

**Chapitre 11 : L'évolution du phénotype immunitaire au cours de la vie.**

Le phénotype immunitaire est le répertoire des anticorps et récepteurs T qu'un individu possède à un moment donné de sa vie (ou l'ensemble des spécificités de ses lymphocytes). Ce chapitre va permettre de comprendre trois observations particulières :

- notre système immunitaire est capable de reconnaître a priori une infini variabilité d'antigènes, ce qui suppose une infinie variabilité d'anticorps et de récepteurs T. Par contre il ne confond pas nos propres molécules avec des antigènes.
- certaines maladies (varicelle par exemple) sont immunisantes : on ne les développe qu'une seule fois, ce qui laisse supposer que des anticorps contre ces maladies sont "gardés en mémoire" à vie après la contamination.
- enfin on sait aussi les vaccins sont une manière de s'immuniser contre de futures contaminations.

**Comment la diversité de nos lymphocytes s'acquière-t-elle au cours de notre vie et comment varie-t-elle ?**

**I- Comment le système immunitaire est-il capable de reconnaître tous les antigènes sans s'attaquer à nos propres molécules ?**

**A- Quelle est l'origine de la diversité des anticorps et récepteurs T du phénotype immunitaire ?**

Le **doc A** montre que la très grande diversité des anticorps de surface des LB et des récepteurs des LT est rendue possible par des .....  
 ... entre les fragments des gènes codants pour eux, couplés à d'autres mécanismes génétiques apportant de la diversité, comme des .....  
 Il en résulte que chaque individu possède des ..... de LB et de LT naïfs différents, ce qui lui permet théoriquement de détecter les antigènes de tous les agents infectieux possibles.

**Doc A: Un paradoxe génétique** (d'après Nathan 2012)

Comment des millions de lymphocytes qui diffèrent par leurs protéines membranaires peuvent-ils être produits par l'Homme qui ne possède que 20 000 gènes différents ?

[...] Voici l'interprétation, fondée sur une somme considérable de travaux, qu'on donne de la diversité des anticorps : pour chacune des chaînes, la réassociation au hasard des segments des régions variables en un gène actif crée un grand nombre de combinaisons (10 000 à 100 000 environ) à partir d'un petit nombre de segments (quelques dizaines ou quelques centaines). Si en outre les chaînes lourdes et légères peuvent elles-mêmes s'associer au hasard, on doit multiplier le nombre de combinaisons que chacune d'entre elles peut produire, pour parvenir aisément à un répertoire de plusieurs millions d'anticorps différents. Et si, enfin, des mutations supplémentaires viennent altérer les parties variables, ce répertoire se trouvera encore élargi à des dizaines, des centaines de millions, peut-être, d'anticorps distincts. »

Philippe Kourilsky, *Les artisans de l'hérédité*, Paris, Odile Jacob, 1987.

Mécanisme très simplifié de production de lymphocytes B à partir des cellules souches de la moelle osseuse.

**B- Par quel mécanisme le système immunitaire ne s'attaque-t-il jamais à nos propres molécules ?**

Une telle diversité va toutefois poser ..... : certains anticorps de surface ou récepteurs T vont être spécifiques des molécules humaines, c'est-à-dire les « molécules du soi » : on parle de lymphocytes « ..... » . Ces lymphocytes auto-réactifs vont donc être détruits par un mécanisme complexe, qui est réalisé lors de la maturation des lymphocytes. Chaque lymphocyte va être testé par notre organisme et il ne deviendra ..... (c'est-à-dire capable de participer à la défense de l'organisme) que s'il n'est pas auto-réactif.

Tous les lymphocytes sont produits au niveau de la moelle osseuse, mais le lieu où ils finissent leur maturation et deviennent immunocompétents varie selon le type de lymphocyte :

- les lymphocytes B deviennent immunocompétents dans la ..... (B = bone).
- les lymphocytes T deviennent immunocompétents dans le .....

L'ensemble des lymphocytes immunocompétents constitue le phénotype immunitaire d'un organisme.

**II- Comment le système immunitaire garde-t-il en mémoire les infections passées ?**

**A- Comment se caractérise la mémoire immunitaire ?**

Nous savons par expérience que certaines maladies ne se contractent qu'une seule fois au cours de la vie d'un individu (ex : varicelle) : on va pouvoir parler de mémoire immunitaire.

**Doc 1 p306** : Un premier contact avec un antigène entraîne une réponse primaire qui se caractérise par une production ..... (5 à 7 jours) et ..... abondante (500 UA) d'anticorps et de LTC (= lymphocyte T cytotoxique). Un second contact avec le même antigène entraîne une réponse secondaire c'est-à-dire une production d'anticorps et de LTC qui est plus ..... et plus ..... (2 fois plus d'anticorps et 9 fois plus de LTC), et qui permet d'éliminer le virus plus ..... (en 5 jours contre 10 pour la réponse primaire).

**Doc 3 p206** : Des survivants de l'épidémie de grippe espagnole possédaient encore en 2008 des anticorps dirigés contre ce virus ce qui montre que cette mémoire immunitaire est .....  
 Enfin cette mémoire immunitaire est ..... : elle ne protège pas contre les agents infectieux encore jamais rencontrés.

## B- Par quelles cellules ou molécules est permise la mémoire immunitaire?

**Doc 6 p 307** : La mémoire immunitaire est liée à l'existence de lymphocytes ..... : lorsqu'il y a sélection et amplification clonale par un contact avec un antigène, un certain nombre de lymphocytes ne se ..... pas (en plasmocyte, LTa ou LTC) mais deviennent des lymphocytes mémoires.

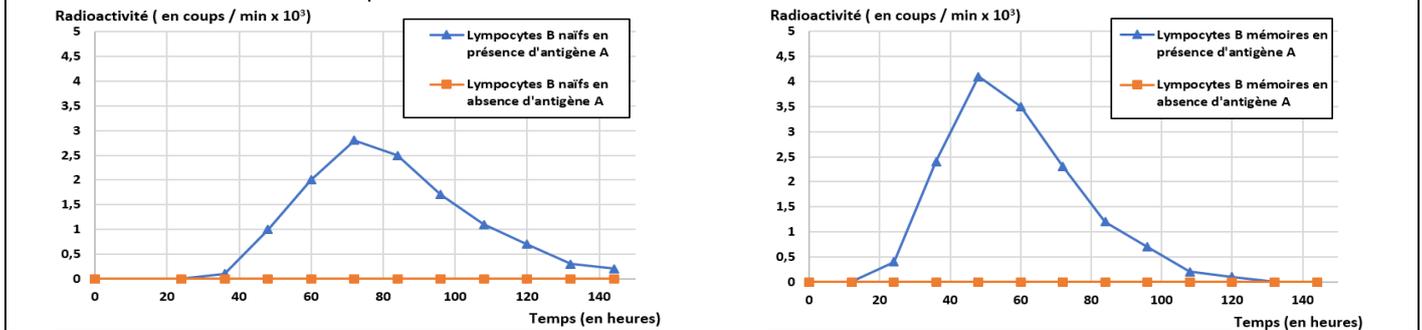
Ces lymphocytes mémoires ont une bien plus grande durée de vie que les cellules effectrices (plasmocytes, LTa ou LTC).

### Doc B : Le rôle des cellules mémoires (d'après Nathan 2012)

Un antigène A est injecté à des souris. Les Lymphocytes B mémoires sont ensuite isolées à partir des rates de ces souris.

On isole aussi les lymphocytes B à partir de la rate d'une souris non infectée, donc ces lymphocytes B sont naïfs.

Les 2 lots de lymphocytes sont mis en culture dans un milieu nutritif contenant ou non l'antigène A, et on suit leur prolifération en mesurant l'incorporation de thymidine radioactive (s'il y a mitose alors il y a réplication de l'ADN et donc incorporation du nucléotide thymidine). Après rinçage du milieu on mesure la radioactivité fixée par les cellules qui est donc proportionnelle au nombre de divisions effectuées par les cellules.



Le doc B montre que les lymphocytes mémoires s'activent et se mettent à se multiplier plus ..... (moins de 20h contre plus de 24h) que les lymphocytes naïfs (= qui n'ont jamais rencontré l'antigène). Ces lymphocytes mémoires permettent aussi d'obtenir ..... de cellules effectrices que les lymphocytes naïfs (4.10<sup>3</sup> coups/min contre 3).

Ainsi, les lymphocytes mémoires permettent d'obtenir plus de plasmocytes libérant des anticorps dirigés contre l'antigène A, et ce plus vite, que des lymphocytes naïfs.

## III- Comment utiliser la mémoire immunitaire pour se protéger de futures infections ?

### A- Qui a découvert le principe de la vaccination?

#### Doc C : L'invention de la vaccination.

À la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, alors que la variole sévit partout dans le monde et qu'elle tue ou mutile une grande partie de la population humaine, le médecin britannique Edward Jenner imagine pour la première fois le principe de la vaccination. À l'époque, on avait remarqué que l'inoculation volontaire de la variole à partir d'un patient faiblement malade, technique appelée variolisation, permettait de limiter les risques de cas graves de la maladie. On comprenait donc qu'une première exposition, peu sévère, protégeait des formes les plus agressives. Le médecin anglais remarque que les bovidés transmettent parfois à leurs propriétaires une maladie appelée vaccine, qui ressemble à la variole, mais sous une forme beaucoup moins grave. Elle est aussi moins sévère que la variolisation. Et, lui semble-t-il, elle aussi évite à ces patients de déclarer plus tard des formes sévères de variole. Il émet l'hypothèse que le pus des malades de vaccine contient des éléments qui protègent de la variole. Il soumet l'hypothèse à l'expérience pour la première fois le 14 mai 1796. Après avoir prélevé du pus contenu dans une pustule d'une paysanne nommée Sarah Nelmes, atteinte de vaccine, il l'inocule à un jeune garçon de huit ans, James Phipps.

Quelques jours plus tard, l'enfant contracte une fièvre et une forme bénigne de la maladie. Puis il se soumet à une variolisation. À cette occasion, il ne présente aucun symptôme. Une tentative ultérieure aboutit au même résultat. Edward Jenner venait de protéger l'enfant d'une maladie grave en inoculant une forme bénigne de la maladie. L'Europe adopte alors très vite la pratique. Des travaux qui vont inspirer Louis Pasteur par la suite, qui travaillera sur la manière d'atténuer en laboratoire la virulence des germes, notamment lors de leur passage d'une espèce à une autre, et qui mettra au point le premier vaccin, qu'il nommera ainsi en hommage à Jenner.



Edouard Jenner et la vaccination, sculpture par Giulio Monteverde.

L'injection d'un vaccin permet de présenter un ..... à l'organisme et d'obtenir une réponse immunitaire ....., donc la présence d'anticorps dirigés contre cet antigène dans le sérum, et la formation de lymphocytes T et B mémoires dirigés contre l'antigène.

La durée de vie des cellules mémoires est très longue mais dans certains cas on observe que la mémoire immunitaire s'affaiblit que cours du temps. Des ..... réguliers du vaccin sont donc parfois nécessaire pour maintenir une protection suffisamment efficace (concentration sanguine en anticorps supérieur à un certain seuil) au cours de la vie.

Par contre certains agents infectieux mutent très rapidement. Leur antigène change alors suffisamment pour que le vaccin ne soit plus efficace et qu'il faille en fabriquer un nouveau. C'est le cas de la ....., pour laquelle il faut se refaire vacciner chaque année.

Enfin le VIH résiste depuis une dizaine d'années à l'élaboration d'un vaccin contre lui. C'est dû à plusieurs problèmes : il existe plusieurs souches de ce vaccin, et c'est un virus dont les antigènes sont très variables d'un moment à l'autre.

### Doc D : Le concept d'immunité grégaire

Lorsqu'une proportion critique d'une communauté est immunisée contre une maladie contagieuse, c'est l'ensemble des membres de cette communauté qui est protégée. Même ceux qui ne peuvent pas se faire vacciner, tels que les nourrissons, les femmes enceintes ou les personnes immunodéprimées (atteinte du SIDA par exemple, ou sous chimiothérapie), bénéficient d'une protection car la propagation de la maladie est contenue, voire bloquée.

Cet effet est appelé immunité grégaire (« herd immunity »).

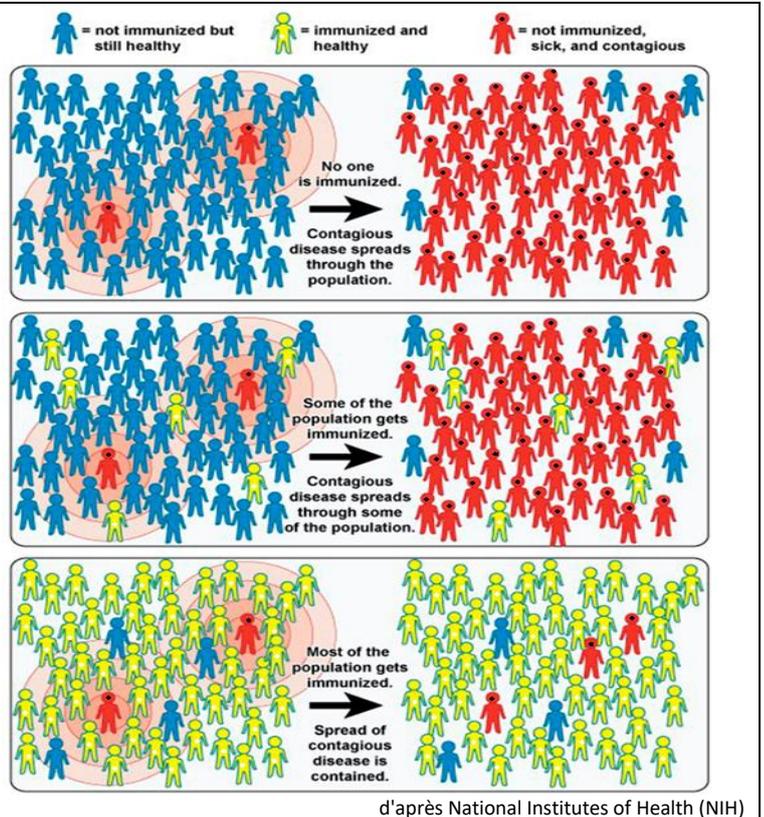
Dans l'illustration ci-contre, la case du haut représente une communauté dans laquelle personne n'est immunisée et une épidémie se produit.

Dans la case du milieu, une partie de la population est immunisée, mais pas assez pour conférer une immunité grégaire ; une épidémie se produit aussi.

Dans la zone inférieure, une partie critique de la population est immunisée, protégeant la plupart des membres de la communauté.

L'immunité grégaire joue un rôle important dans la lutte contre des maladies contagieuses telles que la grippe, la rougeole, les oreillons, et les infections à pneumocoques.

D'après Vaccines.gov



d'après National Institutes of Health (NIH)

La vaccination en masse des populations a permis de faire disparaître complètement certains virus particulièrement virulents comme la variole, et de diminuer l'incidence de maladies comme la rougeole par exemple.

Voir **doc D** : le cas des épidémies récentes (depuis les années 2000) de rougeole en France illustre l'absolue nécessité du maintien d'une bonne couverture vaccinale (par exemple 95 % de la population pour la rougeole) afin de contenir la propagation de la maladie et d'éviter les épidémies. C'est le principe de l'immunité grégaire : quand une certaine proportion d'une population est vaccinée, l'..... de la population est protégé. C'est donc un acte ..... que de se faire vacciner quand notre état de santé le permet, afin de protéger les personnes à la santé la plus fragile.

### B- Quelle est la composition des vaccins ?

Un vaccin doit pouvoir faire rencontrer l'antigène aux cellules immunitaires, mais ne doit pas déclencher de troubles et de symptômes dangereux pour l'organisme.

**Docs 1, 2, 3 et 4 p 308** : il existe 2 grands types de vaccins :

- Les vaccins « vivants » (ex : fièvre jaune) qui contiennent l'agent pathogène entier et ....., mais rendu inoffensif. Ces vaccins sont très efficaces car le virus, une fois dans l'organisme, infectera les cellules et s'y multipliera, entraînant une réaction immunitaire adaptative importante et donc la mise en place d'une mémoire immunitaire suffisante. Faire devenir inoffensif un agent infectieux est un processus très long et parfois impossible à obtenir.
- Les vaccins « inactivés » (ou « non-vivants ») : ils contiennent uniquement des ..... (ou des fragments d'antigènes) de l'agent infectieux. Ces antigènes peuvent être des anatoxines (= la toxine fabriquée par l'agent mais rendue.....). Ces vaccins contiennent systématiquement des adjuvants.

**Doc F et doc 8 p309** : les adjuvants permettent, pour les vaccins inactivés, de ..... la réponse immunitaire primaire pour la rendre plus efficace. Ils ont divers mécanismes d'action et notamment:

- ils augmentent la réaction inflammatoire au niveau du site d'injection du vaccin, ce qui permet de fabriquer plus de cellules immunitaires grâce aux .....
- Ils permettent à l'antigène d'arriver plus facilement au niveau des ganglions lymphatiques, donc d'être reconnu par des lymphocytes naïfs.

### Bilan :

Le phénotype immunitaire d'un individu présente une très grande ..... de spécificités, permise par des réarrangements génétiques. Après élimination des lymphocytes auto-réactifs, notre organisme est donc potentiellement capable de détecter et de mettre en place une réaction contre n'importe quelle infection.

Lors d'une réaction immunitaire adaptative, il se met en place une mémoire immunitaire, notamment par la présence de lymphocytes mémoires. Le phénotype immunitaire d'un individu est donc ..... à son environnement.

La vaccination utilise cette mémoire immunitaire afin de protéger l'individu mais aussi la ..... contre certaines infections particulièrement dangereuses.

#### **TermS – Contrat de révision n°11**

##### **Les notions issues du programme officiel à savoir développer et illustrer (d'un schéma, d'un exemple...)**

- Les cellules de l'immunité adaptative, d'une grande diversité, sont produites aléatoirement par des mécanismes génétiques complexes qui permettent potentiellement de répondre à une multitude d'antigènes.
- Le système immunitaire, normalement, ne se déclenche pas contre des molécules de l'organisme ou de ses symbiotes (bactéries intestinales par exemple). Cela est vrai notamment pour la réponse adaptative. La maturation du système immunitaire résulte d'un équilibre dynamique entre la production de cellules et la répression ou l'élimination des cellules autoréactives.
- 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.
- 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 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.

##### **Les illustrations indispensables (à reconnaître et/ou à savoir redessiner, et/ou à savoir adapter pour construire un schéma, etc...) :**

→ Aucun schéma, mais savoir rajouter la formation de lymphocytes mémoires dans le schéma de la réaction immunitaire adaptative du chapitre 10.