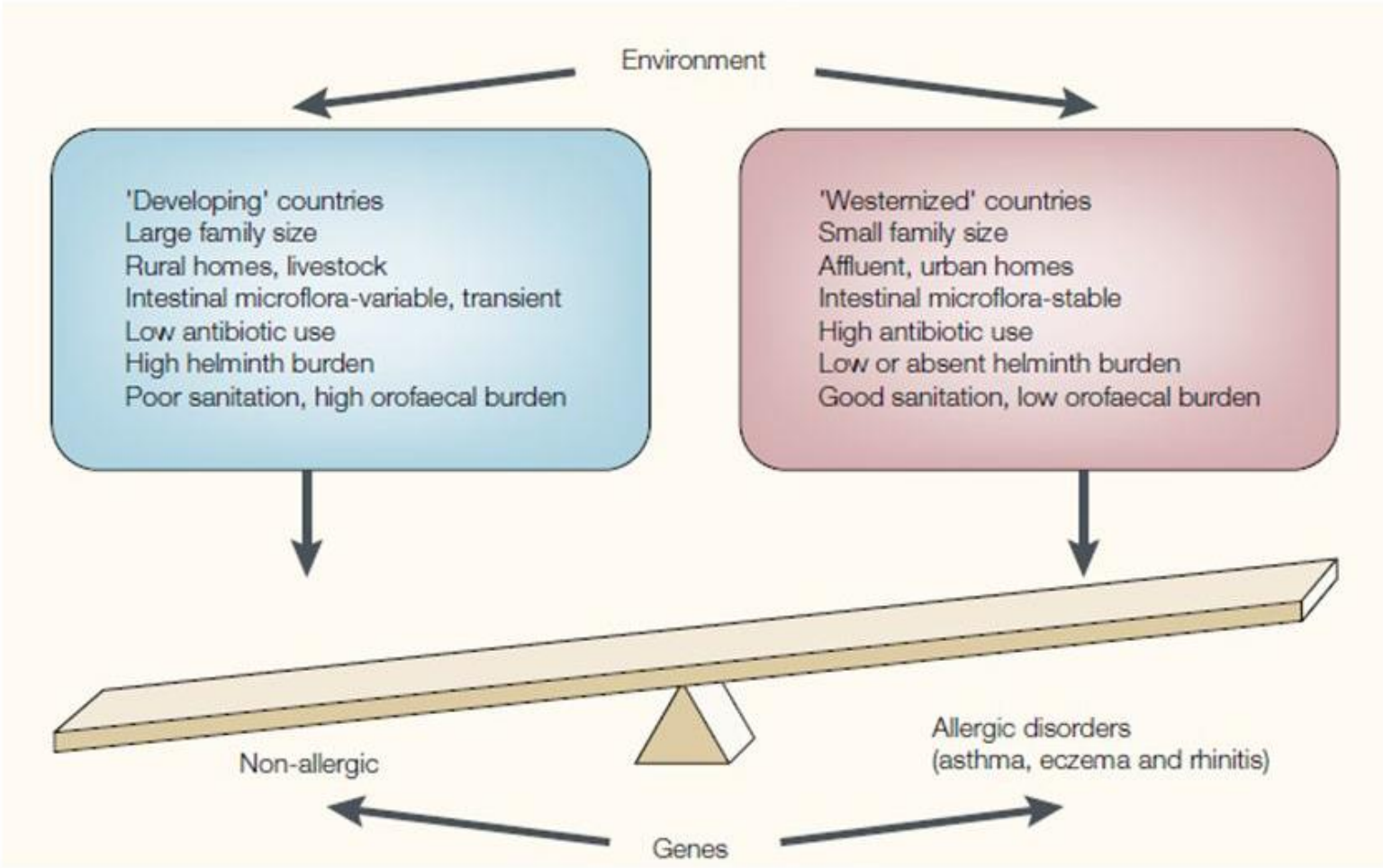
Un acte individuel pour un bénéfice collectif



Théorie de l'hygiène

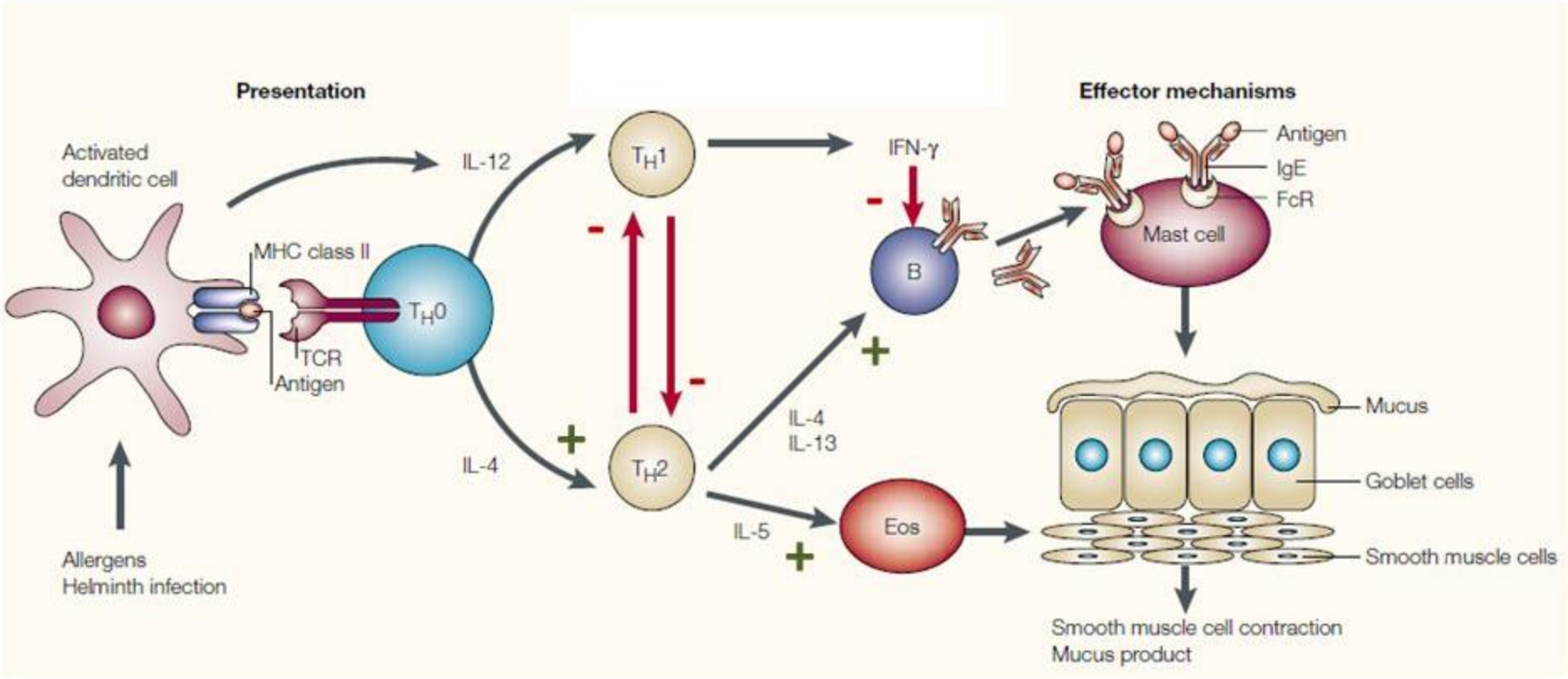
Augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes et allergiques
3ème cause de mortalité chez l'adulte

Un constat : ↘ des infections = ↗ des Allergies



Théorie de l'hygiène

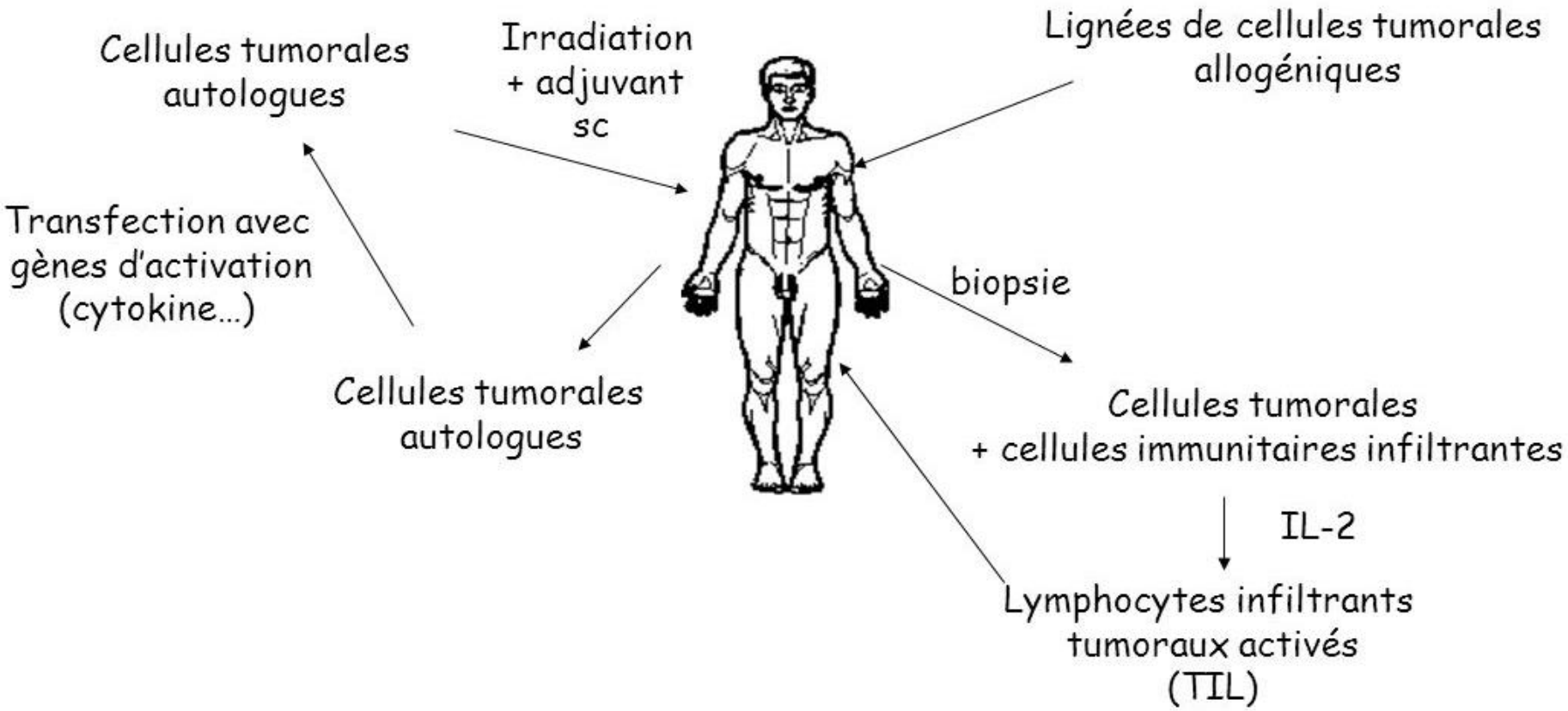
L'hypothèse du déséquilibre de la balance Th1/Th2



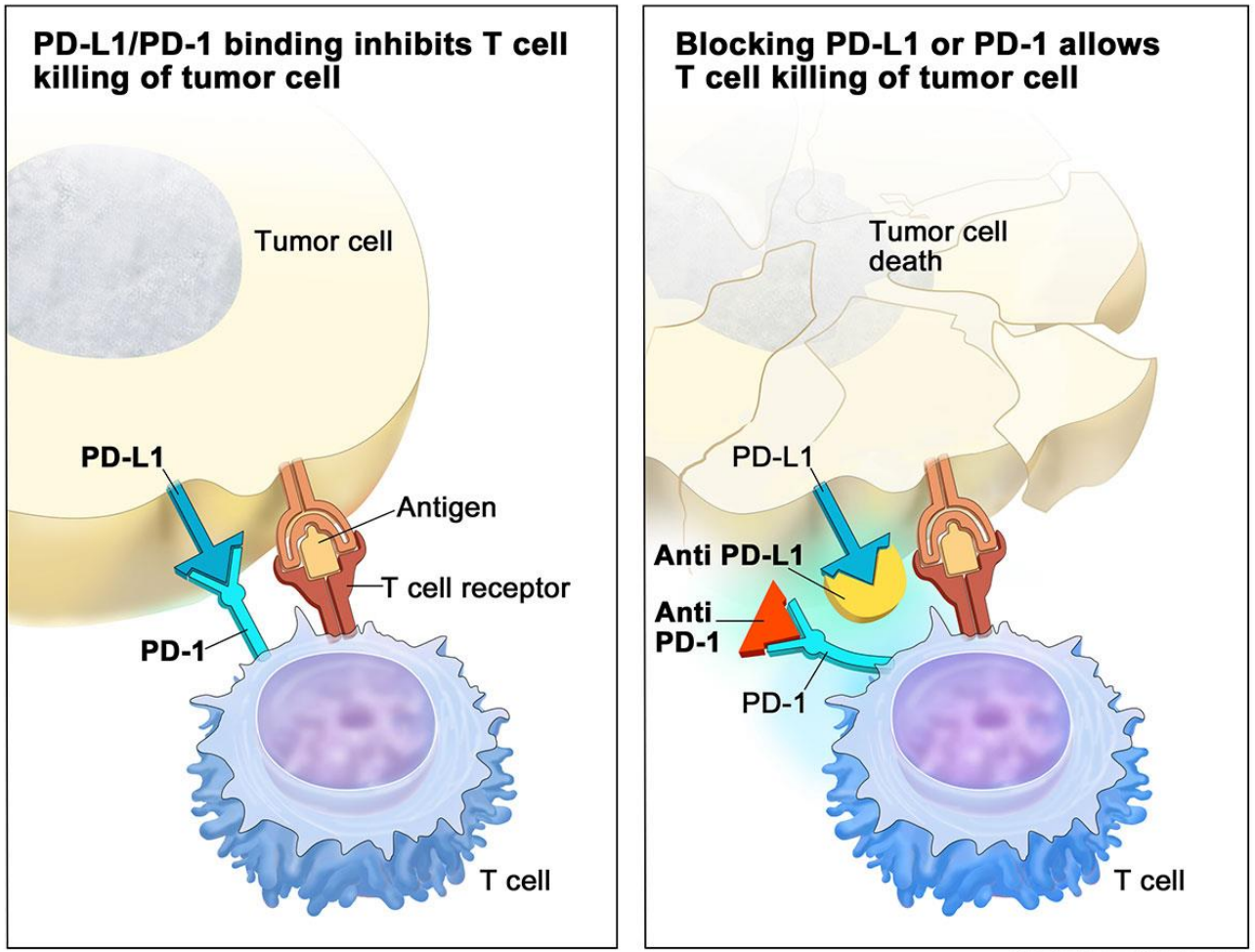
Prévention : Allaitement

Vers une vaccination thérapeutique

Ex Vaccination par cellules tumorales



Rôle du Système Immunitaire dans la lutte anti-cancéreuse



© 2015 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

Merci