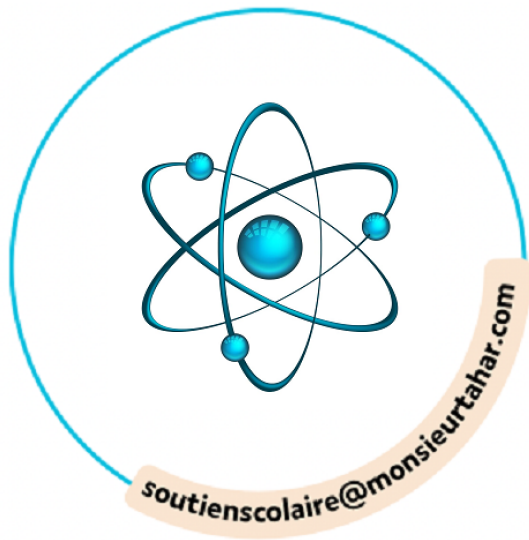


CHAPITRE 17



Exercices Tester ses connaissances

QCU

1. Edward Jenner : **d.** a injecté des extraits de variole non atténués à un enfant pour le soigner. 2. Un vaccin doit contenir : **c.** des fragments antigéniques non pathogènes, mais immunogènes. 3. Un taux de couverture vaccinale efficace : **b.** protège l'ensemble de la population de la propagation d'une maladie infectieuse. 4. Les anticorps monoclonaux sont : **d.** moins efficaces quand utilisés nus.

5 Définitions inversées

a. Processus permettant à un agent pathogène tout en restant vivant de maintenir son pouvoir immunogène : atténuation. **b.** Provoquant une réaction immunitaire spécifique : immunogène. **c.** Molécule associée à un agent pathogène inactivé et stimulant la réaction innée au sein de l'organisme : adjuvant. **d.** Immunoglobuline spécifique d'un seul épitope antigénique : anticorps monoclonal.

6 Phrases à construire

a. Le bénéfice de la vaccination au niveau collectif est largement supérieur au risque vaccinal individuel. **b.** La vaccination correspond à l'injection chez un organisme d'une substance ayant perdu son pouvoir pathogène, mais ayant maintenu son pouvoir immunogène. **c.** L'adjuvant est une substance (sels d'aluminium par exemple) qui stimule la réaction immunitaire innée indispensable au déclenchement de la réaction immunitaire adaptative au cours de laquelle les cellules lymphocytaires sont mises en mémoire.

7 Vrai/faux

a. Faux : ce sont des cellules qui sont mises en mémoire, lymphocytes T et plasmocytes. **b.** Vrai. **c.** Faux : les vaccins thérapeutiques visent à éduquer le système immunitaire une fois que la maladie est installée comme le cancer. **d.** Faux : les anticorps monoclonaux agissent par reconnaissance spécifique d'un antigène.

8 S'exercer à l'oral

Le graphique représente le lien entre la sophistication (complexité) d'un vaccin, son immunogénicité, c'est-à-dire sa capacité à déclencher une réaction immunitaire, et la nécessité ou non d'ajouter un adjuvant au micro-organisme contenu dans le vaccin.

Les vaccins peu sophistiqués de type atténué ont un pouvoir immunogène fort et, par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajouter des adjuvants pour augmenter l'efficacité du vaccin.

À l'inverse, les vaccins inactivés et sous forme de fragments moléculaires plus sophistiqués sont moins immunogènes : les adjuvants sont alors indispensables pour augmenter l'efficacité du vaccin et donc la protection de l'individu.

10 Pasteur à l'origine de l'invention du premier vaccin artificiel

a. Pasteur a vacciné les poules en leur injectant une culture vieillie de bactéries du choléra, c'est-à-dire que l'agent extérieur vivant a été modifié : en vieillissant, il a été rendu non pathogène, mais immunogène puisque, suite à une seconde injection, les poules ont résisté à la bactérie du choléra.

b. Après la seconde injection de culture fraîche, et donc pathogène de bactéries, les poules ne sont pas mortes. Leur système immunitaire a été efficace, comme « s'il se souvenait » de l'agent pathogène. Pasteur a ainsi mis en évidence l'existence d'une mémoire immunitaire spécifique de l'agent pathogène rencontré auparavant.

11 Vers l'oral - Vaccination et sérothérapie contre le tétanos

Contre le tétanos, une seule injection ne peut suffire. Il faut bien respecter le protocole vaccinal.

D'abord, en urgence, il faut faire une sérothérapie, c'est-à-dire une injection de sérum contenant déjà des anticorps d'origine humaine et spécifique du tétanos. On observe, la première semaine, l'augmentation immédiate du taux d'anticorps permettant d'agir sur les éventuels antigènes tétaniques. Mais ce taux diminue très rapidement avec la disparition des molécules. Ainsi, la protection à court terme est assurée grâce cette injection de sérum (sérothérapie).

La vaccination va permettre d'assurer la protection à long terme contre le tétanos. On constate une augmentation du taux d'anticorps spécifiques après chaque injection, mais c'est seulement après la deuxième que le taux devient supérieur à la concentration minimale efficace. Cependant, le taux diminue progressivement et risque de passer sous le seuil d'efficacité. La troisième injection permet d'augmenter considérablement le taux d'anticorps antitétanique dans le sang. Leur diminution étant très lente, l'organisme restera alors protégé plus longtemps.

La stimulation de la mémoire immunitaire par la vaccination permet de stocker un grand nombre de plasmocytes mémoires antitétaniques et assure une protection à long terme contre le tétanos.

Questionnement différencié**1. Comparer l'évolution des taux d'anticorps après injection de sérum à celles des taux après vaccinations et rappels.**

Suite à l'injection de sérum, le taux d'anticorps augmente considérablement, mais diminue aussi très rapidement, alors qu'après la deuxième et surtout la troisième injection, le taux d'anticorps devient bien plus élevé, mais surtout il diminue très lentement.

2. Expliquer pourquoi l'injection de sérum est indispensable en même temps que la vaccination.

L'injection de sérum est indispensable afin de lutter le plus rapidement possible contre la toxine tétanique. En effet, la vaccination ne fait augmenter le taux d'anticorps qu'au bout d'une semaine et en petite quantité, alors que le sérum offre une grande quantité d'anticorps efficaces rapidement, dès les premiers jours.

3. Expliquer l'origine des anticorps mesurés après l'injection de sérum et celle des anticorps mesurés après la vaccination puis les rappels.

Le taux d'anticorps mesuré après l'injection de sérum correspond aux anticorps d'origine humaine fournis par l'injection. Le taux mesuré après la vaccination et les rappels correspond aux anticorps produits par le système immunitaire du patient, notamment les plasmocytes qui ont été mis en mémoire suite à la première injection de vaccin.

4. Expliquer pourquoi la vaccination en trois injections permet une protection durable et efficace.

Pour être efficace, cette vaccination nécessite trois injections afin de constituer un *pool* de lymphocytes et plasmocytes mémoires suffisants qui se constituent au fur et à mesure des injections. Ce n'est qu'après la troisième (le second rappel) que le taux est très élevé et diminue très lentement, assurant une protection durable au-dessus du seuil de concentration minimale efficace contre le tétanos.

12 VERS L'ÉCRIT - Mise en évidence d'une défense naturelle anticancéreuse

Les souris possédant un système immunitaire diminué développent une tumeur pour les trois quarts d'entre elles suite à l'introduction d'un agent cancérigène, alors que celles possédant un système immunitaire normal ne sont qu'un quart à développer une tumeur. Le graphique du document 1 montre bien que le développement d'une tumeur suite à l'introduction d'un agent cancérigène est ralenti et survient plus tardivement chez les souris ayant un système immunitaire normal (10 % de développement tumoral au bout de 120 jours), contrairement aux souris aux défenses immunitaires diminuées (60 % de développement tumoral au bout de 120 jours). Il doit donc bien exister un mécanisme de défense naturel contre le développement des cellules cancéreuses.

L'expérience 2 permet de mettre en évidence les acteurs de cette défense immunitaire. En effet, après ablation d'une tumeur puis transplantation des mêmes cellules tumorales à la souris d'origine, les cellules cancéreuses dégénèrent. Il n'y a pas de croissance tumorale alors que la transplantation de cette même tumeur dans une souris différente de celle d'origine, mais génétiquement identique, entraîne le développement d'une tumeur. Le système immunitaire de cette deuxième souris n'a pas su reconnaître les cellules tumorales que la souris d'origine a pu détruire lors de la deuxième injection. Cela laisse envisager une mise en mémoire de l'antigène tumoral par le système immunitaire. Effectivement, le transfert de lymphocytes T8 provenant de la souris d'origine possédant la tumeur dans la deuxième souris greffée provoque la diminution, puis la disparition de la tumeur. Le transfert d'immunité s'est avéré efficace. La défense immunitaire contre le cancer repose entre autres sur la mise en mémoire de lymphocytes T8 qui se différencient en lymphocytes T cytotoxiques pouvant détruire les cellules cancéreuses reconnues comme antigéniques.

Questionnement différencié**1. Décrire et expliquer l'évolution du pourcentage de souris développant des tumeurs.**

Au bout de 120 jours, seule une souris sur quatre ayant des défenses immunitaires normales a développé une tumeur suite à l'introduction d'un agent cancérigène, alors que trois sur quatre des souris aux défenses immunitaires diminuées ont développé des tumeurs. Le premier groupe de souris a réussi à combattre et éradiquer les cellules cancéreuses grâce à son système immunitaire, alors que le deuxième ne possédait pas les cellules immunitaires adéquates pour être efficace. Le premier groupe développe quelques cellules cancéreuses beaucoup plus tardivement que le premier groupe. On peut supposer que la défense fait intervenir des lymphocytes T cytotoxiques capables de reconnaître et d'éliminer des cellules cancéreuses dès leur introduction dans l'organisme. Toutefois, l'éradication n'est pas totale et, malgré tout, la tumeur arrive à se développer, empêchant le bon fonctionnement du système immunitaire.

2. Décrire les résultats des expériences du document 2 et expliquer l'origine de l'éradication de la tumeur.

Après ablation d'une tumeur puis transplantation des mêmes cellules tumorales à la souris d'origine, les cellules cancéreuses dégénèrent. Il n'y a pas de croissance tumorale, alors que la transplantation de cette même tumeur dans une souris diffé-



rente de celle d'origine, mais génétiquement identique entraîne le développement d'une tumeur. Le système immunitaire de cette deuxième souris n'a pas su reconnaître les cellules tumorales que la souris d'origine a pu détruire lors de la deuxième injection. Cela laisse envisager une mise en mémoire de l'antigène tumoral par le système immunitaire. Effectivement, le transfert de lymphocytes T8 provenant de la souris d'origine possédant la tumeur dans la deuxième souris greffée provoque la diminution, puis la disparition de la tumeur. Le transfert d'immunité s'est avéré efficace. On sait que les lymphocytes T8 se différencient en lymphocytes T cytotoxiques responsables de la mort cellulaire par apoptose des cellules infectées ou cancéreuses.

3. En déduire alors le fonctionnement du système de défense naturelle contre le cancer.

Ainsi les cellules tumorales sont reconnues comme antigéniques par le système immunitaire, qui déclenche une réaction immunitaire adaptative faisant intervenir lymphocytes T4, lymphocytes T8 et lymphocytes Tc spécifique d'antigènes tumoraux, mais son efficacité est diminuée à cause des effets de ces mêmes cellules cancéreuses sur les cellules immunitaires.

13 Le succès de l'immunothérapie contre le cancer du cerveau

Les CAR-T sont des lymphocytes possédant des récepteurs T modifiés génétiquement pour reconnaître des antigènes tumoraux. La technique repose donc sur la reconnaissance spécifique entre un anticorps, grâce à sa partie variable, et un antigène particulier (doc. 1).

Pour reprogrammer les lymphocytes T à reconnaître des cellules tumorales, il faut qu'ils expriment à leur surface des récepteurs T spécifiques. Donc on leur injecte (doc. 2) des gènes responsables de la production des parties variables d'un anticorps spécifique de l'antigène tumoral, les gènes du domaine extracellulaire, qui vont s'associer aux gènes déjà présents des domaines intra et transcellulaire du récepteur T (doc. 1). Les propres lymphocytes du malade sont produits en grand nombre (doc. 2) et ils pourront agir rapidement et efficacement sur ses cellules cancéreuses en les détruisant. C'est le rôle des lymphocytes T cytotoxiques.

Questionnement différencié

1. Identifier la partie du récepteur CAR qui intervient dans la lutte contre les cellules tumorales et déterminer la caractéristique de l'immunité adaptative sur laquelle repose son action.

Le récepteur CAR est un récepteur antigénique chimérique. La partie qui permet d'agir contre les cellules tumorales est le domaine de reconnaissance extracellulaire d'un antigène tumoral (doc. 1). Cela correspond à la partie variable d'un anticorps. Ainsi, le CAR va reconnaître spécifiquement l'antigène tumoral et pourra s'y fixer. La technique s'appuie donc sur la reconnaissance spécifique anticorps/antigène.

2. Identifier les gènes insérés dans les lymphocytes T permettant ainsi une reprogrammation génétique des lymphocytes T.

Pour reprogrammer les lymphocytes T à reconnaître des cellules tumorales, il faut qu'ils expriment à leur surface des récepteurs T spécifiques. Donc on leur injecte des gènes responsables de la production des parties variables d'un anticorps spécifique de l'antigène tumoral, les gènes du domaine extracellulaire (doc. 2), qui vont s'associer aux gènes déjà présents des domaines intra et transcellulaire du récepteur T.

3. Expliquer comment cette reprogrammation augmente l'efficacité des lymphocytes T contre les cellules tumorales.

Ce sont les propres lymphocytes du patient qui sont génétiquement modifiés (doc. 2) pour agir spécifiquement contre ses cellules cancéreuses. Les lymphocytes T reprogrammés vont agir rapidement et en très grand nombre, contrairement à ce qu'il se passe normalement avec un système immunitaire affaibli par le cancer. Ce grand nombre et cette spécificité vis-à-vis des antigènes tumoraux assurent une grande efficacité à cette technique dans la destruction des cellules tumorales ciblées.

Critères de réussite :

- rappeler ce qu'est un anticorps monoclonal humanisé ;
- expliquer à l'aide des documents 1 et 3 le mode d'action du trastuzumab sur les cellules HER2 positives ;
- comparer les taux de survie de patients atteints de cancer du sein HER2 positif sans traitement ou avec traitement ;
- relier le mode d'action du trastuzumab aux résultats obtenus chez les patients atteints du cancer du sein HER2 positif ;
- décrire le mode d'action du trastuzumab emtansine et justifier le terme de thérapie ciblée ;
- en déduire l'avancée thérapeutique que représente cette thérapie pour le patient.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé, c'est-à-dire que c'est un anticorps dont la partie constante est génétiquement humaine et la partie variable génétiquement issue de souris. Cette dernière reconnaît spécifiquement des récepteurs HER2, molécules présentes à la surface des cellules tumorales mammaires et responsables de leur prolifération. D'après le document 3, ces récepteurs interviendraient en activant et en accélérant la mitose de ces cellules.

Selon le document 1, plus la concentration en trastuzumab injecté est élevée, plus l'indice de viabilité cellulaire diminue, c'est-à-dire moins les cellules tumorales HER2 sont viables et donc se multiplient. En se fixant sur le récepteur HER2, le trastuzumab diminue la capacité de prolifération des cellules HER2 positives. Cette découverte fut une avancée dans le traitement de certains cancers du sein, car on peut constater dans le document 2 une augmentation du taux de survie des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif et traitées au trastuzumab. En effet, le taux de survie des femmes HER2 positives sans traitement est de 2 ans après apparition de métastases, alors qu'il est de 8 ans avec traitement au trastuzumab.

La découverte de la technique des anticorps monoclonaux armés devrait permettre d'améliorer encore les résultats contre le cancer HER2 positif. En effet, il est possible de fabriquer des anticorps monoclonaux auxquels sont fixés des molécules cytotoxiques, l'emtansine, c'est-à-dire toxiques pour les cellules. D'après le document 3, l'emtansine agirait en bloquant la formation des fibres du fuseau mitotique, donc en bloquant la nécessaire migration des chromosomes vers les deux pôles de la cellule en cours de mitose. Ainsi, la cellule ne peut terminer sa division et meurt. Puisque l'emtansine est fixé aux anticorps monoclonaux spécifiques des récepteurs HER2, seules les cellules tumorales surexprimant HER2 seront ciblées par le trastuzumab et seront empêchées de proliférer grâce à l'emtansine.

Il s'agit donc bien d'une thérapie ciblée, qui augmente l'efficacité du trastuzumab tout en ciblant l'action fatale de l'emtansine à ces seules cellules tumorales.