

VACCINATION

Un mécanisme
finement réglé

Lors d'une vaccination, le système immunitaire met en action un ensemble de mécanismes pour fabriquer des défenses et les garder en mémoire. Ce processus, d'une grande précision, repose notamment sur une étape : la désensibilisation d'un récepteur membranaire.



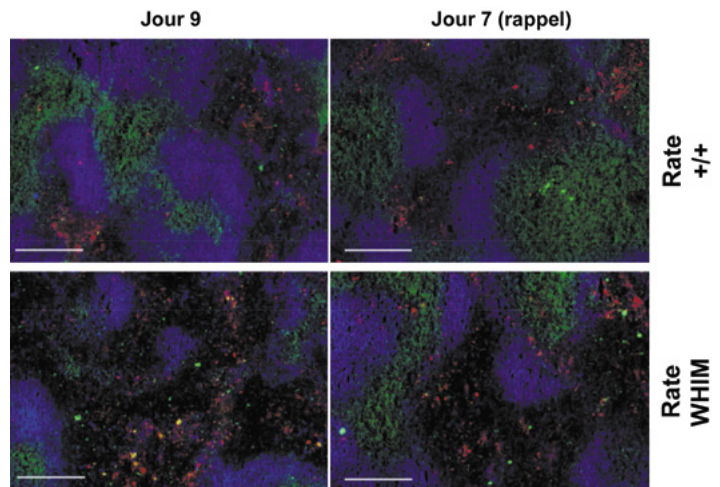
© Burger Phanie

Le principe de la vaccination est simple. On inocule un agent pathogène rendu inoffensif afin que le système immunitaire en fabrique des défenses spécifiques. Celles-ci seront stockées durablement dans l'organisme, qui se tiendra donc prêt à agir en cas de nouvelle attaque. Chez les patients souffrant du syndrome WHIM ; une immunodéficience rare, la réponse immunitaire est altérée : les défenses spécifiques ne se retrouvent pas durablement dans le sang et l'organisme ne garde donc pas mémoire des agents pathogènes... Ainsi, la vaccination est un échec. C'est une mutation sur un récepteur membranaire, CXCR4, qui est au centre du problème. Dans les organes lymphoïdes secondaires comme la rate ou les ganglions, lieux de rencontre entre antigènes et cellules de l'immunité, ce récepteur est connu pour être fortement impliqué dans la production d'anticorps. Une mutation sur le gène codant pour CXCR4 et c'est toute la réponse vaccinale qui est dérégulée. Des chercheurs de l'Inserm à Clamart viennent de découvrir les mécanismes sous-jacents.

Pour étudier le phénomène, ils ont travaillé sur des souris, chez lesquelles ils ont provoqué la même mutation que celle identifiée chez certains patients atteints du syndrome WHIM : « Nous avons profité de l'extrême conservation de ce récepteur au sein du règne animal pour mettre au point ce modèle murin », explique Karl Balabanian, qui a mené ces recherches avec Marion Espéli.

Normalement, le récepteur CXCR4 ne peut pas être activé en permanence : son activation – lorsqu'il est couplé à son ligand – est entrecoupée de périodes de désensibilisation. Mais la mutation empêche cette désensibilisation et conduit à un récepteur hyperactif en réponse à son ligand. On pourrait donc s'attendre à une surproduction d'anticorps, et d'ailleurs, les chercheurs ont bien observé une augmentation de la quantité de cellules productrices d'anticorps, dans les organes lymphoïdes secondaires, où elles sont activées. En revanche, la quantité d'anticorps dans le sang est anormalement faible, or ce sont ces anticorps circulants qui témoignent de la capacité à se défendre contre un pathogène.

➔ Neuf jours après une vaccination (à gauche) et sept jours après un rappel (à droite), on constate une présence accrue de plasmocytes (en rouge) dans la rate des souris WHIM, qui sont anormalement représentés dans la moelle osseuse.



© N. Alouche, 2016

Autre observation des chercheurs : les plasmocytes, les cellules immunitaires qui gardent la mémoire d'un pathogène, sont absents de la moelle osseuse des souris, où ils devraient normalement être stockés. Les chercheurs n'y ont détecté que des plasmocytes immatures, nommés plasmablastes. De prochains travaux viseront à déterminer les raisons de cette absence : « Soit les plasmocytes ne migrent pas des organes lymphoïdes secondaires vers la moelle osseuse, soit ils y migrent mais meurent en y arrivant, par exemple parce que les plasmablastes occupent la place », propose Marion Espéli.

Toujours est-il que leurs travaux montrent que suite à l'inoculation d'un agent pathogène, quel qu'il soit, la réponse vaccinale tient à un événement crucial : la période de la désensibilisation de CXCR4. « Ce récepteur agit comme un rhéostat de la réponse immune vaccinale », conclut ainsi Karl Balabanian.

Bruno Scala

⚡ **WHIM.** Warts (verrues), Hypogammaglobulinemia (hypogammaglobulinémie), Immunodeficiency (immunodéficience), Myelokathexis (myélokathexis)

⚡ **Antigène.** Molécule reconnue par un anticorps et capable de déclencher une réponse immunitaire

⚡ **Ligand.** Molécule capable de reconnaître un récepteur et de l'activer en s'y fixant

Karl Balabanian, Marion Espéli : unité 996 Inserm – Université Paris-Sud 11, Inflammation, chimiokines et immunopathologie

📄 V. Bijaoux et al. *Cell Reports*, 27 septembre 2016, doi : 10.1016/j.celrep.2016.08.068