

### **TP 23. Le phénotype immunitaire au cours de la vie**

Les cellules de l'immunité adaptative ne deviennent effectrices qu'après une première rencontre avec un antigène. La présence d'anticorps spécifiques dans notre sang (séropositivité vis à vis de l'antigène) dépend donc de cela.

### **Discours de vaccinosceptiques.**

**On catalogue souvent trois grandes familles de vaccino-sceptiques :**

- Les "vitalistes", pour lesquels la nature pourvoit à tout et qui estiment qu'il est donc mauvais de s'injecter quoi que soit dans le corps
- les "complotistes" qui ne discernent dans l'activité des laboratoires qu'une machine à profits
- les "libertariens", inconditionnels de la liberté de choix dans tous les domaines, notamment leur santé, comme **Jacques Bessin**, fondateur de l'**UNACS, Union Nationale des Associations**

**Citoyennes de Santé :**

**« Je ne me sens pas marginal, mais au contraire un citoyen libre. Contrairement à beaucoup de gens qui sont des moutons. Moi, j'ai décidé de prendre ma vie en main et donc ma santé. Le médecin est là pour vous conseiller, et non pour choisir à votre place. »**

Dans la vie, **Jacques Bessin** agit conformément à ses idées, et il exerce donc pleinement cette liberté au point qu'il a refusé – en dépit de l'obligation en vigueur, de faire vacciner sa fille.

**Au début du XXème siècle, on trouvait des cartes postales représentant des bébés avec des effets très graves dus aux vaccins sur la peau, et les ligues anti-vaccinales très organisées – créées en Angleterre à partir de 1850 - ont imprimé des documents, ont envoyé ces cartes postales et ont fait du militantisme anti-vaccinal.**

Le docteur **Nicolas Postel-Vinay** :

**« Les personnes en tous cas en Europe n'ont plus peur de la maladie, le tétanos ou la polyomélite, la rougeole on croit encore que c'est une maladie bénigne, etc. C'est normal que des personnes aujourd'hui aient du mal à être convaincues de la dangerosité des maladies virales pour lesquelles les vaccins protègent. »**

Conséquence : la confiance vis-à-vis des vaccins se fissure en l'absence d'informations précises. On dispose de chiffres assez alarmants, obtenus par enquête d'opinion: **entre 2005 et 2010, la part de la population française favorable ou très favorable à la vaccination est passée de 90% à 60%. La part des Français de 18 à 75 ans hostile à la vaccination est passée de 8,5% en 2005 à 38,2% en 2010. Cette baisse drastique de confiance doit être prise en compte. Il est urgent de regarder la réalité en face.**(source agence du médicament)

**L'objectif sera ici de « clouer le bec (virtuellement, avec de bons arguments!!!) d'un vaccino-sceptique ».**

**Pour cela, il vous faudra :**

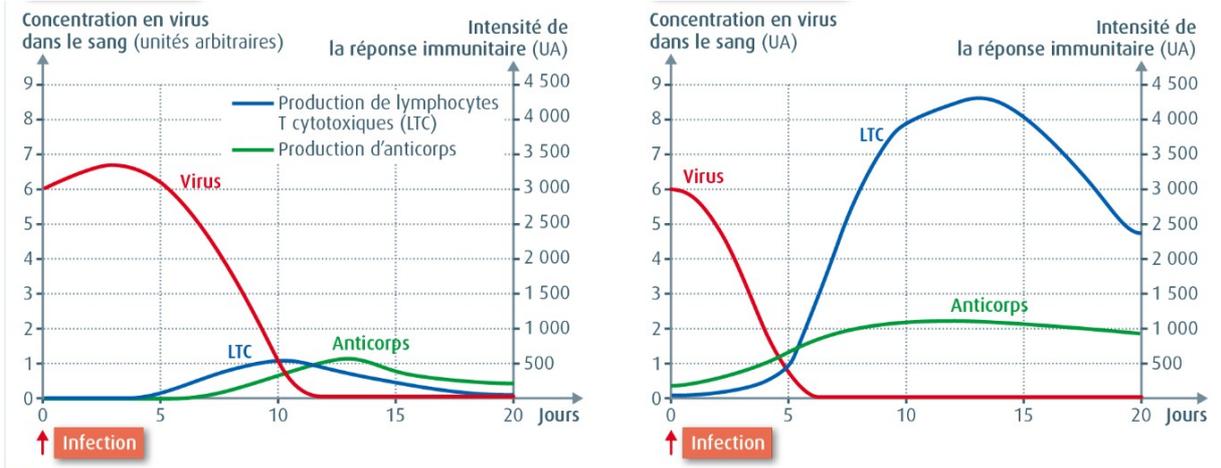
- **comprendre comment évolue le phénotype immunitaire d'une personne au cours de sa vie et notamment d'expliquer, dans ce cadre, l'intérêt individuel de la vaccination.**
- **convaincre une personne opposée à la vaccination, de l'intérêt de cette pratique pour l'individu vacciné et pour la collectivité.**

# Ressources mises à la disposition de l'élève :

**CAPITAL** → Compte tenu de la masse de ressources, après une lecture individuelle globale, il vous faudra partager le travail au sein du groupe. L'utilisation du logiciel covac et la conception d'un document analysable grâce aux résultats de simulation est indispensable. (Eq. Étape 3 d'un ECE).

*Coup de pouce : Aujourd'hui, on peut bien s'amuser avec calc !!!*

**Doc. 1 : Comparaison de la réponse immunitaire adaptative contre le virus de la grippe chez des souris ayant ou non été déjà infectées.**



**Doc. 2 : Sécrétion d'anticorps suite au contact avec de antigènes → graph souhaité pour argumenter voir semi log!!**

### ■ EXPÉRIENCE 1

Tous les deux jours, une souris du lot A est sacrifiée, on prélève sa rate et, à l'aide d'une technique appropriée d'immunologie, on détermine le nombre de lymphocytes B sécrétants d'anticorps anti-GRM. Trente jours après la première injection, les souris restantes reçoivent une seconde injection de GRM. Les prélèvements de rate se poursuivent chaque jour et les LB sécrétants d'anticorps anti-GRM sont dénombrés.

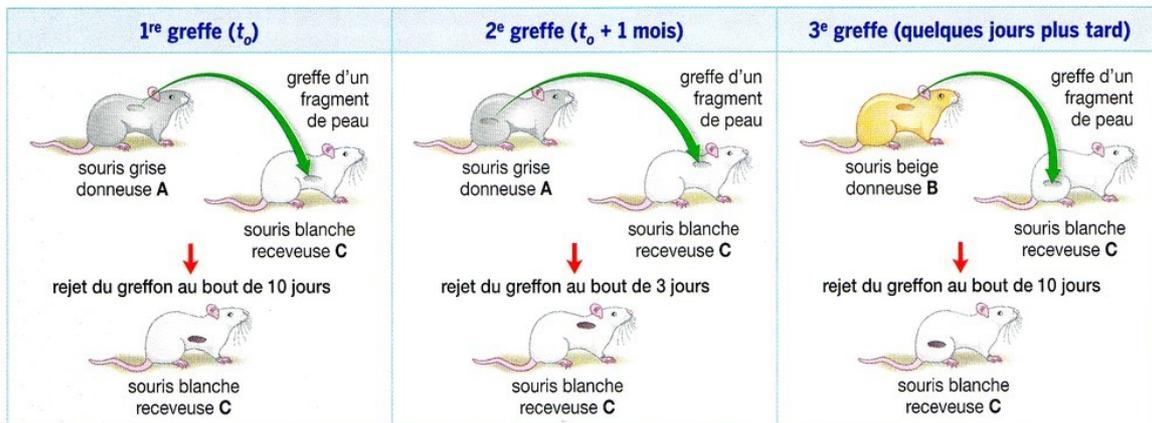
Souris du lot A	Souris ayant reçu la 1 <sup>re</sup> injection de GRM					Souris ayant reçu la 2 <sup>e</sup> injection de GRM						
	0	2	4	6	8	30	32	34	36	38	40	42
Jour de prélèvement	0	2	4	6	8	30	32	34	36	38	40	42
Nombre de LB sécrétants d'anti GRM (en milliers)	0	3	15	90	20	1	180	850	500	300	100	70

### ■ EXPÉRIENCE 2

Comme les souris du lot A, les souris du lot B ont reçu une injection de globules rouges de mouton (GRM) au jour 0, mais, au jour 30, les souris restantes reçoivent une injection de globules rouges de lapin (GRL). Les prélèvements de rate se font tous les deux jours comme précédemment à partir du jour 0, mais, cette fois-ci, on ne dénombre pas les LB sécrétants d'anticorps anti-GRM mais les LB sécrétants d'anticorps anti-GRL.

Souris du lot B	Souris ayant reçu la 1 <sup>re</sup> injection de GRM					Souris ayant reçu une injection de GRL						
	0	2	4	6	8	30	32	34	36	38	40	42
Jour de prélèvement	0	2	4	6	8	30	32	34	36	38	40	42
Nombre de LB sécrétants d'anti GRL (en milliers)	0	0	0	0	0	0	2	75	95	20	10	3

**Doc. 3 : Vitesse de rejet du greffon chez une souris recevant successivement trois greffes de peau**



**Doc. 4 : La composition du vaccin contre la « grippe »**

Chaque dose de 0,5 mL du vaccin a la composition suivante :

**Principe actif :**

- 3,75 µg des virus A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) et B (Wisconsin) inactivés

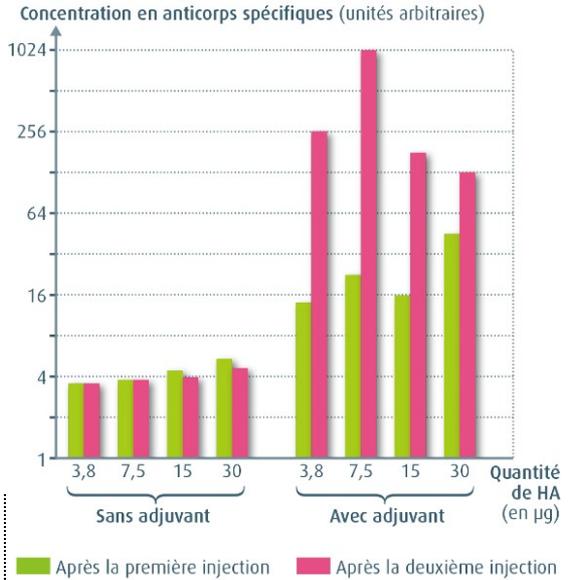
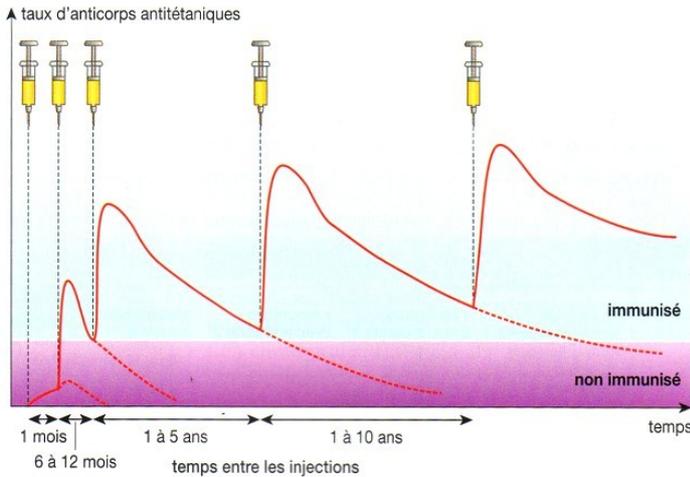
**Adjuvants:**

- 10,69 mg Squalène
- 11,86 mg Alpha-tocopherol
- 4,86 mg Polysorbate

**Excipient :** 5 microgrammes de thiomersal (antibactérien et fongicide)

**Doc. 5 : Evolution du taux d'anticorps antitétaniques (chaque seringue correspond à une vaccination)**

**Doc. 6 : Concentration sanguine en anticorps spécifiques du virus de la grippe après différents essais de vaccination. HA= hémagglutinine, molécule du virus.**

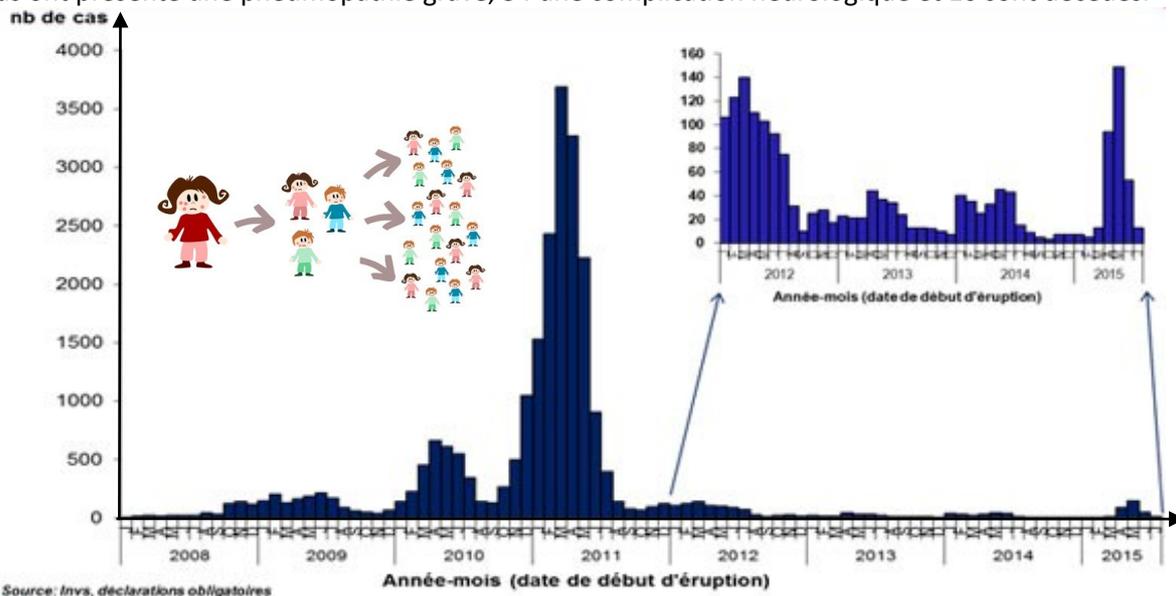


**Document 7 : Principes actifs d'un vaccin.**

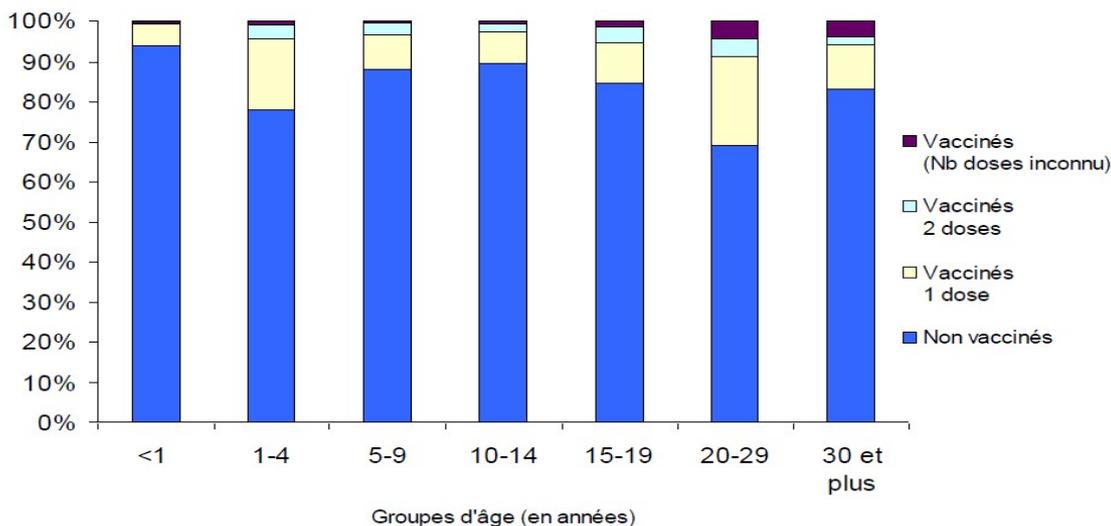
Principe actif du vaccin		Avantages	Inconvénients	Exemples
Vaccins vivants	Agent infectieux atténué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se multiplie dans l'organisme vacciné</li> <li>⇒ induit une forte réponse immunitaire</li> <li>⇒ Pas besoin d'adjuvant</li> <li>⇒ Une seule injection est suffisante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'obtention d'une souche atténuée est un processus long et sans garantie de succès</li> <li>⇒ il n'y a pas de souche atténuée pour certains pathogènes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccin contre la fièvre jaune (virus atténué)</li> <li>• Vaccin contre la tuberculose (bactéries atténuées).</li> </ul>
	Agent infectieux tué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus facile et moins coûteux à préparer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les agents infectieux tués ou les antigènes purifiés sont moins immunogènes que les agents infectieux atténués</li> <li>⇒ Nécessité fréquente d'un adjuvant</li> <li>⇒ Nécessité de plusieurs injections et de rappels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccin contre le choléra (bactéries tuées)</li> <li>• Vaccin contre l'hépatite A (virus tués)</li> <li>• Vaccin contre le tétanos (anatoxine : forme inactivée de la toxine produite par la bactérie)</li> <li>• Vaccin contre l'hépatite B (protéines de membrane du virus produites par génie génétique)</li> </ul>
Vaccins inerte	Antigènes purifiés de l'agent infectieux			

**Doc. 8 : Cas de rougeole déclarés par mois en France (Janvier 2008 – Juillet 2015)**

La rougeole est une infection virale hautement contagieuse. La transmission se fait essentiellement par voie aérienne. Du 01/01/08 au 31/07/15, près de 24 000 cas de rougeole ont été déclarés en France. Près de 1 500 cas ont présenté une pneumopathie grave, 34 une complication neurologique et 10 sont décédés.



**Doc. 9 : Caractéristiques des personnes ayant déclenché une rougeole (en 2010)**



**Doc. 10 : Estimation de l'impact en termes de complications, séquelles et décès évités après 35 ans de vaccination rougeole, 30 ans de vaccination rubéole et 20 ans de vaccination oreillons en France\***

« Pathologies évitées »	Rougeole	Oreillons	rubéole
Méningites		1 900 000	
Encéphalites	16 800	38 000	4 800
Séquelle neurologique	5000		
Surdité		650	
Pneumonies	590 000		
Atrophie testiculaire		90 000	
Rubéole durant la grossesse			3 000
Décès	11 500	20	700

\*Reinert et al. / Archives de pédiatrie 10 (2003) 948–954

Effets indésirables connus : fièvre, plaques rouges sur la peau, réactions allergiques, convulsions. 7 à 20 cas d'encéphalites après vaccination contre la rougeole, 317 cas de méningites contre les oreillons.

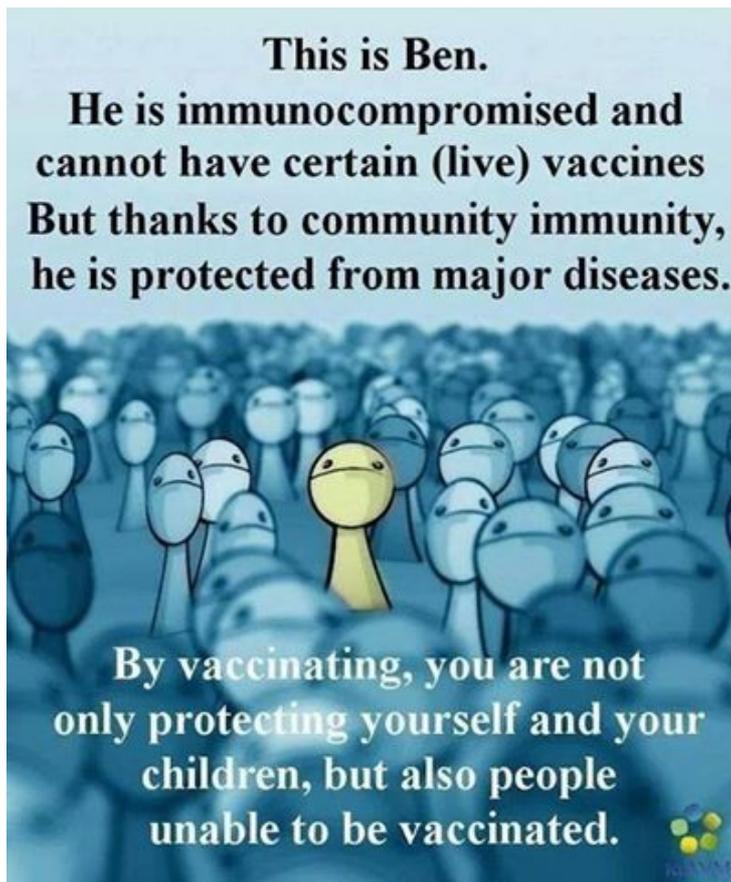
**Document 11 : Modèle couverture vaccinale**

<http://philippe.cosentino.free.fr/productions/couvac/>

**Document 12 : Quelques exemples de seuils d'immunité de groupe (appelée aussi immunité grégaire)**

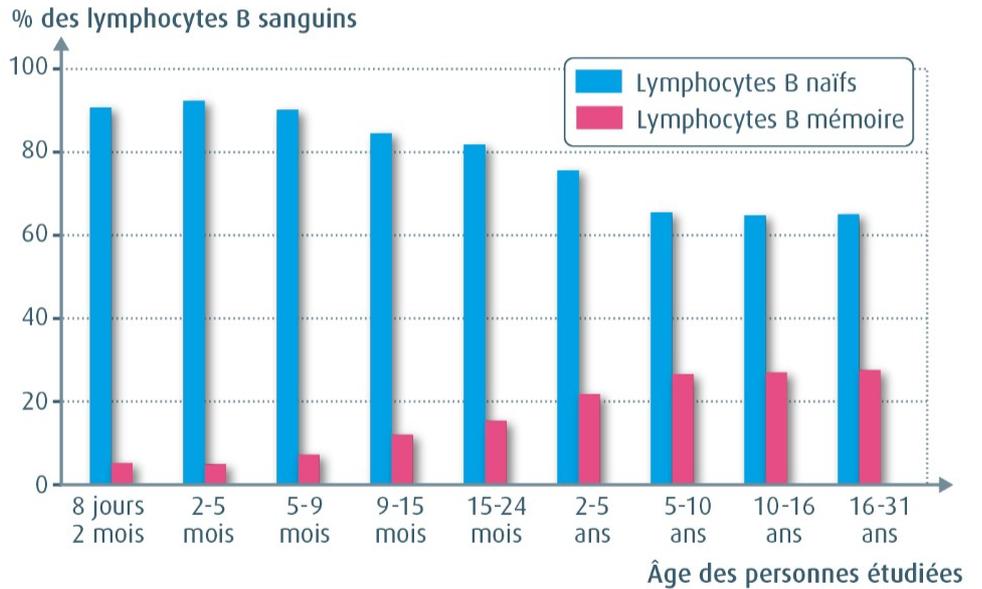
Maladie	Mode de transmission	de Seuil
Diphtérie	Salive	85%
Rougeole	Aérogène	92-94%
Oreillons	Aérogène	75-86%
Polio	Oro-fécale	80-86%
Rubéole	Aérogène	80-85%

**Document 13 : Une campagne anglaise pour la vaccination de masse**



**Doc. 14: L'évolution de la proportion des lymphocytes B mémoire au cours de la vie.**

Chez 292 personnes âgées de 0 à 31 ans, des chercheurs ont isolé les lymphocytes B sanguins, puis ils ont déterminé la proportion de lymphocytes B naïfs (n'ayant jamais rencontré l'antigène susceptible d'être reconnu par leur anticorps membranaire) et de lymphocytes B mémoires. Les personnes étudiées n'avaient eu à déplorer aucune infection dans les 4 semaines avant l'examen sanguin.



**Doc. 15 : Caractéristiques comparatives d'un lymphocyte naïf et d'un mémoire.**

Les lymphocytes naïfs (B ou T) ayant repéré l'antigène lui correspondant se multiplient au niveau des ganglions pour produire une grande quantité de lymphocytes. Pendant cette multiplication, deux types de lymphocytes sont produits : des lymphocytes assurant immédiatement la réponse immunitaire et des lymphocytes mémoires.

caractéristiques	lymphocyte naïf	lymphocyte mémoire
temps de latence après la contamination par l'antigène	4 à 7 jours	1 à 3 jours
délai pour une réponse maximale	6 à 8 jours	3 à 5 jours
durée de vie	plusieurs jours	plusieurs années
moment de l'intervention	première rencontre avec l'antigène	deuxième rencontre et les suivantes avec le même antigène

**Doc. 16 : L'évolution de la spécificité des lymphocytes B mémoire au cours de la vie.**

Un individu né dans les années 1950 a été régulièrement suivi par une équipe de chercheurs entre 1989 et 2006. À intervalles réguliers, un échantillon de ses lymphocytes B sanguins a été prélevé. Les lymphocytes B mémoire ont été isolés puis les chercheurs ont recherché la présence de lymphocytes dont l'anticorps membranaire reconnaît spécifiquement des antigènes portés ou sécrétés par certains agents infectieux : virus de la varicelle, virus de la rougeole, virus de la grippe, parasite *Toxoplasma gondii*, bactérie *Clostridium tetani* (antigène reconnu : toxine tétanique). Ils ont évalué la proportion de ces différents lymphocytes B mémoire parmi l'ensemble des lymphocytes B mémoire. À sa naissance, l'individu a été vacciné, entre autres, contre le tétanos.

Spécificité des lymphocytes B	Année de prélèvement			
	1989	1993	2002	2006
Virus de la rougeole	3,2 %	2,9 %	4,8 %	5,8 %
Toxine tétanique	1 %	0,6 %	2,6 %	2,3 %
Virus de la varicelle	24 %	4,2 %	2,2 %	1,4 %
Virus de la grippe	0 %	0,2 %	0,6 %	0,5 %
Parasite de la toxoplasmose	0 %	0 %	8,3 %	0,8 %
Non déterminée	71,8 %	92,1 %	81,5 %	89,7 %



Quelques vaccinations et maladies contractées par l'individu étudié.

\* Maladie contractée

## Doc 17 : Une vraie interrogation scientifique : l'adjuvant aluminium

Au cœur des discussions entre scientifiques **la question des adjuvants** est la plus débattue. Henri Joyeux, à la suite de nombreuses autres associations de victimes d'accidents médicaux, en crie le danger :

« Nous ne voulons pas d'aluminium car c'est un produit bio-persistant Si je vous le mets dans le corps il va rester à l'endroit où je vous vaccine ou il va se balader. Et si un jour vous faites un Alzheimer, on trouvera de l'aluminium en excès dans l'hypocampe qui est la zone de la mémoire. Un enfant de deux mois, il pèse cinq kilos et en le vaccinant, vous lui balancer une dose d'aluminium qui n'est pas négligeable pour son petit poids ! »

Les effets néfastes de l'hydroxyde d'aluminium commencent à être identifiés. Ils ne préoccupent pas les seuls chercheurs : les milieux politiques s'en inquiètent aussi. Ainsi comme lors de cette journée organisée à

Avec l'injection d'aluminium, on cherche à provoquer une inflammation : on a essayé au tout début avec de l'amidon - mie de pain, tapioca - et ce qui a le mieux fonctionné, ce sont les sels d'aluminium, comme le rappelle le professeur **Brigitte Autran**, responsable du département d'immunologie de **l'hôpital La Pitié-Salpêtrière** :

**Cette invention d'un adjuvant à base de sels d'aluminium est une des fiertés de la recherche française puisque c'est Gaston Ramon, un élève de Pasteur, qui en 1923, a découvert le moyen de rendre enfin le vaccin contre la toxine diphtérique efficace. Il a obtenu une protection en fabriquant une préparation particulière entre cette toxine détoxifiée et le sel d'aluminium. Un réel succès qu'il a répété ensuite avec le vaccin contre le tétanos. Alors l'ensemble de la communauté mondiale au cours du 20ème siècle a emboîté le pas et a utilisé les sels d'aluminium pour rendre les vaccins efficaces.**

Il y a au fond peu de temps, à peine vingt ans, qu'on a émis les premiers **doutes sur l'innocuité de l'aluminium**. Les recherches récentes sur le cerveau, en particulier, ont permis de comprendre que **l'hydroxyde d'aluminium**, au lieu d'être simplement éliminé dans les urines, comme on l'a longtemps cru, restait dans le corps de certaines personnes, et qu'il pouvait même déclencher, chez un petit nombre de gens de graves maladies.

### Comment gérer la crise de confiance ?

Le **risque aluminium** existe, on le sait maintenant, et il est plus facile de comprendre l'inquiétude des anti-vaccins. Mais la question principale, dans le cadre de la polémique sur les vaccins, et la suivante : quel est le niveau de ce risque ? En effet, les **autorités de santé publique** considèrent toujours que le rapport bénéfices/risques est sans conteste en faveur de la **vaccination** : le nombre de cas de ces maladies auto-immunes consécutives à une vaccination reste extrêmement faible au regard des millions d'**injections vaccinales** réalisées chaque année. Il faut en réalité convenir qu'on ne sait pas vraiment encore le mesurer : il est vraiment difficile d'établir un lien de **causalité** car les études manquent, elles prennent du temps à réaliser et le financement de ces recherches n'est pas aisé.