

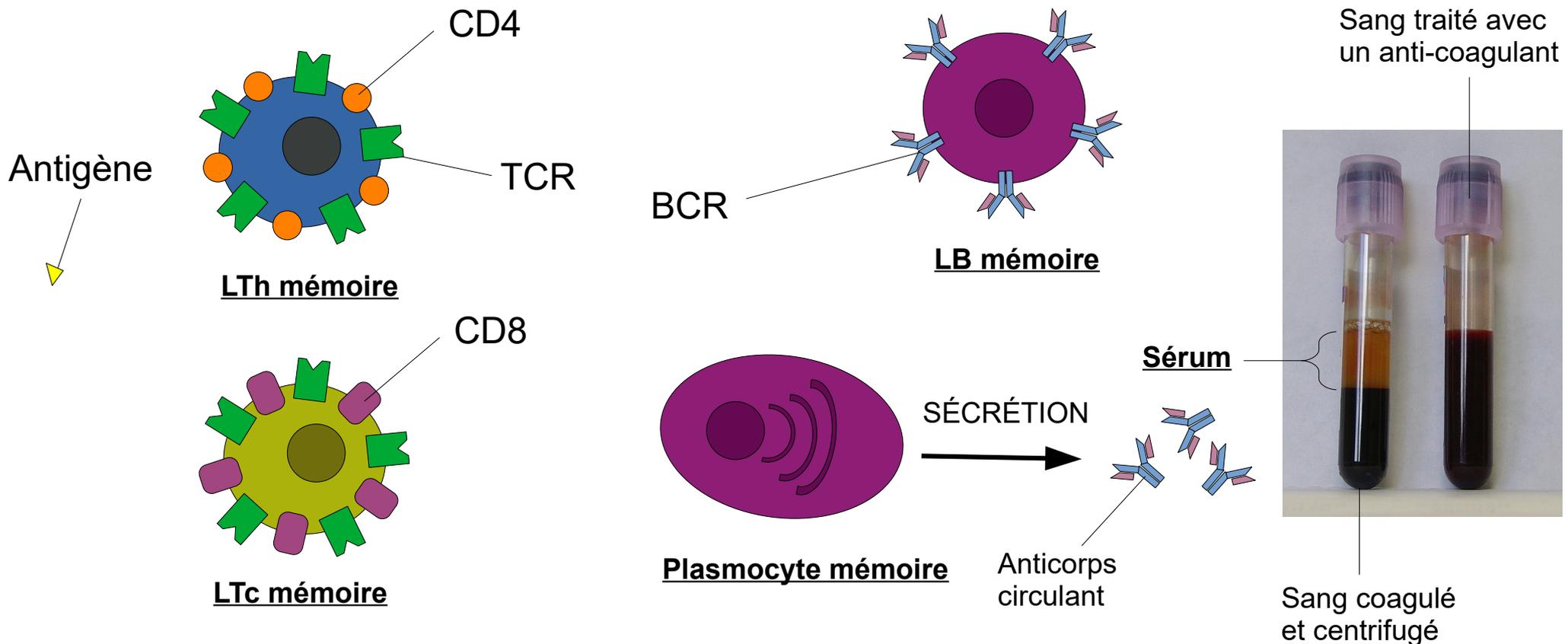
CHAPITRE VI : Le système immunitaire humain

Leçon 16 : Les vaccins et l'immunothérapie



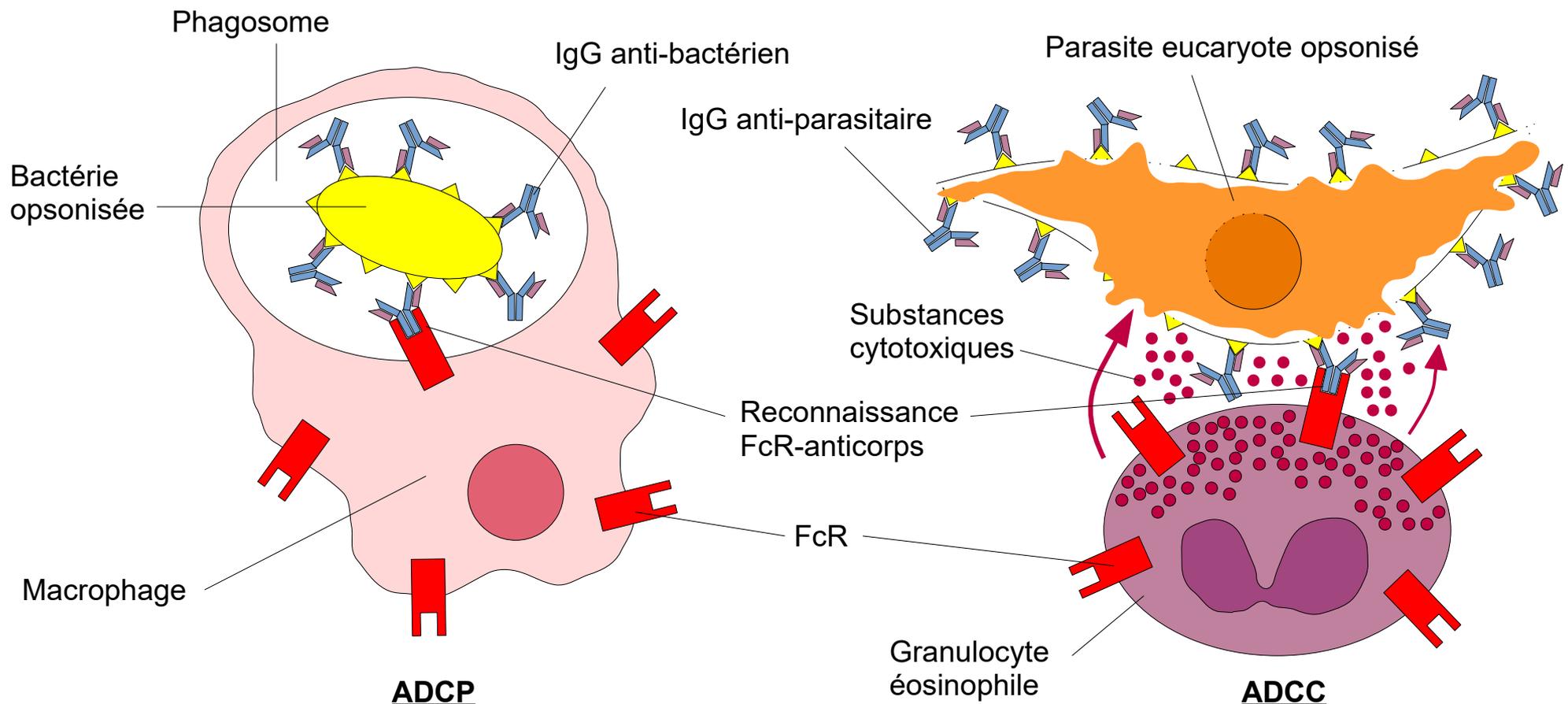
Les cellules mémoires

- Les cellules mémoires apparaissent suite à une réaction immunitaire **primaire**
- Les LT mémoires : **LTh mémoires** et **LTc mémoires**
- Les **LB mémoires** et les **plasmocytes mémoires**



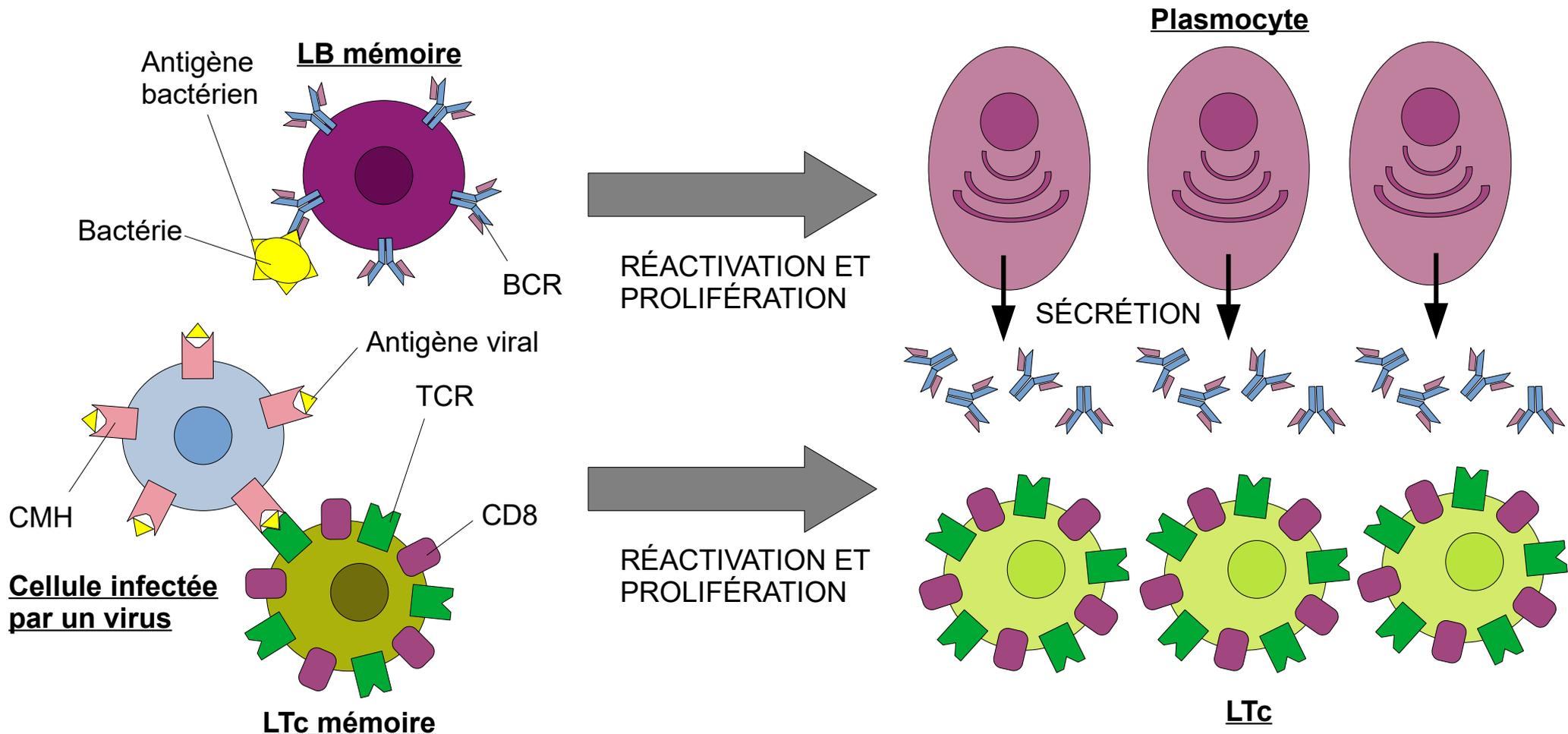
La réaction immunitaire secondaire

- Des anticorps spécifiques des antigènes de l'agent pathogène qui pénètre une seconde fois l'organisme sont déjà présents
- Ils aident l'immunité innée (ADCP et ADCC)



La réaction immunitaire secondaire

- Les cellules mémoires s'activent quand elles reconnaissent l'Ag
- LTh et IL-2 non nécessaires à cette réactivation = pas besoin d'une **costimulation** contrairement à la réaction primaire



La réaction immunitaire secondaire

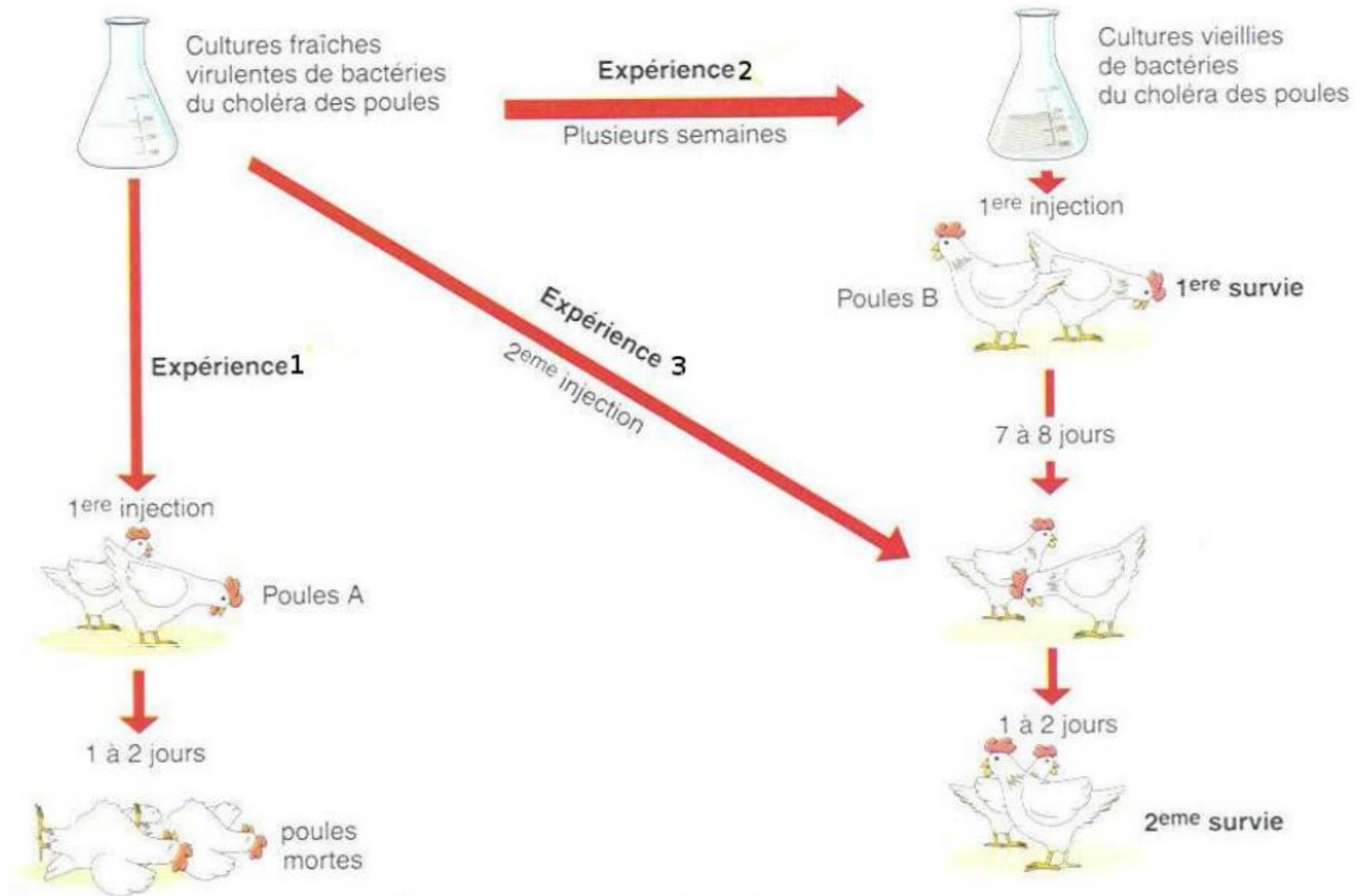
- Les LT et LB mémoires réactivés prolifèrent et se différencient en cellules effectrices (LTh, LTc, plasmocytes) plus rapidement que des LT et des LB naïfs
- La réaction secondaire est plus rapide et plus intense que la réaction primaire



Le principe de la vaccination

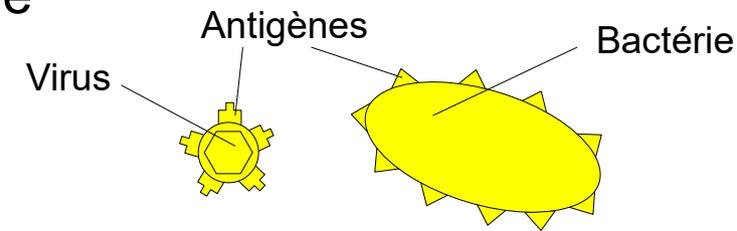
- La réponse *primaire* peut être trop lente et pas suffisamment intense : risques de **complications**, de **séquels**, et de **décès**
- La réponse *secondaire* peut souvent :
 - éviter la plupart des symptômes (protection individuelle)
 - empêcher la transmission de l'agent pathogène (protection collective)
- **Vaccin = Traitement préventif ayant pour objectif de construire une mémoire immunitaire similaire à une réaction primaire sans les dangers d'une première exposition au véritable agent pathogène**

Le principe de la vaccination

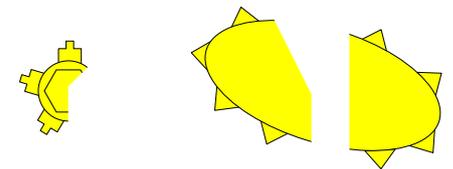


Les agents immunogènes du vaccin

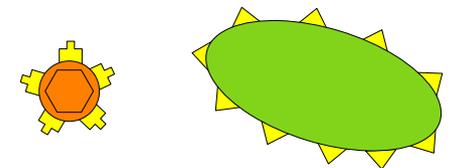
- Immunogène = Provoque une réponse immunitaire
- Pathogène = Provoque une maladie
- Agent infectieux tué
 - Avantages : Conservation facile, aucun risque de maladie
 - Inconvénients : Réponse immunitaire partielle, nécessite plusieurs rappels
- Agent infectieux atténué (moins virulent) : Mutation thermosensible ou mutation adaptée à une autre espèce que l'homme (cellules d'embryons de poulets)
 - Avantages : Immunisation plus longue et de meilleure qualité
 - Inconvénients : Fragile (difficile à conserver), mutations et recombinaisons génétiques possibles
- Antigène purifié
 - Avantages : Cible identifiée avec précision, facile et peu cher à produire
 - Inconvénients : Réponse immunitaire partielle, nécessite des adjuvants, développement long



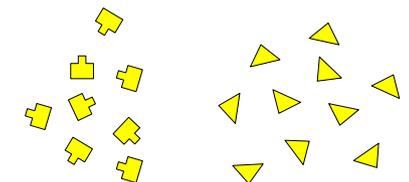
Agents infectieux vivants



Agents infectieux tués



Agents infectieux atténués



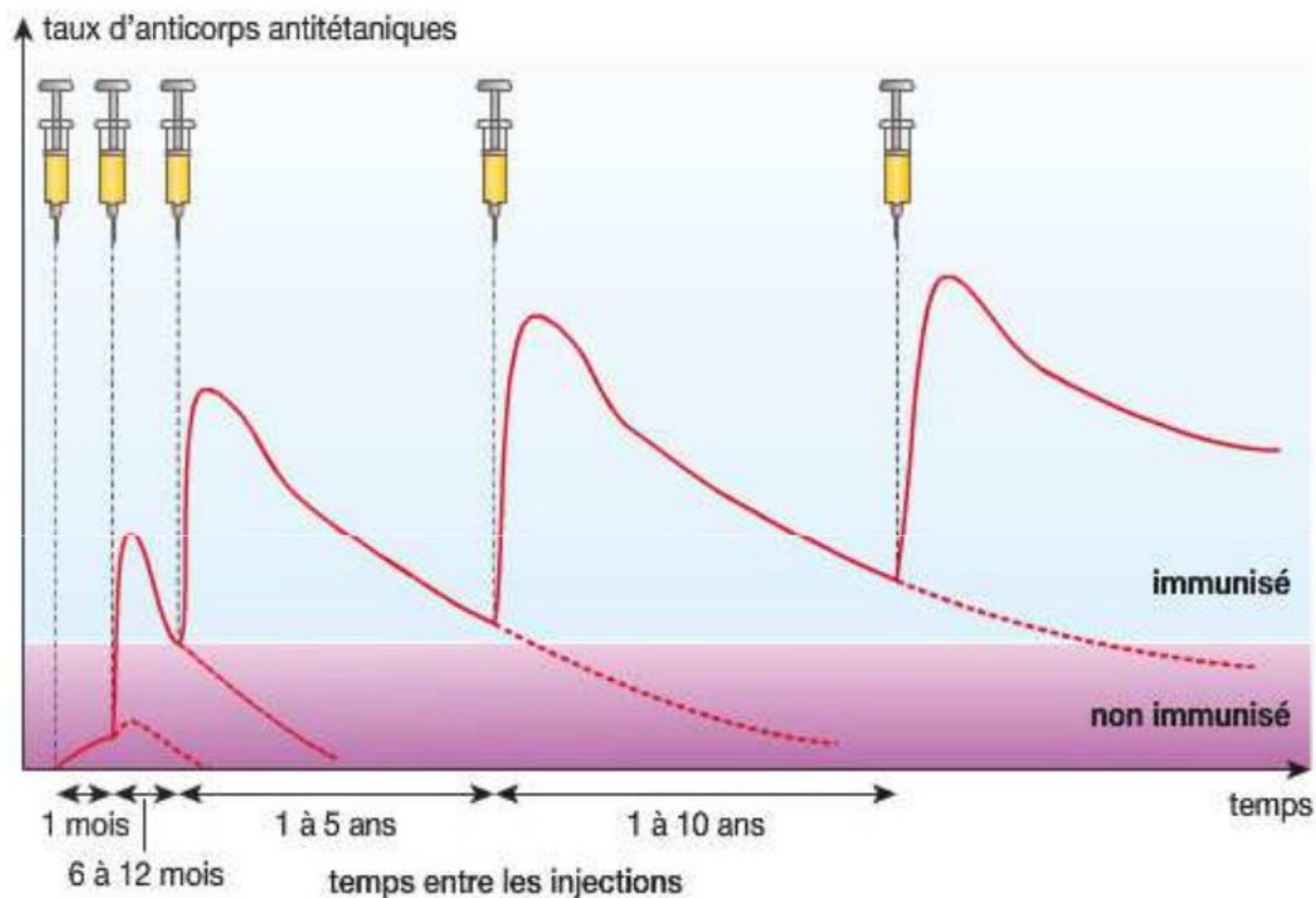
Antigènes purifiés

Les adjuvants

- Du point de vue du système immunitaire :
 - **Pas de réaction inflammatoire aigüe = Pas d'agression**
- Les cytokines de la réaction inflammatoire sont nécessaires à la production d'une réponse immunitaire adaptative efficace
- **Adjuvant = Produit ajouté dans un vaccin qui stimulent la réaction inflammatoire aigüe et donc indirectement la réponse immunitaire adaptative**
- Exemples : Histamine, interféron, sels d'aluminium, squalène...

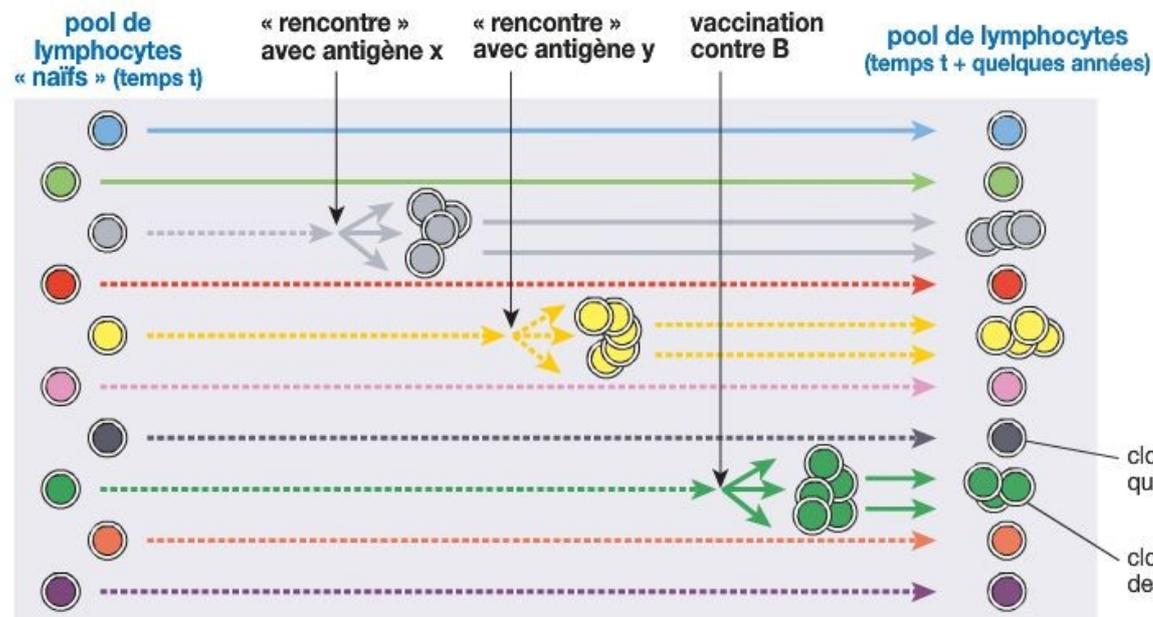
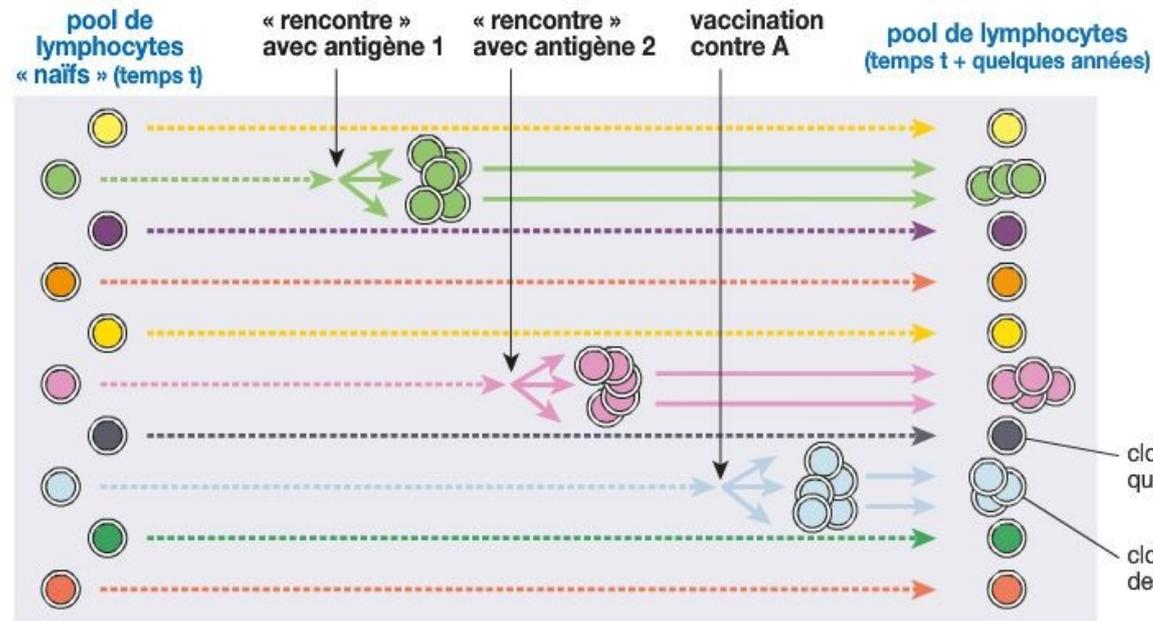
Les rappels de vaccination

- Durée de demi-vie des lymphocytes mémoire = 15 à 30 ans

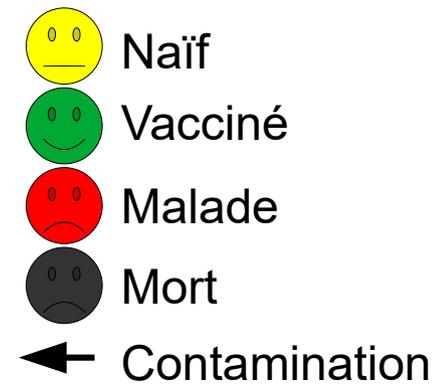


Le phénotype immunitaire

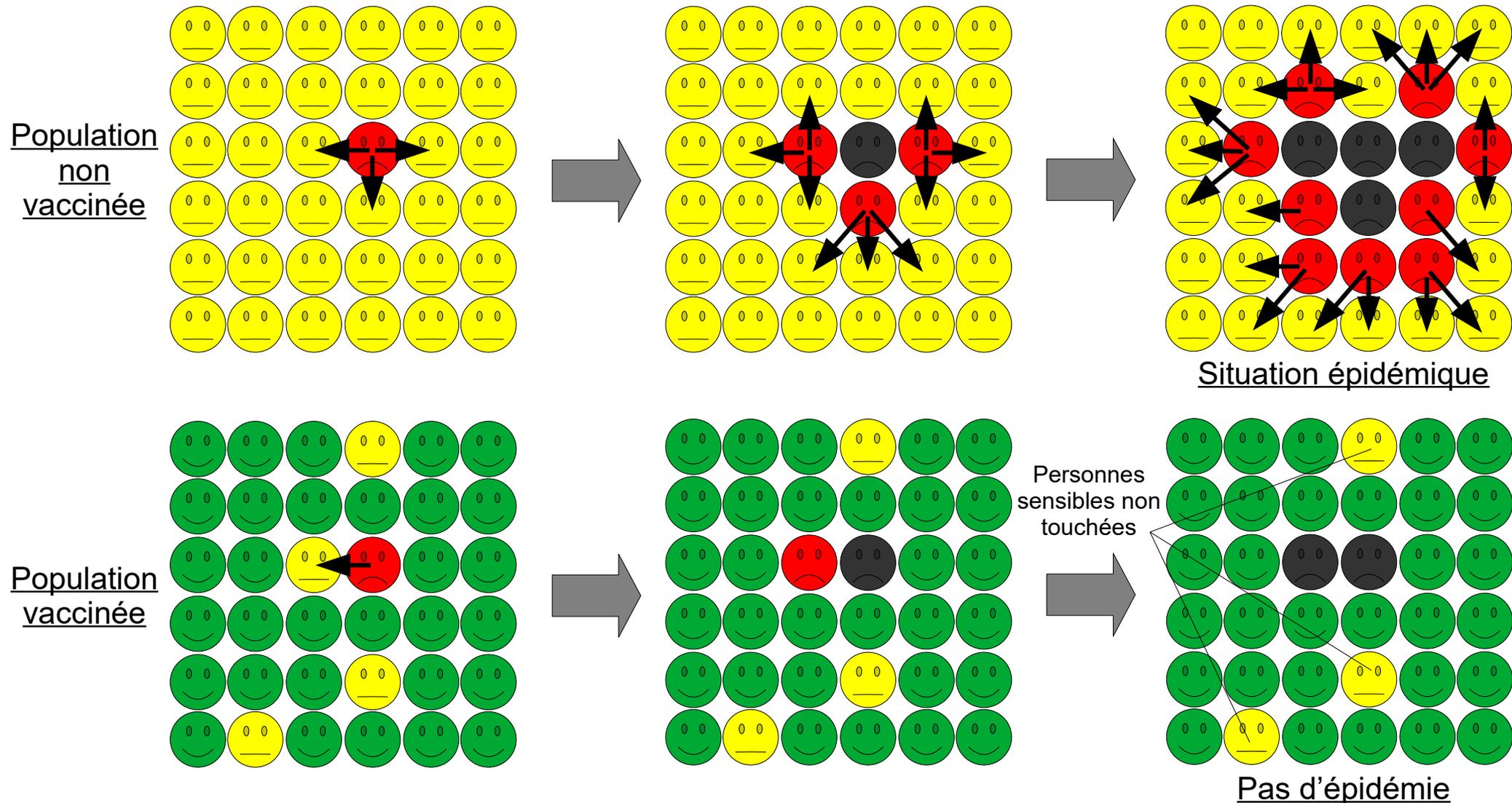
- TCR et BCR générés aléatoirement
- Pools de lymphocytes naïfs différents chez les individus à la naissance
- Sélection clonale positive de différents lymphocytes en fonction des antigènes rencontrés
- **Mémoire immunitaire façonnée par l'environnement au cours de l'histoire individuelle**



La protection collective

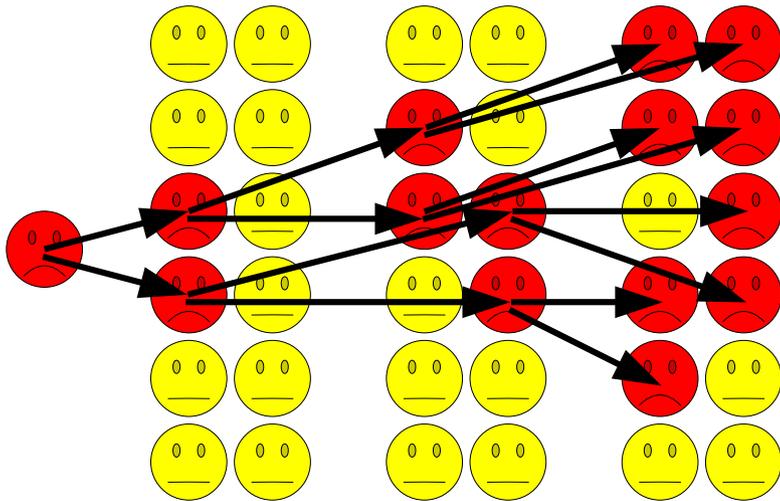


- Croissance exponentielle dans la population seulement si les personnes sensibles sont suffisamment en contact



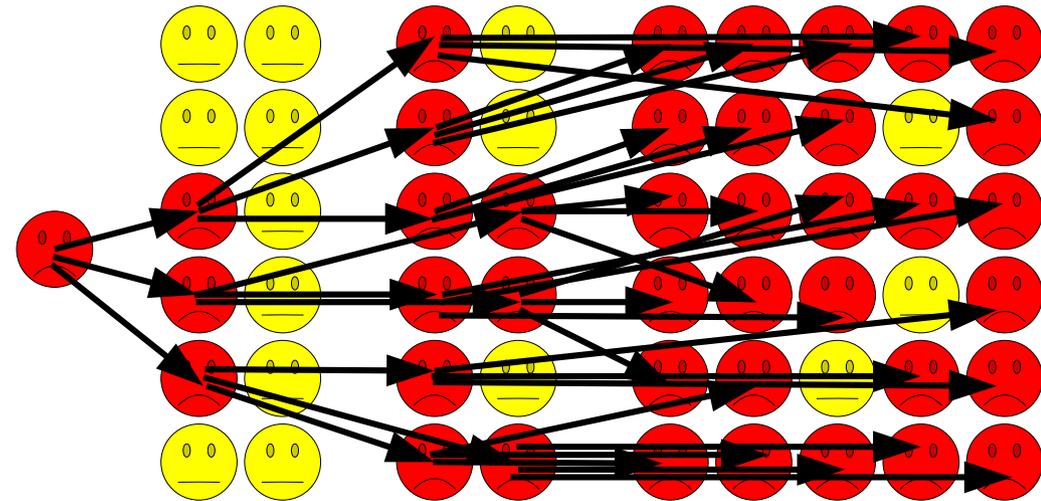
Le taux de reproduction

- Incidence (I) = Nombre de nouveaux cas sur une période donnée rapporté à la population totale (%)
- Prévalence (P) = Proportion de cas dans la population sur une période donnée
- **Épidémie = Augmentation de l'incidence d'une maladie**
- Taux de reproduction de base R_0 = Nombre moyen de personnes contaminées par une personne malade (lorsque toute la population est sensible)
- Taux de reproduction R_t varie en fonction du temps t, croissance exponentielle si $R_t > 1$



I = 1	I = 2	I = 4	I = 8
P = 1	P = 3	P = 7	P = 15

Épidémie avec $R_0 = 2$



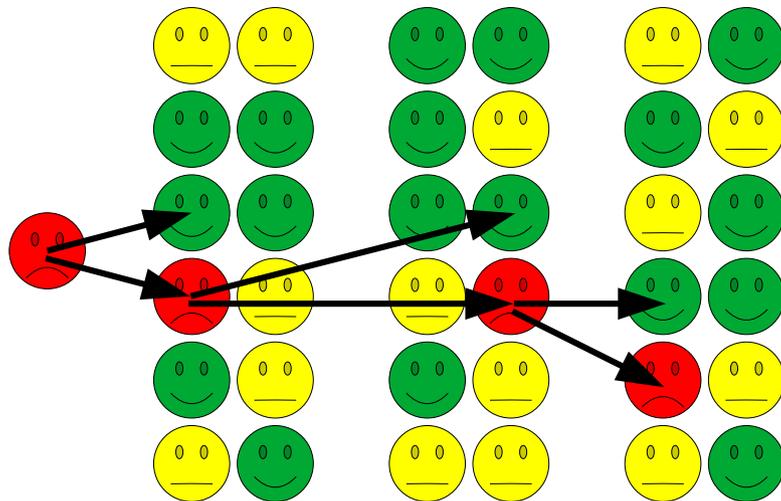
I = 1	I = 3	I = 9	I = 27
P = 1	P = 4	P = 13	P = 40

Épidémie avec $R_0 = 3$

Le seuil d'immunité de groupe

- Si la couverture vaccinale est X , alors chaque personne malade contamine en moyenne R_t autres personnes avec $R_t = (1-X) \cdot R_0$
- $R_t < 1$ si et seulement si $X > 1 - 1/R_0 = \text{Seuil d'immunité de groupe}$

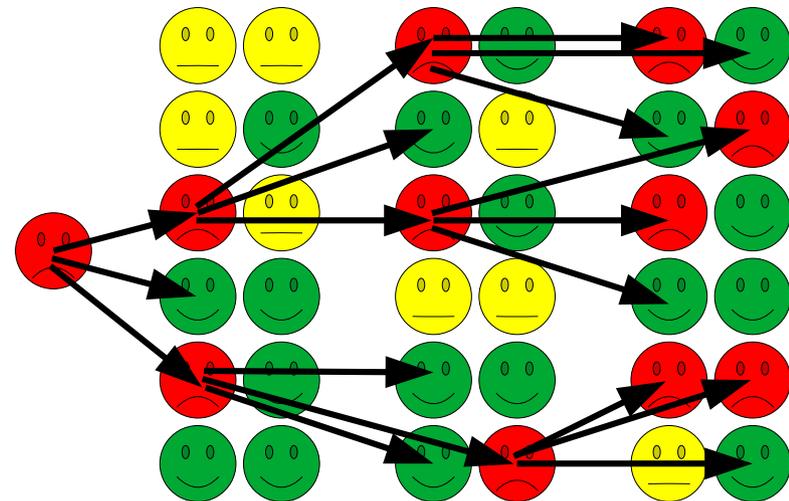
Pas d'épidémie (incidence stable)



I = 1 I = 1 I = 1 I = 1
 P = 1 P = 2 P = 3 P = 4

Propagation d'une maladie avec $R_0 = 2$ et une couverture vaccinale de 50 % ($R_t = 1$)

Situation épidémique (augmentation de l'incidence)

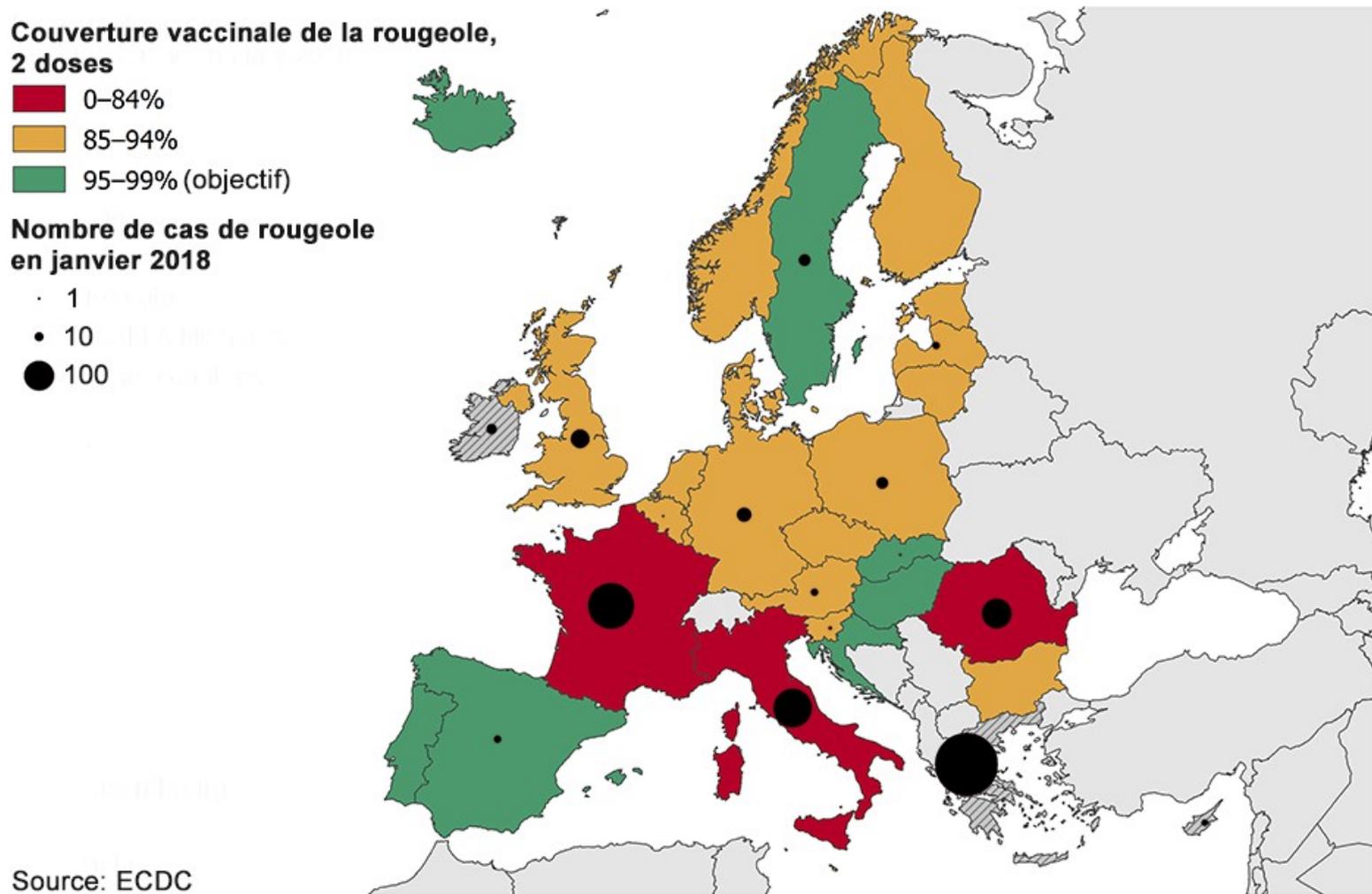


I = 1 I = 2 I = 3 I = 5
 P = 1 P = 3 P = 6 P = 11

Propagation d'une maladie avec $R_0 = 3$ et une couverture vaccinale de 50 % ($R_t = 1,5$)

Protection contre les épidémies

- Corrélation entre épidémies et couverture vaccinale insuffisante
- Champ d'étude de l'**épidémiologie**

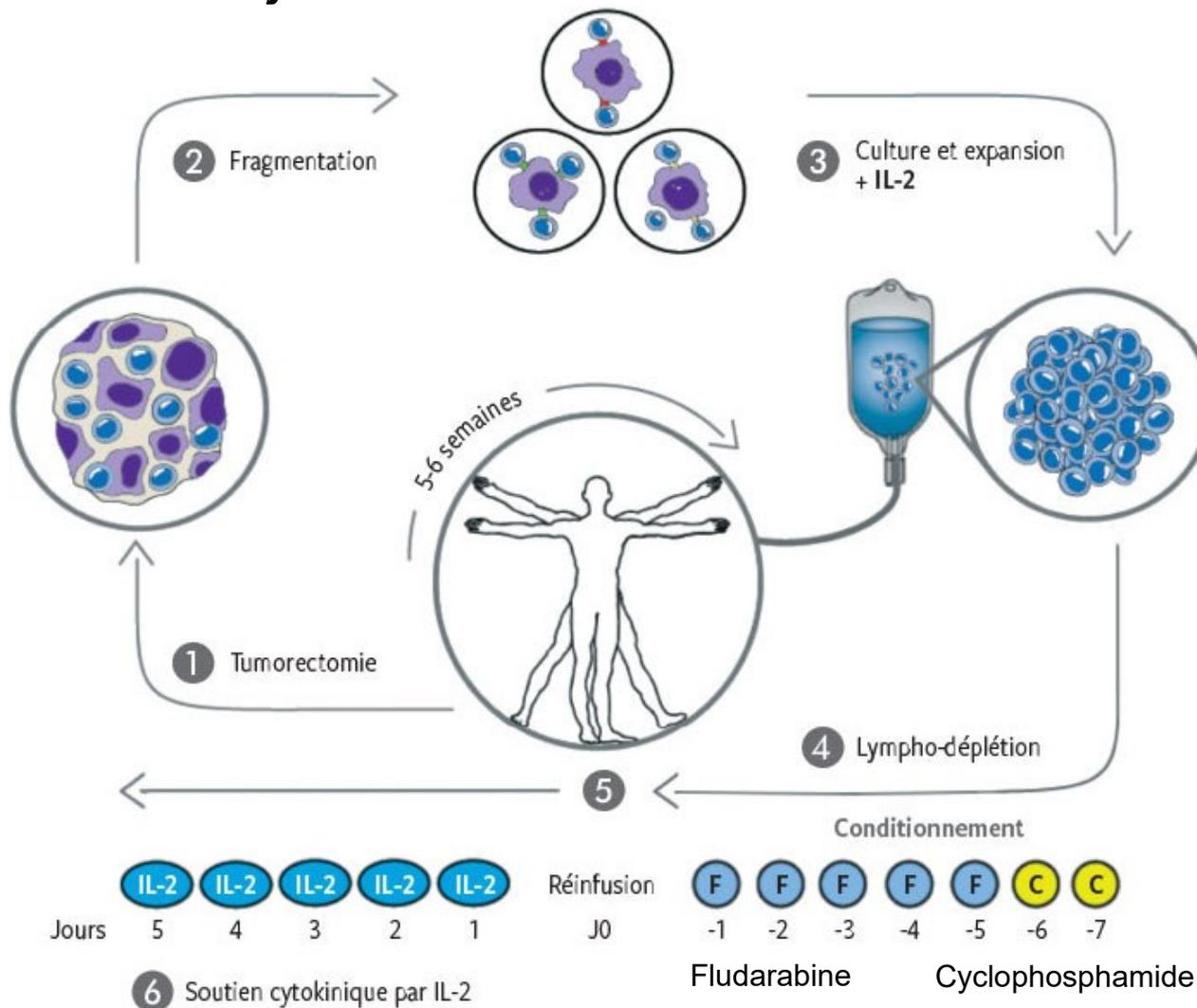


L'immunothérapie

- Traitement **curatif** (pas préventif contrairement au vaccin)
- Principe : au lieu de prendre un médicament qui attaque directement l'agent pathogène, les techniques de l'immunothérapie consistent à stimuler le système immunitaire
- Exemples :
 - Injections de cytokines (comme l'IL-2) : augmentation de l'activité ou de la prolifération de certaines cellules immunitaires
 - Injections d'anticorps spécifiques de l'agent pathogène produits en laboratoire : ils permettent de mieux neutraliser l'agent pathogène et d'augmenter l'efficacité des ADCP et des ADCC

Le transfert adoptif de cellules

- Prélèvement des cellules du patient, traitement *in vitro*, puis réinjection



1-2. Récupération dans la tumeur de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ayant des TCR spécifiques des antigènes tumoraux.

3. Culture *in vitro* des lymphocytes récupérés, stimulation de la prolifération à l'aide de cytokines (IL-2), dans le but d'obtenir 1 à 100 milliards de cellules à réinjecter.

4. La chimiothérapie détruit une partie des lymphocytes du patient, dont certaines sous-populations T CD4+ qui freinent la prolifération des autres lymphocytes. Cela permet aux nouveaux lymphocytes injectés d'être mieux accueillis dans l'organisme.

5-6. Perfusion de 300-400 mL de solution de lymphocytes. Puis perfusion d'IL-2 pour soutenir l'activité cytotoxique des lymphocytes injectés.

Quelques variantes possibles de l'immunothérapie

- Plutôt que des lymphocytes T déjà activés on peut prélever des lymphocytes naïfs et sélectionner *in vitro* ceux qui reconnaissent le mieux un antigène spécifique préalablement purifié
- Les lymphocytes T peuvent être génétiquement modifiés (thérapie génique) *in vitro* pour produire un récepteur antigénique chimérique (CAR) reconnaissant un antigène spécifique
- Le CAR est artificiel c'est une fusion entre la partie interne d'un TCR et la partie externe d'un BCR, cela permet aux lymphocytes modifiés de reconnaître des antigènes qui ne sont pas présentés par un CMH

