ENS DE LYON

immunité & vaccination

Qu'est ce qu'un vaccin ?

Hélène Dutartre

Ecole Normale Supérieure de Lyon

Centre International de Recherche en Infectiologie

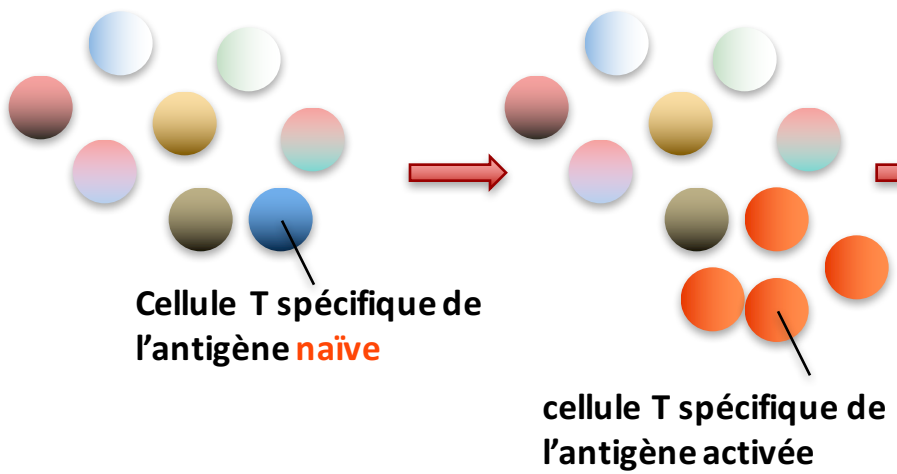
6 Février 2017

ciri

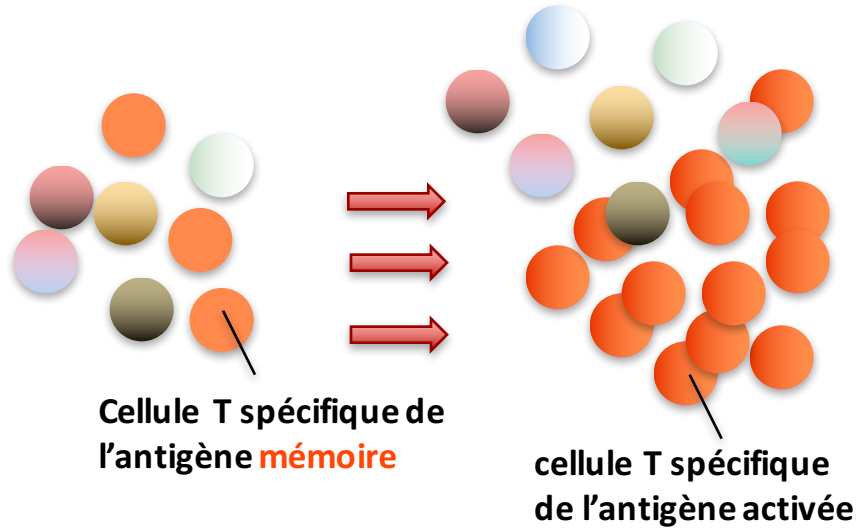
Définition et caractéristique de la réponse mémoire

La réponse secondaire ou mémoire est spécifique de la réponse adaptative, elle est:

- **plus rapide** — **les LT prolifèrent et se différencient plus vite**
- **quantitativement plus importante** — **la fréquence des T spécifiques est plus grande, ils prolifèrent plus (L. naif : $1/10^4$-10^5 à L mémoire :1/100 ou 1/1000)**



Lors de la première rencontre avec l'antigène: réponse primaire

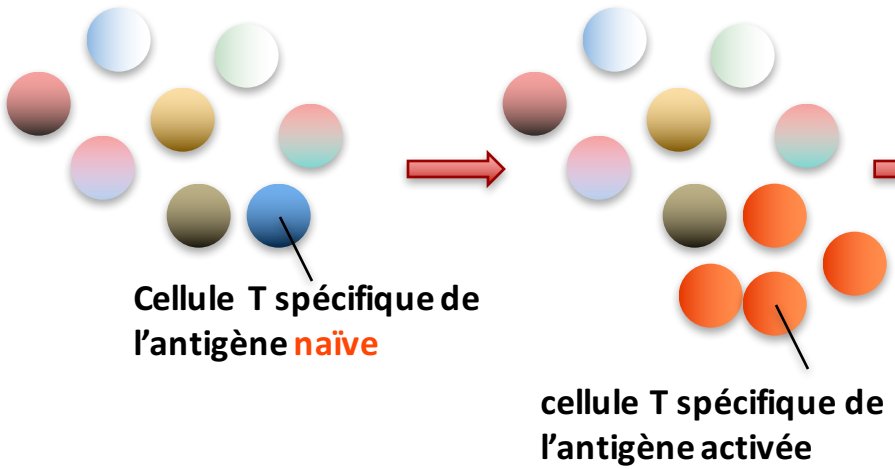


Lors de la deuxième rencontre avec l'antigène réponse secondaire (ou mémoire)

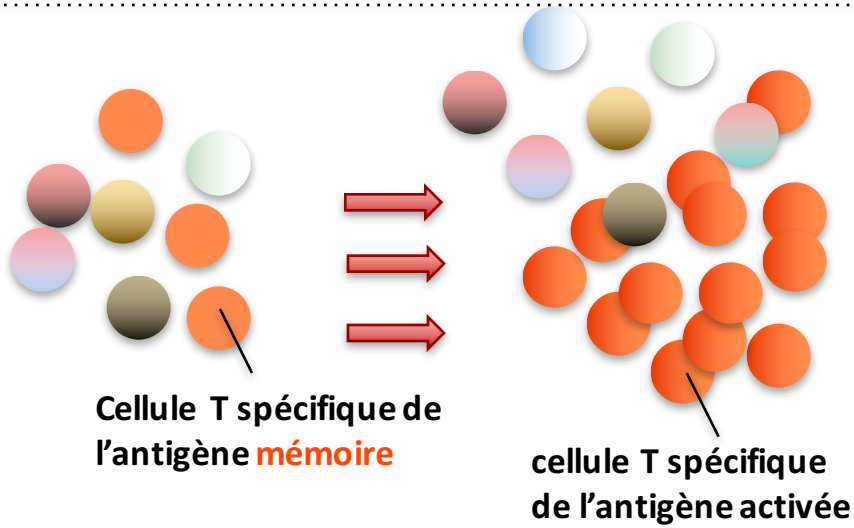
Définition et caractéristique de la réponse mémoire

➢ **plus efficace, plus forte :**

- les lymphocytes mémoires expriment des récepteurs de forte affinité.
- ils possèdent un seuil d'activation bas (moindre exigence de signal co-stimulateur).
- ils ont une sensibilité étendue aux différentes cytokines
- ils possèdent des fonctions effectrices rapidement mobilisables.
- localisation au sein des tissus périphériques (cellules mémoires résidentes).

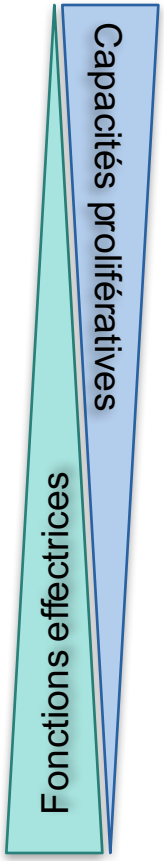


Lors de la première rencontre avec l'antigène: réponse primaire



Lors de la deuxième rencontre avec l'antigène réponse secondaire (ou mémoire)

Définition et caractéristique de la réponse mémoire



	Mémoire B	Mémoire T
Nom de la population	**Cellules B mémoire**	**Cellules T mémoire centrales**
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**	**Cellules T mémoire effectrices**
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

Définition et caractéristique de la vaccination

Établir une réponse mémoire sans déclencher une maladie

→ Peu ou pas de contact avec le pathogène virulent

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

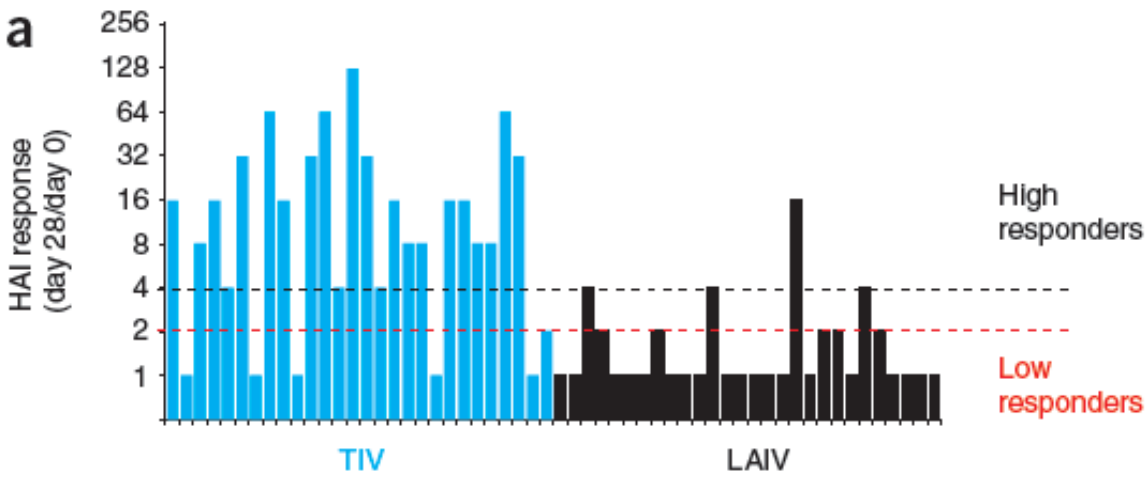
- **pratique**

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

Adapté au pathogène : anticorps neutralisant et/ou réponse T cytotoxique

Suivi de l'efficacité d'une campagne de vaccination

Human studies : Ab titers analysis



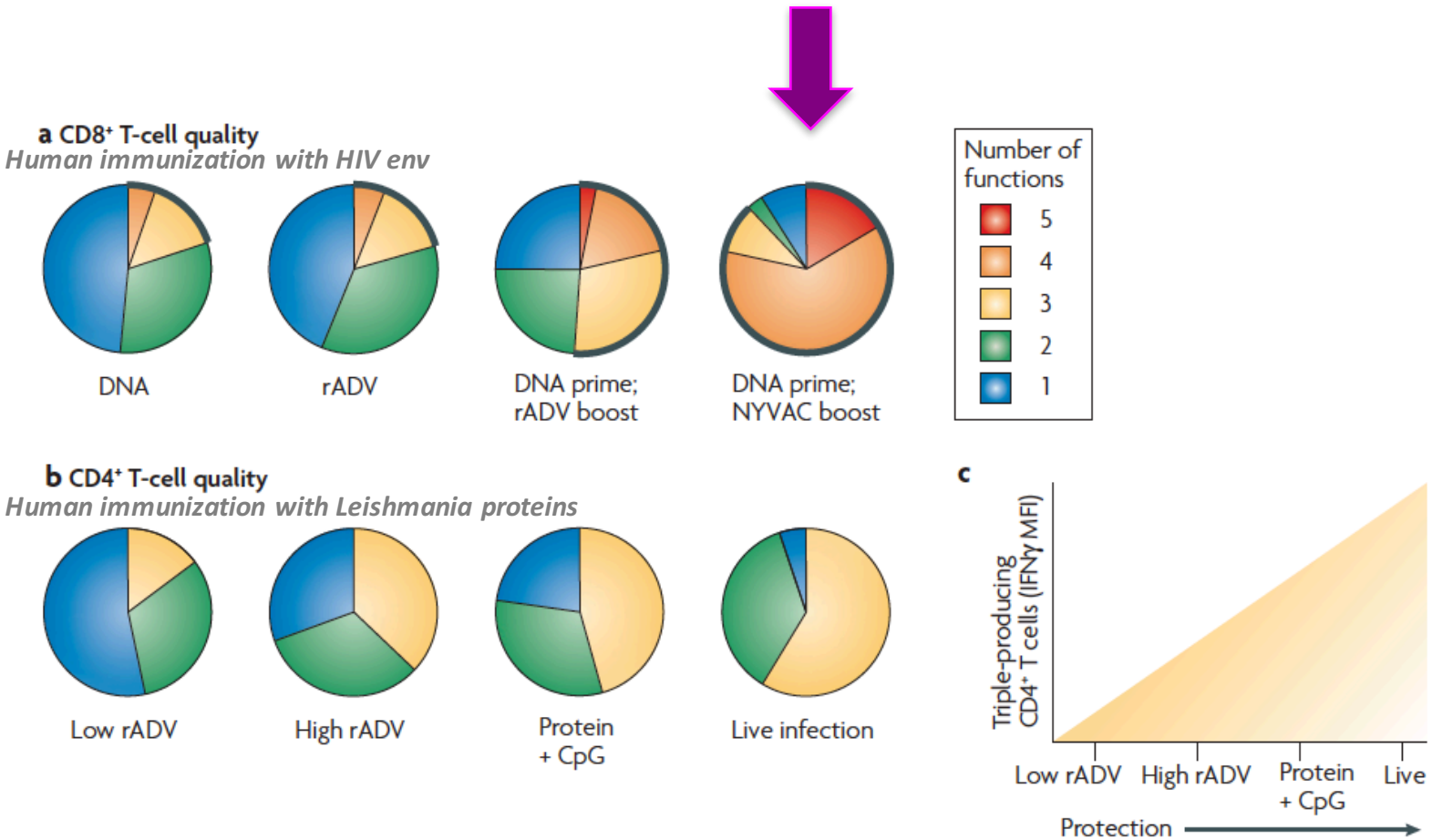
Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans. Helder I Nakaya … and Rafi Ahmed & Bali Pulendran. VOLUME 12 N°8 AUG **2011** nature immunology.

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

Ab responses are not always necessary and maybe detrimental.

Suivi de l'efficacité d'une campagne de vaccination

Human studies : harnessing Tcell quality



T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design. Nature reviews Immunology Volume 8 april **2008**
Robert A. Seder*, Patricia A. Darrah* and Mario Roederer‡

La réponse adaptative

La mémoire immunologique

Cahier des charges

Composition : le compromis efficacité / sûreté

Adjuvants

Corrélats immunologiques et développement rationnel de vaccins

Vaccin = pathogène ou morceau de pathogène

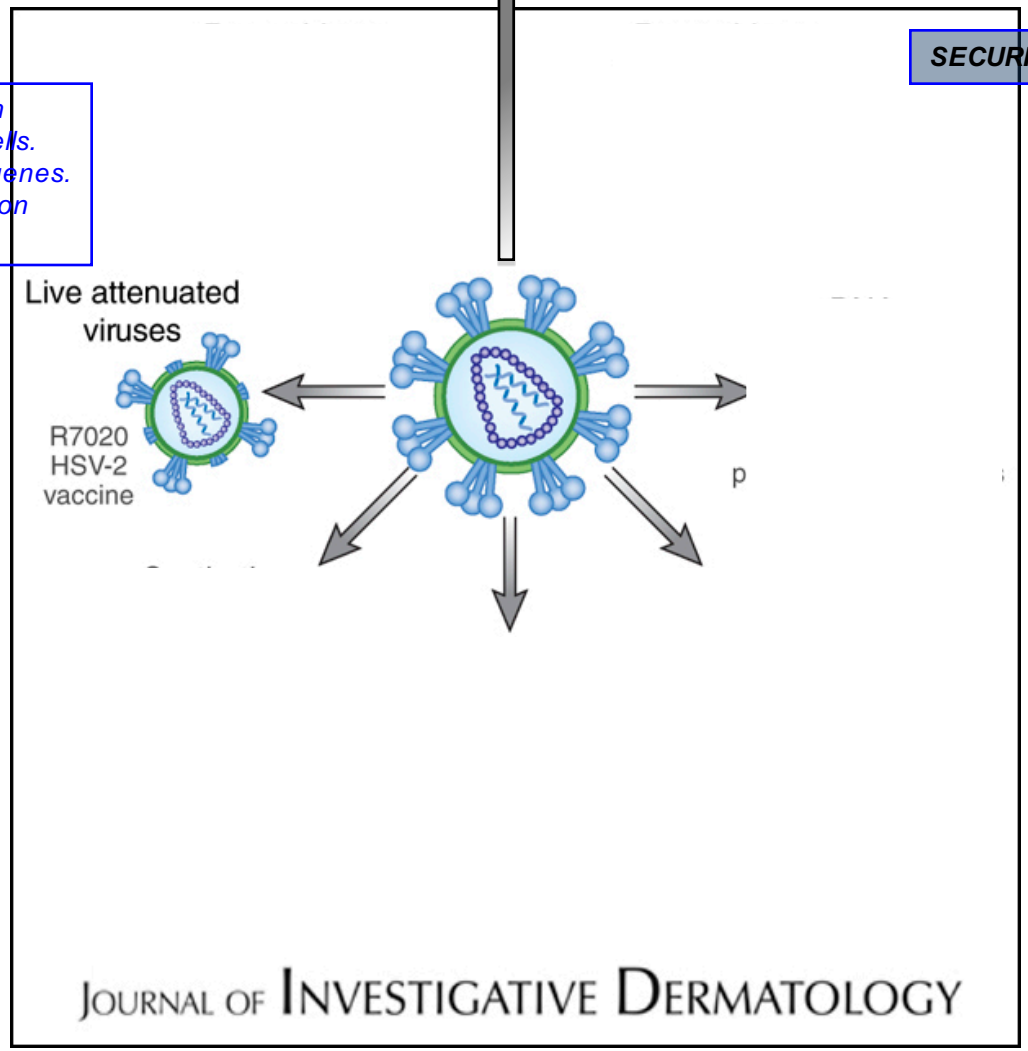
Vaccinia
Bovine & simien rotaV
Mvole (campagnol)
Leishmaniose (Russia)

Live herologous

High efficacy and multiple Ag expression.

SECURITE SANITAIRE

Serial passages in different animal cells.
Lost of virulence genes.
Risk of reconversion (rare nowadays)



Journal of Investigative Dermatology advance online publication, 15 October 2009; doi:10.1038/jid.2009.227

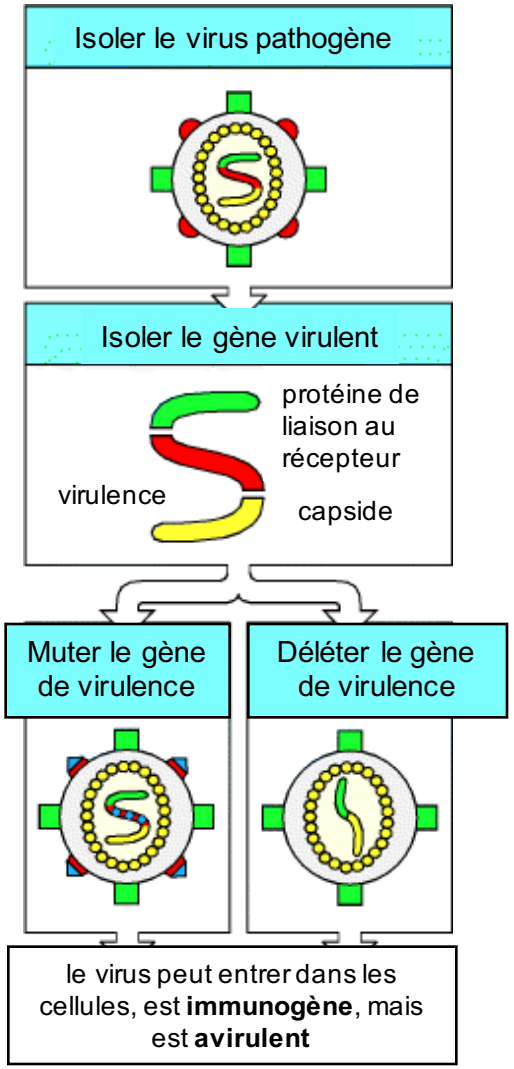
Atténuation et inactivation

➢ Méthodes empiriques

- atténuation spontanée ou par passage répété en laboratoire

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

➢ Méthodes de génie génétique



La réponse adaptative

La mémoire immunologique

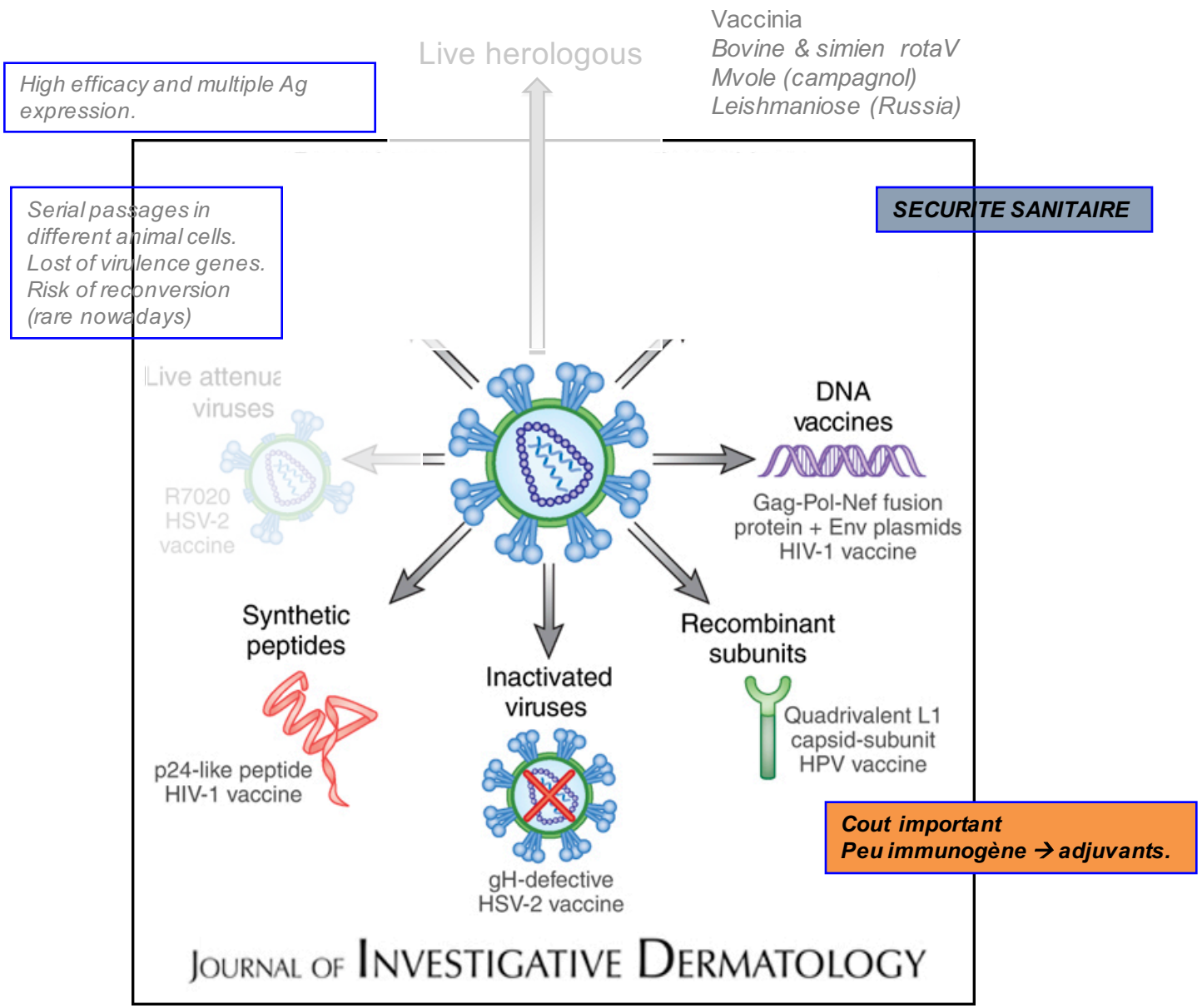
Cahier des charges

Composition : le compromis efficacité / sûreté

Adjuvants

Corrélats immunologiques et développement rationnel de vaccins

Vaccin = pathogène ou morceau de pathogène

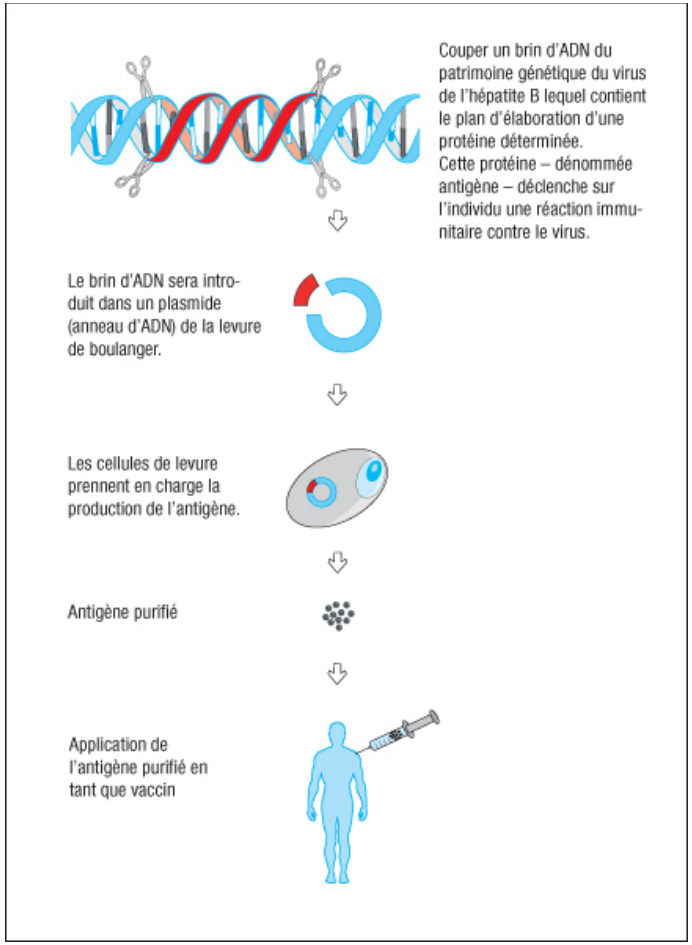


Journal of Investigative Dermatology advance online publication, 15 October 2009; doi:10.1038/jid.2009.227

Production de protéines recombinantes

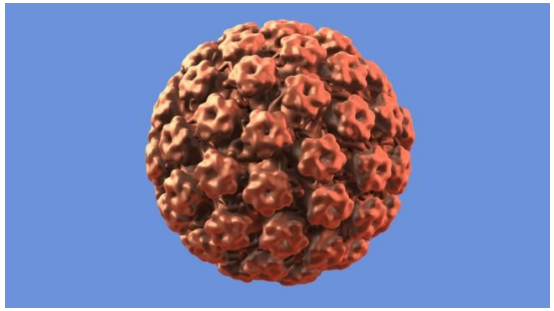
- Production **d'antigènes purifiés** par clonage

  Exemple : virus de l'hépatite B



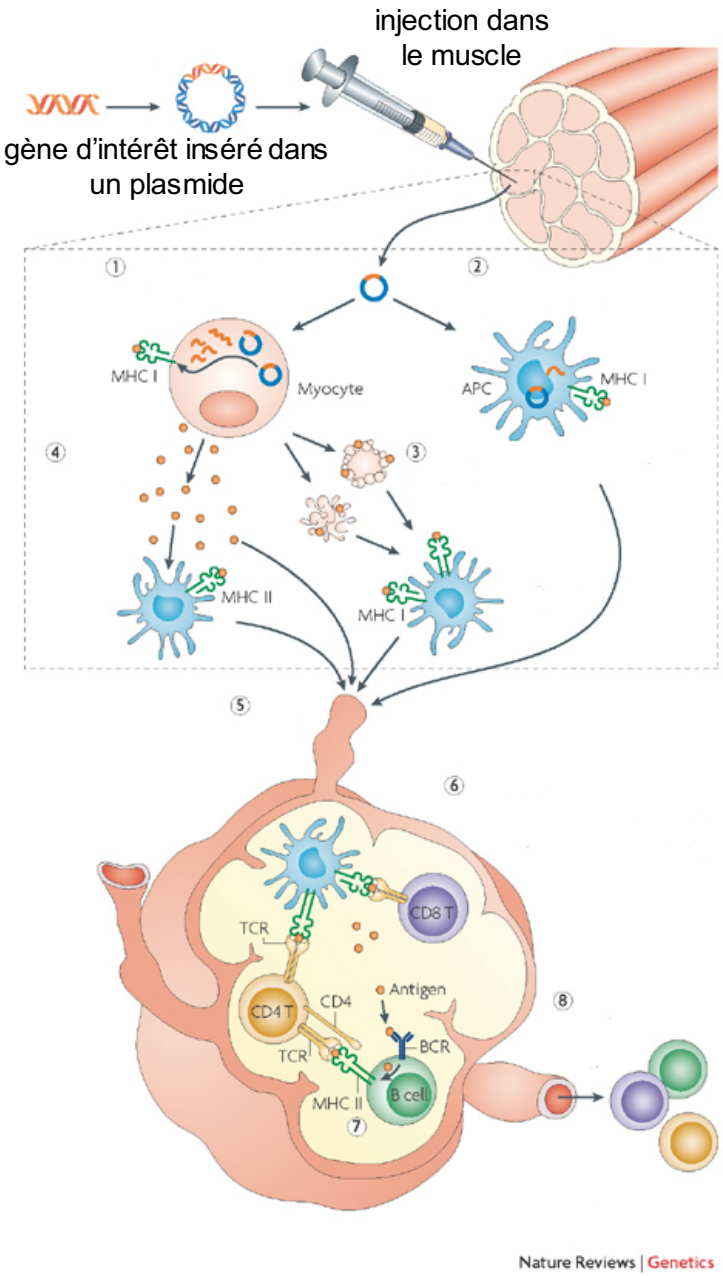
- Production de **pseudoparticules virales** par autoassemblage de protéines virales

  Exemple : Papillomavirus



Pseudoparticule virale de papillomavirus

Perspectives : vaccination à ADN



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

Les vaccins disponibles

Inactivés

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

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

** Plusieurs souches bactériennes + toxine cholérique

*** à partir de 11 ans et adultes

Vivants atténués

Fièvre jaune
Rougeole
Oreillons
Rubéole
Varicelle
Tuberculose (BCG)
Rotavirus
Grippe

Recombinants

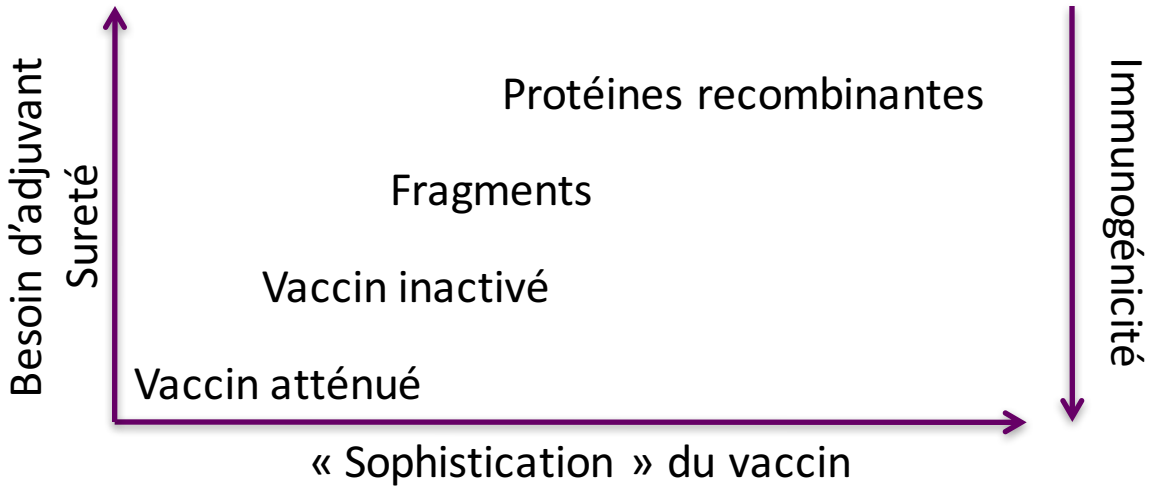
PapillomaV
(prot L)
HBV
(protS et preS2)

Anatoxines/Ag purifiés

Diphtérie-Tetanos-Coqueluche
(toxines)
Meningocoque-Typhoide-Pneumocoque-Haemophilus influenza B
(polyose sucre de différentes souches)
HBV-Grippe
(Ag de surface)

http://www.doctissimo.fr/classe-NW-VACCINS.htm

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

La réponse adaptative

La mémoire immunologique

Cahier des charges

Composition : le compromis efficacité / sûreté

Adjuvants

Corrélats immunologiques et développement rationnel de vaccins

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).

La réponse adaptative

La mémoire immunologique

Cahier des charges

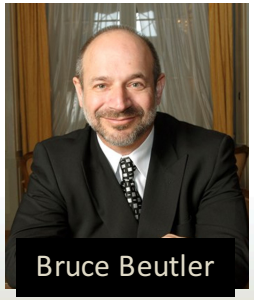
Composition : le compromis efficacité / sûreté

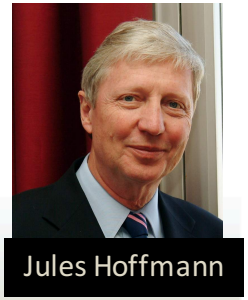
Adjuvants

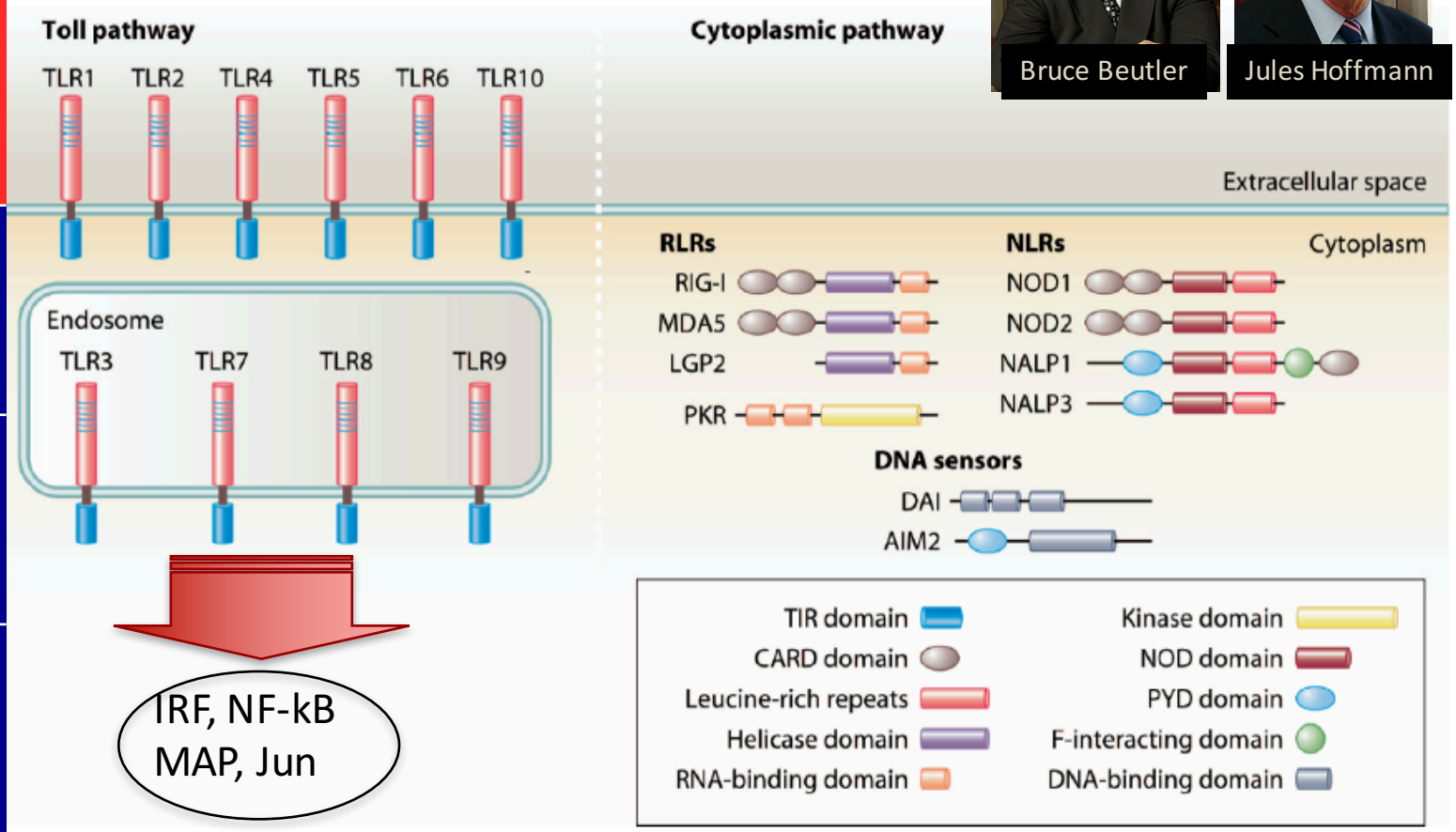
Corrélats immunologiques et développement rationnel de vaccins

Immunogénicité et adjuvants

Innate sensing of pathogens


Bruce Beutler


Jules Hoffmann



IRF, NF-kB
MAP, Jun

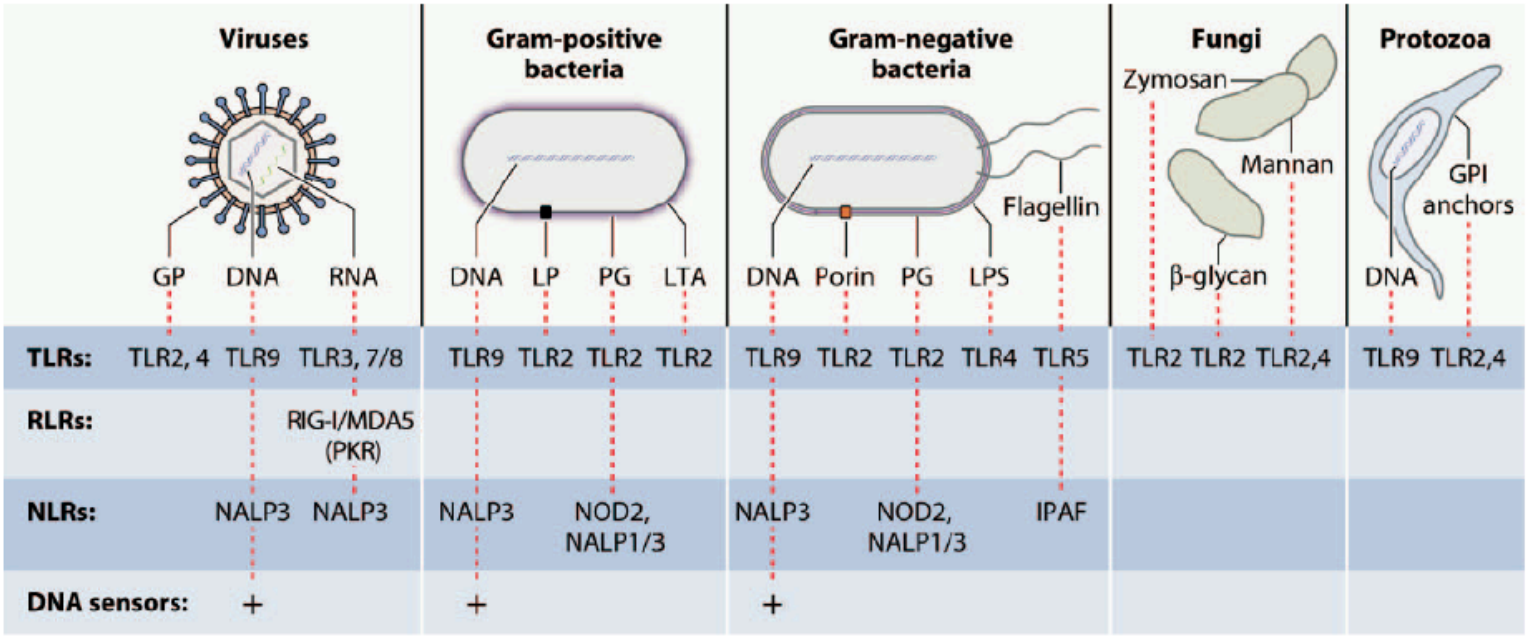
Mogensen TH, Clinical Microbiology Reviews, Apr 20

Type I IFN; proinflammatory cytokine
DC migration, APC activation

SIGNAL 2 ET 3

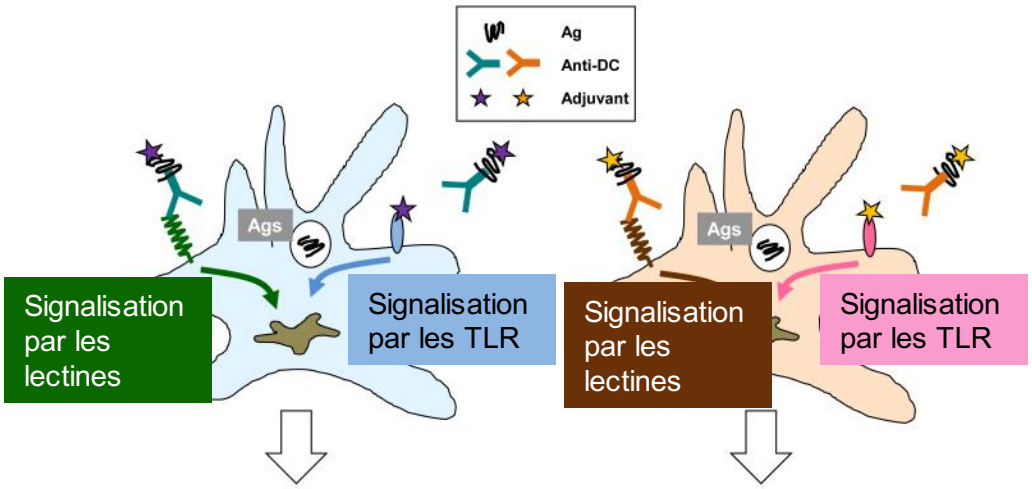
Immunogénicité et adjuvants

Recognition of PAMPs for different classes of pathogens



Mogensen TH, Clinical Microbiology Reviews, Apr 200

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

Developpement d'un vaccin

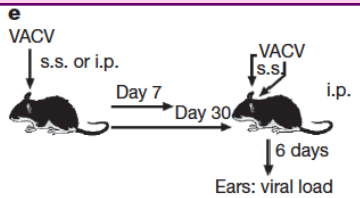
??, ??

10 ans, 200 millions de dollars

Phase de découverte

Nouveaux immunogenes
Nouveaux adjuvants
Nouvelles voies d'administrations
Nouvelles combinaisons …

Essais précliniques



Validation chez l'animal
Toxicité
Stabilité
Assimilation
Immunogenicite

Accord du comité de protection des personnes.

Essais cliniques

1 -2 : caractérisation de la réponse immune
dose/réponse
schéma de vaccination
interaction avec d'autres vaccins.

1-3 : immunogénicité et tolérance

3 : efficacité protectrice

Autorisation de mise sur le marché (AMM)

4 : pharmacovigilance

Les étapes de la fabrication des vaccins

10 mois à 2 ans

1- Production et fabrication

Inactivés
Vivants atténués
Sous unités
Toxines

Culture
Récolte
Purification
Concentration

Combinaisons (formulation +/- adjuvants)
Agents de conservation
Stabilisants.

Conditionnement en lot

2- contrôles qualité : à toutes les étapes !

Pureté
Activité
Sécurité microbiologique
innocuité

Les étapes des essais cliniques (I)

Accord du comité de protection des personnes.

Essais cliniques

Phase 1 : Evaluer l'innocuité et la tolérance chez l'homme.
Déterminer par pallier la dose optimale sans effets secondaires.
Entre 20 et 80 sujets sains. Suivi sur 1 an.

!! N' a pas vocation à évaluer l'efficacité mais peut servir à mesurer les réponses immunes et les doses optimales.

Phase 2 : Mesure efficacité et immunogenicité pour mieux évaluer la tolérance et innocuité.
Plusieurs centaines de volontaires. Suivi sur deux ans.

Phase 3 : Confirme efficacité et innocuité + tolérance à grande echelle.
Plusieurs groupes pour définir le Bénéfice/risque.
Plusieurs centaines de milliers de participants. Suivi sur 1-2 ans.
Si OK → dépot de MMA.

Certaines phases peuvent être combinées (1/2 ou 2/3)

Les étapes des essais cliniques (II)

Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Nationale ou européenne.

Centralisée : le demandeur dépose un dossier qui est évalué par le comité permanent d'experts (AFSSAP..)

Reconnaissance mutuelle : l'Etat demande une autorisation qui est évaluée par l'AFSSAP et peut etre valable dans tous les états.

Décentralisée : le dossier est soumis à un laboratoire pharma. L'état emet un rapport qui est validé par les autres etats.

Evalue la qualité de fabrication, sécurité, éfficacité.

Phase 4 : Etudes de surveillance suivant la MMA, après commercialisation.
Recueil des effets indésirables graves et effets secondaires.
Informations sociétales (directe et indirecte, immunité de groupe).
Evaluent la protection et efficacité dans situations réelles. Suivi sur 4-6 ans.

Dix questions...
...sur les essais cliniques

1 Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique est une étude habituellement pratiquée chez des malades volontaires pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'un nouveau traitement.

2 Pourquoi fait-on des essais cliniques?

Les essais cliniques sont obligatoires dans la procédure autorisant la mise sur le marché d'un médicament. Ils permettent de déterminer les populations pour lesquelles le médicament est le plus efficace et les conditions optimales de son bon usage.

3 Comment décide-t-on d'y procéder ?

Le laboratoire pharmaceutique au vu des expériences menées sur l'animal dépose auprès de l'AFSSAPS (Agence de Sécurité sanitaire des Produits de Santé) une demande d'autorisation. Il est également nécessaire d'obtenir un avis favorable d'un Comité d'éthique indépendant (comité de protection des personnes) sur la pertinence du projet et la protection des personnes y participant. L'essai ne peut commencer qu'après avis favorable de l'AFSSAPS et du Comité.

Avis favorable du Comité d'éthique

Avis favorable de l'AFSSAPS

4 Comment se déroulent les essais cliniques ?

Mené par des médecins et des équipes hospitalières, un essai clinique se déroule en trois phases successives. L'étude est menée sur un nombre adapté de volontaires. Elle vise à évaluer la diffusion du produit dans l'organisme, à en apprécier son efficacité et à en identifier ses effets indésirables.

Phase 1

L'essai est mené sur un nombre limité de volontaires sains. Il vise à évaluer la diffusion du produit dans l'organisme et à rechercher d'éventuelles réactions négatives.

Phase 2

L'essai est mené sur des patients. Son objectif est de tester l'efficacité et la tolérance du produit et de déterminer la dose optimale (posologie).

Mai 2 Juin 1

Phase 3

L'essai est mené sur de larges populations de patients. Il vise à confirmer l'efficacité et la tolérance du produit et la comparer à un traitement de référence (quand il existe) ou à un placebo.

5 Où se déroulent les essais cliniques ?

Les essais cliniques se déroulent dans des centres d'investigations cliniques implantés au sein d'établissements hospitaliers (CIC) ou dans des centres privés d'investigation. Les lieux où sont réalisées les études préliminaires doivent être autorisés et sont régulièrement inspectés.

6 Comment les essais sont-ils encadrés ?

Tous les essais publics ou privés sont régis par une Directive Européenne transposée dans la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Elle renforce encore les mesures de protection des personnes se prêtant à des recherches bio-médicales.

7 Qui participe à des essais cliniques ?

Des volontaires sains (pour la Phase I) ou malades pour les autres phases. La participation aux phases initiales est assortie de précautions spécifiques destinées à limiter les risques (registres, déclaration de participation).

8 Les essais cliniques permettent-ils de faire avancer la recherche ?

Le processus menant un nouveau médicament du stade expérimental à la commercialisation est de l'ordre de 10 à 12 ans. La participation à un essai clinique d'un patient est une façon de faire avancer la recherche.

9 Quels sont les risques inhérents ?

Les essais cliniques ne sont conduits que lorsque le maximum de précautions est réuni pour la sécurité du patient. Les effets indésirables éventuels sont expliqués par le médecin lorsqu'il propose au patient de participer à l'essai. Si le patient souhaite participer à l'étude, il signe un consentement libre et éclairé assurant qu'il a bien été informé des modalités de l'étude, notamment de son déroulement, de ses risques et de ses contraintes. Le suivi biologique, médical et clinique dont il bénéficie durant l'étude lui assure la plus grande sécurité possible.
Et, ultime garde-fou, un patient peut décider d'arrêter sa participation à l'essai à tout moment.

10 Faut-il encourager les essais cliniques ?

600 à 800 000

patients sont inclus chaque année dans un processus d'essais cliniques.

Si la France participe à la recherche clinique quasiment à la hauteur de sa place dans le marché pharmaceutique mondial...

Part de marché	Essais cliniques mondiaux	3e rang européen derrière
7%	8%	Allemagne, Royaume-Uni

...l'écart se creuse notamment entre le Royaume-Uni et la France, où le rapport par habitant est de 1 à 2,6 pour le nombre d'essais cliniques en cours et de 1 à 3,2 pour le nombre de publications de résultats d'essais.

Mai 2

- Augmenter le nombre d'essais cliniques est un axe stratégique des entreprises du médicament. Une directive européenne de 2001 vise à renforcer l'attractivité de l'Europe en matière d'essais cliniques. L'Afssaps a anticipé l'entrée en vigueur de cette directive en mettant en place une phase pilote
- En 2005, l'Afssaps a reçu 417 demandes dans le cadre de cette phase pilote, et a rendu une première réponse autorisant ou non la conduite des essais en 34 jours en moyenne.
- Elle a rendu un avis favorable dans 40% des cas en première réponse, et au final toutes les demandes ont bénéficié d'un avis favorable. Avec une première réponse en une trentaine de jours et une réponse finale en 60 jours, l'Afssaps se place déjà dans les objectifs de la directive européenne. Son comité d'éthique est de plus le seul en Europe à rendre un avis en 35 jours.

©Leem

Attention : les essais ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur la marché, ils se poursuivent tout au long de la commercialisation du produit autorisé.

http://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/72_Iconographie%2BEssais-cliniques.jpg

Les stratégies vaccinales

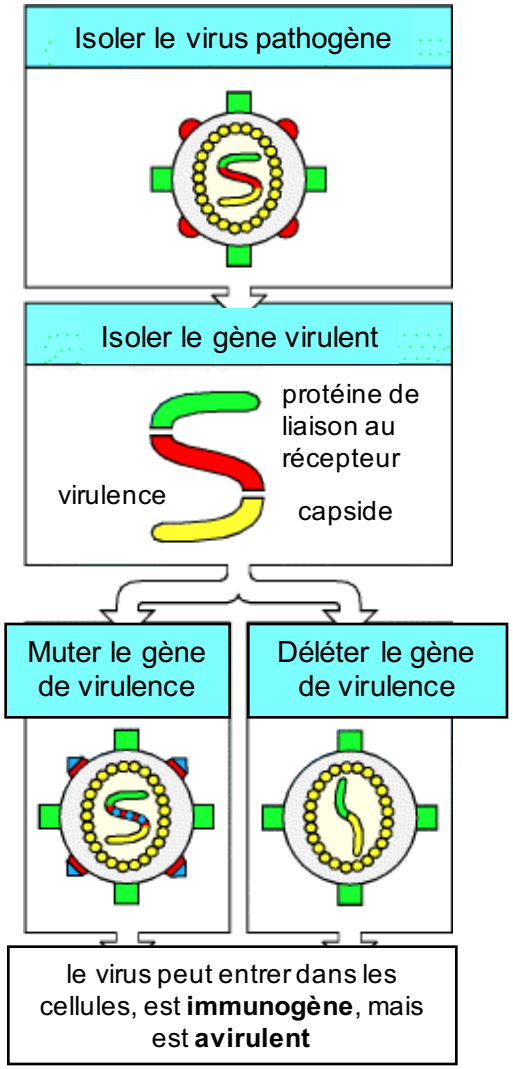
Inactivation et atténuation des pathogènes

➢ Méthodes empiriques

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

- atténuation spontanée ou par passage répété en laboratoire

➢ Méthodes modernes de génie génétique



La réponse adaptative

La mémoire immunologique

Cahier des charges

Composition : le compromis efficacité / sûreté

Adjuvants

Corrélats immunologiques et développement rationnel de vaccins

Immunogénicité et adjuvants

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

Table 2. Engagement of TLR pathways by currently licensed vaccines[a,b]

Involvement of Toll-like receptor signaling pathways			
Proven	**Possible but undocumented**		
	Live	**Killed whole and/or split**	**Polysaccharide**
BCG [47]	Influenza intranasal [79]	Cholera	Meningococcus
Hib-OMPC [50]	Measles [80]	DTP	Pneumococcus
	Mumps	Hepatitis A	Typhoid
	Rubella	Influenza trivalent	
	Typhoid live oral	JEV	
	Vaccinia	Plague	
	Varicella	Polio	
	Yellow fever	Rabies	

[a]See http://www.fda.gov/cber/vaccine/licvacc.htm.
[b]Abbreviations: AVA, anthrax vaccine adsorbed; DTaP, diphtheria toxoid, tetanus toxoid, acellular pertussis; DTP, diphtheria toxoid, tetanus toxoid, whol
HBsAg, hepatitis B surface antigen; HiB–T, *H. influenzae* type b-tetanus toxoid; HiB–CRM, *H. influenzae* type b-diphtheria CRM197; JEV, Japanese encepha

ASO4= MPL monophosphoryl lipid A (derivative of LPS-TLR4) + alum

HBV (Hepatitis B virus) and HPV (human papilloma virus) vaccines