

Immunologie

Introduction : Dans l'environnement, l'organisme va être confronté à de nombreux agents extérieurs, potentiellement pathogènes :

- des bactéries pathogènes ou non
- des virus
- des particules, poussières, etc.

(*NOTE :* ces particules peuvent parfois déclencher des allergies. Les allergies correspondent à un dérèglement du système immunitaire : celui-ci réagit à l'intrusion de la particule, alors même que cette particule est inerte et bénigne. Les allergies ne sont donc pas des infections).

Ces agents peuvent s'introduire dans l'organisme, et éventuellement déclencher une infection.

Comment l'organisme reconnaît et lutte-t-il contre ces agents ?

Nous allons voir que l'organisme possède un système immunitaire, c'est-à-dire un ensemble de cellules et d'organes dont le rôle est justement de reconnaître et de lutter contre les agents indésirables.

Immunité = ensemble des mécanismes qui permettent à un organisme de reconnaître et de lutter contre les agents potentiellement pathogènes de l'environnement.

Nous verrons d'abord de façon exhaustive une maladie qui touche justement le système immunitaire, ce qui nous donnera l'opportunité de présenter les différents effecteurs de ce système. La deuxième partie sera une généralisation des processus mis en évidence pour le SIDA, et en troisième partie, nous verrons le fonctionnement des vaccins.

I. Une maladie qui touche le système immunitaire : le SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquis)

TP1 : SIDA

TP2 : ELISA

A. Le VIH et la primo-infection

1. Comment le VIH se transmet-il ?

VIH = virus de l'immunodéficience humaine

Primo-infection = première infection, c'est-à-dire première mise en contact du virus avec l'organisme à infecter

Document 2 p. 224

Le virus du SIDA se transmet essentiellement :

- par voie sexuelle (lors des rapports sexuels)
- par voie sanguine (transfusion)
- de la mère à l'enfant au cours de la grossesse (la barrière placentaire n'est pas si hermétique que cela, et laisse passer du sang de la mère à celui de l'enfant un certain nombre de particules)

Aujourd'hui, les relations hétérosexuelles non protégées sont les voies de transmissions privilégiées du virus. Par le passé, les relations homosexuelles non protégées ainsi que l'usage par différents toxicomanes des mêmes seringues contaminées (voie sanguine) représentaient également des modes de transmission importants. Ceci reste vrai, mais les hétérosexuels se protégeant de moins en moins (du fait de l'idée que le virus du SIDA serait en perte de vitesse, ce qui est faux), ce mode de transmission est maintenant prépondérant.

2. A quoi ressemble le VIH ?

Le VIH appartient à la famille des **rétrovirus**, c'est-à-dire des virus à ARN. De ce fait, il aura besoin, pour s'intégrer au génome de son hôte, de transformer cet ARN en ADN (normalement, l'ADN est transcrit en ARN, jamais l'inverse, sauf dans le cas de ces virus). On appelle cette étape la **rétrotranscription** (qui va nécessiter une enzyme particulière, la **rétrotranscriptase** ou transcriptase inverse), d'où le nom de cette famille de virus.

Document 1 p. 224

Le virus du SIDA est une sphère d'environ 0,1 μ m de diamètre. En son cœur, il possède son génome sous forme d'ARN, protégé dans une capsid de protéines. Cette capsid contient également les principales enzymes du virus : la rétrotranscriptase et l'intégrase.

Cette capsid est protégée par une enveloppe de protéines, dont les protéines gp120 et gp41, qui serviront à la reconnaissance du virus avec sa cellule hôte.

Un virus est une particule inerte : il n'a aucun métabolisme propre (il ne réalise aucune réaction chimique). Ce n'est qu'une fois il est entré dans une cellule-hôte qu'il va parasiter le système de celle-ci pour se reproduire.

Comme il est entièrement dépendant de sa cellule hôte, on ne considère généralement pas les virus comme des entités du monde vivant, mais plutôt comme des entités organiques inertes.

3. Qui le VIH va-t-il infecter ?

Le VIH est capable de reconnaître et d'infecter :

- les lymphocytes T4 (lymphocytes du thymus)
- les macrophages et les monocytes (forme de macrophages circulant dans le sang).

Document 4 p. 225

Les macrophages ont normalement comme rôle de phagocyter les particules indésirables (bactéries, poussières, débris cellulaires produits par la lyse de cellules infectées, etc.).

Document 4 et 5 p. 227

Les lymphocytes T4 et les macrophages possèdent à leur surface une protéine particulière, la protéine CD4.

Lorsque l'on traite l'organisme avec des anticorps anti-CD4 (c'est-à-dire des molécules qui vont se fixer sur ces protéines CD4), on observe que l'activité de la transcriptase inverse est stoppée. Au contraire, si on traite avec des anticorps

dirigés contre d'autres protéines des lymphocytes, cette activité n'est pas inhibée. Ceci indique donc que lorsque les protéines CD4 sont inaccessibles, l'activité virale (détectée ici par la rétrotranscription) est stoppée. Ainsi les virus du VIH ont besoin de la protéine CD4 pour infecter le lymphocyte.

En effet, la protéine gp120 du virus est capable d'interagir avec la protéine CD4 de la cellule hôte. C'est cette interaction (= reconnaissance) qui va permettre au virus d'entrée dans sa cellule cible.

Document 2 p. 226

Une fois que le virus a reconnu sa cellule cible, il va pouvoir entrée dans la cellule cible. La reconnaissance va permettre en effet la fusion de la membrane plasmique de la cellule avec l'enveloppe virale. La capsid est alors libérée dans le cytoplasme (on parle de déshabillage, le virus perd son enveloppe) et les enzymes virales vont entrer en action.

Le virus ne peut donc infecter que les cellules possédant la protéine CD4 à leur surface : les lymphocytes T4, macrophages et monocytes.

4. Comment le VIH se reproduit-il ?

Le VIH ne peut pas se reproduire tout seul : il a besoin de la machinerie moléculaire de son hôte pour pouvoir le faire. Il va donc avoir besoin de s'intégrer au génome de son hôte pour que celui-ci synthétise les protéines virales en même temps que les protéines cellulaires classiques.

Problème : le virus a un génome à ARN simple brin, l'hôte a un génome à ADN double brin...

Solution : transformer l'ARN viral en ADN

Document 3 p. 230

C'est le rôle de la **rétrotranscriptase** ou **transcriptase inverse**. Cette enzyme est **uniquement présente dans les virus à ARN**.

Une fois l'ARN transcrit en ADN, l'ARN viral est détruit et l'ADN viral va pénétrer dans le noyau cellulaire afin d'être intégré au génome de l'hôte. La liaison de l'ADN viral à l'ADN de l'hôte est catalysée par une autre enzyme virale : l'intégrase.

Une fois l'ADN viral intégré, cet ADN va être transcrit en même temps que les protéines cellulaires. De plus, comme cet ADN possède un promoteur fort, l'ADN viral va être transcrit à très haute fréquence.

De ce fait, de nombreux ARN messagers codant pour les protéines virales vont être synthétisés, ce qui donnera donc de nombreuses protéines virales, et donc de nombreux nouveaux virions.

Ces virions vont ensuite bourgeonner à la surface cellulaire et être disséminés dans l'organisme (**document 1 p. 230**). Ces particules virales vont notamment infecter les macrophages dans les organes lymphoïdes (moelle osseuse, thymus, ganglions lymphatiques) où sont réalisées la fabrication et la maturation des lymphocytes. **Ces macrophages vont donc constituer de véritables réservoirs à virus.**

5. Quels sont les symptômes ?

Pendant toute cette phase de primo-infection, les symptômes restent peu visibles, et ne diffèrent généralement pas de ceux d'une maladie virale bénigne.

B. La phase asymptomatique

Littéralement « sans symptôme ». Ceci signifie que pendant cette période, le patient est infecté (on peut détecter la présence du virus dans son organisme) mais il n'en est pas affecté. **Il ne peut donc pas être distingué d'un individu non atteint, mais peut cependant transmettre la maladie.**

Cette phase peut durer de nombreuses années.

1. Comment repérer un patient atteint ?

TP2 : Test ELISA

Si le patient a été mis en contact avec le virus du SIDA, son système immunitaire a dû réagir à cette intrusion. Lorsqu'un individu est mis en contact avec un agent inconnu, son système immunitaire va fabriquer des **anticorps** dirigés contre les protéines de cet agent. Ces anticorps continueront à être produits même si l'agent devient indétectable.

Chez les patients atteints par le SIDA, on doit donc pouvoir détecter des anticorps dirigés spécifiquement contre les protéines du virus VIH.

C'est le principe de la méthode ELISA (document p 228).

Les anticorps sont présents dans le sérum (= liquide sanguin débarrassé des cellules et des protéines responsables de la coagulation). Si des anticorps anti-VIH sont détectés dans le sérum d'un patient (le test est donc positif), on qualifiera ce patient de « **séropositif pour le VIH** ».

Ces anticorps sont généralement décelés deux semaines à plusieurs mois après la primo-infection.

2. Les autres réponses du système immunitaire

Document 5 p. 229

Les anticorps se lient normalement au virus hors de la cellule. Ceci va rendre l'agent infectieux inactif (il ne peut plus se lier aux cellules). Les anticorps vont également activer les macrophages, qui vont phagocyter et digérer ces complexes anticorps/antigène. Les macrophages sont donc en quelque sorte les nettoyeurs généralisés.

Cependant, les anticorps ne peuvent plus se fixer au virus une fois que celui-ci est entré dans la cellule. Dans ce cas, ce sont **les lymphocytes T cytotoxiques** (ou tueurs) qui vont pouvoir agir. Ceux-ci vont pouvoir **reconnaître spécifiquement** les protéines virales exprimées à la surface de la cellule infectée, et détruire ces cellules.

Document 5 p. 225

Pendant la phase asymptomatique, on va donc voir :

- apparaître des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques dirigés contre les cellules infectées par le VIH
- pendant toute cette phase, les défenses immunitaires restent actives. Cependant, le virus se reproduisant sans cesse, le nombre de lymphocytes T va diminuer progressivement. Ceci va concerner tous les lymphocytes : lymphocytes T4 (dits helpers), lymphocytes tueurs (T8)

NOTE (hors-programme) : le rôle du CMH (ou HLA)

*Une cellule présente en permanence à sa surface des protéines particulières, les protéines du **CMH** (pour complexe majeur d'histocompatibilité). Pour l'homme on parle de système **HLA** (human leucocyte antigènes).*

*A l'instar des protéines du système ABO (qui forme le groupe sanguin), ces protéines HLA forment une véritable **carte d'identité** de l'organisme : ces gènes HLA étant très variables, chaque être humain a une composition quasi-unique de gènes HLA. Ces gènes codent pour des protéines qui s'expriment à la surface cellulaire et qui seront reconnues par le système immunitaire : si la cellule présente les protéines HLA habituelles, le système ne réagit pas ; par contre, s'il présente des protéines très inhabituelles, le système va réagir, et les lymphocytes T tueurs notamment vont tuer la cellule en question. C'est ce complexe qui est responsable de la plupart de **rejets de greffe**.*

Ces protéines ont un deuxième rôle : ils présentent en permanence à la surface cellulaire des exemplaires (des petites portions) des protéines fabriquées ou digérées par la cellule. On pourrait donc dire qu'ils ont un rôle de carte de bonne conduite : si la cellule produit les protéines habituelle, le système immunitaire laisse faire... si la cellule produit des protéines inhabituelles, elle sera détruite par les lymphocytes T tueurs, qui vont se fixer au complexe HLA/protéine inhabituelle et déclencher la lyse de la cellule. C'est ce qui se passera lors d'une infection virale, la cellule infectée se mettant à produire des protéines virales.

C. La phase symptomatique : le SIDA

En l'absence de traitements, le nombre de lymphocytes T va continuer à baisser. Le nombre de lymphocytes T4 notamment va diminuer de façon dramatique (**document 5 p. 225**).

Document 4 p. 231

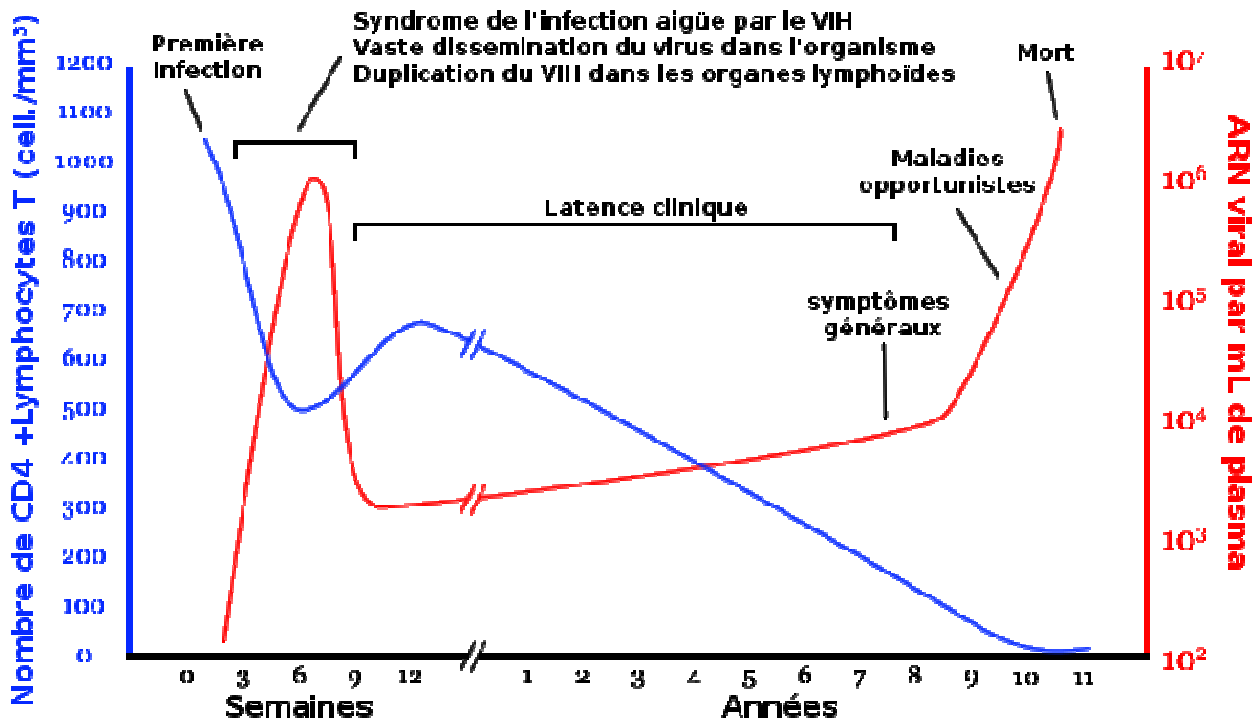
Pendant la phase terminale, on observe très peu de réponses immunitaires dans les ganglions lymphatiques. Ceci signifie donc que chez cet individu, l'ensemble du système immunitaire est défaillant.

Les **lymphocytes T4 helpers** ont en effet pour rôle d'activer le système immunitaire lors de nombreuses infections variées. Ils n'ont pas directement un rôle cytotoxique, mais c'est eux qui stimulent normalement le reste du système immunitaire, en déclenchant la prolifération des lymphocytes B (fabriquant les anticorps) et T.

En l'absence de T4, c'est donc l'ensemble du système immunitaire qui va se retrouver défaillant, d'où le terme **d'immunodéficience**.

L'organisme est donc sensible à la moindre infection. C'est généralement à ce stade que vont se déclencher **des maladies opportunistes**, c'est-à-dire des infections qui profitent que le système immunitaire ne marche plus pour proliférer. Parmi ces maladies, qui souvent sont relativement bénignes pour un sujet non immunodéficient, on peut citer notamment le syndrome de Kaposi (affection cutanée puis pulmonaire pouvant déclencher la mort).

Ainsi, le patient ne meurt pas directement du SIDA, mais de toutes les infections opportunistes dont il va souffrir pendant les derniers stades de la maladie.



II. Le fonctionnement du système immunitaire

TP3 – Test d'Ouchterlony

TD4 – Synthèse des tests d'immunologie

Récapitulatif : les principaux acteurs du système immunitaire.

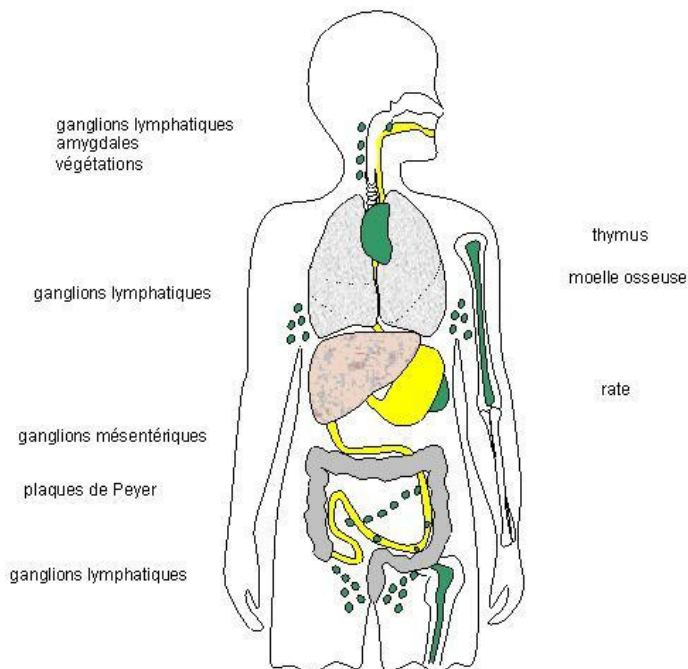
Nous avons vu que la réponse immunitaire mettait en jeu à la fois des cellules et des protéines particulières.

Parmi les cellules immunitaires principales, on peut citer :

- les **lymphocytes B** : c'est eux qui produisent les anticorps (B = « bone », os en anglais ; ces lymphocytes sont effectivement produit dans la moelle osseuse)
- les **lymphocytes T4** : ce sont les lymphocytes helpers, qui vont stimuler les autres populations de cellules immunitaires lorsqu'ils détectent des agents étrangers
- les **lymphocytes T8 cytotoxiques** : ce sont les lymphocytes tueurs, qui vont déclencher la lyse (explosion) des cellules infectées
- les **macrophages** (ou monocytes s'ils sont dans le sang) : ce sont les cellules phagocytaires, qui vont digérer tout ce qui traîne (morceaux de cellules lysées, particules étrangères, complexes anticorps-antigène, etc.)

Parmi les protéines particulières, on peut citer :

- les **anticorps**
- les diverses **protéines de reconnaissance** qui vont permettre la liaison des cellules immunitaires avec leur cible. Certaines (telles CD4) sont parfois détournées par des virus qui vont s'en servir pour pénétrer dans ces cellules.



Certains organes vont également jouer un rôle particulier. On les appelle les organes lymphoïdes, et regroupent :

- la **moelle osseuse rouge**, lieu de maturation des lymphocytes B
- le **thymus**, lieu de maturation des lymphocytes T
- les **ganglions lymphatiques**, où va se dérouler l'activation des principales populations de cellules immunitaires. Ce sont des carrefours entre le réseau sanguin et lymphatique où les cellules immunitaires peuvent rencontrer leur antigène.
- la **rate**, où les lymphocytes B vont sécréter les anticorps

NOTE : dans de nombreux ouvrages, ces deux types de réponse immunitaire (cellulaire ou humorale) sont clairement distingués. Nous ne ferons pas cette distinction ici, car la réponse immunitaire met presque toujours en jeu les deux types de réponse simultanément. Il n'y a donc pas lieu de séparer de façon aussi péremptoire.

A. Les anticorps, agents du maintien de l'intégrité du milieu extracellulaire

1. Les anticorps réagissent spécifiquement avec les antigènes

Le test d'ELISA et le test d'Ouchterlony démontrent cette spécificité.

Document 2 p. 228

En effet, dans le test d'ELISA, seuls les anticorps anti-VIH vont se fixer aux protéines virales et former un complexe anticorps-antigène (appelé **complexe immun**).

NOTE : Dans le cadre du TP, les anticorps anti-VIH étaient remplacés par des anticorps anti-BSA.

Document 1 p. 242

De même le test d'Ouchterlony montre également que les anticorps ne vont former de complexe immun qu'avec des protéines particulières.

Cette formation d'un complexe immun est à la base des tests de séropositivité, et la synthèse d'anticorps est la signature d'une réaction de l'organisme à la présence d'agents étrangers.

Document 1 p. 240

Le lapin ne produit des anticorps en grande quantité (immunoglobulines gamma) que lorsqu'il est entré en contact avec une molécule étrangère, ici l'albumine de bœuf.

Ces anticorps ne sont donc synthétisés qu'une fois que l'organisme est entré en contact avec l'agent infectieux. On ne repère ainsi pas d'anticorps anti-VIH avant l'infection par le VIH. Ce type d'immunité n'est donc pas innée : on parle **d'immunité acquise**, car il faut que l'organisme l'acquiert lors d'un contact avec l'agent infectieux.

Par opposition, **l'immunité innée** est l'ensemble des mécanismes de protection de l'individu qui sont actifs en l'absence de contact avec l'agent : on va retrouver les principales barrières de l'organisme (peau, barrière placentaire, barrière hémato-céphalique séparant le sang du liquide rachidien, etc.) mais également les réponses immunitaires qui ne nécessitent pas de reconnaissance particulière (phagocytose par les macrophages par exemple).

Document 4 p. 241

On voit dans ce document que les anticorps agissent à l'extérieur des cellules. Ils vont se fixer sur les particules antigéniques (virus, bactérie, etc.) et former un **complexe immun**.

2. Structure des anticorps

Document 1 p. 244 : structure d'un anticorps

Les anticorps font partie de la famille des immunoglobulines, une famille de molécules circulant dans le milieu intérieur (sang et lymphes) et constituées de quatre sous-unités : deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques, reliées entre elles par différentes liaisons chimiques.

Document 3 p. 245 : parties variables et constantes

Lorsqu'on analyse la variabilité des acides aminés en fonction de leur position, on se rend compte que les anticorps sont formés de deux parties :

- **une partie constante**, constituant le corps de l'anticorps et la première moitié des bras
- **une partie variable** voire hypervariable, constituant l'extrémité des bras

Document 2 p. 244 : rôle des différentes parties

Laisser les élèves regarder le document et trouver seuls le rôle des différentes parties : chaînes lourdes et légères, parties variables et constantes.

- un anticorps est normalement capable de se **fixer** à son antigène, de le faire **précipiter** (formation du complexe immun) et de se fixer aux **macrophages** pour entraîner la digestion du complexe
- lorsque les chaînes lourdes et légères sont dissociées, l'anticorps perd toutes ses capacités. Ces capacités nécessitent donc une **interaction des deux types de chaînes**.
- le corps de l'anticorps (partie constante) est capable de se fixer aux phagocytes, même en l'absence du reste de l'anticorps. **Les macrophages sont donc capables de reconnaître cette partie constante**.
- les bras de l'anticorps sont capables de se fixer à l'antigène. Ainsi, **les régions variables sont les régions responsables de la reconnaissance et de la fixation de l'antigène**. La précipitation de cet antigène sous forme d'un gros complexe immun nécessite cependant une interaction entre les deux bras. Chaque bras est en effet capable de reconnaître l'antigène, et le complexe immun correspond donc à la formation d'une très grosse protéine faite de plusieurs antigènes et anticorps reliés.

Ainsi la partie variable est responsable de la reconnaissance de l'antigène. Le fait qu'elle soit variable signifie donc que les différents anticorps (qui vont se distinguer les uns des autres à cause de cette partie variable) vont pouvoir chacun reconnaître des antigènes différents. **La variabilité du site de reconnaissance de l'antigène explique donc la spécificité des anticorps.**

3. Elimination des complexes immuns

Une fois l'antigène reconnu, les anticorps vont former un complexe immun. La formation de cette très grosse structure protéique va favoriser l'intervention des mécanismes innés chargés de l'élimination de ces complexes (ici l'intervention notamment des macrophages et monocytes qui vont phagocyter ces complexes).

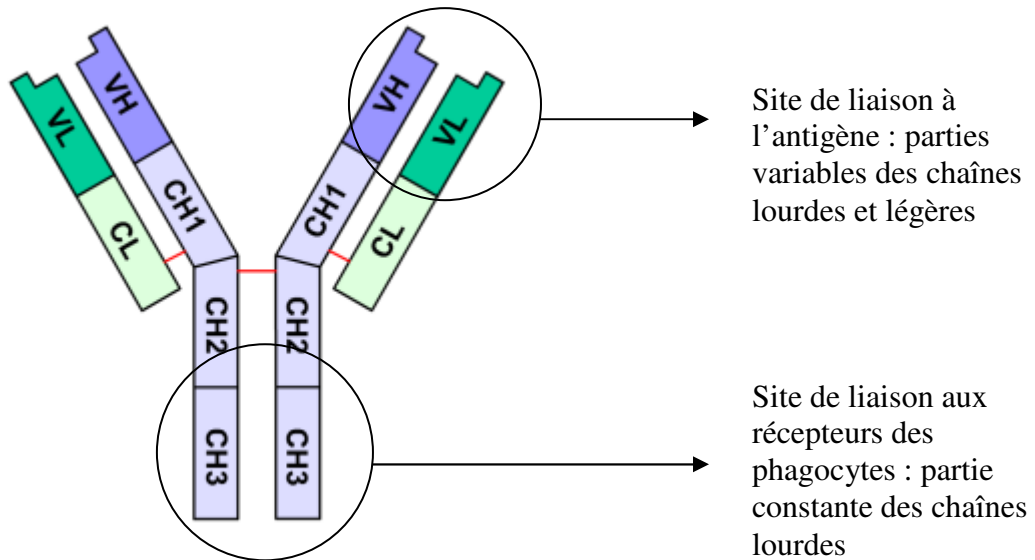
Document 3 p. 243

On voit dans ce document que les macrophages ne sont capables de se fixer aux globules rouges de mouton (GRM) qu'en présence d'anticorps anti-GRM. Ceci indique bien que les macrophages vont en fait reconnaître la partie constante des anticorps anti-GRM une fois que ceux-ci se sont fixés aux GRM. Les macrophages vont ensuite phagocyter l'ensemble.

Les macrophages possèdent donc à leur surface des récepteurs capables de se fixer à la partie constante des anticorps.

NOTE (hors programme) : Document 4 p. 243

Pour les particules trop grosses pour être phagocytées par les macrophages, les anticorps peuvent également activer une autre famille de cellules : les phagocytes polynucléaires. Une fois le polynucléaire fixé à l'anticorps, la cellule va libérer le contenu de ses vésicules de sécrétion, comprenant notamment des molécules qui vont endommager la surface du pathogène (entraînant sa mort dans le cas d'un ver parasite par exemple).



Légende

H : chaîne lourde (heavy chain)

L : chaîne légère (light chain)

V : variable

C : constant

4. La production des anticorps

Document 3 p. 246

Les anticorps sont produits par des lymphocytes B particuliers, appelés lymphocytes B sécréteurs ou **plasmocytes**. En effet, l'augmentation de la quantité d'anticorps dans le sang suit directement l'augmentation du nombre de plasmocytes dans la rate.

Quelle est la différence entre un lymphocyte B classique et un plasmocyte ?

Document 1 et 2 p. 246

Chez un lymphocyte B classique, les anticorps sont présents à la surface cellulaire. Par ailleurs, ces lymphocytes possèdent un noyau de très grosse taille par rapport au volume cellulaire. **Ainsi ce lymphocyte B posséderait des anticorps uniquement au niveau de la membrane.**

Chez les plasmocytes, le réticulum endoplasmique est très développé, et l'on retrouve des anticorps en cours de production sur l'ensemble du réticulum, et très peu au niveau de la membrane plasmique. **Ainsi les plasmocytes sont des cellules qui fabriquent des anticorps circulant en grande quantité.**

Les lymphocytes B sont-ils tous identiques ?

Document 4 p. 247

Si on injecte chez une souris irradiée une population de lymphocyte qu'on a traité de manière à supprimer toutes les cellules qui possédaient des anticorps membranaires spécifiques d'un anticorps particulier (ici A), alors cette souris ne pourra plus répondre à A, **mais elle peut répondre à d'autres pathogènes.**

Ceci indique que les lymphocytes B sont tous différents : ils expriment chacun un anticorps membranaire particulier, capable de se fixer à un seul antigène particulier.

Document 5 p. 247

On voit la réponse immunitaire immédiate met en jeu de nombreux clones différents de lymphocytes (un clone de lymphocytes étant un ensemble de lymphocytes exprimant tous le même anticorps ; ils sont tous issus de la division d'un lymphocyte père qui exprimait déjà cet anticorps particulier). Les anticorps à ce niveau sont assez peu efficaces.

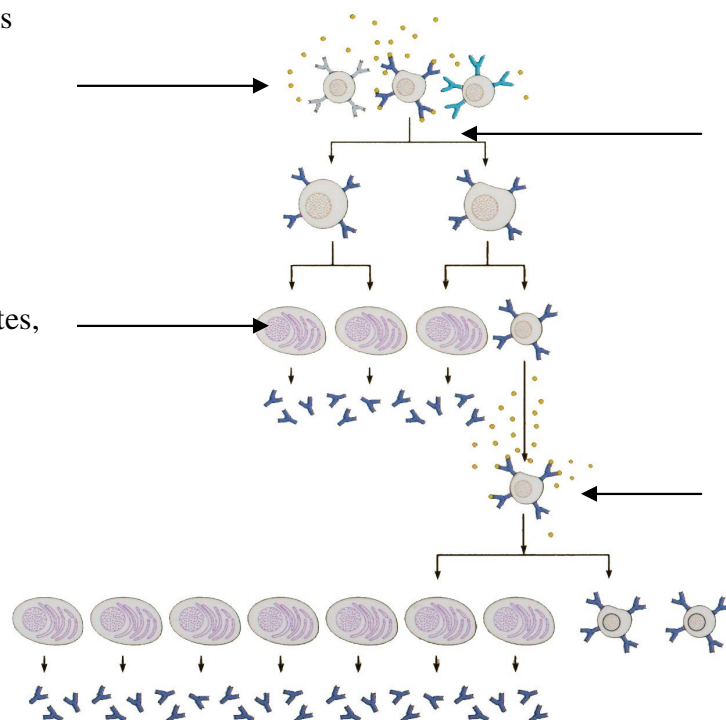
Au contraire, la réponse immunitaire tardive met en jeu très peu de lymphocytes différents, fabriquant des anticorps à très haute spécificité.

Ceci montre que l'entrée d'un antigène va entraîner **une sélection entre les lymphocytes (sélection clonale)**. Au début, tous les lymphocytes capables de se fixer à peu près à l'antigène sont sélectionnés et prolifèrent puis, peu à peu, seuls les lymphocytes les plus efficaces seront sélectionnés.

Conclusion des documents : Ceci indique que les lymphocytes B classiques expriment les anticorps sous une forme particulière, les anticorps membranaires, qui vont pouvoir reconnaître les antigènes. Chaque lymphocyte B diffère des autres par les anticorps membranaires qu'il possède (ils ont chacun une région variable différente). Lorsqu'un lymphocyte B classique se fixe à un antigène, il va proliférer : une partie va se différencier en lymphocytes B mémoire, et l'autre partie des plasmocytes fabriquant et sécrétant des anticorps circulant dans le milieu intérieur. Cette sélection clonale est généralement dépendante d'une autre population cellulaire : les lymphocytes T4.

Population de lymphocytes exprimant des anticorps membranaires différents

Une partie des clones se différencient en plasmocytes, les autres en B mémoire



Prolifération du lymphocyte exprimant le bon anticorps. Formation d'un clone.

Lors d'une infection ultérieure, les B mémoire sont réactivés, d'où une réponse immunitaire plus rapide

B. Les lymphocytes cytotoxiques T8, garants de l'intégrité des populations cellulaires

Les anticorps ne peuvent agir que sur des antigènes circulant : une fois le pathogène introduit dans la cellule, il n'a plus d'effet. Une autre population cellulaire peut alors entrer en action : les lymphocytes T8 cytotoxiques.

1. Production de lymphocytes cytotoxiques

Document 2 p. 248

On voit qu'il n'y a fixation des lymphocytes T8 sur les cellules infectées que lorsque :

- les lymphocytes ont été mis en contact avec le virus donné
- les cellules sont infectées par le virus donné

Ainsi, comme pour la production d'anticorps, la cytotoxicité est spécifique. **Les lymphocytes T8 sont spécifiques d'un antigène particulier.**

La production de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à partir de lymphocytes T pré-cytotoxiques repose sur les mêmes étapes que celles de la production des plasmocytes à partir de lymphocytes B. On va retrouver :

- sélection des lymphocytes T exprimant un récepteur spécifique d'un antigène particulier
- multiplication de ces lymphocytes et différenciation en lymphocytes T mémoire et en lymphocytes T cytotoxiques
- intervention des lymphocytes T4 helpers lors de cette multiplication

2. Mécanismes de la cytotoxicité

Document 1 p. 248

Lors du contact entre les cellules cibles radioactives et les lymphocytes T8 cytotoxiques spécifiques, on détecte de la radioactivité dans le surnageant. Ceci signifie que les cellules cibles ont été lysées : leur membrane plasmique s'est rompue, libérant l'ensemble du contenu cytoplasmique à l'extérieur.

Les lymphocytes T8 sont donc capables de déclencher la lyse des cellules cibles (ou cytolysse = lyse des cellules).

Document 3 p. 248

Cette cytolysse nécessite un contact étroit entre le lymphocyte et la cellule-cible, contact permis par des interactions de protéines.

En fait, une cellule expose en permanence à sa surface des fragments des protéines qu'elle fabrique ou qu'elle digère. Une cellule infectée va donc sécréter à sa surface des protéines étrangères. Ces protéines vont être reconnues par un récepteur particulier du lymphocyte T8 (**le récepteur T**), ce qui déclenchera la cytolysse.

Document 4 p. 248

On voit sur ce document que le lymphocyte T8 libère des vésicules de sécrétion contenant des protéases et des perforines. Ces perforines vont littéralement perforer (ils vont créer de gros canaux) la membrane de la cellule cible, entraînant sa lyse.

Une fois la cellule cible reconnue, le lymphocyte T8 va donc produire des perforines qui vont s'insérer dans la membrane de la cellule cible et provoquer son éclatement. Ce canal va également permettre l'entrée des protéases dans la cellule cible qui vont détruire une partie de son contenu.

L'ensemble des débris sera ensuite éliminé par les macrophages.

NOTE : dans le cas du virus du SIDA, le génome viral va s'intégrer au génome de l'hôte. Une fois intégré, ce génome ne va pas forcément s'exprimer immédiatement, mais peut rester inactif pendant longtemps. La cellule infectée est alors indétectable par les lymphocytes T8 et peut donc se multiplier normalement. L'infection est donc maintenue même si l'on ne détecte quasiment plus de virions dans le sang. Lorsque cette phase de latence se termine (les mécanismes qui expliquent cette sortie de latence ne sont pas encore complètement compris), les cellules infectées (assez nombreuses à présent, puisqu'elles ont pu se diviser sans destruction par les T8) vont se mettre brusquement à fabriquer une très grande quantité de virions face à laquelle le système immunitaire est vite démuni – on entre alors dans la phase symptomatique ou clinique de la maladie.

C. Les lymphocytes T4, pivots de la réponse immunitaire

Nous avons dit précédemment que les lymphocytes T4 intervenaient lors de la multiplication et de la différenciation des lymphocytes B et des lymphocytes T8 cytotoxiques.

En quoi consiste leur intervention ?

Expérience de Claman (doc. 1 p. 250)

On peut préparer des souris dépourvues de système immunitaire en irradiant aux rayons X (destruction de toutes les cellules en cours de division, donc notamment les lymphocytes) et en retirant le thymus (lieu de développement des lymphocytes T). On peut ensuite injecter spécifiquement des lymphocytes T et B pour voir le rôle de chacune des deux populations dans la réponse immunitaire.

On observe d'hémagglutination (formation d'un complexe immunitaire formé d'anticorps anti-hématies et d'hématies de mouton) que lorsqu'on injecte à la fois des lymphocytes B et T.

Ceci confirme que la fabrication d'anticorps (par les lymphocytes B) nécessite l'intervention à un moment ou un autre des lymphocytes T. Les deux populations interagissent lors de la réponse immunitaire.

Expérience de Morgan et Ruscetti (doc. 2 p. 251)

Seuls les lymphocytes mis en contact avec le surnageant prolifèrent. Ce surnageant devait donc contenir des molécules déclenchant cette prolifération, molécules fabriquées par les lymphocytes lors d'une attaque immunitaire. (L'expérience ne le montre pas explicitement, mais c'est les lymphocytes T4 qui produisent ces molécules particulières : les interleukines).

Interprétation : Comme les lymphocytes T8, les lymphocytes T4 possèdent le récepteur T. Ce récepteur peut donc détecter les antigènes à la surface des cellules (les lymphocytes T4 vont reconnaître ces antigènes sur des cellules spécifiques, appelées cellules présentatrices d'antigènes, telles les macrophages). Une fois ainsi

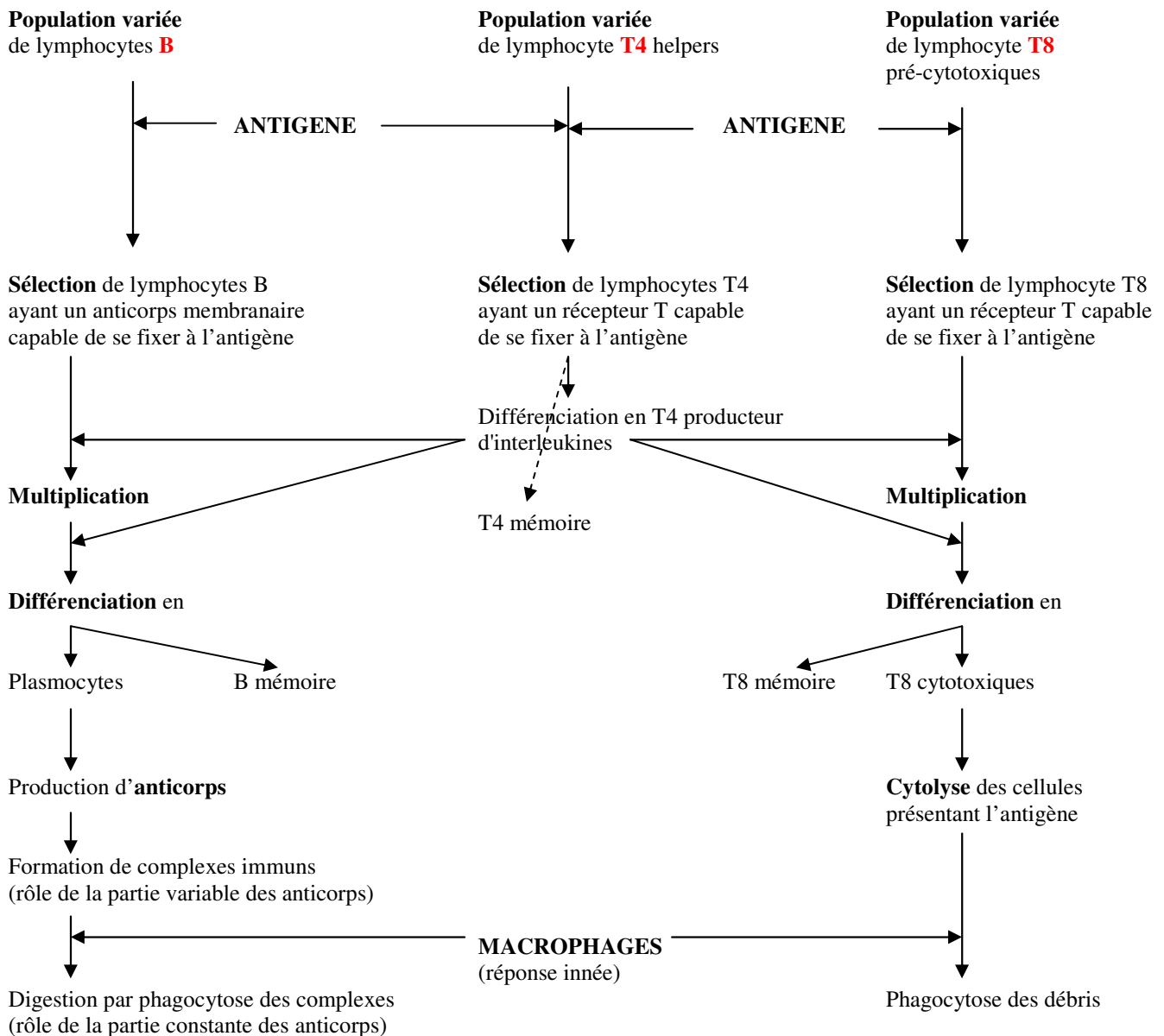
activé, ce lymphocyte T4 va se différencier en lymphocyte T sécréteur d'interleukines. Ces interleukines vont stimuler la différenciation des lymphocytes T et B déjà sélectionnés.

Les lymphocytes T4 ont donc un rôle central dans la réponse immunitaire : sans eux, il n'y a pas de fabrication de plasmocytes (produisant les anticorps) ou de lymphocytes T8 cytotoxiques.

NOTE : dans le cas du virus du SIDA, la disparition des lymphocytes T4 empêche la production d'anticorps et de lymphocytes T cytotoxiques contre des agents microbiens variés. Ceci permet l'apparition de maladies opportunistes.

Les conséquences de l'effondrement des défenses immunitaires prouvent qu'en permanence les mécanismes immunitaires sont à l'oeuvre et montrent le rôle essentiel des lymphocytes T4 dans la majorité de ces réactions.

SCHEMA BILAN DE LA REPOSE IMMUNITAIRE



III. Les vaccins et la mémoire immunitaire

TD4 – Les réactions immunitaires

A. Les espoirs pour un vaccin anti-VIH

1. La mémoire immunitaire

Document 3 p. 263

Lors d'une seconde rencontre avec un antigène, les anticorps sont produits beaucoup plus rapidement et en quantité beaucoup plus importante.

Document 4 p. 263

Les anticorps produits lors du deuxième contact sont également beaucoup plus spécifiques que lors du premier contact.

Expliquez ces observations d'après vos connaissances ?

Lors du 1^{er} contact, certains lymphocytes B et T reconnaissant l'antigène se sont multipliés et une partie d'entre eux se sont différenciés en lymphocytes mémoire ayant une très longue durée de vie. Lors d'un 2^e contact avec le même antigène, ces lymphocytes seront très rapidement stimulés, et vont donc produire très rapidement des anticorps très spécifiques. En effet, il n'y a pas besoin cette fois de sélectionner parmi les lymphocytes ceux capables de réagir, ceux-ci ayant déjà été sélectionnés autrefois. De plus, il existe de nombreux lymphocytes mémoire de chaque clone, et donc la production d'anticorps sera également beaucoup plus importante.

Il existe donc une **mémoire immunitaire**, représentée par les populations de lymphocytes B et T (T4 et T8) mémoire, qui sont autant de traces des infections subies par l'organisme au cours de sa vie.

2. La vaccination

Documents 1 et 2 p. 262

La vaccination repose sur des observations très anciennes : les personnes qui ont surmonté avec succès une première infection ne meurent jamais d'une seconde infection par le même agent infectieux.

Le principe de la vaccination va donc être de « mimer » un premier contact avec un antigène, afin de stimuler l'organisme à mettre en place des populations de lymphocytes T et B mémoire spécifiques. Ainsi, si cet organisme est ensuite mis en contact réellement avec l'agent infectieux, il va produire très rapidement des anticorps ayant une très grande affinité (comme dans le cas d'un 2^{ème} contact).

IMPORTANT : ce qui est injecté lors de la vaccination doit bien sûr être le moins infectieux possible (il ne doit pas déclencher la maladie). On va donc injecter :

- des bactéries peu virulentes
- des bactéries ou virus tués

- injection de protéines n'ayant aucune activité (toxines modifiées pour ne plus être toxiques, protéines fabriquées par transgénèse en très grande quantité).

(Note : les deux dernières lignes du doc 2 p 262 sont très mal rédigées. Il faut bien comprendre qu'on fait d'abord une transgénèse, c'est-à-dire qu'on injecte à des cultures cellulaires les gènes de certaines protéines virales. Ainsi ces populations de culture vont fabriquer les protéines virales en grande quantité. Ces protéines sont ensuite purifiées et injectées au patient à vacciner, qui va donc fabriquer des anticorps dirigé contre ces protéines virales).

3. Un vaccin pour le SIDA ?

Document 5 p. 265

La plupart des vaccins étudiés pour le HIV consistent à déclencher la production d'anticorps anti-GP120 après injection de la GP120. En effet, cette protéine joue un rôle essentiel dans l'infection des lymphocytes T4 par le virus.

Les anticorps les plus abondants sont dirigés vers une région hypervariable de la GP120. Ainsi, cette région mute d'un virus à l'autre (ou presque), et donc les anticorps qui reconnaissent la GP120 du vaccin ne vont pas nécessairement reconnaître la GP120 d'un virus HIV qu'ils rencontreraient ensuite, d'où l'échec de la vaccination.

En effet, la région qui sert dans la reconnaissance entre le virus et le lymphocyte T4 (et qui donc est une région beaucoup plus constante car indispensable au virus) est très peu accessible aux anticorps, et donc il n'y a que très rarement des anticorps produits contre cette zone.

Il faudrait donc trouver une protéine de la surface virale qui serait à la fois accessible et peu variable pour fabriquer ce vaccin... ce que l'on ne possède pas à l'heure actuelle.

B. Le phénotype immunitaire, interaction entre le génotype et l'environnement

PHENOTYPE = ensemble des caractéristiques observables (mesurables, quantifiables, etc.) d'un individu.

Ainsi le phénotype immunitaire, c'est l'ensemble des anticorps et des récepteurs T que possède un individu à un moment donné.

De quoi dépend ce phénotype immunitaire (demander aux élèves) ?

- **du génotype de l'individu, c'est-à-dire des différents gènes codant pour les récepteurs T et les anticorps.** Problème : à chaque instant, il existe plusieurs milliards de clones de lymphocytes T et B différents. Or il n'existe que 30000 gènes différents environ dans le génome humain. Les gènes codant pour les récepteurs T et les anticorps doivent donc posséder des mécanismes d'expression originaux qui leur permettent d'être à la base de l'extraordinaire diversité d'anticorps produits (ce qui est indispensable vu

l'extraordinaire diversité d'antigènes qu'un organisme peut rencontrer).

- **de l'environnement** : en effet, les populations de lymphocytes mémoire notamment vont directement dépendre des antigènes rencontrés par le passé, qui dépendent de l'environnement.

CONCLUSION : Phénotype (immunitaire) = Génotype ⊕ Environnement

1. L'origine de la diversité des anticorps

Comment le génotype explique-t-il en partie le phénotype immunitaire ?

Document 1 p. 266

Nous avons vu que les deux chaînes des anticorps étaient constituées d'une région constante et d'une région variable. Pour faire simple, le gène de l'immunoglobuline correspond à la recombinaison de différents segments génétiques :

- le segment C code pour la partie constante
- les segments V (variable), D (diversité), et J (jonction) codent pour la partie variable.

Il existe de nombreux segments V, D et J. Lors de la maturation des lymphocytes, ceux-ci vont choisir aléatoirement un segment V, un segment D et un segment J donnés. De ce fait, un lymphocyte ne produira qu'un seul type d'anticorps.

Cependant, comme chaque lymphocyte lors de sa maturation va choisir des segments différents, un individu peut donc produire une très grande variété d'anticorps différents.

Ainsi pour la chaîne lourde, il existe :

- 200 segments V différents
- 12 segments D différents
- 4 segments J différents

Ceci permet donc de produire $200 \times 12 \times 4 = 9600$ chaînes lourdes différentes.

Le même processus se produit pour les chaînes légères : l'organisme peut donc produire environ 1000 chaînes légères différentes.

Ces deux chaînes vont participer à la fabrication des anticorps : il peut donc exister $9600 \times 1000 = 9\,600\,000$ anticorps différents, expliqués directement par le génotype de l'individu.

Ces lymphocytes peuvent également ensuite subir des mutations (ces régions V D et J mutent très facilement), ...

Des mécanismes analogues existent pour les lymphocytes T.

2. La sélection des lymphocytes

La maturation des lymphocytes passe par une étape de sélection au cours de laquelle tous les lymphocytes qui reconnaissent des molécules ou cellules de l'individu (on parle de lymphocytes auto-réactifs) sont détruits.

(NOTE : les maladies auto-immunes sont dues à des insuffisances lors de cette étape de sélection).

Ainsi l'organisme ne possèdera donc que des lymphocytes pouvant reconnaître des molécules étrangère... certains « serviront » vraiment car ils reconnaîtront des molécules étrangères et seront sélectionnés, mais nombreux sont ceux qui ne reconnaîtront jamais rien et qui ne « serviront donc jamais à rien ».

Document 2 p. 266

Cette expérience montre que si les lymphocytes reconnaissent uniquement une protéine du mâle, ces lymphocytes seront absents et le thymus atrophié chez le mâle (mais pas chez la femelle). Ainsi les lymphocytes auto-réactifs sont bien détruits lors de la maturation dans le thymus.

CONCLUSION : le phénotype immunitaire change constamment. En effet, en permanence des nouveaux lymphocytes possédant de nouvelles combinaisons génétiques sont produits, et en même temps, l'interaction de certains clones avec les antigènes des cellules malades ou des pathogènes. Le phénotype va donc varier constamment pour s'adapter à l'environnement. La vaccination est un processus artificiel qui modifie encore un peu ce phénotype immunitaire.

CONCLUSION GENERALE : L'immunité, c'est l'ensemble des processus qui permettent un individu de reconnaître spécifiquement tout ce qui ne devrait pas se trouver dans son organisme. Il existe une grande diversité d'entités qui n'ont normalement rien à faire dans un organisme tel l'être humain : virus, bactéries pathogènes, mais également poussières, pollens, produits toxiques, etc.

Le système chargé de reconnaître cet immense variété de choses doit donc lui-même être hypervariable et être capable de s'adapter rapidement à l'évolution rapide de l'environnement. Ainsi le système immunitaire des Mammifères est basé sur l'expression de gènes hypervariables qui vont donc produire une très grande variété d'anticorps (pour les lymphocytes B) reconnaissant les particules extracellulaires, et une très grande variété de récepteurs T (pour le lymphocytes T) reconnaissant les particules intracellulaires.

Le système immunitaire est donc normalement capable de reconnaître efficacement les particules étrangères à tous les niveaux possibles.

Cependant, ce système n'est pas parfait et il ne réagit pas toujours convenablement :

- dans le cas du **SIDA**, le système immunitaire est lui-même attaqué, et du coup l'organisme n'est plus capable de combattre les infections quelles qu'elles soient.
- les lymphocytes auto-réactifs ne sont pas toujours correctement détruits. Ceci peut être à l'origine de certaines **maladies dite auto-immunes**, ou l'organisme attaque ses propres cellules
- enfin, l'organisme peut réagir de façon disproportionnée face à des agents non pathogènes. Ceci est à l'origine des **allergies**.

(Note hors programme : les allergies dépendent généralement de la production d'une sorte d'immunoglobuline particulière, les IgE. Ces IgE sont normalement très rares, mais dans le cas des allergies, elles sont produites en quantité très élevée, et vont déclencher l'activation d'autres cellules tels les macrophages et d'autres cellules productrices d'histamine et responsables des inflammations).