THÈME 3A : Le maintien de l'intégrité de l'organisme : quelques aspects de la réponse immunitaire

T3B-3 : L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine	TS

Un certain nombre de maladies infectieuses ne surviennent pas deux fois car une première infection induit des réactions immunitaires qui vont être **«gardées en mémoire »**. C'est cette **immunité acquise** au cours d'un premier contact avec le pathogène qui s'exprimera lors du second contact en empêchant la maladie.

I/ La vaccination fait évoluer artificiellement le phénotype immunitaire

1. son principe

Le principe consiste à présenter à l'organisme un élément antigénique remanié, transformé mais qui doit être à la fois **immunogène** (le pathogène doit être capable d'être reconnu par le système immunitaire en induisant une réaction immunitaire) et **inoffensif** c'est à dire non pathogène.
Ces éléments inoculés par injection sont des **virus** ou des **bactéries vivants** mais **atténués** ou bien **tués** ou alors des molécules comme par exemple des **anatoxines bactériennes** ou d'**autres motifs antigéniques purifiés** du pathogène.

*Voir **exercice de type 2B : « La mémoire immunitaire »***
Fréquemment, le premier contact avec l'antigène entraîne une **réaction lente** (= **délai** de réponse), quantitativement **peu importante** et d'une **durée de protection** relativement courte : c'est la **réponse primaire**.
Le second contact entraîne une **réponse très rapide**, quantitativement **plus intense** et qui offre une **durée de protection** beaucoup plus **longue :** c'est la **réponse secondaire.**

C'est pourquoi, suite à une première injection, il faut procéder à des **rappels** avec un calendrier de vaccination qui dépend de chaque vaccin. En effet, ces rappels aident l'organisme à **conserver la mémoire de l'antigène** qui lui a été présenté lors de la première infection.

CI : l'objet de la **vaccination** est de mimer des infections naturelles pour conférer à l'organisme une **immunité durable** en reproduisant une situation naturelle, celle de l'*immunité adaptative*.

2. le mécanisme immunitaire

- La **réponse primaire** est caractérisée:

- par une faible production d'**anticorps** par les plasmocytes et par une **prolifération réduite** des **lymphocytes T auxiliaires** (LT_{CD4+}) et de **lymphocytes cytotoxiques** (LTc) spécifiques de l'antigène introduit. Cette production d'anticorps diminue progressivement dans un délai plus ou moins long, fixant ainsi la durée d'efficacité du vaccin. Cette réponse permet toutefois l'élimination de l'antigène en quelques semaines.

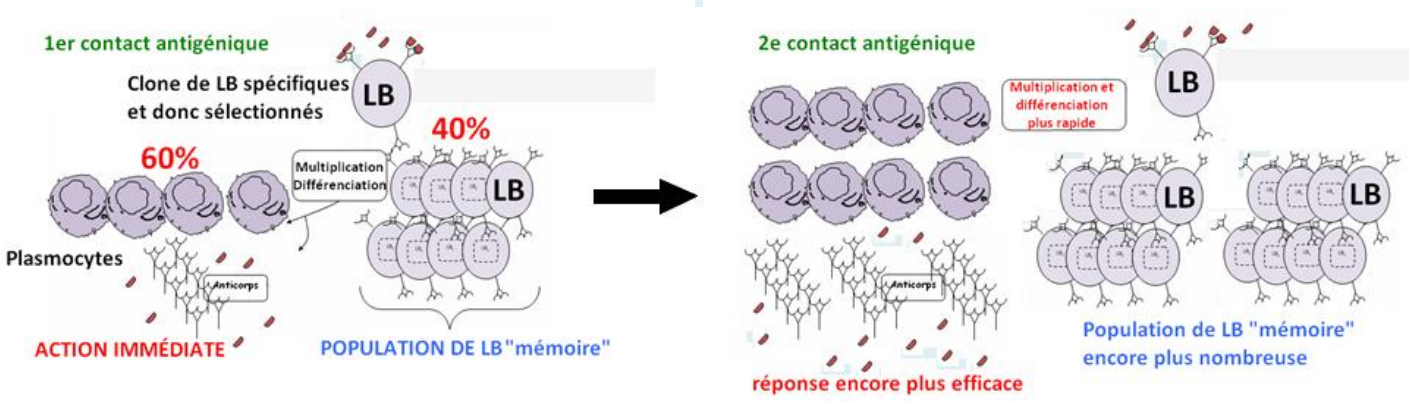
- par la production de **cellules mémoires** (**LT_4, L_B, LT_8**) spécifiques du même antigène. Ces cellules sont **plus nombreuses** que les cellules du clone avant infection.

- D'une **durée de vie plus longue** (souvent plusieurs années à dizaines d'années), elles circulent dans le sang et dans la lymphe ce qui les rend disponibles à tout moment pour répondre plus rapidement à une nouvelle infection.

- La **réponse secondaire** est caractérisée par :

- la mobilisation de ces **cellules mémoires** ayant déjà été en contact avec l'antigène qui migrent sur le lieu de l'infection. Les étapes de reconnaissance, prolifération et différenciation seront **raccourcies** et **amplifiées**. Une réponse secondaire éliminé un pathogène en quelques jours seulement, et souvent sans symptômes apparents.

UN EXEMPLE : LA MÉMOIRE IMMUNITAIRE PAR ANTICORPS

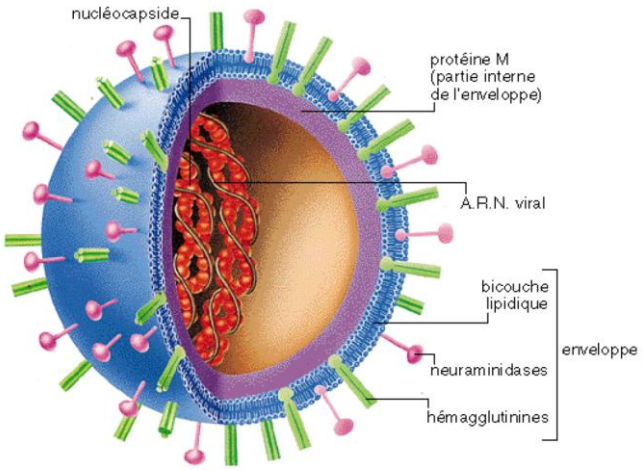


Pour information :
Les « LB mémoires » représentent chez un adulte **40%** des LB circulants. En outre, les sites antigéniques de leurs **anticorps membranaires** ont une **plus haute affinité** pour l'antigène que ceux des LB sélectionnés lors du tout premier contact. En effet, lors de la prolifération clonale, des **mutations** intervenant au cours de la réplication de l'ADN conduisent à l'apparition de LB dont les anticorps membranaires ont un site antigénique encore mieux adapté à l'antigène : **ce sont ces LB qui seront sélectionnés**.
Cependant certains vaccins ne provoquent pas la formation d'anticorps mais mettent en jeu une réaction de protection dite cellulaire, c'est le cas du **BCG** (« vaccin Bilié de Calmette et Guérin », le vaccin anti-tuberculeux).

3. Une adaptation permanente : le cas du virus grippal

Il est rare que nous contractions deux fois la même maladie au cours de notre existence, la rougeole est un exemple. Or, **la grippe** est une maladie que nous pouvons contracter plusieurs fois dans notre vie. Pourquoi la mémoire immunitaire n'est–elle pas si efficace dans le cas de cette maladie virale ?

Carte d'identité



- Virus à **ARN** (8 segments)…*comme le SARS-COV-2 (Corona virus*)
- Enveloppe constituée de protéines : **hémaglutinines** (**HA** – 16 types) et **neuraminidases** (**NA** – 9 types). Ce sont ces protéines qui sont immunogènes.
- 3 types de virus : A, B et C (le type A est le plus virulent et le seul responsable de **pandémie**).

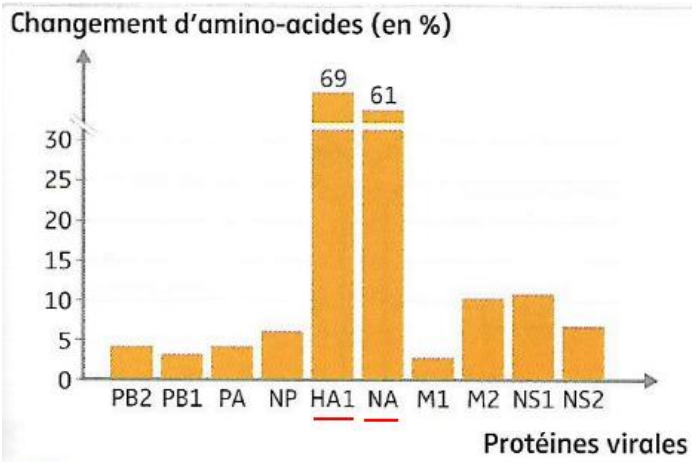
Un exemple : L**a grippe A H1N1**, initialement appelée « grippe porcine » a fait son apparition en mars 2009 et a déclenché un vent de panique en France. Il s'agit d'un nouveau virus grippal dont les symptômes sont semblables à la grippe saisonnière.

Infection : Le virus pénètre par des **gouttelettes** en suspension dans l'air ; il est présent dans le **rhinopharynx** des sujets infectés jusqu'à 2 jours après le début des signes cliniques. La période d'incubation est de 1 à 2 jours.
Le virus se multiplie dans la muqueuse des voies aériennes supérieures. Les lésions inflammatoires virales favorisent les surinfections bactériennes.
Les signes d'invasion sont brutaux : **frissons, fièvre, courbatures**, asthénie, céphalées, signes d'irritation laryngo-trachéale ou bronchique le plus souvent sans toux. La fièvre peut diminuer au bout de 3 jours d'évolution puis remonter après 24h d'involution (« **V » grippal)**. La guérison est, dans les formes non compliquées, rapide bien que la convalescence soit de 10 à 15 jours.

Particularité : **virus mutant** : HA et NA sont soumises à des **variations antigéniques** indépendantes.

La vaccination doit tenir compte **des variations génétiques** du virus. Des modifications annuelles du vaccin sont donc indispensables. La composition du vaccin est définie par l'OMS. Le nom du vaccin comprend : type/espèce/lieu/n°/année/HxNx. Le vaccin 2019-2020 associe plusieurs souches.

Les **vaccins sont inactivés**, composés soit d'**antigène de surface du virus grippal**, soit de virion fragmenté. Le vaccin associe plusieurs souches : **deux sous-types de virus A** et **un ou deux virus de type B**.
Ce type de vaccin protège mal ou peu contre des souches présentant des variations antigéniques par rapport à celles incluses dans le vaccin.



4. Les adjuvants

L'**adjuvant** (*adjuvere* en latin = aider) est un produit entrant dans la composition de **certains vaccins** (les vaccins inactivés), afin d'**augmenter l'intensité et la durée de la réponse immunitaire spécifique** aux antigènes vaccinaux

3.1. Une découverte historique

A la suite de nombreuses observations sur la production du **sérum antidiphtérique** Gaston Ramon avait conclu en **1925** que la production d'antitoxines (= anticorps dirigés contre la toxine diphtérique) par les chevaux, en cours d'immunisation, était meilleure lorsque l'on générait des **abcès** c'est-à-dire des **réactions inflammatoires** chez l'animal. Il se tourna alors vers des substances diverses, appelées **adjuvants**, **qui amélioraient fortement la réponse en anticorps si elles étaient injectées en même temps que l'antigène**.

En **1926**, Glenny découvrit les propriétés adjuvantes des **sels d'aluminium** : **l'addition d'alun de potassium à l'anatoxine diphtérique augmentait considérablement le taux d'anticorps** des sérums d'animaux inoculés avec ce produit par comparaison avec le même *inoculum* sans alun. Les essais chez l'homme eurent lieu peu après avec le même résultat.

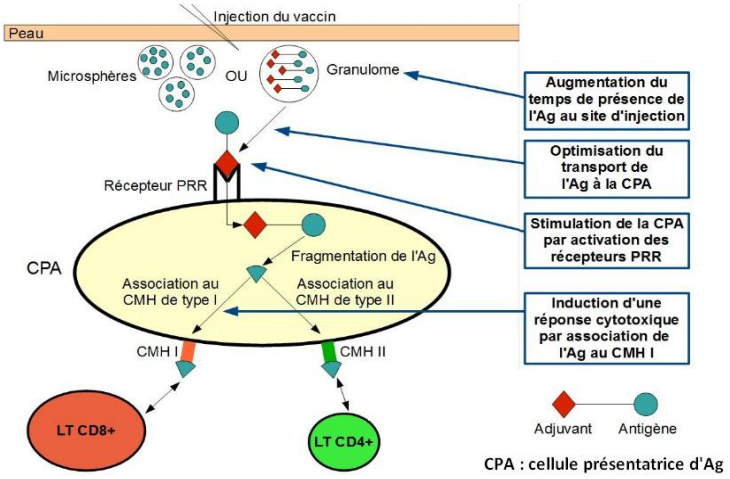
3.2. Mode d'action des adjuvants

Une étude a montré que les adjuvants peuvent renforcer la réponse immunitaire de plusieurs façons:

→ ils provoquent une **réaction locale inflammatoire** (= *réponse innée)* **:**
- ils se fixent aux les **récepteurs spécifiques** (PPR) portés par les « cellules sentinelles » sur le lieu l'inoculation.
- ils induisent la **production de cytokines** (« *signaux de danger* ») qui permettent le **recrutement des cellules B et T au site d'injection**
- ils induisent la **différenciation des macrophages en cellules dendritiques**

→ ils facilitent le **transport des antigènes vers les ganglions lymphatiques** où ils sont reconnus par les cellules T qui sont activées.

→ Enfin, ils permettent un **relargage progressif** en assurant une « protection » aux antigènes ce qui prolonge la disponibilité de ces derniers.



CPA : cellule présentatrice d'Ag

Ainsi, l'organisme est exposé plus longtemps à l'antigène ce qui donne davantage de temps au système immunitaire pour monter une réponse plus efficace.

3.3. *Pour aller plus loin* : les adjuvants : un sujet qui fait débat

*Dans le même temps, un **débat** s'est installé dans les médias autour de l'aluminium et, en particulier, de **l'aluminium des adjuvants vaccinaux**. Il est né, en partie, des travaux sur la myofasciite à macrophages (MFM) et de l'hypothèse de son association éventuelle à des troubles neurologiques ou de la mémoire. Le rôle éventuel que jouerait l'aluminium vaccinal dans le développement de **troubles neurologiques dégénératifs ou de maladies auto-immunes** est à la source d'interrogations, qui ont très récemment conduit un groupe de députés de l'Assemblée nationale à réclamer un **moratoire** sur les vaccins contenant de l'aluminium.*

La conclusion du rapport rendu par l'Académie de Médecine indique :

- Sans « adjuvant », de nombreuses molécules étrangères au soi sont **peu ou pas immunogènes**. Les adjuvants restent **indispensables** à la plupart des vaccins, notamment les plus récents et les plus purifiés et aussi pour les **vaccins du futur**. Leur rôle est de **stimuler les mécanismes de *l'immunité innée*** afin d'**activer les cellules qui produisent la réponse immune acquise *adaptative.*** C'est même une « **obligation** » **absolue**, et non pas seulement une « aide », pour obtenir des anticorps contre un peptide dans certains cas.

- Les **adjuvants non aluminiques** (comme le **squalène**) ne sont pas destinés au remplacement des sels d'aluminium, mais à permettre d'élaborer d'**autres vaccins** contre des maladies telles que le **paludisme**, l'**infection à VIH,** la **tuberculose** ou certains **cancers**. Les différents adjuvants ne sont pas interchangeables et demeurent spécifiques de tel ou tel vaccin.

- **Aucune preuve de toxicité neurologique** imputable à l'aluminium de l'alimentation ou des **adjuvants** n'a pu être fournie. Des travaux ont abouti à fixer un niveau de sécurité de **0,85 mg d'aluminium par dose de vaccin**.

II/ La construction et l'évolution du phénotype immunitaire

1. Phénotype immunitaire et génotype (= à l'échelle individuelle)

Le **phénotype immunitaire** représente les **potentialités** du système immunitaire pour se défendre à un moment donné contre tous les antigènes possibles déjà rencontrés ou non.

A sa naissance, un individu possède une grande diversité potentielle de **récepteurs membranaires** portés par les LT ou les LB. Ce **répertoire immunologique** est directement lié au **génotype de chaque individu**. En effet, grâce à des mécanismes génétiques originaux (*Cf. : nombreux gènes codant pour des protéines différentes + réarrangements géniques*), l'organisme est capable de produire **une infinie diversité de clones** de **lymphocytes T** et **B** caractérisés par leurs **récepteurs T** (TCR) et par les **anticorps membranaires**.
Mais, parmi ces cellules formées, une très grande majorité, celles dites **auto-réactives**, potentiellement dangereuses pour nos propres cellules, est éliminée.

Toutefois, **ce phénotype immunitaire évolue** lentement en fonction de l'environnement c'est à dire en fonction des **multiples contacts antigéniques** qu'un individu doit affronter au cours de sa vie, que ceux-ci soient **naturels** ou **provoqués par vaccination**. En effet, l'entrée d'antigènes chez un individu conduit à la **sélection de certains clones** du répertoire et à la constitution d'un stock de **lymphocytes mémoires**.

CI : une des propriétés du système immunitaire est donc sa capacité d'**adapter** l'individu à son environnement.

2. Phénotype immunitaire et stratégie vaccinale (= à l'échelle de la population)

L'augmentation du nombre d'individus vaccinés contre un pathogène au sein d'une population assure la **protection de la population** entière. Cette stratégie vaccinale adoptée sous forme de vaccinations obligatoires ou incitatives a permis de **faire disparaître** complètement certains virus comme **la variole** (*dernier cas enregistré en 1977 en Somalie*) ou de diminuer l'incidence de certaines maladies comme **la rougeole** par exemple.
Toutefois, cette protection ne dure que tant que les nouveaux individus d'une population sont vaccinés et que les adultes subissent des rappels réguliers. Toute diminution de la **couverture vaccinale** peut entraîner une résurgence de maladies devenus rares.

UN EXEMPLE LA ROUGEOLE
Années 1960, avant l'arrivée de la vaccination : **6 millions de décès annuels**
2013 : 147 000 décès.
LE R.O.R (Rougeole – Oreillons – Rubéole) fait partie des 11 vaccins infantiles obligatoires depuis 2018.

Se faire vacciner est un acte individuel au service de la collectivité

VIDÉO À DISPOSITION : https://www.reseau-canope.fr/corpus/video/la-memoire-immunitaire-44.html

Pour information : Quelques dates historiques

Quand ?	Qui ?	Lequel ?	Quoi ?	Obligatoire ?
1796	Jenner	**La variole**	Inoculation de la vaccine (cow pox) de la vache	Arrêtée le 8 mai 1980
(1879) **1885**	(Pasteur) Pasteur	(Choléra des Poules) **La rage**		Non obligatoire. Sérothérapie en cas de morsure.
1888	A. Chantemesse et F. Widal	**Typhoïde**		
1921	Calmette et Guérin	**La tuberculose**	Bactéries vivantes atténués	**Fortement recommandé (BCG)**
1923	E. Von Behring	**Diphtérie**	anatoxine	**Obligatoire** en association **DTP** à partir de 2 mois avec 3 doses successives espacées d'un mois puis rappels (16 à 18 mois – 6 ans – 11 ans – 16 ans)
1927	Descombey et Ramon	**Le tétanos**	anatoxine	Primo-vaccination avec 1er rappel à 18 mois **obligatoire** en association DTP.
1934	Theiler, Smith, Laigret	**La fièvre jaune**	Virus atténué	**Obligatoire** pour les personnes résidant en Guyanne et pour certains voyages dans la zone intertropicale.
1935	Gardner	**La coqueluche**	Molécules	**Fortement recommandé**

			microbiennes (antigènes)	
1944	Francis Jr	**La grippe**	Molécules microbiennes (antigènes)	**Fortement recommandé** chez les personnes âgées ou souffrant de maladies chroniques
1949	Engers, Robins, Weller	**Les oreillons**	Virus vivants atténués	**Fortement recommandé** (ROR = rougeole – oreillons – rubéole)
1954	Salk	**La poliomyélite**	Virus vivants atténués	Primo-vaccination et rappels **obligatoires** jusqu'à l'âge de 13 ans
1960	Engers	**La rougeole**	Virus vivants atténués	**Fortement recommandé** (ROR = rougeole – oreillons – rubéole)
1962	Weller, Neva, Parkman	**La rubéole**	Virus vivants atténués	**Fortement recommandé** (ROR = rougeole – oreillons – rubéole)
1974	Laboratoire Sanofi-Pasteur	**La méningite à méningocoques**		
1976	Maupas et Hilleman	**L'hépatite B**	Protéines de surface	**Fortement recommandé. Obligatoire pour certaines professions.**
1979		**Haemophilus influenzae b** (virus)		**Fortement recommandée** en association avec DTP / ROR dès le 2e mois
2006	Laboratoire Sanofi-Pasteur	**Le papillomavirus**	Protéines de surface du virus	
2009		**Grippe H1N1**		Campagne de vaccination contre la grippe H1N1 non obligatoire (5 millions de personnes se sont fait vaccinées).
?	?	**COVID-19**	?	