

ATTENTION : EN ENCADRE ROUGE = CE QUI EST A SAVOIR ABSOLUMENT

Pb. Scientifique général du CHAP. 13 :

Comment le phénotype immunitaire d'un individu évolue-t-il au cours de sa vie ?

- CHAPITRE 13 -
LE PHENOTYPE IMMUNITAIRE AU COURS DE LA VIE

Acquis à mobiliser :

- **Revoir en 3^{ème} :** Voir fiche « RAPPEL DES PREACQUIS »

Introduction :

Le système immunitaire maintient l'intégrité de l'organisme en neutralisant, grâce aux anticorps, les agresseurs solubles dans le milieu extracellulaire, et en détruisant les cellules infectées par un virus ou les cellules étrangères à l'organisme, grâce aux lymphocytes T cytotoxiques.

Suite à une agression virale ou bactérienne, la guérison survient spontanément en quelques jours et l'organisme bénéficie d'une immunité acquise à la suite de ce premier contact.

Il garde ensuite la « mémoire immunitaire » de cette première rencontre. Ces propriétés sont utilisées en médecine dans le cadre de la vaccination.

L'extrême variabilité du monde pathogène constitue une menace pour l'intégrité de l'organisme qui, pour se défendre, présente un phénotype immunitaire variable et façonné par l'environnement.

Le phénotype immunitaire représente à un moment donné les potentialités du système immunitaire pour se défendre contre un grand nombre d'agents pathogènes, c'est-à-dire l'ensemble des LB et des LT qui lui sont propres dès sa naissance. Ce dernier va évoluer au cours de la vie au gré des expositions avec les antigènes.

Problèmes :

- **Comment le système immunitaire réagit-il face à un agent infectieux qu'il a déjà rencontré ?**
- **Comment la vaccination permet-elle une protection face aux agents infectieux ?**
- **Comment le phénotype immunitaire évolue-t-il au cours de la vie ?**

Pb. : Comment le système immunitaire réagit-il face à un agent infectieux qu'il a déjà rencontré ?

I. La mémoire du système immunitaire

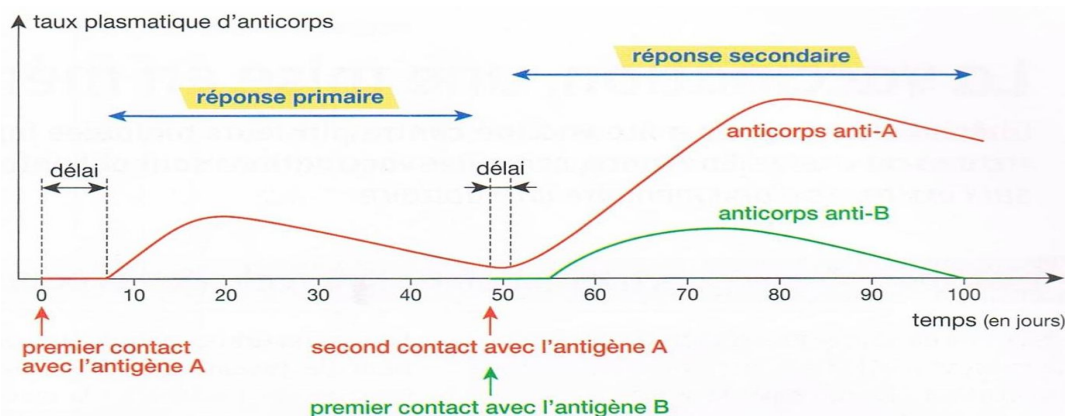
A- Réponses immunitaires primaire et secondaire

• **ACTIVITE 1: LES 2 TYPES DE REPONSES IMMUNITAIRES**

Objectif : - Comprendre le principe de la mémoire immunitaire

Le système immunitaire ne réagit pas de la même manière, suivant qu'il rencontre un antigène pour la première fois ou pour la seconde fois : on parle respectivement de réponse immunitaire primaire et secondaire.

- Lors d'un second contact, les anticorps sont sécrétés dans le plasma sanguin plus rapidement et en plus grande quantité, et leur efficacité est plus grande.
- De même, les lymphocytes T cytotoxiques détruisent bien plus rapidement les cellules infectées ou les cellules étrangères, lorsque l'organisme les a déjà rencontrés une première fois.



La réponse immunitaire mise en route lors du deuxième contact avec un antigène est donc **plus efficace**. Cette propriété prouve la **mémoire du système immunitaire**. Cette mémoire est **spécifique** d'un antigène donné.

Pb. : Quels sont les mécanismes (cellulaires) de la mémoire immunitaire ?

B- Les lymphocytes mémoire sont à l'origine de l'ampleur de la réponse secondaire

• **ACTIVITE 2 : LE SUPPORT DE LA MEMOIRE IMMUNITAIRE**

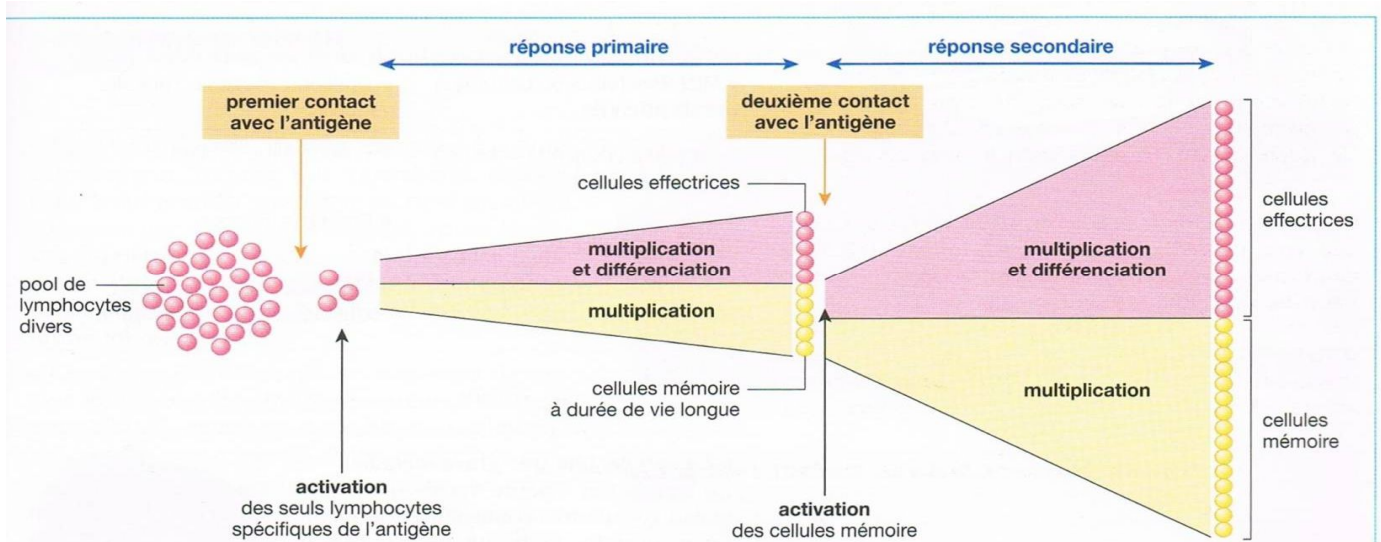
Objectif : - Etablir les mécanismes de mise en place de la mémoire immunitaire

Lors d'une réponse immunitaire primaire, une grande partie des lymphocytes T ou B sélectionnés et activés par l'antigène, se différencient en cellules effectrices, plasmocytes (producteurs d'anticorps), ou lymphocytes T cytotoxiques (sécréteurs d'enzymes capables de détruire les cellules infectées ou étrangères). Ces cellules protègent l'organisme, mais elles n'ont, *pour la plupart*, qu'une courte durée de vie (quelques jours).

Une fraction des lymphocytes activés s'engage cependant dans une autre voie de différenciation : ils se transforment en **Lymphocytes mémoire** (et **des plasmocytes mémoires**). Ces cellules sont caractérisées par une longue durée de vie (plusieurs années). Elles se transforment en cellules effectrices bien plus rapidement que les lymphocytes dits naïfs, c'est-à-dire n'ayant jamais rencontré l'antigène.

Ces lymphocytes sont **spécifiques** de l'antigène qui leur a donné naissance.

- Leur production explique la mémoire spécifique du système immunitaire, et leur présence dans l'organisme est le témoignage d'une première rencontre avec l'antigène ; elle assure une protection de l'organisme vis-à-vis de cet antigène.



- 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.

Pb. : Comment la vaccination permet-elle une protection face aux agents infectieux ?

II. La vaccination

La médecine moderne utilise la mémoire du système immunitaire pour produire, depuis plus d'un siècle, des vaccins efficaces contre de nombreuses maladies mortelles dues à des micro-organismes (tuberculose, diphtérie, tétanos, variole...) qui ont permis de sauver des millions de personnes.

Pb. : Comment met-on au point un vaccin ?

A- Le principe

• **ACTIVITE 3 : LE PRINCIPE DE VACCINATION**

Objectif : - Recenser, extraire et exploiter des informations sur la composition d'un vaccin et sur son mode d'emploi.

Le principe de vaccination vise à reproduire une situation naturelle, celle de l'immunité acquise contre un agent pathogène suite à une première infection guérie.

Elle consiste à faire rencontrer (par inoculation) au système immunitaire les **antigènes** portés ou sécrétés par une bactérie ou un virus, tout en préservant l'organisme des effets nocifs de ce microbe. Ces antigènes doivent donc avoir les propriétés suivantes :

- être **immunogènes**, c'est-à-dire doivent être reconnus et **déclencher** une réaction immunitaire
- être inoffensifs, c'est-à-dire **non pathogènes**.

De cette manière, sans que la santé de l'individu vacciné ne soit menacée, les antigènes induisent une réponse immunitaire primaire, lente et quantitativement peu importante, qui se traduit par la production d'anticorps ou de lymphocytes T spécifiques, et **par la fabrication de lymphocytes mémoire spécifiques**.

Si l'individu vacciné, rencontre à nouveau l'agent pathogène, ces cellules mémoire déclenchent une réponse immunitaire secondaire plus rapide et plus efficace.

La vaccination est donc **spécifique** : **elle n'agit que pour une maladie donnée**. Elle prépare l'organisme à un contact ultérieur possible avec l'agent pathogène, portant le même antigène.

Rq. : la réponse primaire doit souvent être renforcée par un ou des rappels, pour que la réponse secondaire s'avère réellement efficace.

Cette protection ainsi acquise par vaccination repose sur le fait que l'organisme, lors du premier contact avec l'Ag, au moment de la vaccination, a produit des lymphocytes T4 et B mémoire. Ces lymphocytes, ayant une longue durée de vie, sont également représentés en plus grande quantité que les lymphocytes vierges : ils restent dans l'organisme et y constituent une veille immunitaire.

En résumé =

Présenter au système immunitaire les antigènes d'un micro-organisme, en les rendant inoffensifs

→ Réponse immunitaire primaire

→ Fabrication de lymphocytes mémoire spécifiques.

Rencontre avec l'agent infectieux :

Cellules mémoire → réponse immunitaire secondaire dont la rapidité et l'efficacité permettent de diminuer considérablement l'atteinte de l'organisme.

La vaccination est spécifique : elle n'agit que pour une maladie donnée.

B- Les techniques actuelles

• **ACTIVITE 4 : LES TECHNIQUES DE VACCINATION**

Objectif : - Recenser, extraire et exploiter des informations sur la composition d'un vaccin et sur son mode d'emploi.

Il existe deux grandes catégories de vaccins:

- **vaccins vivants atténués** : injection de microorganismes entiers, qui ont été rendus non pathogènes.
- **vaccins inertes** : on injecte des antigènes du microorganisme.

Le système immunitaire reconnaît plus difficilement les antigènes isolés.

→ Il faut souvent injecter **un adjuvant** ; c'est un composé qui **facilite le recrutement des CPA**, donc **le déclenchement de la réponse immunitaire innée**.

La fréquence des rappels dépend de la durée de vie des cellules mémoires qui sont mises en place.

Une très grande diversité de vaccins est actuellement disponible : microorganismes vivants mais atténués, microorganismes intacts mais non vivants, fragments cellulaires, toxines et produits basés sur l'ADN recombinant :

***Certaines méthodes traditionnelles** utilisent les **germes pathogènes** eux-mêmes, mais **inactivés** (« tués ») par la chaleur ou par des antiseptiques (vaccin antipoliomyélitique, fièvre typhoïde).*

*On peut également fabriquer un vaccin à partir d'une **forme inactivée d'une toxine** produite habituellement par le micro-organisme pathogène, appelée **anatoxine** (vaccins antitétanique et antidiphtérique).*

*Enfin, certains vaccins sont élaborés à partir de **virus ou de bactéries vivants atténués** par un système de cultures successives, destinées à ne conserver que les formes mutantes non pathogènes.*

***Les nouvelles techniques** de production de vaccins ont vu le jour grâce aux progrès du **génie génétique**. Elles ont notamment permis de fabriquer des **micro-organismes artificiels non pathogènes vaccinants**. Ceux-ci correspondent à des virus ou à des bactéries totalement **inoffensifs** pour l'homme, auxquels on fait produire une protéine antigénique spécifique du germe contre lequel on veut obtenir une vaccination. Cette technique repose sur la **transgénèse**, introduction dans les micro-organismes choisis d'un gène supplémentaire codant pour la protéine intéressante sur le plan immunitaire.*

*On peut également utiliser des **bactéries transgéniques** pour produire de grandes quantités de protéines antigéniques pures.*

Des vaccins à ADN et à ARN sont également à l'étude : le principe consiste à injecter dans l'organisme un fragment d'ADN ou un ARN messager (ARNm), codant pour une protéine. Une fois dans l'organisme, ces acides nucléiques pénètrent dans les cellules. S'il s'agit d'un ARNm, il est traduit en protéine dans le cytoplasme. S'il s'agit d'un ADN, il passe dans le noyau de la cellule ; là, il est, comme le reste du matériel génétique, transcrit en ARNm puis traduit en protéine. En revanche, il ne doit en aucun cas se répliquer ni s'intégrer au génome. Si les résultats expérimentaux indiquent qu'il n'y a effectivement pas intégration de ces ADN au génome, on ne peut toutefois, aujourd'hui, exclure totalement une telle éventualité (des vaccins de ce type sont à l'étude pour l'hépatite C, le sida et la grippe).

Quelques exemples de vaccins

HBVAXPRO 10 (Antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs))

MUTAGRIP (Virus inactivé de la grippe de type B Virus inactivé de la grippe de type A)

PENTACOOQ (Bordetella pertussis ; Anatoxine tétanique ; Virus poliomyélitique de type 1 inactivé ; Virus poliomyélitique de type 3 inactivé ; Anatoxine diphtérique ; H influenzae b conjugué à une protéine tétanique ; Virus poliomyélitique de type 2 inactivé)

→ PENTACOOQ est utilisé chez le nourrisson en traitement préventif de la diphtérie, des infections à haemophilus influenzae b (méningites, septicémies, cellulites, arthrites, épiglottites), de la coqueluche, de la poliomyélite et du tétanos.

ROUVAX (Virus de la rougeole (Souche Schwarz))

RUDIVAX (Virus de la rubéole (Souche Wistar RA 27/3M))

TETAGRIP (Virus inactivé de la grippe de type A Virus inactivé de la grippe de type B Anatoxine tétanique)

LIMITES : À quand un vaccin contre le VIH ?

Pb. : Pourquoi le VIH résiste-t-il à l'élaboration d'un vaccin ?

La difficile mise au point d'un vaccin anti-VIH

Dans le cas du VIH, le problème majeur est de trouver une préparation vaccinale qui soit **inoffensive** et **immunogène** (= qui crée l'immunité face au VIH).

Il s'agit de trouver une bonne cible vaccinale sur le VIH, c'est-à-dire un déterminant antigénique qui soit à la fois **accessible**, **invariable** et **indispensable au cycle de développement** du virus dans l'organisme.

- Certains **déterminants antigéniques** sont très accessibles, mais **hypervariables** d'un virus à l'autre ; la production d'anticorps contre ces antigènes ne sera efficace que sur très peu de virus.
- D'autres **déterminants antigéniques** sont invariables, mais presque **inaccessibles** au système immunitaire, c'est-à-dire qu'ils déclenchent une très faible production d'anticorps.

Une des difficultés majeures dans la mise au point d'un vaccin contre le sida, est qu'il s'agit d'aider le système immunitaire à juguler une infection qu'il n'arrive jamais à vaincre spontanément.

- **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.
- **L'adjuvant du vaccin** déclenche la **réaction innée** indispensable à l'installation de la réaction adaptative.

Le système immunitaire d'un individu contient donc des clones mémoires qui dépendent de son histoire...

Pb. : Comment le phénotype immunitaire évolue-t-il au cours de la vie ?

III. L'évolution du phénotype immunitaire

L'extrême variabilité du monde pathogène constitue une menace pour l'intégrité de l'organisme qui, pour se défendre, présente un phénotype immunitaire variable et façonné par l'environnement.

<http://prezi.com/gknyyd9orlor/le-phenotype-immunitaire-au-cours-de-la-vie/>

- **ACTIVITE 4 : LE PHENOTYPE IMMUNITAIRE, INTERACTION ENTRE LE GENOTYPE ET L'ENVIRONNEMENT**
Objectif : - Recenser,

TP 18 BIS : LA SEROPOSITIVITE DETECTEE
TP « TEST ELISA »

Le **phénotype immunitaire** représente à un moment donné l'ensemble des capacités du système immunitaire pour se défendre contre un grand nombre d'agents pathogènes.

Il résulte d'une interaction complexe entre le génotype et l'environnement.

Définition : Ensemble des caractères observables, impliqués dans les réactions immunitaires, résultat de l'expression du génome.

Il peut se définir:

- au niveau de l'organisme : séropositivité
- au niveau cellulaire : clones de LB et de LT; LB mémoires; LT mémoires; plasmocytes;
- au niveau moléculaire : présence de tel anticorps circulants; présence de tel récepteur membranaire T ou B

A - Une diversité remarquable du répertoire immunitaire

Grâce à des mécanismes génétiques originaux, l'organisme produit des lymphocytes T et B « naïf » d'une **infinie diversité** : c'est le **répertoire immunologique formé des anticorps (circulants ou membranaires des LB) et des récepteurs membranaires des LT**.

B - Une interaction entre génotype et environnement

Les antigènes auxquels l'organisme est **confronté au cours de la vie** (naturel ou suite à une vaccination) **sélectionnent des clones de lymphocytes** : cela signifie que certaines populations lymphocytaires voient leur effectif augmenter et qu'apparaissent des L mémoires spécifiques des antigènes « rencontrés ».

La vaccination a une conséquence comparable : elle fait évoluer artificiellement le phénotype immunitaire de l'individu, en accélérant cette évolution.

Par conséquent :

- 1- Appliqué de manière systématique à l'ensemble d'une population, le vaccin permet de réduire de façon considérable le nombre de personnes atteintes lors d'une épidémie (ex. la poliomyélite), voire aboutir dans des cas exceptionnels à l'éradication de la maladie à la surface du globe (cas de la variole).
- 2- Certaines maladies comme la peste ont disparu avant la vaccination car les individus dont le CMH permettait une meilleure réponse ont été sélectionnés = évolution génétique des pop qui permet la protection des descendants.
- 3- Il existe des limites à son efficacité : l'ex du VIH

Les facteurs d'évolution du phénotype immunitaire sont :

- la production continue de lymphocytes naïfs tout au long de la vie (qui peuvent être différent d'un individu à l'autre);
 - l'exposition de l'individu à des antigènes variés ;
 - les vaccinations.
- ⇒ **la réserve des lymphocytes mémoires augmente**

Cette évolution permet à l'individu de s'adapter à son environnement :

- la rencontre fortuite de multiples antigènes ainsi que les vaccinations déclenchent chez lui des réactions immunitaires adaptatives avec la production de cellules mémoire le protégeant plus ou moins complètement lors d'une rencontre ultérieure avec ces mêmes antigènes (généralement des pathogènes).
- ⇒ **L'évolution permanente du phénotype immunitaire permet le maintien de l'intégrité de l'org.**

- 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 mémoires augmente.

IV- Conclusion – bilan

Reconnaissance spécifique et mémoire sont donc les mécanismes essentiels de l'immunité adaptative.

- Les **vaccins** reproduisent une situation naturelle d'immunité acquise après une première infection pathogène guérie [**réponse primaire**].
- Lors de ce premier contact avec l'Ag sont formés des **lymphocytes mémoire**, dont la durée de vie est plus longue et la réactivité plus rapide et donc plus efficace lors d'un deuxième contact avec l'Ag [**réponse secondaire**]. Ils constituent la **mémoire immunitaire**.

[Le **vaccin contre le VIH** est difficile à trouver du fait de la **très grande variabilité antigénique** de ce virus (mutations fréquentes).]

- Le **phénotype immunitaire**, qui correspond à l'ensemble des spécificités des LB et LT à un moment donné de la vie d'un individu, dépend de :

- * mécanismes génétiques de recombinaison de segments de gènes impliqués dans la fabrication des récepteurs des lymphocytes.
- * l'environnement antigénique de l'individu
- * l'interaction génotype – environnement.

