

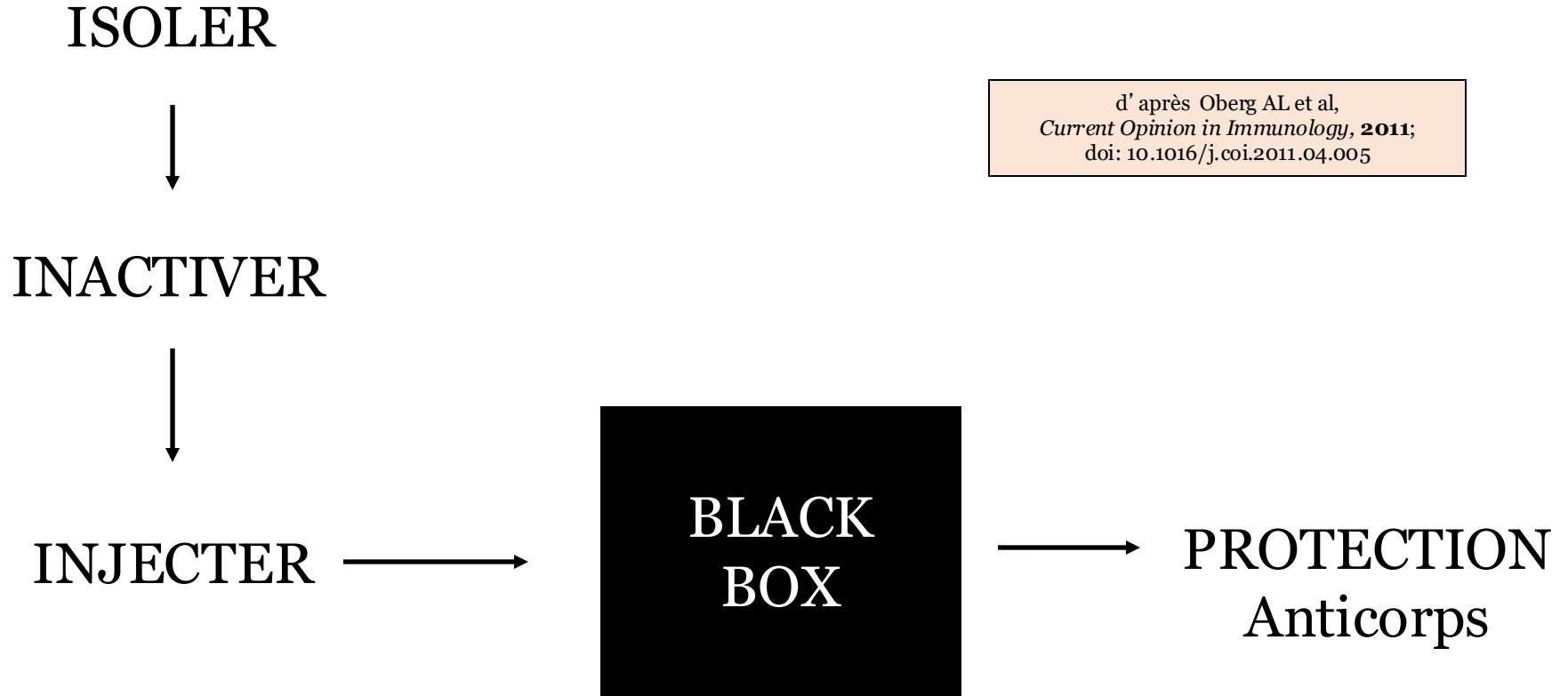
Bases immunologiques de la vaccination

Journées inter-DES sur la Vaccination
16 octobre 2025

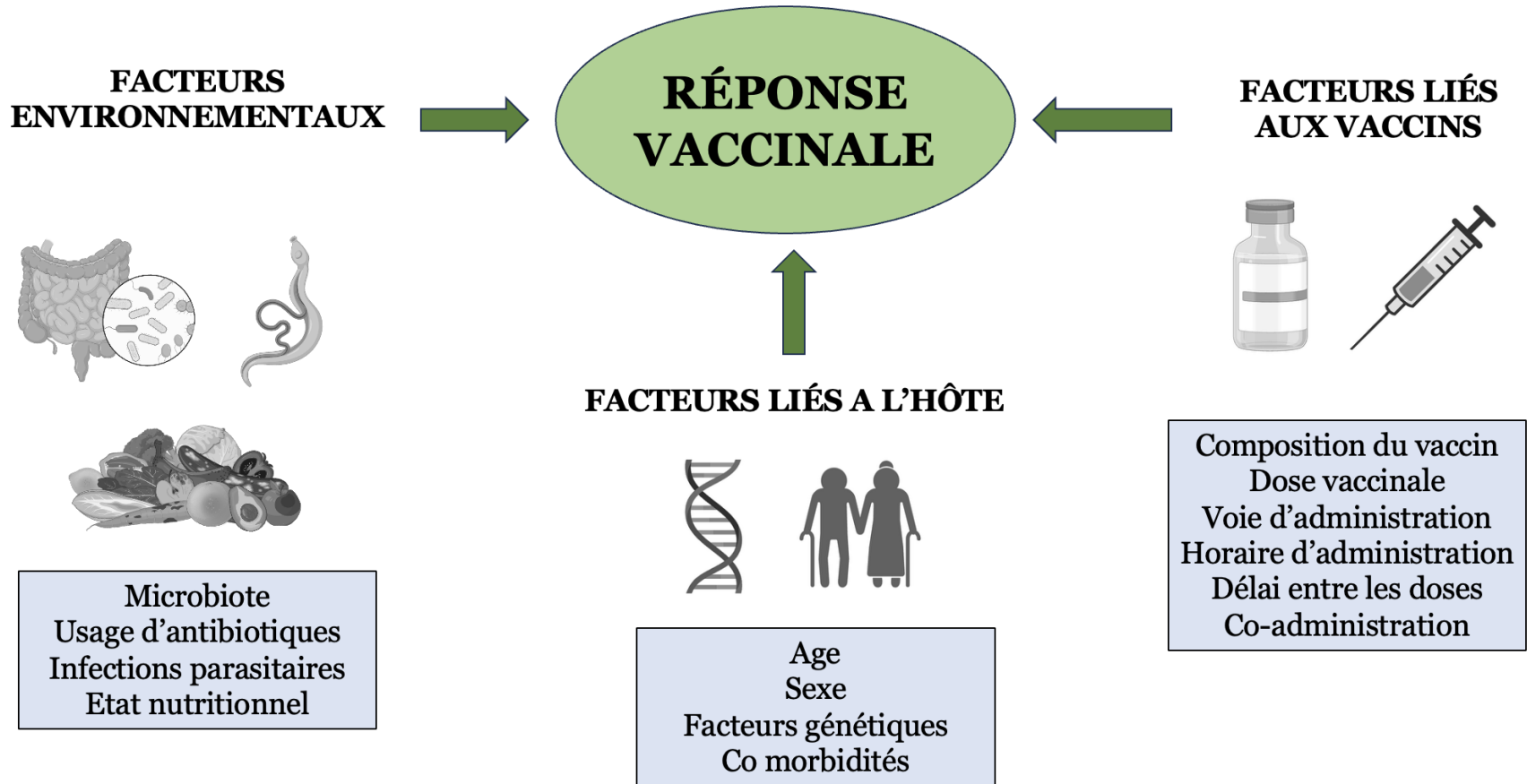
Pr Lelièvre Jean-Daniel

Service d'immunologie clinique et maladies infectieuses
INSERM U955 équipe 16
Vaccine Research Institute
Hôpital Henri Mondor
Faculté de Médecine Créteil

Les 3 i de la vaccination



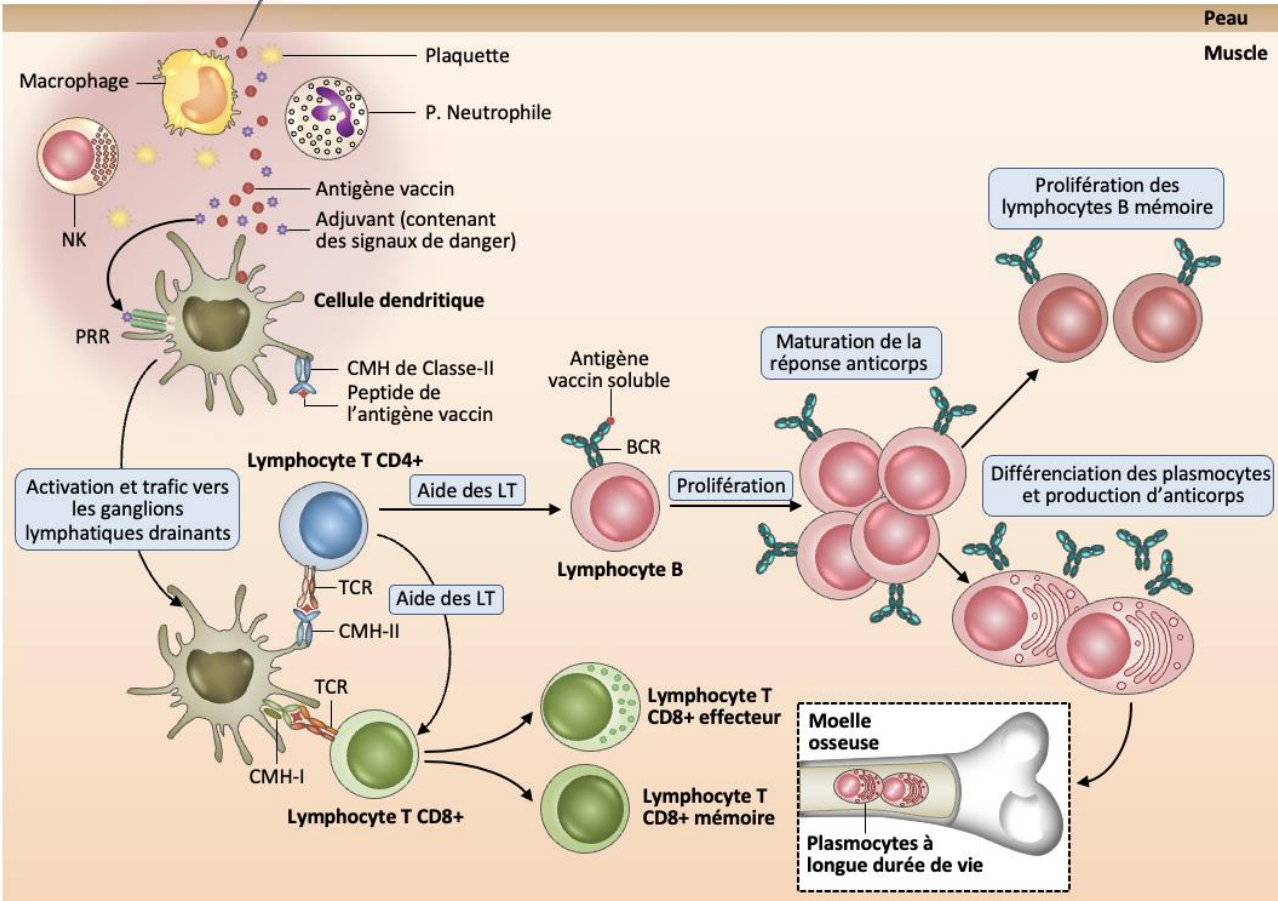
Facteurs modulant la réponse vaccinale



Réponses immunitaires innées post vaccinales

Les premières étapes de la réponse vaccinale

Rôle de l'immunité innée

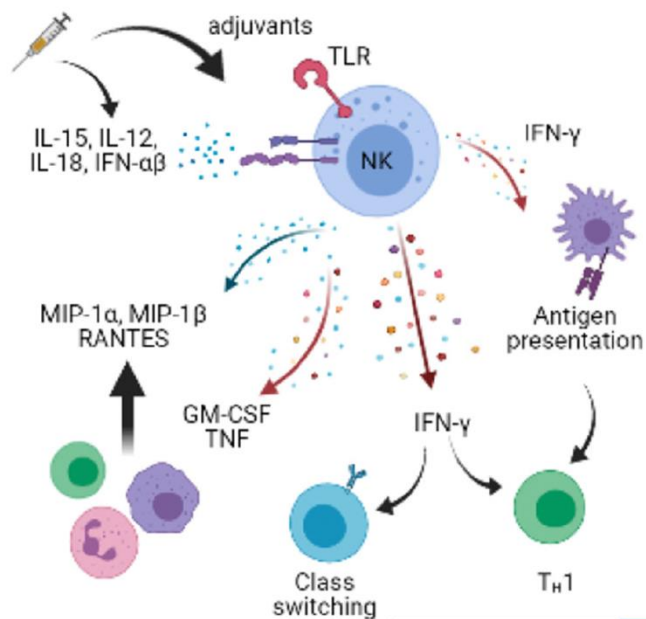


L'immunité innée conditionne la mise en place de l'immunité adaptative via l'activation des lymphocytes B et T par les cellules dendritiques (DC).

La **maturation des DC** nécessite des signaux de danger (DAMP) reconnus par des récepteurs PRR

Au-delà des DC, d'autres cellules de l'immunité innée (monocytes, macrophages...) participent à la réponse vaccinale, avec parfois **des effets protecteurs non spécifiques** de l'antigène.

Lymphocytes NK et vaccination – Impacts positifs



Impact sur la réponse adaptative

- Activation variable selon les vaccins et les adjuvants
- Cytokines clés : IFN de type I, IL-12, IL-15, IL-18
- Exemple : MF59 dans vaccin antigrippal = activation accrue des NK

Fonctions des NK activés

- Production de cytokines/chimiokines : TNF, GM-CSF, MIP1a/b, RANTES
- Recrutement des APC et stimulation CD4 Th1, B, cytotoxicité
- Boucle de régulation avec CD4 (via IL-2) et anticorps (via CD16 - ADCC)

Cox A et al
Trends in Pharmacological Sciences, 2021
doi10.1016/j.tips.2021.06.004.

Lymphocytes NK et vaccination – Effets délétères

Diminution des centres germinatifs via inhibition CD4/Tfh

Rydzynski C, et al « Generation of Cellular Immune Memory and B-Cell Immunity Is Impaired by Natural Killer Cells ». Nature Communications 2015, doi: 10.1038/ncomms7375.

Lyse des T CD8 activés par perforine ou NKG2D

Soderquest K, et al . « Cutting Edge: CD8+ T Cell Priming in the Absence of NK Cells Leads to Enhanced Memory Responses ». The Journal of Immunology 2011, doi: 10.4049/jimmunol.1004122.

Myocardites post-vaccinales SARS-CoV2 → rôle possible des NK

Tsang H, et al. « The Central Role of Natural Killer Cells in Mediating Acute Myocarditis after mRNA COVID-19 Vaccination ». Med 2024, doi: /10.1016/j.medj.2024.02.008.

Polynucléaires neutrophiles et vaccination – Impacts positifs

Rôle double des PNN : Immunité innée (phagocytose) + l'immunité adaptative post-vaccinale

Recrutement des DC : Sécrétion de chimiokines (CCL3, CCL4, CCL5, CCL20) (*Bennouna S, 2003, doi: 10.4049/jimmunol.171.11.6052.*)

Phagocytose par les DC :

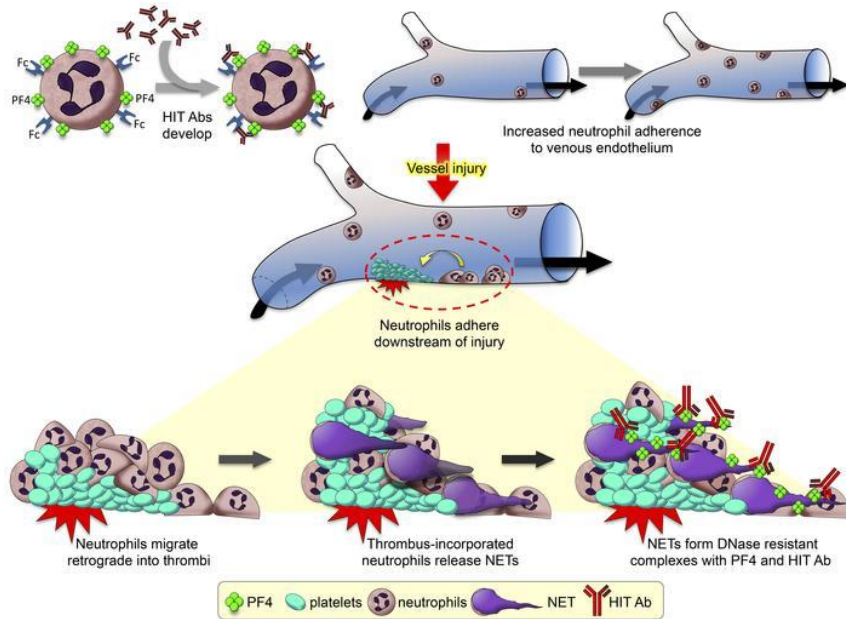
- Régulation négative de l'inflammation (général).
- Amélioration de la présentation antigénique (modèle anti-*Leishmania*) (*Bhattacharya P, doi 2024, doi:10.1371/journal.pntd.0010224.*)

Rôle d'APC : Observé dans les vaccins anti-VIH (adjuvant-dépendant) (*Liang F, 2017, doi:10.1126/scitranslmed.aal2094.*)

Interaction avec les anticorps :

- Rôle Expression de récepteurs Fc (*Bournazos S, 2017, doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.009.*)
- Modèle murin vaccination anti pneumococcique :
 - Déplétion des PNN → perte de protection vaccinale (↓ IgG2/IgG3) (*Tchalla E, 2020 222: 1363-70. doi: 10.1093/infdis/jiaa242.*)
 - Fonction PNN ↓ avec l'âge → efficacité vaccinale réduite (*Simmons S, 2022, doi: 10.3389/fcimb.2022.849224.*)

Polynucléaires neutrophiles et vaccination – Effets délétères



Thrombopénie thrombotique

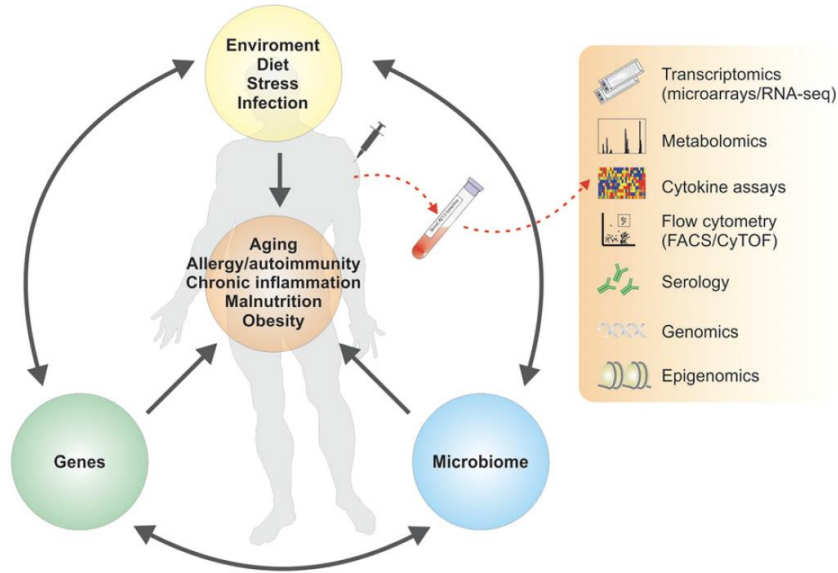
(vaccin ChAdOx1 nCoV-19)

- Activation excessive des PNN → NETs, dépôts d'IgG, dommages tissulaires.
- Complexes immuns anti-PF4 → activation plaquettaire/leucocytaire.

Gollomp K, *JCI Insight*, 2018
doi: 10.1172/jci.insight.99445.

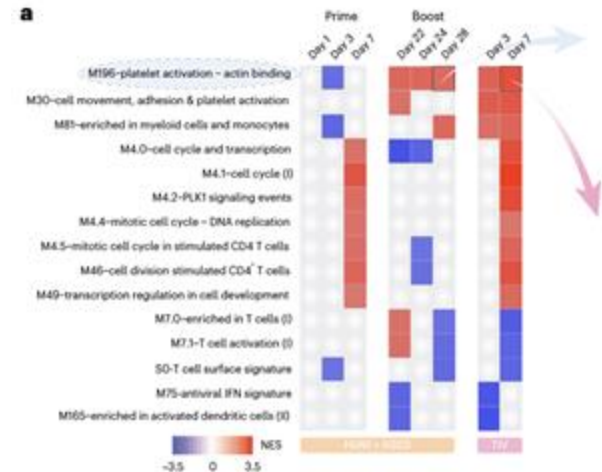
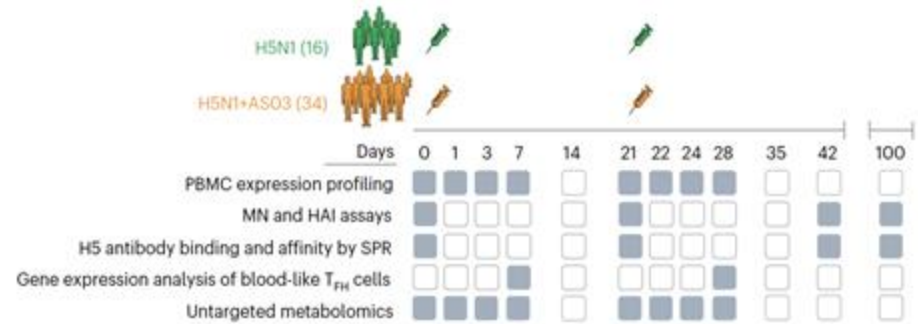
Roytenberg, R, *Frontiers in Medicine*, 2023
doi: 10.3389/fmed.2023.1155727.

System vaccinology



Pulendran B
PNAS, 2014
 doi: 10.1073/pnas.1400476111.

Cortese M et al.
Nature Immunology, 2025
 doi 10.1038/s41590-024-02036-z



Immunité entraînée

Effet non spécifique de la vaccination - enfant

Table 1 Randomised controlled trials of measles vaccine given to African girls at 9–10 months of age; all the controls had been immunised against measles at 4–5 months of age

Study	Age followed (months)	Vaccines*	Measles vaccine	Control vaccine	Reduction in mortality (95% CI)†
Bissau EZ1 ²⁶	10–60	M v P	N=91: 11/244.3 (4.5%)	N=85: 7/268.6 (2.6%)	–72% (–425% to 39%)
Bissau EZ2 ²⁶	10–48	M v P	N=82: 7/161.5 (4.3%)	N=86: 17/157.1 (10.8%)	60% (–2% to 86%)
Gambia ²⁷	10–36	M v P	N=45: 0/74.8 (0%)	N=51: 1/82.9 (1.2%)	–4222% to 100%
Senegal ²⁸	10–60	MDPY v DPY	N=311: 19/863.3 (2.2%)	N=474: 64/1342.2 (4.8%)	54% (22% to 74%)
Sudan ²⁹	10–36	M v N	N=151: 7/327.7 (2.1%)	N=80: 9/169.1 (5.3%)	60% (–21% to 87%)
Total					47% (23% to 63%)‡
Twin study ³⁵	0–17	M v D	2/5 (154)=0.4 (0.04–2.4)§	22/3 (164)=7.3 (2.2–38.3)§	p=0.001

Table 2 Controlled trials of the effect of BCG on mortality from causes other than tuberculosis among children in the USA and the UK (reported in papers published between 1948 and 1961)

Study	Age followed	Allocation	BCG	No BCG	Reduction in mortality (95% CI)*
USA ⁴⁵	0–13 years	Alternate	N=231: 3/1261 (2.4‰)	N=220: 3/1320 (2.3‰)	–4% (–682% to 86%)†
USA ⁴⁶	0–15 years	Random	N=306: 49/2013.5 (24.3‰)	N=303: 51/1839.2 (27.7‰)	12% (–33% to 42%)†
USA ⁴⁷	0–20 years	Alternate	N=1551: 49/16406 (3.0‰)	N=1457: 56/15207 (3.7‰)	19% (–21% to 46%)
UK ⁴⁸	14–21 years	Odd/even	N=6700: 7/6700 (1.0‰)‡ §	N=6500: 10/6500 (1.5‰)‡	32% (–98% to 78%)†
USA ⁴⁹	0–16 years	Alternate	N=566: 14/566 (24.7‰)‡	N=528: 25/528 (47.3‰)‡	48% (–4% to 75%)
UK ⁴⁸	14–21 years	Odd/even	N=14100: 8/14100 (0.6‰)‡	N=16/13200 (1.2‰)‡	53% (–12% to 83%)†
Total					25% (6% to 41%)¶
Twins ³⁵	0–17 months	Twins	1/5 (89)=0.20 (0.02–1.68)**	DTP: 22/3 (164)=7.3 (2–38)**	p<0.001

Les données épidémiologiques montrent une **diminution de la mortalité infantile globale associée à l'utilisation de VVA (Rougeole et BCG)**

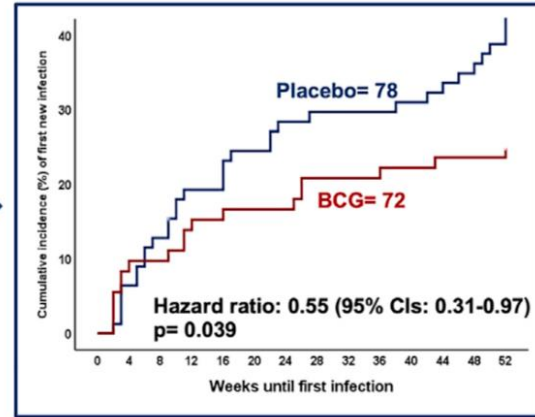
Shann F, Arch Dis Child, 2010
doi:10.1136/adc.2009.157537

BCG VACCINATION IN THE ELDERLY: ACTIVATE trial

- Double-blind, randomized
- Phase III
- ClinicalTrials.gov NCT03296423

MAIN BENEFITS

- ↓ viral infections
- ↓ ALL respiratory infections
- No adverse event



- IFN γ releasing assay (-)
- No immunosuppression



Monocyte isolation

- Baseline
- 3 months



Epigenetic modification

- ↑ H3K27 acetylation
- IL-6 and TNF α

Function

- ↑ TNF α , IL-1 β , IL-10 & IFN γ on stimulation

No systemic inflammation

- Mediators
- Cell sub-types

Effet non spécifique de la vaccination – Adultes (BCG)

Giamarellos-Bourboulis et al,
Cell, 2020 doi:10.1016/j.cell.2020.08.051

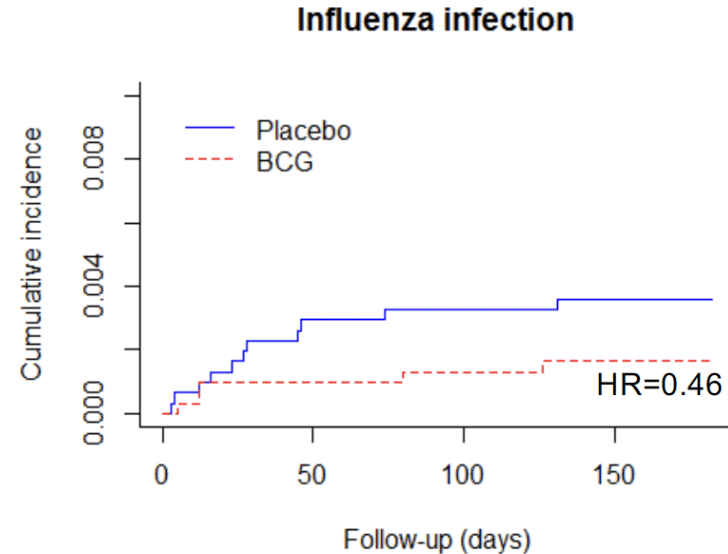
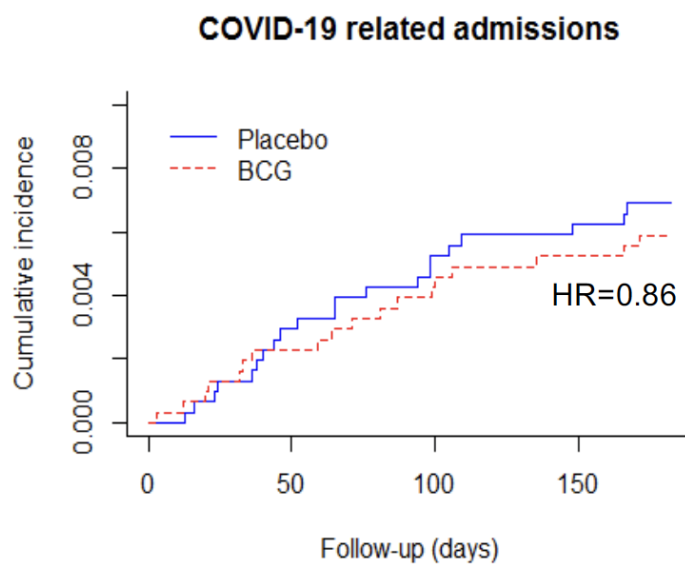
	Population; length of follow-up	Age groups	Effect on main outcome	Mortality (deaths [n]/total [N])		Mortality RR (95% CI)
				BCG	Placebo	
Greece ⁴⁶	BCG vs placebo at hospital discharge; 12 months	Mean age: 80 years	Increased time to first infection after discharge	10/72	14/78	0.77 (0.37-1.63)
Greece ⁴⁵	BCG vs placebo at hospital discharge; 6 months	≥50 years	68% (range 21-87) reduction in COVID-19 clinical and microbiological diagnoses	0/148	3/153	0 (undefined)
Netherlands ⁴⁷	BCG vs placebo in older adults with comorbidity; 12 months	≥60 years	No effect on COVID-19 infection	13/3058	18/3054	0.72 (0.35-1.47)
Netherlands ⁴⁸	BCG vs placebo in older adults; 12 months	≥60 years	No effect on respiratory tract infections, including COVID-19 infection	2/1008	3/1006	0.67 (0.11-3.97)
South Africa ⁴⁹	BCG vs placebo in health-care workers; 12 months	Median age: 39 years	Did not protect against COVID-19 infection or hospitalisation	0/500	4/500	0 (undefined)
Combined analysis	NA	NA	NA	NA	NA	0.61 (0.38-0.99)

NA=not available. RCT=randomised clinical trial. RR=risk ratio.

Table 3: RCTs in different countries of BCG versus placebo against COVID-19 or severe morbidity: the effect on mortality

Aaby P et al,
Lancet Infect Dis, 2023
doi :10.1016/S1473-3099(22)00498-4

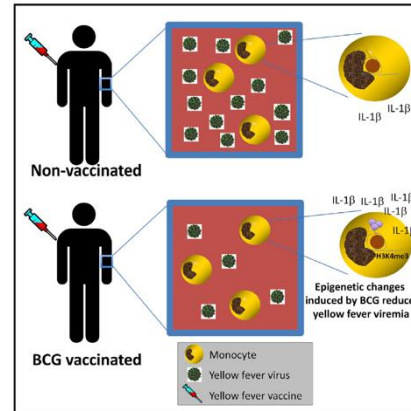
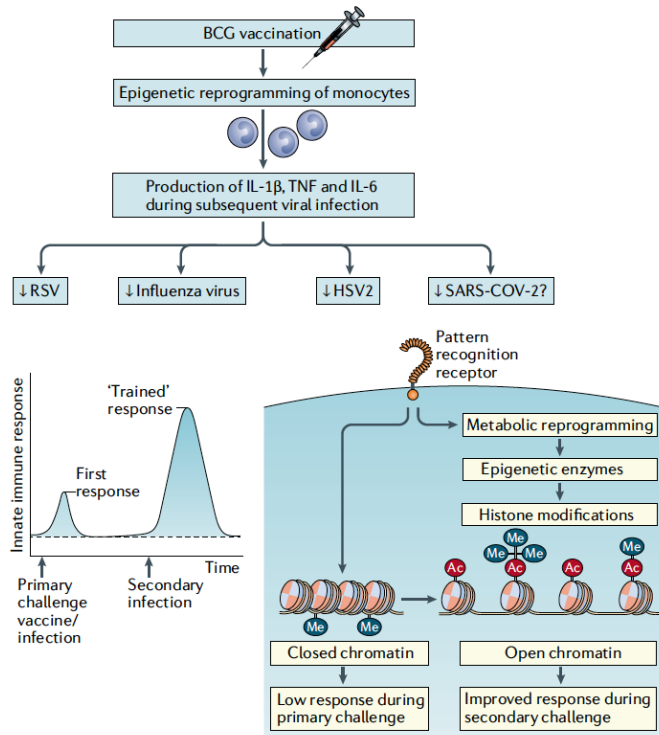
L'effet non spécifique du BCG varie selon les pathogènes



Etude BCG au Pays Bas n = 3000 (BCG) n= 3000 placebo

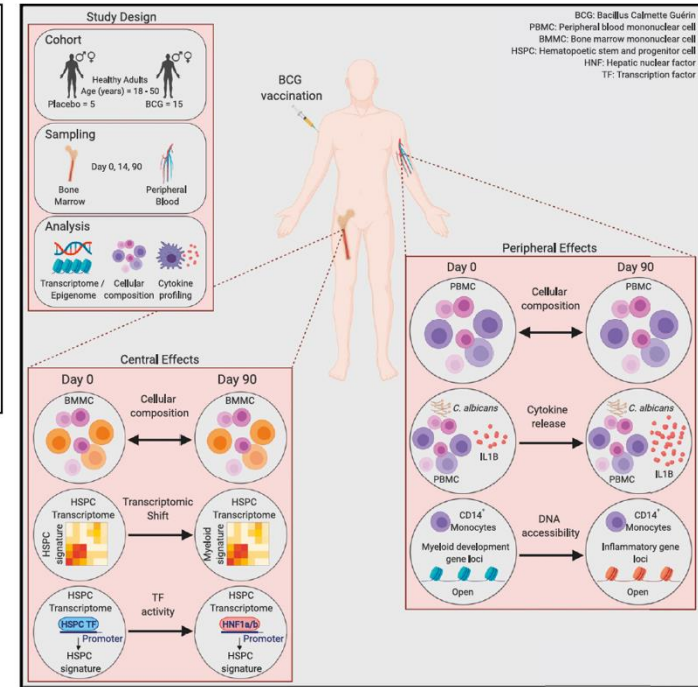
Netea MG
Webinaires du club vaccin de la SFI 2024
https://youtu.be/rBuFjzZ_cmw

Effet non spécifique du BCG



Arts RJV et al,
Cell Host & Microbe **2018**
doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010

Cirovic et al,
Cell Host & Microbe **2020**
doi: 10.1016/j.chom.2020.05.014

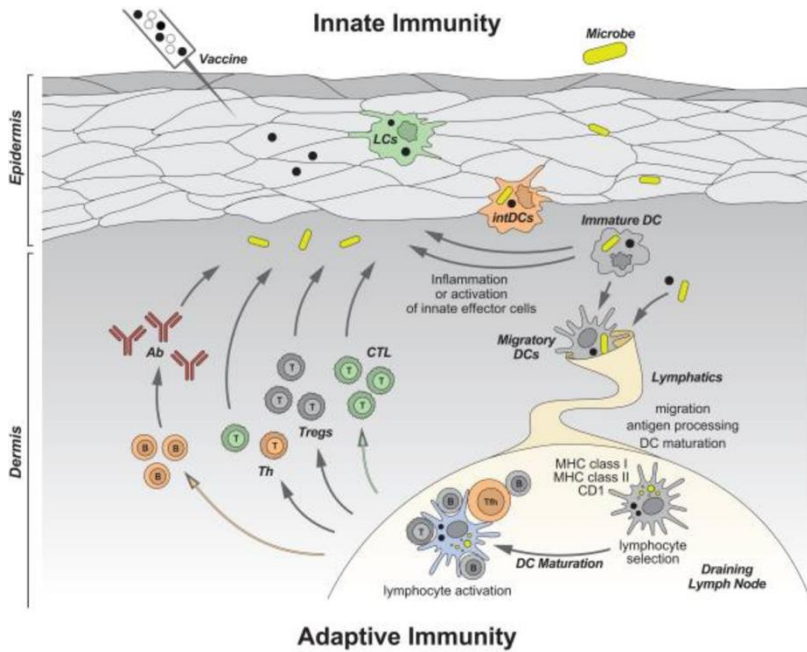


O'Neill LAJ & Netea MG,
Nature Rev Immunol, **2020**
doi: 10.1038/s41577-020-0337-y

Le BCG intervient en **reprogrammant les monocytes** sans augmenter leur nombre. L'impact également sur les CSH expliquerait la durée de l'effet. La voie d'administration du vaccin semble importante

Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques et la vaccination



Palucka K et al *Immunity*, 2020
doi : 10.1016/j.immuni.2010.10.007.

Lien entre immunité innée & adaptative : Capture des antigènes → activation des lymphocytes T naïfs dans les organes lymphoïdes

Mécanismes de capture des antigènes

Vaccins vivants : Infection directe → présentation CMH-I

Vaccins inertes : Phagocytose/endocytose (lectines, DEC-205) → présentation croisée

Présentation Croisée & Efficacité Vaccinale

Meilleures DC pour le cross-priming : BDCA3⁺ (humaines).

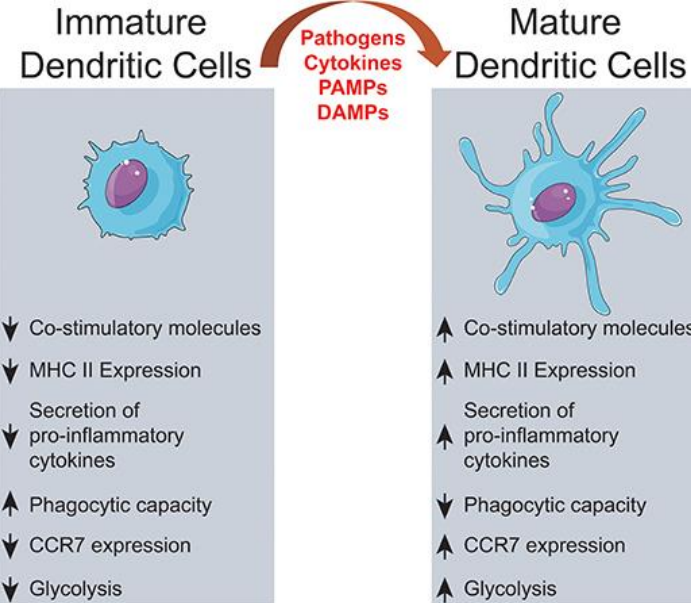
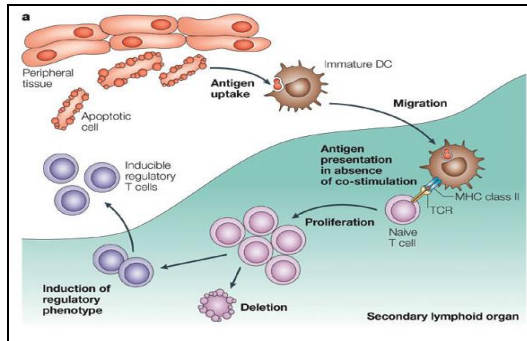
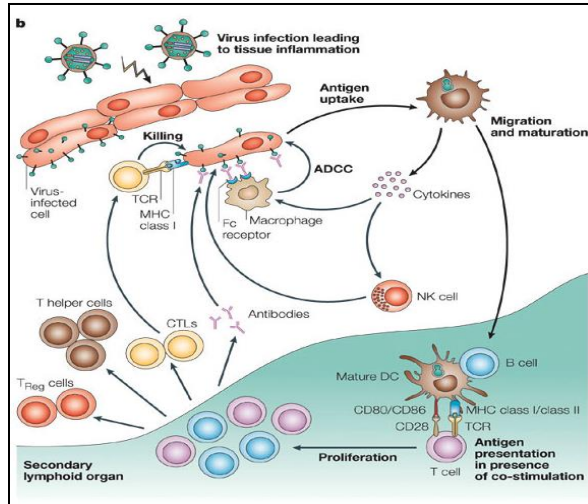
Plateformes vaccinales : Virus non réplicatifs (adénovirus, MVA) → CMH-I aussi efficaces que les virus réplicatifs.

Applications Pratiques

Ciblage des DC : Stratégies pour délivrer l'antigène directement aux DC (ex : anticorps anti-DEC-205)

Nouveaux adjuvants : Optimiser la maturation des DC (ex : agonistes TLR).

La maturation des cellules dendritiques est nécessaire à la réponse immunitaire



Banchereau J, *Nature Rev Immunol*, **2005**
doi: 10.1038/nri1592

Patente TA et al, *Front Immuno*, **2008**
doi: 10.3389/fimmu.2018.03176

En ***l'absence de signaux de danger*** et de maturation, les DC vont transmettre des signaux sans co stimulation aux lymphocytes T qui vont soit mourir soit s'orienter vers une différenciation ***Treg***

• Lipopeptide • Zymosan
• Peptidoglycan • Lipoteichoic acid

• LPS and analogues
• AS01 and AS04

Flagellin

Plasma membrane

Cytoplasm

Endosome

Nucleus

Adaptive response

T_H1/T_H2/T_H9 cells

T_H1 cells

T_H1 cells

T_H1 cells

• T_H1 cells
• Cytotoxic T cells

Anti-inflammatory cytokines (IL-10)

Pro-inflammatory cytokines (IL-12)

Pro-inflammatory cytokines (IL-12, IL-1β)

Pro-inflammatory cytokines (IL-12, IL-1β)

Type I interferon (IFNα, IFNβ)

IRF7

IRF3

TLR1

TLR2

TLR6

TIRAP

MyD88

MD2

TLR4

TLR5

TLR3

TLR7/TLR8

ssRNA

CpG DNA

CpG 1018

dsRNA

TRIF

ERK1 and ERK2

JNK1, JNK2 and p38

NF-κB

JNK1, JNK2 and p38

NF-κB

JNK1, JNK2 and p38

NF-κB

IRF7

IRF3

The diagram illustrates the activation of the NLRP3 inflammasome and the resulting signaling pathways. It is divided into three main sections: NLRP3 activation, RNA sensing, and dsDNA sensing.

- NLRP3 Activation:** NLRP3 is activated by Alum, ATP, K⁺, and Uric acid. This leads to the recruitment of ASC1 and the activation of NLRP3. The activated NLRP3 then triggers the NF-κB pathway, leading to the production of IL-1β, IL-18, and IL-33. This pathway also leads to the activation of T_H1/2 cells.
- RNA Sensing:** Short RNA is sensed by RIG-I, and Long RNA is sensed by MDA5. This leads to the activation of IRF3 and IRF7, which then triggers the production of Type I interferon (IFNα, IFNβ). This pathway also leads to the activation of T_H1 cells and Cytotoxic T cells.
- dsDNA Sensing:** dsDNA is sensed by cGAS, which produces cGAMP. cGAMP then activates STING, leading to the production of Type I interferon (IFNα, IFNβ). This pathway also leads to the activation of T_H1 cells and Cytotoxic T cells.

The NF-κB pathway also leads to the production of IL-6 and TNF.

The diagram illustrates the signaling pathways of various receptors on the cell surface. The receptors and their ligands are:

- Dectin 1**: binds β -Glucan
- Dectin 2**: binds α -Mannans
- MINCLE**: binds Glycerolipid TDM from mycobacteria
- DC-SIGN**: binds or fucosylated glucans
- DEC205**: binds Keratin from apoptotic and necrotic cells
- DNGR1**: binds F-actin from dying cells

The signaling pathways are as follows:

- Dectin 1** and **Dectin 2** signal through **SYK1**.
- MINCLE** signals through **SYK1**.
- DC-SIGN** signals through a complex involving **SYK1** and **DC-SIGN**.
- DEC205** and **DNGR1** signal through **SYK1**.

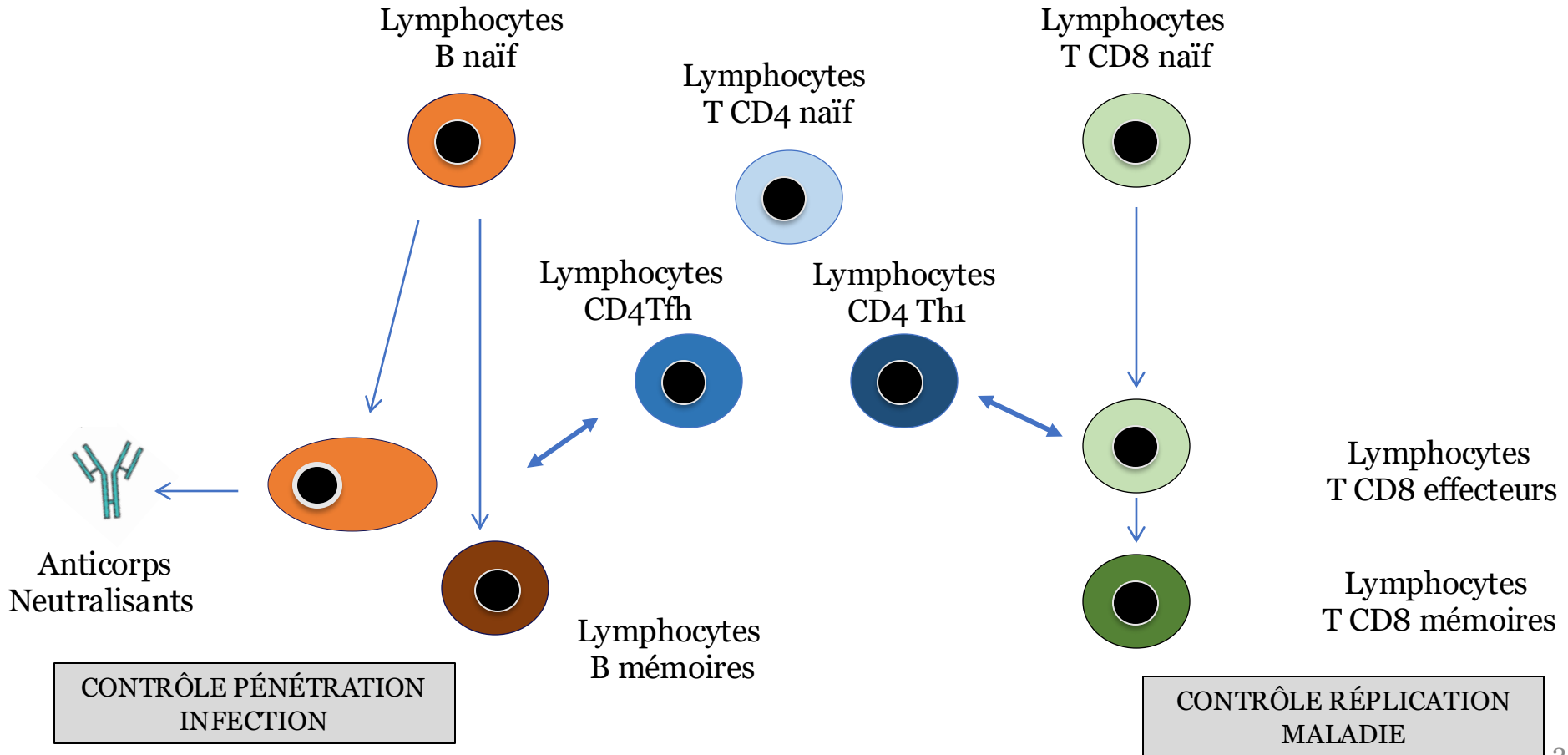
The signaling pathways lead to the activation of **NFAT**, **AP1**, and **NF- κ B**, which then lead to the production of cytokines (IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, TNF) and the differentiation of **T_H1/T_H17** cells, **T_H1/T_H17** cells, and **T_H1** cells/Cytotoxic T cells.

* combine l'hydroxyde d'aluminium avec l'agoniste TLR4 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A
 **utilisé dans vaccin anti HBV Heplisav

Pulendran B et al, *Nat Rev Drug Discov* , **2021**
doi:10.1038/s41573-021-00163-y

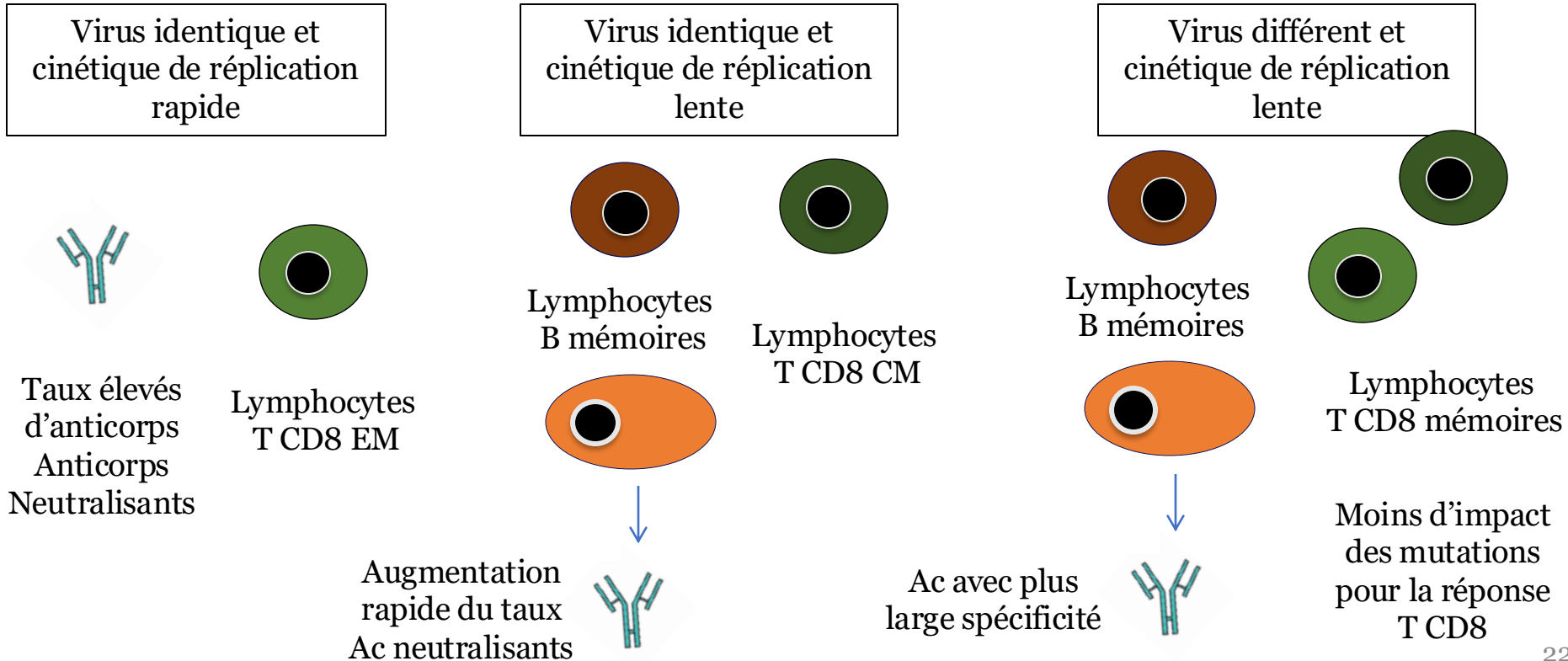
Réponses immunitaires adaptatives post vaccinales

Réponses immunitaires qui contrôlent l'infection initiale



Réponses immunitaires qui contrôlent la réinfection

Cela dépend de la cinétique d'infection et de la variabilité du virus

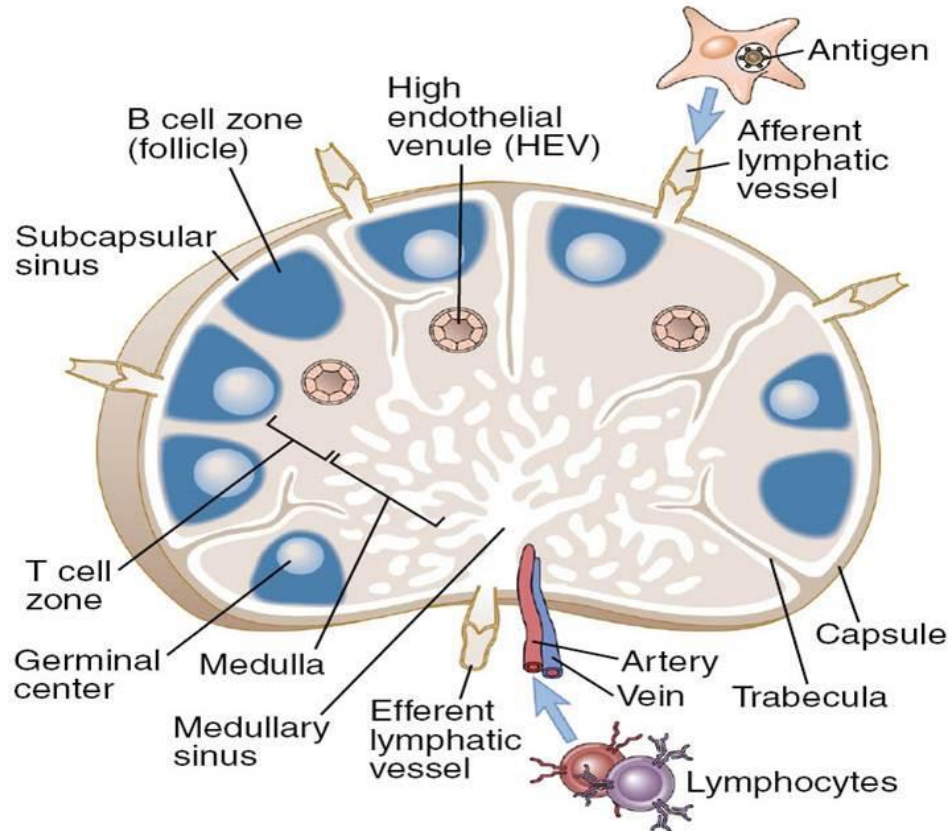


Réponse humorale

Réponse immunitaire vaccinale: rôle protecteur des anticorps

	Infection	Effets passifs des anticorps
Toxines bactériennes	Tétanos	Prophylaxie post exposition - Mère
	Diphtérie	Ac passifs protègent intoxication
	Coqueluche	Ac maternels - Ac protègent pathologie
Bactéries encapsulées	<i>H Influenzae</i>	Effet protecteur chez enfants
Virus	Rougeole	Ac protègent contre infection et transmission
	Rage	Ac utilisés en association avec vaccin
	Variole	Ac protègent des complications du vaccin
	Hépatite A	Prophylaxie post exposition
	Hépatite B	Prophylaxie chez transplantés hépatiques
	VRS	Ac protègent enfants à haut risque (55% efficacité)
	VZV	Ac protègent

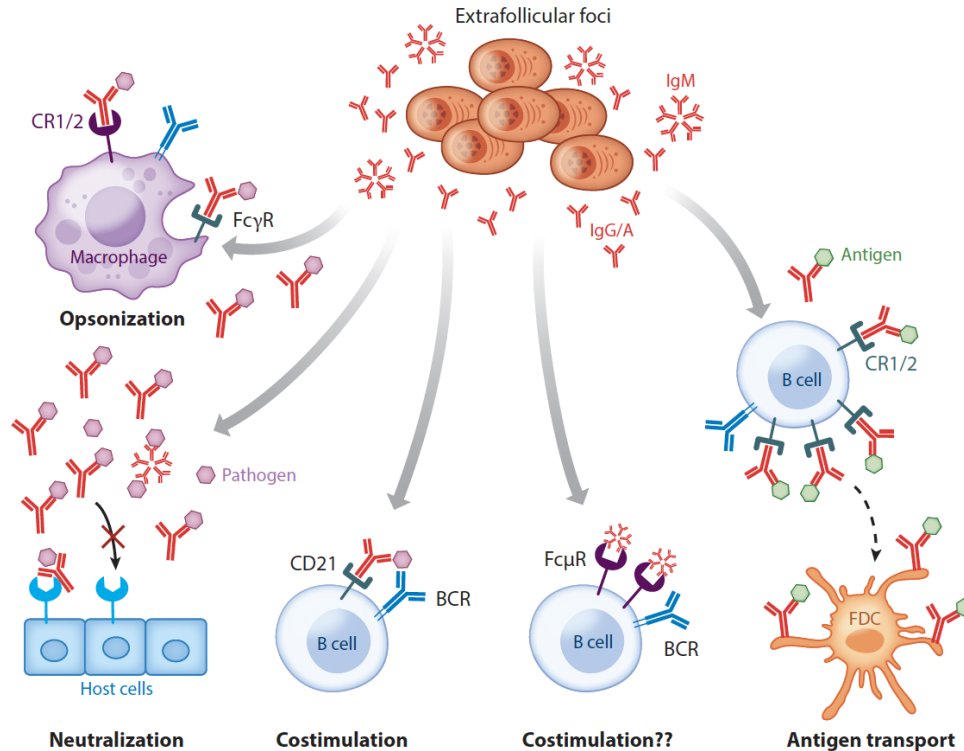
Réponses lymphocytaires B



Phase extra folliculaire La reconnaissance des antigènes par les IgM de surface des lymphocytes B naïfs va conduire à leur migration dans la zone externe du ganglion riche en lymphocytes T et leur différenciation en *plasmocytes* à *courte durée de vie*.

Maturation dans les centres germinatifs Les lymphocytes B spécifiques de l'antigène vont ensuite poursuivre leur maturation au sein de structure particulière des ganglions, les *centres germinatifs* (CG).

La réponse B extra folliculaire



Phase extra folliculaire Classiquement la phase EF était vu comme aboutissant à la production de plasmablastes dont la maturation n'était pas associée à des modifications des gènes producteurs d'IgG qui restent en *configuration dite germline*. Les anticorps produits essentiellement de type IgM sont alors de *faibles affinité et avidité pour leur antigène*.

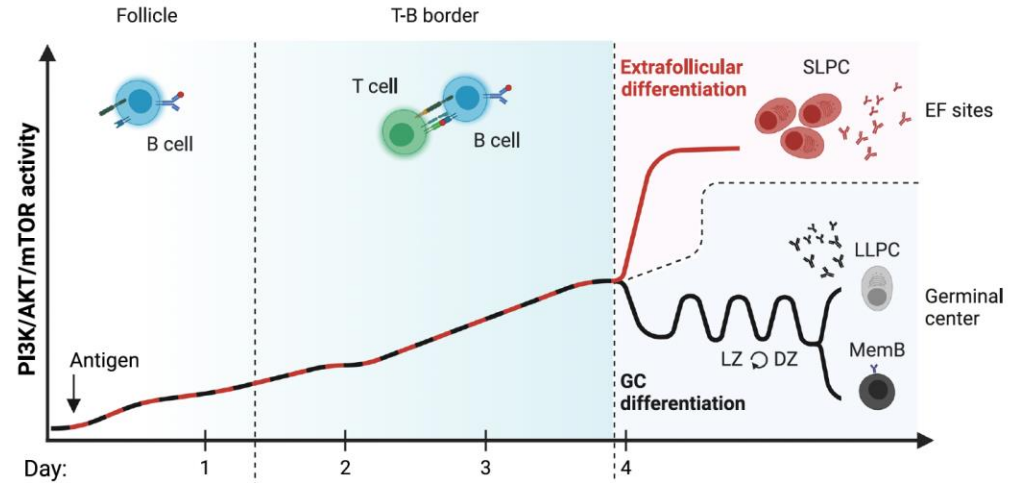
Il s'avère en fait que cette réponse **permet de contrôler la phase aigüe d'une infection** et prévient les dommages causés par la réponse T qui peut abimer les tissus. La réponse extra folliculaire semble donc une réponse importante et suffisante dans la plupart des infections

La réponse B extra folliculaire vs centre germinatif

Staniek J & Rizzi M
Immunological reviews, 2025
doi : 10.1111/imr.70004

Intensité et la nature des **signaux précoces** reçus par les cellules B après vaccination vont déterminer une voie majoritairement EF ou GC.

Cette décision est fortement influencée par l'intensité du signal reçu, notamment via la voie PI3K/AKT/mTOR



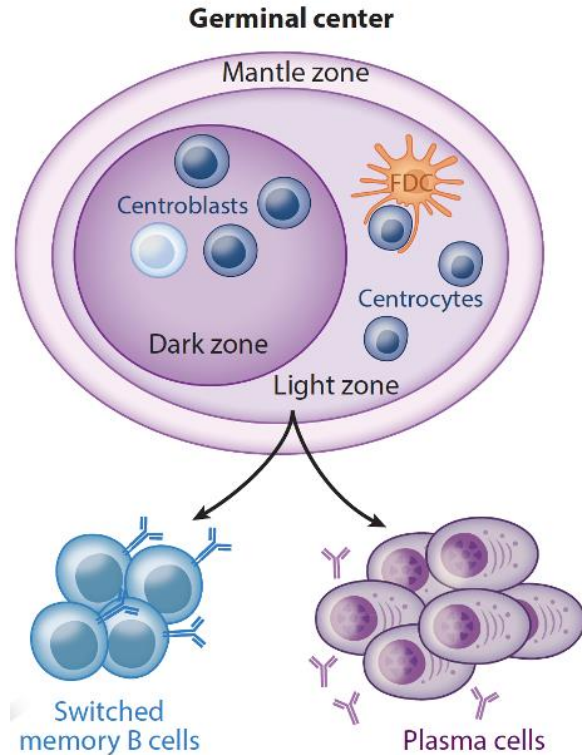
L'induction une forte activation des lymphocytes B via leur BCR avec des vaccins contenant des antigènes de forte valence ou forte densité épitopique (comme les vaccins vivants inactivés), **souvent orientée vers la voie EF**. En revanche, des formulations qui favorisent un signal progressif ou contrôlé - vaccins protéiques utilisés avec certains adjuvants ou vaccins vivants atténués - permettent de favoriser la formation de CG.

Certains agonistes de **TLR**, comme celui du **TLR9** pourrait favoriser le développement de **CG**

Effet des inhibiteurs de mTOR comme la **rapamycine** dans l'induction d'une réponse **CG** chez la souris mais avec des résultats non démontrés à l'heure actuelle chez l'homme

Réponse EF va conduire à l'apparition de titres élevés qui finiront par s'estomper → réalisation de prélèvement trop précoce en post vaccination peut conduire à noyer la réponse GC

Le centre germinatif



Maturation dans les centres germinatifs Les lymphocytes B spécifiques de l'antigène vont ensuite poursuivre leur maturation au sein de structure particulière des ganglions, les **centres germinatifs** (CG).

Dans ces structures interviennent des cellules dendritiques dites cellules dendritiques folliculaires (FDC) et des lymphocytes T CD4 particulier appelé **Tfh (T Follicular Helper)**. Les lymphocytes B vont **réarranger les gènes codant pour les Ig**. Pour ajuster sa reconnaissance de l'antigène, le lymphocytes B activé va engager un phénomène **d'hypermutations somatiques** mutations dans la séquence dans son Ig de surface qui vont ajuster les régions hypervariables à l'épitope.

Après leur passage dans le CG les lymphocytes B naïfs va donner naissance à

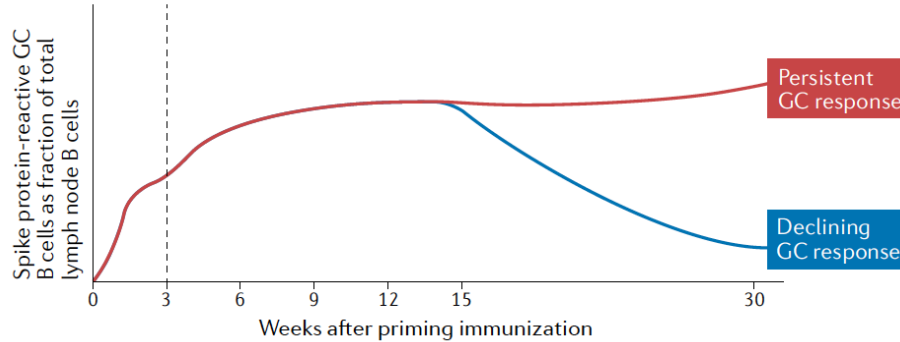
- 1) des **plasmocytes à longue durée de vie**,
- 2) des **lymphocytes B mémoires**
- 3) des **lymphocytes B du CG** qui vont pouvoir entrer à nouveau dans celui-ci et redonner naissance aux mêmes cellules

Baumgarth N

Annu. Rev. Immunol. 2021.

doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041238

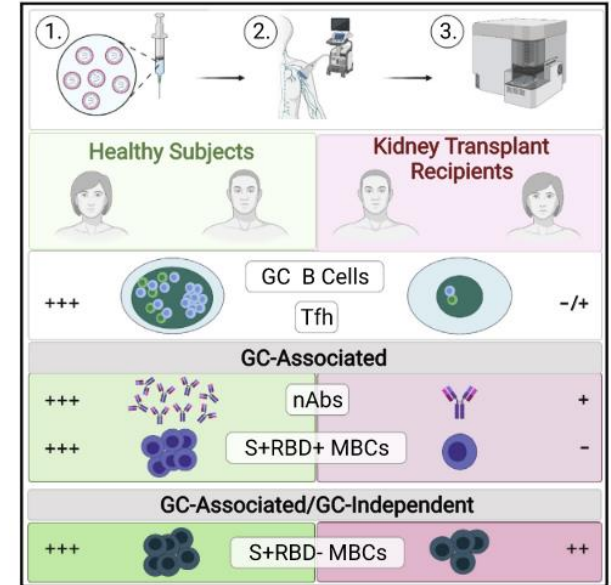
Persistence CG après vaccination



Laidlaw BJ,
Nature Reviews Immunology,
2022,
 doi: 10.1038/s41577-021-00657-1

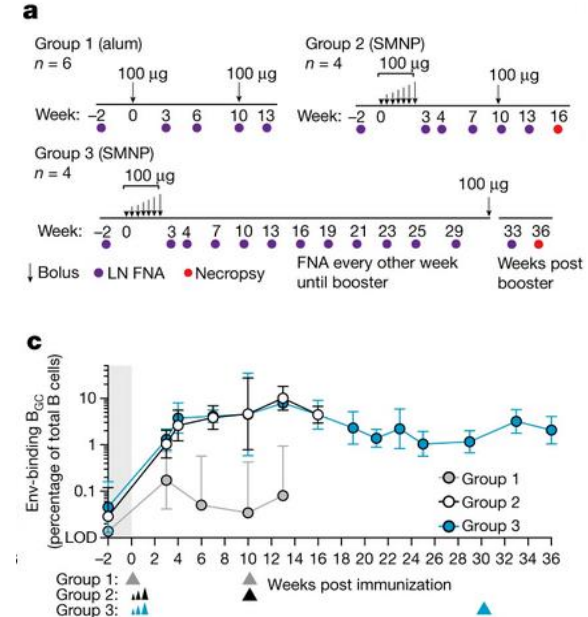
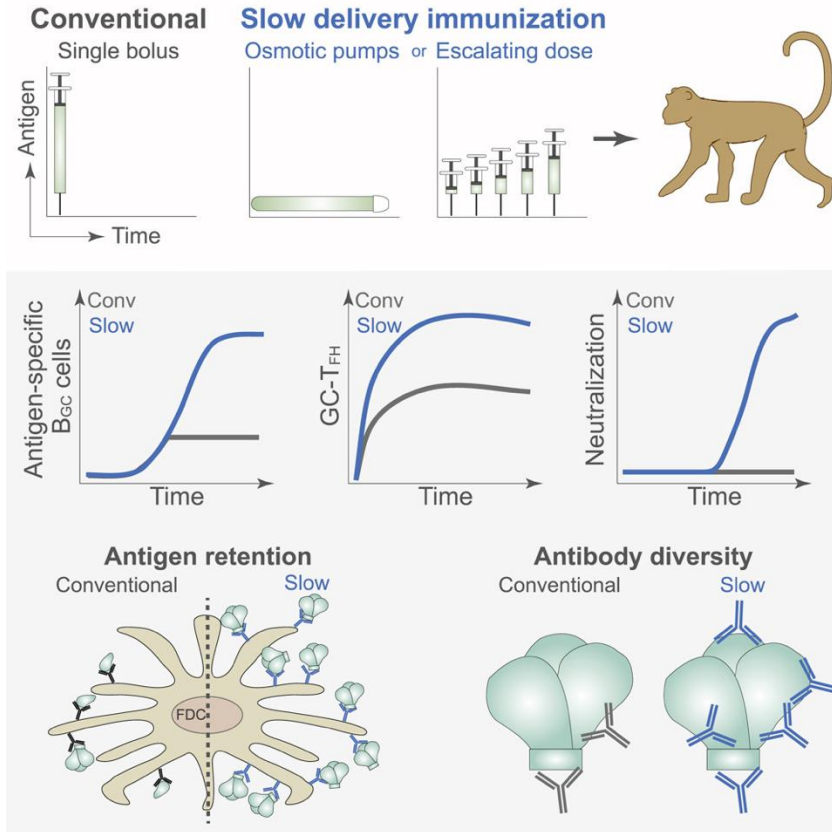
Les données récentes obtenues après vaccination contre le SARS CoV2 montrent que la présence d'un CG (*cytoponction ganglionnaire*) peut être observé **jusqu'à 30 semaines post vaccination** même si ceci n'est pas observé chez tous les sujets vaccinés.

A contrario on n'observe pas de tels CG chez les immunodéprimés



Lederer K et al
Cell, **2022**,
 doi: 10.1016/j.cell.2022.01.027

L'administration initiale itérative ou par pompe des protéines améliore la formation des CG



Les travaux récents de l'équipe de S Crotty montrent que l'administration initiale itérative ou par pompe de l'Ag améliore la formation des CG

Cirelli KM et al, *Cell*, **2019**
doi: 10.1016/j.cell.2019.04.012

Lee JH et al, *Nature*, **2022**
doi: 10.1038/s41586-022-05216-9

Maturation des B mémoires une question de temps

Ac post MVA	2 ans	1 mois
Baseline	1,3	1,4
Week 4	60,3	71,8
Week 6	42,3	495,8
Week 30	5,3	27,9
2nd year	5,9	24,2
2nd year + 2 weeks	1608,9	
2nd year + 6 months	382,9	

Evolution des Ac post vaccination MVA 2 doses effectuées à 1 mois ou à 2 ans d'intervalle

Ilchmann H et al `
 J Infect Dis, 2023
 doi : 10.1093/infdis/jiac455

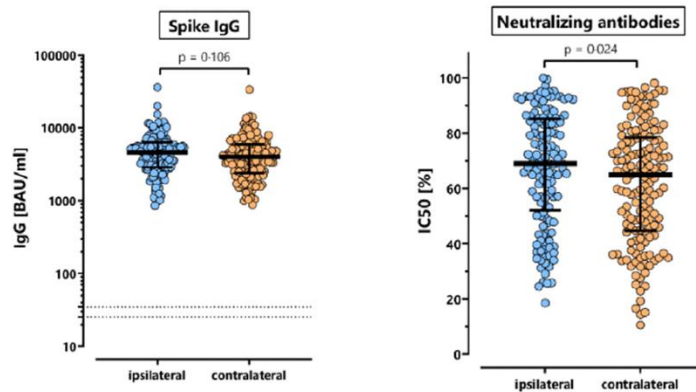
Après la primovaccination, **le délai avant le rappel conditionne la maturation des lymphocytes B** : un intervalle plus long favorise la sélection des clones à haute affinité dans les centres germinatifs, augmentant la qualité et la diversité des anticorps.

Un délai trop court réduit la maturation et la neutralisation croisée, tandis qu'un délai modérément prolongé (8–12 semaines selon l'antigène/plateforme) optimise l'affinité, au prix d'une période de vulnérabilité plus longue entre doses.

Le **choix de l'intervalle** doit intégrer la cinétique de persistance antigénique du vaccin, le risque d'exposition à l'infection, et le profil des vaccinés (un intervalle étendu est particulièrement bénéfique chez les personnes âgées).

Pour les **lymphocytes T**, la constitution de mémoires prolifératives demande plusieurs semaines ; un intervalle d'au moins 2–3 mois maximise la réponse, mais des rappels précoces peuvent induire des mémoires effectrices utiles dans certaines infections virales.

Vaccinations ipsi et controlatérales

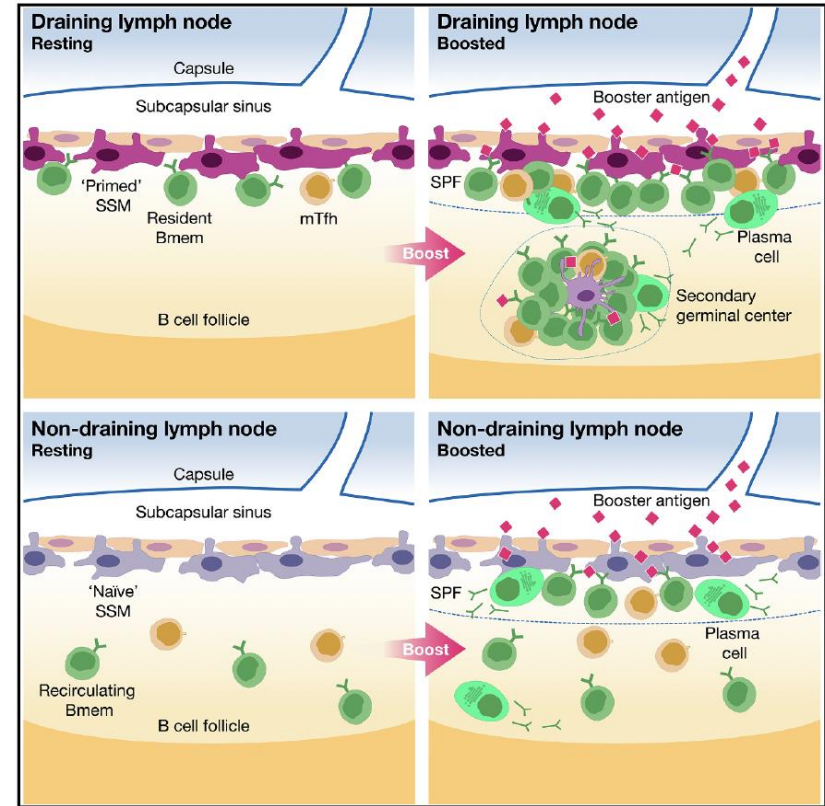


Etude observationnelle,
 303 personnes naïves ont reçu la deuxième dose du vaccin COVID-19 BNT162b2
 soit du côté ipsilatéral ($n = 147$), soit du côté controlatéral ($n = 156$)

Ziegler L et al, *EBioMedicine*, 2023
 doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104743

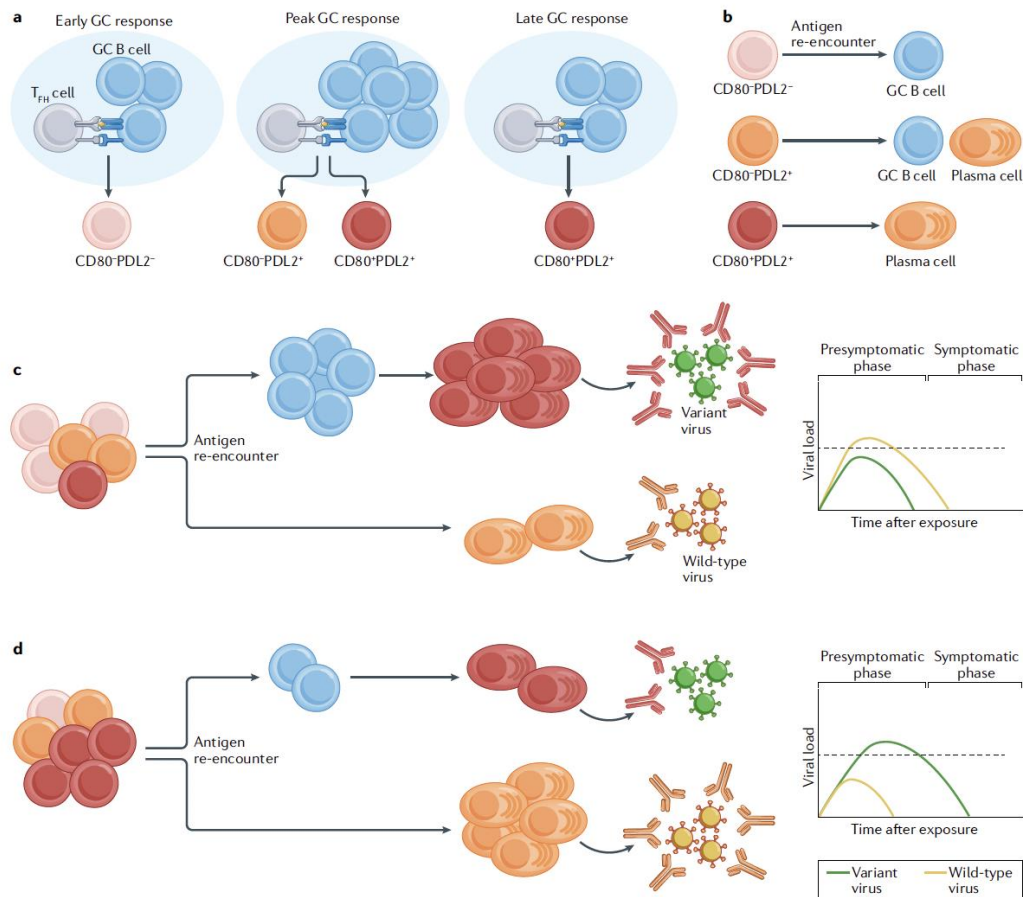
Ly B mem dans les ggs drainants résident dans une niche sous-capsulaire riche en macrophages CD169+ (SSMs) → réentrée dans les centres germinatifs (GCs) après une vaccination de rappel.

Ly B mem dans les ggs non drainants plus dispersés, migrent plus profondément dans les follicules et se différencient préférentiellement en plasmocytes plutôt qu'en cellules GC.



Dhenni R et al, *Cell*, 2025
 doi: 10.1016/j.cell.2025.04.005

Réponses B mémoire – Rôle contre variants



Au cours d'une réponse immunitaire, les lymphocytes B mémoires issus des **premiers stades du centre germinatif (GC)** sont majoritairement **CD80⁻PDL2⁻**.

Lorsque la réponse GC progresse et mûrit, une partie croissante de ces cellules acquiert l'expression de **PDL2 et CD80** ; à la fin de la réaction GC, les cellules mémoires sont surtout **CD80⁺PDL2⁺**.

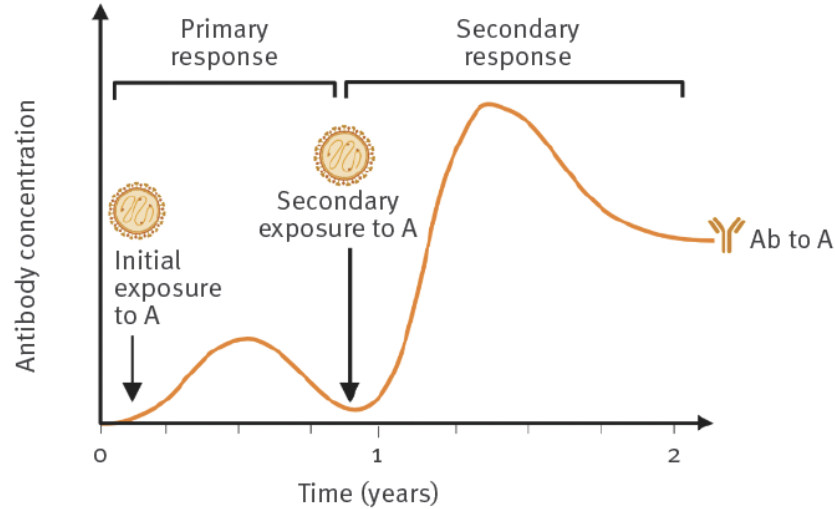
Lors d'une **réexposition à l'antigène** :

- Les **CD80⁻PDL2⁻** se réorientent principalement vers une différenciation en cellules B de GC.
- Les **CD80⁻PDL2⁺** peuvent donner soit des cellules B de GC, soit des plasmocytes.
- Les **CD80⁺PDL2⁺** se différencient préférentiellement en plasmocytes.

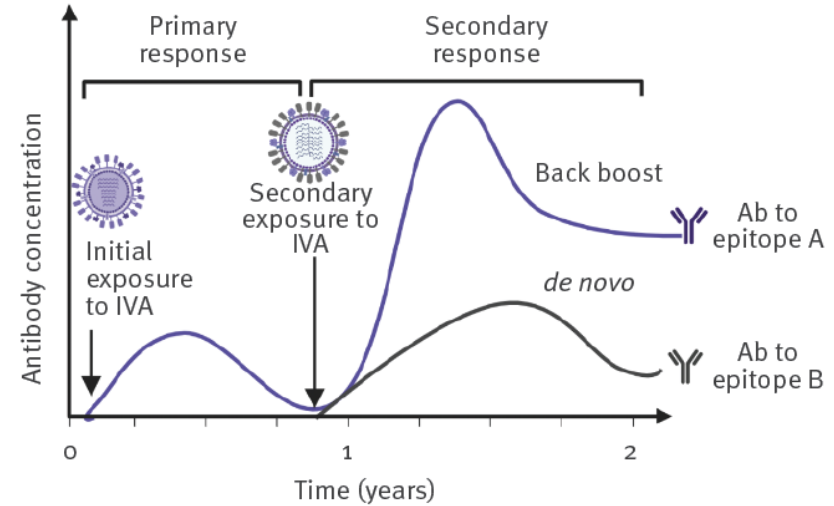
Laidlaw BJ,
Nature Reviews Immunology, **2022**,
 doi: 10.1038/s41577-021-00657-1

« Original antigenic sin »

Typical antibody responses to stable viruses e.g. measles



Typical antibody responses to changeable viruses e.g. influenza



Thomas Francis Jr.



Born July 15, 1900

On the Doctrine of Original Antigenic Sin

Author(s): Thomas Francis, Jr.

Source: *Proceedings of the American Philosophical Society*, Vol. 104, No. 6 (Dec. 15, 1960), pp. 572-578

Published by: American Philosophical Society

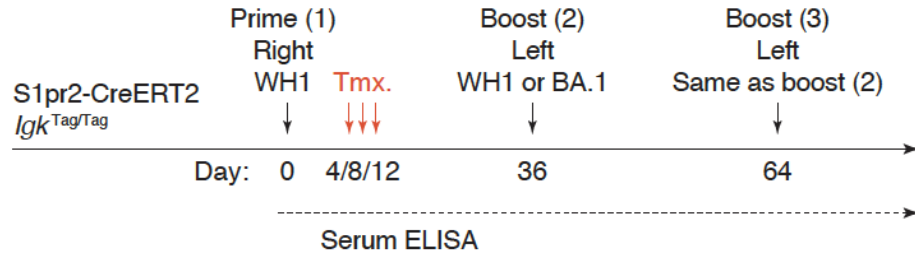
Kelvin AA & Zambon M

Euro Surveill., **2019**

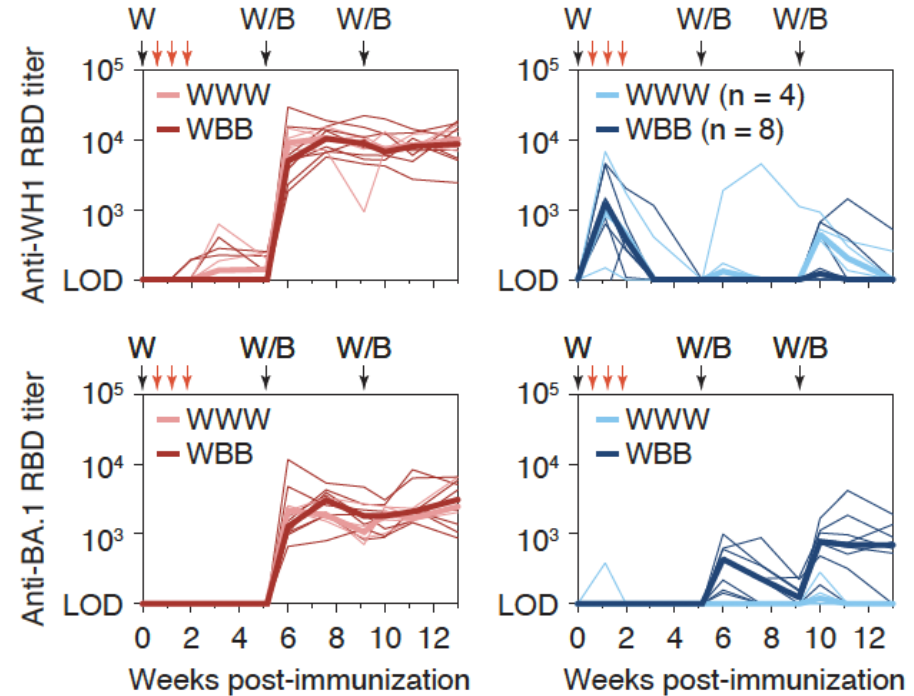
doi :10.2807/1560-

7917.ES.2019.24.48.1900720

Cross reactivity – OAS - Vaccin COVID19

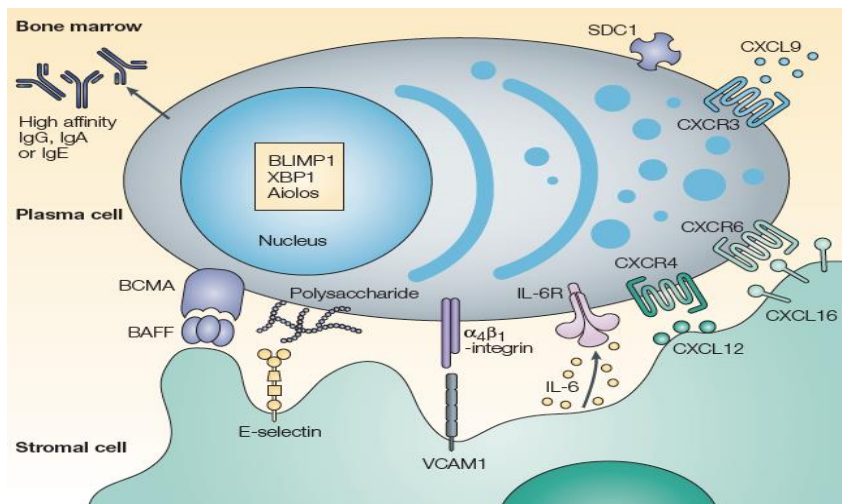


Seule la vaccination WBB (Wuhan/Omicron/Omicron) induit de nouvelles réponses contre Omicron qui sont dirigées vers les épitopes mutés



Schiepers A et al, *Cell*, **2023**
doi: 10.1038/s41586-023-05715-3

Survie des plasmocytes



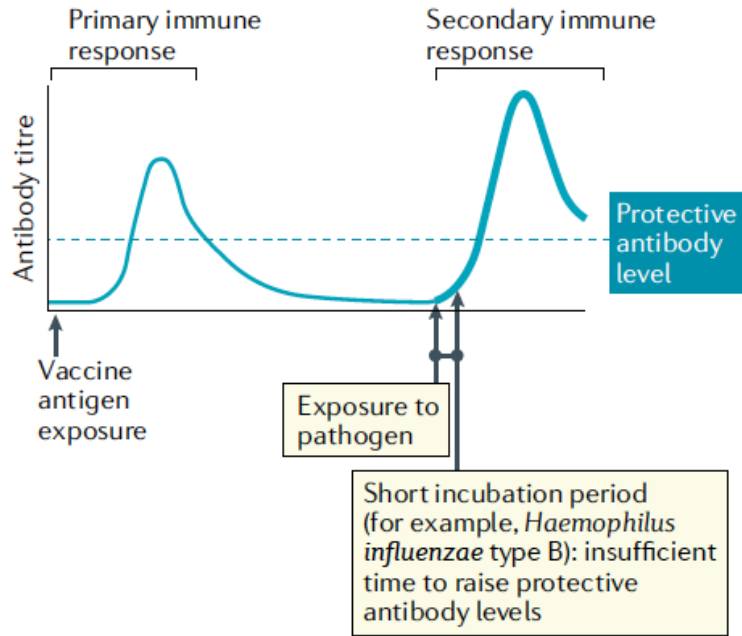
Après activation dans CG les **plasmablastes** ont une semaine pour atteindre une niche (moelle osseuse essentiellement). Ils vont entrer en compétition avec des **plasmocytes** plus anciens dont la survie dépendant de différents facteurs (*cf figure*)

Shapiro-Shelef M & Calame K,
Nature Reviews Immunology, **2005**,
doi:10.1038/nri1572

La persistance de **taux d'anticorps résiduel** va dépendre du **nombre** de plasmablastes qui atteignent cette niche et de la qualité du **help T initial**.

Il y a environ 10^9 plasmocytes médullaires chez l'homme. La vaccination contre le tétanos mobilise environ 10^6 plasmablastes (10 à 20 $\mu\text{g/ml}$ d'Ac). Chaque nouvelle génération de plasmablastes est susceptible de mobiliser de la moelle 0,1% des « vieux » plasmocytes. Les études mathématiques montrent que le taux d'Ac diminue de 50% en 23 ans. Une protection contre le tétanos est prévisible si le taux d'anticorps est $> 3\mu\text{g/ml}$. Après vaccination efficace la protection est donc probablement à vie

Persistance des Ac versus mémoire immunitaire

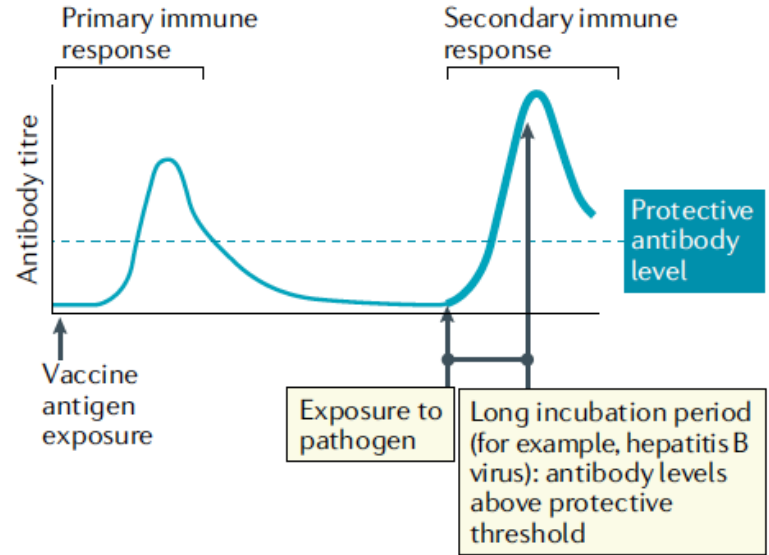


Persistance de taux élevés d'anticorps

Importante pour protéger contre pathogènes avec durée d'incubation courte (<4j durée nécessaire pour réponse anamnестique)

Protection contre bactéries PS (pneumocoques taux Ac protecteur si > 0.35µg/ml sujets sains, si > 1µg/ml sujets immunodéprimés)

Protection contre toxines



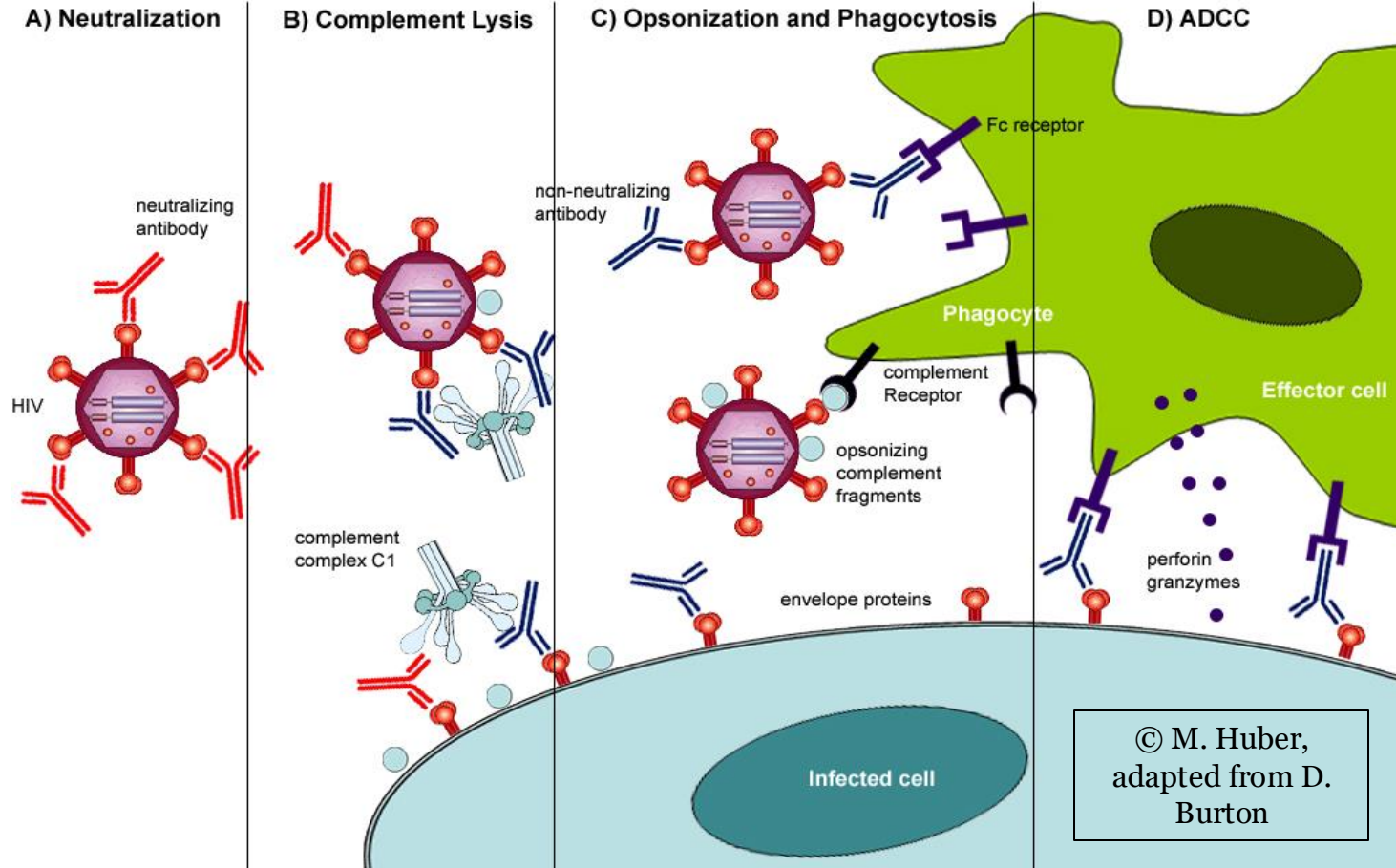
Magnitude de la réponse secondaire

Importante pour protéger contre pathogènes avec durée d'incubation longue (>4j)

Hépatite B protection même si taux résiduel d'anticorps très faible

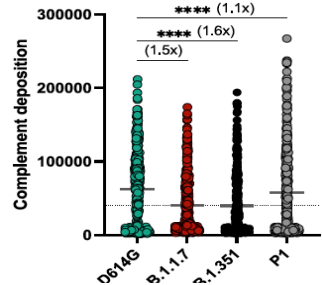
Pollard A & Bijker EM, *Nature Rev Immunol*, 2021
doi10.1038/s41577-020-00479-7

Fonctions des anticorps

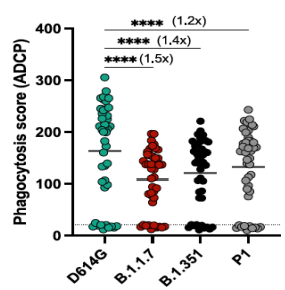
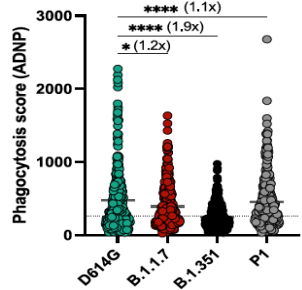
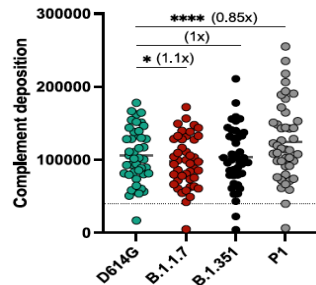


Fonction Fc et vaccination SARS-CoV2

SARS-CoV-2 infection



mRNA-1273 vaccination

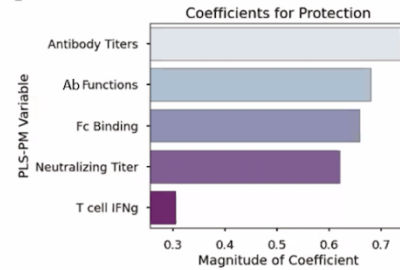


L'induction d'Ac avec une activité Fc spécifique du SARS CoV-2 est meilleure après vaccination avec le mRNA-1273 qu'après infection

Kaplonek P, *Immunity*, 2022
doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.001

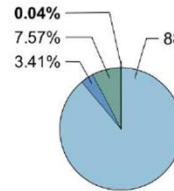
Alter G,
WHO
meeting,
february
2022

Protection
from Infection

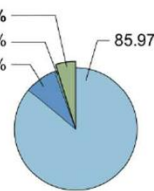


Les fonctions Fc des anticorps sont importantes pour la protection contre l'infection

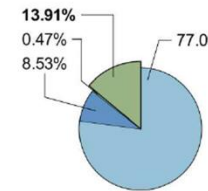
Post second



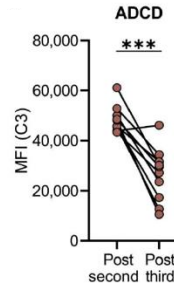
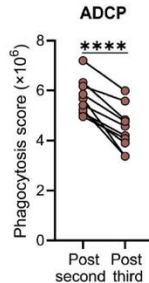
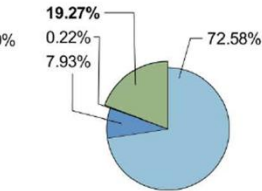
FU post second



Post second



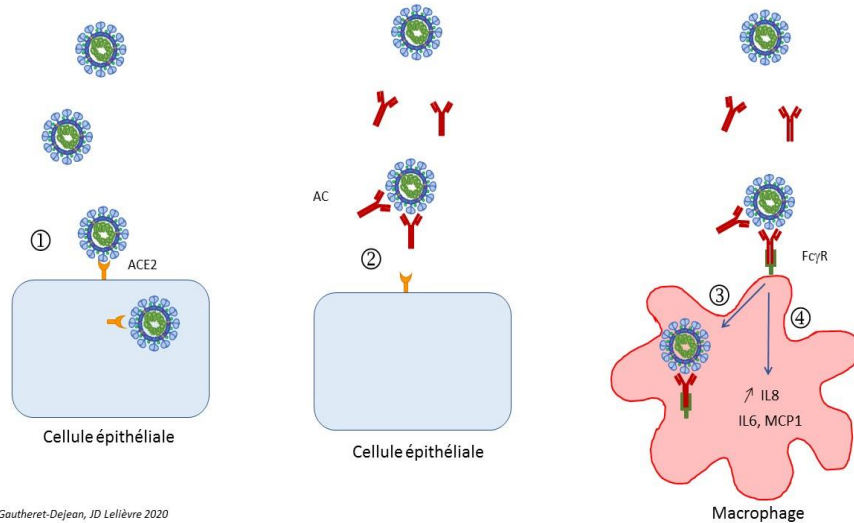
FU post second



La répétition des vaccinations avec un vaccin ARNm s'accompagne d'un switch de la réponse avec une augmentation de la réponse IgG4 non inflammatoire. Ceci est associé avec une diminution des activités ADCP et ADCD

Irrgang P et al, *Science Immunology*, 2023
doi: 10.1126/sciimmunol.ade279

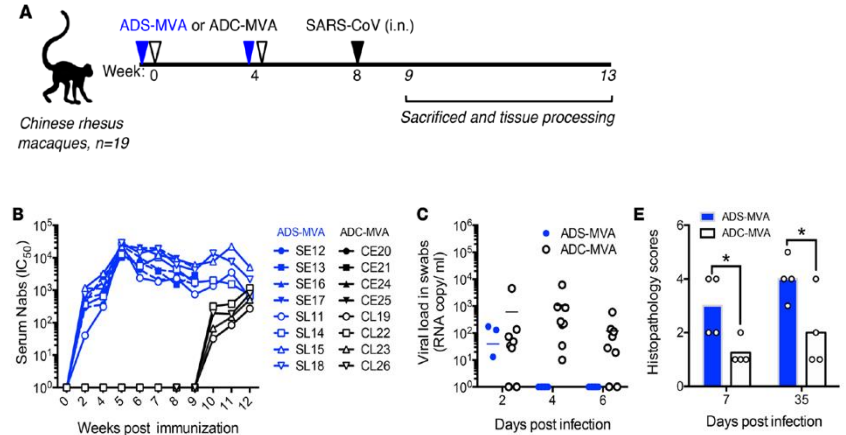
ADE (Antibody Dependent Enhancement) et infections à coronavirus



© A. Gautheret-Dejean, JD Lelièvre 2020

Effet des anticorps

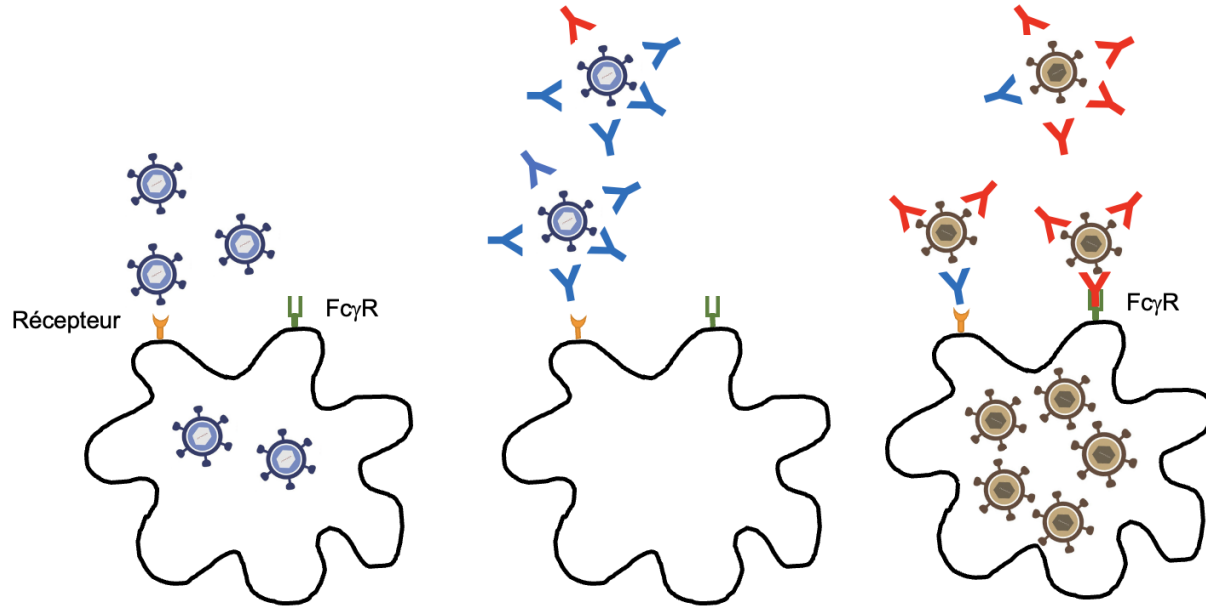
- 1) Infection virale
- 2) Neutralisation
- 3) Augmentation de l'infection (coronavirus de la péritonite infectieuse du chat)
- 4) Polarisation inflammatoire des macrophages (SARS-CoV)



Vaccination anti SARS CoV

La vaccination des NHP avec un vaccin MVA contenant toute la protéine S (**A**) induit une induction rapide d'anticorps neutralisants (**B**) ; un contrôle plus rapide de la réplication virale après challenge (**C**) mais une augmentation des lésions pulmonaires (**E**)

ADE et Dengue

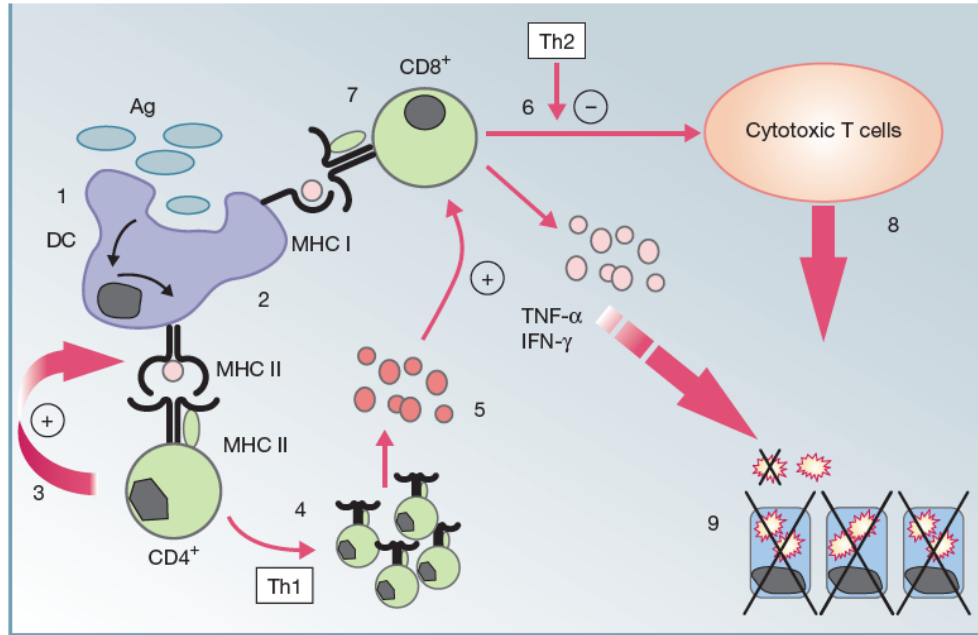


L'infection des cellules via le récepteur au fragment Fc est associée à une moindre stimulation des PRR intracellulaires à l'origine d'une suppression de la signalisation des cytokines intracellulaires créant un environnement favorable à la réplication du virus.

L'ADE associée à la réplication du virus se produit lorsque des **anticorps hétérotypiques** non neutralisants présents chez l'hôte à la suite d'une précédente infection par le DENV se lient au virus lors d'une infection hétérotypique ultérieure, mais ne parviennent pas à neutraliser le virus.

Réponse cellulaire

Réponses lymphocytaires T



Siegrist CA , WHO, 2017
www.who.int/entity/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf

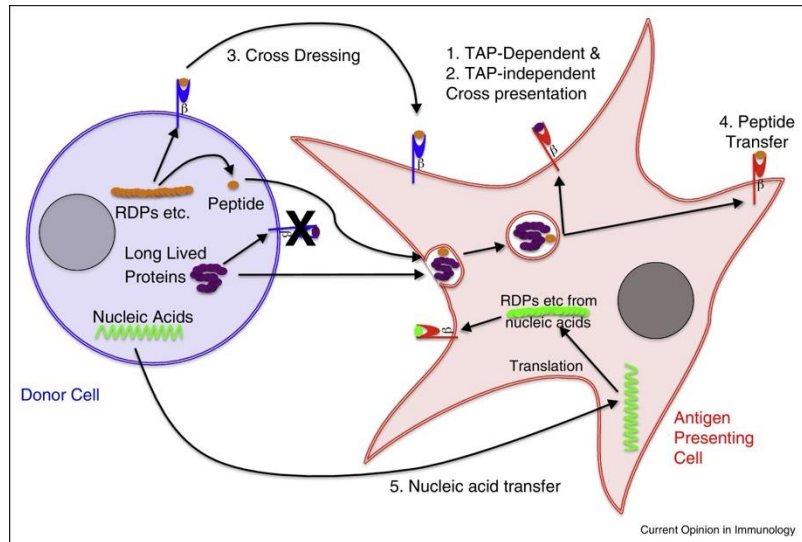
Parallèlement à la stimulation des lymphocytes B, les DC vont stimuler dans les zones T des ganglions les **lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ naïfs**. Ceci se fera via la présentation de peptides présentés par les **CMH de classe II (CD4)** ou de **classe I (CD8)** et en présence de signaux de co-stimulations présents sur la DC mature après stimulation par des signaux de danger.

Réponse immunitaire vaccinale: corrélats réponses T

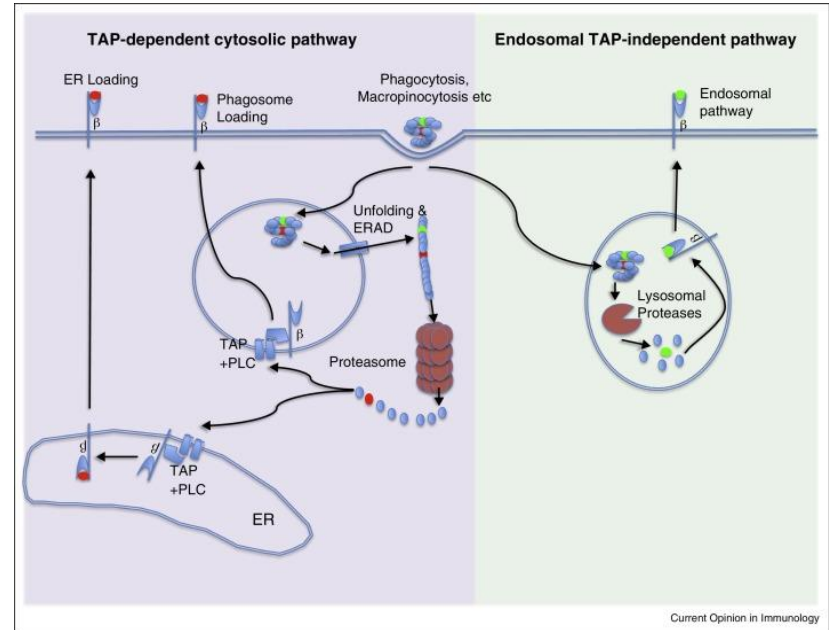
	Vaccin	Réponses T
Bactéries	BCG	+ ? (CD4 ⁺)
	Coqueluche	+ ? (CD4 ⁺)
	Coqueluche acellulaire	+ ? (CD4 ⁺)
Virus	Grippe (VVA)	+ (CD8 ⁺)
	Rougeole	+ (CD8 ⁺)
	Varicelle	+ ? (CD4 ⁺)
	Zona	++ (CD4 ⁺)

Siegrist CA , WHO, **2017**
www.who.int/entity/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf

Réponse lymphocytaire T – présentation croisée



(1) la présentation croisée dépendante de la TAP et (2) indépendante de la TAP de protéines à longue durée de vie (3) le transfert de complexes peptide-CMH du donneur vers une APC (cross dressing) ; (4) le transfert de peptides de la cellule donneuse vers une APC (5) le transfert d'acides nucléiques



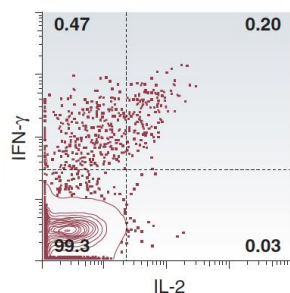
Chaque voie produit probablement différents répertoires de peptides (indiqués en rouge pour la voie cytosolique et en vert pour la voie lysosomale) en raison des spécificités des protéases lysosomales et cytosoliques.

Appréciation des fonctions des lymphocytes T

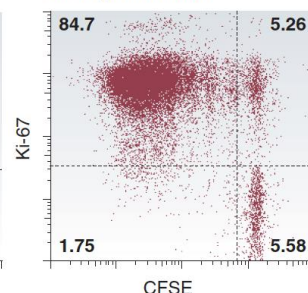
IFN- γ ELISPOT



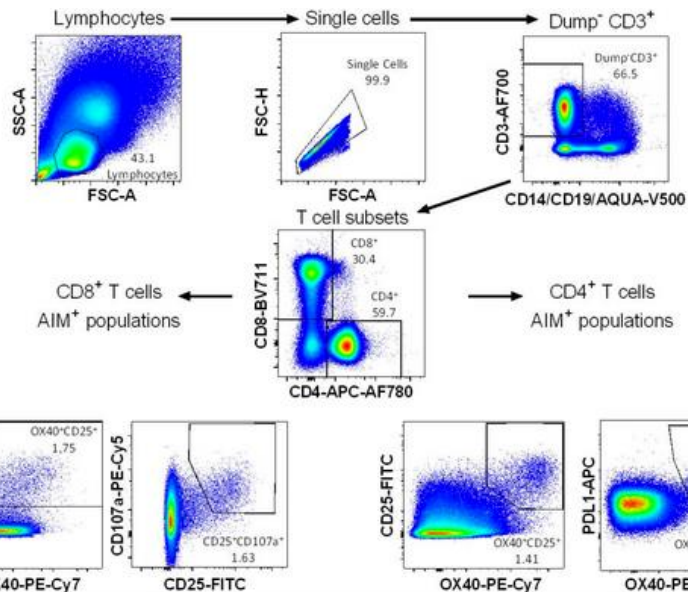
ICS



CFSE proliferation



Assay	Substrate	Time for assay	Need for HLA typing	Read out	Information on functionality
Tetramer	Whole blood or PBMC	2 h	Yes	Epitope-specific CD8 and CD4	None
ELISPOT	PBMC	24–36 h	No	Total response unless subsets depleted	Single parameter
ICS	Whole blood or PBMC	10 h	No	CD8 and CD4	Multiple parameter
[³ H]-thymidine proliferation	PBMC	5 d	No	Total response unless subsets depleted	Single parameter
CFSE proliferation	PBMC	5 d	No	CD8 and CD4	Multiple parameter
Killing	PBMC	5 d	No	Chromium release	Single parameter

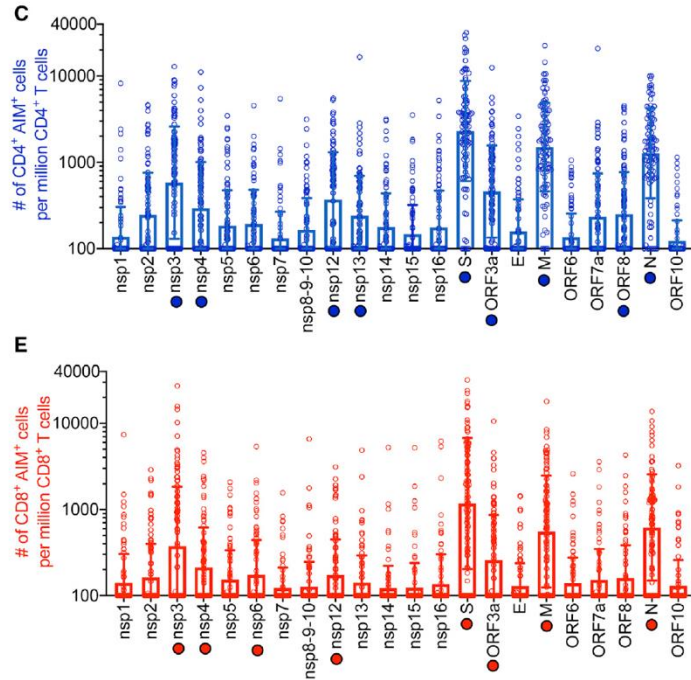


Robinson HI
Nature Medicine, **2005**
doi: 10/nm1212

Bowyer G et al
Vaccines, **2018**
doi: 10.3390/vaccines6030050

Le plus ancien est l'**ELISPOT** mais ne détecte qu'une seule cytokine, l'**ICS** qui permet de détecter plusieurs cytokines et enfin l'**AIM** qui permet simplement de détecter l'activation de la cellule. Ces tests permettent de détecter une réponse T mais sans connaître sa fonctionnalité et nécessite le prélèvement de cellules donc plus complexes.

Diversité des réponses lymphocytaires T: exemple SARS-CoV-2



Sujets: 99 convalescents COVID-19+ .

Age : 19 à 91 ans (médiane 41),

Sex ratio : hommes 41 % ; femmes 59 %

Tableau clinique : léger 91 % ; modéré 2 % ; grave et critique 7 %

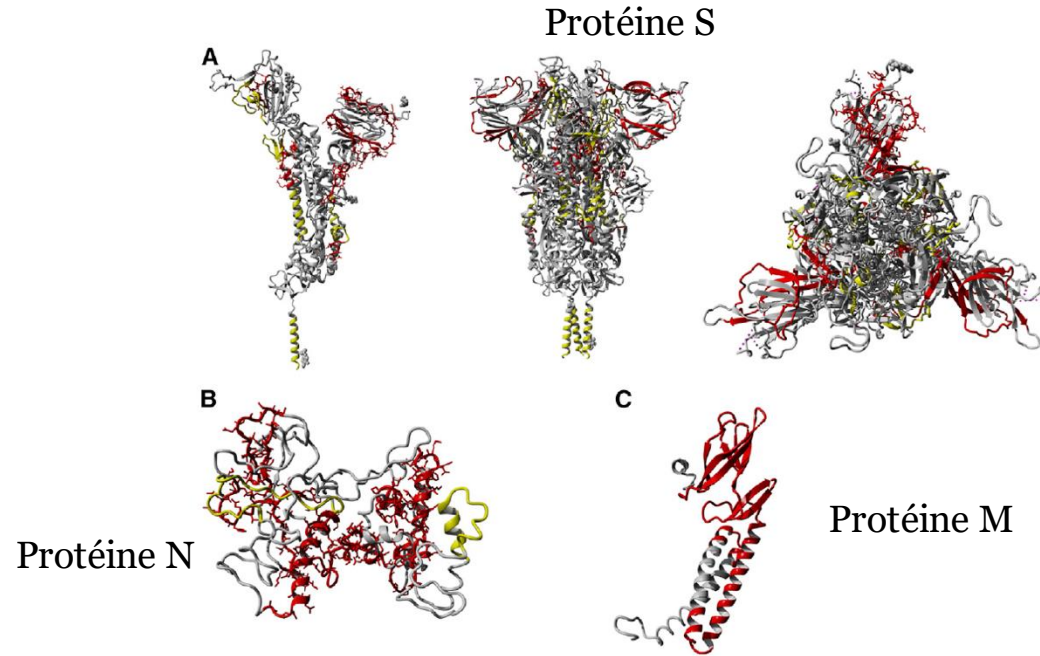
T CD4+, 9 protéines virales : nsp3, nsp4, nsp12, nsp13, S, ORF3a, ORF8, M, et N → 83% de la réponse totale.

T CD8+, 8 protéines virales (nsp3, nsp4, nsp6, nsp12, S, ORF3a, M, et N) → 81% de la réponse totale.

→ ***un large schéma d'immunodominance, où 8 à 9 antigènes sont nécessaire pour couvrir 80 % de la réponse.***

Tarke A et al
Cell Reports Medicine, 2021
doi :10.1016/j.xcrm.2021.100204

Les cibles des réponses B et T sont différentes

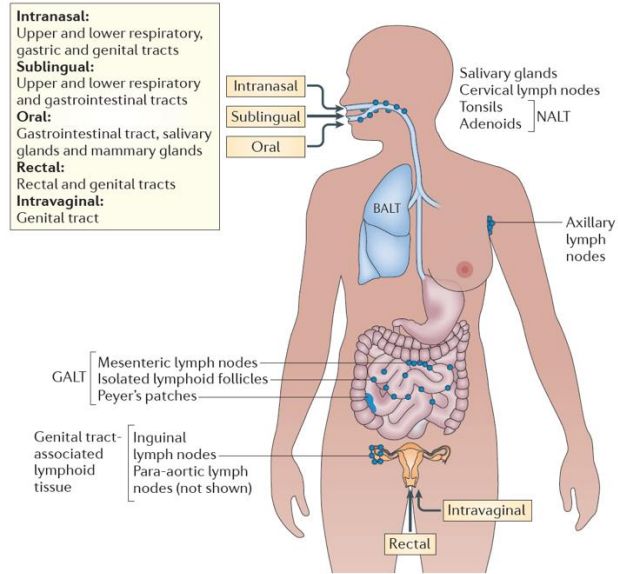


en rouge les régions immunodominantes des lymphocytes T CD4+ pour chaque protéine avec une fréquence de réponses positives >20% et **en jaune** les régions immunodominantes des lymphocytes B pour chaque protéine

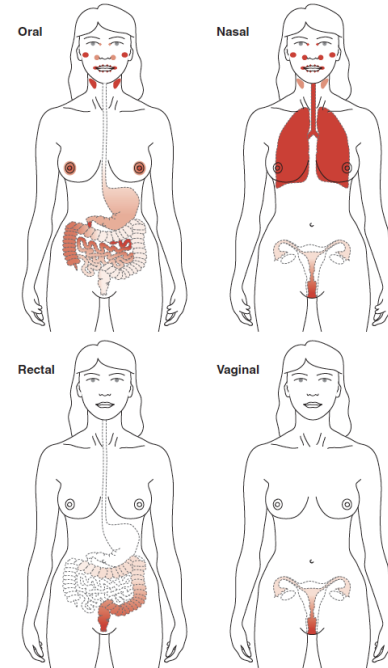
Tarke A et al
Cell Reports Medicine, 2021
doi :10.1016/j.xcrm.2021.100204

Protection contre l'infection
ou
contre la maladie ?

Immunité muqueuse



Lycke N, *Nature Reviews Immunology*, **2012**,
doi:10.1038/nri3251

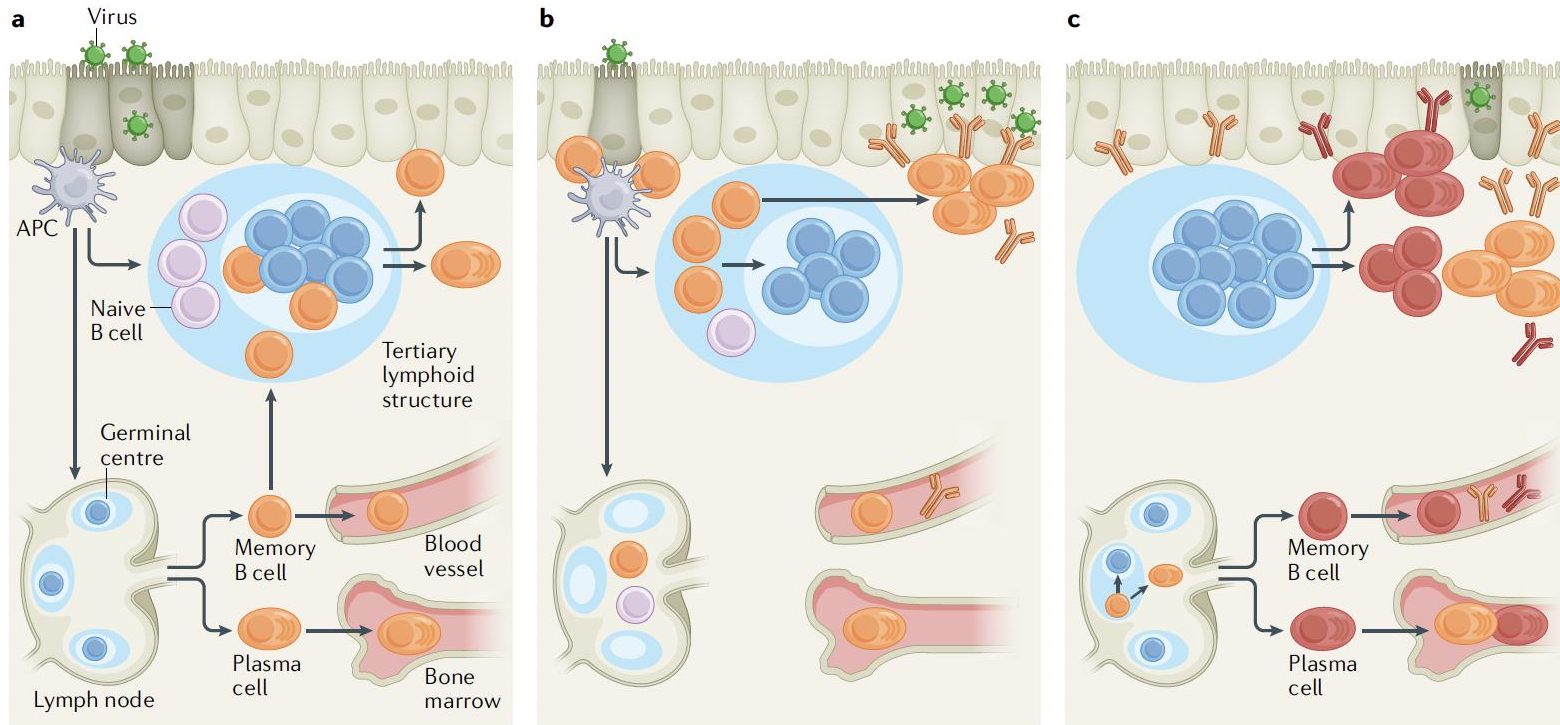


Holmgren J & Czerkinsky C,
Nature Medicine, **2005**
doi:10.1038/nm1213

Le **MALT** (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) comprend le **NALT** (*Nasopharynx-Associated Lymphoid Tissue*) le **BALT** (*Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*) et le **GALT** (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*)

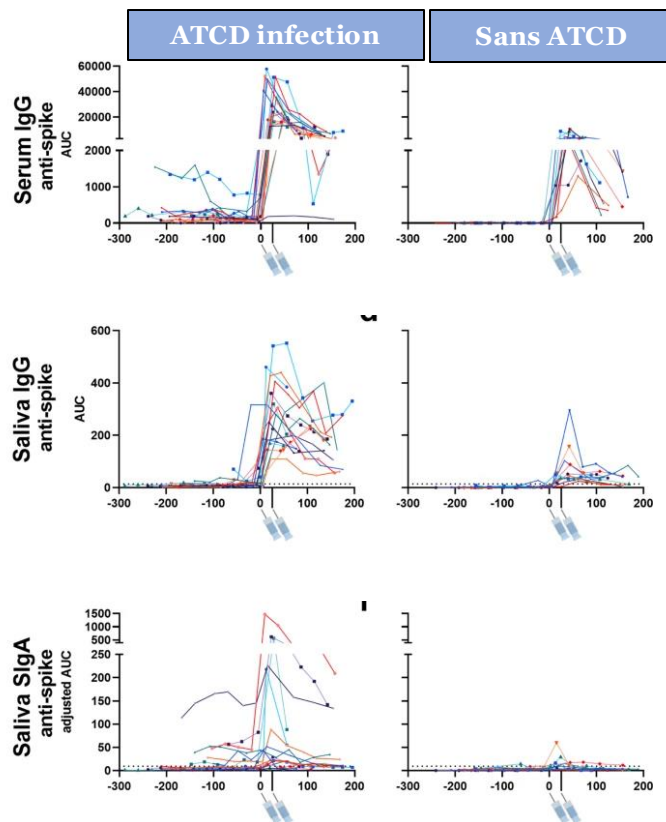
Certains de ces systèmes sont connectés expliquant que l'on peut avoir une réponse immunitaire vaginale après vaccination nasale
Avant d'être un organe de l'immunité anti infectieuse le MALT est un organe de **tolérance** envers les **Ag alimentaires** (1 tonne /an chez l'Homme) et **bactériens** (10^{14} germes dans l'intestin)

La réponse humorale muqueuse

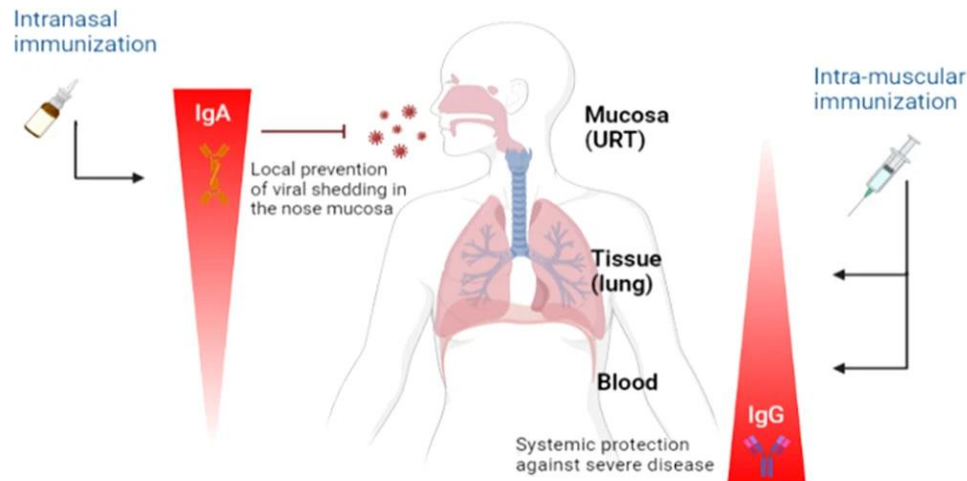


L'inflammation locale peut induire des **structures lymphoïdes tertiaires**, capables d'héberger aussi des GC. La réponse GC des ganglions apparaît généralement avant celle des tissus muqueux. Les lymphocytes B mémoires issus des ganglions peuvent migrer vers les muqueuses. **Lors d'une réexposition à l'antigène**, les B mémoires présents dans les muqueuses se différencient en plasmocytes ou réintègrent un GC local. Les anticorps produits localement coopèrent avec ceux circulants pour assurer un contrôle précoce du virus.

Les vaccins administrés par voie systémique induisent une réponse muqueuse insuffisante



Sano K et al, **2021**, *Nature communications*,
Doi:10.1038/s41467-022-32389-8



Sano K et al, **2022**, *Mucosal Immunology*,
doi:10.1038/s41385-022-00517-8

Les vaccins administrés par voie systémique induisent essentiellement une réponse systémique la réponse muqueuse (IgG) reflétant la diffusion passive des Ac au niveau muqueux

Conclusion

L'étude de la réponse post-vaccinale ne se limite plus aux seuls anticorps, mais intègre désormais l'ensemble des composantes immunitaires.

L'immunité humorale (anticorps neutralisants) est centrale, mais l'immunité cellulaire, notamment les lymphocytes T CD8, est déterminante contre les pathogènes intracellulaires.

La compréhension des réponses innées oriente le développement de nouveaux adjuvants.

Les recherches visent à identifier des corrélats de protection, souvent explorés via la system vaccinology (signatures précoces de protection).

L'efficacité vaccinale dépend de multiples paramètres : nature de l'antigène, plateforme technologique, voie d'administration, présence d'adjuvant, et caractéristiques de la population vaccinée.