

actualités immunologiques



27, rue du Pont - 92200 Neuilly-s/Seine

septembre 73

N° 1

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

A/ PHYSIOLOGIE IMMUNOLOGIQUE

- Immunité humorale du nouveau-né et du nourrisson. p. 1
(J.A. LEJEUNE)

B/ IMMUNOPATHOLOGIE

- L'auto-immunité : données générales. p. 5
(J.J. BALLETT)

C/ IMMUNOTHÉRAPIE

- Données récentes sur les vaccinations. p. 9
(J. PAUPE)
- A nouveaux concepts, nouveaux média - Une voie d'accès privilégiée pour l'immunothérapie respiratoire : la voie aérosol. p. 13
(A. SETRAKIAN)

D/ A TRAVERS LA LITTÉRATURE p. 15

- Auto-anticorps chez les enfants atteints de maladie coéliqua ?
- Dépôt d'immunoglobuline dans le foie de malades ayant une hépatite chronique active, et des anticorps anti-muscle lisse.
- Atteinte des lymphocytes sanguins B et T dans la lèpre lépromateuse.
- Syndrome néphrotique, pas de rôle évident de l'IgE.

E/ CONGRÈS RÉCENT

- Immunopathologie à CAVTAT, Yougoslavie, p. 18
28 mai - 1^{er} juin 1973.

F/ RÉPONSES À VOS QUESTIONS (C. GRISCELLI) p. 19

- Vaccination chez les nourrissons et maturité immunologique.

G/ FLASH

- Agents infectieux capables de provoquer une maladie chez le fœtus. p. 20

EDITORIAL

Dans l'avant-propos de son traité d'immunologie clinique, le Professeur Robert VARGUES remarque que, de plus en plus, les praticiens se trouvent confrontés avec des problèmes immunologiques, et insiste sur l'utilité d'une mise au point constante en ce domaine.

C'est donc bien pour répondre à un besoin et surtout à une demande que nous avons décidé d'éditer cette série "ACTUALITES IMMUNOLOGIQUES" à raison d'un numéro toutes les 6 semaines.

Nos articles s'inscriront dans le cadre d'une orientation triple :

- bases théoriques de l'immunologie,
- immunopathologie et,
- immunothérapie.

De grands spécialistes français de l'immunologie ont bien voulu nous prêter leur concours.

Un effort d'exhaustivité a présidé au choix des sujets, la porte reste cependant ouverte aux critiques et aux demandes d'informations complémentaires grâce à notre rubrique "réponses à vos questions".

Nous souhaitons vivement contribuer ainsi pour notre modeste part, à la diffusion et à la mise à jour permanente des connaissances, dans ce domaine en constante évolution, qu'est l'immunologie.

La Rédaction

ACTUALITES IMMUNOLOGIQUES

- Direction Scientifique : C. GRISCELLI
- Responsables de Publication : C. NEGRE
A. SETRAKIAN
- Réalisation : EUTHERAPIE
27, rue du Pont, 92200 NEUILLY

PHYSIOLOGIE IMMUNOLOGIQUE

IMMUNITÉ HUMORALE DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON

Jean-Albert Lejeune

L'immunité humorale implique la notion d'immunoglobulines (Ig) c'est-à-dire d'anticorps spécifiques de l'antigène : cette Ig est capable de reconnaître la structure moléculaire antigénique qui lui a donné naissance et de se lier à elle (complexe immunologique).

INTRODUCTION

L'IMMUNITÉ HUMORALE DU NOUVEAU-NÉ est essentiellement une immunité adoptive qui fait appel à la transmission d'une immunité passive de la mère à l'enfant grâce à un transfert actif transmembranaire au niveau du placenta.

A l'opposé, la rencontre par le nouveau-né d'un antigène (viral, microbien, polypeptidique) mettra en jeu une immunité active avec la séquence de la primo-immunisation, captation de l'antigène par un macrophage, information d'un lymphocyte immunocompétent dont la prolifération aboutit à une différenciation vers la lignée plasmocytaire et sécrétion par le plasmocyte au tout début d'une Ig M. spécifique puis en général d'une Ig G.

La réintroduction de l'antigène après un délai convenable entraîne une réponse de type secondaire caractérisée à la fois par la rapidité d'apparition des anticorps spécifiques et la quantité importante d'anticorps sécrétés. Le fait important de la réponse secondaire est qu'il existe une population de lymphocytes à mémoire qui sont stimulés par la molécule immunogène et se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps. Les réponses à de nouveaux contacts avec l'antigène seront encore plus importantes probablement par augmentation de la population de cellules à mémoire, de plus les anticorps sécrétés ont

une avidité pour l'antigène, plus élevée (restriction de spécificité).

Dans le cas d'une réponse humorale, la population lymphocytaire concernée correspond aux lymphocytes B c'est-à-dire "bursodépendants" par analogie avec l'immunité humorale des oiseaux chez lesquels la bourse de Fabricius préside à l'existence de l'immunité avec synthèse d'anticorps.

Cette population – le système bursal n'étant pas individualisé chez l'homme – est dénommée thymo-indépendante. (Fig. 1).

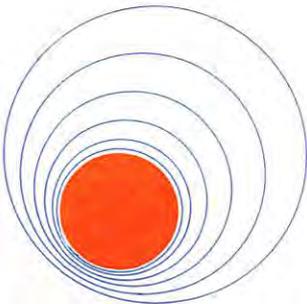
La population thymo-dépendante dont il ne sera plus question ici est informée soit dans le thymus, soit en périphérie grâce à une hormone thymique, elle tient sous son contrôle l'immunité de type cellulaire.

Cependant, et à différents niveaux, il existe des inter-relations entre ces populations lymphocytaires thymo-dépendantes et thymo-indépendantes, en particulier, une thymectomie néo-natale est responsable d'une dépression de l'immunité humorale du fait de la coopération cellulaire.

A. LES IMMUNOGLOBULINES

On a démontré pour le moment l'existence de 5 classes d'Ig chez l'homme. Dans tous les cas, ces molécules sont formées d'une unité élémentaire comprenant 2 chaînes lourdes caractéristiques de la classe d'Ig et 2 chaînes légères dont 2 types sont identifiés kappa ou lambda. (Fig. 2.)

La molécule d'Ig G, la plus simple à étudier biochimiquement comporte 2 chaînes lourdes et unies par des ponts disulfures interchaines, chacune d'elle est réunie par un pont disulfure à une chaîne légère. L'hydrolyse enzymatique par la papaine fait apparaître 3 fragments : les 2 fragments Fab capables de se lier à l'antigène, représentant l'extrémité N terminale des chaînes et portent la région variable où les modifications séquentielles amè-



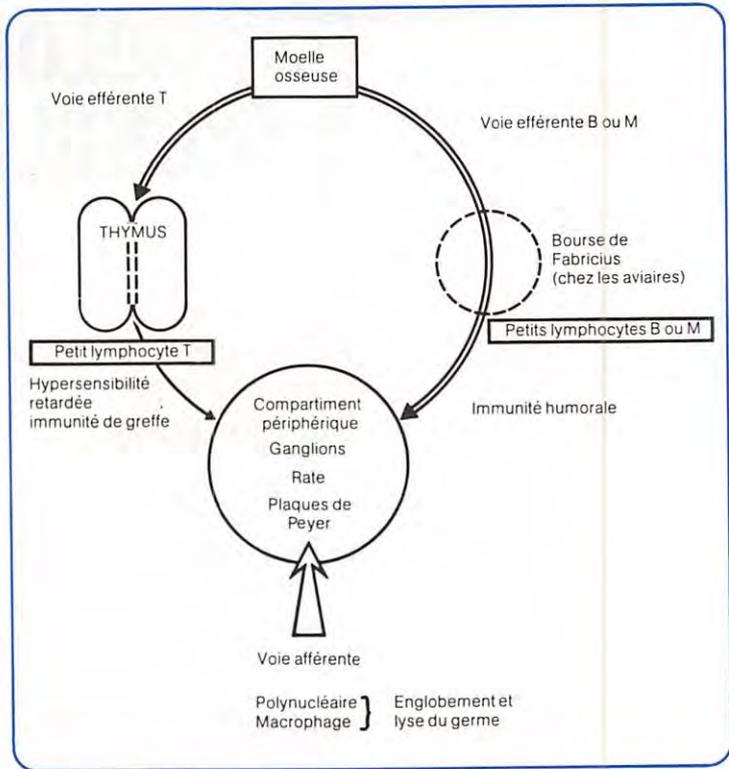


Fig. 1
Les voies efférentes et la voie afférente concourent aux défenses de l'organisme.

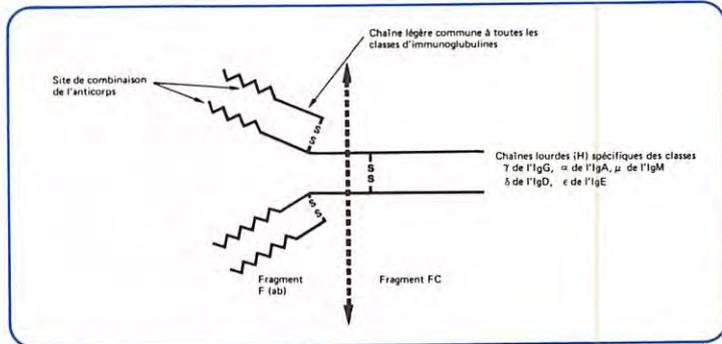


Fig. 2
Structure des immunoglobulines.

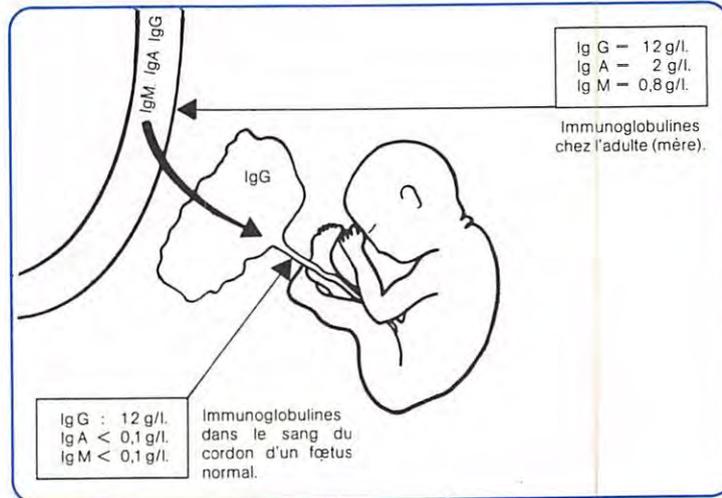


Fig. 3

Bibliographie

FRANKLIN E.C., KUNKEL H.G.
Comparative levels of high molecular weight (19 S) gammaglobulin in maternal and umbilical cord serum
J. lab. Clin. Med. 1958, 52, 724

BINAGHI R.
Immunoglobulines in Immunologie
Paul BORDET. Flammarion Edit. Paris 459-496

nent une adaptation moléculaire au type de l'antigène. Le fragment Fc (cristallisable) est formé de l'extrémité carboxylique terminale des seules chaînes lourdes, ce fragment est responsable des propriétés biologiques de l'Ig (fixation du complément, passage membranaire, anticorps homocytotropes...). Des particularités antigéniques ont permis de reconnaître 4 sous-classes isotypiques des IgG : IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄. L'IgM diffère de l'IgG par sa chaîne lourde et sa polymérisation pentamérique.

L'IgA caractérisée par sa chaîne est avant tout une Ig sécrétoire, elle est dans ce cas liée à la pièce de transport ou pièce sécrétoire et sous cette forme résiste à l'hydrolyse par les protéases du milieu extérieur (notamment dans le tube digestif) et la lumière bronchique.

Les IgD et les IgE reconnues plus récemment sont en regard des 3 classes principales à des taux infimes dans le sérum, l'IgE est un anticorps homocytotrope, la fixation de l'antigène entraîne alors une dégranulation du mastocyte, il s'ensuit un choc anaphylactique en rapport avec la libération d'histamine, de sérotonine et de kinine.

B. TRANSMISSION TRANSPLENTAIRE DES Ig.

C'est un fait connu de longue date que le nouveau-né a un taux de globulines élevé qui dépasse légèrement le taux maternel, or les dosages sélectifs montrent que la concentration en IgA est quasi nulle et très faible pour l'IgM, le nouveau-né a donc essentiellement des IgG d'origine maternelle qui sont accumulées du côté fœtal par un transport actif transplacentaire. (Fig. 3). Les injections d'albumine et de gamma-globulines IgG marquées par un isotope, effectuées chez la mère près du terme, montrent que les gamma-globulines passent 10 à 20 fois plus rapidement que l'albumine (Bangham et Hobbs), le fragment Fc est l'élément déterminant du passage transplacentaire, le fragment Fab ne traverse pas (rôle de la pinocytose et des phagosomes spécifiques).

Les dosages normaux à la naissance sont ainsi pour les 3 classes principales d'Ig :

IgG	10,3	g./l.	± 0,2
IgM	0,110	g./l.	± 0,050
IgA	0,020	g./l.	± 0,020

encore faut-il signaler que l'IgA n'est pas dosable dans 2/3 des sérums. On considère que l'IgA et l'IgM sont des immuno-globulines appartenant en propre au nouveau-né alors que pour les IgG, 95 à 98 % correspondent au transfert d'IgG maternelles.

Par ailleurs, le passage transplacentaire est influencé par le sous-type des chaînes d'IgG, dans le pool des IgG d'un adulte on sait reconnaître 4 sous-classes dont les proportions sont les suivantes :

IgG ₁	70 %
IgG ₂	18 %
IgG ₃	8 %
IgG ₄	3 %

Fudenberg (1970) a montré que la γ G2 ne traverse pas le placenta, le taux reconnu dans le sérum fœtal étant d'à peine 10 % du taux d'IgG décelé chez la mère : il est possible qu'il s'agisse d'une IgG₂ synthétisée par le fœtus lui-même.

Ces résultats sont intéressants lorsqu'on les confronte à la caractérisation directe des lymphocytes thymo-indépendants mis en évidence par immunofluorescence de membrane (Immunoglobuline de surface) (Fröland 1972), de lymphocytes marqués par un antisérum. Chez le nouveau-né :

anti IgG ₂	7,3 %
anti IgG ₁	1,4 %
anti IgG ₃	0,4 %
anti IgG ₄	non détectable

anti IgM	9,7 %
anti IgA	< 1 %

On peut imaginer que les sous-classes d'IgG traversant le placenta exercent sur le lymphocyte fœtal une répression de synthèse et que seuls les lymphocytes B à IgG2 peuvent synthétiser une Ig. (Nota : les anticorps immuns anti-rhésus D ne sont jamais des IgG2).

La conclusion est que l'immunité humorale du nouveau-né est une immunité adoptive, basée sur le transfert transplacentaire actif de l'IgG.

Ce passage transplacentaire s'effectue avant tout, au cours du dernier trimestre de la grossesse : un prématuré a ainsi un stock plus faible - relatif et absolu - d'IgG.

Dans certaines conditions pathologiques, des modifications des

concentrations en Ig peuvent être observées :

- diminution des IgG chez les dysmaturés à terme ou postmaturés sur le compte du dysfonctionnement et de l'insuffisance placentaire ;
- élévation des IgM et parfois de l'IgA - 2 conditions sont possibles :

la 1^{ère} consiste en une transfusion materno-fœtale. Elle est une cause d'erreur importante à connaître, compte tenu de la 2^e condition qui correspond à une immunisation du fœtus in utero par virémie, une infection microbienne ou parasitaire (rubéole, ICM, toxoplasmose, syphilis, listériose...).

En effet, on a proposé de dépister les fœtopathies ou les infections congénitales par le dosage de l'IgM dès la naissance. Techniquement, ce dosage est facile, ne nécessitant que quelques microlitres de sérum en ayant recours au dosage en immunodiffusion radiale selon MANCINI.

Un taux d'IgM supérieur à 200 mg/l est un argument de présomption pour décider de recourir aux différentes recherches sérologiques ou virales spécifiques. Cette notion est particulièrement importante lorsque l'on désire détecter les infections intra-utérines inapparentes qui seront responsables des séquelles ultérieures dans l'enfance.

La difficulté d'interprétation vient avant tout des faux positifs dus à une transfusion materno-fœtale leur nombre peut être réduit si l'on dose simultanément l'IgA : en effet, le plus souvent, une IgA dosable dans le sérum du nouveau-né correspond à une IgA maternelle témoignant d'un passage sanguin.

A l'inverse, il existe des faux négatifs et Mac CRACKEN note au cours de 123 rubéoles congénitales jusqu'à 80 % de dosages normaux (< 200 mg/l) d'IgM à la période néo-natale.

Finalement on peut considérer que le dosage de l'IgM est un moyen accessoire de dépistage d'une infection anté-natale, le seul fait qui ressort nettement est qu'une élévation de l'IgM est un témoin de haut risque néo-natal 30 % environ de ces cas ayant une évolution compliquée, la fréquence d'une IgM élevée est ainsi au moins double d'une population pédiatrique témoin chez les nouveaux-nés traités en service de soins intensifs néo-nataux.

C. TRANSMISSION POST-NATALE

Bien que considérablement moindre chez l'homme que chez les animaux, (tels les ruminants pour lesquels il n'y a aucun passage transplacentaire d'Ig) l'apport en Ig par le colostrum n'est absolument pas négligeable.

Dans les 60 heures suivant la parturition, le colostrum humain contient de nombreux anticorps de la classe des IgG, IgA et IgM. L'IgA se trouve sous forme dimérique liée à la pièce sécrétoire. L'IgA colostrale a probablement un rôle important à jouer dans la protection immunitaire du tube digestif à la période néonatale.

L'IgG semble pouvoir traverser la barrière intestinale, le dosage d'un anticorps de spécificité connue introduit par voie digestive, permet d'en retrouver 80 % dans le sérum de l'enfant, 15 heures plus tard (LEISSRING).

D. ACQUISITION D'UNE IMMUNITÉ ACTIVE

Le nouveau-né normal est défendu contre l'infection grâce à une immunité passive qui commence à décroître dès le début de la vie extra-utérine. Le moment du développement de sa capacité de réponse immunitaire va représenter une période de vulnérabilité.

L'enfant nouveau-né n'a bien sûr d'anticorps passifs que dans la mesure où sa mère a été immunisée, dans ce cas, l'existence des anticorps spécifiques transmis peut bloquer ou amoindrir les possibilités d'immunisation active.

Les Ig maternelles transmises diminuent chez le nourrisson selon une courbe exponentielle (demi-vie environ 24 à 30 jours) plus longue que chez l'adulte : 18 jours.

Les Ig du nouveau-né sont probablement synthétisées précocement, mais les IgM ne sont à un taux notable que vers le 2^e mois et les IgA ont une maturation très lente (Fig. 4).

L'étude privilégiée de nouveaux-nés de mère agammaglobulinémique montre que les IgG apparaissent chez ces enfants à partir de l'âge de 3 semaines. La capacité de réponse immunitaire humorale est certainement établie dès la naissance. BARR, par exemple, utilisant les antigènes de vaccination ne montre pas de différence entre l'immunisation durant la 1^{ère} semaine de

vie et celle qui est faite après la 6^e semaine : ces résultats ne sont pas toujours confirmés pour d'autres antigènes, il est probable que la nature chimique, - le type - de l'antigène employé, influe sur les modalités de la réponse immunitaire.

En employant des cultures in vitro de tissu splénique, on a en effet montré qu'une synthèse d'IgG et d'IgM peut être obtenue dès la 20^e semaine de vie intra-utérine pour des antigènes très immunogéniques, de même FUDENBERG par typage allotypique des Ig a mis en

évidence une synthèse d'IgG chez le fœtus normal.

La conclusion actuellement, semble que l'ensemble du système immunitaire humoral est apte à répondre précocement au cours de la vie intra-utérine ou extra-utérine ; une grande part de la soi-disant immaturité immunitaire étant expliquée par les antigènes employés. S'il existe des anticorps maternels transmis, ceux-ci interfèrent avec l'acquisition d'une immunité par élimination de l'antigène avant son contact avec les cellules immuno-compétentes.

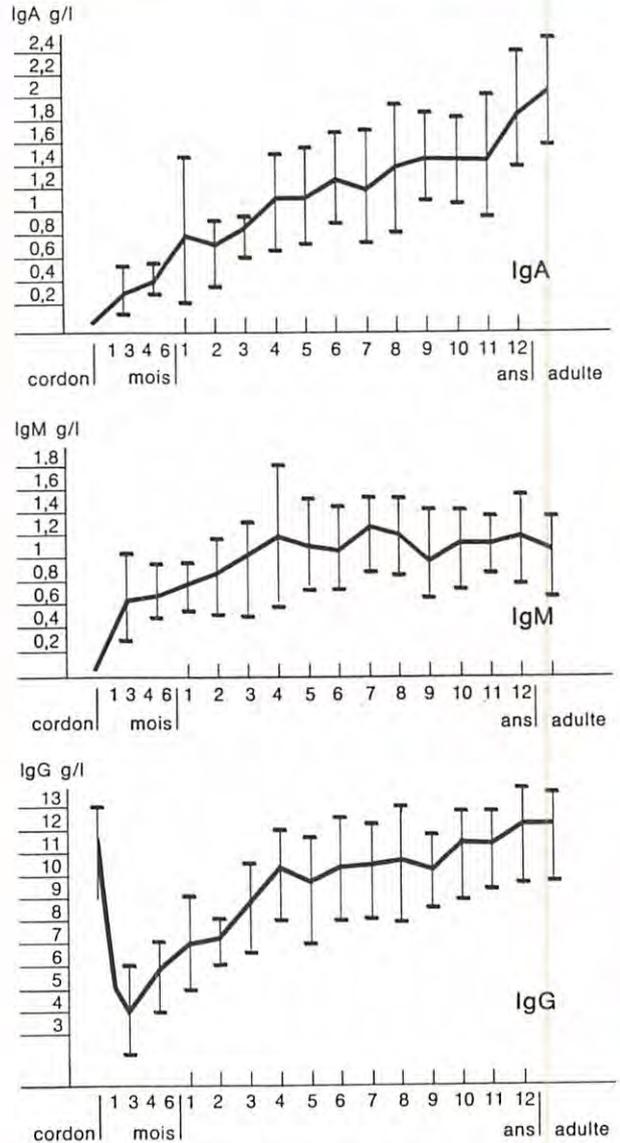


Fig. 4. Valeurs moyennes des IgA, IgM et IgG de la naissance à l'âge adulte, exprimées en g/l et variations ± 1 déviation standard. D'après UFFELMAN.

IMMUNOPATHOLOGIE

L'AUTO-IMMUNITÉ DONNÉES GÉNÉRALES Jean-Jacques Ballet

Le système immuno-compétent des vertébrés répond de façon spécifique au contact de l'antigène. Une substance est précisément définie comme antigénique si elle est capable d'induire ces réactions. Des antigènes provenant d'espèces différentes ou d'individus différents et de la même espèce, sont connus depuis longtemps.

On a ainsi mis en évidence des hétéro-anticorps (espèces différentes), des iso ou allo anticorps (individus différents de la même espèce), et la fonction essentielle de l'immunité a semblé la reconnaissance des substances "étrangères" à l'organisme.

La notion d'auto-immunité a été introduite à la suite d'observations expérimentales et cliniques. L'étude des réactions cellulaires et humorales se fait *in vitro* et *in vivo* comme pour d'autres stimulations. *In vivo*, les situations d'auto-immunité peuvent provoquer des lésions d'aspect évocateur, mais leur mécanisme n'est pas univoque et la corrélation avec les autres réactions peut être difficile à établir. Cette difficulté est encore plus grande en pathologie humaine.

Expérimentalement, plusieurs modèles sont particulièrement caractéristiques :

1. L'ORCHITE AUTO-IMMUNE.

Dès 1900, METCHNIKOFF montre que le sérum de cobayes immunisés par leur propre sperme contient des anticorps immobilisant les spermatozoïdes. Ultérieurement, on a montré que l'injection d'extraits testiculaires (associés à un adjuvant du type Freund complet), provoque *in vivo* un blocage de la spermatogénèse, avec infiltration cellulaire lympho-histiocytaire locale. Dans le sérum apparaissent des anticorps spécifiques, mais sans corrélation avec l'importance des lésions. L'in-

jection intra-testiculaire ne provoque pas de lésion chez l'individu normal. Enfin, l'antigène purifié provoque des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée.

2. LE CARACTÈRE AUTO-ANTIGÉNIQUE DE TISSUS OCULAIRES

(cristallin, tractus uvéal) est également clairement démontré : après immunisation par l'extrait d'un des cristallins, on peut obtenir chez le cobaye un choc anaphylactique par injection intra-veineuse de la même préparation de l'autre œil. L'injection (avec adjuvant) d'extrait uvéal provoque au bout de quelques mois des lésions oculaires avec infiltration cellulaire. Le caractère antigénique n'est pas lié au pigment de l'iris. Les réactions cellulaires semblent ici beaucoup plus nettes que les réactions humorales.

3. L'ENCÉPHALITE ALLERGIQUE

a été mise en évidence chez le singe : des injections répétées d'autolysat de cerveau produisent en six mois ou un an, une maladie neurologique démyélinisante. Des lésions analogues sont obtenues beaucoup plus rapidement chez de nombreux autres animaux avec des extraits de cerveau ou de moelle (avec adjuvant) provenant de l'individu lui-même ou d'autres individus. Histologiquement, l'infiltration cellulaire est plus ou moins importante et associée à des foyers de démyélinisation. Le taux des anticorps n'est pas en corrélation, et ils ne sont pas pathogènes. On peut, par contre, montrer des réactions cellulaires du type hypersensibilité retardée et transférer la maladie chez l'individu normal par injection de lymphocytes sensibilisés.

Bien que ces modèles expérimentaux soient sur certains points d'interprétation difficile, ils permettent de conclure à la capacité, pour certains constituants normaux, d'être ou de devenir antigéniques dans certaines conditions chez un indivi-

du, c'est-à-dire d'induire des réactions spécifiques du système immuno-compétent.

La maturation de ce système est déterminée par plusieurs facteurs :

- a) la constitution génétique de l'espèce et de l'individu,
- b) les structures cellulaires des différents organes présents au cours du développement,
- c) les substances exogènes successivement présentes dans l'environnement.

On sait que pendant la période embryonnaire et fœtale ces interactions conduisent à un équilibre, le système immunitaire étant tolérant aux substances endogènes et même exogènes présentes. C'est ainsi que les structures moléculaires de l'individu sont reconnues comme telles et ne provoquant pas de réactions par la suite.

La théorie de la sélection clonale permet une explication cohérente des phénomènes d'auto-immunité. En effet, dans les hypothèses où l'antigène module par sa structure la réponse cellulaire (induction de la synthèse de l'anticorps spécifique), on conçoit la possibilité d'un blocage cellulaire à certains stades du développement, mais on explique mal la spécificité de ce blocage et la persévérance, par la suite, de la tolérance dans le cas d'antigènes exogènes qui ont disparu. Dans la théorie de BURNET, l'antigène bloque le clone cellulaire capable de fabriquer l'anticorps correspondant.

Plus tard, cet antigène ne stimulera plus cette lignée cellulaire bloquée.

A la lumière de cette conception, plusieurs mécanismes peuvent être invoqués pour expliquer les phénomènes d'auto-immunité.

1. Certaines substances de l'organisme n'ont pas été au contact des cellules immunocompétentes à la période favorable du développement. C'est le cas d'antigènes siégeant dans des régions non vascularisées. A l'occasion d'une rupture de l'organe, d'une infection, ces antigènes peuvent être exposés, par passage dans la circulation, au contact avec les lymphocytes qu'ils vont stimuler. Le cas des spermatozoïdes semble correspondre à ces conditions, ainsi que celui des protéines du cristallin.

Certains constituants du système nerveux central peuvent également se trouver à l'écart des voies de circulation des cellules immunocom-

pétentes. En ce qui concerne la thyroglobuline, on sait qu'elle est chez le singe par exemple, un constituant normal de la lymphe efférente de la thyroïde, à des taux décelables, ce qui semble exclure ici, la notion d'antigène "sequestré".

2. Certaines substances de l'organisme peuvent se modifier et devenir antigéniques.

On peut obtenir ces altérations moléculaires par des moyens physiques (radiations), chimiques ou d'autres agents pathogènes (micro-organismes). Dans ces cas, la réponse n'est dirigée que contre la substance anormale. Certaines thrombopénies toxiques, l'action de diverses substances chimiques sur les protéines de la peau en sont des modèles connus.

3. Le système immunitaire stimulé par un antigène de structure voisine de celle d'une substance normalement présente peut, dans certaines conditions, réagir contre cette substance. Ainsi, dans le cas du streptocoque hémolytique du groupe A, on peut mettre en évidence une antigénicité croisée avec des constituants du cœur humain normal. Chez le lapin, on peut induire la formation d'anticorps anti-membrane basale du rein en utilisant une préparation antigénique de membrane basale. On peut induire également chez le lapin, par immunisation de la thyroglobuline couplée avec un haptène, des réactions contre la thyroglobuline normale.

Ainsi le contact avec une substance endogène modifiée ou avec une substance exogène de structure voisine est capable de lever la tolérance, c'est-à-dire en particulier de provoquer la production d'anticorps qui réagissent de façon croisée avec les tissus normaux qui ont une partie de leur structure commune avec l'antigène. Dans le dernier exemple, l'immunisation peut être maintenue par la suite avec de la thyroglobuline normale. On peut supposer dans ce cas que la conjugaison à l'haptène, c'est-à-dire la modification de la protéine, révèle comme antigénique des parties de la molécule normale pour lesquelles la tolérance ne s'était pas établie.

4. Anomalie du système immunitaire compétent : prolifération d'un "clone interdit".

Au cours de la multiplication des cellules immunitaires, une mutation peut servir et ces cellules mutantes se "débloquent" vis-à-vis d'une substance de l'organisme.

Si ces cellules sont elles-mêmes antigéniques, elles seront détruites par les autres cellules immuno-compétentes. Par contre, ce "clone interdit" va proliférer et réagir immunologiquement au contact des structures cibles de l'organisme s'il n'est pas antigénique.

On peut supposer que les stimulations qui augmentent les divisions cellulaires accroissent le risque de telles mutations. L'effet de potentialisation considérable de l'adjuvant du type Freund sur les réactions humorales et cellulaires pourrait s'expliquer ainsi par l'intense prolifération cellulaire des tissus lymphoïdes qu'il provoque.

A l'inverse, la répression des "clones interdits" peut être défailante, et ce serait le cas des déficits immunitaires où les phénomènes auto-immuns sont fréquents.

5. Les aspects génétiques de l'auto-immunité sont connus dans plusieurs modèles animaux. Ainsi, les souris NZB développent spontanément une anémie hémolytique avec auto-anticorps entre autres anomalies, les hybrides de ces souris avec d'autres lignées montrent la transmission à la génération suivante de phénomènes auto-immuns (néphropathie, anticorps antinucléaires...). De même, l'induction de lésions thyroïdiennes par injection d'extraits thyroïdiens est quantitativement très différente selon la lignée de cobayes utilisée.

L'importance de ce facteur constitutionnel étant établie, on peut supposer par exemple, qu'une sensibilité plus ou moins grande de la lignée aux agents infectieux provoquera une dégradation plus ou moins importante des antigènes de l'hôte.

De même, il est clair que l'antigénicité croisée avec des agents exogènes dépend de structures moléculaires génétiquement contrôlées.

6. Les rapports entre les anomalies de l'immunité, les facteurs exogènes et l'apparition de phénomènes d'auto-immunité sont de plus en plus étudiés. On sait en effet la fréquence des infections et des phénomènes auto-immuns chez les sujets atteints de déficit immunitaire : les facteurs génétiques fonctionnels et exogènes sont ici intriqués.

Expérimentalement chez l'animal immuno-supprimé (thymectomie néo-natale corticothérapie et irradiation) on voit apparaître dans certains cas des manifestations de type

auto-immun (anémie hémolytique par anticorps, néphropathies, arthrites...). On constate, par contre, que ces manifestations apparaissent plus tardivement ou n'apparaissent pas chez les animaux axéniques.

Le rôle des agents infectieux et tout particulièrement des virus, semble donc important lorsqu'ils se développent dans l'organisme à l'occasion d'un déficit transitoire ou définitif de l'immunité anti-infectieuse. Ainsi, l'induction chez l'animal d'une tolérance au virus de la chorioméningite lymphocytaire entraîne des manifestations auto-immunes alors que la virémie persiste. On a d'autre part pu montrer la présence de particules d'allure virale dans les tissus lymphoïdes des souris NZB. On conçoit donc que le développement d'un virus "lent" ou d'autres organismes intracellulaires (mycoplasme, formes L...) puisse fabriquer à partir de tissus normaux de nouveaux antigènes. Les agents physiques et chimiques qui accroissent les réactions auto-immunes pourraient agir en activant des virus latents.

La constitution génétique joue chez l'animal un rôle dans la réaction ou l'absence de réaction à un antigène donné. Ainsi, selon la lignée, des cobayes peuvent être immunisés ou non par la polylysine conjuguée à des haptènes. L'anomalie de la réponse immunitaire à une stimulation exogène peut donc être génétiquement déterminé.

L'interprétation des données expérimentales présente en fait de nombreuses difficultés. Les immunisations par extraits d'organes produisent des réactions dirigées souvent contre l'organe utilisé, plus que contre des structures propres de l'individu ou même de l'espèce.

On ne peut être certain que les extraits utilisés sont exempts de matériel exogène, par exemple viral, qui pourrait interférer.

D'autre part, selon le modèle utilisé, on voit une réponse prédominante tantôt cellulaire tantôt humorale.

L'étude des phénomènes de tolérance conduit à penser que les lignées lymphocytaires B et T peuvent se comporter différemment vis-à-vis de l'antigène. Ainsi dans le cas de la thyroïdite produite chez le lapin par la thyroglobuline, il semble que le mécanisme soit le suivant : en utilisant des taux physiologiques de thyroglobuline, seules les cel-

lules T deviendraient tolérantes, les taux réactogènes nécessaires pour les cellules B n'étant plus élevés. Au cours d'une stimulation par des molécules de thyroglobuline dégradée ou hétérologue, les cellules T réagissent et stimulent les cellules B qui elles, ne seront pas tolérantes vis-à-vis de la thyroglobuline normale, d'où la formation d'anticorps.

Ainsi, le système immunocompétent avec sa constitution génétique et ses tolérances acquises est en équilibre plus ou moins stable avec les agents exogènes. Cet équilibre peut être rompu en particulier sous l'effet d'agents exogènes et la tolérance vis-à-vis des antigènes de l'organisme peut cesser.

Ces mécanismes des lésions d'auto-immunité sont ceux de l'immunité en général, action des anticorps, des complexes, phénomènes de cyto-toxicité sur les différents organes. In vivo, il peut cependant être difficile de distinguer la réaction elle-même de ses conséquences.

En pathologie humaine, un mécanisme auto-immun est invoqué dans de nombreuses situations.

1° Soit parce qu'il existe des stigmates biologiques d'auto-immunité (anticorps, réaction des tissus à un auto-antigène connu...).

2° Soit par analogie avec un modèle animal connu.

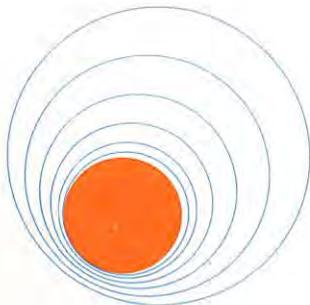
Schématiquement :

a) Au cours des diverses anémies hémolytiques acquises, la mise en évidence des anticorps est bien connue. On sait que l'antigénicité peut être induite par certaines médications et que dans certains cas, on peut suspecter un dysfonctionnement du système immunitaire (comme au cours du lupus). Des phénomènes analogues permettent d'expliquer leucopénies et thrombopénies par auto-anticorps dans diverses situations cliniques.

b) L'atrophie muqueuse gastrique de l'anémie de BIERMER : là encore on peut trouver des anticorps anti-muqueuse gastrique et antifacteur intrinsèque, mais leur rapport avec les lésions est mal connu.

c) Assez semblables à des modèles animaux :

- la thyroïdite d'Hashimoto,
- l'ophtalmie phacoanaphylactique et l'ophtalmie sympathique.



On en a rapproché d'autres affections thyroïdiennes (thyroïdites aiguës virales, certaines formes de myxoédème).

Les affections démyélinisantes du névraxe, certaines formes de stérilité évoquent également ce qu'on connaît chez l'animal.

La maladie d'Addison, les localisations cardiaques du rhumatisme articulaire aigu, des affections intestinales comme la rectocolite hémorragique ou l'ileite terminale, des pancréatites chroniques, certaines hépatites... comportent vraisemblablement un aspect auto-immun mais l'analogie ou l'existence d'anticorps anti-organes n'ont pas toujours de signification pathogénique.

d) Plus particulières sont les affections où la dysimmunité est manifeste. Les diverses formes de l'arthrite rhumatoïde (le facteur rhumatoïde est une anti-globuline), et le lupus érythémateux disséminé (et les affections voisines) où existe une prolifération d'anticorps dirigés non seulement contre des organes et des cellules, mais aussi contre des constituants intracellulaires (ce qu'on n'a pu reproduire expérimentalement). Dans ce groupe d'affections aux manifestations multiples ; on a pu mettre également en évidence des anomalies, des réponses immunes cellulaires.

Cet ensemble suggère une anomalie exogène (agent exogène intracellulaire) ou génétique, les deux pouvant être associés. En faveur du rôle du déficit immunitaire, on sait que plusieurs formes cliniques de déficit se transmettent génétiquement.

Ces cellules immuno-compétentes apprennent au cours de leur développement à reconnaître les formes et à distinguer ce qui fait partie de l'organisme pluricellulaire, y compris elles-mêmes et ce qui n'en fait pas partie, le "soi," et le "non soi".

Profitant vraisemblablement d'une baisse de la vigilance du système ou d'un "créneau" qui n'était pas prévu, un élément étranger réussit à s'incorporer et à modifier la forme d'éléments de l'organisme qui sont reconnus comme étrangers ; ou bien un "clone interdit" sort de sa réserve, se développe sans frein et les lésions auto-immunes apparaissent et peut-être, la carcinogénèse et la sénescence.

Bibliographie

VOISIN G.A.
Phénomène auto-immunitaire,
sa nature et sa signification
in Immunologie. Paul BORDET
Flammarion Edit. Paris 1972
1149 - 1162

IMMUNOTHERAPIE

DONNÉES RÉCENTES SUR LES VACCINATIONS

Jean Paupe

Thérapeutique immunologique par excellence, la vaccination a été appliquée à l'homme dans des conditions assez empiriques bien avant qu'on ait entrevu la complexité des mécanismes immunitaires.

Tout en ayant découvert et utilisé la plus profitable des réactions croisées, Jenner était bien loin de soupçonner les finesses de l'immunité cellulaire et Calmette et Guérin n'avaient certainement qu'une idée assez grossière des liens étroits qui existent entre cette immunité cellulaire et l'hypersensibilité retardée. En dépit de ces bases incertaines et grâce au génie de quelques hommes, les vaccinations ont représenté et représentent encore la plus efficace de toutes les armes antimicrobiennes. En tant que procédés d'immunisation active elles stimulent dans l'organisme les mécanismes spécifiques de défense aboutissant ainsi à une immunité d'installation progressive mais de durée prolongée.

Sans chercher en une revue qui serait fastidieuse à faire le relevé précis des innovations enregistrées depuis une dizaine d'années grâce à la collaboration des immunologistes, des microbiologistes et des médecins (notamment des pédiatres), il est possible de dégager certains progrès appréciables à différents points de vue.

– Sur le plan quantitatif, le nombre des vaccins proposés aux médecins croît avec régularité et cette multiplicité des vaccins commence à poser des problèmes d'indications qui ne se posaient pratiquement pas lorsque le nombre des vaccins se limitait presque aux vaccinations obligatoires. A l'opposé si beaucoup de contre-indications injustifiées ont été radicalement écartées, d'autres sont apparues et ne doivent pas être méconnues.

– Sur le plan qualitatif, une meilleure connaissance des possibilités immunitaires du début de la vie a rendu possible l'établissement d'un calendrier des vaccinations plus cohérent et mieux adapté. L'appréciation qualitative des réponses immunitaires a permis de mieux codifier les injections de rappel. Elle ouvre surtout la voie à une plus grande efficacité des vaccinations en permettant de choisir la forme optimale du vaccin et sa voie d'introduction la plus judicieuse en fonction du but recherché.

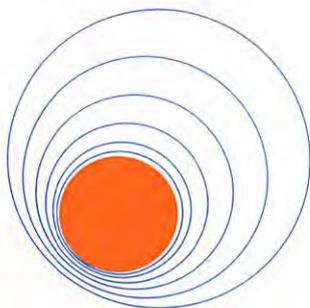
1. LES PROBLÈMES D'INDICATION DES VACCINATIONS

La multiplication du vaccin impose un choix. L'utilisation systématique de tous les vaccins qui sont ou seront proposés aux médecins ne peut finalement que nuire à l'esprit même de la vaccination en multipliant les contraintes et en risquant de leur faire attribuer plus d'inconvénients que d'avantages.

Il importe donc de discerner soigneusement les objectifs plus ou moins intriqués qui peuvent motiver ces vaccinations.

– La protection individuelle du sujet vis-à-vis d'agents microbiens qu'il est susceptible de rencontrer et contre lesquels on ne dispose pas d'une arme efficace et sans danger, représente évidemment l'objectif principal. La recherche de cette protection apparaît donc tout spécialement indiquée dans les toxi-infections et dans les maladies virales. Mais cet objectif implique également des nuances d'indications qui devront tenir compte de l'âge, du terrain, de considérations climatiques ou géographiques et, bien entendu de certaines circonstances accidentelles.

C'est ainsi que dans nos contrées une des premières préoccupations concerne la protection contre la coqueluche vis-à-vis de laquelle le jeune nourrisson n'est pas protégé par des anticorps maternels transmis alors qu'il est correcte-



ment protégé contre la rougeole par ces mêmes anticorps et que, au-delà de cette protection, la rougeole reste une maladie bénigne. En Afrique, par contre, où la rougeole est une des principales causes de mortalité infantile, une vaccination antimorbillieuse précoce serait éminemment souhaitable. Cette vaccination peut n'être réservée en France qu'aux enfants débiles ou présentant une pneumopathie telle qu'asthme ou mucoviscidose sur laquelle la rougeole risque d'avoir des conséquences graves ou aux enfants vivant précocement en collectivités où les épidémies de rougeole peuvent être redoutables. Enfin, la vaccination antigrippale, d'un intérêt limité chez l'enfant, est certainement souhaitable chez le vieillard.

– Une protection individuelle au "second degré" peut constituer un cas particulier. Le meilleur exemple est celui de la vaccination antirubéolique qui ne cherche à protéger le sujet vacciné que pour éviter au fœtus les conséquences désastreuses de la virose pendant la gestation. Rappelons qu'elle est formellement contre-indiquée au cours de la grossesse.

– La protection de masse a un tout autre objet. Elle a pour but l'éradication pure et simple d'un agent microbien et de la maladie qu'il provoque. Les nuances de la protection individuelle ne peuvent alors être retenues car il s'agit de vacciner une fraction majoritaire de la population. Cet objectif intéresse tout spécialement les vaccinations antivirales puisque les virus, parasites obligatoires des cellules vivantes ne peuvent survivre que par passage du malade au sujet sain non protégé. Cette survie n'est plus possible si une fraction importante de la population exposée devient réfractaire. On sait ainsi par des études épidémiologiques précises que selon les cas, l'immunisation active de 60 à 80 % d'une population donnée aboutit fatalement à la disparition de la maladie. De tels objectifs à long terme n'ont jamais été rationnellement envisagés en France. On peut le regretter car de telles campagnes dépassent largement le seul aspect médical pour intéresser souvent l'économie d'un État. L'éradication de certaines viroses bénignes peut aboutir à de gigantesques gains d'argent qui seraient alors utilisables pour des objectifs plus intéressants.

Sur le plan pratique il faut bien souligner que les possibilités d'associations vaccinales simplifient considérablement l'inquiétant problème d'une multiplication excessive des injections vaccinales. Les essais concluants d'une association vaccin antirubéoleux et anatoxines permettent par exemple d'envisager l'injection du vaccin antirubéoleux chez la fille, en même temps que le rappel des anatoxines obligatoires à l'âge de 10 ou 11 ans.

Loin d'altérer leur efficacité il semblerait même que certaines associations aboutissent à des effets adjuvants intéressants. Ainsi la vaccination quadruple DT-Coq-polio-myélique serait plus efficace que le vaccin antipoliomyélique tué injecté seul ou sous forme de vaccin DT-polio.

Enfin certaines méthodes telles que vaccinations par ponctions multiples, vaccinations per os ou par aérosols atténuent considérablement les désagréments des vaccinations, notamment chez le jeune enfant.

2. LES PROBLÈMES DU CALENDRIER DES VACCINATIONS

Après de multiples rééditions, ce calendrier tend à la fois à une certaine stabilité et à une relative simplification qui sont le fruit d'une meilleure connaissance des possibilités immunitaires des premiers mois de la vie. On sait en effet que l'immunité cellulaire est parfaitement apte à se développer chez le nouveau-né et qu'en particulier la

vaccination par le B.C.G. peut donc être pratiquée très tôt avec un maximum de chances de succès. Il est également prouvé que la réponse immunitaire de type humoral peut être satisfaisante dans les premiers mois, dans la mesure où une transmission massive de la mère au fœtus ne risque pas d'inhiber partiellement cette réponse. Ces notions ont permis de concilier le désir des pédiatres d'immuniser le plus tôt possible contre la coqueluche (pour laquelle la protection liée aux anticorps maternels transmis est négligeable) et les inconvénients qui consistaient à émailler la première année de la vie d'une succession d'injections astreignantes et désagréables.

On parvient ainsi au calendrier assez simple résumé sur le tableau I. Il implique au cours de la première année 3 injections sous-cutanées et deux scarifications (ou piqûres multiples par bague), 2 injections sous-cutanées et une scarification entre 1 et 10 ans et entre 11 et 20 ans.

Si le B.C.G. n'est pas fait à la naissance, il est préférable d'utiliser la voie intradermique dont les résultats sont plus constamment efficaces. Il reste simplement à souligner un point important. La précocité relative de la primo-vaccination DT-Coq-polio impose pour obtenir les meilleurs résultats d'effectuer le premier rappel plus tôt qu'il n'est habituel de le conseiller. Surtout en ce qui concerne la protection anti-coquelucheuse la date optimale de ce

DATE	VACCINATION
Premiers jours	BCG.
3 ^e , 4 ^e , 5 ^e mois	DT-Coq + polio. buccal ou injectable
1 an à 14 mois	Rappel DT-Coq + polio. buccal ou injectable.
avant 2 ans	VAV
avant 6 ans	B.C.G. (si non fait à la naissance).
tous les 5 ans	Rappel DT + polio.
11 ans	Rubéole chez la fille
11 ans et 21 ans	revaccin VAV.

Tableau I –

Calendrier des vaccinations sous sa forme la plus simple.

Une légère variante consiste à compléter l'immunisation antipoliomyélique obtenue par le vaccin tué injectable en administrant au cours de la deuxième année, avec rappel un et cinq ans plus tard le vaccin vivant atténué per os.

premier rappel sera dix mois après la première injection, et non de un an après la dernière.

L'intérêt de ce calendrier est de laisser la possibilité d'assez larges marges de variations dont la pratique quotidienne souligne facilement l'intérêt. Ainsi pourront se concilier sans difficultés les incidents ou accidents inévitables au cours de la première année, les départs en vacances et bien d'autres événements difficiles à éviter.

3. LE PROBLÈME DES CONTRE-INDICATIONS

Il est si irritant de voir avec quelles facilités et sur quels prétextes sont délivrés des certificats de contre-indication, qu'on ne saurait trop insister sur le caractère exceptionnel de ces contre-indications.

Si l'on se borne à la seule première année de la vie selon le calendrier qui précède les seules contre-indications réelles sont l'existence d'un eczéma pour la vaccination antivariolique (et elle seule) et la présence d'un déficit immunitaire cellulaire pour le B.C.G. et la vaccination antivariolique. Si l'on tient compte du fait que l'eczéma n'est qu'une contre-indication temporaire de la vaccination antivariolique on imagine difficilement que l'immense majorité des nourrissons ne soit pas vaccinée dans les délais normaux. En dépit des ordonnances officielles, il va sans dire que la recherche du sucre et de l'albumine dans les urines n'est pratiquement jamais réalisée chez le nourrisson. Il est par contre évident qu'on ne vaccine pas un nourrisson malade mais il est bien rare qu'une affection chronique oblige à différer longtemps ces premières vaccinations. Chez l'enfant plus grand, on sait qu'il importe de vérifier les réactions tuberculiques avant toute vaccination, mais la pratique précoce du B.C.G. et sa surveillance régulière dispensent évidemment de cette précaution. La recherche du sucre et de l'albumine reste un geste indispensable en sachant bien qu'une albuminurie légère, isolée, déclenchée par l'orthostatisme ne justifie certainement pas de renoncer aux rappels indispensables.

Il n'est plus besoin de souligner combien les maladies allergiques ne représentent en aucune façon une contre-indication mais bien plutôt une indication impérative, notamment pour les anatoxines, afin d'éviter les risques ultérieurs

de la sérothérapie. Il est par contre évident qu'on ne peut temporairement vacciner contre la variole un nourrisson eczémateux en poussée et même un enfant vivant dans son voisinage immédiat par suite du risque de vaccine généralisée.

Les seules autres contre-indications à retenir chez le sujet allergique concernent les virus vaccins cultivés sur œufs embryonnés du fait des risques de sensibilisation aux protéines de l'œuf. C'est notamment le cas du vaccin antigrippal. Enfin, on ne saurait trop répéter qu'en dehors d'un déficit immunitaire cellulaire par ailleurs très exceptionnel, il n'existe en pratique aucune contre-indication réelle à la vaccination par le B.C.G.

Pour compléter ce chapitre il faut cependant rappeler que toute vaccination par un virus vivant atténué est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte. Dans l'incertitude fréquente, où l'on se trouve presque toujours en ce domaine on ne saurait trop souligner

avec quelle prudence on doit vacciner la jeune femme par un virus vaccin vivant atténué.

4. L'ASPECT QUALITATIF DE LA VACCINATION

Depuis que l'on connaît les caractéristiques des trois principales immunoglobulines (IgG, IgM et IgA) qui participent à la réponse immunitaire il a été possible d'analyser leur évolution après une infection ou une vaccination virale.

D'une façon générale, les premières immunoglobulines à apparaître dans le sérum lors de la réponse primaire, sont des IgM qui sont plus ou moins rapidement remplacées par des IgG et, plus tardivement et pour une faible part, par des IgA. Lorsqu'on vaccine un jeune enfant par un virus vaccin inactivé ou par un virus vivant atténué, on détecte dans le sérum les premières IgM vers le 3^e jour. Elles atteignent un maximum vers la 2^e semaine puis décroissent très vite et disparaissent en un à deux mois (fig. 1).

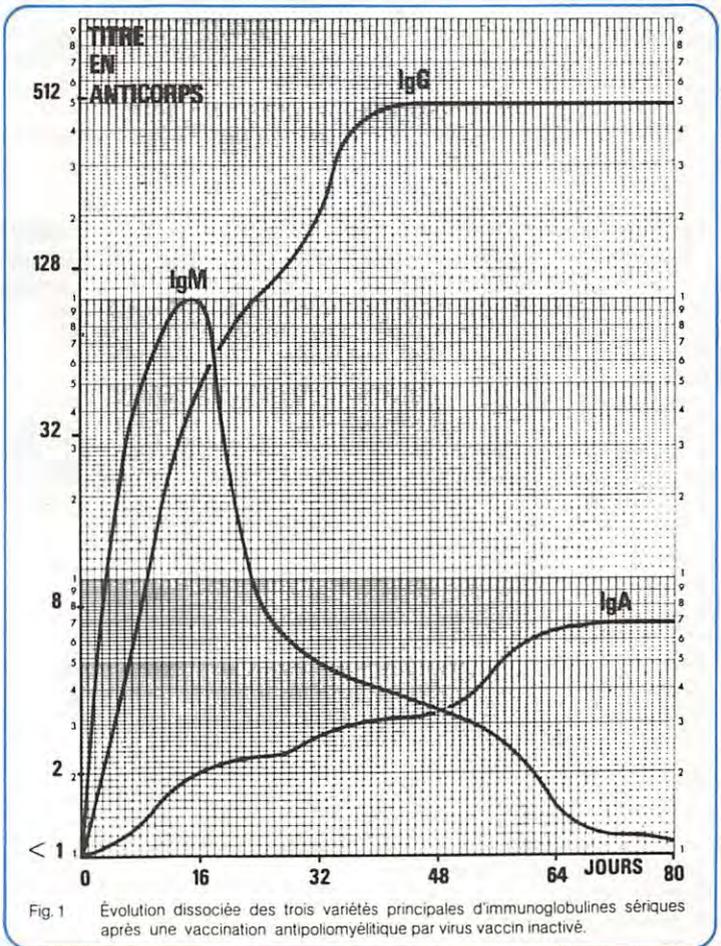


Fig. 1 Évolution dissociée des trois variétés principales d'immunoglobulines sériques après une vaccination antipoliomyélitique par virus vaccin inactivé.

Les IgG apparaissent peu de temps après, atteignent leur maximum à la 5^e semaine alors que les IgM ont pratiquement disparu ; puis elles persistent à un titre constant pendant plusieurs semaines.

Les IgA n'apparaissent à des taux appréciables qu'au bout de quelques semaines ou seulement de quelques mois et leur titre sérique reste très inférieur à celui des IgG. Certains sujets semblent d'ailleurs se contenter d'une réponse IgM et IgG sans élever significativement leurs taux d'IgA.

En fait on sait actuellement que si le rôle des IgA sériques dans les défenses antimicrobiennes reste très problématique, ce type d'immunoglobulines joue à la surface des muqueuses un rôle extrêmement important sous la forme d'un dimère soudé autour d'une pièce de transport ou pièce sécrétoire. Des IgA 11S, des sécrétions sont synthétisées par les plasmocytes, des formations lymphoïdes sous-muqueuses et leur apparition est donc pratiquement indépendante des IgA circulantes. Après injection veineuse d'IgA ou d'IgG marquées on n'observe pas de radioactivité sous forme d'IgA 11S des sécrétions.

L'importance des IgA 11S apparaît dans le tube digestif après vaccination antipoliomyélitique. La résistance à l'infection par le poliovirus ne peut être prévue avec précision en fonction du taux d'anticorps circulants. L'administration répétée de vaccin antipoliomyélitique inactivé, bien que provoquant des taux importants d'anticorps sériques, n'a que peu ou pas d'effets sur le développement du virus dans le tube digestif. Par contre, l'ingestion per os de virus vivant atténué induit un état d'immunité digestive même si les taux d'anticorps sériques restent relativement modérés.

En fait, les réponses sériques IgG, IgM et IgA sont très semblables avec le virus vivant atténué type Sabin et avec le virus inactivé type Salk, mais la réponse en anticorps des sécrétions n'est obtenue avec régularité qu'après ingestion du virus vaccin vivant seul capable de se répliquer localement et d'assurer dans le tube digestif une masse antigénique suffisante (fig. 2).

Sur le plan pratique, ces subtilités concernant les modalités et le type de protection assurés par ces diverses variétés d'anticorps, ont relativement peu d'importance dans le

cas de l'infection poliomyélitique. Si cette infection a pour point de départ une prolifération du virus dans le tube digestif on sait en effet que les lésions que l'on redoute ont pour siège le système nerveux et plus spécialement les cornes antérieures de la moelle.

Cette atteinte nerveuse pourra être prévenue tout aussi bien par la première barrière des anticorps sécrétés s'opposant à la replication virale dans le tube digestif que par les anticorps sériques neutralisants formant une seconde ligne de défense entre tube digestif et système nerveux.

Il en est tout autrement avec les infections virales respiratoires.

On a facilement démontré avec le virus grippal que des différences notables existaient également selon les voies de la vaccination. Chez l'animal ou chez l'homme, après inoculation nasale d'un virus vaccin on obtient un titre en anticorps sécrétoires dix fois plus élevé qu'après injection sous-cutanée d'un virus inactivé. La présence de ces anticorps des sécrétions nasales ou bronchiques représente un bien meilleur index de protection que le

titre des anticorps circulants. Dans une étude comparative sur l'efficacité du vaccin grippal inactivé, administré par diverses voies, on a démontré que l'on obtenait une protection réelle contre la maladie chez 79 % des individus recevant le vaccin en aérosols et chez seulement 27 % des individus qui le recevaient par voie sous-cutanée.

Il apparaît de toute évidence que pour les virus dont l'organe cible est l'arbre respiratoire, l'obtention de taux élevés d'anticorps circulants peut fort bien ne pas apporter une protection réelle contre les manifestations de l'agression virale. A l'opposé la présence d'anticorps sécrétoires spécifiques des sécrétions respiratoires peut conférer une protection significative même en l'absence d'un titre élevé en anticorps circulants. Ainsi dans l'infection respiratoire virale, l'IgA de sécrétion étant le principal mécanisme de défense destiné à s'opposer à la replication initiale du virus, doit-on donner la préférence dans la mesure du possible à un virus vaccin vivant inactivé administré en aérosol et seul capable de stimuler la production de cette défense au sein des sécrétions muqueuses (fig. 2).

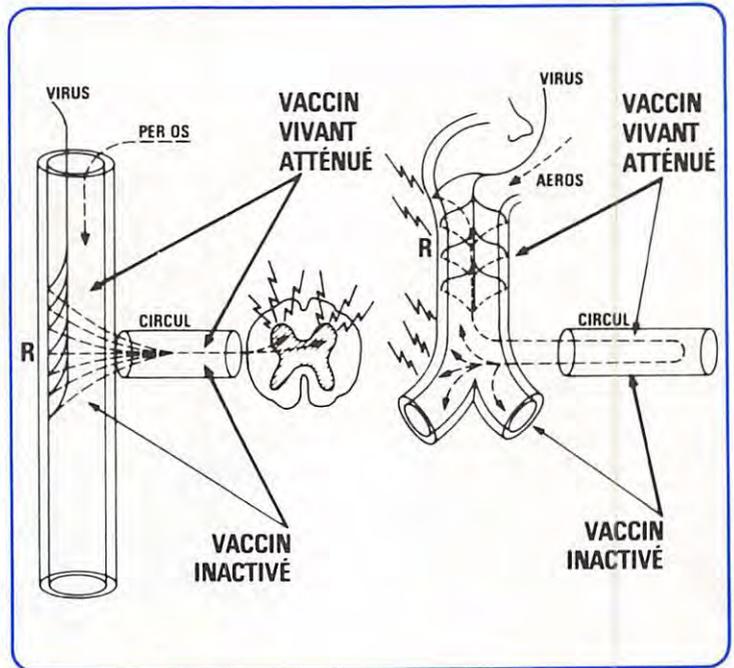


Fig. 2
Exemple d'effets protecteurs obtenus dans deux types de vaccination (antipoliomyélitique à gauche et antigrippale à droite) en fonction de la forme du vaccin et de sa voie d'introduction.

5. CONCLUSION

En dépit des progrès réalisés en thérapeutique anti-infectieuse, la vaccination préventive reste une des armes les plus efficaces dans la lutte contre les micro-organismes. La multiplicité des vaccins actuellement proposés aux médecins impose à la fois le respect d'un calendrier bien codifié des vaccinations utiles ou légales obligatoires et la discussion d'indications particulières pour certaines vaccinations. Dans cette optique il importe de bien discerner les objectifs individuels des objectifs de masse qui posent des problèmes d'un tout autre ordre. Si les indications de quelques vaccinations méritent d'être discutées, les contre-indications de la plupart des vaccinations deviennent exceptionnelles. Enfin l'analyse qualitative de la réponse immunitaire fait apparaître, notamment en ce qui concerne les vaccinations anti-virales, le rôle important de la forme du vaccin et de sa voie d'introduction.

bibliographie

GRISLAIN J.R. ET COLL.

Vaccination
Médecine infantile. 1969, 76,
2, 85-180

OGRA P.L., KARZON D.T.

The role of immunoglobulins
in the mechanism of mucosal
immunity to virus infection.
Ped. Clin. North Amer. 1970.
17, 2, 385-400.

Table ronde sur les vaccinations
antivirales
23^e Congrès des Pédiatres
de Langue Française
Grenoble. Septembre 1972.

A NOUVEAUX CONCEPTS, NOUVEAUX MEDIA. UNE VOIE D'ACCÈS PRIVILÉGIÉE POUR L'IMMUNOTHÉRAPIE RESPIRATOIRE : LA VOIE AÉROSOL.

L'étude précise des phénomènes immunitaires locaux, a revalorisé la voie d'administration locale. Un traitement local ne se contente pas d'être un simple traitement symptomatique. La preuve en est donnée par l'étude des réactions de la muqueuse respiratoire.

En effet, une stimulation purement locale à ce niveau est capable de déclencher l'ensemble des réactions immunitaires :

1. Les défenses de surface spécifiques (IgA sécrétoires) et non spécifiques (phagocytose, lysozyme, transferrine, etc.).
2. L'immunité cellulaire objectivée par l'apparition précoce des îlots lymphoïdes.
3. L'immunité humorale (anticorps circulants) grâce à l'intense résorption sanguine des antigènes, au niveau des muqueuses.

Si l'on considère que les 3 à 400 millions de lobules et alvéoles pulmonaires représentent une surface d'échange de 100 m² environ avec le courant circulatoire, et si l'on évoque l'importance de la contamination par voie aérienne en pathologie respiratoire, l'intérêt d'une thérapeutique administrée par aérosol dans l'arbre respiratoire paraît évident.

Mais la voie d'administration n'est pas tout, encore faut-il que la forme soit efficace, car chacun sait que si une muqueuse est capable de réagir, ses réactions ne sont pas toujours celles que l'on souhaite.

Une particule aura un sort différent suivant qu'elle sera projetée sur la muqueuse respiratoire en phase liquide ou en phase sèche.

En phase liquide, les gouttelettes s'agglutinent et ne traversent pas toujours la barrière opposée par le mucus au niveau des bronches.

Le milieu ambiant de l'homme de la rue n'est-il pas en réalité un aérosol sec, de particules pathogènes ou non, en suspension dans l'air ?

La phase sèche a donc été retenue

comme étant la forme de pénétration la plus naturelle.

Après la voie d'accès et la forme de pénétration, un 3^e problème était celui de la taille des particules. Là encore le critère de référence c'est la taille la plus "naturelle".

Les études de cinétique aérosol ont montré que les particules de 2 à 40 μ se déposent tout au long de l'arbre respiratoire ; celles de 40 μ s'arrêtant au niveau des voies aériennes supérieures (sinus, cavum, trachée) et celles de 2 μ peuvent atteindre les bronchioles et les alvéoles. Ceci explique l'adoption pour le SPREMUNAN, de particules comprises entre 2 μ et 40 μ , 40 % d'entre elles allant de 2 à 10 μ .

Un dernier problème restait encore : le choix d'une formule à coefficient thérapeutique élevé.

Un produit à large spectre, visant la flore pathogène respiratoire la plus fréquente de nos jours a été obtenu à partir de 24 souches bactériennes.

A ce stade, une surprise agréable attendait les expérimentateurs du SPREMUNAN : l'association d'antigènes, au sein de la formule, donne une réponse potentialisée par rapport à celle obtenue après administration des antigènes séparés. Réponse supérieure en valeur, mais aussi en rapidité puisque l'élevation des anticorps est significative parfois dès le 4^e jour, ce qui est exceptionnel (Étude du Pr. Orfila).

A l'avant-garde de l'immunothérapie quotidienne, SPREMUNAN concrétise le but final de la recherche fondamentale : réaliser un progrès thérapeutique au service du praticien et de son malade.

A. SETRAKIAN.

AU SOMMAIRE DU PROCHAIN NUMERO :

- **les greffes d'organes** (A. WANG)
- **Le système du complément**
(C. LEPREVOST et M. TARDIEU)
- **Les déficits immunitaires congénitaux**
(F. FREYCON)
- **Revue de presse**
- **Réponses à vos questions**

A TRAVERS LA LITTERATURE

Par C. HERZOG et A. DURANDY

AUTO-ANTICORPS CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE MALADIE CŒLIAQUE ?

Auto-antibodies in children with coeliac disease.

I.L. BROWN, A. FERGUSON, F. CARSWELL, C.H.W. HORNE, R.N.W. MACSWÉEN - Clin. Exp. Immunology 1973, 13 p. 373.

De nombreuses manifestations auto-immunes ont été mises en évidence dans la maladie cœliaque : apparition d'anticorps dirigés contre les antigènes alimentaires (gluten certes, mais aussi caséine, lactalbumine, etc.). D'autres troubles immunitaires ont été décrits : augmentation de l'IgA sérique, déficit en IgM par diminution de la synthèse plus que par perte digestive, augmentation au contraire des plasmocytes IgM dans la muqueuse du grêle...

Les auteurs, dans cet article, étudient 48 enfants atteints de maladie cœliaque affirmée sur : l'étude histologique de grêle (atrophie villoribine) et le test thérapeutique que constitue le régime sans gluten – 48 enfants de même âge, non atteints de cette maladie, servent de témoins.

Chez 22 de ces 48 enfants atteints de maladie cœliaque (soit 67 %) on peut mettre en évidence des anticorps anti-réticuline, par la technique d'immunofluorescence sur coupes de foie et de rein de rat. Seuls 7 enfants parmi les sujets normaux, soit 15 % possèdent ainsi des anticorps anti-réticuline. La différence est hautement significative.

Ces anticorps anti-réticuline ne sont jamais de la classe des IgM : 76 % des anticorps des sujets malades sont des IgG, 24 % des IgA. Parmi les 7 enfants normaux mais présentant ces anticorps : 66 % sont des anticorps de la classe IgG, le reste de la classe IgA. Deux de ces enfants atteints de maladie cœliaque ont en outre d'autres anticorps : facteur antinucléaire, anticorps anti-muscle lisse, mais à des taux faibles.

Les taux des immunoglobulines sériques sont également dosés, mais les résultats peu homogènes ne sont pas concluants.

41 enfants atteints de maladie cœliaque ont des Ig sériques normales, 3 un déficit en IgA, 2 une augmentation des IgA sériques.

Tous les enfants témoins, sauf un, ont des Ig sériques à un taux normal. Aucune corrélation ne peut être mise en évidence entre la présence de ces autres anticorps anti-réticuline et la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes alimentaires.

Cette étude apporte un argument de plus en plus en faveur des manifestations auto-immunes apparues au cours de la maladie cœliaque sans que l'on sache si elles sont la cause ou la conséquence de la malabsorption.

DÉPÔT D'IMMUNOGLOBULINE DANS LE FOIE DE MALADES AYANT UNE HÉPATITE CHRONIQUE ACTIVE ET DES ANTI-CORPS ANTI-MUSCLES LISSES.

Immunoglobulin Deposition in Liver of Patients with Active chronic Hepatitis and Antibody against Smooth Muscle.

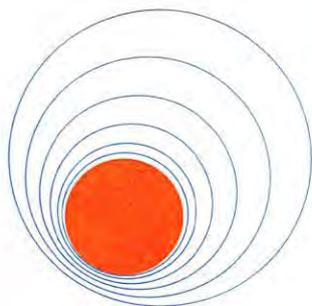
R.L. DAWKINS, R.A. JOSKE.

Brit. Med. J., 1973, 2, 643-647.

7 références bibliographiques.

L'hépatite chronique active groupe plusieurs anomalies immunologiques. Toutefois, sa pathogénie reste encore incomprise.

La mise en évidence d'anticorps anti-muscle lisse, suggère que l'immunité



humorale pourrait être impliquée sans que la relation entre un antigène du muscle lisse et l'hépatite progressive puisse s'expliquer pour autant.

Les biopsies de foie de 33 malades ayant une maladie hépatique ont été étudiées par immunofluorescence directe. Parmi ceux-ci :

- 27 avaient une atteinte variable allant de l'hépatite alcoolique à la porphyrie,
- 1 seul avait des anticorps anti-muscles lisses,
- 3 malades avec hépatite chronique active avaient une coloration caractéristique avec le conjugué anti-IgG.

Ces malades étaient des femmes relativement jeunes et toutes trois possédaient des anticorps anti-muscles lisses. De plus, elles n'étaient pas traitées au moment de l'étude.

Ainsi, l'IgG peut être déposée dans le foie de certains malades ayant une hépatite active chronique.

Seuls, ceux qui ont des anticorps pourraient fixer l'IgG au niveau du foie. Il est possible que cette immunoglobuline soit un anticorps dirigé contre et réagissant avec un antigène spécifique du foie non relié au muscle lisse. Une autre possibilité est qu'elle reflète le dépôt de complexes antigène-anticorps circulants.

L'immunofluorescence directe sur les biopsies hépatiques pourrait aider à la compréhension des maladies du foie et contribuer à la vérification de l'hypothèse selon laquelle l'immunité humorale pourrait participer à la pathogénie de l'hépatite chronique active.

ATTEINTE DES LYMPHOCYTES SANGUINS B ET T DANS LA LÈPRE LÉPROMATEUSE

Disturbance of the Blood T: B lymphocyte ratio in Lepromatous Leprosy. J.W. DWYER, W.E. BULLOCK, J.P. FIELD.

New. Engl. J. Med, 1973 - 17 mai, 288, 20, p. 1036.

Il existe au cours de la lèpre lépromateuse un déficit immunitaire qui atteint davantage le lymphocyte T, donc l'immunité cellulaire, que le lymphocyte B responsable de l'immunité humorale. Beaucoup d'auteurs ont mis en évidence des troubles de l'hypersensibilité retardée, aussi bien in vivo qu'in vitro. L'étude histologique des ganglions lymphatiques révèle une déplétion lymphocytaire du cortex profond, zone thymodépendante, où on ne trouve guère que des macrophages. De plus, les granulomes de la lèpre lépromateuse ne contiennent que des lymphocytes, contrairement aux granulomes des autres lèpres.

Le déficit immunitaire semble se voir surtout dans les formes graves de la maladie, qui répondent mal aux thérapeutiques habituelles. Des tentatives d'immunothérapie ont été faites par injection de facteur de transfert ou transfusion de lymphocytes normaux, sans résultats probants.

Les auteurs dans cet article, ont étudié sur le plan immunologique, 17 patients atteints de lèpre lépromateuse, afin de tenter de mieux comprendre le trouble immunitaire entraîné par cette maladie :

- 5, parmi eux présentaient une forme grave,
- 9, une forme plus bénigne et,
- 3, une forme très bénigne de la maladie.

Aucun n'était sous traitement corticoïde.

Les réactions d'hypersensibilité retardée in vivo (intradermo-réaction à 3 antigènes : lépromine, tuberculine et trichophyton) sont négatives chez la plupart des patients, en tout cas chez tous ceux ayant une forme grave. Les tests in vitro (tests de transformation lymphoblastique en présence de phyto-hémagglutinine (stimulant le lymphocyte T) sont significativement inférieurs à la normale après 3 jours de culture chez tous les malades, au contraire, la transformation en présence de pokeweed-mitogène (stimulant des cellules B et T) est normale.

Le nombre de lymphocytes B dans le sang, repéré grâce à un antisérum anti-immunoglobuline marqué est augmenté chez les malades : 35 %, pour une valeur chez les témoins de 27 %. Au contraire, le nombre de cellules T évalué grâce à la technique des rosettes spontanées avec les globules rouges de mouton, est diminué : 34 % (valeur trouvée chez les témoins : 58 %).

Cette étude met donc en évidence une diminution du nombre de lymphocytes T dans le sang. Plusieurs hypothèses sont soulevées : destruction des cellules T, ou anomalies de la recirculation de ces cellules ?

En outre, on a trouvé dans le sérum de ces malades, un inhibiteur sérique de l'immunité cellulaire, comme cela a été décrit dans d'autres maladies (sarcoïdose, syphilis secondaire et histoplasmosse). Cet inhibiteur sérique pourrait être dû à la présence chronique de l'antigène dans les granulomes de la lèpre lépromateuse, en faveur de cette hypothèse, des expériences chez le porc ont montré que les injections répétées d'un immunogène pouvaient induire un suppresseur de l'immunité cellulaire.

SYNDROME NÉPHROTIQUE - PAS DE RÔLE ÉVIDENT DE L'IgE.

Nephrotic Syndrome - No evidence for a role for IgE.

L.P. ROY, N.G. WESTBERG and A.F. MICHAEL

Clin. Exp. Immunol. 1973, 13, 553-559.

24 références bibliographiques.

Il est maintenant démontré que les processus immunologiques sont impliqués dans la plupart des maladies glomérulaires humaines. Des études parallèles en immunofluorescence et de l'ultrastructure du tissu rénal ont révélé les mêmes lésions dans des maladies rénales immunologiques expérimentales.

D'autre part, des auto-anticorps ont été mis en évidence (anticorps, anti-membrane basale dans le syndrome de Goodpasture...), le complément et ses composants sont parfois diminués.

Dans le syndrome néphrotique, il ne semble pas que ces mécanismes soient en jeu. Les taux sériques de β_2C/β_2A sont normaux et il n'a pas pu être détecté de dépôts d'immunoglobulines et de β_2C le long de la membrane basale glomérulaire par des techniques immunopathologiques, la possibilité du rôle de l'IgE a été évoquée et est analysée ici.

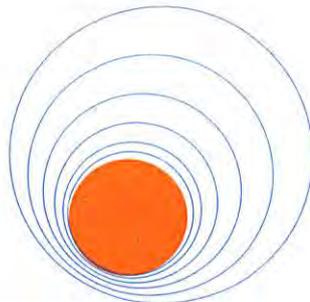
19 patients atteints de syndrome néphrotique ont été étudiés par technique d'immunofluorescence :

- 9 (dont 6 n'étaient pas traités) avaient des lésions minimales,
- 3 avaient une prolifération, mésangiale sans traitement,
- 7 (dont 4 non traités) avaient une sclérose glomérulaire focale.

Des zones occasionnelles de coloration positive ont été vues dans les glomérules de 6 malades avec un sérum de chèvre anti-IgE conjugué à la fluorescéine mais pas avec un sérum de lapin anti-IgE plus fort. Le profil des études de coloration et d'absorption indique que ceci ne reflète pas la présence d'IgE.

Les résultats ont été également négatifs sur les biopsies rénales de 17 malades atteints de maladies rénales variées incluant 3 néphropathies membraneuses diffuses et 6 reins de donneurs transplantés.

Une légère coloration mésangiale pour l'IgM et la β_2C globuline était présente dans 17 sur 19 biopsies de malades avec syndrome néphrotique. Ainsi, la présence de l'IgE n'a pu être mise en évidence dans le syndrome néphrotique, bien que ce syndrome puisse être un désordre immunologique, il n'y a aucune preuve pour l'instant, et un mécanisme différent peut être responsable des changements métaboliques entraînant l'augmentation de la perméabilité glomérulaire.



CONGRES RECENT

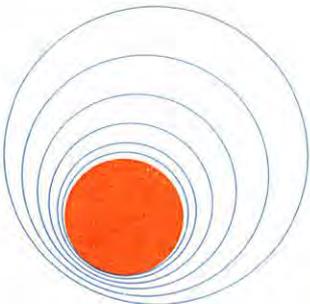
CAVTAT , Yougoslavie : 28 mai - 1^{er} juin 1973.

Un congrès organisé par le Comité International d'Immunopathologie sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé a groupé de nombreuses présentations concernant les principaux grands sujets de l'immunopathologie. Parmi ceux-ci sont remarquables, notamment :

– L'exposé de R.A. GOOD sur les liens entre les déficits immunitaires et la survenue d'une infection maligne. La haute fréquence des sarcomes dans les déficits immunitaires est maintenant bien connue et bien analysée. Chez l'animal le fait d'obtenir plus facilement des tumeurs malignes après thymectomie, traitement par les immunosuppresseurs, traitement par le sérum anti-lymphocyte, est mentionné. Le rôle des défenses immunitaires dans la lutte contre les agents inducteurs de tumeurs ou de leucémie paraît indiscutable. Ce rôle est attribué essentiellement à la cellule thymo-dépendante.

– L'exposé de M. SELIGMANN : les leucémies lymphoïdes chroniques sont caractérisées par la prolifération de cellules lymphocytaires envahissant le sang et les ganglions et les autres organes hématopoïétiques. Il a pu être montré par l'étude des différents marqueurs des cellules T, thymo-dépendantes et des cellules B, thymo-indépendantes, qu'avec une grande fréquence la prolifération lymphocytaire des leucémies lymphoïdes chroniques infectait la cellule B et que très peu de ces malades ont une prolifération de la cellule thymo-dépendante. Il ne semble pas exister de différence dans l'évolution de la maladie caractérisée par une prolifération B ou une prolifération T.

De nombreux exposés ont porté sur les rapports entre le complément et les éléments de l'hémostase. Des preuves directes ont été apportées notamment par T.S. ZIMMERMAN du rôle que joue le complément dans la coagulation sanguine, notamment après la mise en évidence des anomalies de la coagulation chez les lapins dépourvus du sixième composé du complément. Cette anomalie est caractérisée par un allongement du temps de saignement et une consommation de prothrombine retardée. Ces anomalies sont rapportées à l'absence d'interaction entre le complément et les plaquettes.



REPONSES A VOS QUESTIONS

Il est fréquemment dit que la vaccination chez un nourrisson lorsqu'elle est faite trop tôt n'entraîne pas une protection suffisante parce que le nourrisson a un système immunologique encore immature. Y a-t-il eu des progrès réalisés ces dernières années sur ce point ?

Docteur ADINOUT.

RÉPONSE :

Il faut grossièrement distinguer 2 types d'immunisation. Celle entraînant une réponse anticorps et dont les moyens de protection développés par la stimulation reposent surtout sur l'immunité de type humoral comme la vaccination anti-coqueluche, anti-diphtérique et anti-tétanique.

Le deuxième type de vaccination entraîne une réponse surtout de type cellulaire responsable grâce aux lymphocytes sensibilisés, de la protection quand il s'agit de la vaccination par le BCG, de la VAV. D'autres vaccinations entraînent une réponse mixte, à la fois humorale importante et cellulaire comme par exemple le vaccin antipoliomyélitique.

Il est parfaitement admis que les vaccinations entraînant une immunisation de type cellulaire peuvent être faites dès la naissance et le BCG, fait dans ces conditions entraîne une protection indiscutable et d'aussi longue durée que si la vaccination avait été faite plus tardivement. C'est donc que le nourrisson a une immunité de type cellulaire tout à fait bien développée et qu'il est capable d'être immunisé par les vaccins faisant intervenir le lymphocyte.

Par contre il a été montré que les vaccins entraînant une réponse surtout de type humoral sont d'une efficacité plus modeste dans les premiers mois de la vie que lorsqu'ils sont pratiqués au-delà du sixième mois. On admet que ce phénomène est lié aux anticorps présents chez le jeune enfant provenant de la mère par passage actif transplacentaire. En effet, on sait qu'il existe un phénomène de régulation par feed-back négatif et que plus il y a d'anticorps circulants pour un antigène donné moins la synthèse de cet anticorps est élevée. D'autre part les anticorps présents sont capables de capter l'antigène et de diminuer, par conséquent, le contact antigénique avec les cellules capables de répondre contre lui.

C. GRISCELLI.

Prière d'adresser toute correspondance à
ACTUALITES IMMUNOLOGIQUES, EUTHÉRAPIE
27, rue du Pont - 92200 Neuilly - sur-Seine
il sera répondu à chaque question soit directement,
soit dans cette rubrique.

FLASH

Agents infectieux capables de provoquer une maladie chez le fœtus.

VIRUS

Rubéole
Cytomégalo­virus
Herpès
Variole
Varicelle-Zona
Antigène Australie (hépatite)

BACTÉRIES

Listeria
Salmonella
Shigella
Vibrio foetus
Mycobactérium

SPIROCHÈTES

Tréponème
Leptospire

MYCOSES

Candida

PROTOZOAIRES

Toxoplasme
Plasmodium

SPREMUNAN

Premier aérosol sec immunologique respiratoire.
Curatif autant que préventif.
Adapté aux germes d'actualité.

UN SEUL GESTE

- Diffusion d'antigènes par aérosol sec
- les particules microniques de 2 à 40 μ pénétrant la muqueuse, à tous les niveaux de l'arbre respiratoire,
- lui apportant 24 souches bactériennes sélectionnées parmi les plus pathogènes de la flore respiratoire actuelle.

DEUX SERVICES

- Écourter l'infection en cours
- les défenses locales non spécifiques sont stimulées dès les premières heures (phagocytose, lysozyme, etc.).
- Parer aux suivantes en créant l'immunité spécifique.
- Immunité locale (IgA sécrétoires).
- Immunité cellulaire objectivée par l'apparition des îlots lymphoïdes dès le 2^e contact avec SPREMUNAN.
- Immunité humorale objectivée par l'élévation du taux des anticorps sériques dès le 4^e jour.

UN PROGRÈS

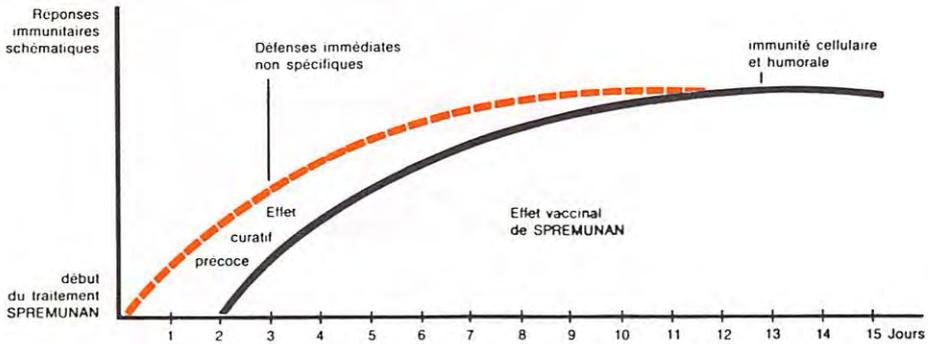
- Un produit à la fois curatif et préventif cumulant les avantages d'un traitement local et général, grâce à une voie d'administration entièrement originale.

Les articles composant ce numéro n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.

SPREMUNAN

écourte l'infection respiratoire

grâce à la stimulation immédiate des défenses locales non spécifiques



...et pare aux suivantes.

grâce aux défenses immunitaires humorales et cellulaires qui lui succèdent.

posologie

4 aspirations
3 fois par jour
jusqu'à élimination
de l'infection
chaque cure = deux flacons

indications

EN O.R.L.

- Rhinites
- Rhino-pharyngites
- Rhino-bronchites (aiguës, chroniques ou allergiques)
- Sinusites (aiguës ou chroniques)
- Angines
- Amygdalites
- Adénoïdites aiguës ou chroniques.

EN PNEUMOLOGIE

- Rhino-trachéo-bronchites
- Bronchites
- Asthmes infectieux.

contre-indication tuberculose pulmonaire en évolution

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :

Chaque flacon contient : Antigènes bactériens totaux lyophilisés 0,030 g
(additionnés de mercuriothiolate sodique - 1 % p/p maximum)
obtenus par traitement de la suspension bactérienne suivante :

Staphylococcus Aureus sérotypes I, II, III, 4, 18	8 parties	Streptococcus Pyogenes Gr A types 1, 4, 12 - Gr C type 21 ..	4 parties
Pseudomonas Aeruginosa types 1, 6, 11	8 parties	Streptococcus Faecalis Gr D	4 parties
Escherichia Coli 0111 : B4, 086 :	8 parties	Proteus Vulgaris OX 19	4 parties
B7, 0127 : B8	8 parties	Neisseria Catarrhalis	4 parties
Diplococcus Pneumoniae types 1, 2, 4, 19	4 parties	Hemophilus influenzae type B ..	2 parties
		Klebsiella Pneumoniae type B ..	2 parties
		Dichlorodifluorométhane q.s.p.	9 ml

Prix : 26,85 F - Remboursé Sécurité Sociale - Admis aux collectivités - Visa NL 6911 -
Autorisation de débit AD 6358 - B.S.M. n° 7461 M