

THEME 3- CORPS HUMAIN ET SANTE

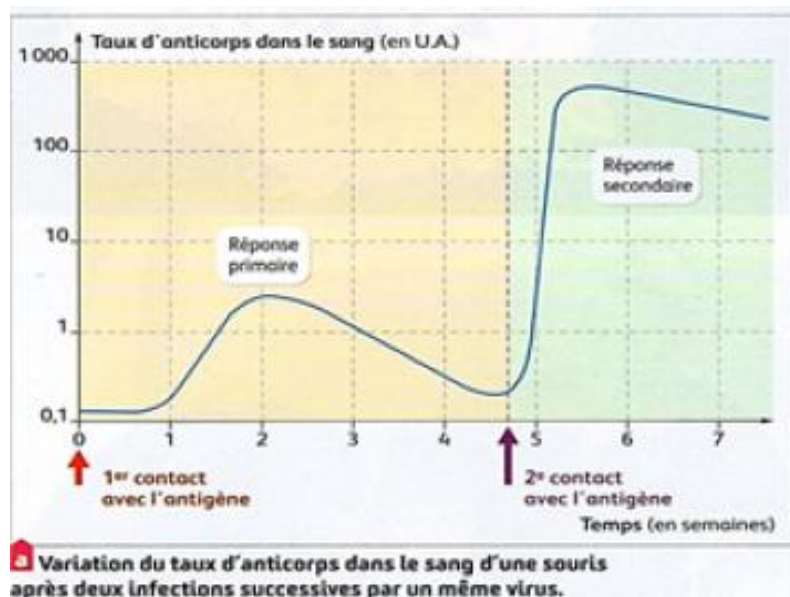
THEME 3-A : LE MAINTIEN DE L'INTEGRITE DE L'ORGANISME : QUELQUES ASPECTS DE LA REACTION IMMUNITAIRE

CHAPITRE 3 : le phénotype immunitaire au cours de la vie

Des vaccins ont été mis au point contre différents virus et bactéries. Ils reproduisent une situation naturelle, celle de l'immunité acquise contre ces virus et bactéries après une première infection guérie.

I/ La mémoire immunitaire

A) Réponse primaire et secondaire



Suite à un premier contact avec un antigène, on observe une sécrétion d'anticorps spécifique dans le sang au bout de 24 heures, atteignant une concentration maximale d'environ 5 UA.

Le 2ème contact avec le même antigène conduit quelques heures à peine après l'injection à un taux maximal d'AC équivalent à 700 UA : soit 140 fois plus.

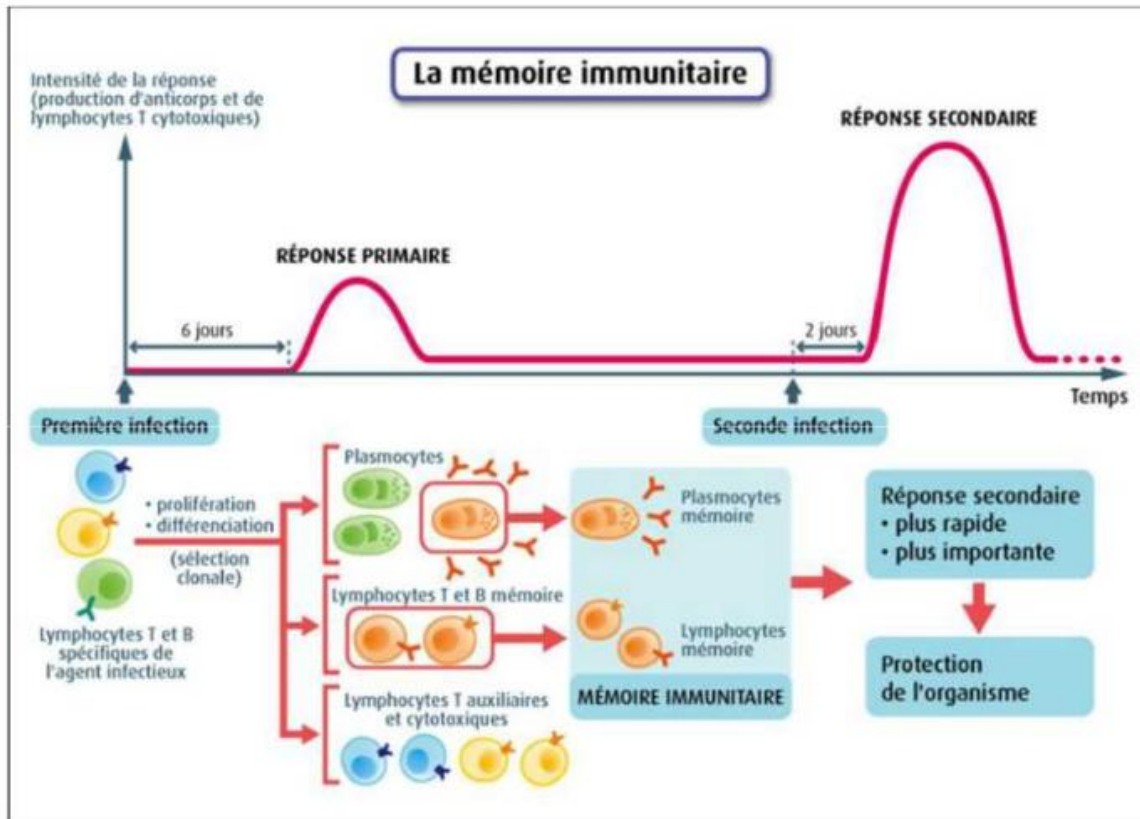
Le premier contact avec l'antigène entraîne une réaction **lente et quantitativement peu importante**, alors que le second contact entraîne une réaction beaucoup plus rapide et quantitativement plus importante.

Cette mémoire immunitaire s'explique par la formation, après un premier contact avec un antigène, de lymphocytes B mémoires, de plasmocytes mémoires et de lymphocytes T4 mémoires spécifiques de l'antigène précédemment rencontré.

Ces cellules sont plus nombreuses que les lymphocytes B ou T4 naïfs, de même spécificité ; elles ont une durée de vie plus longue et elles réagissent très rapidement lors d'un nouveau contact avec l'antigène.

Le phénotype immunitaire d'un individu évolue ainsi au fur et à mesure des infections et de ses vaccinations.

La **réponse secondaire** est plus **rapide** (sans délai) et **quantitativement** plus importante (140 fois plus élevée) que la réponse primaire. Le taux d'anticorps produits **diminue également plus lentement**.



On constate des résultats comparables pour la réponse de **lymphocytes T CD8** suite à une deuxième infection avec un même virus : un **délai réduit de moitié**, un **taux de lymphocytes T CD8 produits, spécifiques de l'antigène, environ six fois plus élevé**.

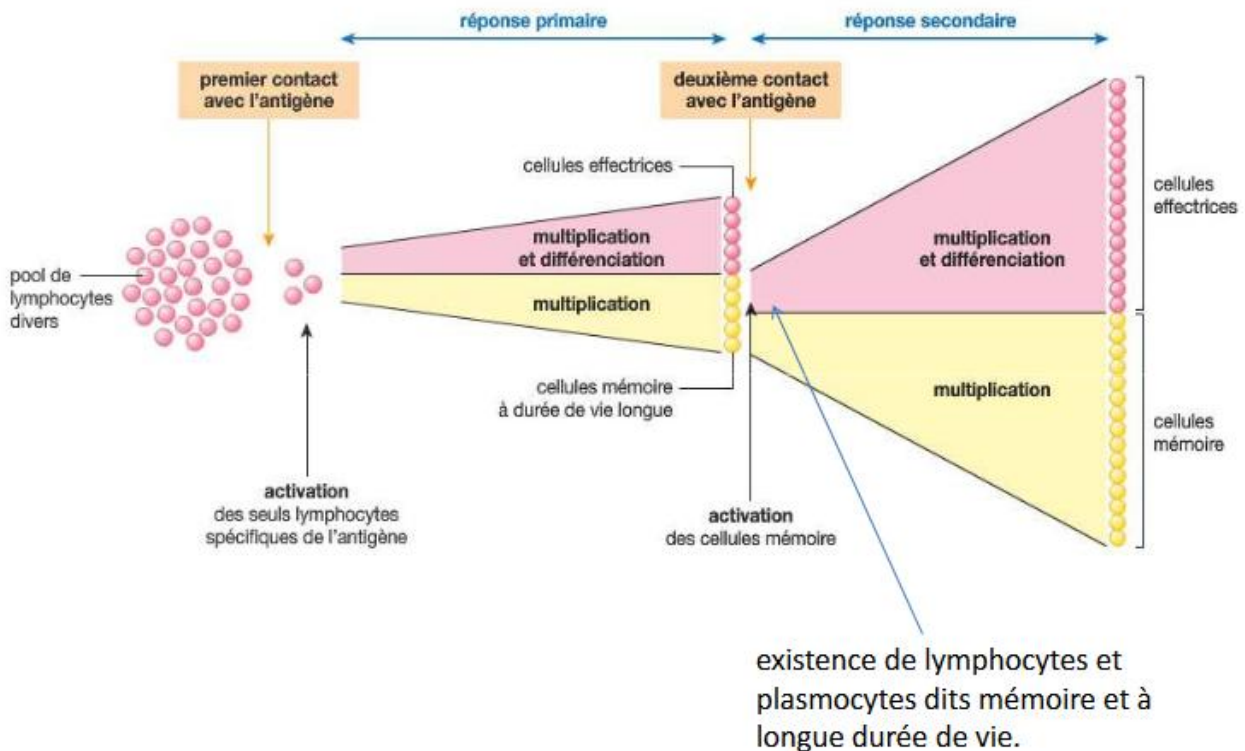
La réponse secondaire est donc dans les deux cas plus rapide et quantitativement plus importante.

Ces expériences qui montrent que la réponse est plus rapide et plus efficace suite à un deuxième contact avec l'antigène suggèrent que **des effecteurs formés lors de la réponse primaire sont conservés** dans l'organisme témoignant de l'existence d'une **mémoire immunitaire**.

Cette mémoire immunitaire repose sur le fait que **lors de l'expansion clonale**, un certain nombre de LB spécifiques sont à l'origine de LB mémoire à **durée de vie très longue et capables de réagir rapidement** lors d'un contact avec le **même** antigène. La mémoire est donc **spécifique**.

Il en est **de même pour les LT CD4 activés et CD8** qui donnent également des lymphocytes LT CD4 et CD8 mémoire à longue durée de vie.

Le support cellulaire de la mémoire immunitaire.



On peut détecter des **lymphocytes B mémoires spécifiques** d'un antigène de la variole chez des individus plusieurs **dizaines d'années** après leur vaccination, les cellules mémoires ont donc une longue **durée de vie**. De plus, pour la majorité des vaccins les rappels à l'âge adulte ne s'effectuent que tous les dix ans ce qui suppose qu'il subsiste un pool de cellules mémoires.

Conclusion : chaque rencontre avec un pathogène déclenche une réaction immunitaire qui aboutit à l'élimination éventuelle du pathogène et à la formation de **lymphocytes mémoires**, des cellules à longue **durée de vie**. Ces cellules, permettent une réponse secondaire à l'antigène plus rapide et plus efficace assurant ainsi la protection de l'organisme vis-à-vis de l'antigène. Bien que la production de lymphocytes naïfs soit continue au cours de la vie, le pool des lymphocytes mémoires augmente au fil du temps.

Les cellules mémoires sont des cellules issues de la sélection, de l'amplification et de la différenciation clonale de **lymphocytes naïfs T CD4, T CD8 ou B** après un contact avec l'antigène auquel ces cellules sont **spécifiques**.

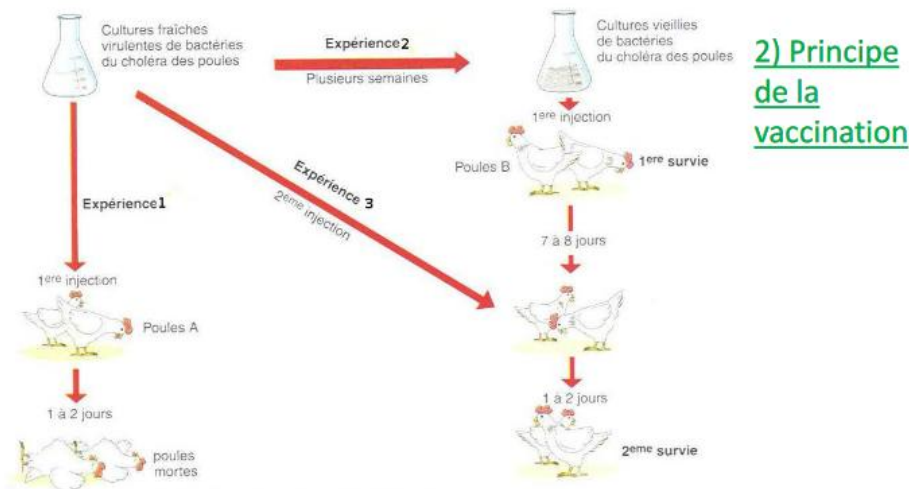
Elles se caractérisent par:

- une capacité d'activation **plus précoce et plus élevée** que les cellules naïves (rapidité de la réponse secondaire)
- une capacité de **prolifération** plus élevée que les cellules naïves (phénomène d'amplification)
- une capacité **d'auto-renouvellement** (longévité de cette mémoire, souvent plusieurs dizaines d'années)

B) La vaccination, une application de la mémoire immunitaire

Comment la vaccination permet-elle la protection des individus ? Quelle est son principe ?

1. Histoire de la vaccination



2) Principe de la vaccination

La vaccination consiste à inoculer à un individu des antigènes d'un agent infectieux sous **une forme immunogène** mais non pathogène : elle ne provoque pas la maladie mais elle déclenche la réaction inflammatoire innée puis adaptative pour fabriquer les cellules mémoire spécifiques de l'Ag injecté.

D'après le site de l'institut Pasteur :

« **Edward Jenner** (1749-1823) avait découvert que l'on pouvait protéger les humains contre la variole en leur inoculant la vaccine, une maladie habituellement rencontrée chez les bovins et identique à la variole et pourtant bénigne chez l'Homme. La découverte de Jenner reposait sur une circonstance exceptionnelle, à savoir l'existence chez l'animal d'une maladie proche de la maladie humaine et dont l'agent provoquait une protection chez l'homme.

Sur ce principe, Louis Pasteur utilise les agents infectieux eux-mêmes pour obtenir l'immunisation, selon des procédés généralisables à un grand nombre de maladies comme le choléra des poules (1878) ou le charbon (1881). En 1880, **Louis Pasteur** est désormais en pleine possession de sa méthode expérimentale. Il décide de l'appliquer à l'étude d'une maladie humaine. Il choisit la rage parce qu'elle affecte non seulement l'homme, mais aussi l'animal sur lequel il peut expérimenter. Puisque la rage est une maladie du système nerveux, Louis Pasteur a alors l'idée, avec Emile Roux, d'inoculer directement dans le cerveau d'un chien une parcelle de cerveau d'un chien enragé. Le chien ainsi inoculé meurt. L'expérience est ensuite reproduite sur le lapin qui présente moins de risque pour les expérimentateurs que le chien enragé. Après de nombreux passages de lapin à lapin, l'incubation de la rage est toujours de six jours : il a réussi à obtenir un virus doué d'une virulence stable.

Louis Pasteur va tenter d'obtenir un vaccin en atténuant cette virulence. Il décide de suspendre des moelles de lapins rabiques dans des flacons où elles sont exposées à l'action de l'air, dans une atmosphère privée d'humidité. La virulence s'atténue peu à peu jusqu'à s'éteindre.

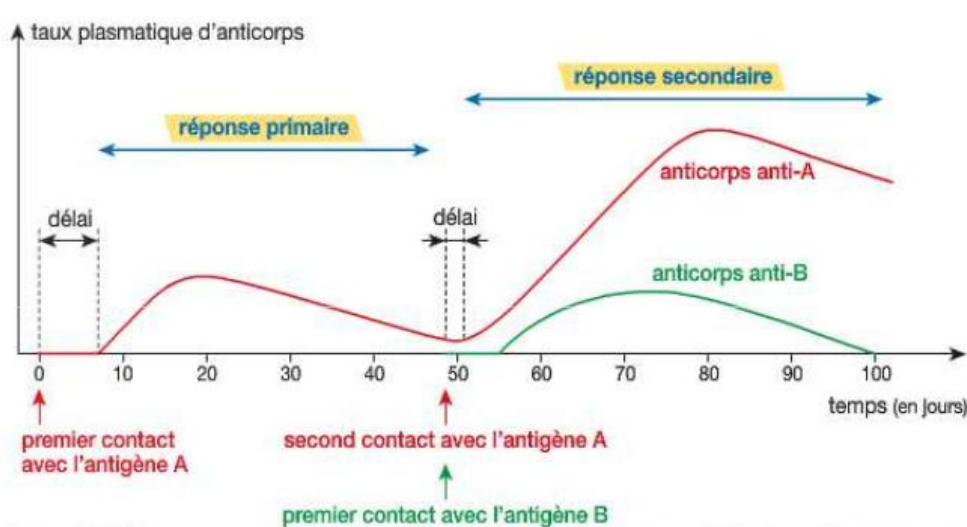
Louis Pasteur injecte ces moelles de lapin vieilles à des chiens enragés, puis des moelles de plus en plus virulentes. La rage ne se déclare pas. Il établit alors un protocole permettant de lutter efficacement contre la maladie. Le 25 février 1884, Louis Pasteur, accompagné de Charles Chamberland et Emile Roux annonce cette découverte à l'Académie des sciences qui nommera une

commission d'étude sur l'efficacité de cette méthode. Méthode qui sera jugée concluante et approuvée.

Cependant, malgré ces résultats satisfaisants obtenus sur les chiens, Louis Pasteur redoute de passer aux essais chez l'homme. Le matin du 6 juillet 1885, un garçon de neuf ans, Joseph Meister, venu d'Alsace et mordu quatorze fois par un chien enragé, donne l'occasion à Louis Pasteur de vaincre ses ultimes hésitations et de tester son traitement chez l'Homme. Louis Pasteur n'étant pas médecin, il confie au Dr Grancher le soin d'inoculer à l'enfant le traitement. En 10 jours, Joseph Meister reçoit au total treize injections de moelles rabiques de moins en moins atténuées. Cette première vaccination est un succès : Joseph Meister ne développera jamais la rage et deviendra le premier être humain vacciné. Louis Pasteur restera cependant très discret sur ce succès, cette expérience s'étant déroulée plus ou moins discrètement. Il en sera autrement pour son deuxième succès. En septembre 1885, Jean-Baptiste Jupille, un jeune berger de 15 ans, se présente au laboratoire de la rue d'Ulm, profondément mordu par un chien enragé qui avait attaqué six autres petits bergers. Jean-Baptiste Jupille s'était jeté sur l'animal pour couvrir la fuite de ses camarades. Louis Pasteur applique son traitement pour la seconde fois, avec le même succès et s'assure de faire connaître cette histoire au monde entier. Bientôt, une multitude de « mordus » se présentent à l'Ecole normale supérieure, venant de France et de l'étranger. Face à cette affluence, Louis Pasteur décide de fonder un centre spécialement dédié à la vaccination contre la rage, qui soit également un centre de recherche et un centre d'enseignement. Trois ans plus tard, l'Institut Pasteur est inauguré. »

Source : <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/troisieme-epoque-1877-1887>

Les préparations vaccinales de Jenner et de Pasteur sont différentes dans la mesure où **Pasteur** a utilisé les **mêmes bactéries devenues immunogènes mais non pathogènes** (les bactéries atténuées ont perdu leur virulence) alors que **Jenner** a injecté au patient **l'agent pathogène d'une autre espèce** (liquide d'une pustule de vaccine de vache infectée) avant d'évaluer la protection avec l'agent pathogène humain (pus de varioleux).



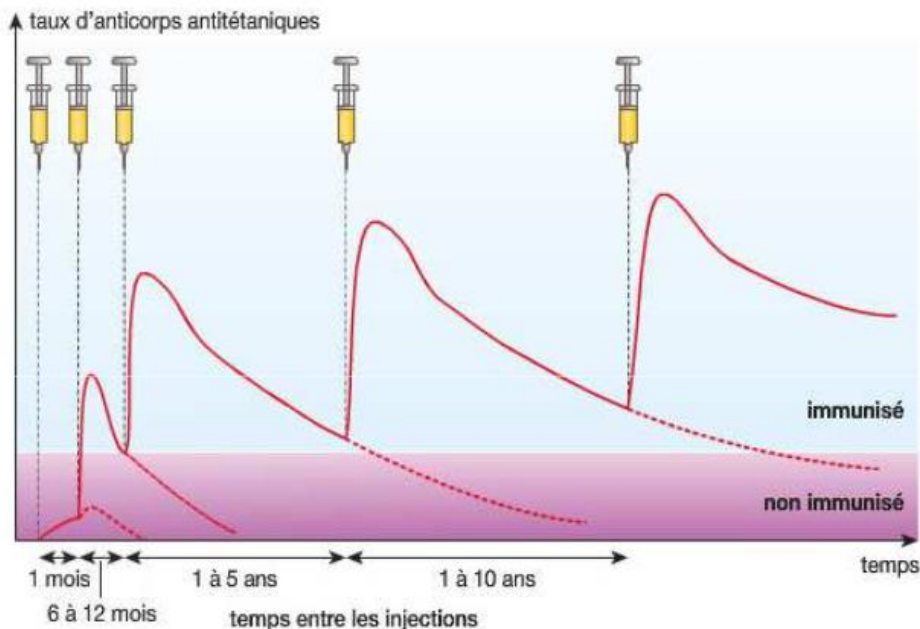
2. Nature des vaccins

Les vaccins peuvent être de **plusieurs natures** :

Principe actif du vaccin		Avantages	Inconvénients	Exemples
Vaccins vivants	Agent infectieux atténué	<ul style="list-style-type: none"> • Se multiplie dans l'organisme vacciné ⇒ induit une forte réponse immunitaire ⇒ Pas besoin d'adjuvant ⇒ Une seule injection est suffisante 	<ul style="list-style-type: none"> • L'obtention d'une souche atténuée est un processus long et sans garantie de succès ⇒ il n'y a pas de souche atténuée pour certains pathogènes 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccin contre la fièvre jaune (virus atténué) • Vaccin contre la tuberculose (bactéries atténuées).
	Agent infectieux tué	<ul style="list-style-type: none"> • Plus facile et moins coûteux à préparer 	<ul style="list-style-type: none"> • Les agents infectieux tués ou les antigènes purifiés sont moins immunogènes que les agents infectieux atténués ⇒ Nécessité fréquente d'un adjuvant ⇒ Nécessité de plusieurs injections et de rappels 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccin contre le choléra (bactéries tuées) • Vaccin contre l'hépatite A (virus tués) • Vaccin contre le tétanos (anatoxine : forme inactivée de la toxine produite par la bactérie) • Vaccin contre l'hépatite B (protéines de membrane du virus produites par génie génétique)
Vaccins inertes	Antigènes purifiés de l'agent infectieux			

Certains vaccins demandent à être **injecté plusieurs fois** pour être efficaces.

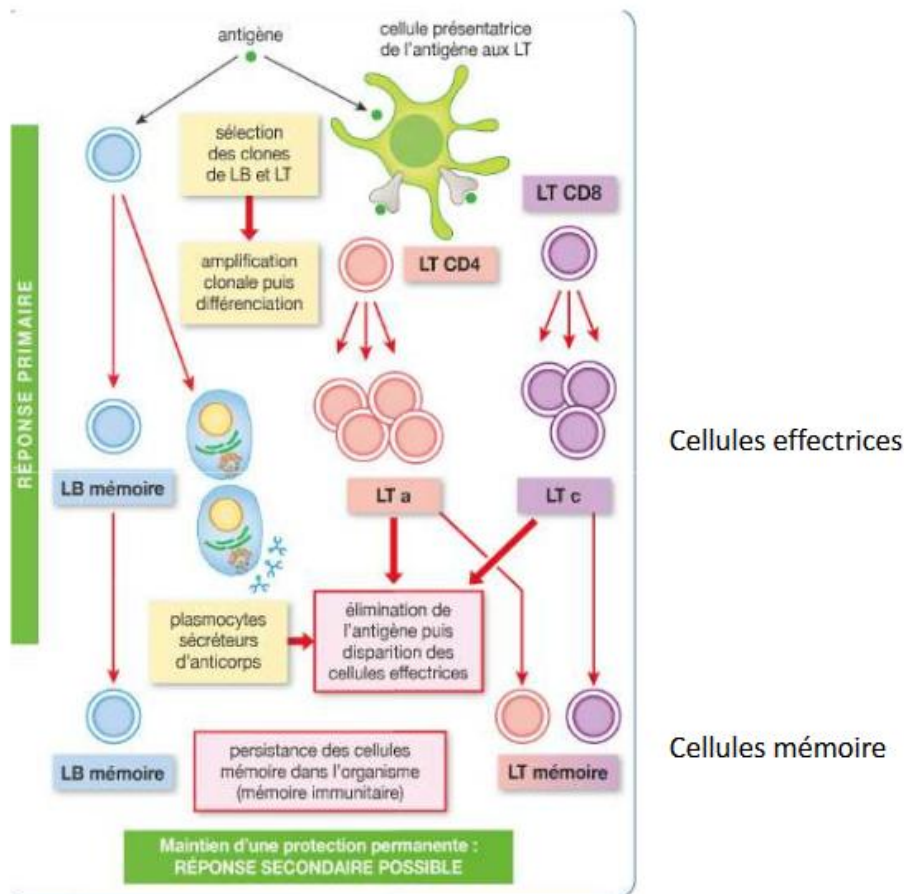
Evolution du taux d'anticorps plasmatiques dans le cas de la vaccination contre le tétanos



Le premier vaccin entraîne une réponse souvent trop faible et nécessite des rappels pour être efficace à long terme. Les rappels étant espacés de 5 ou 10 ans indiquent la longue durée de vie des cellules mémoire

Lors du premier contact, l'élément étranger est **inoffensif** pour l'organisme mais suffisamment antigénique pour déclencher une **réaction immunitaire**. Dans le cas d'un vaccin vivant (agent infectieux atténué, ex fièvre jaune, tuberculose), la réponse obtenue est forte et il n'y a pas besoin de rappels.

Dans le cas de vaccins inertes (Ag purifiés, ex choléra, tétanos, hépatite A et B), il est nécessaire de renforcer la réponse immunitaire par des rappels (injections supplémentaires d'antigènes viraux ou bactériens). De plus, il y a nécessité d'ajouter un adjuvant, molécule qui augmente le pouvoir immunogène des antigènes contenus dans le vaccin en favorisant le déclenchement de la réponse immunitaire. Après vaccination, lorsque l'organisme est en contact avec l'élément étranger, les défenses immunitaires acquises sont très rapidement mobilisées. La réponse immunitaire est rapide et intense.



3. Les adjuvants

Qu'est ce qu'un adjuvant ?

On constate que l'antigène injecté avec l'adjuvant provoque une bien plus forte augmentation de la concentration en anticorps que sans adjuvant.

La réponse immunitaire a donc été **fortement stimulée** par la présence de l'adjuvant : ils augmentent l'immunogénicité de la préparation vaccinale.

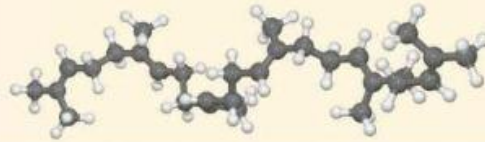
Lire texte 3a : comment les adjuvants stimulent-ils la réponse immunitaire ?

Compte-tenu des symptômes observés suite à l'injection de l'adjuvant : douleur, chaleur, fièvre... on peut en déduire que l'adjuvant cherche à simuler une réaction inflammatoire locale.

- Graphe doc 3b p 327

« Deux types d'adjuvants sont aujourd'hui utilisés. Leur mécanisme d'action reste mal connu. **Les sels d'aluminium** agissent par dépôt au site d'injection : **l'antigène fixé sur le sel diffuse lentement** et prend une forme favorable à sa présentation aux cellules phagocytaires. Second type d'adjuvants : les émulsions eau-huile à base de squalène, qui sont rapidement dispersées au site d'inoculation. L'émulsion agit en présentant l'antigène au système immunitaire et en activant les fibres musculaires au site d'injection, qui produisent **des immunomédiateurs**. Ces derniers vont alors **stimuler les cellules dendritiques et les macrophages**. On a donc une réaction en cascade et non pas une action passive, comme dans le cas des sels d'aluminium. Conséquence : les effets secondaires des émulsions sont généralement plus marqués (douleurs, fièvre passagère). »

Le squalène est un lipide à longue chaîne carbonée produit par de nombreux organismes, y compris l'Homme. Il existe en grande quantité dans le foie de requin, d'où son nom.



À l'automne 2009, la campagne de vaccination contre le virus H1N1 a déclenché une vive polémique. Les premiers vaccins utilisés contenaient du squalène. Cet adjuvant des vaccins avait, semble-t-il, été à l'origine de graves troubles chez des militaires américains.

D'après Jean-François Saluzzo, virologue spécialiste des vaccins
Belin TS 2012

Les vaccins contiennent souvent des adjuvants, molécules qui visent à **augmenter l'efficacité du vaccin** par le **déclenchement d'une réaction inflammatoire stimulant d'une part les phagocytes** (macrophages et cellules dendritiques, qui sont des CPA) et d'autre dendritiques, qui sont des CPA) et **d'autre part la prolifération des lymphocytes**. La **réaction innée, qui prépare la réaction adaptative avec la présentation de l'antigène aux lymphocytes, est donc déclenchée avec plus d'ampleur**.

Conclusion : Ainsi l'injection de **produits immunogènes mais non pathogènes** (particules virales, virus atténués, etc...) provoque la formation d'un **pool de cellules mémoires** dirigées contre l'agent d'une maladie. L'addition d'**adjuvant** à un vaccin permet de stimuler une réaction inflammatoire indispensable à l'installation de la réaction adaptative. L'adjuvant prépare ainsi l'organisme au déclenchement de la réaction adaptative liée au vaccin.

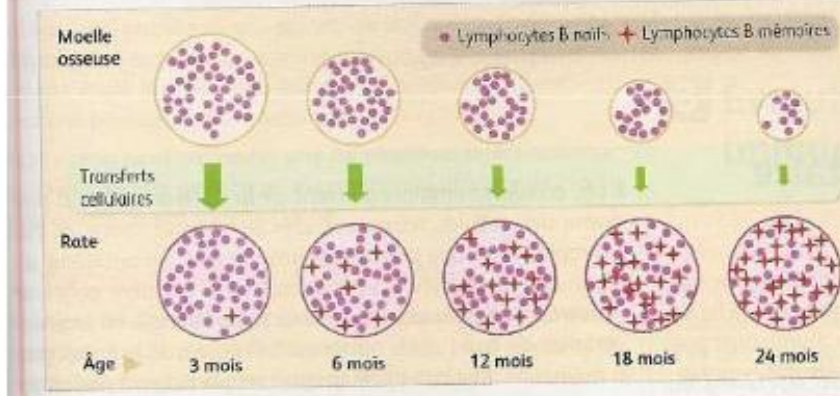
Le **phénotype immunitaire** d'un individu évolue donc en fonction des antigènes rencontrés et des vaccins pratiqués.

2 Les lymphocytes au cours de la vie

À la naissance, la plupart des os contiennent de la moelle rouge à l'origine de la production de lymphocytes. Chez l'adulte, cette production est réduite à quelques sites osseux particuliers (côtes, sternum et os plats). On a recherché la proportion de cellules souches à l'origine des lymphocytes B (appelées progéniteurs B) dans la moelle osseuse de près de 1 000 individus d'âges différents.

Âge (en années)	< 2	2 à 5	6 à 15	16 à 50	> 50
Progéniteurs B (en % du nombre total de cellules immunitaires de la moelle osseuse)	11,0	7,0	3,6	2,5	0,9

a Proportion de lymphocytes B naïfs au cours de la vie.



Plusieurs études montrent que les lymphocytes B mémoires se retrouvent majoritairement dans la rate et non dans le sang d'un individu.

On a suivi l'évolution de la proportion relative des lymphocytes B naïfs et des lymphocytes B mémoires dans la moelle osseuse et dans la rate au cours de la vie d'une souris.

b Modifications de la répartition des lymphocytes B d'une souris adulte en fonction de son âge.

On constate que, bien qu'en **début de vie** le pool de **lymphocytes naïfs** soit **largement supérieur à celui de lymphocytes mémoires**, cela tend à **s'inverser** au cours du temps. En effet, malgré une production de lymphocytes naïfs continue au long de la vie, au bout de 24 mois une souris présente proportionnellement plus de lymphocytes mémoires que de lymphocytes naïfs au sein de la rate. De même le pourcentage de progéniteurs B au sein de la moelle osseuse diminue drastiquement au cours du temps. Tout au long de sa vie, un individu est soumis à une multitude d'agents infectieux. À chaque rencontre qui déclenche une réaction immunitaire, des lymphocytes B et T mémoire spécifiques des antigènes rencontrés sont produits. Certaines populations lymphocytaires augmentent au fur et à mesure des rencontres, différentes d'un individu à l'autre. La proportion des cellules mémoire et la quantité d'antigènes reconnus augmentent donc avec l'âge. **Le phénotype immunitaire évolue donc au cours de la vie, en fonction des infections et des vaccinations.**

Dans le cas du virus du **SIDA**, il s'agit de trouver un vaccin contre un virus alors que naturellement ce virus n'est pas vaincu par les défenses immunitaires de l'organisme.

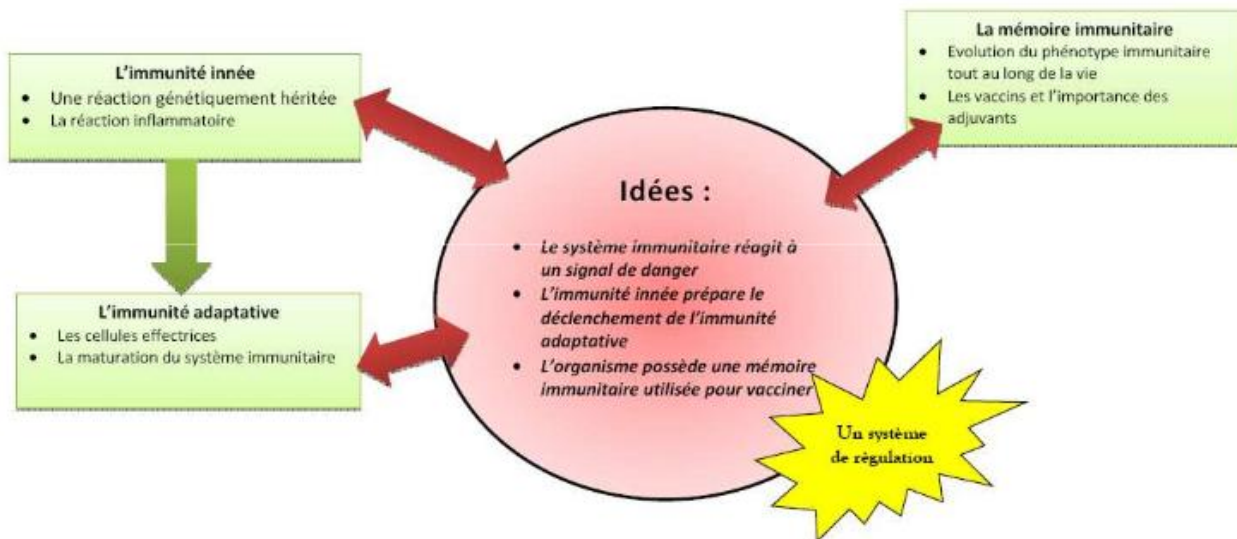
Le virus du SIDA **mutant** constamment, une des difficultés de la mise au point d'un vaccin est d'identifier une protéine invariable et accessible à la surface du virus.

Bilan : Une fois formés, certains effecteurs de l'immunité adaptative sont conservés grâce à des **cellules-mémoires à longue durée de vie**. Cette mémoire immunitaire permet une réponse **secondaire** à l'antigène plus rapide et quantitativement plus importante qui assure une **protection** de l'organisme vis-à-vis de cet antigène.

La vaccination déclenche une telle mémorisation. L'injection de produits immunogènes mais non pathogènes (particules virales, virus atténués, etc.) provoque la formation d'un **pool de cellules mémoires dirigées contre l'agent d'une maladie d'une maladie**. L'**adjuvant** du vaccin déclenche la réaction innée indispensable à l'installation de la réaction adaptative. Le phénotype immunitaire d'un

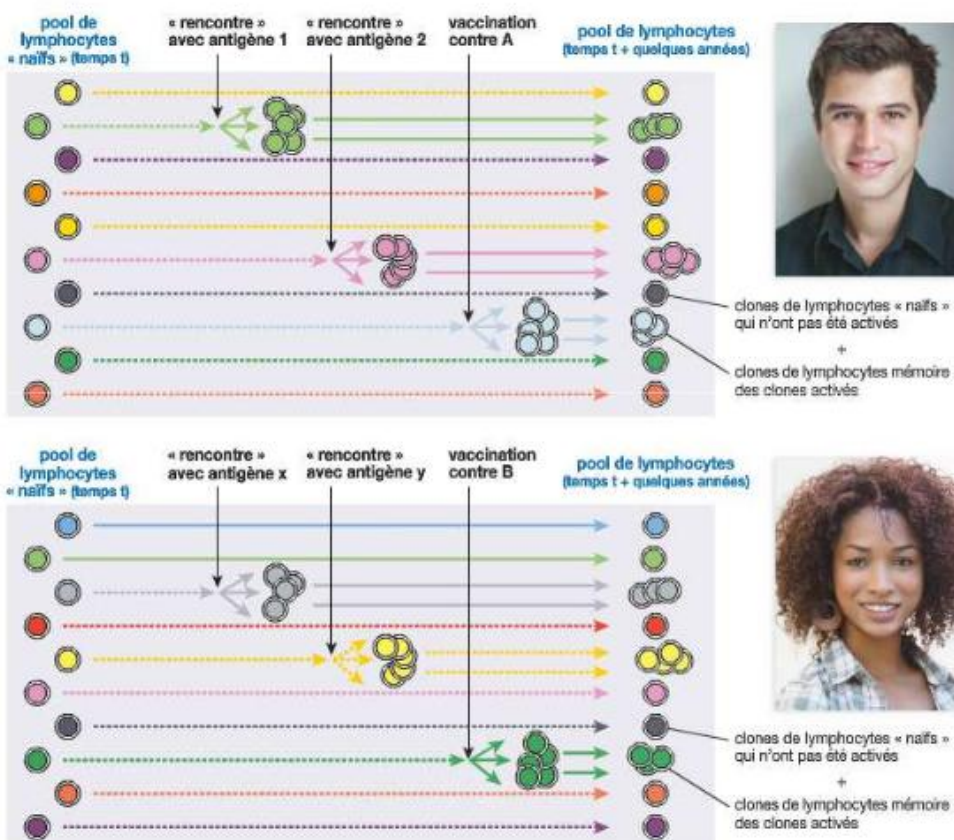
individu se forme au gré des expositions aux antigènes et permet son adaptation à l'environnement.
 • La vaccination permet d'agir sur ce phénomène. • La production aléatoire de lymphocytes naïfs est continue tout au long de la vie mais, au fil du temps, le pool des lymphocytes mémoire augmente.

Le maintien de l'intégrité de l'organisme : quelques aspects de la réaction immunitaire



II°/ Le phénotype immunitaire et son évolution

A/ Le phénotype immunitaire individuel



Le phénotype immunitaire d'un individu correspond à l'ensemble des spécificités des LB et LT à un moment donné de sa vie.

Le phénotype immunitaire d'un individu à un instant donné désigne le **répertoire de récepteurs membranaires** exprimé par les lymphocytes B et les lymphocytes T de l'organisme. Ce répertoire est directement lié au génotype de chaque individu

Les antigènes étant à l'origine de la sélection des LB et LT, le phénotype immunitaire change sans cesse en s'adaptant à son environnement antigénique .

Ce phénotype peut être artificiellement modifié soit

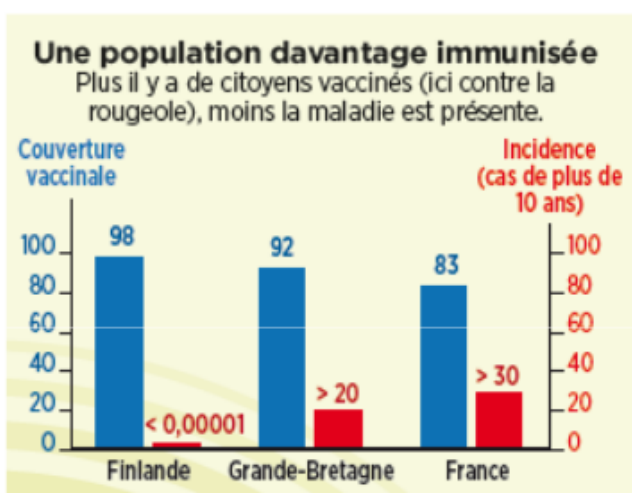
- en provoquant une **immunité passive** par injection d'anticorps (on dit aussi de gammaglobulines) : c'est la **sérothérapie** , méthode passive , curative et transitoire

La sérothérapie comme son nom l'indique, consiste à injecter des éléments contenus normalement dans le sérum du sang. Les patients peuvent recevoir des interleukines afin d'activer les réactions immunitaires suite à un contact avec un agent pathogène. Ils peuvent également recevoir des injections d'anticorps dirigés contre l'agent pathogène qui les a infectés afin de limiter la prolifération de celui-ci.

Il existe une immunothérapie dite allergénique. Elle consiste à injecter au patient des doses croissantes d'antigènes provenant d'allergènes (molécules provoquant une réaction allergique). Ceci aura pour conséquence la mise en place d'une production d'anticorps dirigés contre l'allergène en question. Ainsi l'individu sera de moins en moins sensible à celui-ci. On parle de **désensibilisation**.

- en provoquant une **immunité active** par la vaccination, méthode **préventive et durable**. La vaccination permet de modifier le phénotype immunitaire en vue d'un contact ultérieur avec un antigène donné.

B/ La vaccination et la protection des populations

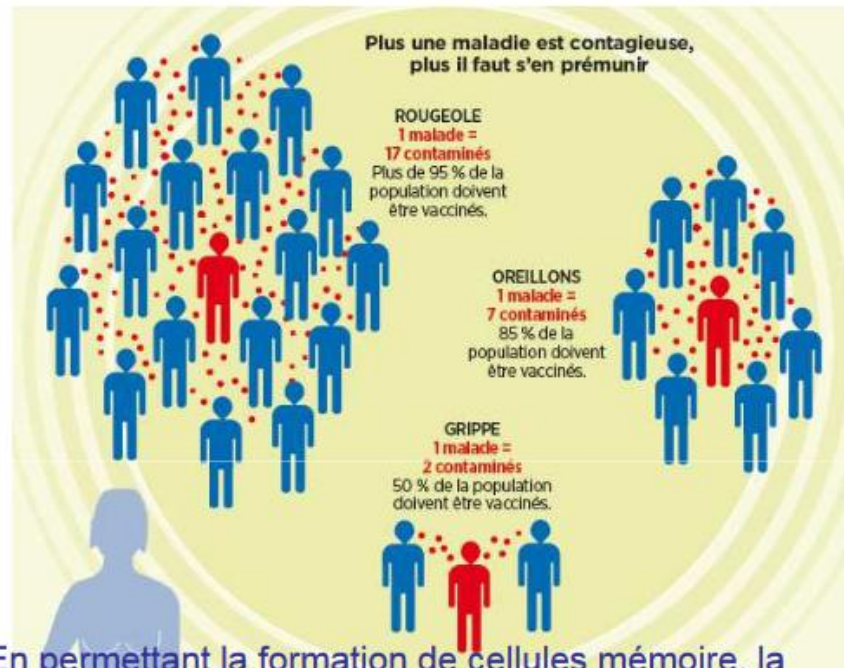


Doc 3 p 329

La baisse de la couverture vaccinale (de 95 à 80 %) a entraîné une augmentation de l'incidence de la maladie entre 2008 et 2011.

On peut donc en conclure que seule la vaccination d'une population en déclenchant la formation de cellules mémoires spécifiques, permet de maîtriser les épidémies liées à un pathogène.

FRANCE : Un siècle de vaccins	
DIPHTÉRIE (1923)	45 000 cas/ an avant vaccin 0 cas aujourd'hui
COQUELUCHE (1926)	550 000 cas/ an avant vaccin 1000 en l'an 2000
POLIOMYÉLITE (1952)	4000 cas/ an avant vaccin 0 aujourd'hui
ROUGEOLE (1963)	550 000 cas/ an avant vaccin 1000 aujourd'hui



En permettant la formation de cellules mémoire, la rencontre naturelle ou artificielle avec les agents infectieux confère une protection à leur encontre. Cette protection s'observe à l'échelle de l'individu mais aussi de la population (diminution de l'incidence d'une maladie suite à la vaccination). Cela traduit l'adaptation du phénotype immunitaire à l'environnement.

On appelle **couverture vaccinale** la proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné. Elle correspond au rapport entre le nombre de personnes correctement vaccinées c'est-à-dire ayant reçu à un âge donné le nombre de doses recommandées, et le nombre total de personnes qui auraient dû l'être dans la même population.

La couverture vaccinale est un indicateur permettant de **suivre et d'évaluer l'impact d'un programme de vaccination**. Le maintien d'une couverture vaccinale élevée constitue un élément clé dans le **contrôle des maladies infectieuses** permettant de protéger une population contre une maladie donnée.

Ainsi, par exemple, l'élimination de la rougeole nécessite un niveau de couverture vaccinale de 95 % chez le jeune enfant. En France, ce niveau n'a jamais été atteint depuis l'intégration de cette vaccination dans le calendrier vaccinal, ce qui explique l'épidémie qui a provoqué des milliers de cas entre 2008 et 2011 et la nouvelle épidémie qui a débuté fin 2017.

Conclusion : le phénotype d'un individu se forme au gré des expositions aux antigènes et permet son adaptation à l'environnement. La vaccination permet d'agir sur ce phénomène.

La production aléatoire de lymphocytes naïfs est continue tout au long de la vie mais, au fil du temps, le pool des lymphocytes mémoire augmente.