

Introduction au système immunitaire

Cours 3, partie 2

Comment les cellules et les organismes
se défendent

Prof. Freddy Radtke, ISREC, SV, EPFL (SV2534)

E-mail: Freddy.Radtke@epfl.ch

Histoire de la vaccination

Box 1 | A brief history of vaccination

Epidemics of smallpox swept across Europe in the seventeenth and eighteenth centuries, accounting for as much as 29% of the death rate of children in London¹³⁷. Initial efforts to control the disease led to the practice of variolation, which was introduced to England by Lady Mary Wortley Montagu in 1722, having been used in the Far East since the mid-1500s (see [Nature Milestones in Vaccines](#)). In variolation, material from the scabs of smallpox lesions was scratched into the skin in an attempt to provide protection against the disease. Variolation did seem to induce protection, reducing the attack rate during epidemics, but sadly some of those who were variolated developed the disease and sometimes even died. It was in this context that Edward Jenner wrote 'An Inquiry into the Causes and Effects of the Variole Vaccinae...' in 1798. His demonstration, undertaken by scratching material from cowpox lesions taken from the hands of a milkmaid, Sarah Nelms, into the skin of an 8-year-old boy, James Phipps, who he subsequently challenged with smallpox, provided early evidence that vaccination could work. Jenner's contribution to medicine was thus not the technique of inoculation but his startling observation that milkmaids who had had mild cowpox infections did not contract smallpox, and the serendipitous assumption that material from cowpox lesions might immunize against smallpox. Furthermore, Jenner brilliantly predicted that vaccination could lead to the eradication of smallpox; in 1980, the World Health Assembly declared the world free of naturally occurring smallpox.

Almost 100 years after Jenner, the work of Louis Pasteur on rabies vaccine in the 1880s heralded the beginning of a frenetic period of development of new vaccines, so that by the middle of the twentieth century, vaccines for many different diseases (such as diphtheria, pertussis and typhoid) had been developed as inactivated pathogen products or toxoid vaccines. However, it was the coordination of immunization as a major public health tool from the 1950s onwards that led to the introduction of comprehensive vaccine programmes and their remarkable impact on child health that we enjoy today. In 1974, the World Health Organization launched the Expanded Programme on Immunization and a goal was set in 1977 to reach every child in the world with vaccines for diphtheria, pertussis, tetanus, poliomyelitis, measles and tuberculosis by 1990. Unfortunately, that goal has still not been reached; although global coverage of 3 doses of the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine has risen to more than 85%, there are still more than 19 million children who did not receive basic vaccinations in 2019 (REF.¹⁰⁹).

Le premier vaccin a été nommé d'après la vaccine, le virus de la variole de la vache

Edward Jenner 1749-1823

Credit: Artmedia / Alamy Stock Photo



“
On 14 May 1796, Jenner inoculated 8-year-old James Phipps with cowpox lesion material from milkmaid Sarah Nelms.
”

Variole de la vache



Variole



La Variole est une infection causée par un virus : le virus variolique. C'est une maladie hautement contagieuse dont la transmission d'un patient à un autre est très rapide.

Louis Pasteur (1822-1895) a découvert le processus d'atténuation bactérienne

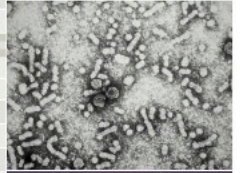
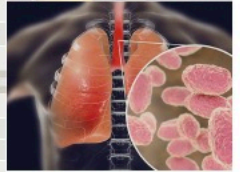


Louis Pasteur holding rabbits, which were used to help develop the vaccine for rabies. Credit: World History Archive / Alamy Stock Photo

Pasteur a commencé à étudier le choléra du poulet en 1877 et, l'année suivante, il a réussi à cultiver l'organisme responsable, *Pasteurella multocida*. En 1879, Pasteur découvre par hasard que les cultures de cette bactérie perdent progressivement leur virulence avec le temps. Avant de partir en vacances, Pasteur avait chargé un assistant d'injecter le dernier lot de poulets avec des cultures fraîches de *P. multocida*. L'assistant a cependant oublié de le faire et est parti lui-même en vacances. À son retour, l'assistant de Pasteur a inoculé les poulets avec les cultures, qui à ce moment-là avaient été laissées au laboratoire pendant un mois, dans un récipient bouché uniquement avec un tampon de coton. Les poulets inoculés ont développé des symptômes bénins mais se sont complètement rétablis. Il a injecté aux poulets rétablis des bactéries du choléra fraîchement cultivées. Les oiseaux sont restés en bonne santé, et Pasteur a estimé que l'exposition à l'oxygène avait causé la perte de virulence.



MILESTONES IN VACCINES — TIMELINE	
<1700	'Variolation' was practised in Asia as early as the 11th century (MILESTONE 1)
1798	Edward Jenner showed that cowpox infection could prevent smallpox (MILESTONE 2)
1881	Louis Pasteur discovered the process of bacterial attenuation (MILESTONE 3)
1890	Treatments using blood sera from recovered patients first described (MILESTONE 4)
1897	Standardized unit for diphtheria antitoxin
1901	Nobel Prize awarded for "the development of serum therapy"
1921	First in-human use of the BCG vaccine (MILESTONE 5)
1926	Discovery of aluminium salts as an adjuvant for vaccines (MILESTONE 6)
1937	Development of the attenuated 17D yellow fever vaccine strain by Max Theiler (MILESTONE 7)
1938	Effective tetanus vaccine developed, based on inactivated tetanus toxoid
1939	First effective vaccine for whooping cough (MILESTONE 8)
1945	First influenza vaccine approved
1949	First combination vaccine developed against diphtheria, tetanus and pertussis
	Poliovirus cultured in human cells for development of polio vaccine (MILESTONE 9)
1951	Nobel Prize awarded for discoveries concerning combating yellow fever
1954	Nobel Prize awarded for ability to culture poliovirus in various tissues
1955	Development of inactivated and live attenuated polio vaccines (MILESTONE 10)
1963	First measles vaccines licensed
1966	The Global Smallpox Eradication Programme launched by the WHO
1967	First mumps vaccine licensed
1969	The first live attenuated rubella vaccine licensed
1971	MMR vaccine licensed
1974	Expanded Programme on Immunization (EPI) founded
1979	Hepatitis B surface antigen cloned, leading to recombinant vaccine (MILESTONE 11)
1980	Smallpox declared eradicated
	Development of a new class of protein-polysaccharide vaccines (MILESTONE 12)
1984	Nonspecific effects of vaccines championed (MILESTONE 13)
1990	First experimental evidence for a protective HIV-1 vaccine
1991	Synthesis of human papillomavirus virus-like particles (VLPs) (MILESTONE 14)
1996	Albert Lasker Clinical Medical Research Award awarded for vaccines against meningitis
2000	Global Alliance for Vaccines and Immunization (Gavi) launched
	First example of 'reverse vaccinology' from genome to vaccine (MILESTONE 15)
2004	The quest for a safe vaccine against malaria considered a step closer (MILESTONE 16)
2006	First clinical trial of a dendritic cell-based cancer vaccine (MILESTONE 17)
2008	Systems biology approaches for examining vaccine responses in detail (MILESTONE 18)
2009	Vaccination against HIV-1 may reduce risk of infection in humans
2010	Narcolepsy linked to a pandemic influenza vaccine
	Public trust in vaccines at a low ebb (MILESTONE 19)
2011	Rinderpest declared eradicated
2013	Chemical synthesis of a vaccine in record time (MILESTONE 20)
2017	Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) launched
	Dengvaxia® controversy
	Individualized neoantigen vaccination for melanoma (MILESTONE 21)
2019	Ebola vaccine licensed

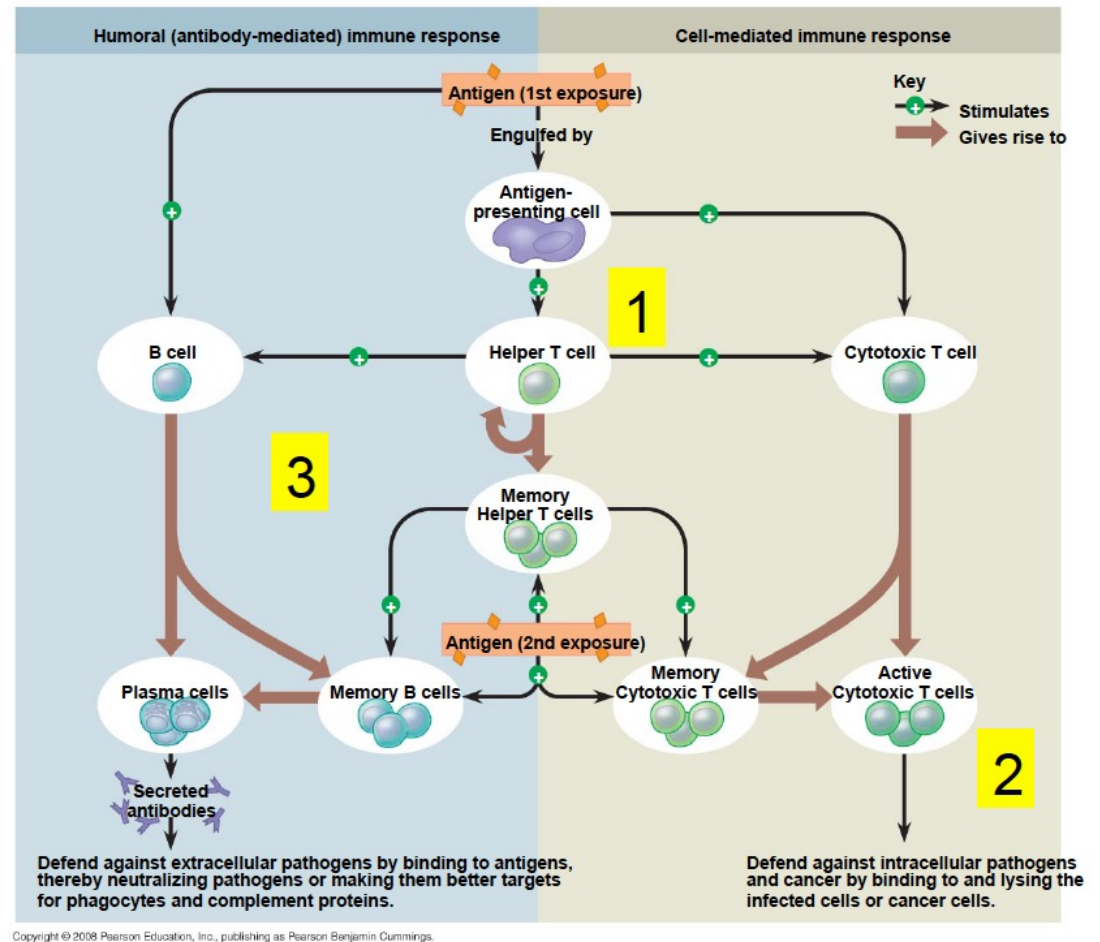


Définition du vaccin:

- Un vaccin est un produit biologique qui peut être utilisé pour induire en toute sécurité une réponse immunitaire qui confère une protection contre une infection et / ou une maladie lors d'une exposition ultérieure à un agent pathogène.
- Pour y parvenir, le vaccin doit contenir des antigènes dérivés du pathogène ou produits par synthèse pour représenter les composants du pathogène.
- Le composant essentiel de la plupart des vaccins est un ou plusieurs antigènes protéiques qui induisent des réponses immunitaires assurant une protection.
- La protection conférée par un vaccin est mesurée dans des essais cliniques qui relient les réponses immunitaires à l'antigène du vaccin à des paramètres cliniques (comme la prévention de l'infection, une réduction de la gravité de la maladie ou une diminution du taux d'hospitalisation).

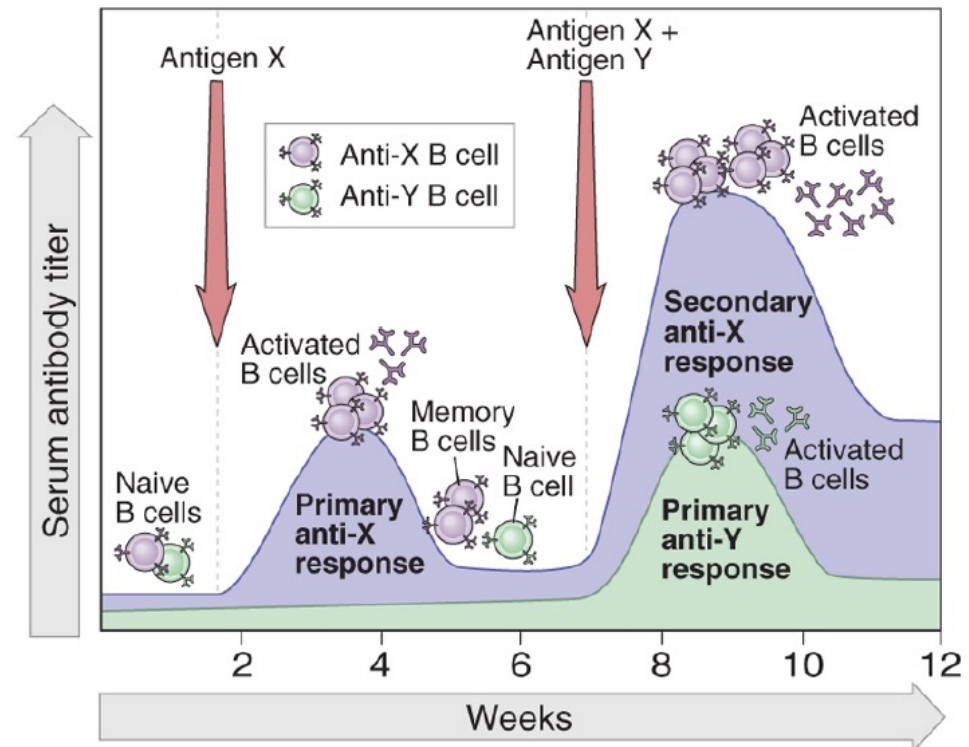
Les principes de la vaccination peuvent être résumés comme suit:

- Amorçage de lymphocytes spécifiques pour élargir le pool de cellules mémoire
- Utiliser des formes inoffensives d'immunogène - organismes atténués, fragments subcellulaires, toxines ou vecteurs
- Utilisation d'adjuvant pour améliorer les réponses immunitaires
- Production de vaccins sûrs et abordables pour promouvoir l'immunité collective



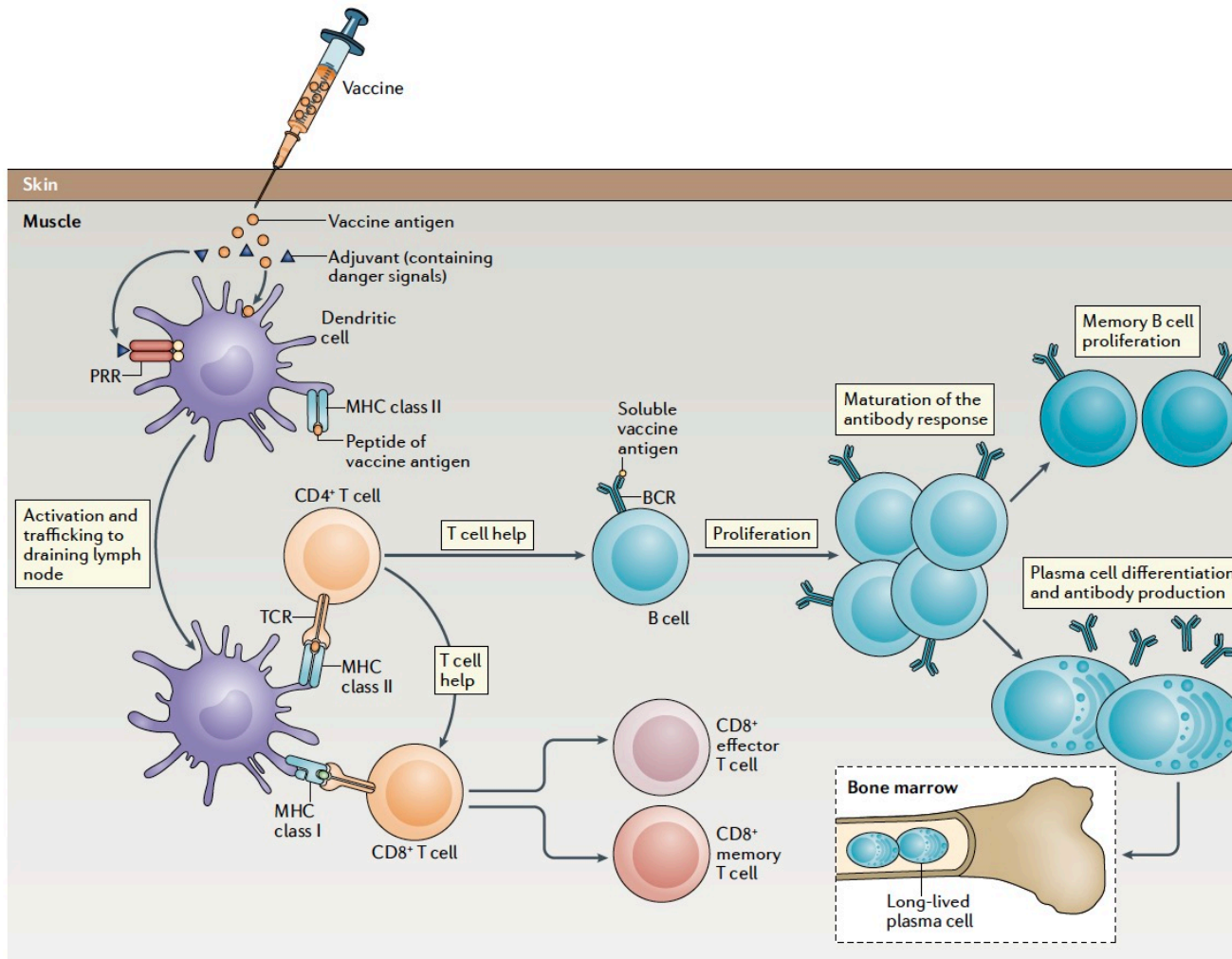
Les principes de la vaccination peuvent être résumés comme suit:

- Amorçage de lymphocytes spécifiques pour élargir le pool de cellules mémoire
- Utiliser des formes inoffensives d'immunogène - organismes atténués, fragments subcellulaires, toxines ou vecteurs
- Utilisation d'adjuvant pour améliorer les réponses immunitaires
- Production de vaccins sûrs et abordables pour promouvoir l'immunité collective



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

La génération d'une réponse immunitaire à un vaccin





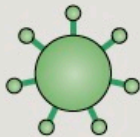
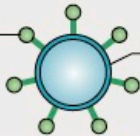


Adjuvant: substance qui améliore non spécifiquement la réponse immunitaire. Adjuvare, latin, signifie aide; par exemple: sels d'aluminium, oligonucléotides CpG ou ARNdb Poly I-C

Action:

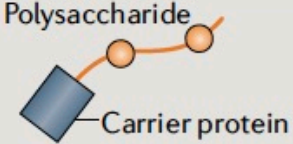
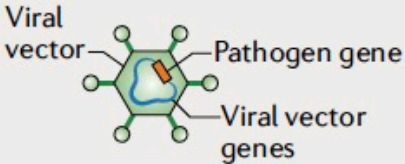

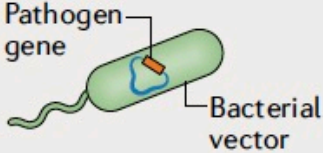
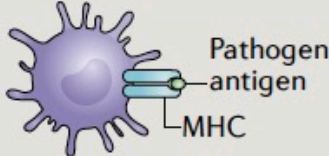
- Concentration de l'antigène dans un site où les lymphocytes y sont exposés (effet dépôt)
- L'induction de cytokines qui régulent la fonction lymphocytaire

Représentation schématique de différents types de vaccins contre les agents pathogènes

Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
Live attenuated (weakened or inactivated)		Measles, mumps, rubella, yellow fever, influenza, oral polio, typhoid, Japanese encephalitis, rotavirus, BCG, varicella zoster	1798 (smallpox)
Killed whole organism		Whole-cell pertussis, polio, influenza, Japanese encephalitis, hepatitis A, rabies	1896 (typhoid)
Toxoid	inactive 	Diphtheria, tetanus	1923 (diphtheria)
Subunit (purified protein, recombinant protein, polysaccharide, peptide)		Pertussis, influenza, hepatitis B, meningococcal, pneumococcal, typhoid, hepatitis A	1970 (anthrax)
Virus-like particle		Human papillomavirus	1986 (hepatitis B)
Outer membrane vesicle	<div> <div>Pathogen antigen</div>  <div>Gram-negative bacterial outer membrane</div> </div>	Group B meningococcal	1987 (group B meningococcal)

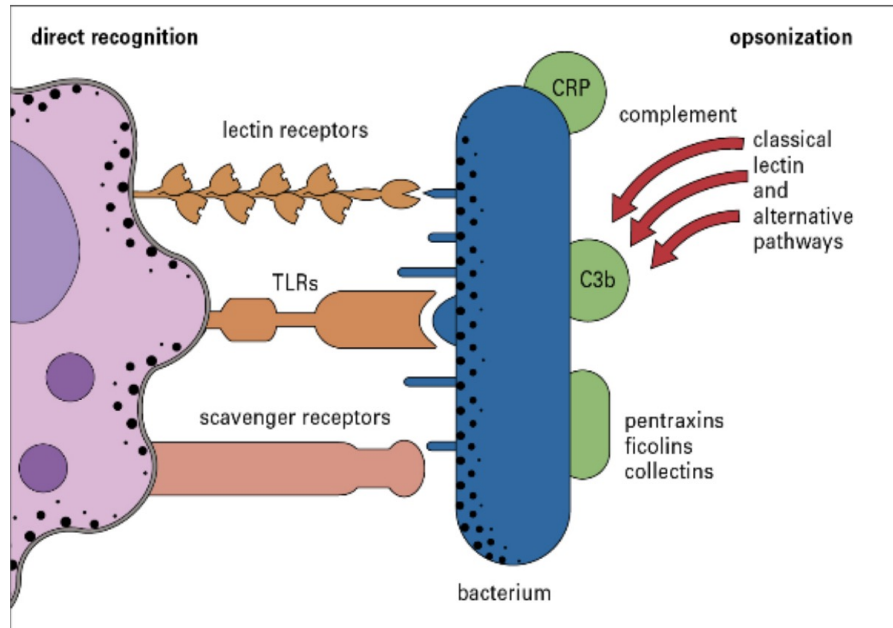
Le texte indique contre quels agents pathogènes certains vaccins sont homologués et quand chaque type de vaccin a été introduit pour la première fois. BCG, *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette – Guérin.

Représentation schématique de différents types de vaccins contre les agents pathogènes

Protein-polysaccharide conjugate		<i>Haemophilus influenzae</i> type B, pneumococcal, meningococcal, typhoid	1987 (<i>H. influenzae</i> type b)
Viral vectored		Ebola	2019 (Ebola)
Nucleic acid vaccine		SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)
Bacterial vectored		Experimental	–
Antigen-presenting cell		Experimental	–

Question: De nombreux glucides et glycolipides bactériens sont de bons adjuvants, même s'ils ne sont pas de bons immunogènes. Ils n'induisent pas de réponses IgG ou d'immunité durable.

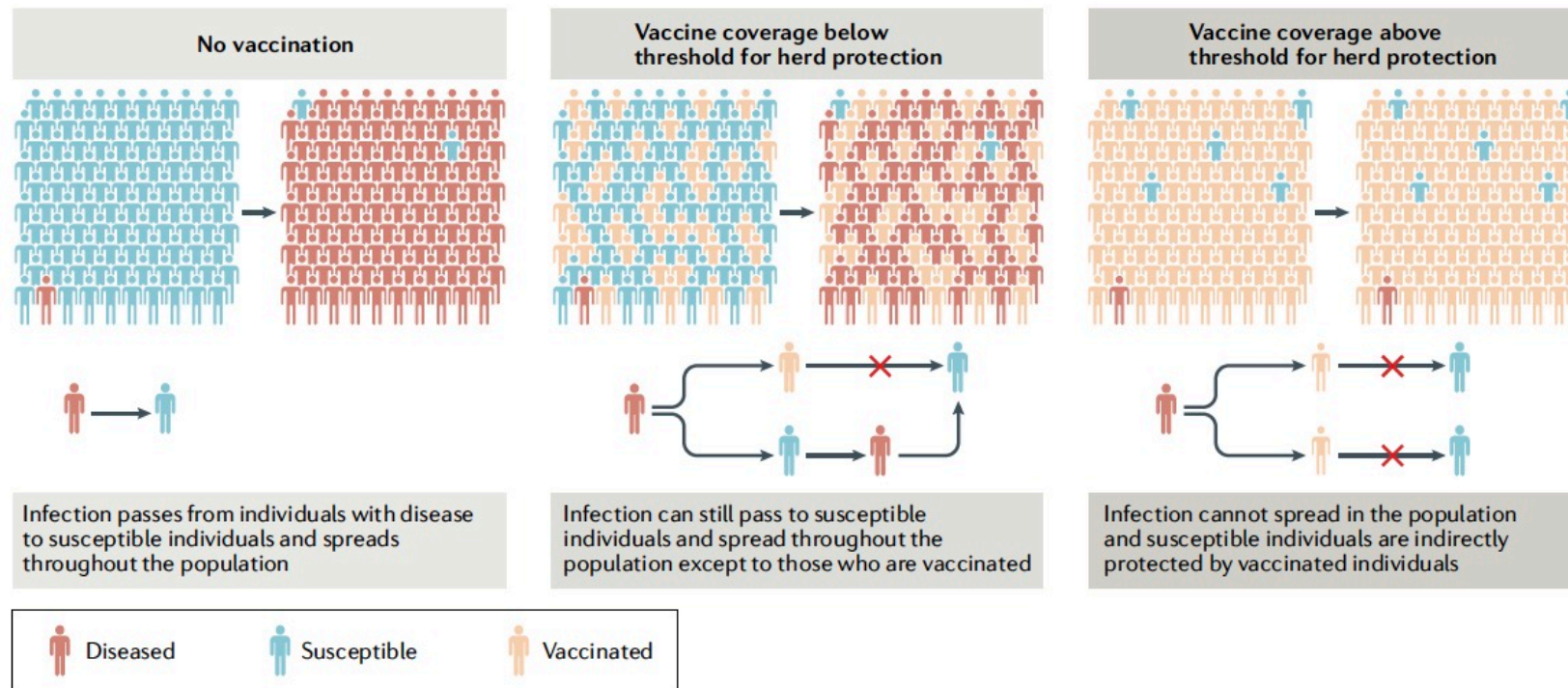
Pourquoi?



Réponses:

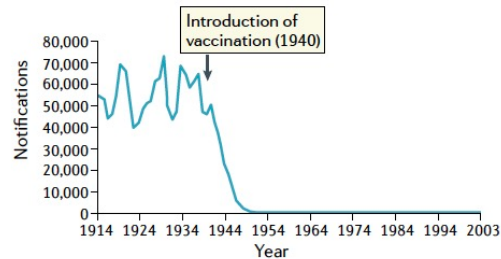
1. Les glucides bactériens se lient aux récepteurs de type Toll et les récepteurs de type lectine. L'activation de ces récepteurs, qu'on connaît également sous le nom de récepteurs de reconnaissance des agents pathogènes, stimulent la formation de cytokines appropriées par APC.
2. Les antigènes polysaccharidiques ne sont pas traités pour être présentés aux cellules TH, ils n'induisent donc pas de changement de classe, de maturation d'affinité ou de génération de cellules T mémoires.

L'immunité collective, ou plus exactement la «protection collective», est un élément clé de la protection induite par la vaccination.

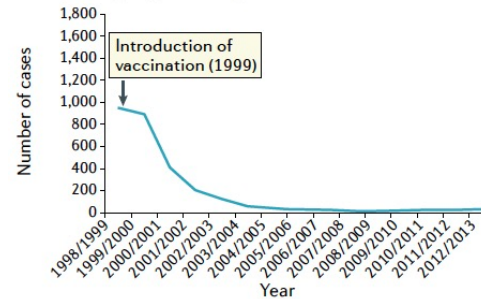


Effet de la vaccination sur l'incidence des maladies virales

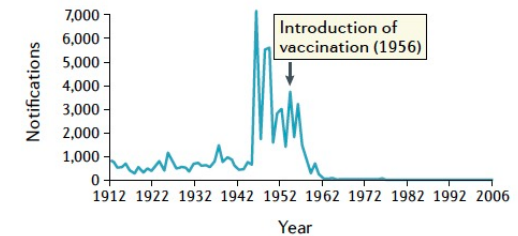
a Diphtheria



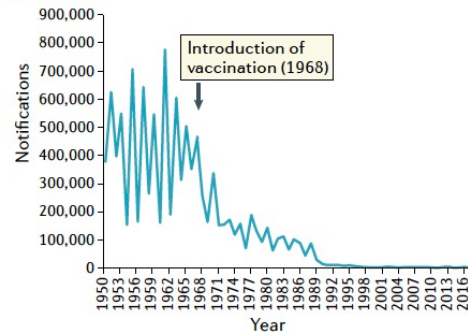
b Capsular group C meningococcus



c Polio

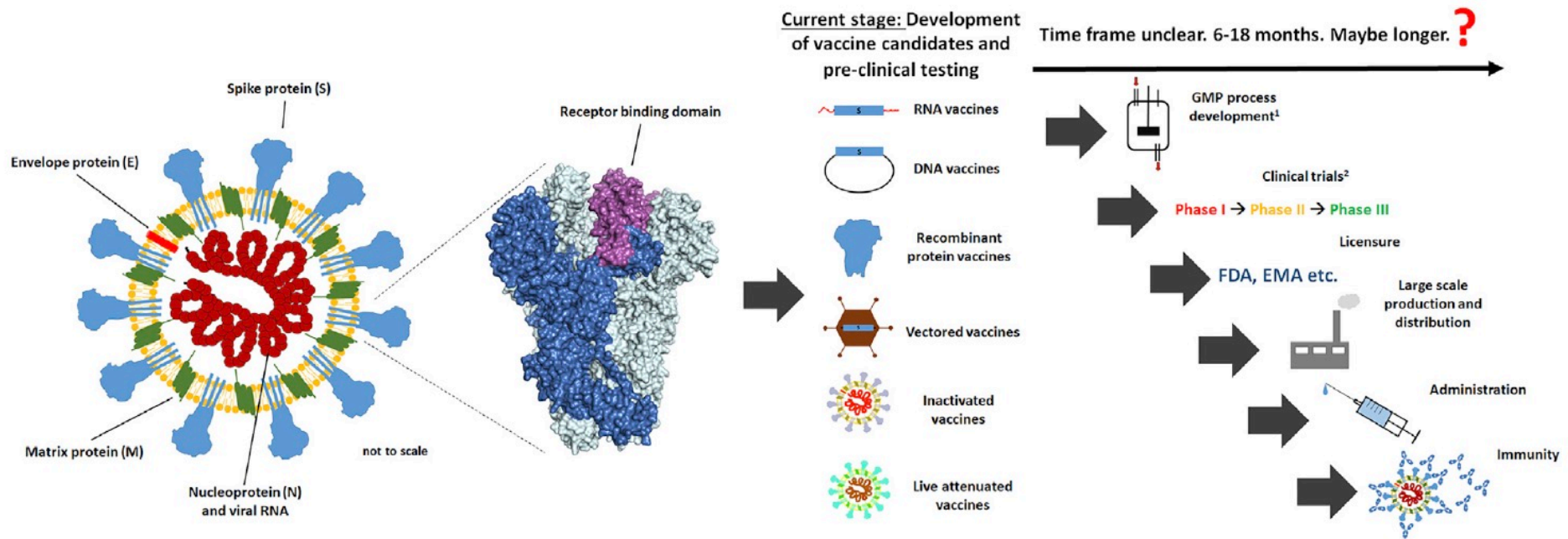


e Measles



L'impact de la vaccination sur certaines maladies au Royaume-Uni. L'introduction de la vaccination contre les maladies infectieuses telles que la **diphtérie** (partie a), le **méningocoque capsulaire du groupe C** (partie b), la **polio** (partie c), et la **rougeole** (partie e) a conduit à une nette diminution de leur incidence. Adapté avec l'autorisation du Livre vert, l'information destinée aux professionnels de la santé publique sur la vaccination, Public Health England, contient des informations du secteur public sous licence Open Government License v3.0.

Vue d'ensemble des différentes plates-formes de vaccin contre le SRAS-CoV-2

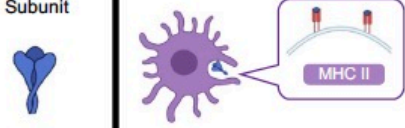
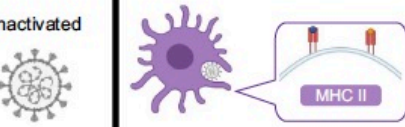
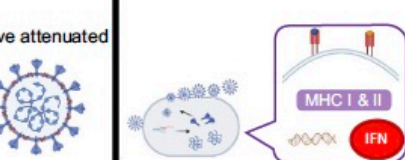
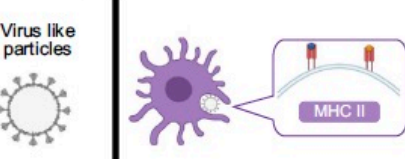
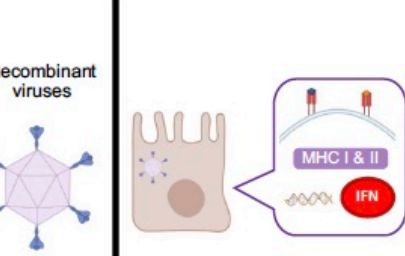
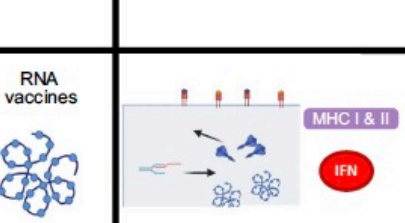


Amanat and Krammer, SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report, Immunity (2020),

Published in April 2020

SARS-CoV-2 candidate vaccines - composition, mechanisms of action and stages of clinical development

Juan Rodriguez-Coira^{1,2,3} | Milena Sokolowska^{1,4}

Type of vaccine	Mechanism	Advantages & Disadvantages	Existing examples	SARS-CoV 2 vaccines in clinical trials
Subunit		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Do not cause disease ✓ Very stable ✗ Needs booster strategy ✗ Short memory 	HBV	<p>Recombinant spike protein (Sanofi+GSK) IM CT II: NCT04537208</p> <p>RBD dimer (Institute of Microbiology Chinese Academy of Science) IM CT II: NCT04466085</p>
Inactivated		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Do not cause disease ✓ Very stable ✗ Needs booster strategy ✗ Short memory 	Inactivated polio vaccine (IPV)	<p>Inactivated virus (Sinovac) IM CT III: NCT04456595/ NCT04582344</p> <p>Inactivated virus (Sinopharm) IM CT III: NCT04560881</p>
Live attenuated		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mimic natural infection ✓ Creates cross reactivity ✗ Can revert and cause disease ✗ Might be harmful in immunocompromised 	Measles Oral polio vaccine (OPV)	N/A
Virus like particles		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Increased uptake by lymph node ✓ Do not cause disease ✗ Dependant on efficient expression platform ✗ Difficult to make VLP stable in long term 	Papillomavirus	Plant derived VLP (Medicago) IM CT III: NCT04450004
Recombinant viruses		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mimics natural infection ✓ Strong memory ✗ Cannot revert to natural disease ✗ Pre-existent memory against vector lowers efficacy ✗ Recombination with other viruses 	N/A	<p>Spike protein in ChAdOx vector (Astra-Zeneca) IM CT III: NCT04516746/ NCT04540393</p> <p>Spike protein in Ad26 vector (Janssen) IM CT III: NCT04505722/ NCT04614948</p> <p>Spike protein in Ad5 vector (Cansino) IM CT III: NCT04526990/ NCT04540419</p> <p>Spike protein in Ad26 & 5 vector (Gamaleya institute) IM CT III: NCT04530396/ NCT04564716</p>
RNA vaccines		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Easy to modify ✓ Do not cause disease ✗ Short immune memory if not stable ✗ Low immune priming if efficacy of delivery is low 	N/A	<p>Spike protein mRNA (Moderna) IM CT III: NCT04470427</p> <p>Spike protein mRNA (Pfizer) IM CT III: NCT04368728</p> <p>Spike protein mRNA (Curevac) IM CT II: NCT04515147</p>

Bien que les complications graves soient très rares, la sécurité des vaccins est maintenant devenue une considération primordiale, en partie à cause du succès même des vaccins:

- parce que de nombreuses maladies infectieuses infantiles sont devenues rares dans les pays développés, les populations de ces pays ne sont plus conscientes des effets potentiellement dévastateurs des maladies infectieuses;
- contrairement à la plupart des médicaments, les vaccinations sont administrées à des personnes qui se portaient auparavant parfaitement bien;
- le public est de plus en plus conscient des possibilités de litiges rentables et les entreprises par conséquent plus défensives.
- comment se fait-il que nous puissions développer des vaccins dans un laps de temps si court, alors que les développements de vaccins précédents ont pris des années, voire des décennies. Cela ne peut pas être sûr.

Introduction au système immunitaire

Cours 3

Thank You and Stay Safe

Prof. Freddy Radtke, ISREC, SV, EPFL (SV2534)

E-mail: Freddy.Radtke@epfl.ch