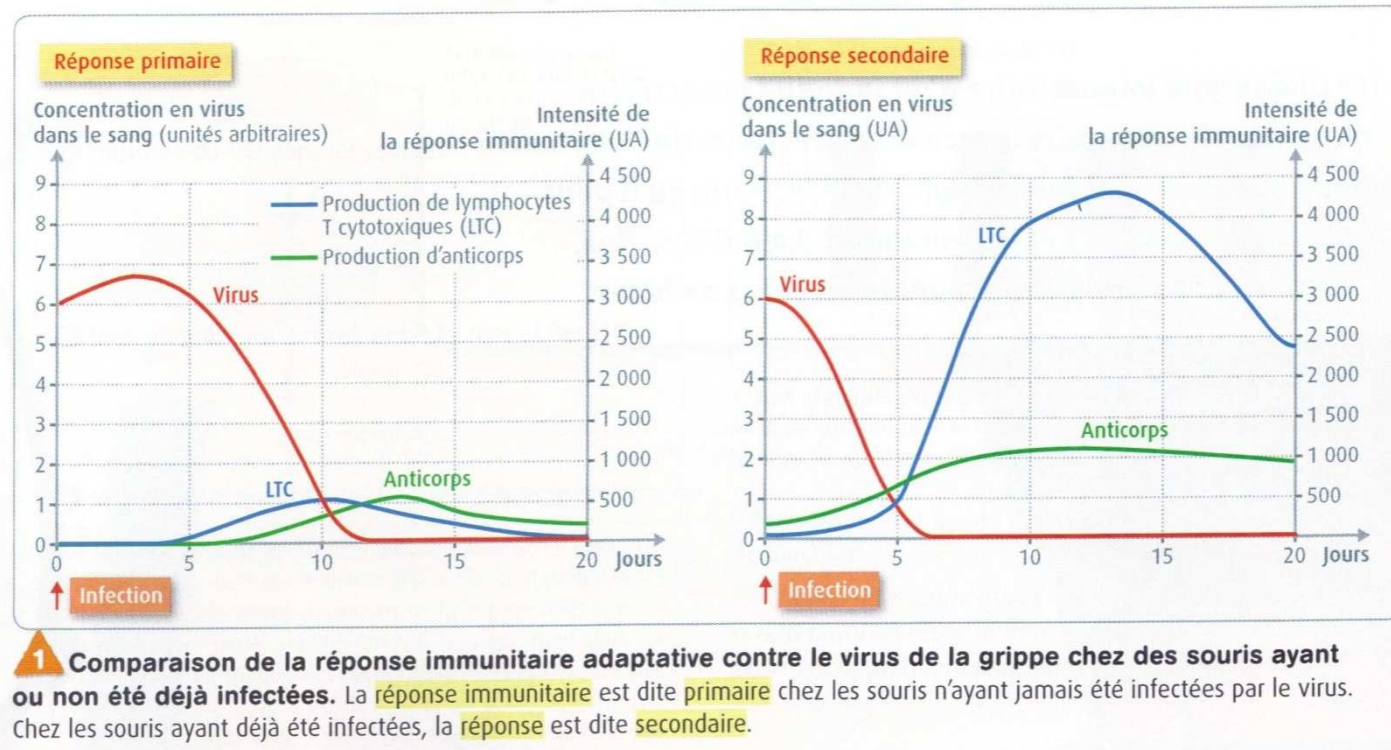


Chapitre III Le phénotype immunitaire au cours de la vie

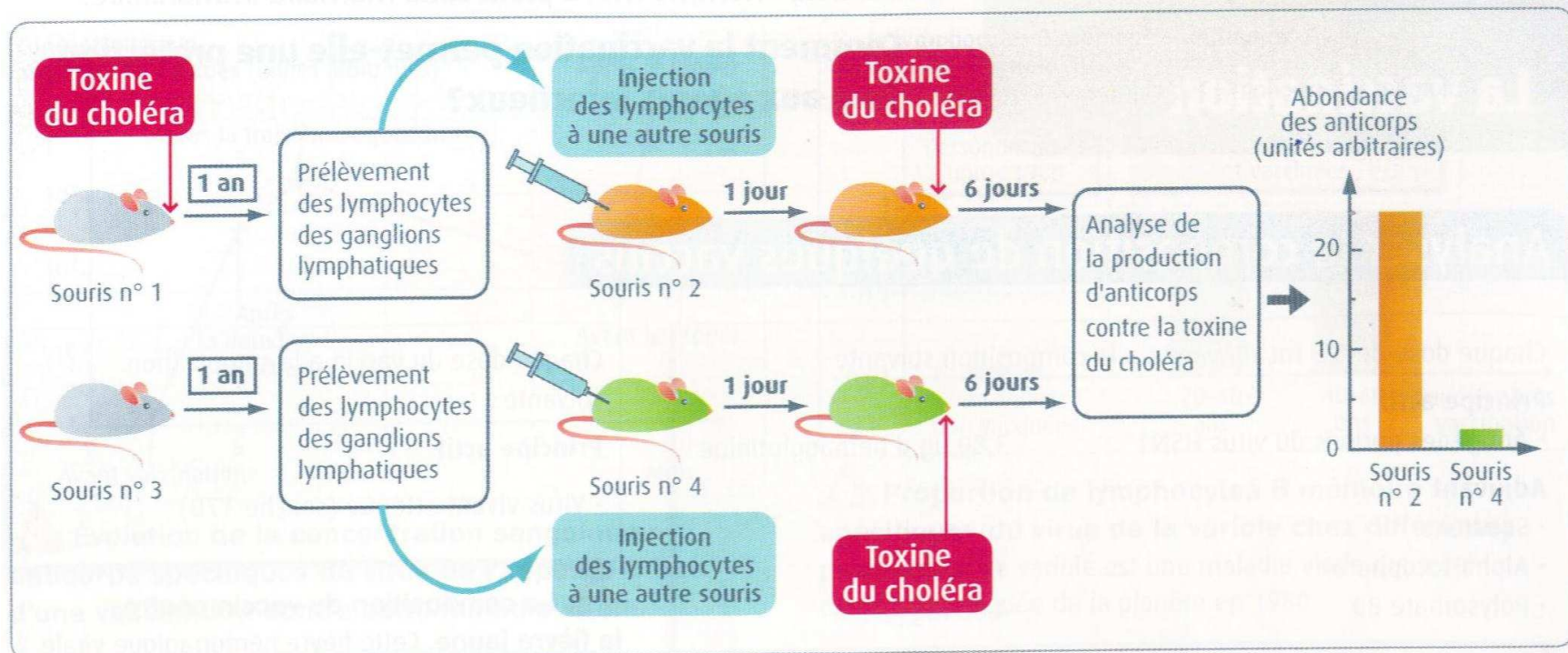
Le phénotype immunitaire d'un individu caractérise sa capacité à répondre, grâce aux effecteurs de l'immunité adaptative, aux différents agents infectieux qu'il peut rencontrer dans son environnement.

Loin d'être figé, le phénotype immunitaire évolue au cours de la vie.

- I - La mémoire immunitaire



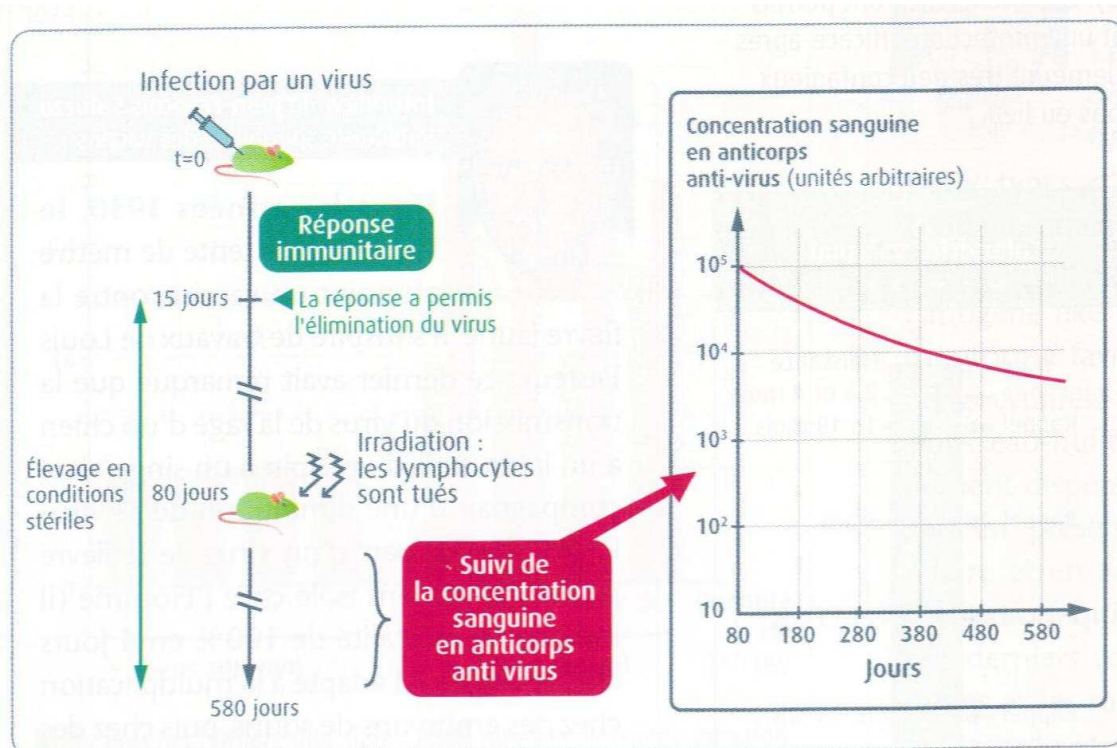
On peut supposer que le système immunitaire, qui répond plus vite et plus efficacement lors d'une seconde infection, a été modifié par la 1^{ère} infection, et en a gardé une « trace » que l'on pourrait nommer mémoire immunitaire.



4 Une expérience de transfert de lymphocytes chez la souris. Les doses de toxine du choléra qu'ingèrent les souris ne sont pas mortelles. Avant la dernière étape de l'expérience, les souris n° 2, 3 et 4 n'ont jamais été en contact avec la bactérie responsable du choléra ou avec la toxine qu'elle produit.

Les Ac produits rapidement et en grand nombre par la souris n°2 sont issus des lymphocytes qui lui ont été injectés et qui se sont rapidement différenciés en plasmocytes. Ces L issus de la souris n°1 sont donc des LB spécifiques de la toxine cholérique, qui ont persisté pendant 1 an après la rencontre avec la toxine : ce sont des LB mémoire.

L'existence de ces LB mémoire permet d'expliquer la rapidité de la production d'Ac spécifiques lors de la réponse secondaire.



5 Une expérience d'irradiation chez la souris. Les souris sont irradiées avec des rayons γ à une dose qui élimine tous les lymphocytes (T ou B). On rappelle que la durée de vie moyenne d'une souris est de 2 à 3 ans. On précise par ailleurs que les plasmocytes sont des cellules qui ne se divisent pas et sont donc très résistantes aux rayons γ .

Lors d'une réponse immunitaire, les lymphocytes T et les lymphocytes B dont l'anticorps membranaire ou le récepteur T reconnaît spécifiquement les antigènes portés par l'agent infectieux sont sélectionnés. Si certains d'entre eux se différencient en cellules effectrices à courte durée de vie (plasmocytes, lymphocytes T cytotoxiques ou auxiliaires), d'autres suivent une voie de différenciation différente: ils forment des lymphocytes T ou B dits mémoire, qui persistent dans l'organisme longtemps après l'élimination de l'agent infectieux et la fin de la réponse immunitaire.

6 Les lymphocytes mémoire.

Les Ac produits pendant la période de suivi, sont donc produits par des cellules mémoire qui ont résisté à l'irradiation, c'est-à-dire des plasmocytes mémoire.

Conclusion

Lors d'un 2^{ème} contact avec un antigène, la réponse du système immunitaire (réponse secondaire) est plus rapide et plus efficace que lors du 1^{er} contact avec ce même antigène (réponse primaire).

Ceci traduit l'existence d'une mémoire immunitaire.

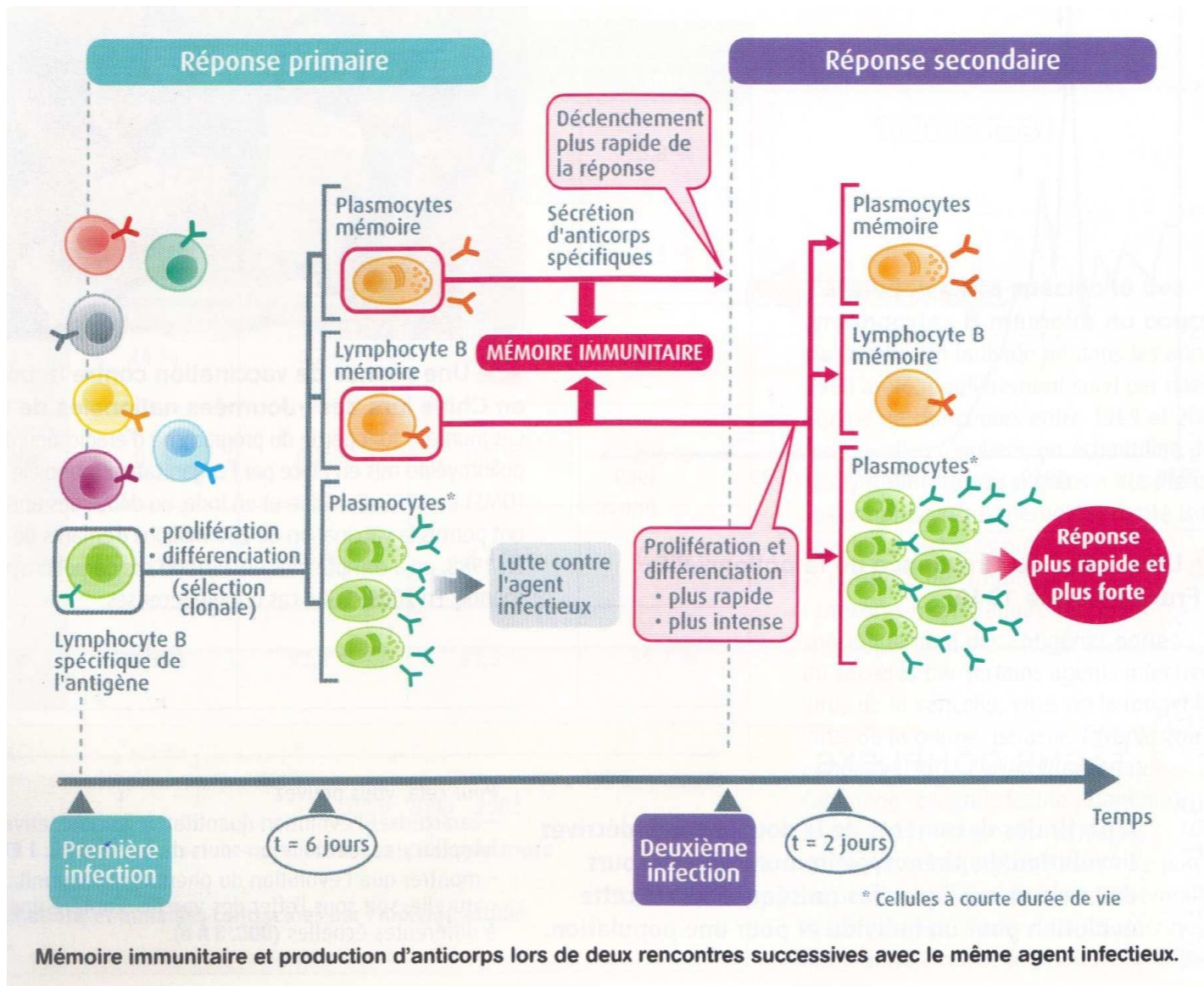
Suite à une réaction primaire, des cellules mémoires à longue durée de vie sont produites : lymphocytes mémoires mais aussi plasmocytes permettent la production d'Ac spécifiques longtemps après l'infection.

Ces cellules sont rapidement activées en cas de 2^{ème} contact avec l'antigène qu'elles reconnaissent spécifiquement; ceci explique les caractéristiques de la réponse secondaire.

L'existence de la mémoire immunitaire assure ainsi une meilleure protection de l'organisme contre les Ag déjà rencontrés.

Bilan

- Le système immunitaire répond plus efficacement lorsqu'il rencontre un agent infectieux pour la seconde fois (**réponse secondaire**) que lorsqu'il est en contact avec lui pour la première fois (**réponse primaire**). Ainsi:
 - la réponse immunitaire secondaire d'un individu contre un agent infectieux se traduit par une production d'anticorps et de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques plus rapide et plus importante que lors d'une réponse primaire;
 - un agent infectieux cause des dommages bien plus sévères dans une population qui n'a jamais été en contact avec lui que dans une population où il circule régulièrement.
- Cette réponse plus efficace du système immunitaire lors d'un second contact avec un agent infectieux traduit l'existence d'une **mémoire immunitaire**. Celle-ci implique l'action de cellules immunitaires à longue durée de vie: les lymphocytes mémoire et les plasmocytes mémoire.
- Lors de la réponse primaire, les lymphocytes B et T portant un récepteur spécifique d'un antigène de l'agent infectieux (anticorps membranaire ou récepteur T) sont sélectionnés: ils prolifèrent et se différencient, pour la plupart en cellules effectrices à courte durée de vie (plasmocytes, lymphocytes T auxiliaires ou cytotoxiques), mais également, en plus faible proportion, en **lymphocytes B ou T mémoire**. En cas de nouveau contact avec l'antigène, ces lymphocytes à longue durée de vie prolifèrent plus intensément que des lymphocytes naïfs et ils se différencient plus rapidement en cellules effectrices spécifiques de l'antigène, assurant ainsi une protection de l'organisme vis-à-vis de l'agent infectieux (si toutefois les antigènes que porte cet agent infectieux ne varient pas de manière importante au cours du temps).
- Certains effecteurs formés lors de la réponse primaire sont conservés après élimination de l'agent infectieux. Il s'agit des **plasmocytes mémoires**, qui expliquent la présence, dans le sérum d'un individu ayant été en contact avec un agent infectieux, d'anticorps spécifiques de ce dernier. Ces anticorps contribuent au déclenchement plus rapide de la réponse immunitaire secondaire et à la protection de l'organisme.



- II - La vaccination

Maladie	Agent Pathogène	Principe actif du vaccin	Calendrier vaccinal
Diphtérie Tétanos	Bactérie (sécrétion d'une toxine)	Anatoxine et protéines de membrane de la bactérie	<p>Trois injections → Naissance, 2,3 et 4 mois Rappel → 16-18 mois</p>
Poliomyélite	Virus (infection du tube digestif et du système nerveux)	Virus tué	<p>Rappel → 6 ans Rappel → 11-13 ans Rappel → 16-18 ans Rappel → Tous les 10 ans</p> <p>↓ Temps</p>

3 Le vaccin «DT polio». La vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite est obligatoire en France. Elle peut être effectuée grâce à un vaccin unique. Une anatoxine est une toxine traitée par une substance chimique (formaldéhyde) de sorte qu'elle a perdu sa toxicité. Cette même substance permet de tuer facilement nombre de virus.

Chaque dose de 0,5 mL du vaccin a la composition suivante :

Principe actif

• Antigènes purifiés du virus H5N1 3,80 µg d'hémagglutinine

Adjuvant

• Squalène 10,68 mg
• Alpha-tocopherol 11,86 mg
• Polysorbate 80 4,86 mg

1 La composition du vaccin contre la «grippe aviaire». En 2005, un virus grippal d'un type nouveau (H5N1 dit de la «grippe aviaire») fait son apparition. Il est très pathogène, ce qui fait craindre l'imminence d'une pandémie de grippe (voir doc. 2 p. 306). Des recherches ont permis la mise au point d'un vaccin. Ce dernier induit une protection efficace après deux injections. Heureusement, le virus est demeuré très peu contagieux pour l'Homme et la pandémie redoutée n'a pas eu lieu.

Chaque dose du vaccin a la composition suivante :

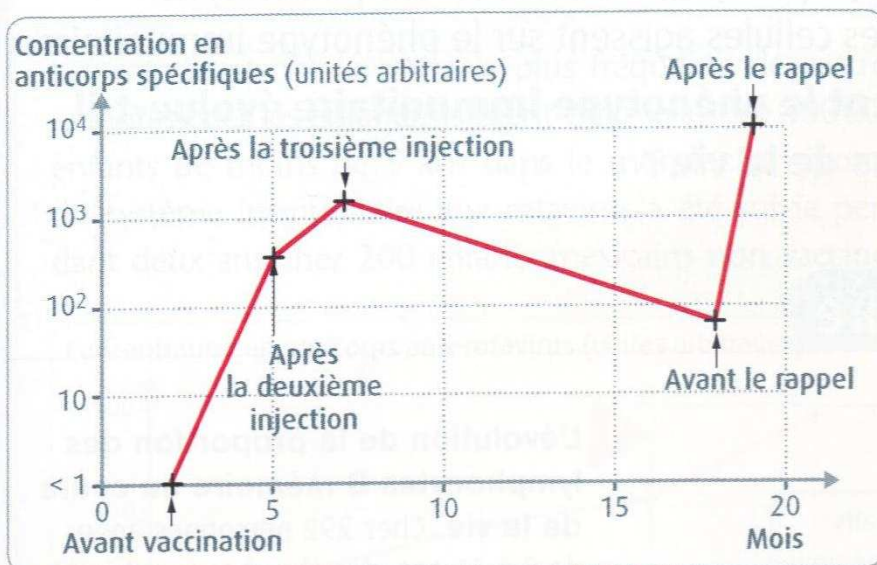
Principe actif

• Virus vivant atténué (souche 17D)

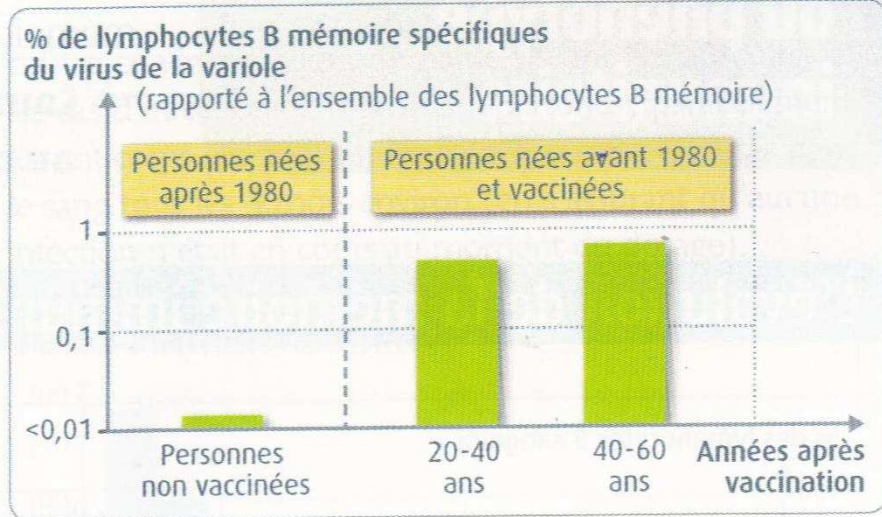
2 La composition du vaccin contre la fièvre jaune. Cette fièvre hémorragique virale est transmise par la piqûre d'un moustique. Les voyageurs qui se rendent dans les zones où elle sévit doivent se faire vacciner avant leur départ.

2 catégories de vaccins :

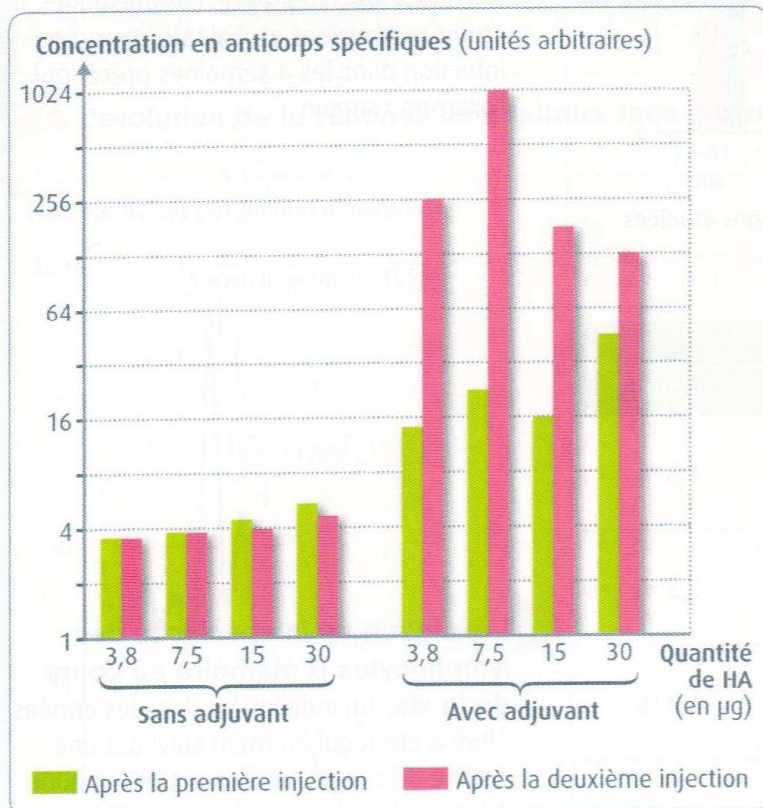
- vaccins vivants atténués : fièvre jaune
- vaccins inertes : poliomyélite, grippe H5N1, Diphtérie, tétanos



5 Évolution de la concentration sanguine en anticorps spécifiques du virus de l'hépatite B lors d'une **vaccination** contre cette maladie virale.



6 Proportion de lymphocytes B mémoire spécifiques du virus de la variole chez différentes personnes. La variole est une maladie virale qui a été déclarée éradiquée de la planète en 1980.



7 **Concentration sanguine en anticorps spécifiques du virus de la « grippe aviaire » après différents essais de vaccination.** Les vaccins testés sont constitués d'une quantité variable d'hémagglutinine (HA) purifiée du virus à laquelle a, ou non, été ajoutée un adjuvant (voir ci-contre).



Interview de Jean-François Saluzzo, virologue spécialiste des vaccins

Les adjuvants sont présents dans de nombreux vaccins ne contenant pas d'agent infectieux vivant.

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).

8 **Qu'est ce qu'un adjuvant ?**

Avantages et inconvénients de chaque catégorie de vaccins

Les vaccins vivants sont souvent plus efficaces car ils déclenchent plus efficacement la production d'Ac et de LTc.

En revanche, certains pathogènes, comme les bactéries du tétanos et de la Diphtérie qui produisent des toxines mortelles pour le fonctionnement de l'organisme ne peuvent pas être utilisés sous forme atténuée.

Pour d'autres pathogènes, la production de formes atténuées n'est pas possible. Il faut recourir alors à des formes vaccinales faisant intervenir des fragments du pathogène ou la toxine elle-même.

Conclusion




Un vaccin efficace doit répondre à plusieurs critères :

- Il doit être sûr, c'est-à-dire ne doit pas causer une maladie ou la mort
- Il doit être protecteur, c'est-à-dire protéger contre la maladie induite par une exposition au pathogène vivant
- Il doit fournir une protection de longue durée, c'est-à-dire que la protection contre la maladie doit durer plusieurs années
- Il doit induire des Ac neutralisants en induire la production de LT effecteurs
- Il doit induire la production de cellules mémoires.

Son action peut être amplifiée par ajout d'adjuvant.

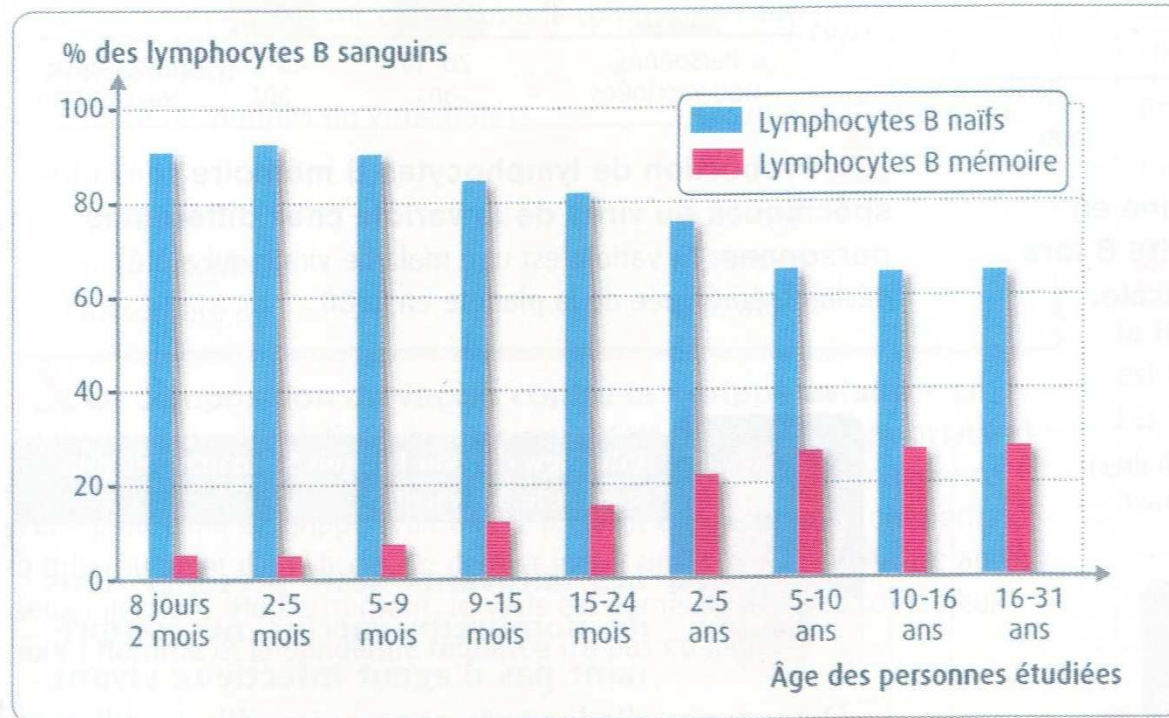
Bilan

- La **vaccination** consiste à inoculer à un individu des antigènes d'un agent infectieux sous une forme immunogène (elle déclenche une réaction immunitaire innée puis adaptative), mais non virulente (elle ne provoque pas de maladie).
- La réaction immunitaire induite par la vaccination permet la production de lymphocytes et de plasmocytes mémoire spécifiques des antigènes de l'agent infectieux. Aussi, lorsque l'individu vacciné rencontre ce dernier sous une forme virulente, c'est une réponse immunitaire secondaire, plus rapide et plus intense, qui se met en route. La vaccination assure ainsi une protection de l'organisme vis-à-vis de l'agent infectieux.
- Les **vaccins vivants** contiennent l'agent infectieux vivant, mais sous une forme pas ou peu virulente (forme atténuée de l'agent infectieux).
- Les **vaccins inactivés** contiennent soit l'agent infectieux tué, soit des antigènes purifiés de l'agent infectieux. Ils comprennent souvent des adjuvants, c'est-à-dire des substances qui augmentent le pouvoir immunogène des antigènes contenus dans le vaccin, en favorisant le déclenchement de la réponse immunitaire innée.

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  Antigènes purifiés de l'agent infectieux 	<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)

Les différents types de vaccins.

- III - L'évolution du phénotype immunitaire

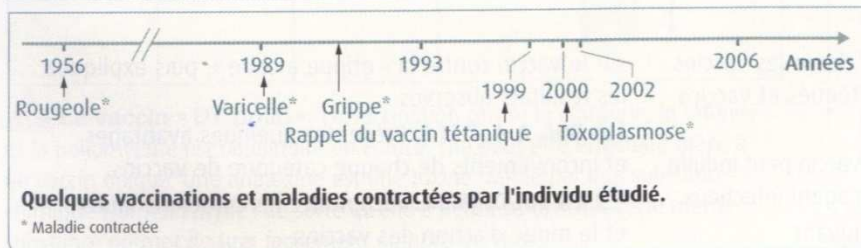


1 L'évolution de la proportion des lymphocytes B mémoire au cours de la vie. Chez 292 personnes âgées de 0 à 31 ans, des chercheurs ont isolé les lymphocytes B sanguins, puis ils ont déterminé la proportion de lymphocytes B naïfs (n'ayant jamais rencontré l'antigène susceptible d'être reconnu par leur anticorps membranaire) et de lymphocytes B mémoire. Les personnes étudiées n'avaient eu à déplorer aucune infection dans les 4 semaines précédant l'examen sanguin.

Evolution quantitative des lymphocytes mémoire dont la proportion augmente parmi les lymphocytes sanguins au cours du temps : chaque rencontre naturelle ou artificielle induit une réaction immunitaire puisant dans le stock de lymphocytes naïfs et produisant des lymphocytes mémoire.

Spécificité des lymphocytes B	Année de prélèvement			
	1989	1993	2002	2006
Virus de la rougeole	3,2 %	2,9 %	4,8 %	5,8 %
Toxine tétanique	1 %	0,6 %	2,6 %	2,3 %
Virus de la varicelle	24 %	4,2 %	2,2 %	1,4 %
Virus de la grippe	0 %	0,2 %	0,6 %	0,5 %
Parasite de la toxoplasmose	0 %	0 %	8,3 %	0,8 %
Non déterminée	71,8 %	92,1 %	81,5 %	89,7 %

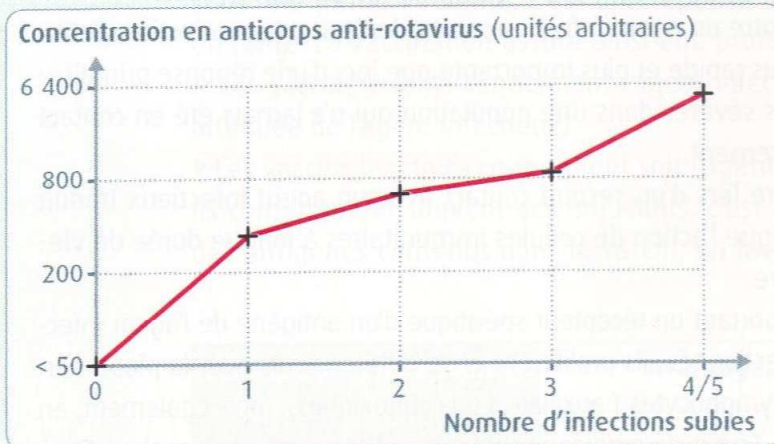
2 L'évolution de la spécificité des lymphocytes B mémoire au cours de la vie. Un individu né dans les années 1950 a été régulièrement suivi par une équipe de chercheurs entre 1989 et 2006. À intervalles réguliers, un échantillon de ses lymphocytes B sanguins a été prélevé. Les lymphocytes B mémoire ont été isolés puis les chercheurs ont recherché la présence de lymphocytes dont l'anticorps membranaire reconnaît spécifiquement des antigènes portés ou sécrétés par certains agents infectieux : virus de la varicelle, virus de la rougeole, virus de la grippe, parasite *Toxoplasma gondii*, bactérie *Clostridium tetani* (antigène reconnu : toxine tétanique). Ils ont évalué la proportion de ces différents lymphocytes B mémoire parmi l'ensemble des lymphocytes B mémoire. À sa naissance, l'individu a été vacciné, entre autres, contre le tétanos.



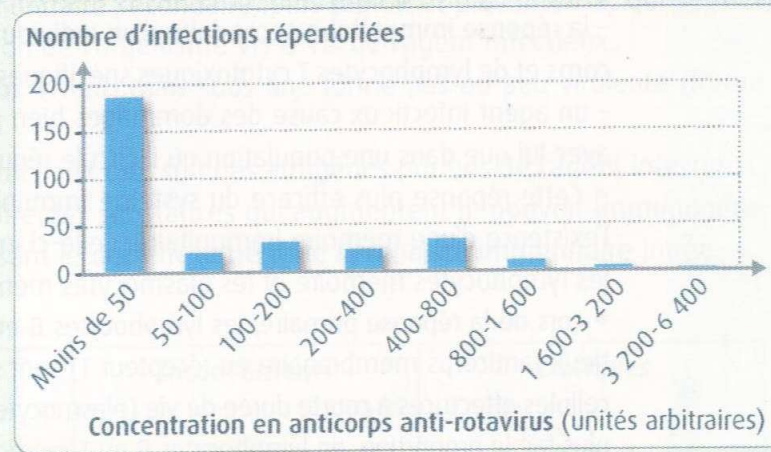
Le pool de LB mémoire change aussi qualitativement au cours du temps. Parmi l'ensemble des L mémoire, la proportion de LB mémoire spécifiques d'un Ag donné dépend des rencontres de l'organisme avec ces Ag suite à une infection ou lors de la vaccination.

Les rotavirus sont la cause la plus fréquente de gastro-entérites chez les enfants. Ils tuent chaque année 500 000 enfants de moins de 5 ans dans le monde. La réponse du système immunitaire aux rotavirus a été suivie pendant deux ans chez 200 enfants mexicains non vaccinés

contre ce virus. Chaque semaine, ils ont été auscultés et les cas d'infections à rotavirus répertoriés; parallèlement, les anticorps spécifiques des rotavirus ont été dosés dans le sang tous les 4 mois environ (en s'assurant qu'aucune infection n'était en cours au moment du dosage).



Concentration sanguine en anticorps anti-rotavirus en fonction du nombre d'infections déjà subies.

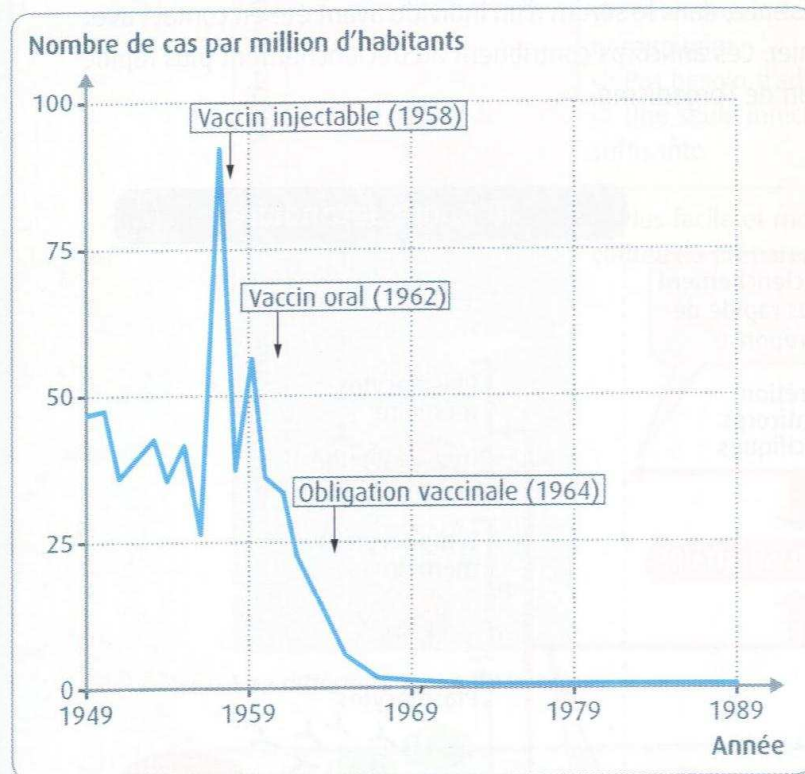


Nombre d'infections répertoriées en fonction de la concentration sanguine en anticorps anti-rotavirus avant infection.

3 L'évolution de la réponse immunitaire face aux rotavirus.

Plus le nombre d'infections à rotavirus déjà subies est important, plus la C° en Ac contre cet agent augmente → une mémoire immunitaire spécifique du rotavirus s'est mise en place au cours des infections successives.

La majorité des infections répertoriées concernent des individus présentant un taux d'Ac anti-rotavirus faible → la mémoire immunitaire mise en place protège les individus contre une nouvelle infection.



4 L'évolution de l'incidence de la poliomyélite en France depuis 1949.

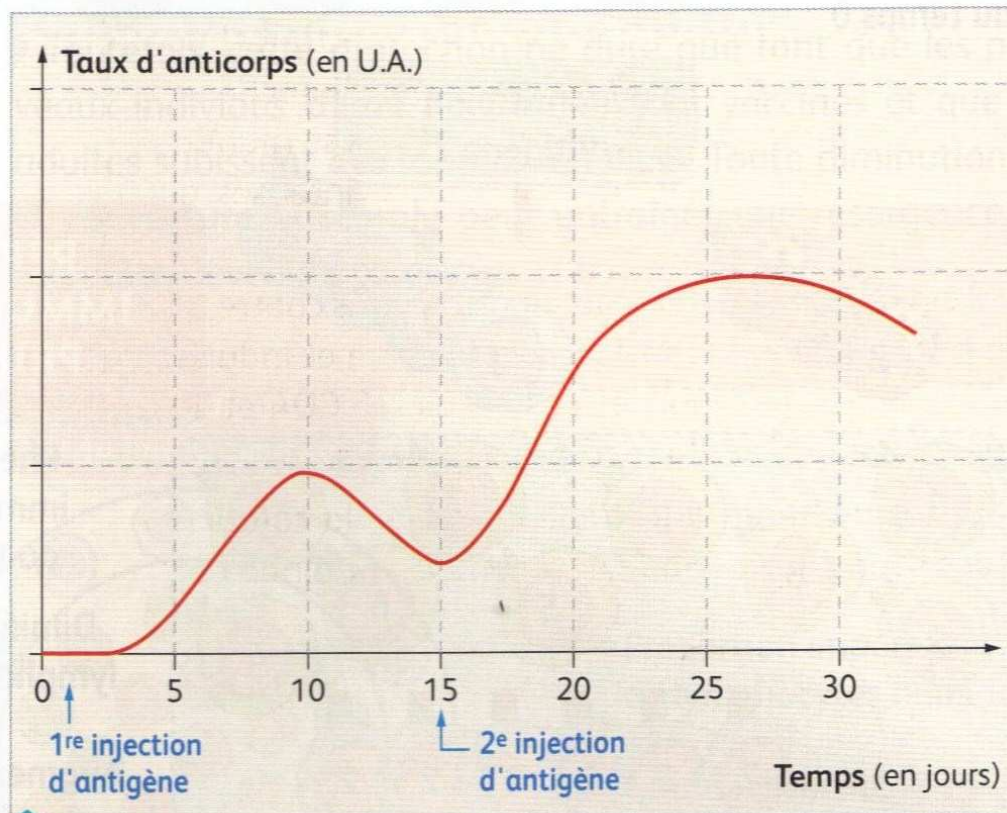


5 Une séance de vaccination contre la poliomyélite en Chine lors des « Journées nationales de vaccination ». Ces journées font partie du programme d'éradication des virus de la poliomyélite mis en place par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1988. En Chine et en Inde, au début des années 2000, elles ont permis la vaccination de 230 millions d'enfants de moins de 5 ans. En 1988, on a compté plus de 350 000 cas de poliomyélite dans le monde. En 2009, 1 604 cas ont été recensés.

Cette protection, à l'échelle individuelle, permet de lutter contre la propagation des épidémies et assure donc une protection à l'échelle de la population entière. Menée à l'échelle mondiale, une vaccination peut éventuellement permettre l'éradication d'une maladie.

Bilan

- Tout au long de sa vie, un individu rencontre une multitude d'agents infectieux. À chaque rencontre qui a déclenché une réponse immunitaire, des lymphocytes et des plasmocytes mémoire sont produits. La proportion de ces cellules mémoire et l'étendue des types d'antigènes reconnus augmentent donc avec l'âge. Le **phénotype immunitaire** d'un individu évolue ainsi au fur et à mesure des infections et des vaccinations.
- Parce qu'elles permettent la production de cellules immunitaires à longue durée de vie, les rencontres naturelles ou artificielles avec les agents infectieux confèrent une protection à leur encontre. Cette protection est observable à l'échelle de l'individu (moindre risque d'infection par un virus lorsque l'on a déjà été infecté par ce dernier) et de la population (diminution de l'incidence d'une maladie induite par la vaccination). Cela traduit l'adaptation du phénotype immunitaire à l'environnement.



Variation du taux plasmatique d'anticorps après deux rencontres successives avec un même antigène.