

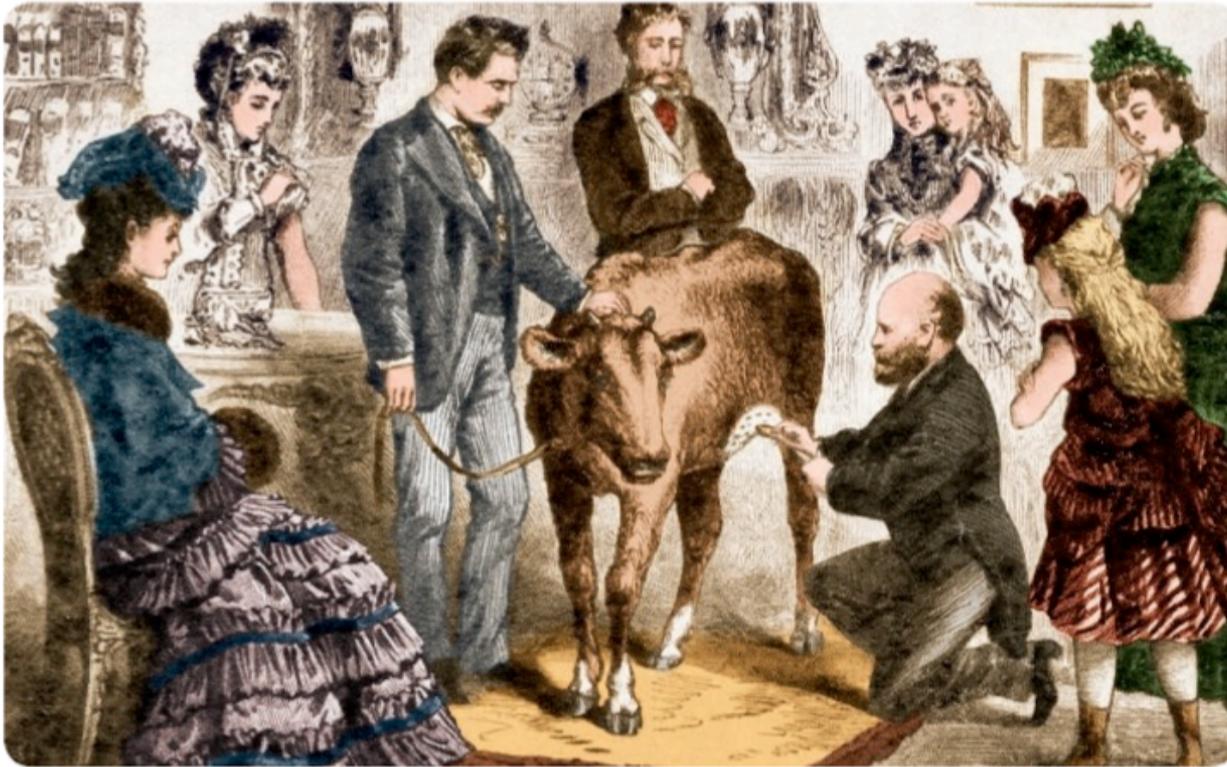


Thème 3: CORPS HUMAIN ET SANTÉ

Partie B : Le fonctionnement du système immunitaire

Chapitre 3: Immunité et santé

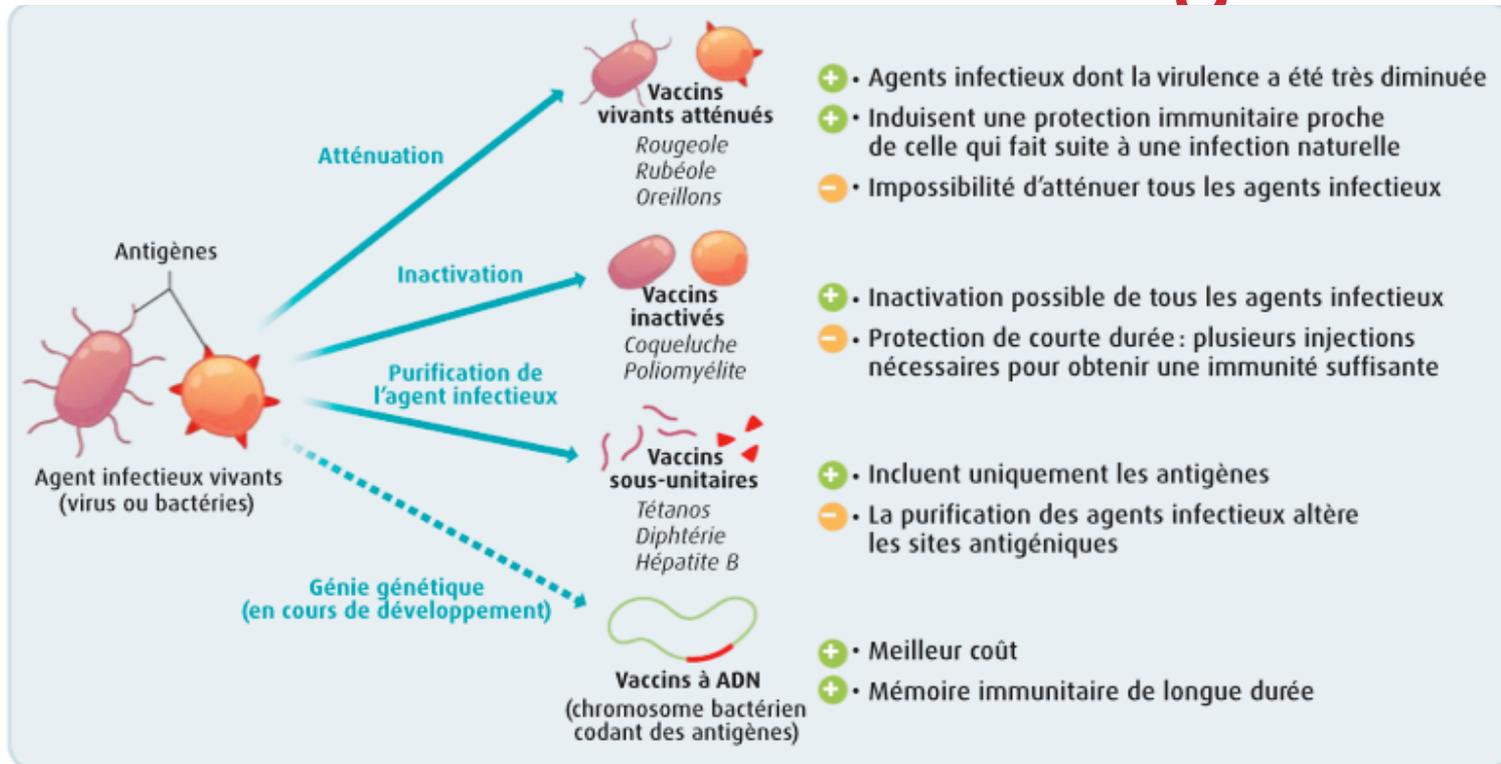
I. La vaccination et la mémoire immunitaire



1 Aux origines de la vaccination. La variole est une maladie virale grave ayant causé de grandes pandémies dans le monde par le passé. Edward Jenner (1749-1823), médecin et scientifique anglais, a observé que les personnes ayant développé la vaccine, une maladie virale bénigne proche de la variole et transmise par les vaches, étaient moins sensibles à la variole. En 1796, il démontre que l'injection du contenu de pustules de patients atteints de vaccine à des sujets en bonne santé les protège contre la variole.

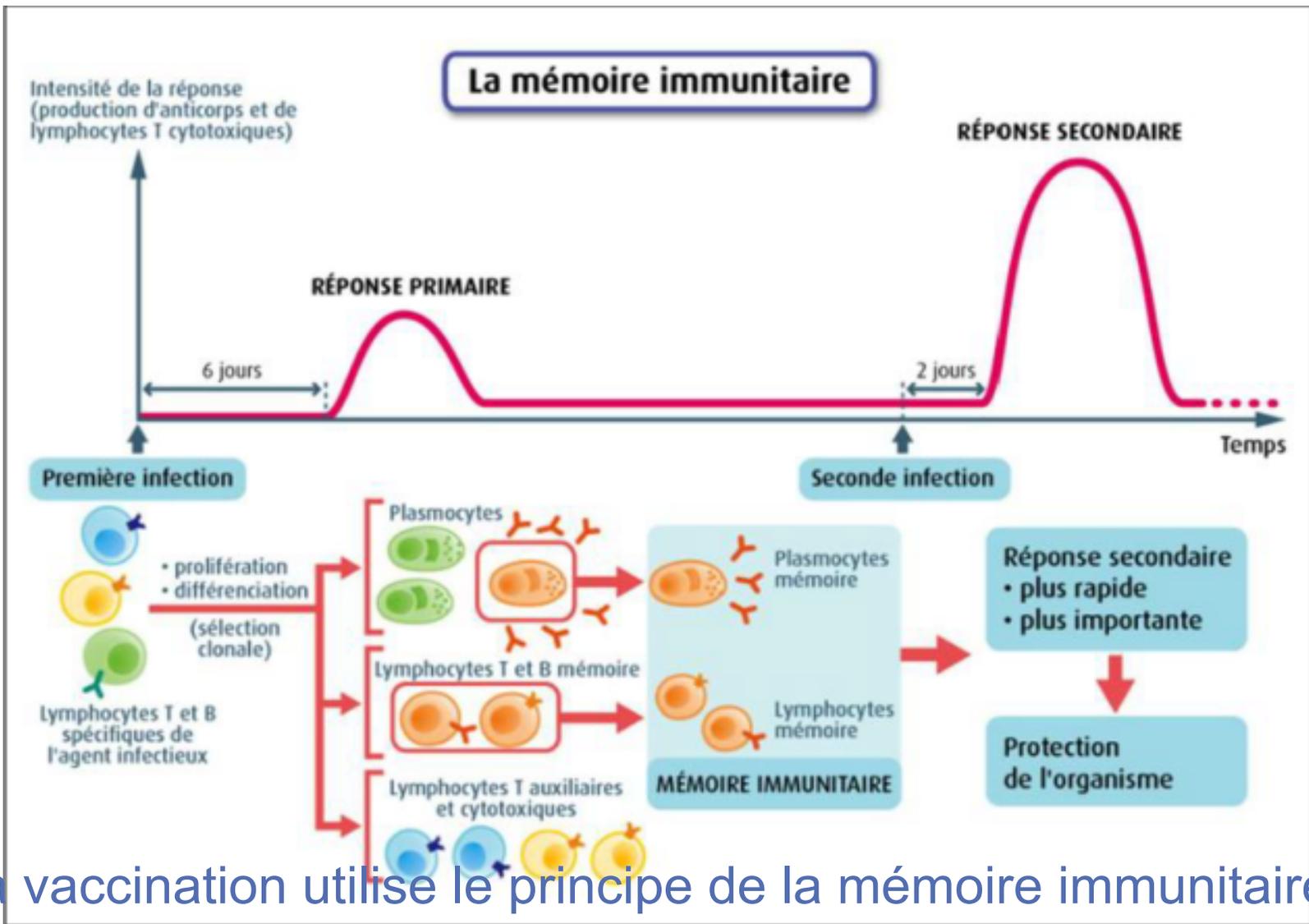
Le principe de la vaccination consiste à soumettre l'organisme à une version atténuée d'un pathogène ou à ses antigènes pour développer une immunité contre ce pathogène.

Les substances immunogènes

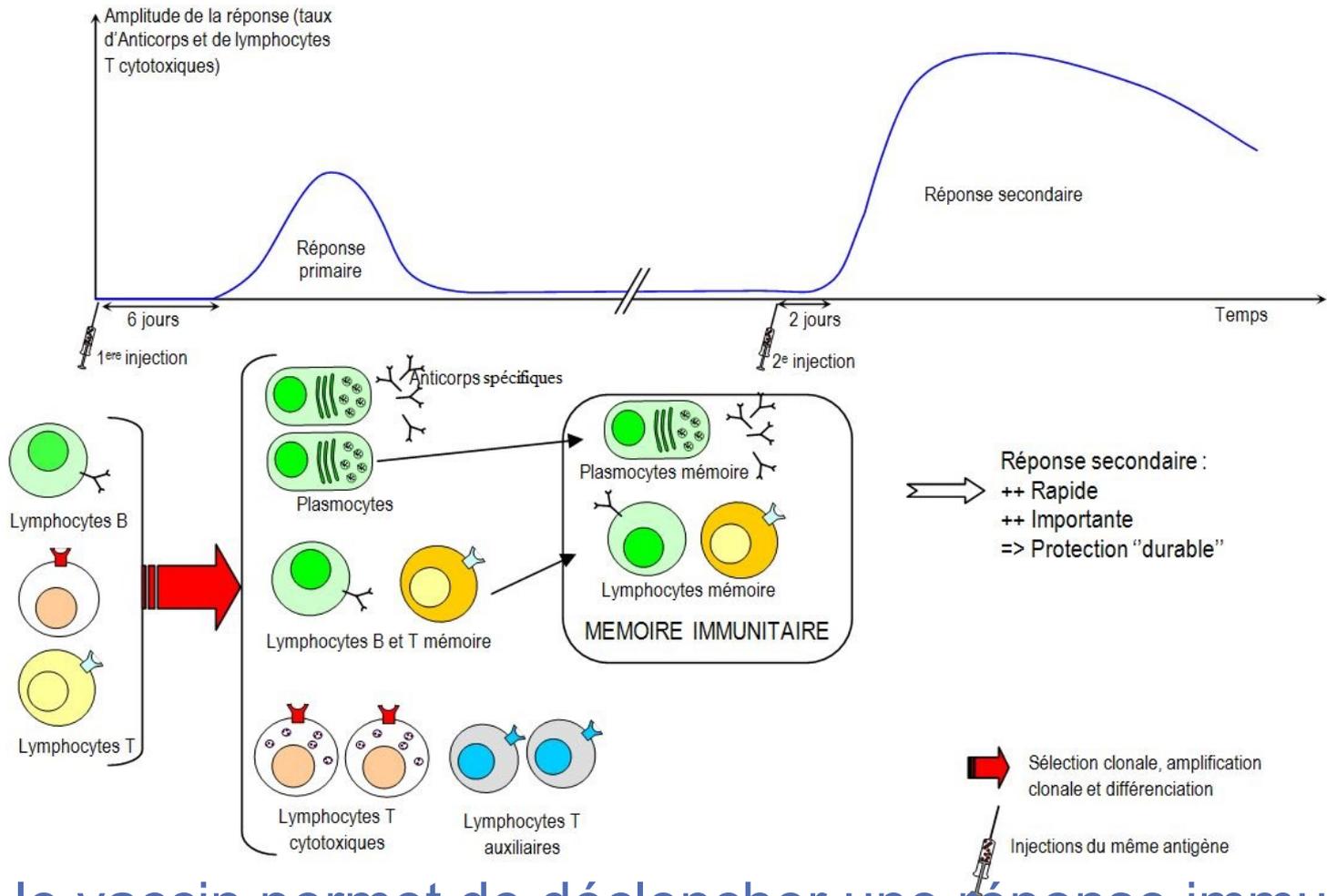


2 Principes actifs des différents types de vaccins. Il existe des vaccins monovalents et polyvalents qui protègent respectivement contre un et plusieurs sous-types d'un agent infectieux responsable d'une maladie. Un vaccin combiné protège contre plusieurs agents infectieux responsables de différentes maladies, par exemple le vaccin ROR (rougeole, oreillons, rubéole).

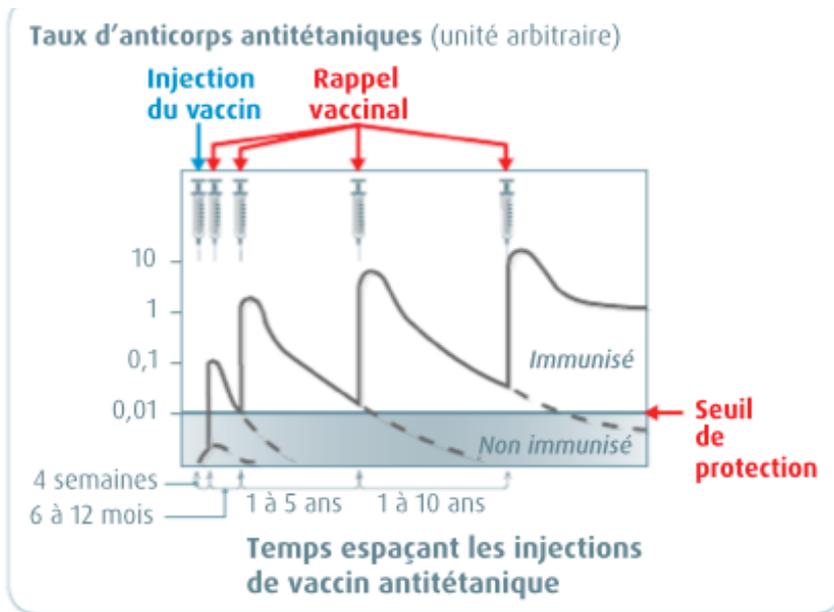
Les antigènes proviennent d'agents pathogènes atténués ou inactivés, des antigènes seuls (molécules portées à la surface des pathogènes), ou de fragment de matériel génétique (ADN ou ARN). Les vaccins avec des pathogènes sont plus immunogènes (ils confèrent une meilleure protection) mais sont moins bien supportés.



La vaccination utilise le principe de la mémoire immunitaire: il s'agit de développer la réponse primaire en l'absence de toute infection, pour que se développe la réponse secondaire lors d'une infection par le pathogène correspondant. La vaccination joue le rôle d'une « éducation » des lymphocytes.



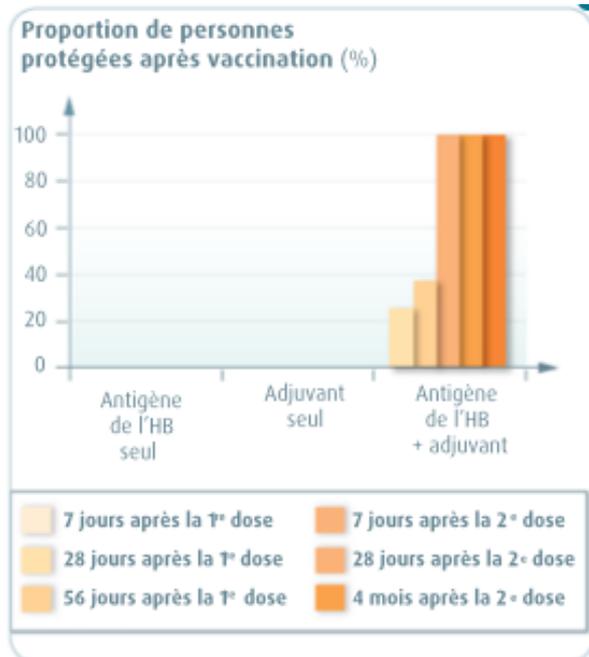
En effet, le vaccin permet de déclencher une réponse immunitaire primaire contre un pathogène, au cours de laquelle sont produits des lymphocytes mémoires qui permettront une réponse secondaire plus rapide et plus efficace lors d'une « vraie » infection par ce pathogène.



2 **Effet des rappels vaccinaux antitétaniques sur le taux d'anticorps spécifiques.** Pour de nombreux antigènes, le taux d'anticorps spécifiques doit être supérieur à une valeur seuil pour assurer une protection vis-à-vis de la maladie associée.

Les rappels permettent de garder un stock suffisamment important de lymphocytes mémoire. Même s'ils ont une durée de vie très longue, leur nombre décroît au cours du temps.

Le rôle de l'adjuvant

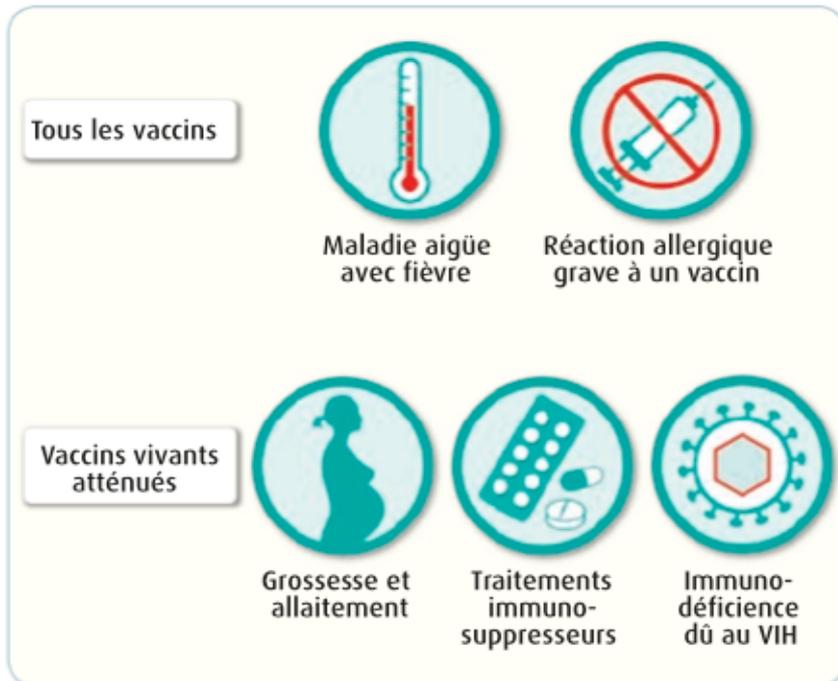


5 **Concentration sanguine en anticorps spécifiques du virus de l'hépatite B après 2 doses de vaccinations.** Les vaccins testés sont constitués d'une suspension d'antigènes de virus de l'hépatite B (HB) à laquelle on a ajouté ou non un adjuvant.

L'antigène seul ne peut pas déclencher de réaction immunitaire. En effet, l'antigène est reconnu par un lymphocyte, qui doit être activé par les LT4 eux-mêmes activés par les CPA. Or, l'antigène seul ne déclenche pas l'immunité innée car il n'y a pas de pathogène à phagocyter, sauf pour les vaccins à pathogènes atténués. En l'absence de réaction immunitaire innée, il n'y a pas de réaction immunitaire adaptative, donc pas de protection.

La solution est alors d'injecter un adjuvant qui déclenche l'immunité innée. Cependant ces adjuvants ne sont pas toujours bien tolérés.

II. Bénéfice/risque: individuel et collectif



$$CV \text{ eff} = 1 - 1/R_0$$

2 Quelques contre-indications à la vaccination.

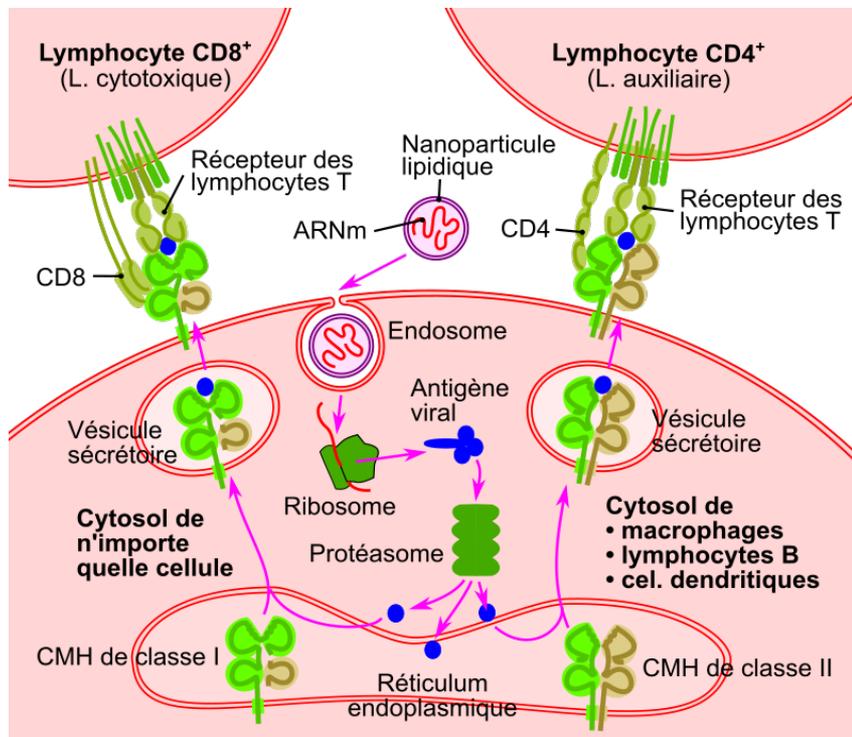
Comme tout médicament, un vaccin a des contre-indications et des effets secondaires: à discuter avec votre médecin!

Le but collectif de la vaccination est de diminuer le R_0 , c'est-à-dire la contamination possible entre les individus, en développant une immunité chez une majorité d'individus.

La vaccination consiste donc à injecter un agent pathogène ou un antigène en dehors de toute infection, pour provoquer une réaction immunitaire qui confèrera une protection immunitaire contre ce pathogène.

Remarque: les vaccins contre le coronavirus

vaccin à ARN non répliquant (Moderna, Pfizer)



- L'ARN est inséré dans les cellules humaines grâce à une nanoparticule lipidique. Les cellules produisent alors l'antigène viral (grâce à la transcription par les ribosomes) qui est présenté aux lymphocytes T, associé au CMH.

Remarque: les vaccins contre le coronavirus

vaccin à vecteur (AstraZeneca)

Un virus non pathogène insère le matériel génétique sous forme d'ADN dans le noyau des cellules humaines, qui produisent alors l'antigène du virus (ici la protéine Spike qui lui permet de rentrer dans les cellules). Ces protéines, libérées dans l'organisme, sont reconnues par les cellules immunitaires.

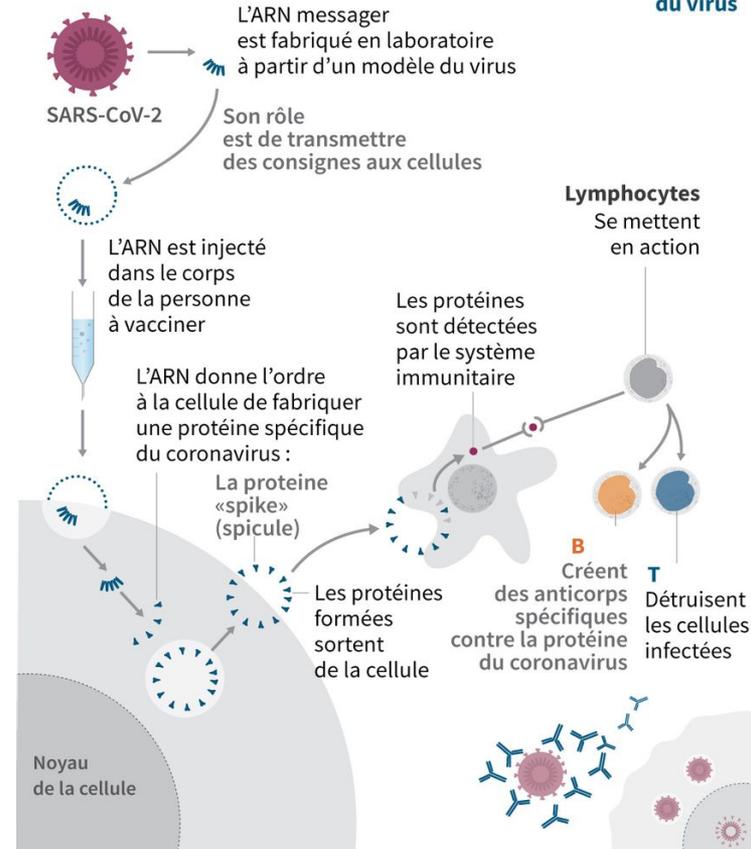
<https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/coronavirus-quels-sont-les-differents-types-de-vaccins-1606401894>

Des vaccins via instruction génétiques

Les vaccins de Moderna et Pfizer sont tous deux des **vaccins à ARN messenger**.

Acide ribonucléique (ARN)

Les vaccins à ARN messenger ne nécessitent pas l'injection du virus



Sources : Vaccine pipeline, Nature, pfizer.co.uk, modernatx.com

Pour aller + loin

- <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations> (site très accessible, dont une courte vidéo explicative sur les vaccins)
- https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/04/comment-fonctionnent-les-futurs-vaccins-contre-le-covid-19_6062151_4355770.html

III. Immunothérapie

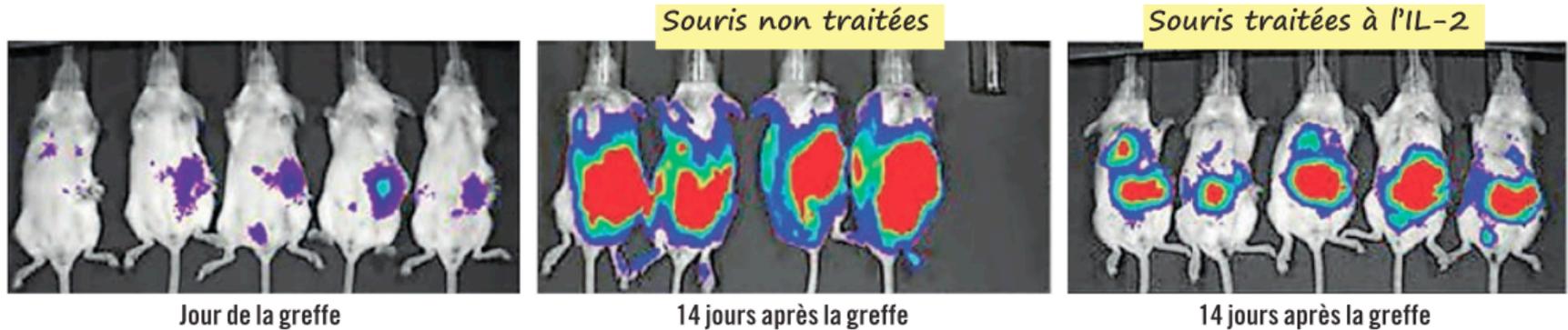
Principe général: L'immunothérapie est utilisée principalement dans le cadre de la lutte contre le cancer. Contrairement à la vaccination, elle ne consiste pas à prévenir mais à traiter une maladie existante. Mais pareillement à la vaccination, elle stimule l'immunité adaptative, notamment en injectant un antigène.

On dit qu'il n'y a pas UN cancer mais DES cancers, donc de nombreux cas de figure existent et nécessite donc des traitements différents.

En effet, le cancer, lorsqu'il se développe, semble « échapper » aux défenses immunitaires de l'individu, de différentes manières, comme :

- **un système immunitaire déprimé qui ne « s'active pas »** pour lutter contre les cellules cancéreuses: il faut alors **stimuler le système immunitaire (ex: IL)**
- Des cellules cancéreuses qui produisent un « **leurre** » (une molécule à la surface de leurs cellules) qui inactive les lymphocytes: il faut alors **inactiver ce leurre par une molécule (anticorps monoclonal)** qui se fixe dessus, pour rétablir une réaction immunitaire « normale »
- Un **système immunitaire qui n'identifie pas les cellules tumorales**: il faut alors « **éduquer** » les lymphocytes pour qu'il les reconnaisse, avec un **vaccin thérapeutique** (donné pour guérir une maladie existante, et non pour prévenir une maladie, contrairement à la vaccination préventive)

1) immunomodulation



▲ Effet de la cytokine IL-2 sur la taille de tumeurs de reins de souris. Les cellules cancéreuses greffées étant fluorescentes, elles ont pu être suivies par une technique d'imagerie médicale *in vivo*.

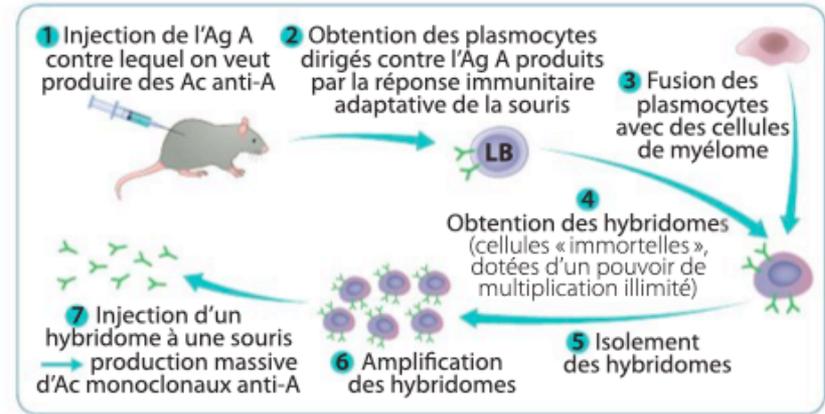
Doc 7 : On voit que les souris greffées avec des cellules cancéreuses non traitées ont des cellules cancéreuses qui se sont largement développées chez les souris non traitées, alors que cette zone est plus restreinte chez les souris traitées à l'IL2. On sait que l'IL2 favorise la mitose des lymphocytes, et que les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent et éliminent les cellules modifiées dans l'organisme comme les cellules tumorales. On en déduit que l'injection d'IL2 permet à l'organisme (souris) de stimuler son système immunitaire pour éliminer les cellules cancéreuses notamment grâce à la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques.

Ici on stimule le système immunitaire qui ne réagit pas « normalement » aux cellules cancéreuses, par des IL.

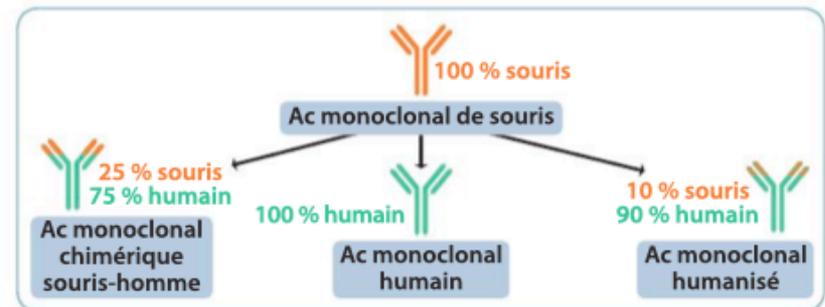
2) AC monoclonaux

En 1975, une technique de production des anticorps monoclonaux a été mise au point par Georges Köhler (biologiste allemand) et César Milstein (biochimiste argentin), tous deux prix Nobel de médecine en 1984. Actuellement, les anticorps monoclonaux thérapeutiques sont soit produits *in vivo* en utilisant des hybridomes soit produits *in vitro* à partir de cellules de mammifères exprimant des gènes codant les anticorps.

Les anticorps (Ac) monoclonaux étant produits chez des animaux, ils provoquent une réaction immunitaire lors de leur injection chez un humain. Cette réaction entrave les effets bénéfiques de l'anticorps monoclonal. Grâce aux progrès de l'ingénierie génétique, on arrive à produire des anticorps « chimériques » comprenant des régions variables d'Ac de souris, des régions constantes d'Ac humain et des Ac « humanisés » comprenant une part d'Ac humains encore plus grande. Actuellement, on sait aussi produire, dans des bactéries, des anticorps recombinants 100 % humains dont on a choisi la spécificité.



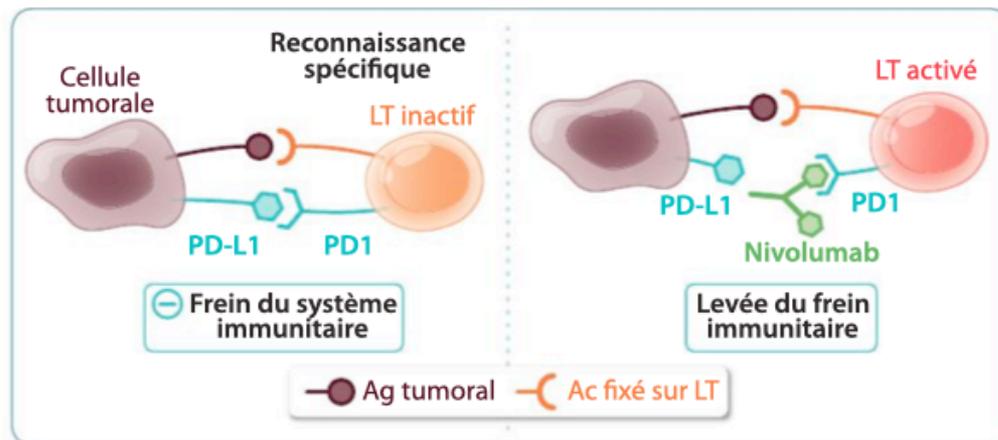
a. La technique des hybridomes



b. Les différents types d'anticorps utilisés en thérapie chez l'Homme

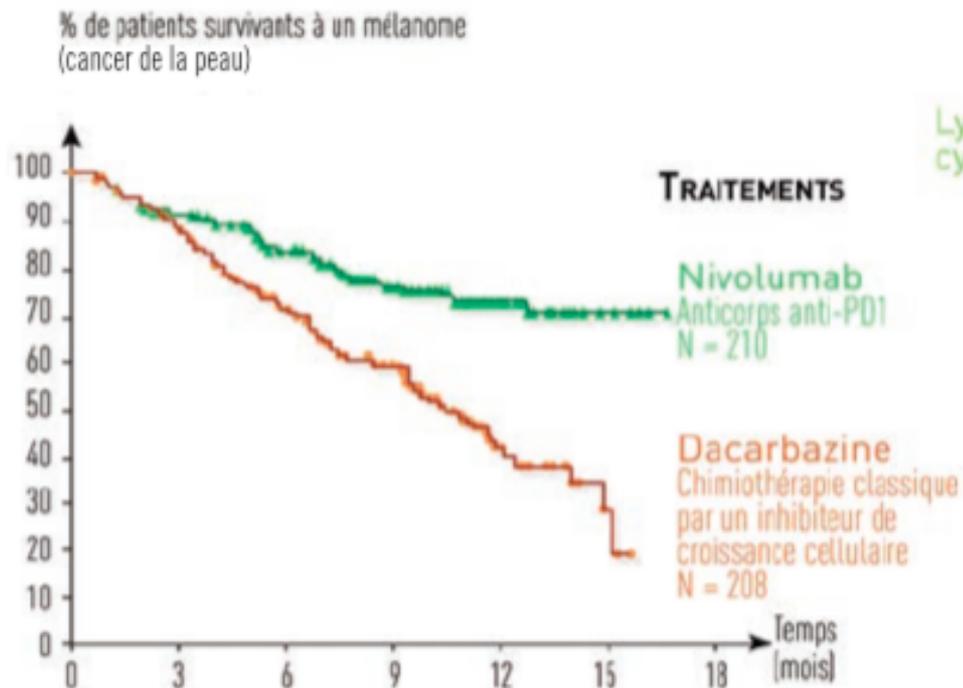
On produit des anticorps monoclonaux à partir de souris auxquelles ont été injectées une molécule tumorale (produite par une cellule cancéreuse) qui est ici l'antigène. La souris produit des anticorps monoclonaux (c'est-à-dire issus d'un clone unique de lymphocytes) contre cette molécule tumorale. On sacrifie la souris pour récupérer ses lymphocytes B, qu'on fusionne avec des cellules de myélome (des cellules cancéreuses) pour les rendre « immortelles » (caractéristique propre à toutes les cellules cancéreuses). En cultivant ces cellules en laboratoire, on peut produire ainsi un grand nombre d'anticorps monoclonaux contre la molécule tumorale. On peut purifier l'anticorps pour qu'il soit mieux toléré par l'humain, en fabriquant un antigène chimérique souris-homme par exemple.

Au Japon, les équipes du professeur en immunologie Tasuku Honjo, prix Nobel de médecine en 2018, ont découvert une protéine présente à la surface des lymphocytes T et qui participe à leur inactivation : la PD1. En effet, PD1 est le récepteur d'une molécule appelée PD-L1, présente à la surface des cellules cancéreuses. Leur interaction déclenche l'inactivation par apoptose des lymphocytes T. L'idée des chercheurs a été de bloquer l'interaction entre PD-L1 et PD1 par un anticorps monoclonal, le nivolumab.



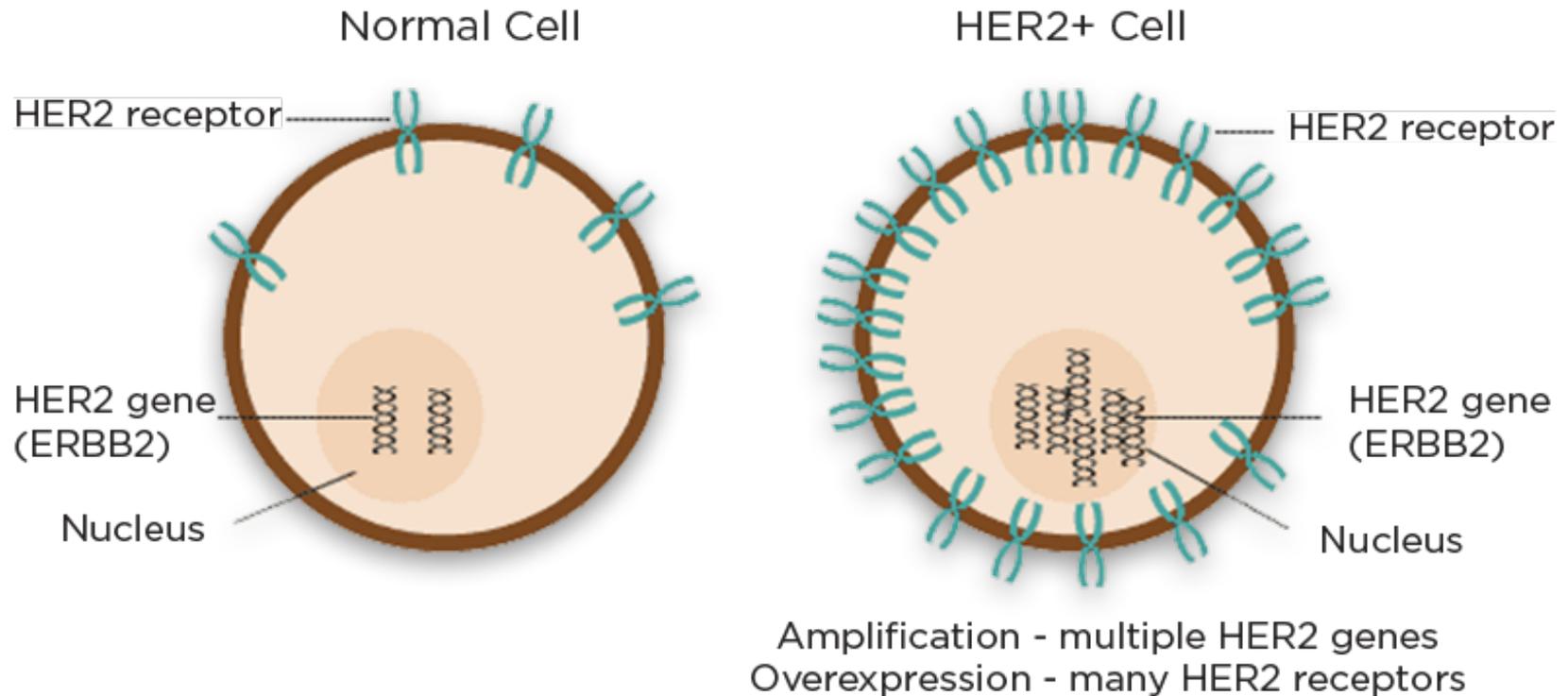
b. Mécanisme d'action d'un anticorps monoclonal nu, le nivolumab, sur le frein immunitaire PD1/PD-L1

6 Les mécanismes d'action des anticorps monoclonaux en thérapeutique

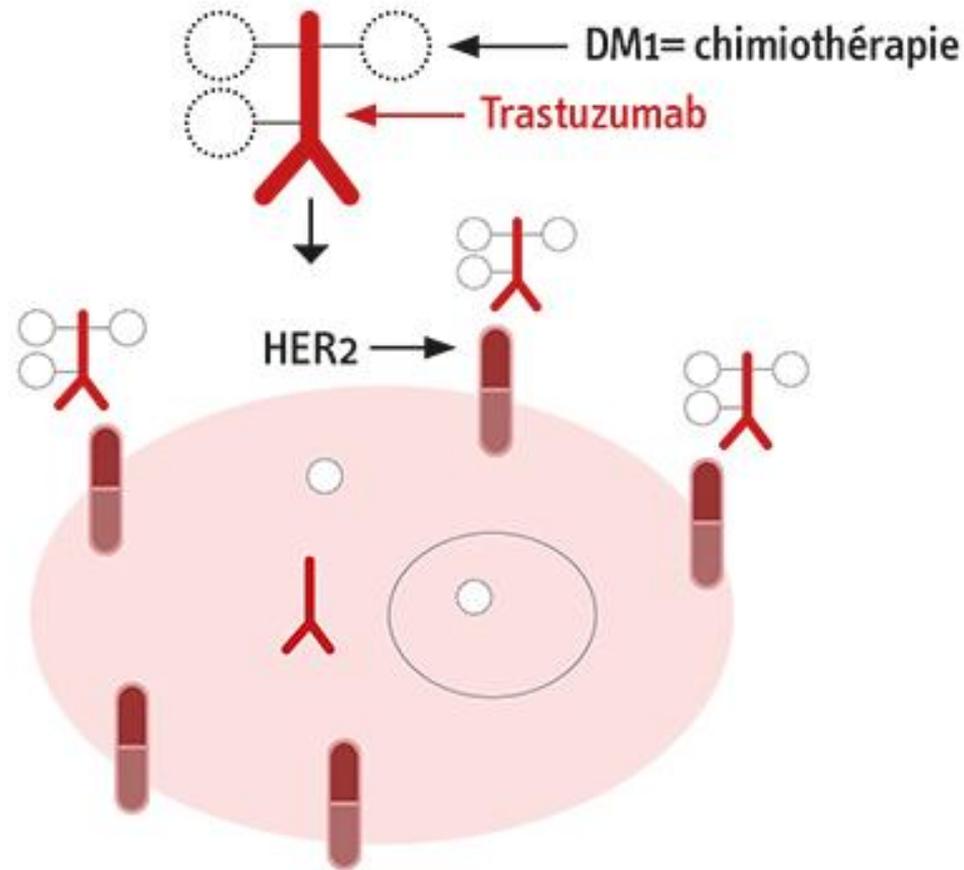


Certaines cellules cancéreuses produisent la protéine PD-L1 qui inhibe les lymphocytes T cytotoxiques (*on parle de « leurre chimique »: la cellule « se fait passer » pour saine en inhibant la réaction immunitaire*). **L'anticorps monoclonal anti-PD-L1 inhibe cette protéine** cancéreuse en se fixant dessus, les lymphocytes T qui se lient à la cellule tumorale restent actifs et **peuvent donc la détruire**. On observe ainsi une meilleure survie des patients à un mélanome lorsque l'immunothérapie est utilisée par rapport à une chimiothérapie classique, ce qui confirme l'efficacité du traitement.

Exemple 2: HER2 est une molécule membranaire impliquée dans la prolifération cellulaire. Elle est surexprimée par les cellules tumorales dans 1/5 cancers du sein, ce qui leur permet de se multiplier rapidement, provoquant une tumeur.



L'anticorps monoclonal se fixe sur le récepteur HER2, ce qui limite la prolifération des cellules cancéreuses

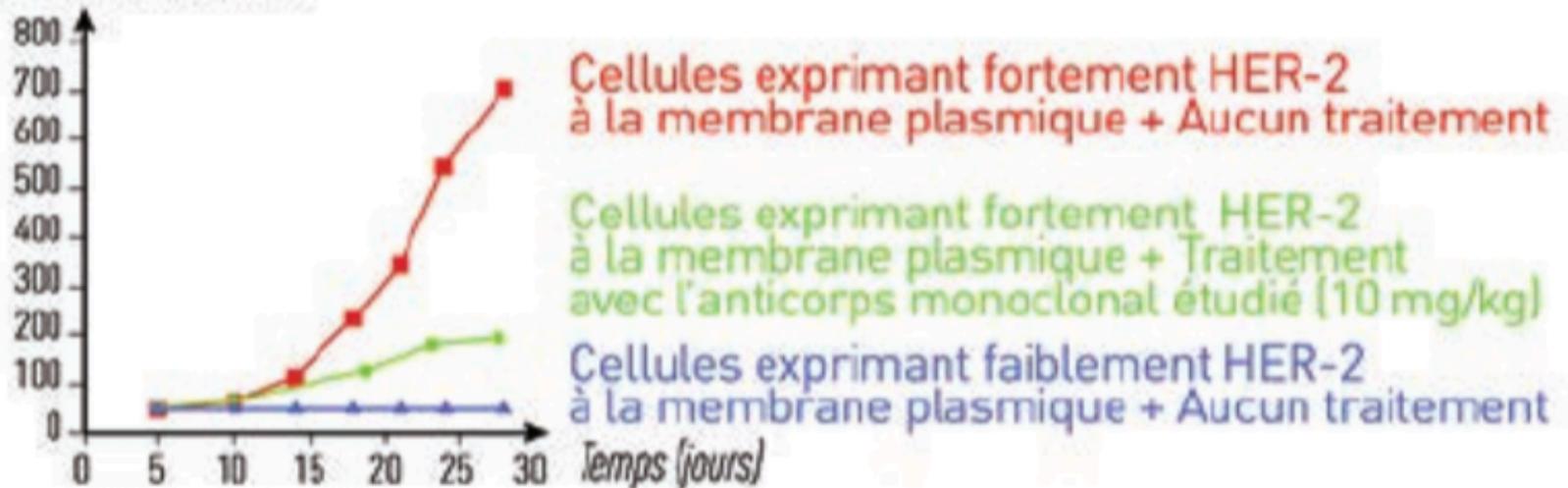


<https://fr.medipedia.be/cancer-du-sein-her2-positif/traitements/le-trastuzumab-emtansine-nouveau-traitement-cible-anti-her2>

Les cellules qui surexpriment HER2 se multiplient en absence de traitement (*courbe rouge*), alors que leur prolifération est limitée avec l'Ac monoclonal (*courbe verte*) et que les cellules exprimant « normalement » HER-2 ne prolifèrent pas (*courbe bleue*). L'Ac monoclonal permet donc de limiter la prolifération cellulaire menant à la tumeur.

③ RÉSULTATS

Volume de la tumeur (mm³)

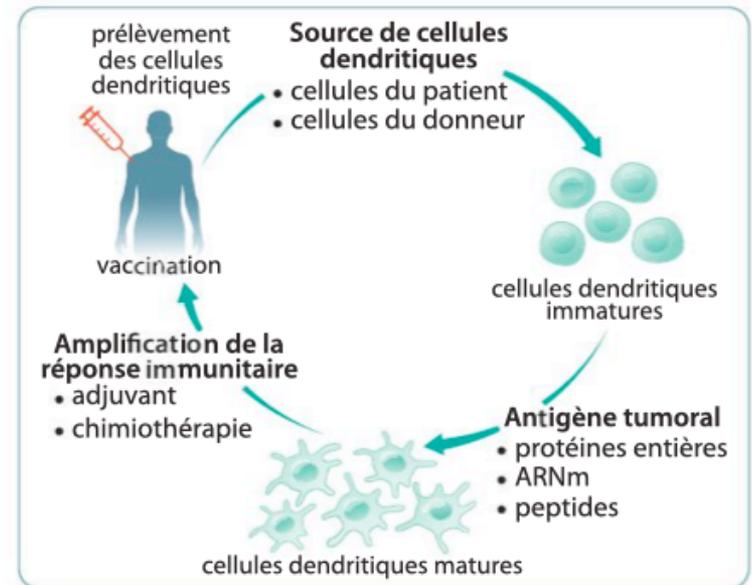


Bilan Ac

L'Ac monoclonal a donc pour rôle d'inactiver certaines molécules tumorales qui jouent un rôle dans la prolifération cellulaire, l'inactivation des LT,...

3) Vaccins thérapeutiques

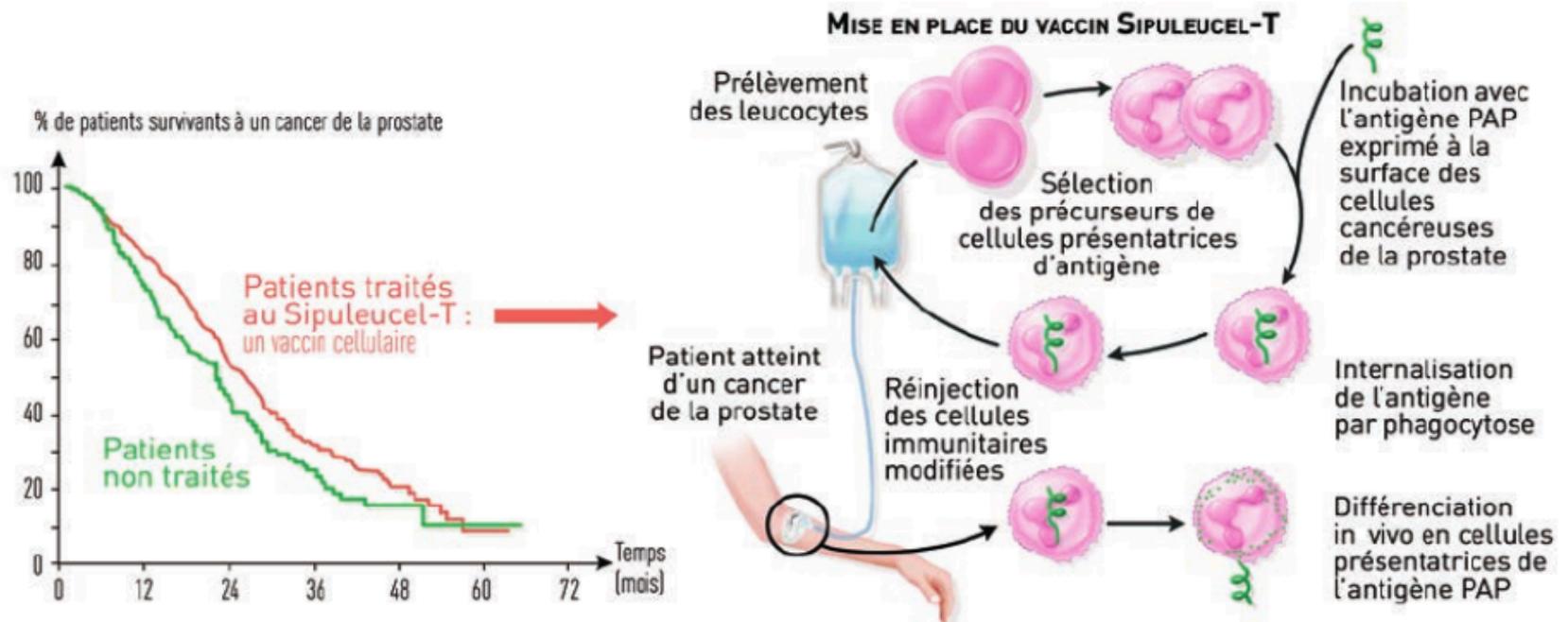
Les **vaccins** thérapeutiques visent à « aider » une personne malade (dans le cas des cancers par exemple) en stimulant son système immunitaire. Certains vaccins sont synthétisés à partir de cellules dendritiques. Ces dernières sont directement prélevées chez le patient et mises en contact *in vitro* avec les antigènes tumoraux. Les cellules dendritiques exposent alors des fragments antigéniques à leur surface : elles sont des cellules présentatrices d'antigènes. L'ensemble constitue le principe actif du vaccin. Une autre technique pour rendre spécifique d'une tumeur les cellules dendritiques consiste à y introduire des ARNm codant des antigènes tumoraux connus. Il s'agit, dans tous les cas, de traitements individualisés complexes et coûteux à mettre en œuvre. Des résultats encourageants ont été obtenus dans le cas de certains cancers métastasés.



Principe de la vaccination thérapeutique par cellules dendritiques

Source : *Hum. Vaccin Immunother.*, 12 (2016)

Doc. 4 Essai de vaccin thérapeutique contre un cancer



▲ Effet et mise en place du vaccin thérapeutique Sipuleucel-T contre le cancer de la prostate.

Doc 10 : le **systeme immunitaire est stimulé**, par exemple grâce à l'injection de cellules dendritiques présentatrices d'antigènes de cellules cancéreuses, c'est-à-dire mises en contact avec des cellules cancéreuses. Ainsi, les cellules dendritiques viennent activer les lymphocytes T ayant les récepteurs complémentaires de l'antigène cancéreux, ce qui déclenche la réaction immunitaire adaptative. Note : le résultat présenté doc 4 p.377 montre que cette recherche n'est pas encore aboutie.

Bilan vaccin th

- Le vaccin vise à « éduquer » le système immunitaire du patient pour aider les lymphocytes à reconnaître les molécules tumorales. C'est donc un traitement spécialisé qui cible directement les molécule de la tumeur traitée.
- *Remarque: les vaccins à ARN contre le coronavirus ont été développé à partir de ces vaccins thérapeutiques par l'injection d'ARN dans les cellules, ce qui a soulevé de vives polémiques car aucun test à grande échelle et dans le cadre d'une vaccination préventive n'avait été réalisée à ce jour.*

- L'immunothérapie propose donc une lutte ciblée et adaptée aux différents types de cancer. Le coût en limite l'accessibilité, et elle n'est pas efficace sur tous les cancers et nécessite encore des recherches pour être pleinement effective.

- https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/cancers-un-nouveau-marqueur-identifie-dans-l-immunotherapie_140526
- [https://www.cell.com/trends/cancer/fulltext/S2405-8033\(16\)30143-1](https://www.cell.com/trends/cancer/fulltext/S2405-8033(16)30143-1)