

**Partie n°4**  
**Cours : SIDA et système immunitaire**

Le SIDA ou syndrome d'immunodéficience acquise, est une maladie due à un virus, le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH. Celui-ci infecte aujourd'hui plus de 40 millions de personnes dans le monde. La gravité de la maladie qu'entraîne le virus est liée au fait qu'elle touche le système immunitaire garant de l'intégrité biologique.

**Les problèmes à résoudre :**

- Quelles sont les caractères du VIH et comment s'effectue sa multiplication dans l'organisme ?
- Comment s'opère la réponse du système immunitaire à l'infection virale ?

**A - Le VIH et les phases de l'infection**

1. Les 3 phases de l'infection au VIH
2. Le cycle du VIH et sa propagation

**B - Les réponses du système immunitaires au VIH**

**1. Anticorps et séropositivité**

- Comment diagnostiquer une séropositivité ?
- Quelle est la structure d'un AC qui explique sa spécificité d'action, sa capacité de former des complexes immuns ?

**2. Structure et fonction des anticorps**

- Comprendre l'origine des anticorps détectés suite à la contamination du virus ?

**3. L'origine des anticorps**

Les anticorps dirigés contre les protéines virales peuvent bloquer la pénétration des virus dans les cellules, mais ne peuvent pas agir sur les cellules déjà infectées.

- Quelles sont les cellules capables de détruire les cellules infectées ?

**4. Les lymphocytes T8 ; effecteurs de l'immunité**

- L'action des effecteurs (AC et LT8) est impossible sans la présence des LT4. Quel rôle joue les LT4 dans la réponse immunitaire ?

**5. Les LT4 pivots des réactions immunitaires**

6.

**Conclusion : Schéma bilan des réactions immunitaires**

**C - Vaccins et mémoire immunitaire**

1. Le principe de la vaccination
2. Le phénotype immunitaire

Conclusion

Cours : SIDA et système immunitaire

Le SIDA ou syndrome d'immunodéficience acquise, est une maladie due à un virus, le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH. Celui-ci infecte aujourd'hui plus de 40 millions de personnes dans le monde. La gravité de la maladie qu'entraîne le virus est liée au fait qu'elle touche le système immunitaire garant de l'intégrité biologique. **Les problèmes à résoudre :**

- Quels sont les caractères du VIH et comment s'effectue sa multiplication dans l'organisme ?
- Comment s'opère la réponse du système immunitaire à l'infection virale ?

**A - Le VIH et les phases de l'infection**

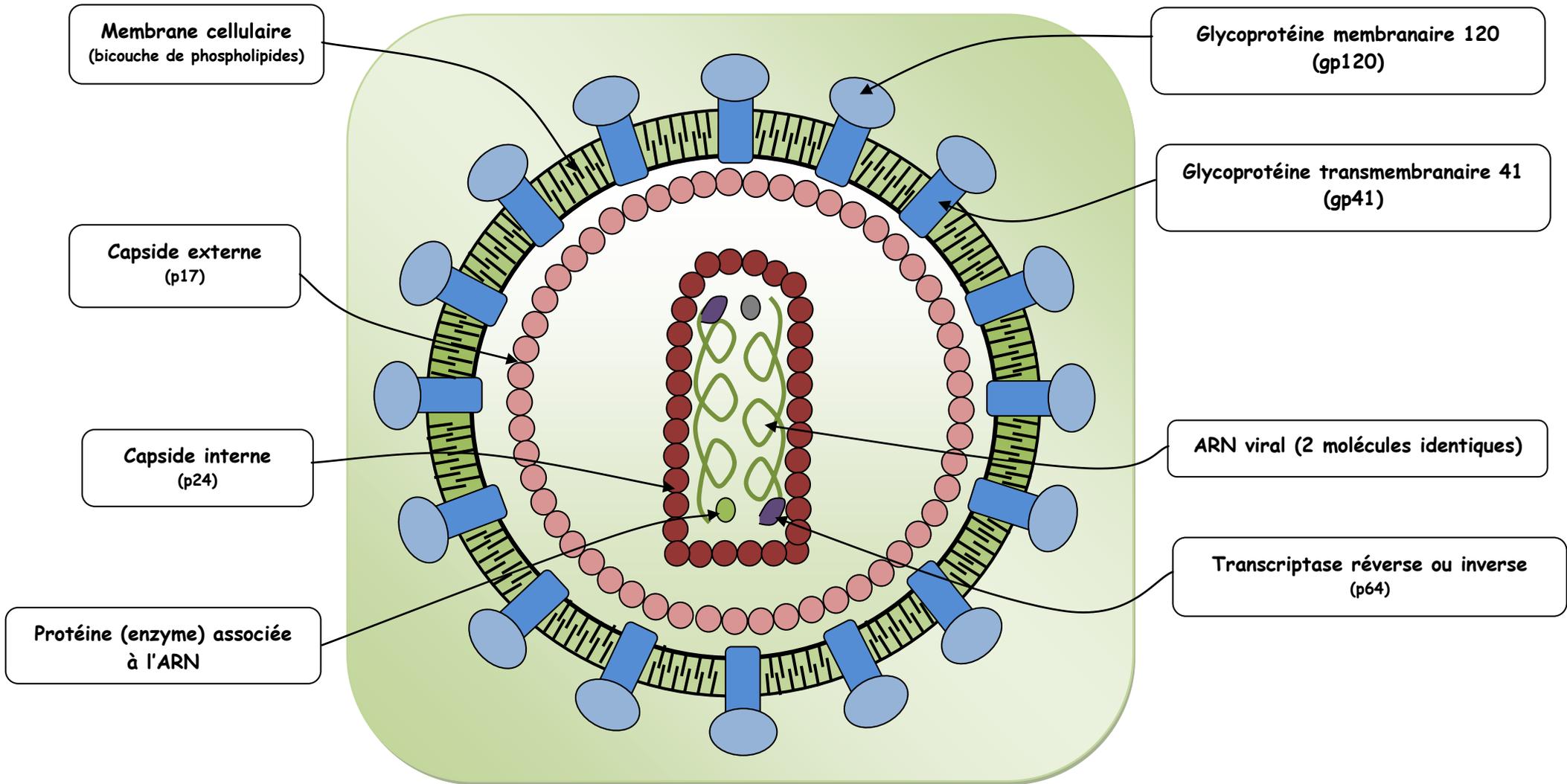
**1. Les 3 phases de l'infection au VIH**

Le SIDA est le stade terminal d'une infection par le VIH. Cette infection évolue en 3 étapes :

- **1 ère phase : La primo-infection.** Signes (symptômes) d'une maladie virale bénigne (grippe) avec fièvre et douleur musculaire. Durée de 6 semaines. La charge virale (nombre de copies d'ARN viral/ml de plasma) est importante  $10^6$  et traduit la multiplication rapide du virus dans l'organisme encore incapable de lutter. Lors de cette phase on observe une diminution importante des LT4 qui passent de 1000 cellules/mm<sup>3</sup> de sang à 500 cellules/mm<sup>3</sup> de sang, production d'anticorps. Les LT4 (et les macrophages) sont les cellules cibles du VIH.
- **2 ème phase : La phase asymptomatique :** La personne contaminée ne présente aucun symptôme (ganglions). Période qui dure en moyenne 10 ans. Diminution de la charge virale ( $10^3 / 10^4$ ). Production importante d'AC anti-VIH (de 2 à quelques mois après la contamination). La détection des AC anti-VIH conduit à déclarer la séropositivité du patient. Mise en place dans le sang des LTc cytotoxiques dirigés contre les cellules infectées. Lors de cette phase le système immunitaire semble contenir le virus, malgré une baisse régulière des LT4. La fin de cette phase est marquée par une diminution importante des LT4.
- **3 ème phase : La phase symptomatique, le SIDA déclaré :** Développement de maladies opportunistes (pneumonies, diarrhées, dégénérescence du système nerveux (toxoplasmose cérébrale), cancer). L'association de ces maladies opportunistes correspond au SIDA. On observe une baisse très importante des LT4 qui deviennent  $<200$  cellules /mm<sup>3</sup> de sang, diminution des AC anti-VIH et des LTc et une augmentation de la charge virale. Ceci conduit à un déficit immunitaire très fort ou immunodépression et donc au SIDA.

**2. Le cycle du VIH et sa propagation**

- Le VIH est un virus de 80 à 120 nm de diamètre limité par une enveloppe hérissée de protéines de surface dont la gp120 vers l'extérieur et la gp41 dans l'enveloppe (Gp = glycoprotéine). Le VIH est formé de 2 capsides. La capside interne contient le programme génétique sous forme de 2 brins identiques d'ARN et une enzyme (protéine), la transcriptase inverse qui permet de copier de l'ARN en molécule d'ADN. Les virus à ARN comme le VIH sont nommés des **rétrovirus**.



**Membrane cellulaire**  
(bicouche de phospholipides)

**Glycoprotéine membranaire 120**  
(gp120)

**Capside externe**  
(p17)

**Glycoprotéine transmembranaire 41**  
(gp41)

**Capside interne**  
(p24)

**ARN viral (2 molécules identiques)**

**Protéine (enzyme) associée**  
à l'ARN

**Transcriptase réverse ou inverse**  
(p64)

**L'organisation du VIH**  
(Virus de l'immunodéficience humaine)

- La contamination par le VIH : le VIH est transmis par voies sexuelles, sanguines ou au cours des relations mère enfant lors de l'accouchement et de l'allaitement. Le VIH est présent dans les liquides organiques comme le sang, la lymphe, le sperme, les sécrétions vaginales, le lait. Le VIH ne survit pas en dehors de l'organisme. Une fois pénétré, le VIH gagne la circulation générale et s'accumule dans les ganglions lymphatiques où sont présents les acteurs de l'immunité comme les macrophages, les monocytes, les lymphocytes B, T (globules blancs ou leucocytes) et les AC.
- Le cycle du VIH voir schéma bilan : Le VIH se fixe aux cellules qui possèdent un marqueur particulier, la protéine ou marqueur CD4 membranaire. Ce marqueur est présent en grande quantité sur la membrane des LT4 et des macrophages, monocytes. Ces différentes cellules immunitaires représentent un véritable réservoir de virus notamment au niveau des ganglions lymphatiques. La protéine virale gp120 se lie fortement au marqueur CD4. Cette fixation entraîne un changement de conformation de la gp120 qui libère la gp41 assurant la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire de la cellule infectée. La capsid interne entre dans le cytoplasme et libère son contenu.

L'enzyme transcriptase inverse catalyse la synthèse de l'ADN à partir de l'ARN. L'ADN viral pénètre alors dans le noyau et s'intègre au génome de la cellule hôte. On parle alors de provirus qui peut être transcrit comme tous les gènes de la cellule hôte.

La transcription de l'ADN viral conduit à de nombreuses copies d'ARN viral. Certaines copies sont traduites en protéines virales.

Les protéines virales et les molécules d'ARN s'assemblent et forment de nouveaux virus qui s'échappent de la cellule par bourgeonnement de la membrane plasmique. Le virus est donc constitué de fragment de l'enveloppe cellulaire. La cellule hôte meurt de cette infection.

## **B - les réponses du système immunitaire au VIH**

Le système immunitaire correspond aux organes, cellules et molécules qui permettent à l'organisme de reconnaître des substances étrangères ou anormales (antigènes) et des les neutraliser, de les éliminer. Le système immunitaire assure l'intégrité de l'organisme, il comprend les globules blancs ou leucocytes (les lymphocytes T B, les monocytes, les macrophages), les polynucléaires et les molécules comme les AC, les interleukines.

### **1. Anticorps et séropositivité**

En présence d'un AG l'organisme réagit en produisant des protéines localisées dans le sang et la lymphe ; des AC. Dans le TP n°1, l'albumine bovine (AG) injectée à un lapin conduit à la présence dans le sérum (partie liquide du sang) de nouvelles protéines. La technique d'électrophorèse montre l'apparition d'une bande absente du sérum de lapin non immunisé. Cette observation démontre que le lapin en contact avec un AG produit des AC anti-AG. Les anticorps sont des protéines nommées aussi gammas globulines ou immunoglobulines.

Chez un sujet en contact avec le VIH, la présence des AC anti-VIH est la preuve de son infection, le sujet est séropositif vis-à-vis du VIH. Cette séropositivité ou séroconversion survient 3 à 12 semaines après la contamination.

On suppose que les anticorps anti-VIH sont spécifiques du VIH. Cette hypothèse signifie que les AC anti-VIH ne peuvent se fixer qu'au VIH et à aucun autre AC. Cette hypothèse peut être testée par l'expérience d'ouchterlony réalisée en TP.

Les antigènes et les anticorps diffusent dans la gélose. A leur rencontre il peut se former des complexes immuns qui peuvent s'observer sous forme d'un arc de précipitation blanchâtre.

## Cours SIDA et système immunitaire

On met en présence des AC anti-BSA et différents AG. On remarque la présence de 2 arcs de précipitation entre le puits central 7 et les puits 4 et 6. Les puits 4 et 6 contiennent de la BSA (albumine bovine = AG). Cette expérience confirme que les AC produits par le lapin sont des AC spécifiques d'un AG (BSA) c'est à dire capables de se fixer à l'AG de façon spécifique en formant un complexe immun, association AC / AG. Les AC sont spécifiques d'une partie seulement d'un AG. Un AG comme un virus possède différentes parties (gp120, gp40) appelées **des déterminants antigéniques**. Un AC est spécifique d'un seul déterminant antigénique.

**La détection des AC dirigés contre les déterminants antigéniques du VIH va conduire à définir la séropositivité ou la séronégativité d'une personne. Deux étapes sont nécessaires pour faire ce diagnostic.**

**La première étape : Le test ELISA.** Lors de la phase asymptomatique de l'infection par le VIH, l'organisme lutte contre le virus en sécrétant des AC qui vont immobiliser le virus qu'ils considèrent comme un antigène après l'avoir reconnu. Ce test de dépistage s'effectue en mettant en présence le sérum d'un individu et différentes protéines virales au fond de la cupule. La présence éventuelle des AC est mise en évidence par une technique complexe de coloration chimique (Voir TP n°2). La coloration des puits traduit la présence d'AC anti-VIH donc la séropositivité de la personne.

**La deuxième étape est** un test de confirmation par immuno transfert **western blot**. Dans ce test les différentes protéines virales sont séparées par électrophorèse (pas dans le test ELISA) et les AC fixés sont donc révélés séparément et identifiés par les bandes obtenues. Ce test de confirmation de la séropositivité permet aussi de définir la **souche virale**.

**Quelle est la structure d'un AC qui explique sa spécificité d'action, sa capacité de former des complexes immuns ?**

## 2. Structure et fonction des anticorps

**Structure des AC :** Les protéines présentes dans le sang ou la lymphe et capables de reconnaître des AG spécifiques sont appelées **des anticorps (AC) ou immunoglobulines**.

Les anticorps sont des protéines constituées de 4 chaînes polypeptidiques

**Un AC** est en forme de Y constitué de 4 chaînes polypeptidiques semblables 2 à 2 reliées par des ponts disulfures :

- 2 chaînes lourdes (H)
- 2 chaînes légères (L)

Chaque chaîne constituant un anticorps possède une partie constante = fragment Fc (orange et jaune) et une partie variable (dont la séquence en acides aminés change d'un AC à un autre) = Fragment Fab (vert). C'est la partie variable de chaque chaîne qui joue un rôle dans la reconnaissance des déterminants antigéniques (partie reconnue de l'AG). Un AC a une forme de Y où les 2 branches correspondent aux régions variables.

Un AC est capable de fixer **2 déterminants antigéniques identiques** au niveau des 2 sites de reconnaissances. Cette association AC/Ag se fait par complémentarité spatiale et affinité chimique. Les AC permettent de reconnaître des Ag libres circulants.

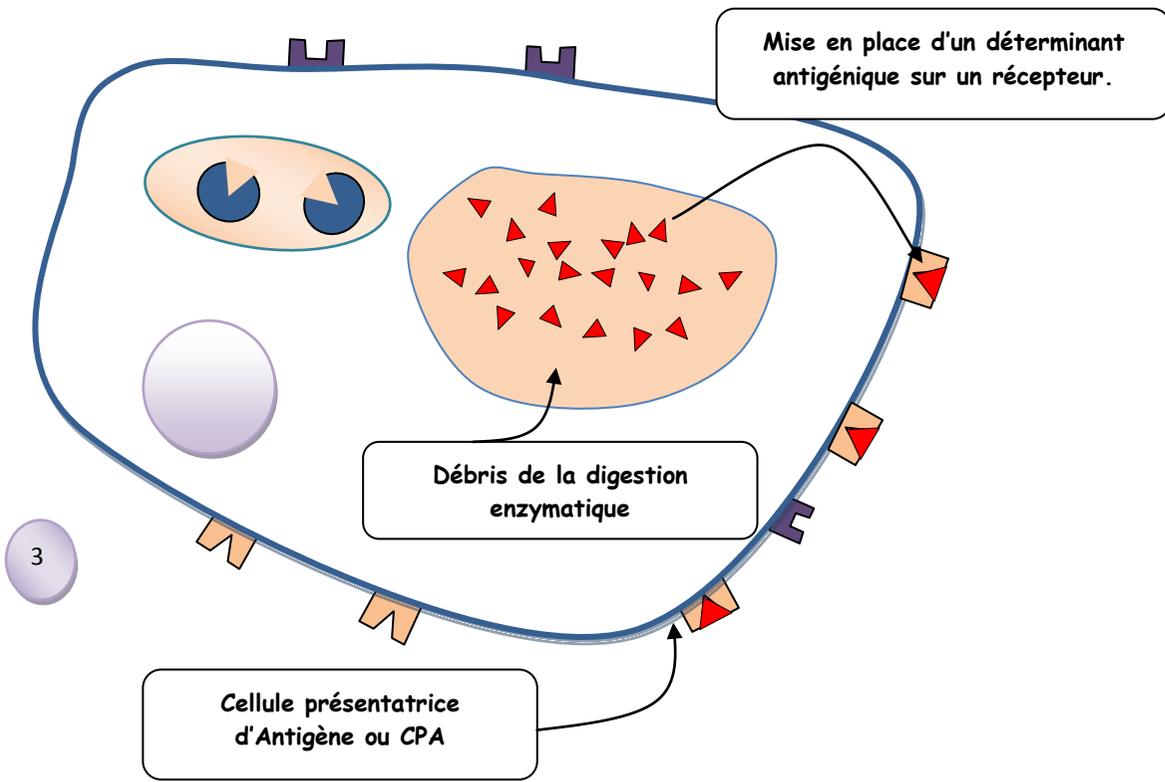
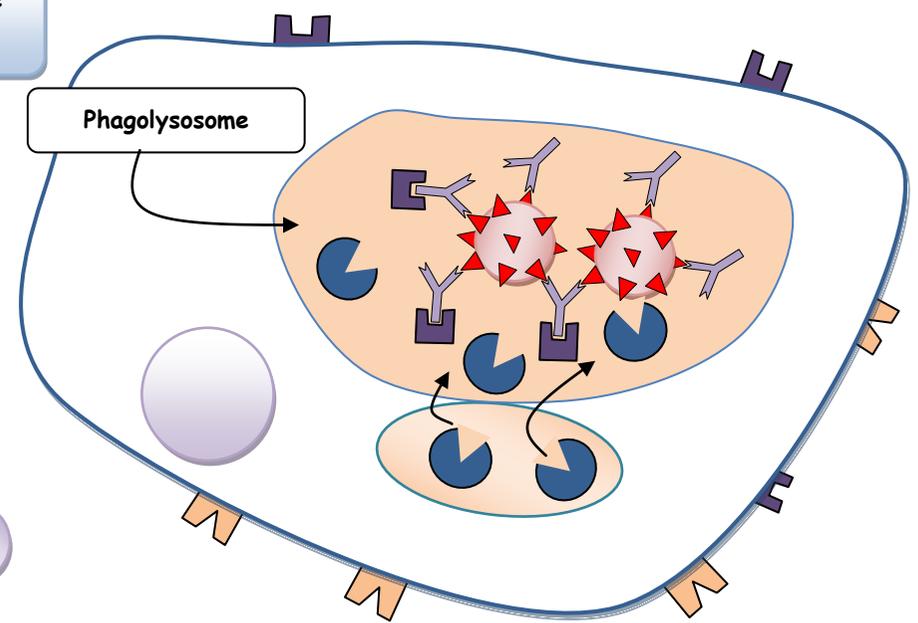
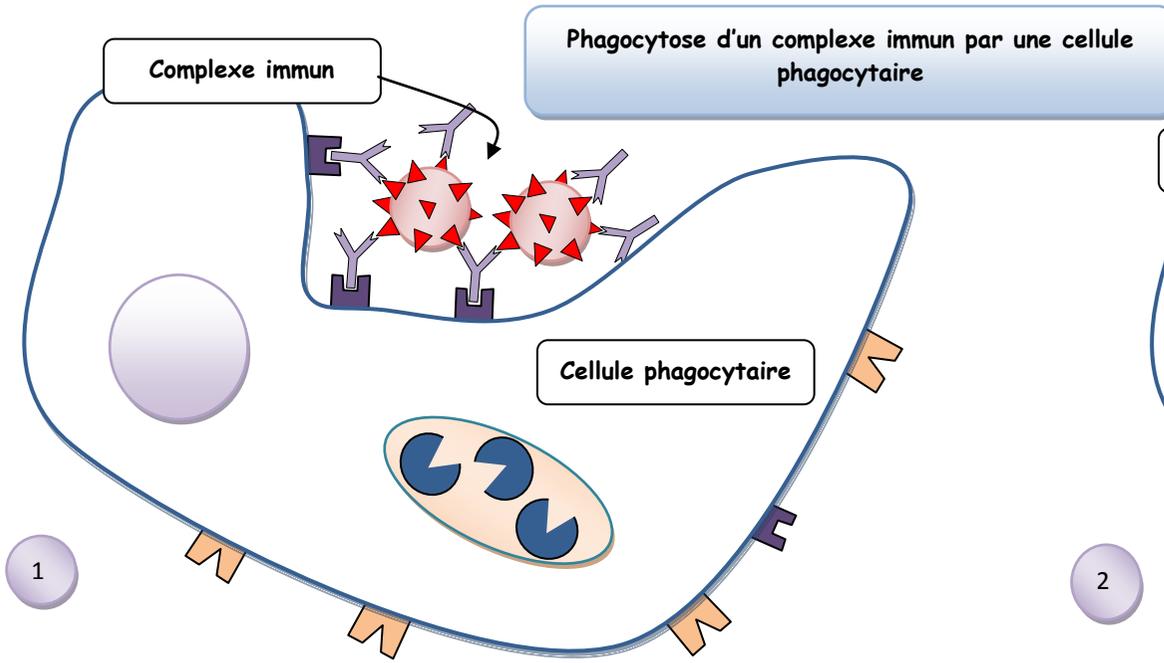
Un Ag conduit donc à la stimulation de plusieurs populations d'AC spécifiques de chaque déterminant antigénique d'un Ag. Par exemple le VIH conduit à la synthèse d'AC anti-gp120 et d'AC anti-gp41. Ces 2 types d'AC ne diffèrent que par la partie variable.

L'organisme possède un immense répertoire **(AC) immunologique** capable de reconnaître un immense éventail d'Ag (Tous ceux qui existent et même ceux de synthèse).

Remarque : Cette caractéristique entraîne nécessairement la présence d'AC capables de reconnaître des molécules du soi.

Fonction des AC : Les AC forment des complexes immuns ce qui limite le développement des virus. Dans le cas du VIH, les AC se lient aux protéines de surface du virus (déterminants antigéniques). Les AC anti-gp120 et les AC anti-gp41 empêchent la liaison du VIH avec les LT4 et donc la pénétration du virus est bloquée.

Cette action n'élimine pas le virus. Par contre les cellules phagocytaires (macrophages et polynucléaires) possèdent des récepteurs à la partie Fc constante des AC. Les cellules phagocytaires fixent les complexes immuns et les élimine par phagocytose. Il s'agit d'une réaction immunitaire innée, identique quel que soit les complexes immuns.



- Antigène avec des déterminants antigéniques
- Association récepteur cellulaire et déterminant antigénique
- Récepteur membranaire à la partie Fc d'un anticorps
- Lysosome, vésicules remplies d'enzymes
- Anticorps spécifiques des déterminants antigéniques

Detailed description: This legend block contains five items, each with a corresponding icon from the diagrams: a red spiky particle for 'Antigène avec des déterminants antigéniques', an orange envelope for 'Association récepteur cellulaire et déterminant antigénique', a purple Y-shaped antibody for 'Récepteur membranaire à la partie Fc d'un anticorps', a blue vesicle for 'Lysosome, vésicules remplies d'enzymes', and a purple Y-shaped antibody for 'Anticorps spécifiques des déterminants antigéniques'.

2 sites de reconnaissance par anticorps capables de fixer deux déterminants antigéniques identiques

Région variable ( $F_{ab}$ ):  
Séquence d'acides aminés  
spécifique d'un anticorps.  
Partie Fab

Région  
constante ( $F_c$ ) :  
Séquence en  
acides aminés  
identique pour  
chaque famille  
d'Anticorps.  
Partie Fc

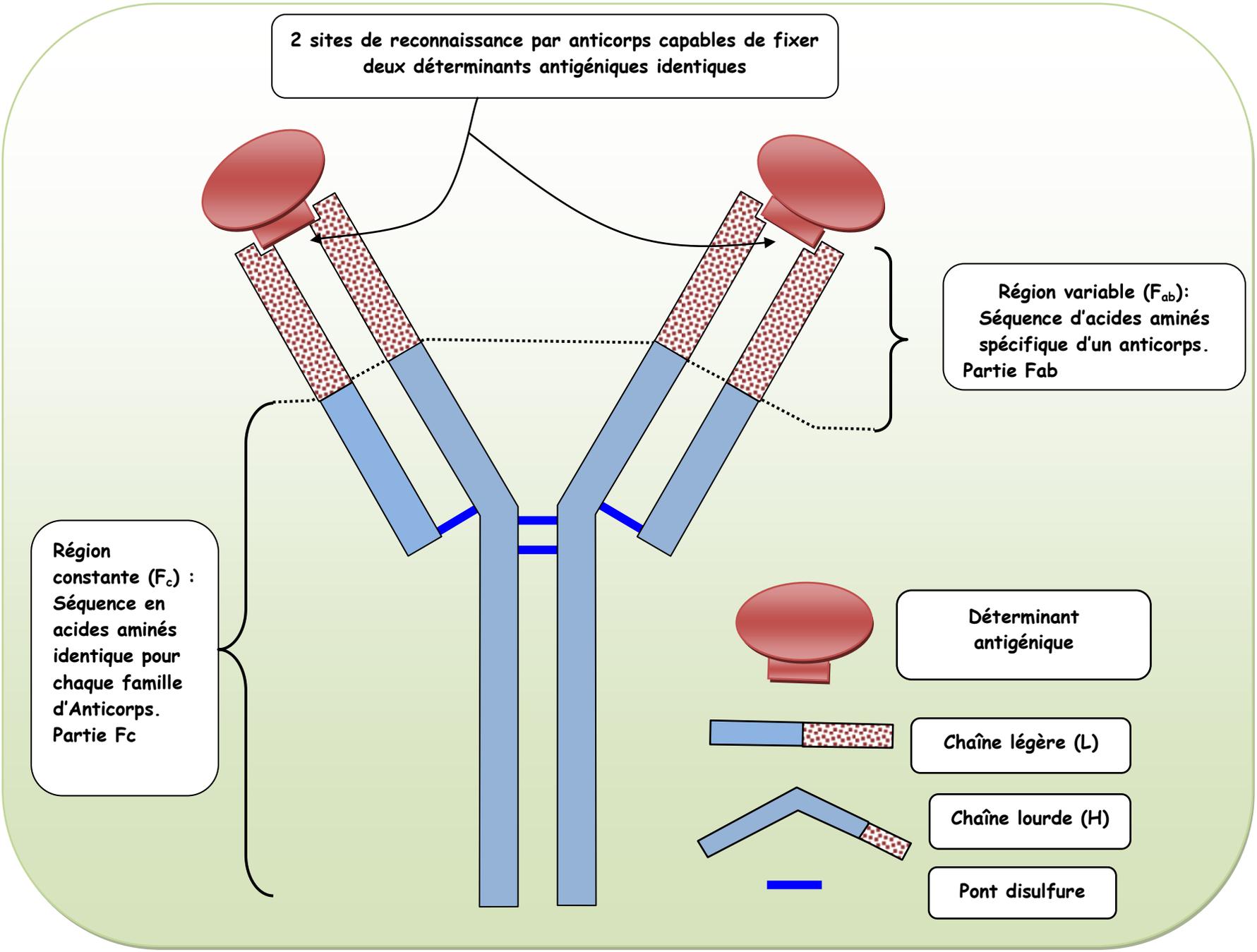
Déterminant  
antigénique

Chaîne légère (L)

Chaîne lourde (H)

Pont disulfure

Anticorps (AC) ou immunoglobuline gamma



## Quelles sont les cellules capables de produire des anticorps (protéines)?

### 3 - L'origine des AC

La production des AC est assurée par des cellules spécialisées, **les plasmocytes (LB sécréteurs)**. Il s'agit de gros lymphocytes spécialisés dans la synthèse des protéines (RER très développé). Un plasmocyte actif peut sécréter jusqu'à 5000 AC tous identiques par seconde. → voir exo doc 28 p.135.

Les plasmocytes proviennent de la transformation de Lymphocytes B ou LB qui a été stimulé par un contact antigénique. Les LB naissent et subissent leur maturation dans la moelle osseuse (bone en anglais).

Les LB possèdent des récepteurs membranaires capables de reconnaître des AG, il s'agit d'AC membranaire

Un LB donné n'exprime à sa surface qu'un **seul type d'AC membranaire** (en millions d'exemplaires) et n'est donc capable de reconnaître qu'un seul type d'AC ou un type de déterminant antigénique. Ce type de LB est présent en quelques centaines de milliers d'exemplaires et forme un **clone cellulaire**.

L'organisme contient  $10^7$  clones différents de LB et peut donc détecter une infinité d'Ag possibles. Il s'agit d'un répertoire immunitaire inné. Les AC membranaires existent avant tout contact avec l'Ag.

**Les étapes de la production des AC** : 3 étapes qui se réalisent dans un ganglion lymphatique où tous les acteurs de l'immunité sont présents.

- **1 étape : Phase de reconnaissance et sélection clonale** (voir exo p.135) : Au niveau d'un ganglion lymphatique, l'entrée d'un Ag (VIH) qui présente plusieurs déterminants antigéniques (DA) va être détecté par quelques LB, ceux qui possèdent des AC membranaires capables de se lier aux différents DA de l'Ag. Parmi les millions de clones de LB présents, sont donc **sélectionnés (activés)** les clones de LB capables de reconnaître (fixer) l'AG. On parle de sélection clonale. (Voir schéma bilan).

- **2 étape : Phase de prolifération et différenciation des LB activés, sélectionnés** : L'activation des LB sélectionnés conduit à leur multiplication par de nombreuses mitoses. Cette étape conduit à une augmentation considérable du nombre de LB ayant tous les mêmes AC membranaires. Le SI augmente les chances de limiter la propagation du virus en augmentant le nombre de LB capables d'agir contre l'Ag présent.

Une partie des LB sélectionnés et activés se transforment (**différenciation**) en plasmocytes capables de sécréter des AC (immunoglobulines) solubles dans le sang et la lymphe. Ces AC sont spécifiques de l'Ag (des déterminants antigéniques) présents dans l'organisme. Une autre partie des LB se transforme en **LB mémoires**, cellules à durée de vie longue et beaucoup plus nombreuses que les LB initialement présents dans l'organisme et spécifiques de cet antigène.

Remarque, cette deuxième phase est dépendante de la présence de LT4.

Ces différentes phases montrent une évolution du phénotype immunitaire suite à l'infection. Schéma bilan n°1

## Comment les AC circulants spécifiques de l'Ag participent à son élimination ?

- **3 étape : la phase effectrice de la réponse immunitaire** : Les AC forment **des complexes immuns** ce qui limite le développement des virus. Dans le cas du VIH, **les AC** se lient aux protéines de surface du virus (déterminants antigéniques). Les AC anti-gp120 et les AC anti-gp41 empêchent la liaison du VIH avec les LT4 et donc la pénétration du virus est bloquée. (Livre p.133). Voir schéma du complexe immun.

## Cours SIDA et système immunitaire

Cette action n'élimine pas le virus. Par contre les cellules phagocytaires (macrophages et polynucléaires) possèdent des récepteurs à la partie Fc constante des AC. Les cellules phagocytaires fixent les complexes immuns et les éliminent par phagocytose.

Les cellules phagocytaires comme les macrophages possèdent sur leur membrane cellulaire des récepteurs spécifiques de la partie FC des AC. Lorsqu'un AC fixe un AG, la partie Fc se modifie et devient reconnaissable par les récepteurs FC. La cellule phagocytaire phagocyte les complexes, ce qui fait diminuer la charge virale.

Il s'agit d'une réaction immunitaire innée, identique quel que soit les complexes immuns. La réponse immunitaire repose sur une complémentarité entre les réactions immunitaires acquises (production d'AC circulants) et des réactions immunitaires innées (phagocytose).

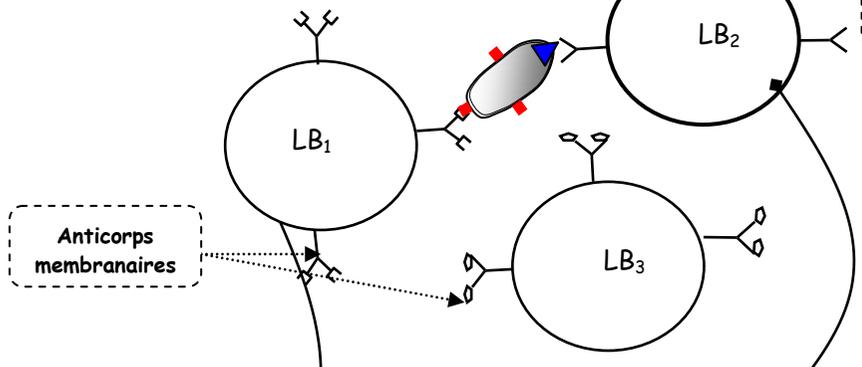
Les AC circulants sont efficaces pour neutraliser et détruire les Ag circulants dans le sang ou la lymphe, par contre ils deviennent inefficaces pour les AG intracellulaires (les Ag dans les cellules infectées).

Quelles sont les cellules capables de détruire les cellules infectées ?
---

**1° étape : Phase de reconnaissance et de sélection clonale**

Population de clones de LB présents dans un ganglion lymphatique au contact d'un Aa

Ag avec 2 déterminants antigéniques différents



Clones de LB<sub>1</sub> et LB<sub>2</sub> sélectionnés, clone de LB<sub>3</sub> non sélectionnés (bas de reconnaissance Ac/Aa)

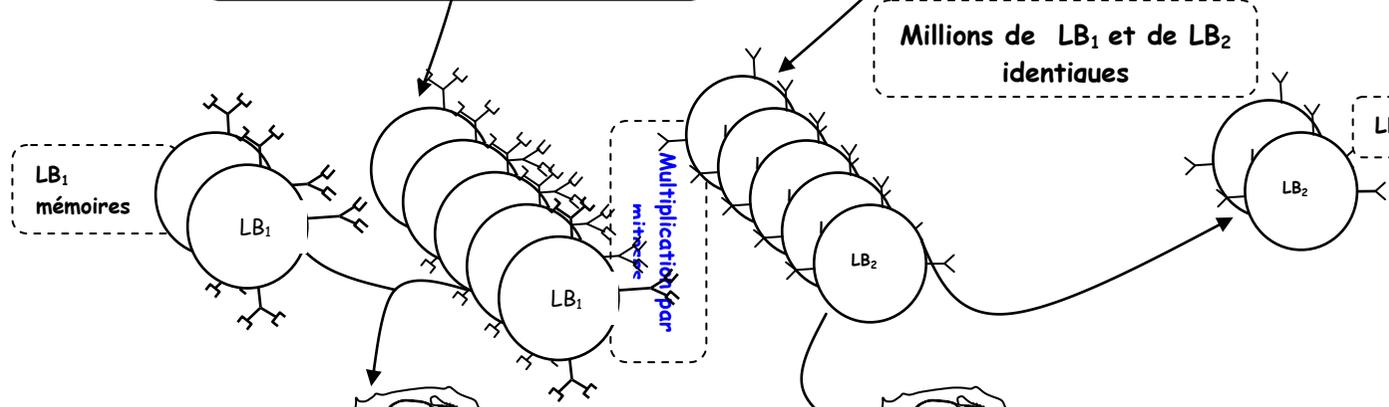
**2° étape : Phase de prolifération clonale et différenciation**

Millions de LB<sub>1</sub> et de LB<sub>2</sub> identiques

Les lymphocytes B dans la réponse immunitaire

LB<sub>1</sub> mémoires

LB<sub>2</sub> mémoires



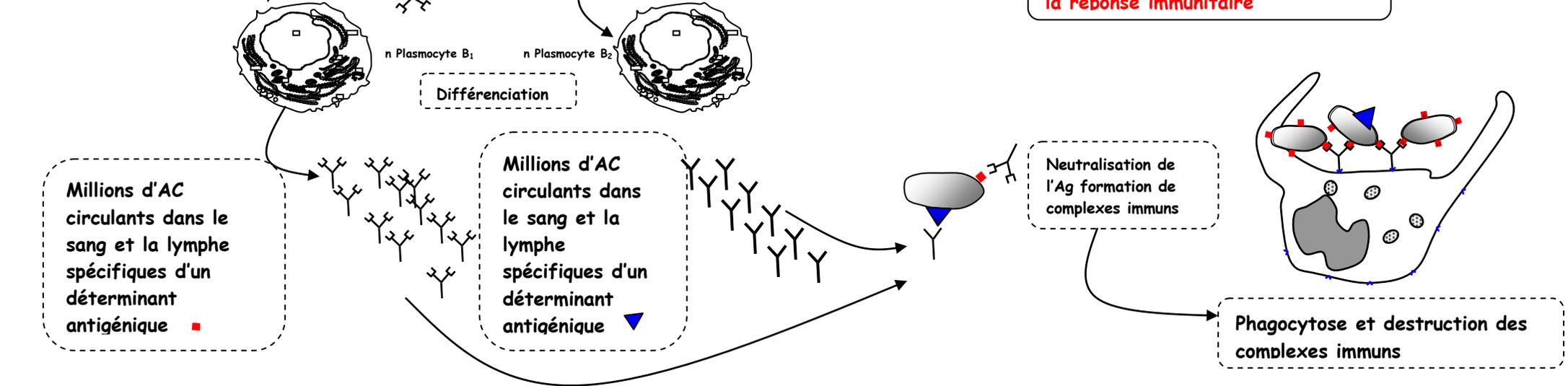
**3° étape : la phase effectrice de la réponse immunitaire**

Millions d'AC circulants dans le sang et la lymphe spécifiques d'un déterminant antigénique ■

Millions d'AC circulants dans le sang et la lymphe spécifiques d'un déterminant antiqénique ▼

Neutralisation de l'Ag formation de complexes immuns

Phagocytose et destruction des complexes immuns



#### 4. Les lymphocytes T8 : Effecteurs de l'immunité

Outre les LB et les macrophages, l'organisme possède des lymphocytes T ou LT. On distingue 2 classes de Lt suivant leurs marqueurs membranaires, les LT8 possèdent des marqueurs CD8 et les LT4 des marqueurs CD4 présents sur la membrane cellulaire.

Les LT8 ou LT pré-cytotoxique peuvent donner naissance par différenciation à des Lt cytotoxiques ou LTc. Les LTc sont des cellules capables de détruire les cellules infectées par des Ag.

La mise en place des LTc spécifiques des cellules infectées par un Ag donné repose sur les mêmes étapes que pour les LB.

Comment les LT8 peuvent-ils reconnaître les cellules infectées par un virus ?

- **1 étape : La phase de reconnaissance et sélection clonale.** Les cellules infectées par un Ag expriment à leur surface membranaire des fragments peptidiques (déterminants Antigéniques ou DA) issus des protéines de l'Ag présent dans la cellule infectée. (protéines Gp120, Gp41..). Une cellule saine ne présente pas de telles protéines.

Les LT8 possèdent des récepteurs T spécifiques reconnaissant les cellules infectées. En réalité les récepteurs T reconnaissent l'association récepteurs et protéines virales que porte la cellule infectée. Le contact avec une cellule infectée va permettre une sélection des clones spécifiques de LT8 capables de fixer les peptides antigéniques.

- **2 étape : Phase de prolifération et différenciation des LT8 activés, sélectionnés :** L'activation des LT8 sélectionnés conduit à leur multiplication par de nombreuses mitoses. Cette étape conduit à une augmentation considérable du nombre de LT8 ayant tous les mêmes récepteurs T membranaires. Le SI augmente les chances de limiter la propagation du virus en augmentant le nombre de LT8 capables d'agir contre l'Ag présent au niveau des cellules infectées.

Une partie des LT8 sélectionnés et activés se transforme (**différenciation**) en lymphocyte cytotoxique ou LTc, une autre partie des LT8 se transforme en **LT8 mémoires**, cellules à durée de vie longue et beaucoup plus nombreuses que les LT8 initialement présents dans l'organisme et spécifique de cet antigène.

- **3 étape : la phase effectrice de la réponse immunitaire :** Les LTc sont capables de se fixer via leur récepteur T aux cellules infectées. Cette fixation entraîne la libération de molécules de perforines qui forment des pores sur la membrane cellulaire de la cellule infectée, ce qui entraîne sa lyse, sa destruction.

Dans le cas du SIDA, la destruction des LT4 infectés par le VIH par les LTc limite la progression de l'infection virale, l'incorporation du programme génétique du virus dans le génome de la cellule infectée maintient la contamination, il s'agit de la phase asymptomatique.

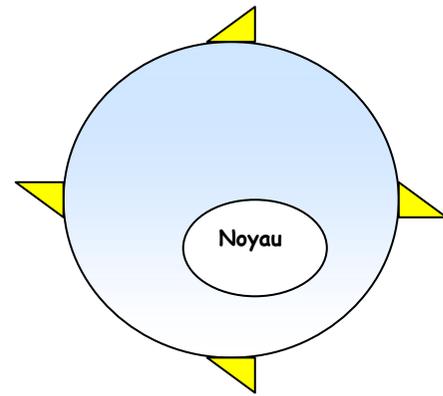
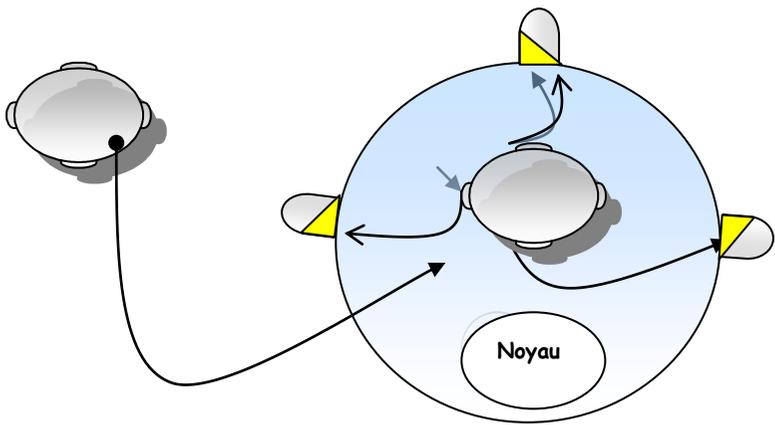
Les AC et les LTc sont les effecteurs de la réponse immunitaire acquise, leur action respective permet de se débarrasser ou de faire diminuer la charge virale. Ils effectuent une réponse immunitaire efficace. Il s'agit d'effecteurs de l'immunité acquise car avant les contacts antigéniques ces cellules (LTc) et ces molécules (AC) étaient absentes de l'organisme. Ces effecteurs agissent à la fois sur les cellules infectées et sur les Ag circulants.

Rq : Les AC (molécules immunitaires acquises) nécessitent pour agir les macrophages immunité innée.

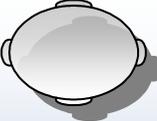
Le début de la phase SIDA déclarée correspond à une importante diminution des LT4 (<500/m<sup>3</sup> de sang). Quel rôle joue les LT4 dans la réponse immunitaire et pourquoi leur diminution conduit-elle vers la phase SIDA déclarée ?

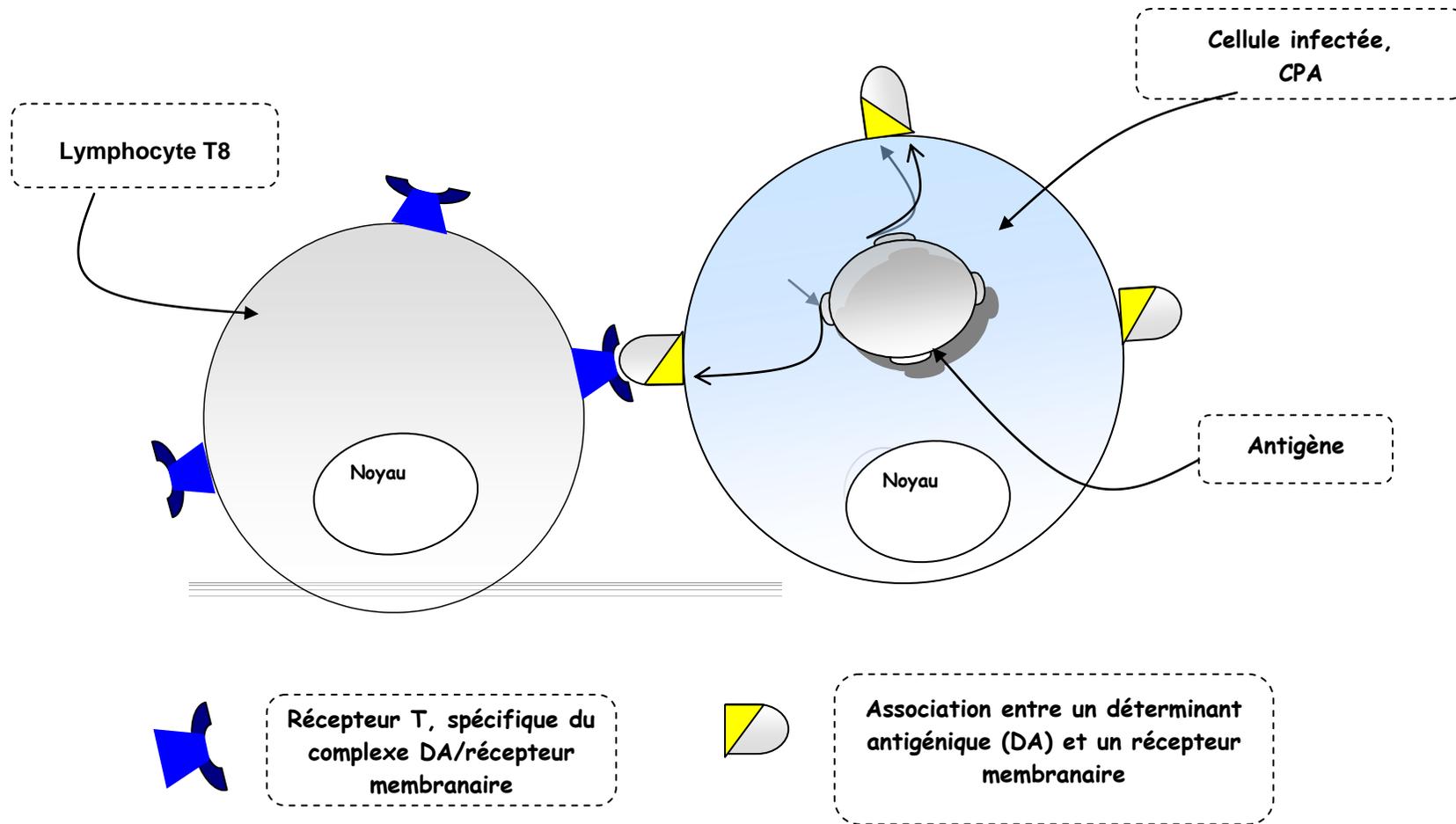
**Cellule infectée = CPA, cellule présentatrice d'un Ag.**

**Cellule non infectée**

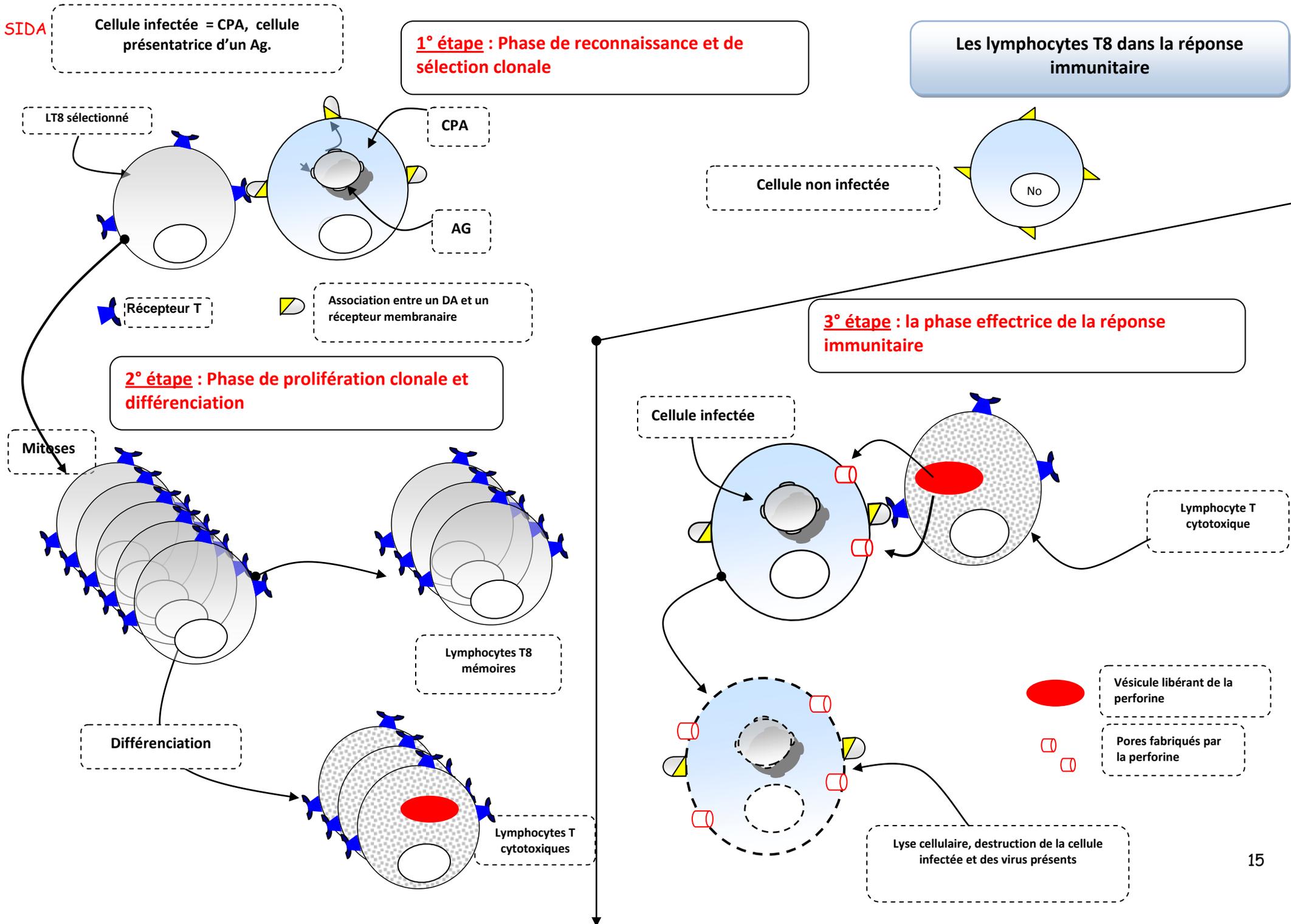


This legend block is enclosed in a light blue rounded rectangle and contains four items:

-  **Antigène Ag**
-  **Association entre un déterminant antigénique et un récepteur membranaire**
-  **Particules virales Déterminants antigéniques**
-  **Récepteur membranaire**



**Le contact cellule infectée récepteur T ; la reconnaissance d'une cellule infectée par un LT8**



## 5. Les LT4 pivots des réactions immunitaires

### Voir TP n°4 Le rôle des LT4

Les LT4 sont capables de reconnaître des antigènes de la même manière que les LT8. Ils possèdent des récepteurs T membranaires avec un seul site de reconnaissance. Ces récepteurs sont capables de reconnaître des peptides antigéniques présents sur la membrane cellulaire des cellules infectées. Tous les récepteurs d'un LT4 donné sont identiques et spécifiques d'un peptide antigénique (déterminant).

L'organisme possède des millions de clones de LT4 différents (autant que de clones de LT8, LB).

A la suite de l'entrée d'un AG dans l'organisme les LT4 vont subir le 3 mêmes étapes d'évolution que les LB et LT8.

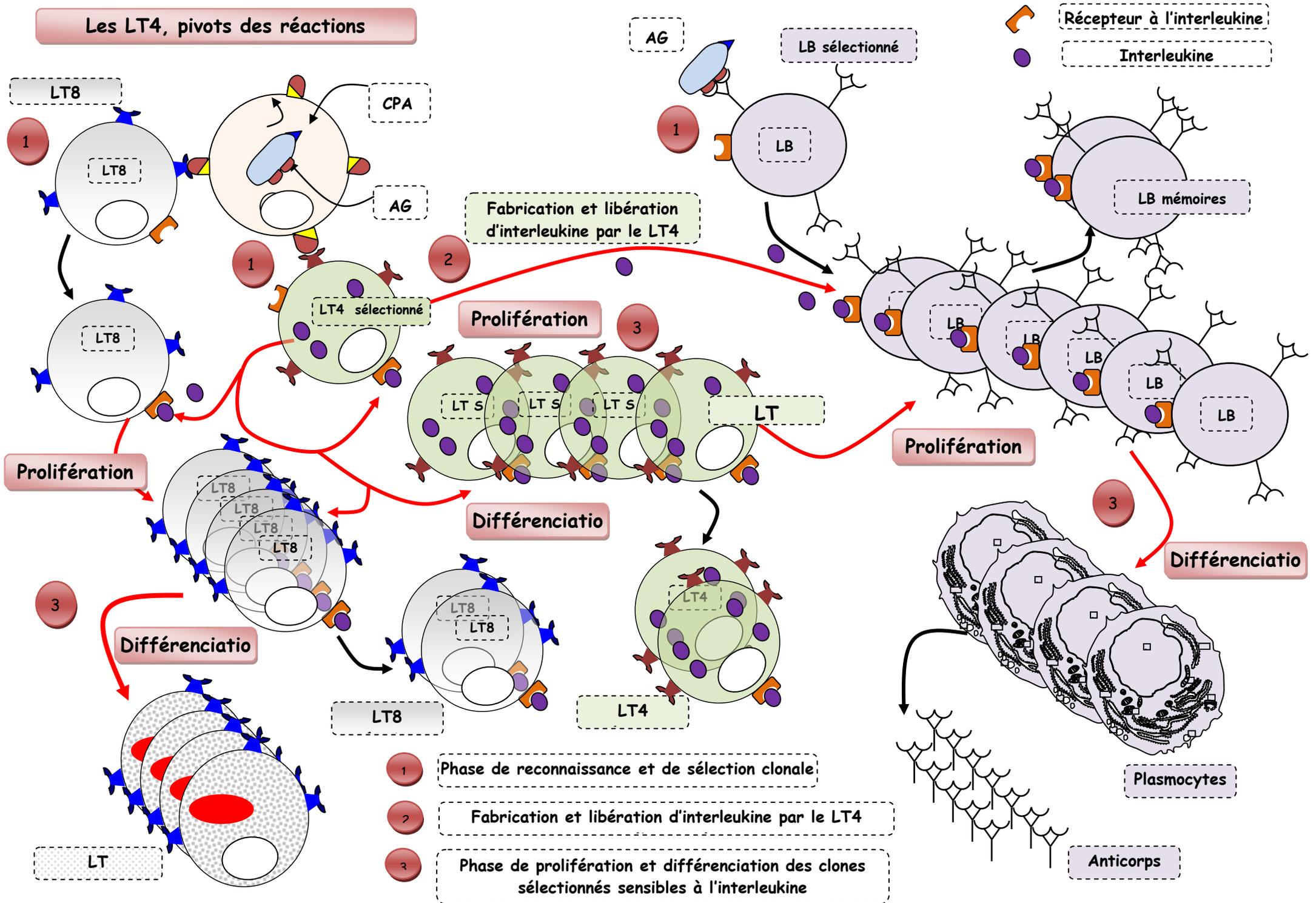
Ces étapes correspondent à la phase de reconnaissance et sélection des clones de LT4 spécifiques de l'AG, phase d'expansion clonale et phase de différenciation des LT4 en LT sécréteurs et LT4 mémoires.

Les **LT sécréteurs** deviennent capables de sécréter dans la lymphe au niveau d'un ganglion lymphatique des messagers chimiques : **les interleukines**.

**Les interleukines** libérées par les LT sécréteurs vont stimuler, activer les clones de LB et LT8 préalablement sélectionnés. Chacun de ces clones va pouvoir sous l'effet des interleukines subir la phase de prolifération et différenciation clonale en plasmocytes ou LTc.

**Cette stimulation est indispensable. Les LT4 sont donc les pivots de la réaction immunitaire. Le Sida illustre bien ce rôle essentiel. En s'attaquant aux LT4 le VIH provoque un effondrement du système immunitaire. La disparition des LT4 empêche la production des AC et LTc contre les différents AG potentiels. Ceci provoque l'apparition des maladies opportunistes c'est-à-dire le SIDA.**

# Les LT4, pivots des réactions



## C - Vaccins et mémoire immunitaire

### 1 - Le principe de la vaccination

Suite à un premier contact avec un AG, le système immunitaire possède une mémoire immunitaire qui lui permet lors d'une infection par le même AG de répondre de façon plus rapide et plus efficace, donc de ne pas déclarer la maladie.

**La première rencontre** avec un AG induit la réponse primaire. Elle se traduit au niveau des AC par un délai de plusieurs jours avant que n'apparaissent des AC spécifiques de l'AG. Ce délai est nécessaire aux différentes étapes de sélection, amplifications et différenciations clonales des LB en plasmocytes. Ce délai se traduit par une maladie. Les plasmocytes sont des cellules à durée de vie courte, ils meurent rapidement. Parallèlement les AC sont dégradés et on observe au bout de quelques semaines un taux quasi nul d'AC.

**Lors de la deuxième rencontre** avec le même antigène : la réaction secondaire se produit. Au niveau des AC, on observe un délai dans leur production plus court, un taux plus élevé, une durée de vie plus longue. Cette réaction plus rapide et amplifiée empêche le développement de l'AG et donc la maladie.

**Cette réponse secondaire** repose sur la présence de LB mémoires mis en place lors d'un premier contact avec l'AG. Les LB mémoires non transformés en plasmocytes sont plus nombreux que les **LB initiaux, vierges** et capables de répondre plus vite par une libération plus importante d'AC spécifique de l'AG.

Remarque : Le même processus de mémoire existe pour les LT8 et LT4.

**La vaccination** utilise la mémoire immunitaire. Elle repose sur l'introduction d'un AG modifié, non pathogène (Virus, bactéries modifiées, toxine atténuée) qui provoque la mise en place d'une réaction immunitaire primaire. Si l'individu rencontre de nouveau le même AG, les lymphocytes mémoires vont mettre en place la réaction immunitaire secondaire plus rapide et efficace et ainsi limiter l'atteinte de l'organisme. Un vaccin est spécifique d'un AG.

Dans le cas du virus du SIDA, il faut trouver un vaccin contre un virus qui n'est pas vaincu par les défenses immunitaires naturelles.

Les chercheurs sont confrontés à plusieurs difficultés :

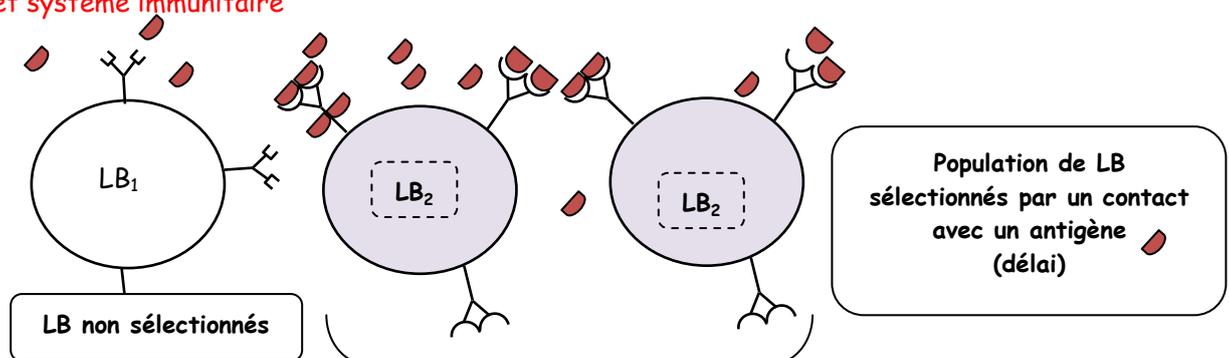
- Absence d'un modèle animal
- Difficulté d'introduire un virus atténué qui risque par mutation de revenir pathogène
- Un virus en mutation constante qui présente des protéines de surface très variables.
- Des AC neutralisants peu efficaces qui n'atteignent pas les protéines importantes de surface

Dans le cas du SIDA se sont les LTc les plus efficaces dans l'élimination des cellules infectées. C'est dans cette direction que se font les recherches actuelles.

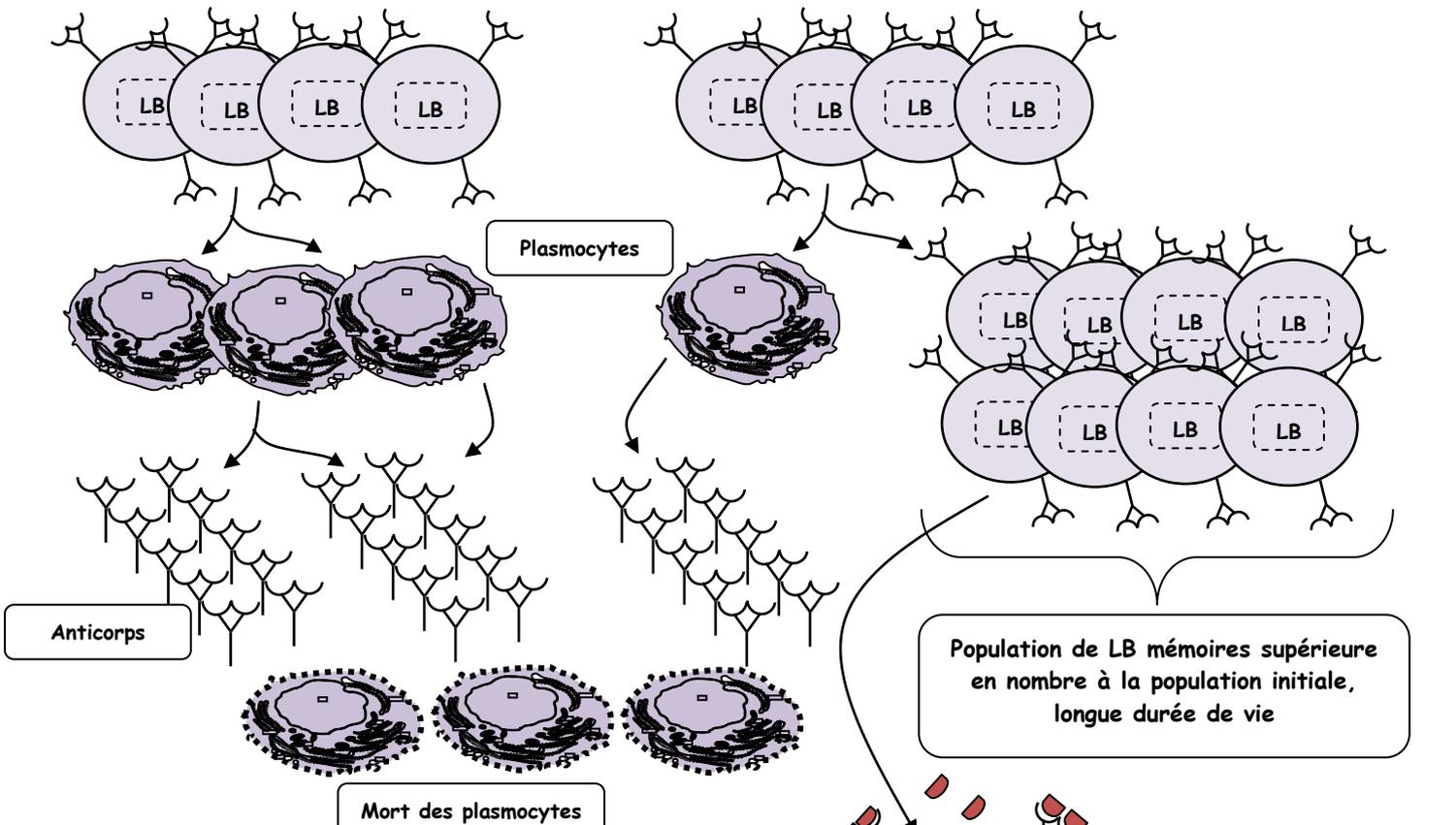
Cours SIDA et système immunitaire

Réaction primaire

Première rencontre avec l'antigène



Prolifération des LB pour former un clone (délai)

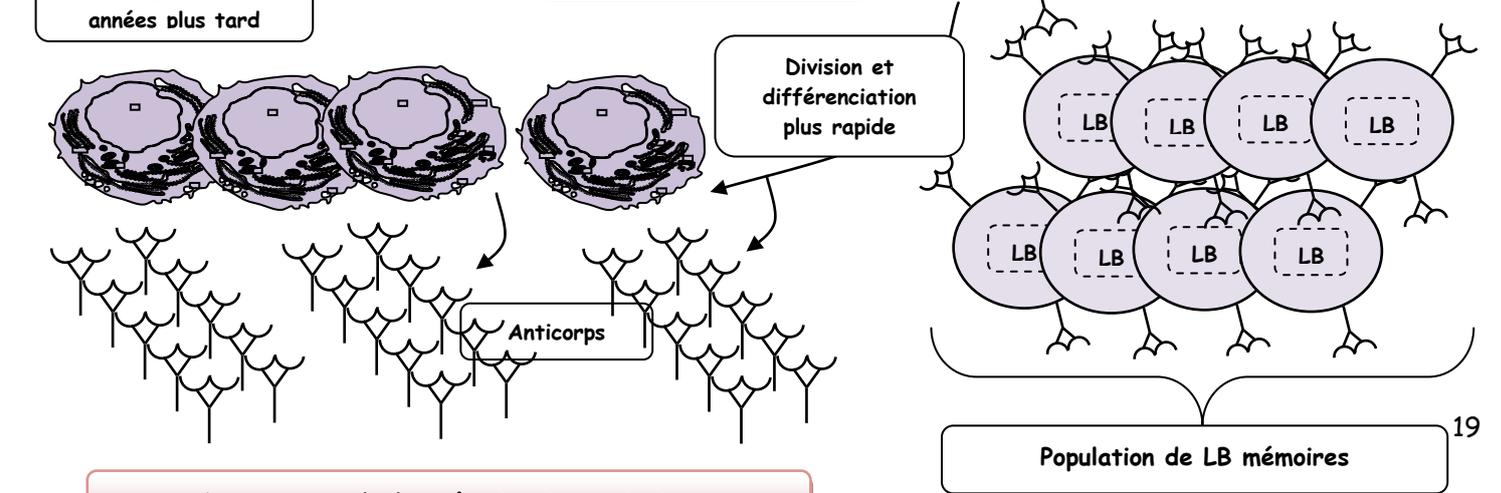


Réaction secondaire

Peut survenir des années plus tard

Clone de cellules identiques aux premières cellules sensibilisées

Stimulation par le même antigène



## 2 - Le phénotype immunitaire

Le phénotype immunitaire correspond à l'ensemble des cellules immunitaires (LB et LT), des molécules présentes dans l'organisme à un moment donné. Ce phénotype dépend d'interactions complexes avec le génotype et l'environnement, il évolue en permanence.

Avant la naissance le fœtus ne possède aucun SI fonctionnel, il possède une **immunité passive** liée à la présence des AC de la mère.

Après la naissance, progressivement (les 1er mois) le SI de l'enfant devient fonctionnel, il possède une **immunité active**. Ce phénotype évolue au cours du temps.

Les clones de lymphocytes seront éventuellement sélectionnés par les différents AG. Il en résulte une **évolution permanente du phénotype immunitaire** en fonction de l'environnement antigénique.

La **vaccination** accélère artificiellement cette évolution du phénotype

Cette évolution des cellules immunitaires (sélection clonale, amplification et différenciation) en fonction de la présence d'un AG naturel ou modifié (vaccin) correspond à une immunité acquise que l'on oppose à l'**immunité innée** comme la phagocytose.

**Le phénotype immunitaire d'un individu évolue en même temps qu'évolue son environnement.**

### Phénotype immunitaire et génotype :

Le phénotype immunitaire correspond aux clones de LB et LT qui possèdent des récepteurs protéiques membranaires variés. On estime qu'il existe des centaines de millions de récepteurs membranaires (protéines) différents (T, B) pour 35 000 à 50 000 gènes chez l'homme.

Ce paradoxe s'explique par des mécanismes génétiques originaux qui conduisent à un phénotype immunitaire qui évolue en permanence sous l'effet du programme génétique. Le génome produit (via des mécanismes complexes) en permanence des clones nouveaux de lymphocytes (récepteurs T et anticorps membranaires différents) qui font évoluer le phénotype.

Remarque ; Les clones de lymphocytes possédant des récepteurs capables de reconnaître des molécules du soi sont éliminés.

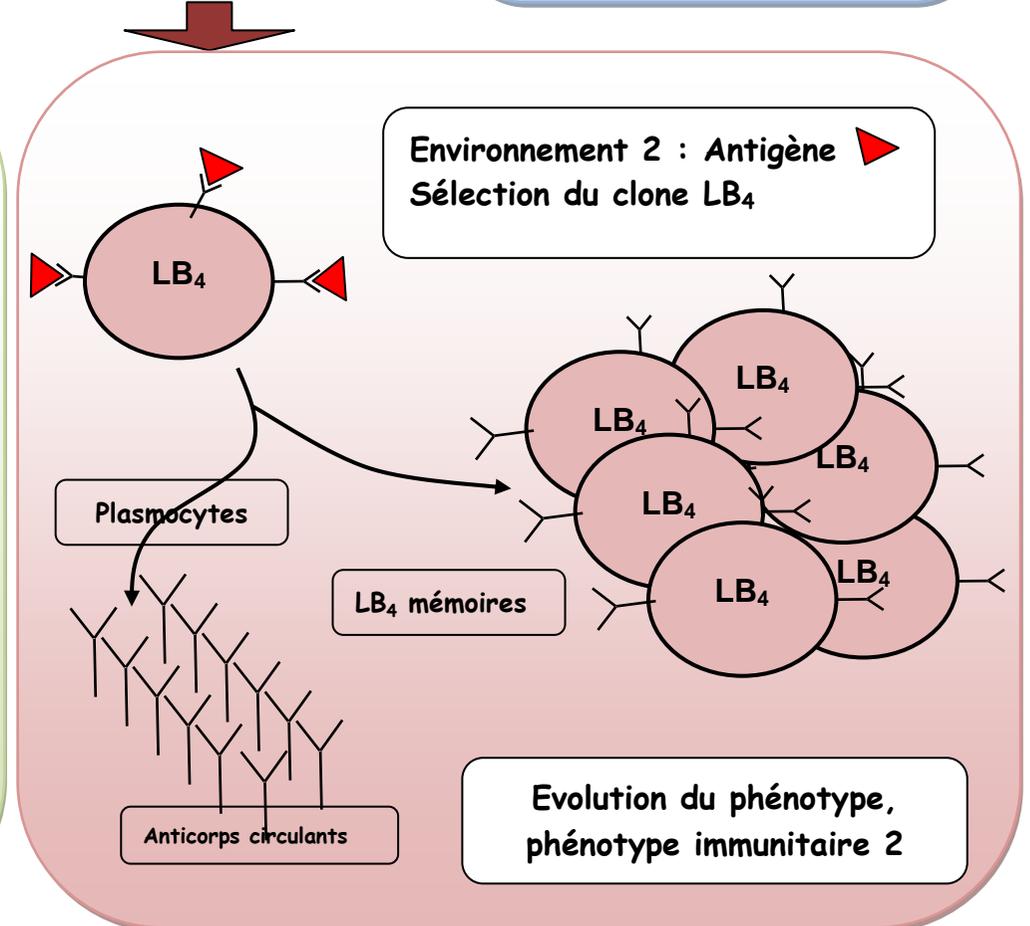
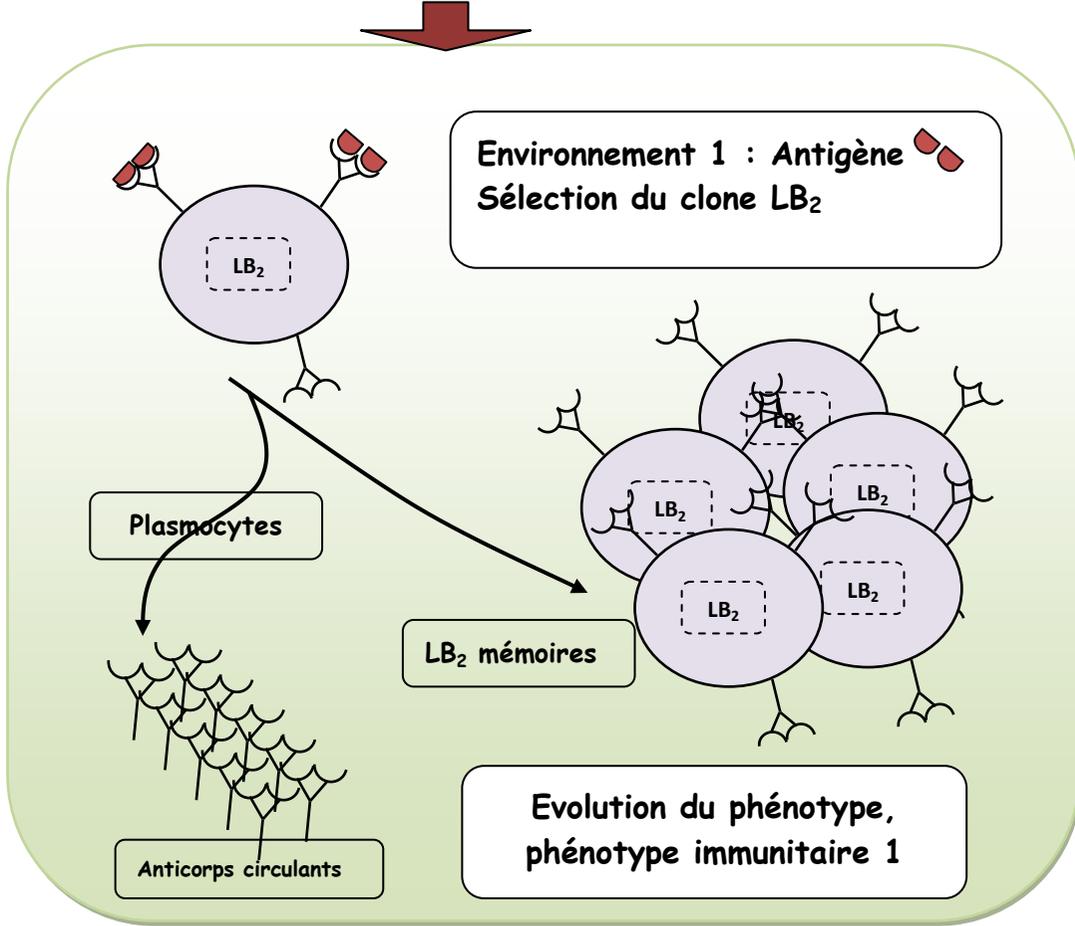
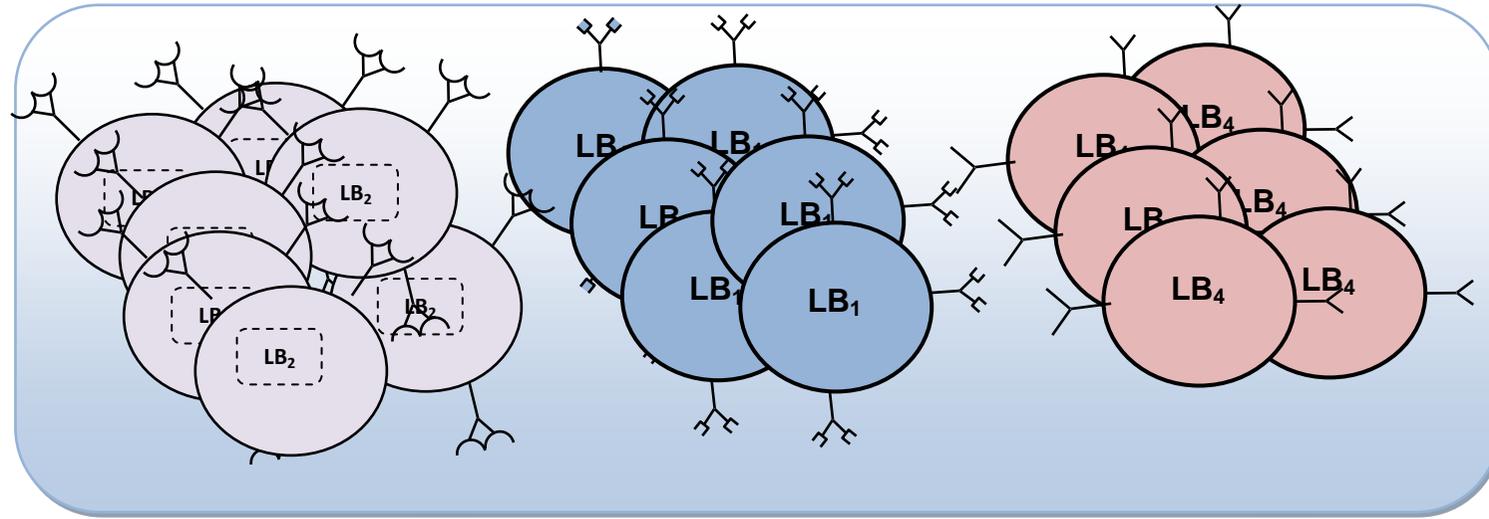
### **Conclusion :**

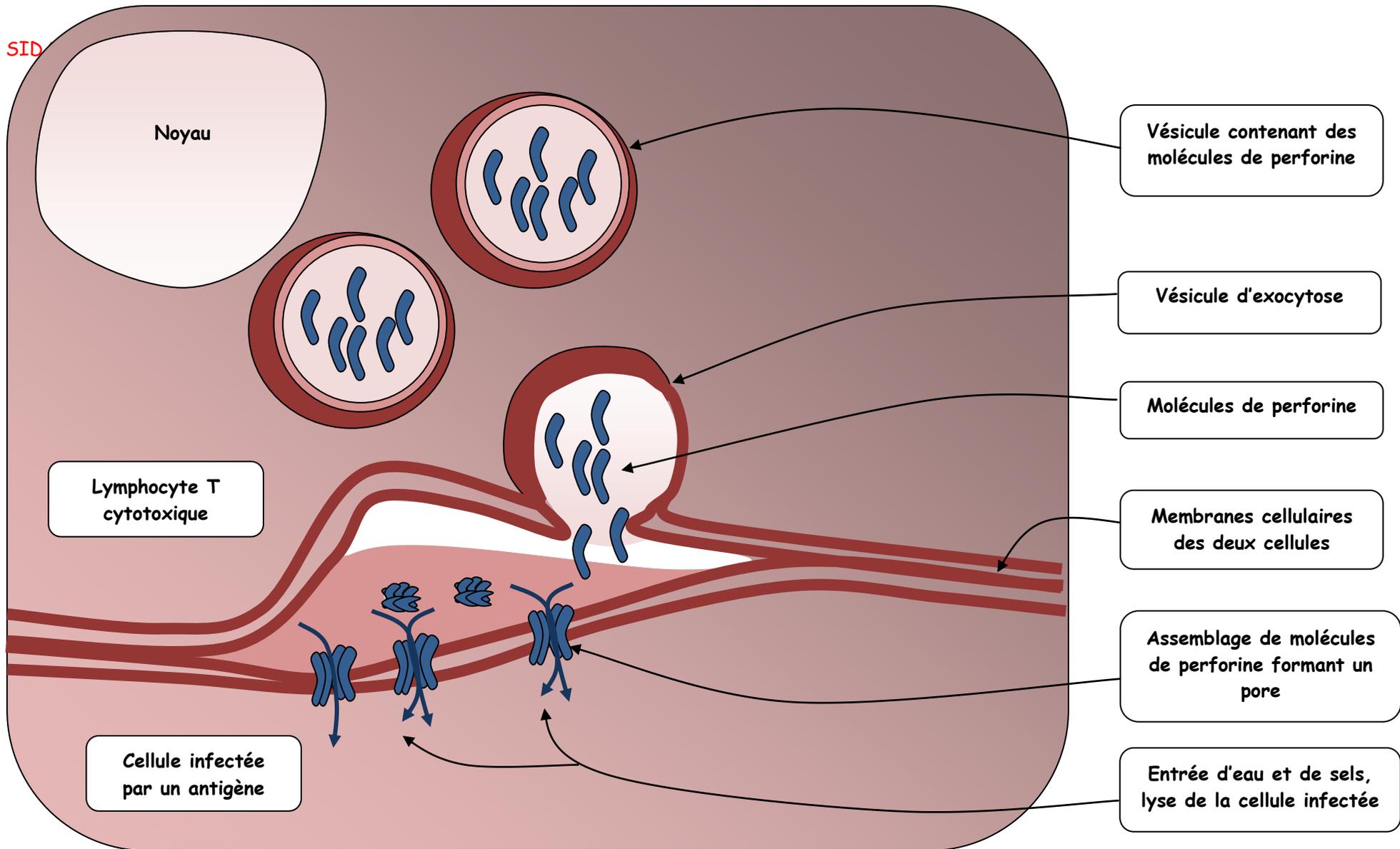
**Le système immunitaire est un système de reconnaissance comme l'évolution par sélection naturelle ou l'évolution du cerveau.**

**Le programme génétique propose une diversité de récepteurs présents sur les clones de lymphocytes, l'environnement, ici les AG disposent et sélectionnent les lymphocytes spécifiques des AG présents.**

**Génotype, phénotype et environnement**

Grace à des mécanismes génétiques originaux, l'organisme possède des centaines de millions de clones de LB différents. Phénotype immunitaire avant contact antigénique





Mode d'action des lymphocytes T cytotoxiques