

## Chapitre 3 - Le phénotype immunitaire au cours de la vie



***L'Inoculation par Louis Léopold Boilly (1807)***

On pense que les Chinois connaissaient la variolisation avant le XI<sup>ème</sup> siècle mais ces origines précoces sont remises en cause par certains auteurs. Entre les années 1770 à 1796, une dizaine de personnes reçoivent des inoculations de la variole de la vache. Ce premier contact évite par la suite les infections par la variole humaine. Le mot vaccination vient du latin : vacca qui signifie « vache ». C'est ensuite Pasteur, avec l'aide des travaux de Koch qui expliqua le principe de la vaccination. Il démontra formellement son utilité en vaccinant un troupeau de mouton (5 mai 1881) et en sauvant un jeune garçon (Joseph Meister,) mordu par un chien enragé).



### Comment évoluent les défenses immunitaires au cours de la vie ?

#### TP5 : La vaccination

#### Quel est le principe de la vaccination et comment sont composés les vaccins ?

#### Objectifs :

- Déterminer les avantages et le mode d'action des vaccins

#### Matériel : documents + ELISA

#### Capacités et attitudes :

- Recenser et extraire des informations
- Communiquer en langage scientifique (Ecrit + Schéma)

# I- La mémoire immunitaire

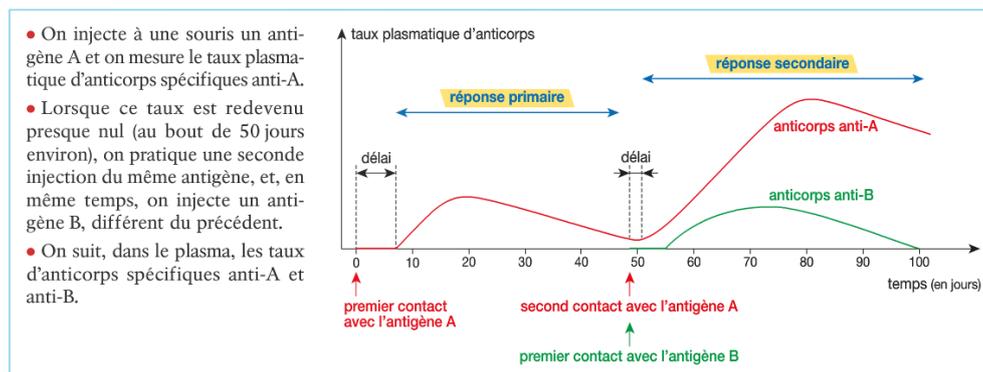
## 1- La réponse primaire

Lors de la première rencontre avec un antigène, le système immunitaire produit des anticorps et les LT spécifique de l'agent infectieux. Cette réponse est appelée réponse primaire. Lors de cette étape, les LB et LT spécifiques sont sélectionnés, prolifèrent et se différencient en cellules à courte durée de vie, le temps de l'infection. Cependant une partie est mise en réserve sous la forme de lymphocytes mémoire. Cette réaction est longue à se mettre en place (6 jours) et peu intense.

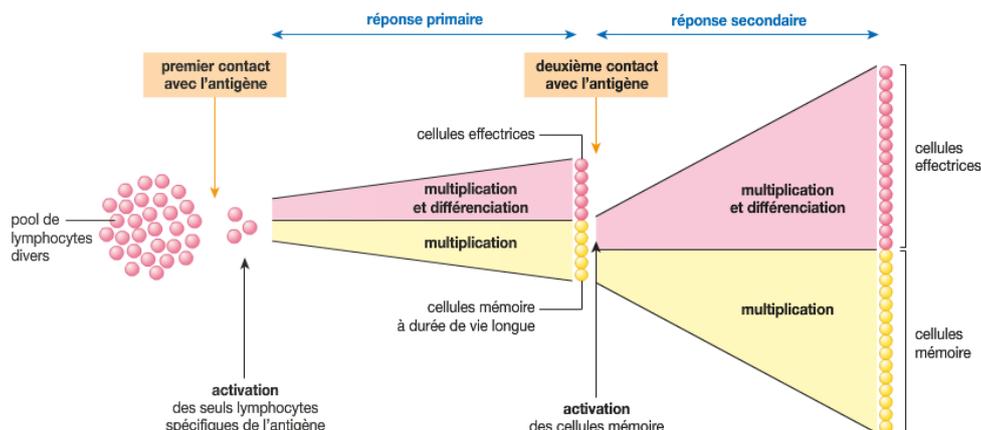
## 2- La réponse secondaire

Lors de la deuxième rencontre avec l'antigène, la réponse est beaucoup plus efficace, c'est la réponse secondaire. Ceci traduit l'existence d'une mémoire immunitaire. Elle implique l'existence de lymphocytes et plasmocytes dits mémoire et à longue durée de vie. Lors d'une deuxième infection, ils prolifèrent et se différencient beaucoup plus vite. Les plasmocytes mémoire produisent des anticorps qui circulent dans le sérum et peuvent être mis en évidence lors d'une prise de sang. Cette réaction est mise en place plus rapidement (2 jours) et elle est plus intense.

Ceci explique que certaines maladies ne sont contractées qu'une fois comme les maladies infantiles comme la varicelle, la rougeole, les oreillons. (doc 3 et 4 p 337)



Doc. 3 Évolution du taux plasmatique d'anticorps suite à deux injections successives du même antigène.



• Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'activation d'un clone de LB ou de LT par un antigène donné se traduit par une prolifération clonale puis une différenciation conduisant à des cellules effectrices : plasmocytes, LT cytotoxiques et LT auxiliaires. Ces cellules ont une durée de vie très courte (quelques jours à quelques dizaines de jours) puis elles meurent par apoptose : elles ne peuvent donc pas constituer le support de la mémoire immunitaire.

• Certains lymphocytes résultant de la prolifération peuvent en revanche persister longtemps sous forme de **cellules mémoire**. Leur durée de vie peut être très longue (des dizaines d'années) comme le montre le fait que l'on ne contracte pas deux fois certaines maladies infectieuses telles que la rougeole. La longévité de cette mémoire s'explique par une prolifération contrôlée des cellules mémoire qui compense à long terme la mort de certaines d'entre elles.

## II- La vaccination

### 1- Les types de vaccins

Il existe plusieurs types de vaccins :

- Les vaccins « vivants » qui contiennent une forme vivante mais peu ou pas virulente de l'agent infectieux. (BCG, ROR, Varicelle)
- Les vaccins inactivés contiennent soit l'agent infectieux tués soit des antigènes purifiés (Poliomyélite, Choléra)
- Les Anatoxines (Diphtérie, Tétanos)
- Les antigènes (Hépatite B, Grippe)



La vaccination consiste à introduire dans l'organisme un agent extérieur (le vaccin) afin de provoquer une réaction immunitaire, sans pour autant déclencher la maladie, qui permet de protéger ultérieurement contre une **maladie infectieuse**.

Il existe quatre types de vaccins selon leur contenu (voir *tableau ci-dessous*).

Contenu du vaccin	Maladies concernées
● Microbes (virus ou bactéries) vivants atténués	● Oreillons, rougeole, rubéole, varicelle
● Microbes (virus ou bactéries) inactivés (morts)	● Poliomyélite, choléra
● <b>Anatoxine</b> (toxine neutralisée)	● Diphtérie, tétanos
● Molécules microbiennes (antigènes)	● Maladies à pneumocoques, coqueluche, grippe, hépatite B

#### Doc. 1 Que contient un vaccin ?

Les vaccins contiennent des adjuvants qui déclenchent la réaction inflammatoire précédant la réaction innée, ce qui rend l'action plus optimale.

### 2- Le principe de la vaccination

La vaccination consiste à inoculer à un individu des antigènes d'un agent infectieux sous une forme immunogène (RInfl puis R. Acquise) mais non virulente (elle ne provoque pas la maladie). La réaction provoquée permet de produire des lymphocytes et des plasmocytes mémoire spécifique de l'agent infectieux. Ainsi, quand l'individu vacciné rencontre l'agent infectieux, c'est la réponse secondaire qui se met en place. La vaccination repose en fait sur une série d'injection ayant pour objectif de produire une quantité suffisante d'anticorps pour être immunisé.

- En 1925, Gaston Ramon, travaillant à l'Institut Pasteur, montre que l'anatoxine diphtérique a un pouvoir vaccinant accru si on ajoute au vaccin une « substance irritante » pour les tissus. Il rejette par l'expérience l'hypothèse d'une action directe de cet **adjuvant** sur l'antigène et pense à une action par l'intermédiaire de l'organisme lui-même.

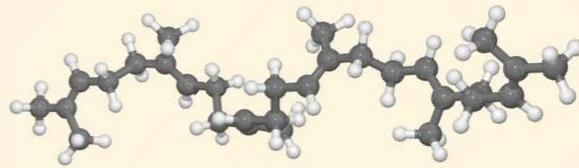
- On sait, aujourd'hui, que les adjuvants de vaccins sont reconnus par des récepteurs PRR (voir page 294). Certains sont des substances chimiques minérales comme les sels d'aluminium, très utilisés, ou organiques comme le squalène ; les autres renferment des extraits de microorganismes (bactéries). Ils déclenchent ainsi une réaction inflammatoire avec activation des cellules dendritiques. Ils stimulent aussi de manière non spécifique la prolifération des lymphocytes. La réaction adaptative dirigée contre l'antigène est donc mise en route plus précocement et avec une plus grande ampleur.



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.

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.



**Doc. 5** Les adjuvants des vaccins et la réaction immunitaire innée.

# Vaccination, où en êtes-vous ?

## CALENDRIER VACCINAL 2008 SIMPLIFIÉ

ÂGE	BCG	DIPHTÉRIE TÉTANOS POLIOMYÉLITE	COQUELUCHE	Hib <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	HÉPATITE B	PNEUMOCOQUE	ROUGEOLE OREILLONS RUBÉOLE	PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	GRIPPE
Naissance									
2 mois									
3 mois									
4 mois									
12 mois									
16 - 18 mois									
24 mois									
6 ans									
11 - 13 ans									
14 ans									
16 - 65 ans									
> 65 ans									

Pour acquérir une immunité de base, plusieurs injections sont souvent nécessaires (par exemple, trois injections à un mois d'intervalle avec rappel un an après). Par la suite, l'immunité doit être entretenue par la pratique de rappels réguliers définis dans le calendrier vaccinal afin de maintenir une protection suffisante et durable.

**Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation d'un programme de vaccination, il n'est pas nécessaire de recommencer. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.**

### VACCINATION DANS CERTAINES CONDITIONS

**BCG**  
Dès la naissance chez les enfants à risque élevé et jusqu'à 15 ans chez les enfants à risque élevé non encore vaccinés.

**DIPHTÉRIE - TÉTANOS - POLIOMYÉLITE**  
Un rappel tous les 10 ans à partir de 16 ans.

**COQUELUCHE**  
Une dose de vaccin contenant la composante « coqueluche » est recommandée chez les futurs parents et chez certaines professions en contact avec les nourrissons.

**HÉPATITE B**  
La vaccination débute dès le jour de la naissance (si la mère de l'enfant est infectée par l'hépatite B), et pour tous les autres enfants à partir de l'âge de 2 mois. Si la vaccination n'a pas été effectuée au cours de la première année de vie, elle peut être réalisée en rattrapage pour les enfants et adolescents. Chez l'adulte, elle est recommandée chez les personnes à risque.

**PNEUMOCOQUE**  
La vaccination est recommandée pour tous les nourrissons à 2, 3, 4 et 12 mois et, au-delà de 24 mois, pour les enfants et les adultes à risque, avec un vaccin différent.

**ROUGEOLE - OREILLONS - RUBÉOLE**  
La vaccination est recommandée dès l'âge de 9 mois pour les enfants vivant en collectivité et à 12 mois pour tous les autres enfants avec une deuxième dose au moins un mois plus tard et, au plus tard, à 24 mois. Les enfants de plus de 2 ans et jusqu'à 16 ans doivent avoir reçu deux doses de vaccin à un mois d'intervalle.

Un rattrapage avec une dose est proposé aux adolescents et adultes non vaccinés jusqu'à 28 ans. Un vaccin contre la rubéole seule est recommandé pour toutes les femmes non vaccinées et en âge d'avoir des enfants.

**PAPILLOMAVIRUS**  
La vaccination est recommandée à toutes les jeunes filles de 14 ans, avant exposition au risque d'infection. Un rattrapage est possible entre 15 et 23 ans pour les femmes qui n'ont pas eu de rapports sexuels ou au cours de l'année qui suit le début de leur vie sexuelle.

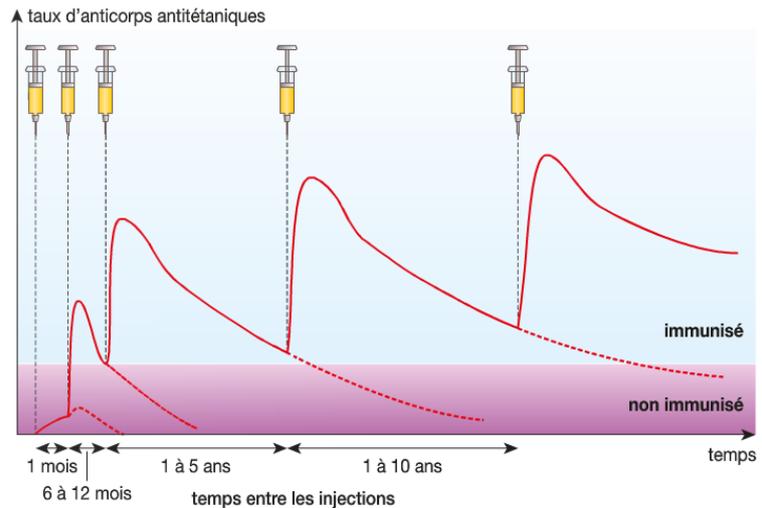
**GRIPPE**  
La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année à partir de l'âge de six mois pour les personnes à risque et pour les personnes âgées de plus de 65 ans.



### 3- L'immunisation et sa détection

La vaccination reproduit la réponse primaire et la (ou les) réponse(s) secondaire(s) décrites page 339 pour le premier et le second contact avec un même antigène. C'est une mise en mémoire de l'antigène présenté pour qu'à l'avenir, lors d'une contamination vraie, l'immunité acquise puisse s'activer de façon plus rapide.

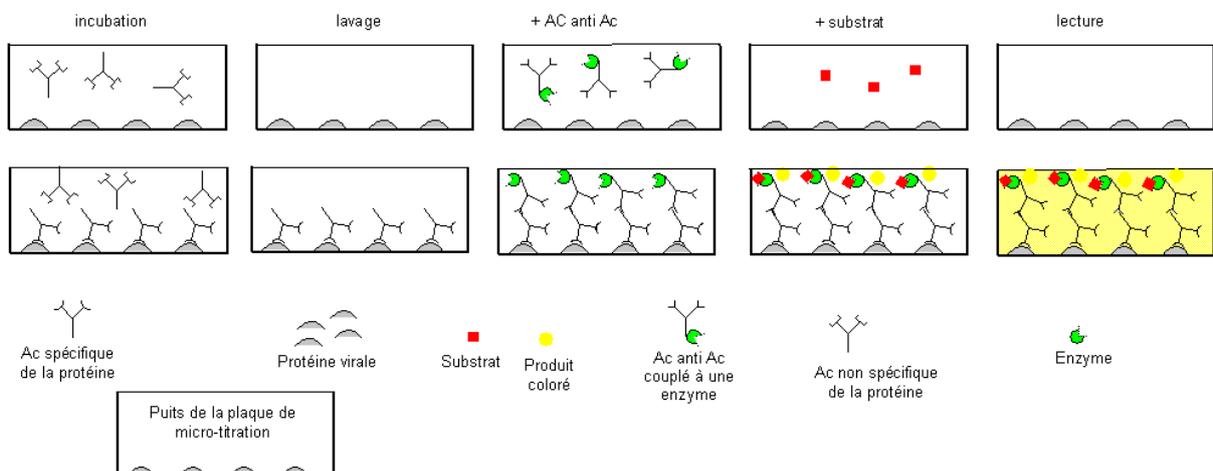
Par exemple, dans le cas de la vaccination antitétanique (*graphe ci-contre*), plusieurs injections sont nécessaires pour obtenir une protection efficace. Compte tenu de la disparition, certes lente, des anticorps plasmatiques et de la diminution des cellules mémoire, des rappels sont souvent nécessaires au bout de quelques années.



**Doc. 4** Évolution du taux d'anticorps plasmatiques dans le cas de la vaccination contre le tétanos.

Une personne immunisée possède une quantité seuil (variable suivant les cas) d'anticorps dirigés contre les antigènes d'un micro-organisme. La détection des anticorps peut se faire au moyen d'un test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) selon le principe suivant (voir schéma).

Les antigènes (Ag) complémentaires des anticorps à tester (Ac1) sont fixés au fond de puits. Les solutions à tester présentent des quantités variables (et/ou inconnues) d'anticorps (Ac1). Les Ac1 se fixent à l'antigène. On réalise alors un lavage pour éliminer tous les Ac1 non fixés à l'antigène (et les éléments parasites). Puis on ajoute des anticorps anti-Ac1 (Ac2) qui sont couplés à une enzyme. Après un nouveau rinçage pour éliminer les anticorps Ac2 non fixés, on ajoute le substrat de l'enzyme qui est incolore et est transformé en produit coloré (bleu). Plus la quantité d'Ac1 est grande, plus la quantité d'Ac2 est grande et ainsi, plus la quantité d'enzyme est importante et plus le substrat sera rapidement dégradé en produit coloré. Ainsi, la quantité d'Ac1 est directement proportionnelle à l'intensité de la coloration. Pour identifier la concentration réelle d'Ac1, on réalise une gamme étalon avec des solutions de concentrations d'Ac1 connues. Grâce à cette gamme colorée, on peut estimer la concentration de l'échantillon à tester.



#### 4- Les limites de la vaccination

Dans le cas de la grippe, les antigènes changent tous les ans, il est donc impossible de mettre en place des lymphocytes mémoire spécifiques. C'est également pourquoi les vaccins contre la grippe contiennent plusieurs formes de virus grippaux (dont celui de la grippe A).

Dans d'autres cas, les pathogènes sont capables de muter rapidement et d'échapper au système immunitaire (cas du paludisme).

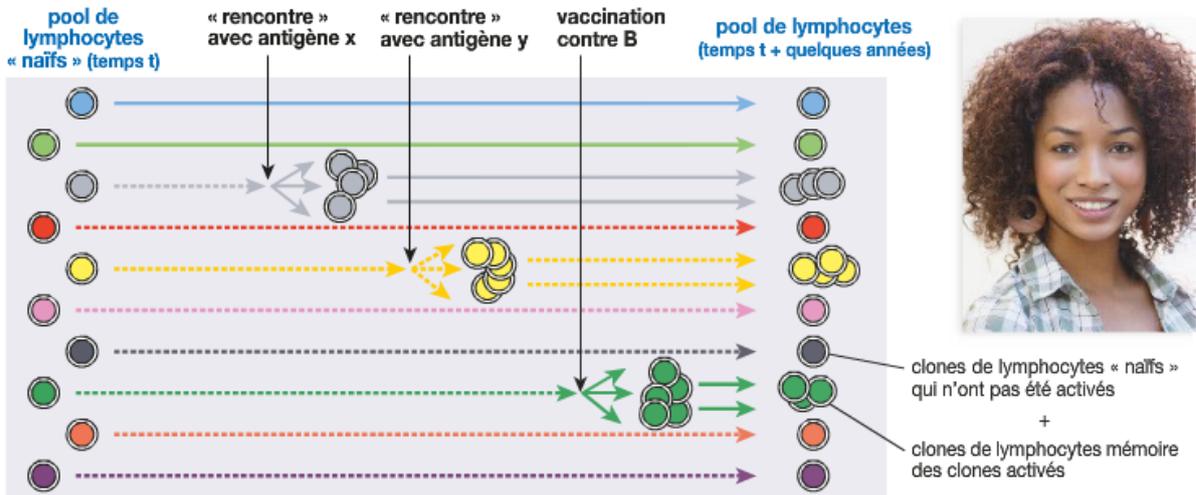
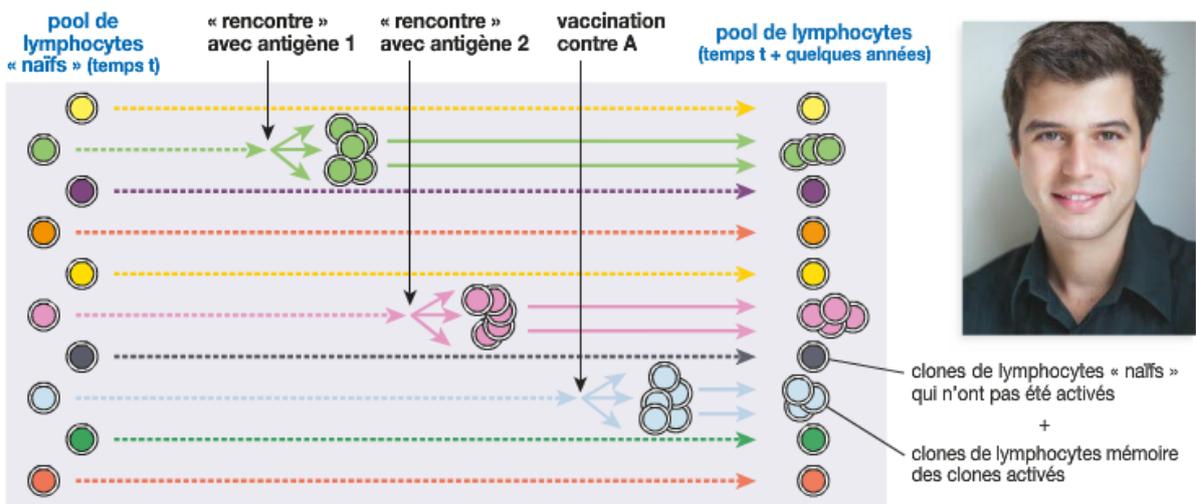
### III- L'évolution du phénotype immunitaire

#### 1- Une très grande diversité

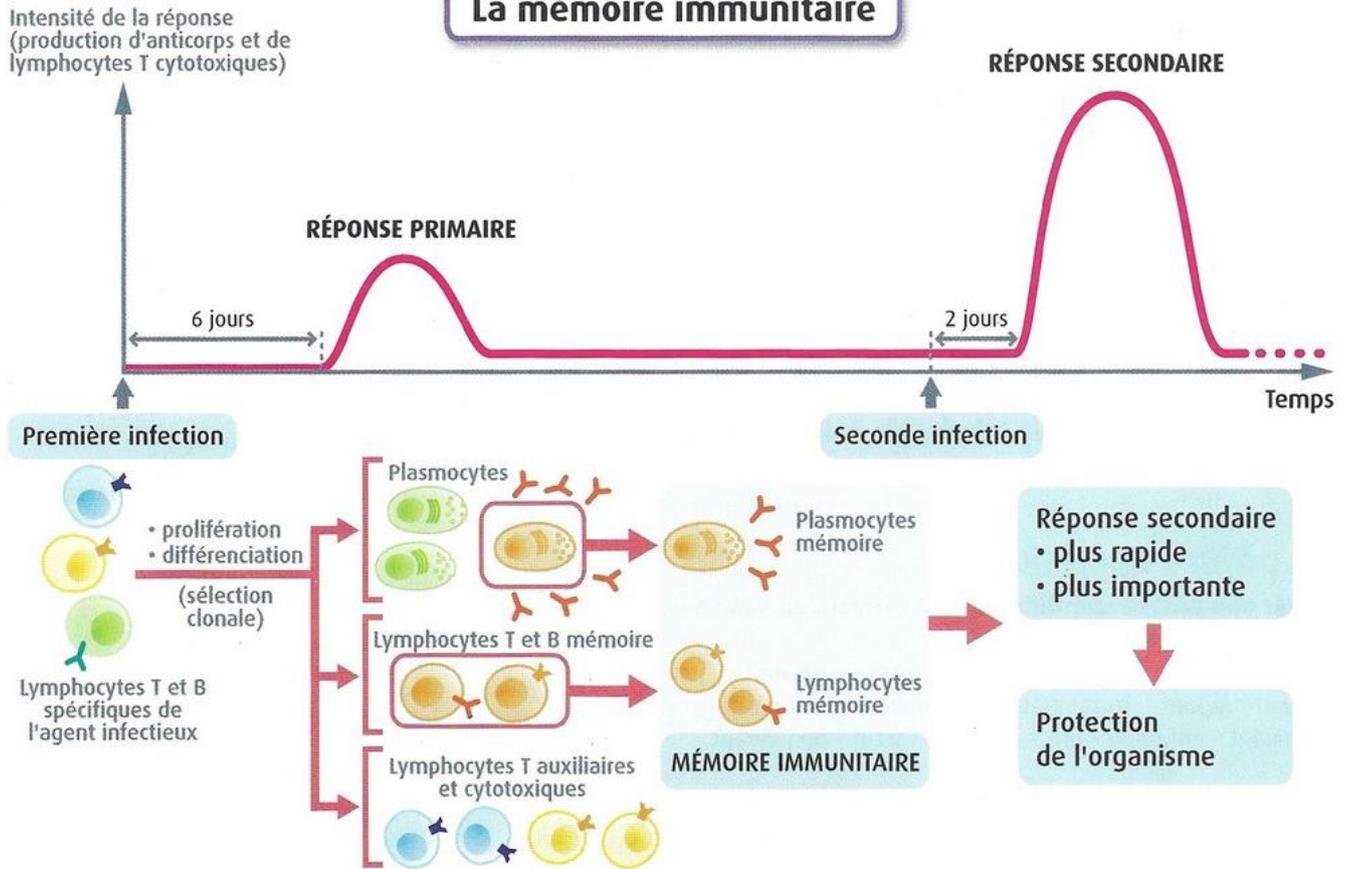
A la naissance, chaque individu est équipé d'un « pool » de lymphocytes naïfs différents extrêmement nombreux mais présents en très petite quantité chacun : c'est le répertoire immunitaire. Ces lymphocytes seront activés par l'entrée d'antigènes dans le corps humain et ils pourront alors se multiplier.

#### 2- Le phénotype immunitaire

Ainsi, plus l'âge d'un individu augmente, plus sa quantité de cellules mémoire augmente. Ce phénotype est différent selon les individus et varie en fonction des agents infectieux rencontrés.



## La mémoire immunitaire



## Vaccination et évolution du phénotype immunitaire

