

# **Impact des nouveaux immunosuppresseurs sur les réponses vaccinales**

D'après la communication de Michel Goldman & Nilufer Broeders

*Hôpital Erasme & Institute for Medical Immunology*

*Université Libre de Bruxelles, Belgique*

Deux catégories d'antigènes peuvent activer les lymphocytes B :

- les antigènes protéiques (thymo-dépendants),
- les antigènes polysaccharidiques thymo-indépendants, dont les prototypes sont les antigènes de pneumocoque.

## **Antigènes protéiques**

Les antigènes (Ag) protéiques stimulent les lymphocytes B possédant un récepteur membranaire pour ces antigènes. Se forme le complexe Ag-Ig de membrane, internalisé par le lymphocyte B qui en dégrade les deux éléments :

- les peptides (libérées par l'Ag) qui se fixent aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.
- le lymphocyte B peut ainsi stimuler le lymphocyte CD4 en lui présentant l'Ag peptidique. En retour, le lymphocyte T CD4 activé stimule le lymphocyte B par des interactions de type cytokines et molécules membranaires.

Combinaison de ces deux signaux (Ag libre et CD4) : activation optimale du lymphocyte B et la production d'anticorps solubles.

Localisation de la réaction : paracortex du ganglion lymphatique. Pour induire des réponses efficaces et de longue durée, le lymphocyte B doit pénétrer dans les follicules lymphoïdes du cortex et y donner lieu à la formation de centres germinatifs.

Les lymphocytes B ainsi activés se différencient en :

- cellules effectrices (plasmacytes) produisant des anticorps circulants ;
- lymphocytes B mémoire, mobilisés lorsqu'un pathogène est introduit chez un individu vacciné, et pouvant ensuite se différencier en plasmacytes.

## **Antigènes polysaccharidiques**

Il s'agit d'antigènes (Ags) dits thymo-indépendants : ils n'induisent pas l'activation de lymphocytes T et dès lors, n'induisent pas le phénomène de mémoire dans les lymphocytes B.

La réponse immune vis-à-vis de ces antigènes est liée à la reconnaissance de l'Ag par l'Ig de membrane et à des signaux costimulateurs faisant intervenir des produits d'activation du complément.

Des vaccins dits conjugués (polysaccharides + protéines) sont développés qui permettent au contact du lymphocyte B :

- un premier signal lié à la reconnaissance du polysaccharide par l'Ag de membrane ;
- un deuxième signal lié à la présentation par le lymphocyte CD4 de peptides de la protéine conjuguée à des lymphocytes B spécifiques, permettant ainsi le développement de lymphocytes mémoire.

## Les immunosuppresseurs ont des effets importants sur les réponses des lymphocytes B *in vitro* :

Immunosuppresseurs	Effets directs sur les lymphocytes B	Effets sur les lymphocytes T
Inhibiteurs de la calcineurine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibition de la prolifération induite par les stimulations dépendant de la mobilisation du calcium</li><li>• Induction d'apoptose dans les lymphocytes B activés</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibition de la production de cytokines dépendant de NF-AT</li><li>• Inhibition de l'induction du CD40 ligand (CD154)</li></ul>
Mycophénolate mofétil (MMF)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibition de la prolifération et de la synthèse d'anticorps, liée à l'action sur l'inosine monophosphate déshydrogénase (correction par l'addition de guanosine).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibition de l'expression des molécules de la famille du TNF (y compris CD40 ligand) sur les lymphocytes T activés</li></ul>
Sirolimus	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibition de la prolifération, indépendante de la nature du stimulus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibition de l'aide aux lymphocytes B <i>in vitro</i></li></ul>

### Lymphocytes B et synthèse d'anticorps chez les transplantés rénaux

N. Broeders, F. Mascart & D. Abramowicz : Plasma levels of immunoglobulins in renal transplantation: a longitudinal study (manuscrit en préparation) : cette étude montre que le traitement par MMF et par un inhibiteur de la calcineurine entraîne une nette diminution des taux d'IgG circulants, effet qui a persisté même après arrêt du traitement.

### Réponses vaccinales chez les transplantés rénaux

Différentes études ont traité de ce sujet :

- vaccins anti-grippaux :

Smith KG, Isbel NM, Catton MG, Leydon JA, Becker GJ, Walker RG. Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 160-4.

Rentenaar *et al.*, *Kidney Int* 2002.

- vaccin antipneumococcique classique

Kumar *et al.*, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Pneumococcal Vaccination in Renal Transplant Recipients *J Infect Dis* 2003.

### Conclusion

- Le mycophénolate mofétil semble être l'inhibiteur le plus puissant des activités des lymphocytes B.
- Les effets du sirolimus sur les réponses des cellules B chez les transplantés devront être précisés, notamment l'effet de la rapamycine et du sirolimus sur les réponses vaccinales *in vivo* des patients transplantés.
- Le contrôle de la pathologie chronique associée aux allogreffes pourrait nécessiter un meilleur contrôle des réponses des cellules B et limiter ainsi les réponses vaccinales.