

## LE PHENOTYPE IMMUNITAIRE AU COURS DE LA VIE

Lorsqu'un individu est infecté par un virus ou une bactérie, il en guérit le plus souvent : il se trouve alors immunisé contre l'agent infectant. Si une deuxième infection a lieu, elle ne peut se développer car l'individu développe une réponse immunitaire et de grande ampleur : le premier contact a permis la mise en place d'une mémoire immunitaire, propriété du système immunitaire sur laquelle repose la vaccination.

### La mémoire immunitaire

Lorsque l'on injecte à un animal un antigène, on observe une réponse immunitaire primaire : si l'on suit la quantité d'anticorps que produit l'animal suite à l'injection, on observe un délai de quelques jours avant que des anticorps spécifiques de l'antigène injecté soient détectés car c'est le délai nécessaire à la sélection clonale, à la multiplication et à la différenciation des lymphocytes T4 en lymphocytes T auxiliaires sécréteurs d'interleukines et des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps circulants. Cette quantité d'anticorps sécrétés passe par un maximum puis diminue car les plasmocytes ont une durée de vie limitée comme les anticorps qu'ils sécrètent.

Si l'on injecte le même antigène à l'animal quelques semaines plus tard, on observe une réponse immunitaire secondaire : le taux d'anticorps spécifiques de l'antigène injecté augmente beaucoup plus rapidement, plus fortement et plus durablement que lors de la réponse primaire.

La mémoire immunitaire repose sur des cellules à longue durée de vie : lors de l'expansion clonale, certains lymphocytes ne se différencient pas selon la voie habituelle mais sont transformés en lymphocytes mémoire qui expriment les mêmes récepteurs membranaires ( BCR et TCR ) que les clones dont ils sont issus mais en densité beaucoup plus importante. Ces lymphocytes ont une durée de vie très longue et sont très nombreux, beaucoup plus nombreux que les clones initiaux dont ils sont issus : ces trois caractéristiques font que lors d'un deuxième contact avec le même antigène, la réponse immunitaire est beaucoup plus rapide.

L'immunisation conférée par la présence de lymphocytes mémoire peut durer quelques années et même parfois toute la vie.

### La vaccination : application de la mémoire immunitaire

Le terme de vaccination trouve son origine dans une pratique ancienne qui s'est développée au XVIIème siècle : pour lutter contre la variole humaine ( maladie mortelle ), on inoculait aux patients des sécrétions de vésicules de vaccine, variété de la variole présente chez les bovins ce qui leur évitait de contracter la variole.

Le principe de la vaccination consiste actuellement à injecter un antigène présentant la même spécificité que celle des antigènes des agents pathogènes : l'individu vacciné développe une réponse immunitaire primaire spécifique et produit des lymphocytes mémoire qui le protègent de l'agent pathogène.

Les vaccins peuvent être réalisés de différents constituants :

- des micro-organismes atténués auxquels les manipulations génétiques ont fait perdre le caractère pathogène mais dont les marqueurs moléculaires antigéniques spécifiques demeurent présents ;
- des micro-organismes inactivés par la chaleur mais ayant gardé leurs marqueurs moléculaires antigéniques spécifiques ;
- des marqueurs moléculaires antigéniques purifiés ou synthétisés en laboratoire ;
- des toxines issues de bactéries inactivées par la chaleur qui ne leur fait pas perdre leur caractère antigénique ;

Les micro-organismes étant des micro-organismes qui mutent très rapidement, la vaccination peut être difficile à mettre en œuvre.

## **Le rôle des adjuvants**

En règle générale, les vaccins sont constitués d'éléments antigéniques mais également d'adjuvants : l'objectif de l'injection de ces adjuvants est d'accroître la réponse immunitaire adaptative contre les éléments antigéniques vaccinaux sans pour autant déclencher une réponse spécifique aux adjuvants.

Le rôle majeur de ces adjuvants est de stimuler la réponse immunitaire innée :

- les molécules des adjuvants ont des structures analogues aux PAMPs, marqueurs cellulaires portés par les parois bactériennes, les phagocytes sont ainsi plus activés et digèrent plus intensément les éléments antigéniques et donc présentent plus efficacement l'antigène ;
- ces molécules stimulent également le développement de la réaction inflammatoire ce qui conduit à attirer plus de cellules de l'immunité innée sur le lieu de l'injection.

Les adjuvants permettent donc une translocation plus efficace et plus rapide des antigènes vaccinaux vers les ganglions lymphatiques où se trouvent les clones des lymphocytes matures naïfs ( qui n'ont jamais été sélectionnés ).

La vaccination sans adjuvant est possible mais elle nécessite souvent plusieurs rappels alors qu'une vaccination avec adjuvant ne nécessite qu'une seule injection : toutefois, l'utilisation de ces adjuvants est controversée car, dans certains cas rares, elle provoquerait le développement de maladies auto-immunes.

## **Le phénotype immunitaire de l'individu**

On estime à 1 milliard de clones de lymphocytes différents dans l'organisme qui préexistent avant tout contact avec l'antigène. Ces clones sont formés de lymphocytes matures naïfs qui n'ont jamais été en contact avec un antigène et se sont formés grâce à des réarrangements de fragments de gènes.

Après chaque contact avec un antigène, le clone correspondant à l'antigène est sélectionné, multiplié et différencié en lymphocytes actifs et en lymphocytes mémoire.

Le phénotype immunitaire correspond aux différents clones de lymphocytes actifs et de lymphocytes mémoire présents mais également aux molécules effectrices ( anticorps ) présents à un instant précis.

A chaque introduction d'un nouvel antigène, ce phénotype immunitaire est donc modifié durablement.

La modification du phénotype immunitaire à l'échelle cellulaire a une répercussion sur le phénotype de l'individu à l'échelle macroscopique : l'individu se trouve immunisé et peut alors résister à une nouvelle contamination par le même antigène.

Le phénotype immunitaire résulte donc des diverses infections que subit l'individu au cours de sa vie mais aussi de la stratégie vaccinale mise en œuvre.