

# V- La mémoire immunitaire et les vaccins

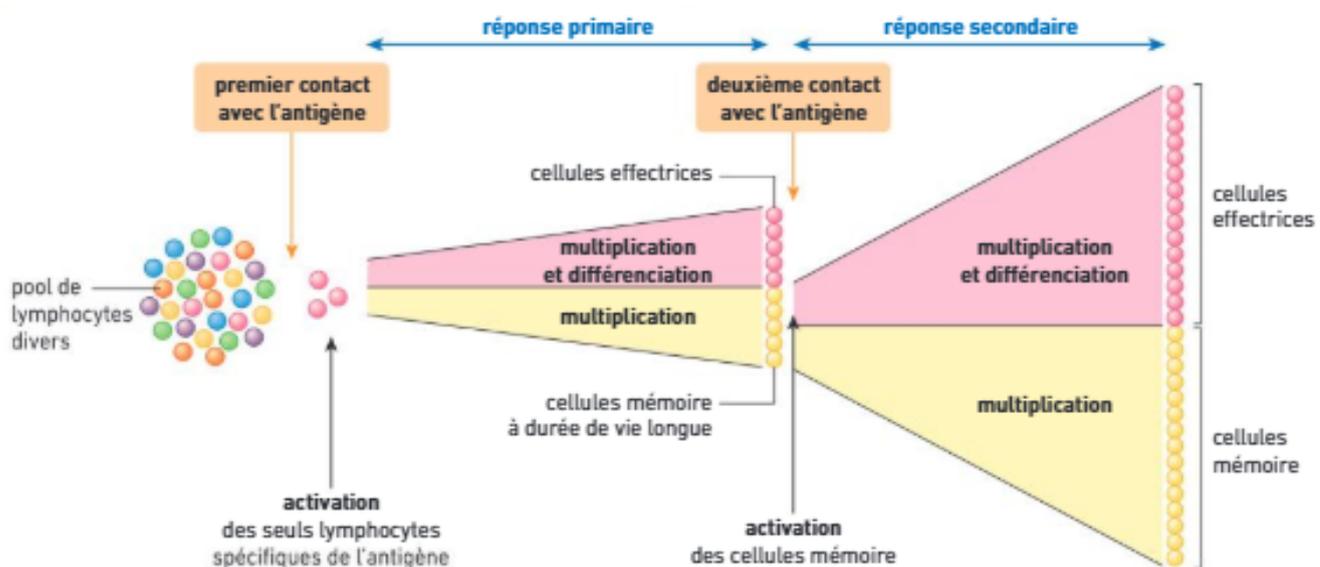
Voir TP ELISA+ Act 2du TP

- Le principe de la **vaccination** est de recréer une réaction naturelle du corps c'est-à-dire **d'induire une réponse immunitaire acquise** face à un organisme pathogène mais en ayant supprimé sa dangerosité

- Document 1 : Les cellules mémoires de l'immunité**

Les lymphocytes mémoire présentent des différences avec les lymphocytes naïfs concernant aussi bien leurs fonctions que les molécules qu'ils fabriquent. Les cellules mémoire, plus nombreuses, sont dotées de propriétés absentes chez les lymphocytes naïfs qui sont des cellules peu actives, « dormantes ».

Lymphocytes naïfs	Lymphocytes B mémoire	Lymphocytes T mémoire
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules dormantes ne sécrétant pas de molécules effectrices.</li> <li>Prolifèrent 4 à 7 jours après un contact avec l'antigène qui leur est spécifique.</li> <li>Durée de vie courte (en jours ou en semaines).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules au repos, mais réactives.</li> <li>Prolifération rapide (1 à 3 jours) en cas de contact avec l'antigène dont ils sont spécifiques.</li> <li>Durée de vie longue et auto-régénération (jusqu'à la mort de la personne).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Capacité (pour certains) à sécréter perforines* et granzymes*.</li> <li>Forte capacité de prolifération.</li> <li>Durée de vie longue et auto-régénération (en dizaines d'années).</li> </ul>



L'activation des clones des lymphocytes B (LB) et/ou des lymphocytes T (LT) par un antigène donné se traduit par une prolifération, puis par une différenciation clonale qui conduit à la formation d'un très grand nombre de cellules effectrices : plasmocytes, lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes T auxiliaires. Plus de 90 % de ces cellules meurent après quelques jours ou quelques semaines. En effet, après avoir détruit les antigènes contre lesquels elles étaient dirigées, ces cellules sont devenues inutiles.

La prolifération clonale engendre également des cellules appelées **cellules mémoire\***, qui peuvent persister très longtemps dans l'organisme (jusqu'à des dizaines d'années) comme en atteste le fait que certaines maladies infectieuses ne se déclarent qu'une seule fois au cours de la vie.

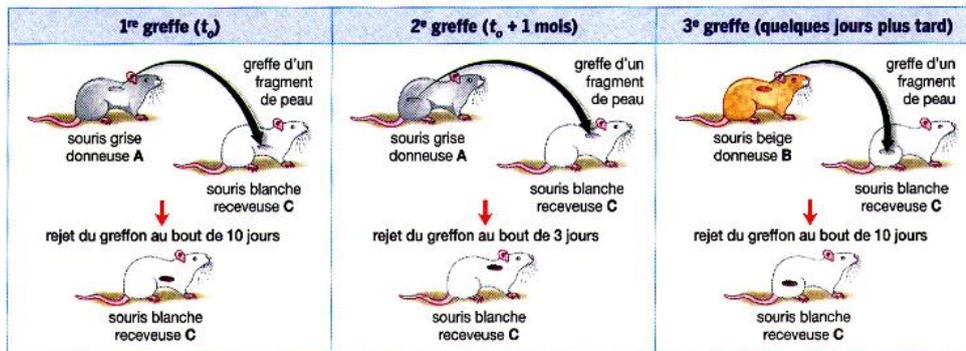
Certains plasmocytes, lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes T auxiliaires peuvent acquérir le statut de cellules mémoire à longue durée de vie et persister dans la moelle osseuse et la rate.

document nous indique que les cellules mémoires se caractérisent essentiellement par une durée de vie plus longue que les cellules naïves. Cela permet d'expliquer le phénomène de mémoire immunitaire. Par ailleurs, la capacité de ces cellules à proliférer rapidement explique que les réponses 2a soient plus efficaces.

# • L'injection du vaccin provoque la fabrication de lymphocytes mémoire B et T4/T8.

Le rejet d'un greffon est dû à l'action de cellules immunitaires qui reconnaissent les cellules de ce greffon comme différentes de celles de l'organisme receveur.

Les expériences de greffe ci-dessous ont été réalisées avec une seule souris blanche (receveuse) et deux souris donneuses (A et B) au pelage différent.



## Expériences complémentaires :

Expériences		Résultats
Injection de <b>lymphocytes T</b> , prélevés sur la souris blanche C, à une souris blanche D, n'ayant jamais été en contact avec un fragment de peau de souris grise A.	Greffe de peau de souris grise A à la souris blanche D.	Rejet du greffon au bout de 3 jours
Injection de <b>sérum</b> , prélevé sur la souris blanche C, à une souris blanche D, n'ayant jamais été en contact avec un fragment de peau de souris grise A.	Greffe de peau de souris grise A à la souris blanche D.	Rejet du greffon au bout de 10 jours

On constate que le rejet de greffe est plus rapide lorsque l'individu a déjà été en contact avec un greffon de même origine (3 jours au lieu de 10 jours). La réponse immunitaire est donc plus rapide.

On en déduit que l'organisme greffé mémorise les contacts antérieurs avec un même AG. Ce rejet rapide (3 jours) peut être induit par les seuls lymphocytes T, mais pas par le sérum.

# Ainsi, de nombreux vaccins ont été élaborés et présentent une diversité :

La vaccination consiste à injecter (à une ou plusieurs reprises) chez un individu sain, une préparation vaccinale afin de déclencher une réaction immunitaire qui le protégera spécifiquement et durablement contre une maladie infectieuse. Le **principe actif** du vaccin doit bien entendu avoir perdu son effet pathogène, tout en ayant conservé son pouvoir antigénique.

Les vaccins vivants atténués possèdent tous les antigènes de l'agent pathogène. Ils sont très efficaces mais le risque qu'ils deviennent infectieux n'est jamais totalement exclu. Pour rendre les vaccins plus sûrs, on utilise des microorganismes tués ou des fragments moléculaires de ceux-ci, ce qui les rend cependant moins efficaces. C'est pourquoi on ajoute des **adjuvants\*** à la préparation vaccinale. Les plus utilisés sont les sels d'aluminium, le squalène\* et des extraits bactériens. Ces molécules sont reconnues par les récepteurs des cellules de l'immunité innée, comme les cellules dendritiques, et phagocytées par celles-ci. Ce phénomène déclenche une réaction inflammatoire à l'origine d'une activation précoce et de plus grande ampleur de la réponse immunitaire adaptative.

Contenu du vaccin	Maladies concernées
Microbes (virus ou bactéries) vivants et atténués	Oreillons, rougeole, rubéole, varicelle, zona, tuberculose (Vaccin BCG), fièvre jaune
Microbes (virus ou bactéries) morts et inactivés	Poliomyélite, choléra, rage
Anatoxine (toxine neutralisée)	Tétanos, diphtérie
Molécules microbiennes (antigènes) ou fragments de microbes	Hépatite B, coqueluche, grippe, infections à HIB (Haemophilus influenza B), à HPV (Papillomavirus), à méningocoques, à pneumocoques C

Immuno-généricité

Sécurité

\***Principe actif** : Molécule qui, dans un vaccin ou un médicament, permet de produire d'agir sur la santé de la personne.

\***Adjuvant** : Molécule qui, une fois mélangée et injectée avec un antigène modifié dans un vaccin, stimule la réaction immunitaire innée engendrée et/ou facilite la capture de l'antigène par les cellules dendritiques.

La vaccination est un moyen d'obtenir des anticorps et une immunité SANS présenter les signes de l'infection. Il existe différents types de vaccins pour y parvenir :

- **Vaccins vivants atténués** - la personne reçoit une forme affaiblie du pathogène. Cela correspond à une infection, mais elle est très légère ou passe inaperçue, et le corps peut élaborer une réponse immunitaire. Exemple : ROR (rougeole, oreillons, rubéole), BCG (tuberculose). Ce type de vaccin peut être contre-indiqué chez certaines personnes dont le système immunitaire est déficient, du fait d'une pathologie ou d'un traitement.

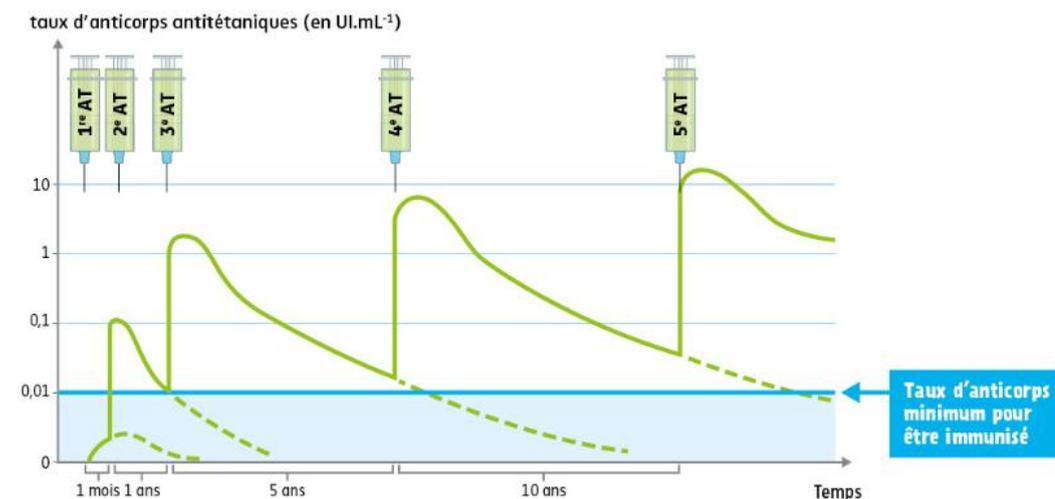
- **Vaccins tués/inactivés** – la personne reçoit un pathogène qui a été tué, mais qui contient encore des antigènes. Ex : polio, coqueluche, hépatite A.

Depuis le covid , on a mis en place le **Vaccin à ARNm** - la personne reçoit l'ARN messenger, qui correspond au code qui permet de fabriquer une protéine du microbe ciblé. L'ARNm est adressé directement aux ribosomes, qui sont les « usines » qui lisent le code de l'ARNm et le transforment en protéine. Ces ribosomes se situent dans le cytoplasme de la cellule, l'ARN messenger ne passe donc pas dans le noyau des cellules et ne peut en aucun cas interagir avec notre génome ni conduire à son altération/modification.

Complément de réponse :

L'avantage de cette approche, c'est que les vaccins à ARNm sont bien plus simples et plus rapides à produire que les composants des vaccins "classiques".

Son défaut : la fragilité de ces petites molécules d'ARN impose de conserver les préparations vaccinales à une température extrêmement basse.



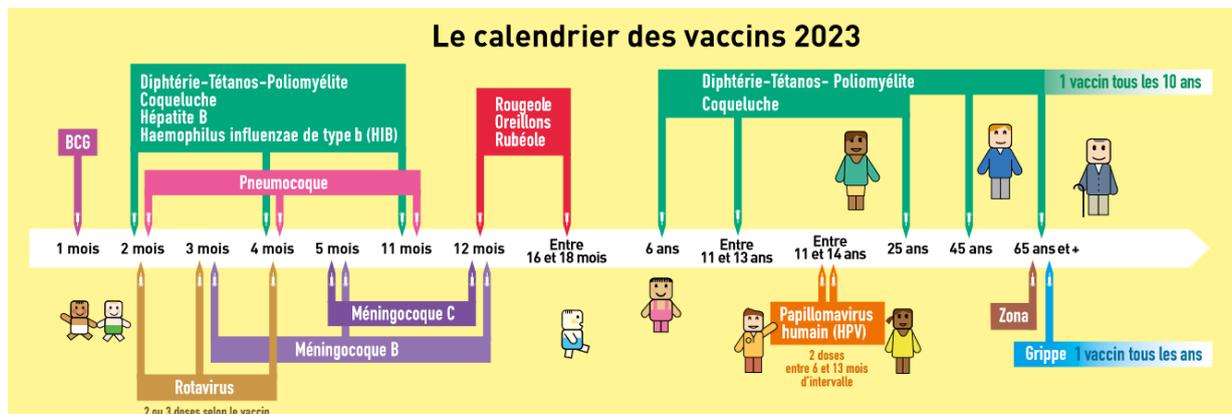
**f** Graphique de la réponse immunitaire d'un sujet aux injections d'anatoxine (toxine atténuée) tétanique (AT) : l'exemple du protocole de vaccination anti-tétanique.

Lors d'une injection d'anatoxine, le taux d'AC anti-anatoxine augmente. A partir de la 2<sup>e</sup> injection, l'augmentation devient immédiate et quantitativement plus importante. L'organisme réagit donc plus intensément lorsqu'il a déjà été en contact avec l'anatoxine. On en déduit que l'organisme mémorise les contacts antérieurs avec un même AG. Comme l'injection répétée d'une même anatoxine se traduit par une synthèse plus rapide et plus importante d'AC, eux-mêmes produits par les plasmocytes, issus de la différenciation des lymphocytes B, on peut supposer que l'organisme produit des cellules mémoires qui peuvent être des LB et/ou des plasmocytes.

Les lymphocytes mémoires sont plus nombreux que les lymphocytes naïfs et vont lors d'une deuxième rencontre avec l'antigène déclencher une réponse quasi immédiate et plus intense et donc plus efficace.

Cependant, il est nécessaire de pratiquer des rappels pour réactiver la mémoire immunitaire.

- La vaccination est une **mesure préventive**. Elle limite une infection.
- Elle ne protège pas seulement l'individu, mais aussi la population toute entière : plus le nombre d'individus vaccinés augmente, et moins la maladie peut se reprendre.
- La vaccination est un **choix personnel** qui protège l'individu et protège aussi, indirectement, les autres, notamment les nouveau-nés, les femmes enceintes et les personnes âgées ou atteintes de maladies chroniques. Les personnes vaccinées contre une maladie ne contaminent pas d'autres personnes ne pouvant être vaccinées pour des raisons médicales.
- En France certains vaccins sont obligatoires et c'est ainsi que l'on a pu faire disparaître certaines maladies comme la variole (pustules entraînant des lésions graves de la peau ou dans certains cas la mort) ou en faire diminuer d'autres comme la rougeole.



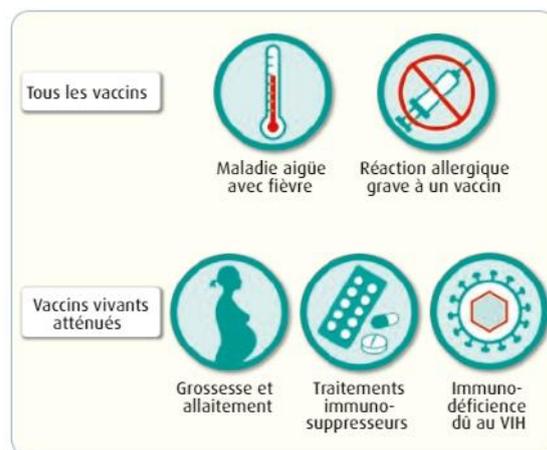
A l'inverse, toute diminution de la couverture vaccinale (proportion d'individus vaccinés dans une population) peut entraîner la résurgence de certaines maladies devenues rares. Ex: la tuberculose.

## Document 1 : Quelques contre-indications à la vaccination

Les contre-indications à la vaccination, provisoires ou définitives, sont très rares. Elles peuvent différer selon le vaccin et sont mentionnées sur la notice.

## Document 2 : Couverture vaccinale chez l'enfant de 2 ans et objectifs de santé de quelques vaccins en France

Vaccins	Couverture vaccinale en 2016	Objectifs de santé publique
ROR (Rougeole – Rubéole – Oreillons)	80,1 %	95 %
DTP (Diphtérie – Tétanos – Poliomyélite)	96,1 %	95 %
HPV	26,2 %	70 %
Grippe saisonnière	48,3 %	75 %
Hépatite B	90 %	80 %



### 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.

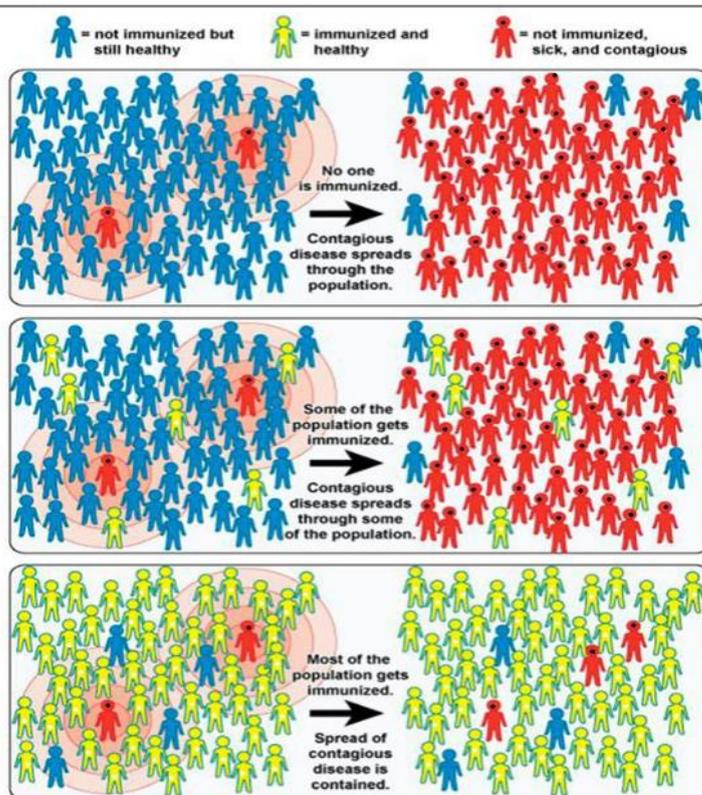
Cet effet est appelé immunité grégaire (« herd immunity »).

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.

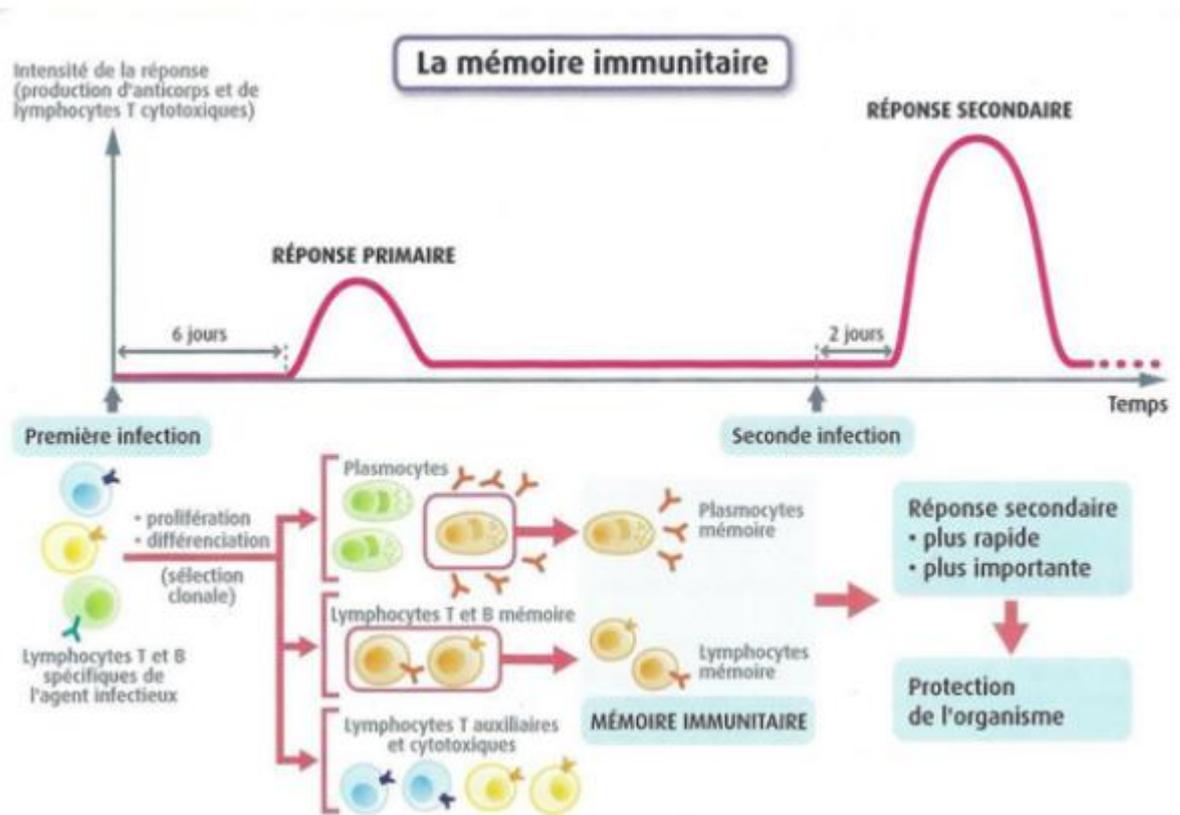
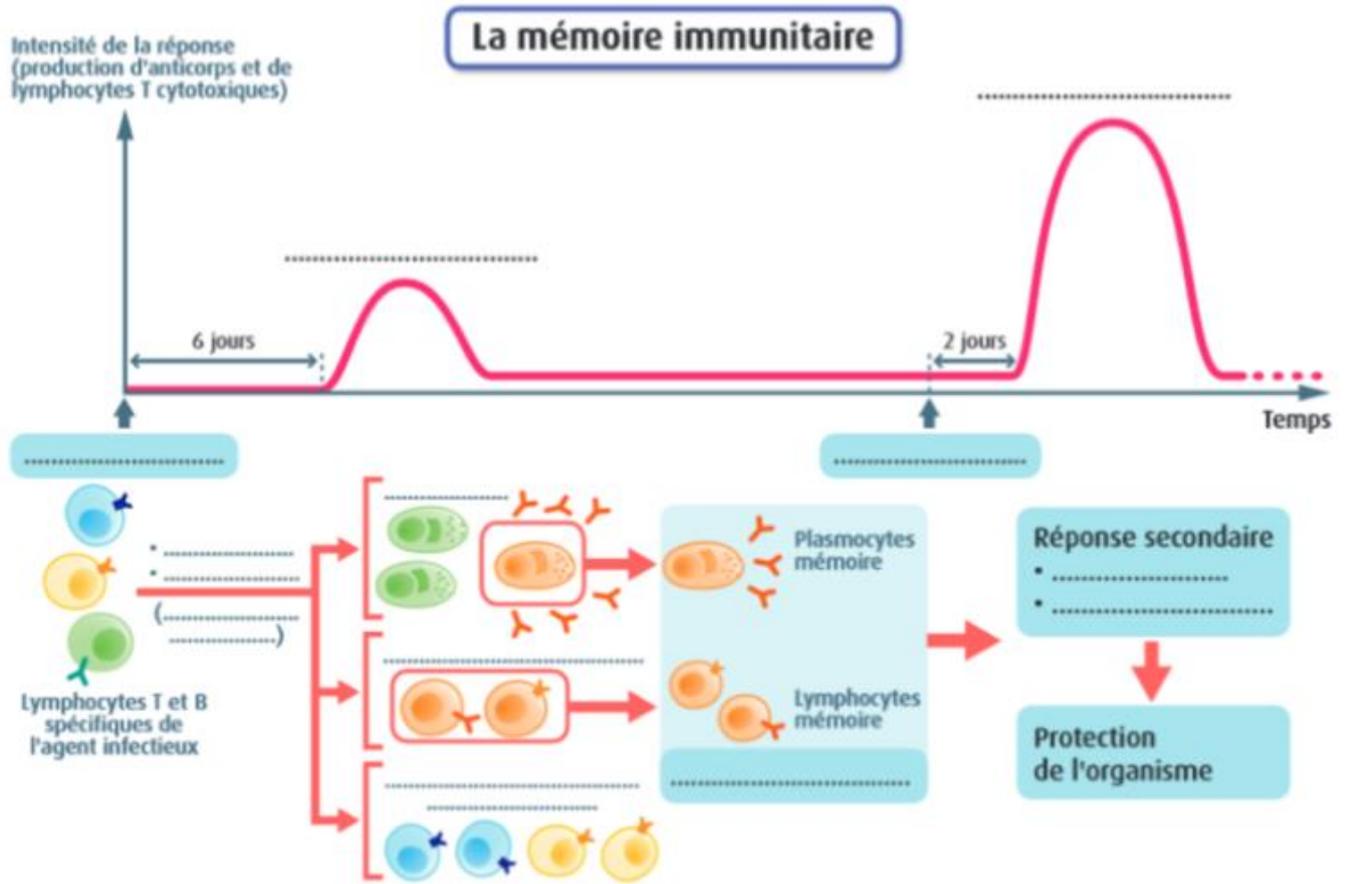
L'immunité grégaire joue un rôle important dans la lutte contre des maladies contagieuses telles que la grippe, la rougeole, les oreillons, et les infections à pneumocoques.



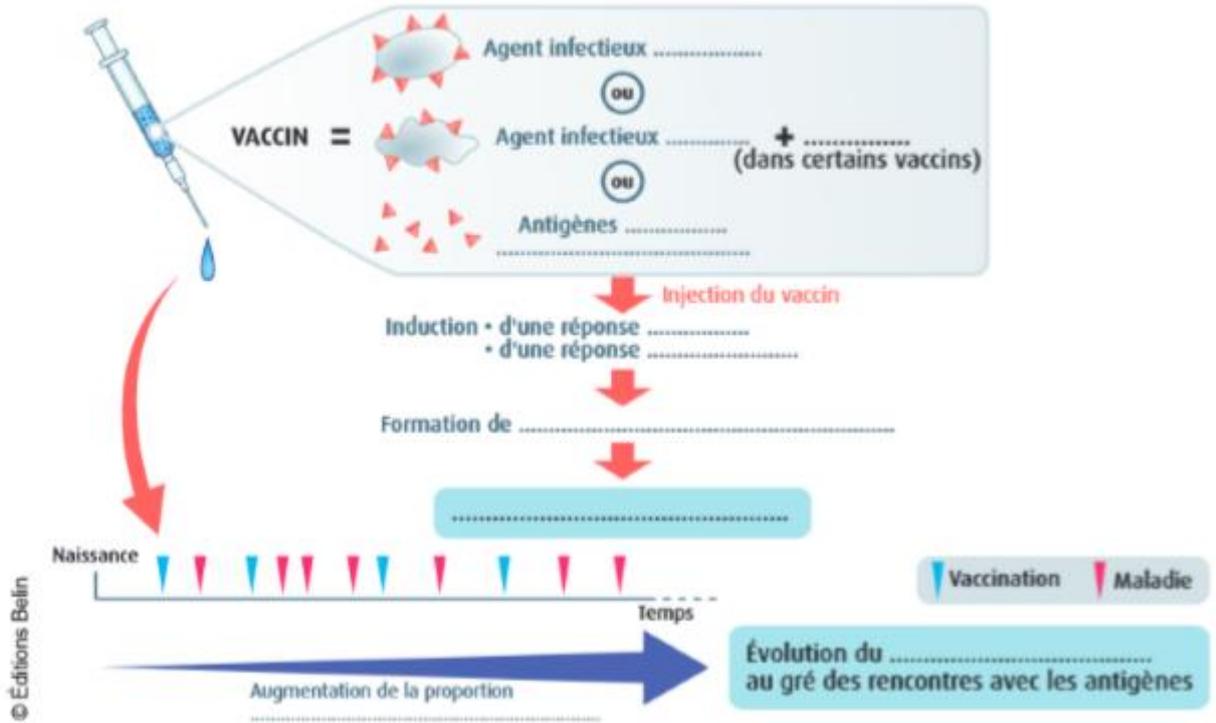
d'après National Institutes of Health (NIH)

D'après Vaccines.gov

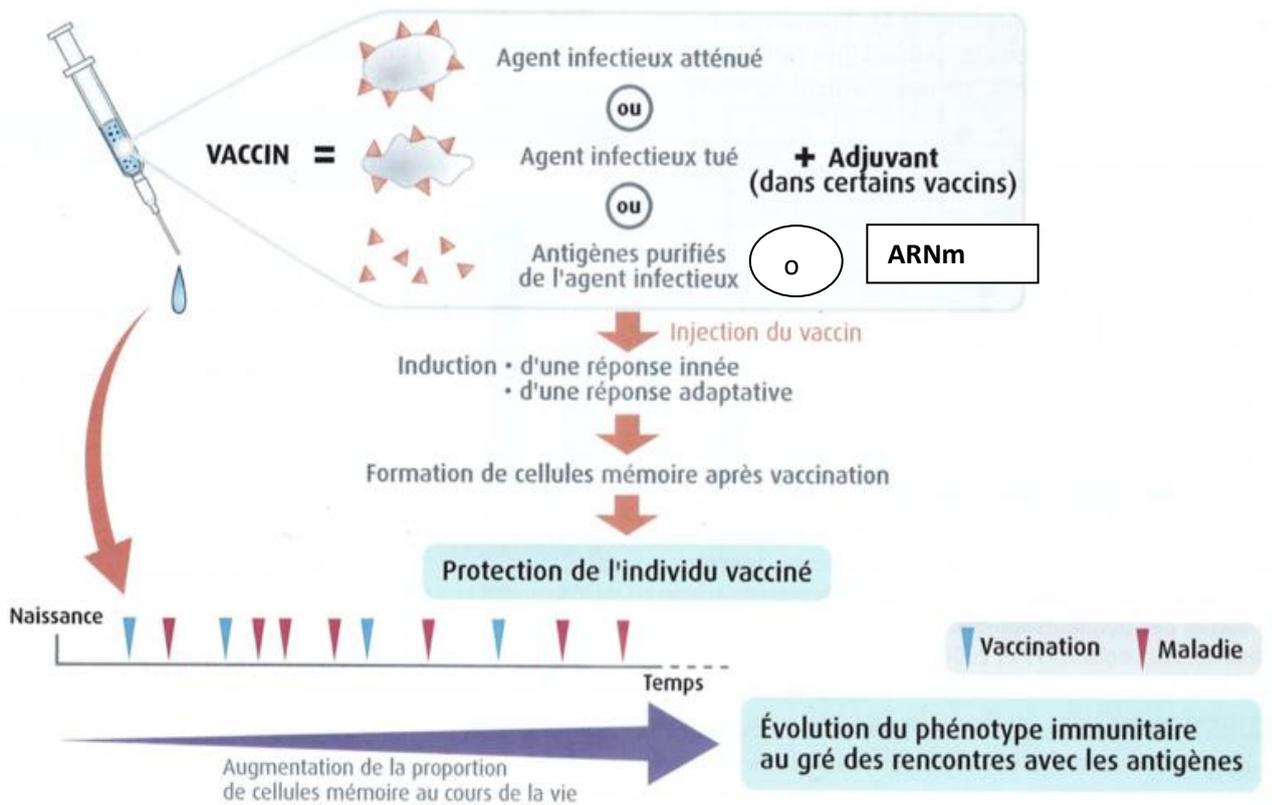
**BILAN : COMPLETE LE POLYCOPIE**



## Vaccination et évolution du phénotype immunitaire



## Vaccination et évolution du phénotype immunitaire



## Conclusion :

**Notre phénotype immunitaire est en constante évolution :**

**1. En réponse de notre environnement**

**2. En réaction au processus artificiel qu'est la vaccination.**

**La vaccination fait donc évoluer artificiellement le phénotype immunitaire de l'individu, c'est une méthode active et préventive ; la sérothérapie (injection de sérum contenant des AC est curative, elle guérit) .**

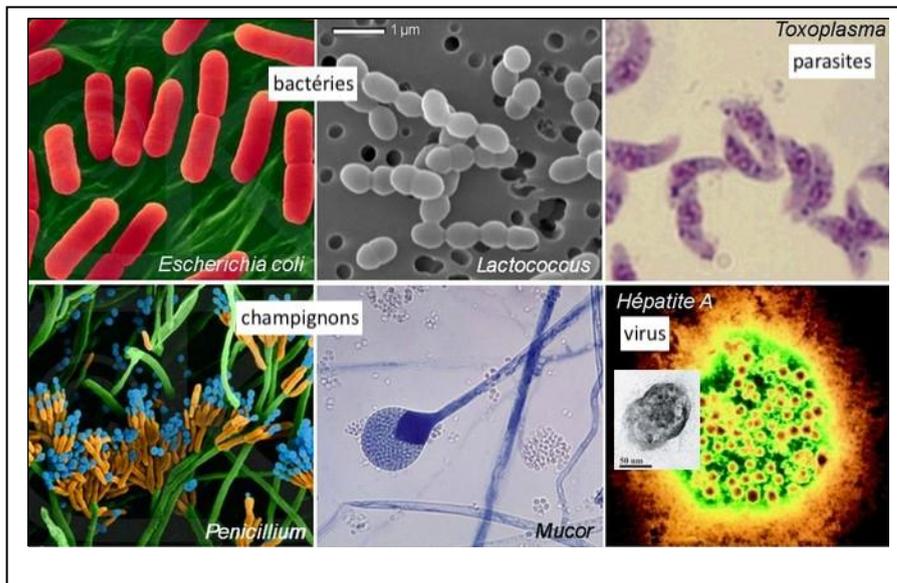
Pour lutter contre certaines maladies d'origine bactérienne, on utilise des antibiotiques.

## VI. La résistance aux antibiotiques

### a. La diversité des microbes/Rappel seconde :

Les micro-organismes sont des êtres vivants de **taille microscopique**.

Il en existe des milliers d'espèces différentes dans notre environnement. Si **certains ont un fort pouvoir pathogène** pour l'homme, la plupart d'entre eux sont indispensables à sa survie ainsi qu'au **bon fonctionnement de la planète** (équilibre atmosphérique, purification des eaux, fertilisation des sols...).



Un organisme est dit **pathogène strict** lorsqu'il **provoque une maladie** chez un hôte dont les défenses immunitaires sont normales.

Certains pathogènes sont dits **opportunistes** car ils ne vont se révéler néfastes qu'en cas de faiblesse immunitaire

#### b. Le pouvoir pathogène des bactéries.

Le pouvoir pathogène consiste à créer des troubles dans l'organisme qui l'abrite.

Chez les bactéries, on distingue deux grands modes d'action :

- Les bactéries **se multiplient et envahissent l'organisme** : c'est **une septicémie ou infection généralisée**, souvent mortelle ; cette multiplication peut se faire **à l'intérieur d'une cellule ou à l'extérieur d'une cellule**
- D'autres bactéries (bacilles tétaniques par exemple) restent localisées près du point d'entrée dans l'organisme et **fabriquent des toxines** (« *poison* ») responsables des symptômes de la maladie : **c'est une toxémie.**

#### c Lutter contre les bactéries : les antibiotiques.

**Les antibiotiques sont des molécules d'origine naturelle ou de synthèse à action spécifiquement antibactérienne et qui agissent à faible dose. Ils sont sans effet sur les virus ou les champignons.**

- Un médecin français, **Ernest Duchesne**, a publié en 1897 une thèse de médecine intitulée *Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes : antagonisme entre les moisissures et les microbes* où il étudie en particulier l'interaction entre *Escherichia coli* et *Penicillium glaucum*. Bien qu'il soit le précurseur de la thérapie au moyen des antibiotiques, et, en particulier, de la **pénicilline**, ses travaux s'effacent dans l'oubli.
- Le premier antibiotique, la pénicilline, a été découvert en 1928 par **Alexander Fleming** chez le champignon *Penicillium notatum*.

#### La découverte des antibiotiques

• La découverte de la pénicilline par Fleming en 1928 puis de la streptomycine par une équipe américaine ont très vite fait la preuve de l'efficacité des antibiotiques dans le traitement de nombreuses infections bactériennes. Des millions de vies peuvent désormais être

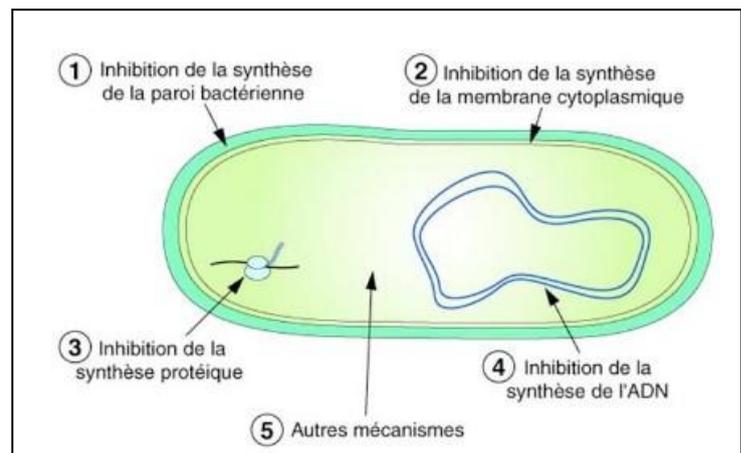


La pénicilline a été ensuite produite industriellement à partir de 1944 et a rapidement permis de vaincre de graves infections.

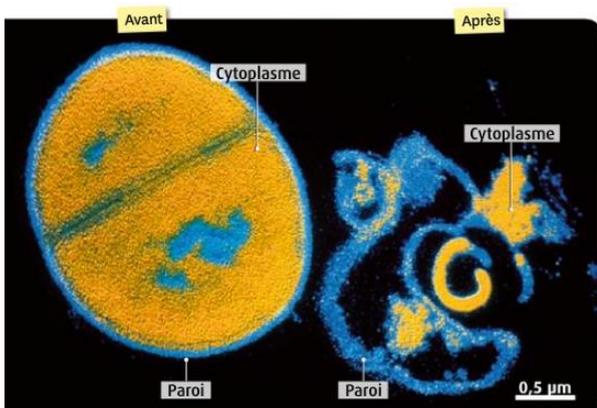
Les antibiotiques ont ainsi fait progresser l'espérance de vie de plus de 10 ans, soit plus qu'aucun autre médicament à tel point qu'ils ont rapidement été considérés comme des "médicaments miracles". L'efficacité des antibiotiques a conduit à développer leur usage non thérapeutique (en médecine vétérinaire, comme additifs dans l'alimentation animale ou dans le traitement des maladies bactériennes des plantes).

Chaque famille d'antibiotiques se fixe sur une cible spécifique et bloque une étape essentielle du développement de la bactérie :

- Synthèse de la **paroi** ① : (pénicillines, céphalosporine),
- Synthèse de la **membrane** ② : (polymyxines),
- Synthèse des **protéines** par les ribosomes ③ : (streptomycine, chloramphénicol, tétracyclines).
- Synthèse de l'**ADN** ④ : (quinolones),
- Autres mécanismes ⑤



← Avant et après un traitement à la pénicilline

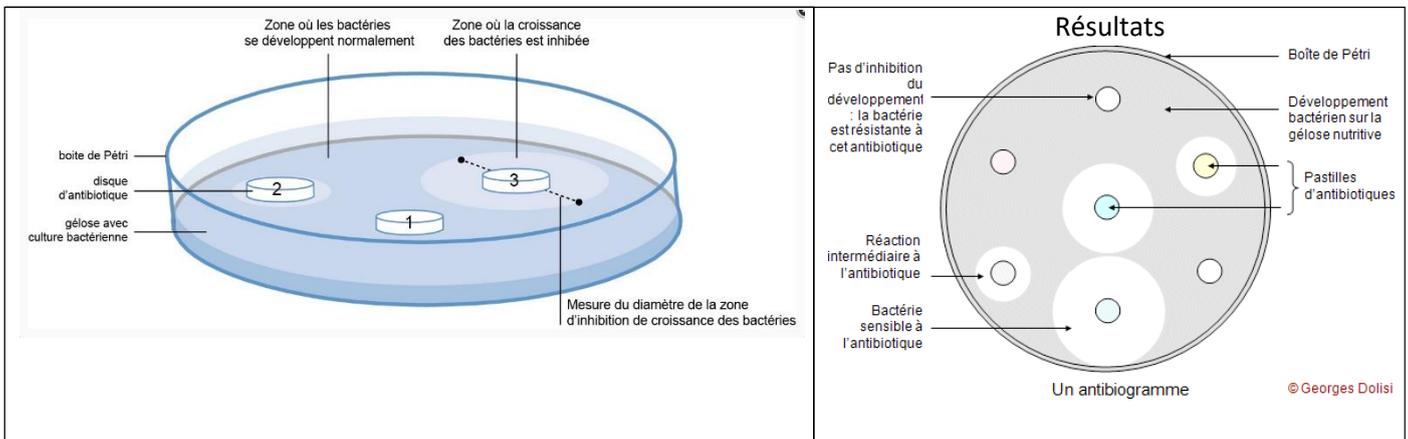


La pénicilline appartient à la famille des  $\beta$  lactamines qui inhibent la mise en place de la paroi bactérienne au cours de la division cellulaire.

La mauvaise mise en place de la paroi entraîne la destruction de la cellule (doc. 2c, d page 357)

Cependant les différents antibiotiques agissent de façon spécifique sur des bactéries données on peut le déterminer grâce à des antibiogrammes

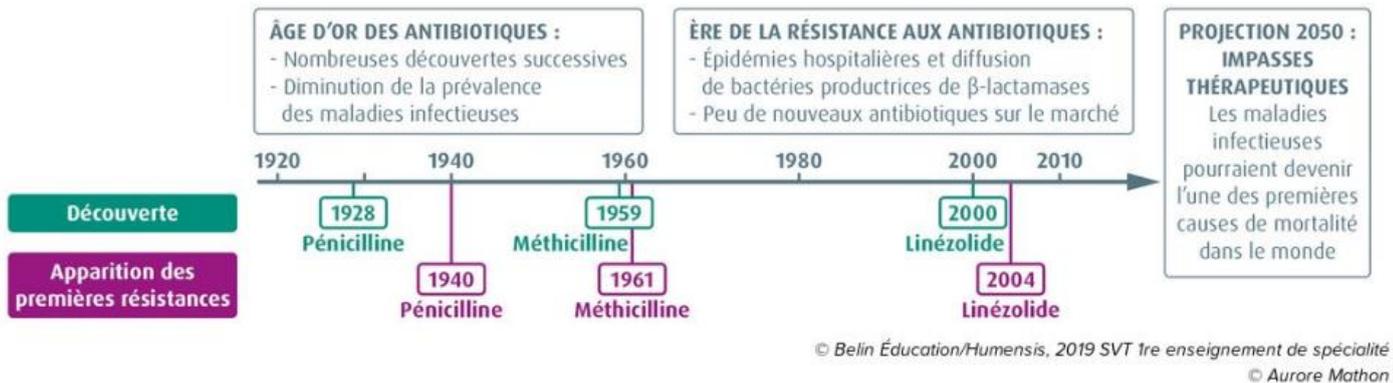
- **Antibiogramme, le principe** : On utilise une boîte de Pétri dans laquelle on coule de l'agrose nutritive. On fait ensuite un étalement bactérien. On dépose sur la gélose des pastilles contenant chacune un antibiotique à une concentration précise. L'antibiotique va diffuser dans toutes les directions. S'il est efficace il va empêcher, inhiber, le développement bactérien → auréole autour de la pastille (page 356)



Si, naturellement les antibiotiques agissent de façon ciblée sur certaines bactéries, dès l'utilisation de ceux-ci dans les années 50, on observe des phénomènes de résistance : certaines bactéries perdent leur sensibilité à un antibiotique qui n'a plus aucun effet sur elles !

## D La résistance aux antibiotiques

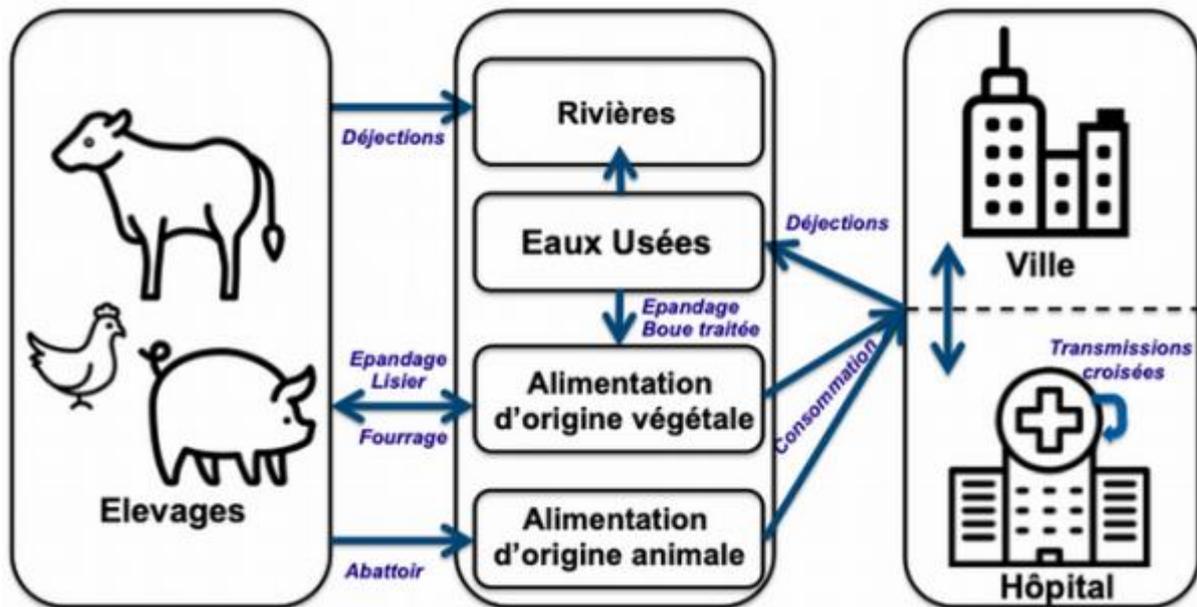
**Intro TP antibiotiques :** En février 2017, l'OMS a publié une liste de bactéries résistantes représentant une menace à l'échelle mondiale.



### A. Un constat : évolution de l'antibiorésistance mondiale.

La principale cause de l'accélération de l'antibiorésistance est la surconsommation des antibiotiques, principalement en médecine de ville où la consommation a augmenté entre 2007 et 2017. En santé humaine, la consommation d'antibiotiques est essentiellement faite en ville (93 % contre 7 % à l'hôpital). Dans les élevages, l'utilisation abusive d'antibiotiques dans la nourriture animale dans le seul intérêt d'assurer leur croissance plus rapide et non plus pour les préserver de certaines maladies a entraîné une contamination massive d'antibiotiques. Les antibiotiques ingérés par la faune sont éliminés dans l'environnement où certains antibiotiques y sont stables et persistent. ([source](#))

a.



Les

bactéries se propagent via l'alimentation et les déjections. L'environnement a un rôle de réservoir et de propagation. Le secteur hospitalier est un secteur propice aux transmissions croisées (d'individu à individu).

De fait, des multirésistances aux antibiotiques se développent et peuvent échapper aux traitements antibiotiques actuels...

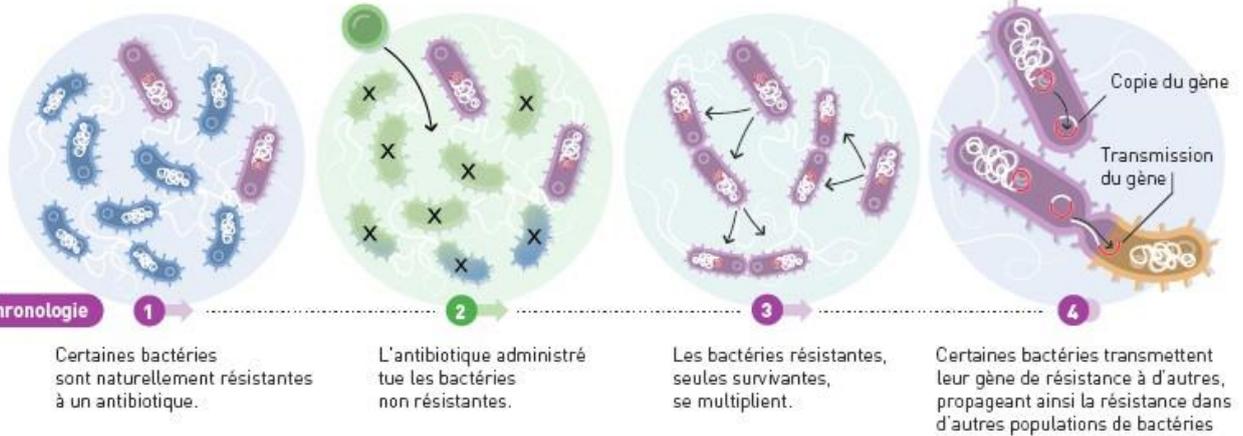
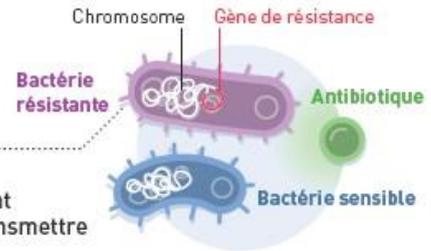
Des mutations spontanées ou induites se produisent aléatoirement une variation génétique dans les populations de bactéries. Parmi ces mutations, certaines confèrent des résistances aux antibiotiques. De plus, les bactéries sont capables de s'échanger facilement des plasmides, fragments d'ADN circulaire (voir article PLS sur les transferts horizontaux) : un plasmide conférant un avantage sélectif, comme un gène de résistance à un antibiotique, sera donc rapidement diffusé dans une population bactérienne.

### Une sélection naturelle de mutations de résistance

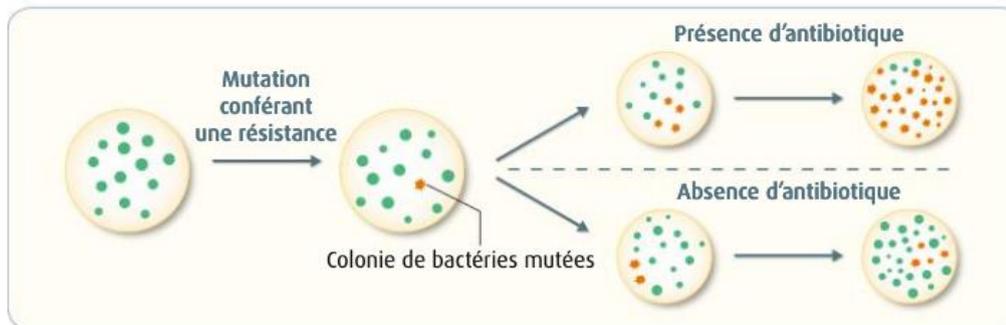
Nous savons que les bactéries peuvent muter de façon spontanée mais l'acquisition de la résistance par mutation est un phénomène rare, de l'ordre d'une bactérie sur un milliard par contre elles ont la capacité à s'échanger des gènes. Ces échanges sont particulièrement problématiques dans le cas de la résistance aux antibiotiques. En effet si les gènes de résistance peuvent s'échanger à très haute fréquence, jusqu'à une bactérie sur 100.

# RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UN PHÉNOMÈNE QUI SE TRANSMET

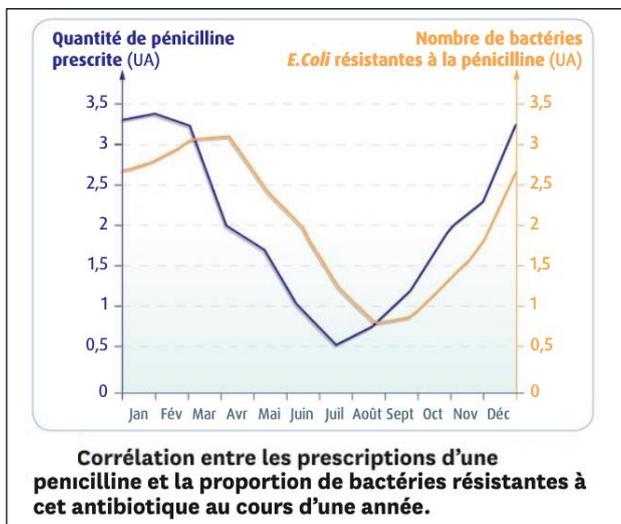
L'antibiorésistance est un phénomène naturel : certaines bactéries sont naturellement insensibles à un antibiotique. Le problème s'aggrave lorsqu'une souche de bactéries est mise en présence de cet antibiotique : les bactéries sensibles sont éradiquées et seules subsistent les résistantes. Les survivantes vont alors se multiplier, et potentiellement transmettre leurs gènes de résistance à d'autres bactéries, amplifiant alors le phénomène.

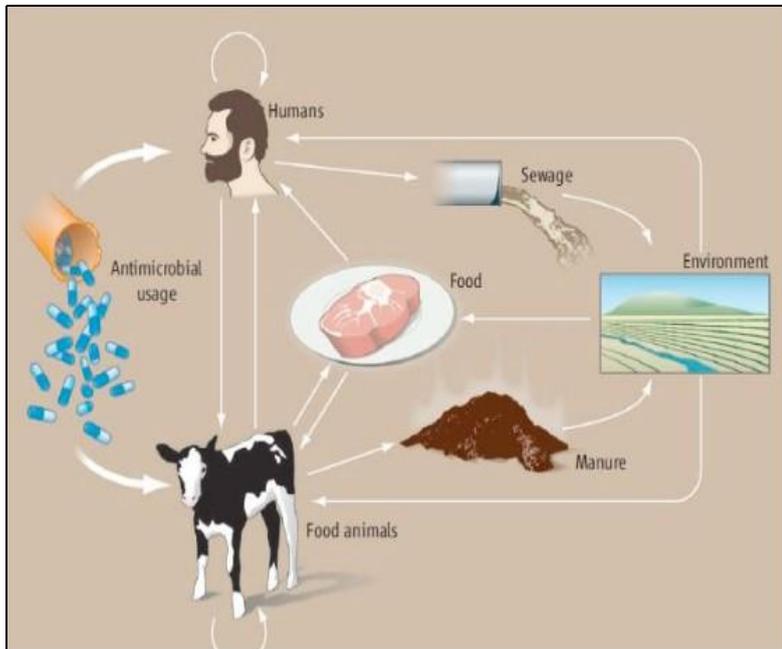


Donc la présence d'antibiotique dans l'environnement **sélectionne les bactéries résistantes qui vont se multiplier et transmettre leurs gènes de résistance par les mécanismes de transfert génétique.** (doc.)



**On peut corrélér l'augmentation des antibiotiques dans l'environnement et la résistance**





**Les voies de la résistance aux antimicrobiens.** La résistance aux antimicrobiens peut se propager de multiples façons, directement ou indirectement entre les humains et les animaux destinés à l'alimentation (flèches). La force relative de ces voies sera différente grandement non seulement pour différentes bactéries et différents types de résistance, mais aussi dans différents endroits et environnements.

L'apparition de bactéries résistantes ou multirésistantes constitue un important problème de santé publique car le nombre de familles d'antibiotiques disponibles est limité. (Et leur effet est spécifique des variétés bactériennes)

e) Un problème de santé majeur

L'antibiorésistance est identifiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme l'une des menaces les plus sérieuses pour la santé publique.

Deux principales stratégies doivent être associées pour lutter contre l'antibiorésistance :

- **Prévenir les infections et limiter la transmission des bactéries et des gènes de résistance**

- Utiliser **les antibiotiques à bon escient** (ceux qu'il faut, quand il faut).

## Mortalité attendue en 2050 par antibiorésistance: 10 millions par an et première cause de mortalité humaine

Deaths attributable to antimicrobial resistance every year by 2050



Source: Review on Antimicrobial Resistance 2014

## 13 mesures pour maîtriser l'antibiorésistance

### Sensibilisation et communication auprès du grand public et des professionnels de santé

**Mesure 1** • Lancer le premier programme national intersectoriel de sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance

**Mesure 2** • Améliorer l'accès à l'information et l'engagement citoyen en faveur de la maîtrise de l'antibiorésistance

### Formation des professionnels de santé et bon usage des antibiotiques

**Mesure 3** • Apporter une aide à la juste prescription des médicaments par les professionnels de santé humaine et animale

**Mesure 4** • Inciter les professionnels de santé à la juste prescription en renforçant son encadrement

**Mesure 5** • Encourager un bon usage des antibiotiques

**Mesure 6** • Améliorer l'adoption par les professionnels et le public des mesures de prévention efficaces en santé humaine et animale

### Recherche et innovation en matière de maîtrise de l'antibiorésistance

**Mesure 7** • Structurer et coordonner les efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences

**Mesure 8** • Faire converger le soutien à la recherche et l'innovation en renforçant le partenariat public-privé

**Mesure 9** • Valoriser et préserver les produits contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance

### Mesurer et surveiller l'antibiorésistance

**Mesure 10** • Améliorer la lisibilité de la politique nationale de surveillance de l'antibiorésistance et des consommations antibiotiques et de ses résultats

**Mesure 11** • Développer de nouveaux indicateurs et outils de surveillance par une meilleure exploitation des bases de données

### Gouvernance et politique intersectorielles de maîtrise de l'antibiorésistance

**Mesure 12** • Renforcer la coordination interministérielle de la maîtrise de l'antibiorésistance

**Mesure 13** • Coordonner les actions nationales avec les programmes européens et internationaux afin de conforter le rôle moteur de la France dans la maîtrise de l'antibiorésistance