

- **Echappement d'agents pathogènes à la réponse immunitaire de l'hôte par mutations et mimétisme.**
- **Propositions pour améliorer la performance des vaccins.**

**Dr G. Berger**

# Effacité contrastée des vaccins

- Alors que les vaccins contre la plupart des virus à ARN (poliovirus, rougeole, hépatite A et B, variole, etc.), qui sont basés sur des souches utilisées depuis des décennies, ne présentent aucune perte d'efficacité.
- Jusqu'à présent, aucun vaccin efficace n'a été mis au point contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1), le virus de l'herpès simplex (VHS), le virus de l'hépatite C (VHC) ou Plasmodium falciparum (parasite du paludisme) et le développement d'un vaccin efficace contre la grippe A est empêché par une variation génétique continue des souches du virus.

## La variation génétique seule n'explique pas la résistance de certains agents pathogènes à la vaccination.

- Un taux élevé de variation génétique (mutations et recombinaisons) est généralement suggéré pour expliquer l'échappement de certains pathogènes de la réponse immunitaire de l'hôte et pour être le principal obstacle au développement d'un vaccin efficace (R. Sanjuan, et al. J Virol 2010).
- Cependant, cette hypothèse communément acceptée est en contradiction avec les données sur le taux de mutation exprimées soit par **le nombre de modifications par nucléotide et par cycle de réplication**, soit **par le nombre de modifications par génome et par cycle de réplication**.
- Nous suggérons que cette résistance serait due à la combinaison de **mutations du génome de l'agent pathogène** et du **mimétisme des protéines hôtes par une grande fraction des épitopes de l'agent pathogène**.

# Taux de mutation des organismes pathogènes

- Les taux élevés de mutation des virus à ARN sont dus à des déficiences dans les mécanismes de relecture, ce qui entraîne un taux d'erreur élevé de la polymérase des virus lytiques (ribovirus) et de la transcriptase inverse des rétrovirus.
- Les virus à ARN ont évolué de telle sorte que leurs taux de mutation, lorsqu'ils sont exprimés **par génome et par cycle de réplication**, ont des valeurs à peu près similaires, variant entre 0,8 pour les ribovirus et 0,2 pour les rétrovirus (J. Drake et al. Ann NY Acad Sci 1999).
- En revanche, le taux de mutation des microbes viraux et cellulaires avec chromosomes d'ADN, exprimé de façon similaire **par génome et par cycle de réplication**, a été estimé avec une bonne précision à 0,0034 (J. Drake et al. Ann NY Acad Sci 1999). Cette valeur est bien inférieure au taux de mutation des virus à ARN et ne peut donc pas rendre compte d'une stratégie d'échappement.

# Taux de mutation par paire de base de quelques agents pathogènes

| virus   | Taux de mutation par paire de base et par réplication ( $\times 10^{-5}$ ) |
|---|--|
| Grippe A                                      | 0,71 - 7,3   |
| Virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH 1) | 0,073 – 4,9  |
| Hépatite C (VHC)                              | 12   |
| Herpès simplex (HSV)                          | 0,0059   |
| Plasmodium falciparum                         | <0,00025   |
| polio   | 0,21 - 45  |
| Rougeole                                      | 9  |
| Hépatite A                                    | 10 - 100   |

# Taux de mutation par paire de base de quelques agents pathogènes

- On constate que la grippe A, le VHC et le VIH 1, pour lesquels les vaccins sont inexistantes ou inefficaces, ne se distinguent pas, quant à leur taux de mutation, des autres exemples (polio, rougeole et hépatite A), contre lesquels des vaccins très efficaces ont été développés.
- Les faibles taux de mutation du HSV, virus à ADN, et de Plasmodium falciparum ne peuvent expliquer l'échappement à la réponse immunitaire humaine et les difficultés rencontrées dans le développement d'un vaccin efficace.

# Mimétisme des protéines de l'hôte par certains organismes pathogènes

- Dans le cas d'agents pathogènes contre lesquels aucun vaccin efficace n'a été développé, certaines protéines présentent des homologies de séquence avec celles de l'hôte. Ce phénomène, appelé mimétisme moléculaire, permet à ces pathogènes d'échapper à la reconnaissance immunitaire de l'hôte en le déjouant lorsque des molécules du système immunitaire sont imitées ou en rendant certaines de leurs protéines indiscernables de celles de l'hôte.
- De plus, ces antigènes pathogènes peuvent induire des auto-anticorps et déclencher des maladies auto-immunes qui endommagent les tissus hôtes lorsque les facteurs génétiques, hormonaux ou environnementaux sont réunis.

# Mimétisme viral des gènes de l'hôte

- **Le mimétisme viral de 22 autoantigènes liés au sida par des protéines VIH-1 a été extensivement décrit (C. Carter FEMS Immunol Med Microbiol 2011) et l'exclusion des épitopes VIH partagés avec des protéines humaines a été reconnue comme une condition préalable à la conception de vaccins plus sûrs (A. Maksyutov J Clin Virol 2004)**
- **La région N-terminale de la glycoprotéine E2 du VHC est antigéniquement et structurellement similaire aux domaines variables de l'immunoglobuline humaine (Ig), le degré de similarité avec les types d'Ig étant corrélé avec l'échappement immunitaire et la persistance du virus chez les humains (Y. Hu, Virology 2005).**



# Mimétisme viral des gènes de l'hôte

- T. Yamada et coll. ont signalé un mimétisme moléculaire entre la dynéine cytoplasmique et le virus de la grippe A (Acta Neuropathol 1996).
- H. Guldner et ses collaborateurs (J Exp Med 1990) ont décrit les auto-anticorps humains de patients atteints d'une maladie rhumatismale systémique pour reconnaître les épitopes partagés par le virus grippal B et par p68 associés aux petites ribonucléoprotéines nucléaires.
- Les réponses auto-immunes résultant du mimétisme moléculaire entre les séquences de protéines parasitaires et les protéines humaines ont été examinées par A. Vogel et al (Clin Liver Dis 2002).
- L'imitation moléculaire entre les protéines hôtes et les protéines codées pour le VHS, comme les récepteurs chimiokines ou l'IL-6 humaine, a été rapportée par PM Murphy (Infect Agents Dis 1994) et MJ Boulanger et al (J Mol Biol 2004) respectivement.

# Mimétisme viral des gènes de l'hôte pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte

- Il est intéressant de noter que cette stratégie d'évasion de la réponse immunitaire de l'hôte à l'aide du mimétisme de protéines cellulaires de l'hôte par des protéines codées par un virus, est rarement rapportée en ce qui concerne les virus à ARN qui répondent au vaccin ; il n'existe donc aucune donnée concernant les oreillons ou les virus de la rage.
  - Rien n'indique que la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole pendant l'adolescence puisse déclencher une auto-immunité (B. Lindberg Pediatrics 1999).
  - On constate que le mimétisme des protéines de l'hôte par l'agent pathogène est moins fréquemment signalé lorsqu'il existe un vaccin efficace contre celui-ci que lorsqu'il n'en existe pas.
- En limitant le nombre d'épitopes étrangers, **le mimétisme moléculaire combiné à la mutation du génome est certainement un mécanisme plus efficace pour échapper à la réponse immunitaire que la seule mutabilité.** C'est probablement le principal obstacle au développement de certains vaccins.

# Influence des mutations sur l'efficacité de la réponse immunitaire

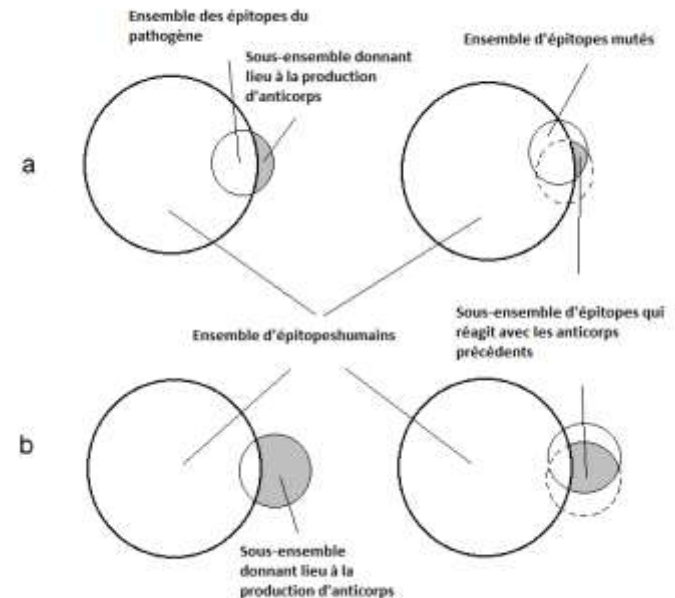
**Fig. 1** L'ensemble des épitopes antigéniques de l'hôte et de l'agent pathogène sont représentés comme l'ensemble des points de l'aire des cercles. Le système immunitaire réagit contre les épitopes du pathogène qui sont étrangers à l'hôte (non inclus dans l'ensemble des épitopes de l'hôte)

*(a) Le pathogène partage la plupart de ses épitopes (petit cercle) avec l'hôte (grand cercle).*

*Peu d'anticorps seraient produits et une petite fraction d'entre eux resterait active contre l'agent pathogène muté (en gris). Certaines mutations peuvent alors déplacer l'ensemble des épitopes du virus et une fraction des anticorps produits par des infections antérieures ou la vaccination peut être inactive contre les épitopes mutés.*

**Dans ces conditions, les effets combinés du mimétisme des épitopes de l'hôte et des mutations entraveraient la mise au point d'un vaccin efficace.**

*(b) Lorsque le nombre d'épitopes pathogènes étrangers à l'hôte est élevé, de multiples anticorps pourraient être produits et une partie suffisante d'entre eux réagirait avec l'agent pathogène muté (en gris). En cas de mimétisme modéré, le nombre de mutations étant le même, l'effet du taux de mutation serait réduit. **C'est probablement le cas pour les pathogènes contre lesquels des vaccins efficaces ont été développés, ou après le traitement que nous proposons.***



# Proposition pour améliorer la réponse immunitaire.

- **Objectif :**

Augmenter le nombre d'épitopes pathogènes étrangers à l'hôte, afin d'améliorer la réponse immunitaire.

- **Méthode :**

Suppression, dans le thymus, des épitopes en commun entre le soi et l'agent pathogène par injection intrathymique d'anticorps contre l'agent pathogène (G. Berger, Med Hypothèses 2002).

Ces anticorps polyclonaux pourraient être obtenus par vaccination d'une espèce animale et purifiés par chromatographie d'affinité, les protéines du microorganisme étant liées à la matrice de la colonne.

# Proposition pour améliorer la réponse immunitaire.

- **Mise en œuvre**

Le choix de l'espèce animale pour la production d'anticorps est particulièrement important. Elle doit être immunologiquement éloignée de l'homme afin d'induire différents anticorps contre l'agent pathogène mais pas trop pour éviter d'importantes réponses immunitaires contre eux.

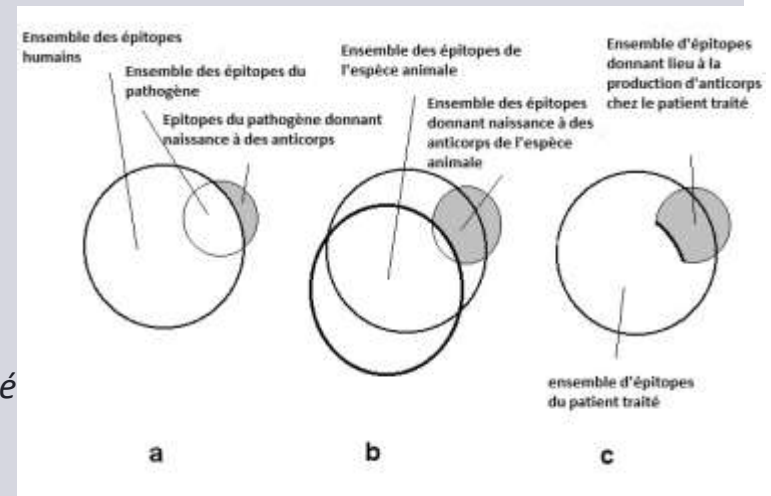
**Fig. 2** Les ensembles d'épitopes sont représentés par les points de la zone des cercles

**(a)** Le pathogène partage la plupart de ses épitopes (petit cercle) avec l'hôte (grand cercle). Seul le petit sous-ensemble à l'extérieur de l'ensemble des épitopes humains donnerait naissance à des anticorps (en gris).

**(b)** L'ensemble des épitopes de l'espèce animale (cercle limité par un trait épais) est différent de l'ensemble des épitopes humains et davantage d'épitopes du pathogène (en gris) obtiendrait des anticorps.

Ils sont purifiés par chromatographie d'affinité et injectés dans le thymus du patient

**(c)** La sélection négative des lymphocytes CD4+ et CD8+ spécifiques des épitopes bloqués serait empêchée et un plus grand nombre d'épitopes pathogènes seraient reconnus comme étrangers et induiraient une réponse immunitaire (en gris).



# Proposition pour améliorer la réponse immunitaire.

- **Mise en œuvre**
- L'injection d'anticorps doit être effectuée dans la partie médullaire du thymus, où la sélection négative a lieu, tandis que la sélection positive est contrôlée dans le cortex (J. Sprent Fundamental immunology, 3e édition, 1993).
- Cette opération est certes difficile, mais même si la fixation des anticorps sur les épitopes de l'individu est répartie aléatoirement entre les compartiments, certains thymocytes peuvent subir une sélection positive par contact avec des cellules corticales non modifiées par les anticorps. Ensuite, en se déplaçant vers la moelle osseuse suivante qui a reçu les anticorps, ils pourraient s'échapper vers la sélection négative et apparaître sous forme de cellules matures CD4+ et CD8+.

# Discussion

- Des injections intrathymiques expérimentales d'antigènes de toutes sortes (peptides CMH I ou CMH II, extraits cellulaires, moelle osseuse, splénocytes, cellules des îlots de Langerhans) ont permis de prévenir le rejet du greffon, par un mécanisme impliquant la délétion clonale de certaines cellules T allo et xénoréactives dans le thymus (W. Hancock Am J Pathol 1994, M. Shimizu Hokkaido Igaku Zasshi 1979, J. Goss Transplantation 1993, N. Chowdhury J Surg Res 1995) L'administration intrathymique d'anticorps a déjà été rapportée (T. Ermak Immunobiology 1990).
- Bien que le thymus soit involué chez les adultes et anormal dans certaines maladies comme le SIDA (R. Elie N Engl J Med 1983). Des données récentes suggèrent que le thymus adulte peut encore contribuer à la reconstitution cellulaire (D. Douek et R. Koup Vaccine 2000).

# Discussion

- **En plus d'une réponse immunologique négative aux allo et aux xénoprotéines (comme l'urticaire), des injections répétées d'anticorps peuvent induire la formation d'anticorps antiidiotypiques qui pourraient déplacer les xéno-anticorps injectés de leurs complexes avec les auto-épitopes dans le thymus. Cependant, dans le cas d'infections dangereuses et en l'absence d'un vaccin efficace, ces inconvénients seraient négligeables.**
- **Par contre, le blocage avec des anticorps des épitopes, dans le thymus, communs à l'individu et à l'agent pathogène, pourrait modifier la production des auto-anticorps responsables des maladies auto-immunes. Cette question doit faire l'objet d'une étude plus approfondie.**



**Cet article a été publié dans Medical Hypotheses en  
Novembre 2015**



***La famille de Gérard Berger remercie chaleureusement le Dr C.Prenant  
pour son aide et son amitié***