IMMUNOLOGIE

INTRODUCTION

Les défenses immunitaires sont capables d'identifier et d'éliminer les cellules et molécules étrangères à l'organisme ou celles qui le sont devenues comme les cellules cancéreuses. Les macrophages et les polynucléaires sont immédiatement mobilisables lors de la première rencontre avec l'antigène (substance déclanchant une réaction immunitaire) : ce sont des phagocytes acteurs de l'immunité innée. D'autres globules blancs nommés lymphocytes sont responsables de l'immunité dite acquise et reconnaissant spécifiquement les molécules étrangères. Le SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise est la phase terminale de l'infection par le VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine. Il se définit par l'apparition de maladies opportunistes c'est-à-dire de maladies qui ne se développeraient pas si le sujet n'était pas dans un état de déficit immunitaire. Pour expliquer comment le virus du VIH provoque l'apparition de maladies opportunistes nous pouvons émettre l'hypothèse suivante : il doit infecter les cellules immunitaires.

- Comment peut-on définir le SIDA ?
- Comment l'organisme au travers de l'immunité acquise combat le SIDA ?
- Comment les vaccins influence t il les processus immunitaires et en quoi modifient ils artificiellement le phénotype de l'individu ?

CHAPITRE 1 : LE SIDA UNE MALADIE QUI TOUCHE LE SYSTEME IMMUNITAIRE

INTRODUCTION

Le SIDA est une maladie mortelle qui se caractérise par une destruction progressive de l'ensemble du système immunitaire. L'étude des grands traits de cette pathologie va nous permettre de découvrir quelques éléments de la biologie des virus et de décrire les caractéristiques essentielles du système immunitaire.

- Qu'est ce que le SIDA ?
- Comment le VIH attaque t il le système immunitaire ?
- Comment l'organisme réagit il au VIH ?

I- LE SIDA UNE MALADIE RETROVIRALE

A] LES CARACTERISTIQUES DE L'EPIDEMIE

Le SIDA est une maladie infectieuse causée par le virus du VIH. Il est transmit d'un individu à l'autre par voie sanguine, voie sexuelle ou encore au cours de la grossesse de la mère à l'enfant (et aussi pendant l'allaitement). En décembre 2004 on comptait 39,4 millions de personnes adultes et enfants vivant avec le SIDA. Avec en 2004 l'apparition de 4,9 millions de nouveau cas (dont 3,1 millions en Afrique subsaharienne).

Les 10 chiffres clés du sida en France et dans le monde

33,2 millions : c'est le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde. Presque trois millions d'individus ont été infectés en 2010. Deux millions de personnes sont mortes l'an dernier.
150.000 : c'est le nombre de personnes vivant avec le VIH en France.
6.700 : c'est le nombre de personnes qui découvrent leur séropositivité par an en France.
50.000 : c'est le nombre d'individus qui ignoreraient leur statut sérologique en France.
20 : c'est le nombre de personnes qui apprennent leur séropositivité par jour en France.
35 : c'est la somme, en euros, nécessaire pour offrir à un malade du sida en Afrique une trithérapie et un accompagnement médical pendant un mois. Au total, 22,5 millions de personnes vivent en Afrique avec le VIH, soit 68% des personnes séropositives dans le monde.
83 : c'est la somme, en euros, nécessaire pour permettre à un chercheur doctorant de travailler sur le virus pendant une journée.
10 : c'est le pourcentage des nouvelles contaminations qui concernent les 15-24 ans en France, soit 2 cas par jour.
71 : c'est le pourcentage des 15-24 ans qui n'ont jamais fait de test de dépistage.
2,3 millions : c'est le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant avec le VIH dans le monde.

Le parisien.fr 22/03/11

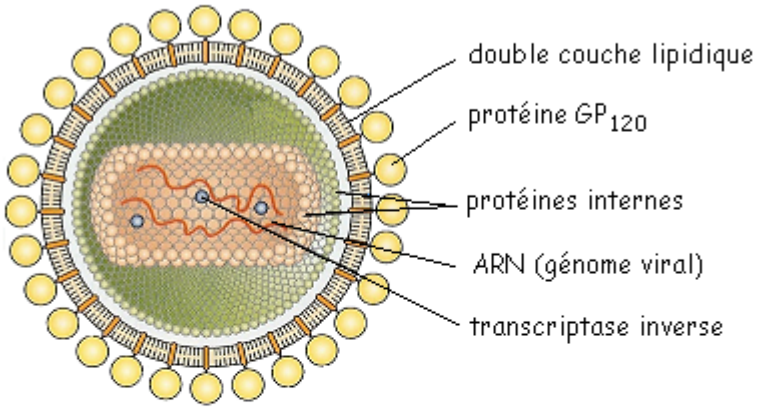
B] LES CARACERISTIQUES DU VIH

Comme tous les virus le VIH est constitué d'un patrimoine génétique et d'une enveloppe lipidique et protéique.

Il ne peut se reproduire qu'à l'intérieur d'une cellule hôte. Son information génétique est sous forme d'ARN : c'est un **rétrovirus**. Il infecte des cellules possédant des protéines membranaires spécifiques : **CD_4** qui jouent le rôle du récepteur. Le virus reconnaît cette protéine membranaire CD_4, se fixe sur la cellule et fusionne avec elle, le contenu viral pénètre alors dans la cellule et l'ARN viral grâce à une enzyme virale : la transcriptase inverse est transcrit en ADN ; l'ADN viral pénètre ensuite dans le noyau et s'intègre à l'ADN de la cellule hôte pour donner de l'ADN proviral.

A partir de ce moment l'ADN proviral est transcrit en de nombreux ARN messagers qui sont décodés par les ribosomes de la cellule hôte : d'où la formation de protéines virales et de nouveaux virus s'assemblent. L'ensemble de ces étapes forment le cycle rétroviral.

CARTE D'IDENTITE DU VIH



Taille: 120 nanomètres de diamètre
Résistance: virus relativement fragile, détruit par la chaleur à 60°C et par les antiseptiques usuels (alcool, eau de javel,...)
Nature de l'information génétique: deux molécules d'ARN
Enveloppe: double couche de phospholipides avec des protéines exposées en surface (en particulier la protéine GP120)
Protéines internes: présence d'une enzyme dite transcriptase inverse (enzyme fondamentale pour la reproduction du virus.

II- L'ATTAQUE DU SYSTEME IMMUNITAIRE PAR LE VIH

A] LE SYNDROME DU SIDA

Le SIDA se caractérise par trois phases :
- 1ère phase : la primo infection, elle dure en générale quelques semaines.
- 2ème phase : la phase asymptomatique appelée aussi pré-SIDA, elle peut durer de 1 à 12 ans.
- 3ème phase : phase SIDA, elle est confirmée avec l'apparition des maladies opportunistes.

B] LES CELLULES CIBLES DU VIH

Le VIH infecte les cellules qui expriment la molécule CD_4 ; ce sont principalement des cellules du système immunitaire : les lymphocytes T_4, monocytes et macrophages.

C] LES CONSEQUENCES IMMUNOLOGIQUES DE L'INFECTION

Dans les semaines suivant l'infection les LT_4 diminuent brutalement et cependant grâce à la mobilisation des défenses immunitaires leur concentration redevient très vite normale ; parallèlement la concentration des anticorps dirigés contre les protéines de l'enveloppe virale augmente tout comme les LT_C (lymphocyte T cytotoxique) capables de lyser (ou casser) les cellules infectées par le virus.
Un antigène est une molécule du non soi ou étrangère.
- Pendant la phase asymptomatique ; le nombre de LT_4 baisse progressivement et inexorablement le virus est alors très peu présent dans le sang. Il se terre dans les cellules immunitaires lymphocytes, monocytes et macrophages véritable réservoirs à virus. Ils sont donc dans un premier temps invisibles dans le système immunitaire. On dit que le VIH est inactif. Ce sont dans les ganglions lymphatiques que les concentrations de virus sont les plus importantes.
- Lorsque la concentration en LT_4 est inférieure à 200 cellules par microlitre de plasma le malade est en phase de SIDA déclaré. Le système immunitaire s'effondre : baisse des anticorps, chute des LT_C et la structure des ganglions lymphatiques devient profondément altérée. Les maladies opportunistes se développent à cause de l'immunodéficience croissante du malade.

III- LES CARACTERISTIQUES ESSENTIELLES DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

A] LA LOCALISATION DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

Les cellules de l'immunité sont stockées dans les organes lymphoïdes secondaires : ganglion et rate.

B] LES REPONSES EFFECTIVES

Pour se défendre de l'agression virale le système immunitaire met en œuvre deux mécanismes complémentaires : le malade produit des anticorps pouvant être détectés (test ELISA et WESTERN BLOT) dans le sérum et les fluides extra cellulaires, lorsqu'il

y a présence d'anticorps le malade est séropositif. Ces anticorps se fixent sur les protéines du virus empêchant ainsi sa pénétration dans les lymphocytes et les macrophages. Cependant ces anticorps ne peuvent agir contre les cellules déjà infectées véritables usines à produire de nouvelles particules virales. Ce sont donc les lymphocytes T cytotoxique capables de reconnaître des cellules infectées qui peuvent agir. Ces deux mécanismes immunitaires sont dits spécifiques et ils s'écoulent un certain délai avant leur mise en route.

C] MACROPHAGE ET LYMPHOCYTE T4 : DES CELLULES IMMUNITAIRES AU RÔLE FONDAMENTAL

Les macrophages et les LT_4 sont deux types de cellules cibles du VIH essentielles au bon déroulement de la réponse immunitaire. Les LT_4 sont indispensables à la production d'anticorps par les lymphocytes B et à la production des LT_C. Les macrophages sont capables de phagocyter des particules (débris de virus) intervenant dans les réactions immunitaires non spécifique, ils sont indispensables au fonctionnement des LTC.

CONCLUSION

Le VIH est un rétrovirus infectant les LT_4 et les macrophages. La diminution des LT_4 qui accompagne l'infection provoque l'immunodéficience à l'origine du SIDA. La formation de nouvelles particules virales fait intervenir la transcriptase inverse capable de transcrire l'ARN en ADN. Cet ADN proviral s'intègre ensuite dans l'ADN de la cellule hôte avant son expression pour former de nouveau virus. Pendant la phase asymptomatique l'infection est contrôlée par les LT_C détruisant les cellules infectées. Le SIDA se caractérise par l'apparition de diverses maladies opportunistes.

CHAPITRE 2 : LES PROCESSUS IMMUNITAIRES MIS EN JEU FACE AU SIDA

INTRODUCTION

Le système immunitaire est mis en jeu dès que l'intégrité de l'organisme est menacée. La première ligne de défense est constituée par la peau et les muqueuses. A ce niveau s'associe les processus de l'immunité innée : phagocytose (processus immédiatement actif même lorsque l'organisme est en contact avec l'agresseur pour la première fois). Bien souvent ceci est insuffisant et entraîne la mise en route du système immunitaire acquis impliquant les lymphocytes.

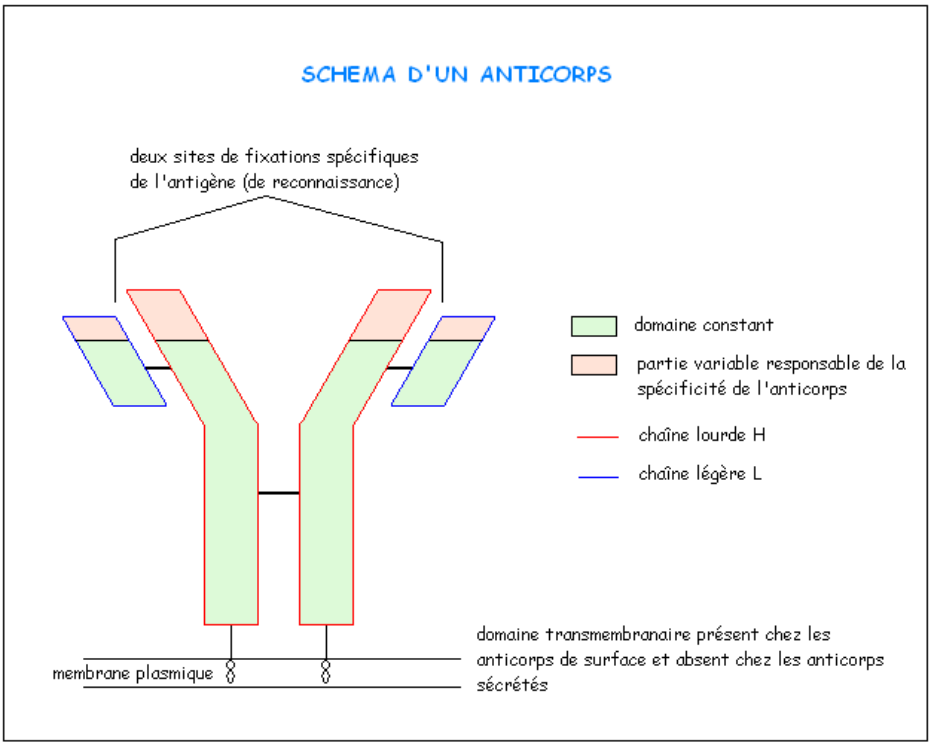
- Comment agissent les anticorps, agents du maintien de l'intégrité du milieu extra cellulaire ?
- Comment les lymphocytes T8 cytotoxique contrôlent-ils l'intégrité des populations cellulaires ?
- Pourquoi les lymphocytes T4 sont il qualifiés de pivot des réactions immunitaires ?

I- LES ANTICORPS : AGENTS DU MAINTIEN DE L'INTEGRITE DU MILIEU EXTRA CELLULAIRE

Dans le cas de l'infection due au VIH les anticorps dirigés spécifiquement contre le virus (anticorps antiVIH) sont synthétisés et apparaissent dans le sang dès les premières semaines suivant la primo infection.

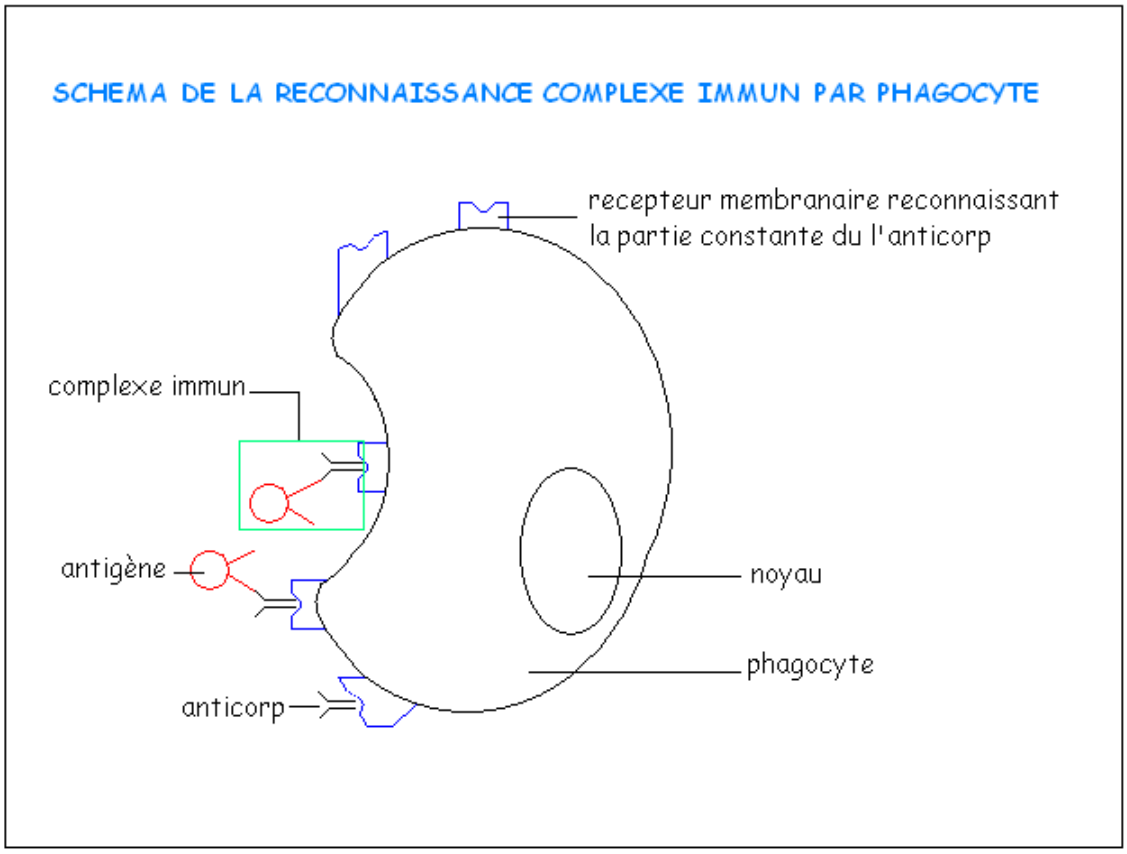
A] LES CARACTERISTIQUES DES ANTICOPRS

Les anticorps sont des protéines appartenant à la famille des gammaglobulines ce sont des immunoglobulines. Ils sont localisés dans l'ensemble des fluides qui baigne l'organisme : plasma sanguin, lymphe, lait maternelle et sécrétion des muqueuses. Ils sont constitués de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères comportant chacune une partie constante et une partie variable. La spécificité de l'anticorps est due à la variabilité des sites de reconnaissance. Les anticorps reconnaissent les antigènes c'est-à-dire une région bien précise de l'agresseur.



B] LE ROLE DES ANTICORPS DANS LA REPONSE IMMUNITAIRE

La liaison entre l'anticorps et l'antigène conduit à la formation de complexes immuns. Ces complexes entraînent l'agglutination de l'agresseur qui porte l'antigène et accélère son élimination en particulier par les phagocytes. Les macrophages (ou phagocytes) possèdent des récepteurs membranaires qui se fixent à la partie constante des anticorps et induisent une phagocytose très efficace des complexes immuns. Les polynucléaires participent aussi.



On constate ici une collaboration étroite entre les mécanismes de l'immunité innée et ceux de l'immunité acquise. Les anticorps permettent donc de neutraliser les agresseurs et de stimuler leur élimination.

C] LES LYMPHOCYTES B

1) Les lymphocytes B

Les cellules qui reconnaissent les antigènes libres du milieu extra cellulaire sont des lymphocytes nommés lymphocytes B. Ils sont responsables de la production des anticorps, chaque lymphocyte B exprime à sa surface un anticorps capable de

reconnaître un unique antigène. L'organisme possède environ 10^8 lymphocytes B différents caractérisés par leurs anticorps membranaires. Cette très grande variété d'anticorps constitue le répertoire immunitaire. Ces anticorps préexistent à tout contact avec l'antigène.

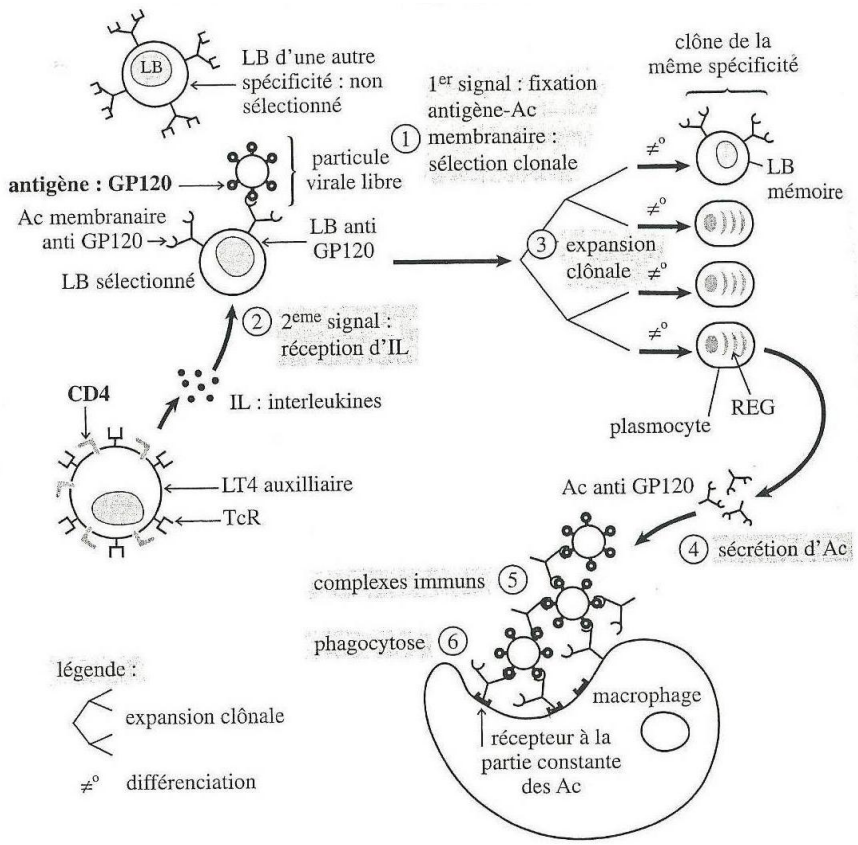
2) La sélection de lymphocytes B

Un antigène donné n'est reconnu que par quelques lymphocytes B parmi plusieurs dizaines de millions. L'introduction de l'antigène conduit à la sélection de lymphocytes B spécifiques de l'antigène donné et déclenche après quelques jours la sécrétion d'anticorps spécifiques : c'est le processus de sélection clonale.

La fixation de l'antigène sur l'anticorps membranaire du lymphocyte B induit la multiplication : phase d'amplification du lymphocyte B qui va se différencier en lymphocyte B sécréteur (appelé aussi plasmocyte : véritable usine à produire des anticorps) ou en lymphocyte B mémoire.

Dans les organes lymphoïdes secondaires : la multiplication et la différenciation des LB en plasmocytes impliquent une étroite coopération avec certains lymphocytes : les LT4.

Certaines cellules comme les macrophages présentent sur leur membrane des fragments d'antigène pouvant être reconnus par des récepteurs des LT4 qui stimulés produisent un messager chimique : l'interleukine : stimulant de la prolifération et de la différenciation des LB. (p 401 schéma).



Déclenchement de la sécrétion des anticorps et de leur mode d'action

Les antigènes libres sont détruits grâce aux anticorps qui forment avec eux des complexes immuns phagocytés par les cellules de l'immunité innée comme les macrophages.

Qu'en est-il des antigènes présents à l'intérieur des cellules ?
Comment le système immunitaire peut-il les détruire ?

II- LES LT8 CYTOTOXIQUES : AGENTS DU MAINTIEN DE L'INTEGRITE DES POPULATIONS CELLULAIRES

Dans les semaines qui suivent l'infection par le VIH, on observe l'apparition d'une population de lymphocytes : les LT8 ou LTc spécifiquement dirigés contre les cellules infectées par le VIH.

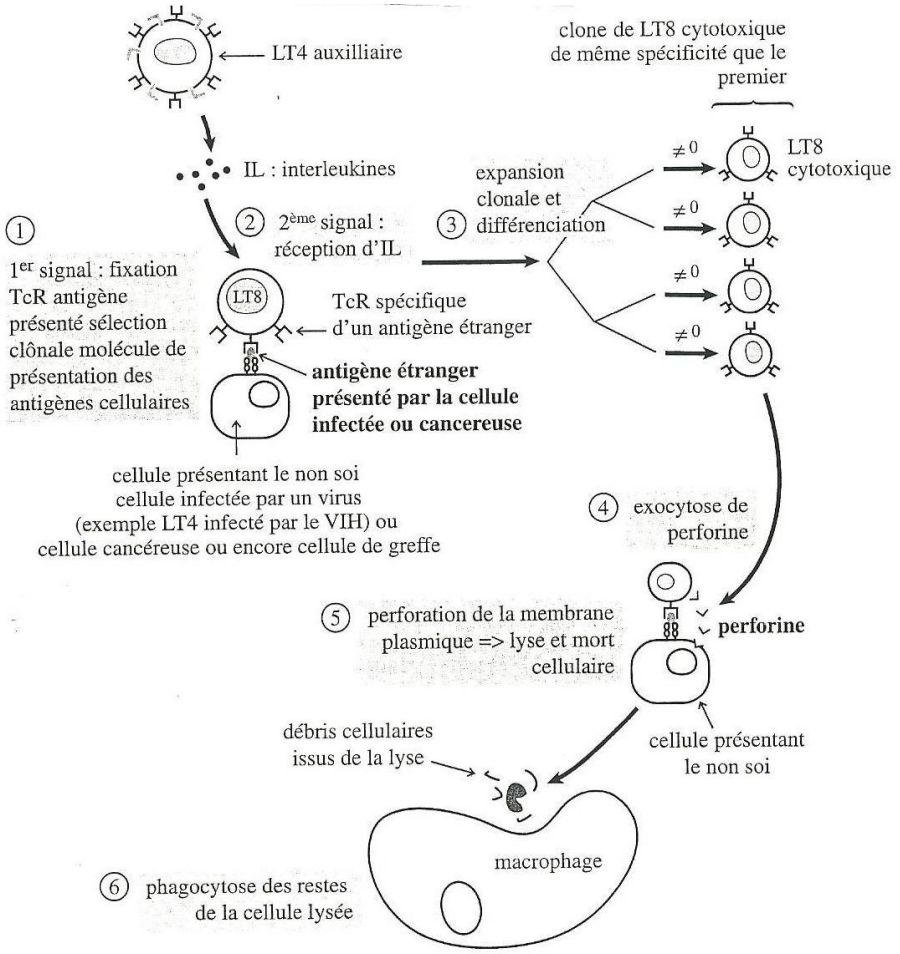
A] LES CARACTERISTIQUES ET ROLE DES LTc

Les LTc sont capables de détruire des cellules après un contact membranaire étroit.
Ils reconnaissent les antigènes lorsqu'ils sont présentés à la surface d'une cellule infectée (toutes les cellules infectées expriment à leur surface des fragments de l'antigène).
Chaque LTc reconnaît grâce à un récepteur spécifique un unique fragment protéique issu de l'antigène.

Les LTc ont donc un rôle essentiel dans la lutte contre les agresseurs lorsqu'ils ne se trouvent plus dans le milieu extracellulaire et donc inaccessibles aux anticorps.
La réponse immunitaire implique donc une coopération entre l'action des anticorps et des LTc.
La reconnaissance entre TcR et fragment d'antigène membranaire déclenche l'exocytose de petites vésicules de sécrétion fabriquées par l'appareil de Golgi (doc3 p397). Ces vésicules libèrent la perforine formant un canal dans la cellule infectée : l'eau et les sels minéraux entrent dans la cellule provoquant son éclatement. Ce canal permet aussi le passage d'enzymes lytiques détruisant certaines protéines de la cellule cible.
Un mécanisme d'autodestruction de la cellule programmé génétiquement : l'apoptose peut être mis en route lorsque la cellule reçoit certains signaux de son environnement.

B] LA PRODUCTION DES LTc

De nombreux lymphocytes précytotoxiques existent avant tout contact avec l'antigène.
La fixation du fragment d'antigène membranaire sur le TcR des LT8 entraîne leur sélection.
Sous l'effet de la double stimulation exercée par l'antigène et l'interleukine produite par les LT4, les lymphocytes précytotoxiques se multiplient : phase d'amplification et se différencient en LTc.



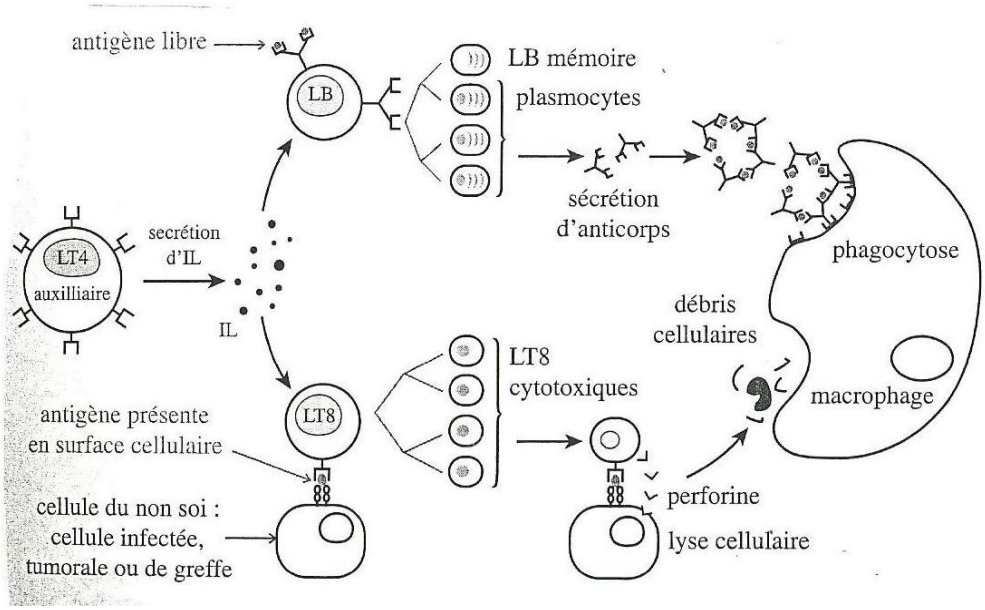
Mode d'action de LT8 cytotoxiques

Comment expliquer l'immunodéficience et l'apparition de maladies opportunistes, alors que les effecteurs des réactions immunitaires acquises sont présents ?: Ac pour les particules virales libres et LT8 pour les virus dans les cellules infectées.
Nous avons vu que les cellules cibles du VIH sont les macrophages que le virus ne détruit pas, mais dans lesquels il se « terre » et que les LT4 sont détruits par le VIH.
Les LT4 doivent donc avoir un rôle central dans les réactions immunitaires et la disparition de cette population de LT entraîne l'immunodéficience.

III- LES LT4 : PIVOTS DES REACTIONS IMMUNITAIRES ACQUISES

Des cellules comme les macrophages, modifiées par la présence de peptides issus de la digestion de l'Ag stimule les LT4 spécifiques de cet Ag et provoquent leur différenciation en LT sécréteurs d'interleukine.
Les interleukines stimulent la multiplication et la différenciation des LB et des LT sélectionnés.
Les LT4 sécréteurs d'interleukines jouent un rôle de chef d'orchestre des réactions immunitaires faisant intervenir les AC comme les LT8c.

Dans le cas du SIDA, la disparition des LT4 empêche la production d'AC et des LT8 dirigés contre des éléments étrangers. Cette défaillance des réactions immunitaires acquises entraîne l'apparition de maladies opportunistes.



Rôle central des LT4 auxiliaires dans le contrôle des réactions immunitaires.

CONCLUSION

La disparition des LT4 déclenche l'effondrement des défenses immunitaires lors du SIDA et entraîne l'apparition des maladies opportunistes : toxoplasmose, sarcome de Kaposi….

Chez les individus sains, ces maladies ne se développent pas, car en permanence, les mécanismes immunitaires ordonnés par les LT4 sont à l'œuvre.

LES VACCINS ET LA MEMOIRE IMMUNITAIRE

Le système immunitaire maintient l'intégrité de l'organisme. Il peut reconnaître et éliminer une variété infinie d'agresseurs sans jamais les avoir rencontrés auparavant. Il garde ensuite la mémoire immunitaire de ces rencontres. Ces propriétés sont utilisées par la médecine dans le cadre de la vaccination.

- pb 1 : Comment se manifeste la mémoire du système immunitaire ?
- pb 2 : Pourquoi la vaccination connaît-elle des limites avec le VIH ?
- pb 3 : Comment évolue le phénotype immunitaire ?

I. LA MEMOIRE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

A. LA MISE EN EVIDENCE D'UNE MEMOIRE IMMUNITAIRE

Le système immunitaire ne réagit pas de la même façon, suivant qu'il rencontre l'antigène pour la première ou la deuxième fois.
Le premier contact avec l'antigène entraîne une réaction lente et quantitativement peu importante, alors que le second contact avec ce même antigène entraîne une réaction beaucoup plus rapide.
Cette mémoire immunitaire s'explique par la formation de LB mémoires et de LT4 mémoires lors des expansions clonales résultant d'un premier contact avec l'antigène.

B. LES MECANISMES ASSOCIES

Lors d'une réponse immunitaire les effecteurs engagés : plasmocytes, LT8 protégeant l'organisme ont une courte durée de vie. Une fraction des lymphocytes activés s'engage dans une voix de différenciation et se transforment en lymphocytes mémoire. Leur stimulation lors d'un second contact avec l'Ag entraîne une réaction rapide. Ils sont bien sûr spécifiques de l'Ag qui leur a donné naissance. Leur production explique la mémoire spécifique du système immunitaire.

II. LA VACCINATION

La vaccination utilise la mémoire immunitaire.

A. DEFINITION

La vaccination consiste à faire rencontrer au système immunitaire les Ag portés ou sécrétés par une bactérie ou un virus, tout en préservant l'organisme des effets nocifs de cet agent pathogène. Ainsi la santé de l'individu vacciné n'est pas menacée.
Les Ag induisent une réponse immunitaire primaire, qui se traduit par la production d'Ac ou de LT spécifiques, et par la fabrication de lymphocytes mémoires spécifiques.
Si un second contact advient, ces cellules mémoires spécifiques déclenchent une réponse rapide et efficace.
La vaccination est donc spécifique : elle n'agit que pour une maladie donnée.

B. TECHNIQUES ACTUELLES

Plusieurs approches existent pour préparer un vaccin.

- injecter un agent pathogène non virulent
- injecter des anatoxines : toxines bactériennes purifiées puis traitées

- injecter des protéines antigéniques non toxiques purifiées

Une perspective nouvelle s'ouvre actuellement : la vaccination génétique qui consiste à injecter directement dans les cellules le gène codant le déterminant antigénique de l'agent pathogène contre lequel on veut lutter.

C. LIMITES : EXEMPLE DU SIDA. LES ESPOIRS.

Le cas du VIH est particulier car :

- il n'est pas vaincu par les défenses naturelles
- il détruit les LT4 dont la fonction est précisément de lutter contre l'infection
- il mute très rapidement.

L'une des difficultés de la mise au point d'un vaccin est d'identifier une protéine invariante et accessible à la surface du virus. De nombreuses recherches sont en cours sur la protéine gp120, mais celle-ci est très variable.
Dans le cas du VIH, le problème est aussi de s'assurer de sa totale inactivation.
L'absence de modèle animal rend les recherches encore plus difficiles.

On se tourne désormais vers de nouveaux types de vaccins :

- les lipopeptides, fragments de protéines virales qui seraient des cibles pour les LT4 et les LT8.
- Les vaccins à ADN qui sont des molécules d'ADN viral et qui provoquent la sécrétion de protéines virales déclenchant les réactions immunitaires.

III. L'EVOLUTION DU PHENOTYPE IMMUNITAIRE

A. PHENOTYPE IMMUNITAIRE ET GENOTYPE

Le phénotype immunitaire est l'ensemble des spécificités des LT ou LB à un moment donné de la vie d'un individu c'est-à-dire le répertoire des Ac et des TcR. Comme il existe plusieurs milliards de molécules antigéniques différentes et qu'il n'existe que quelques dizaines de milliers de gènes, on ne peut trouver un gène pour chaque Ac ou chaque TcR. L'infinie diversité du répertoire immunitaire est le résultat d'une expression complexe du génome.
Ainsi, à un instant donné, il existe de nombreux clones de LT ou LB qui, s'ils ne rencontrent pas d'Ag finissent par mourir.
Le stock de lymphocytes est en évolution permanente, ce qui représente une première cause de variabilité du phénotype immunitaire.

B. INTERRACTIONS ENTRE GENOTYPE ET ENVIRONNEMENT

Les lymphocytes qui subsistent sont sélectionnés par les Ag des cellules malades ou des pathogènes présents, et sont à l'origine de clones actifs dans la défense immunitaire. Il en résulte un phénotype qui change sans cesse en s'adaptant à l'environnement.
La vaccination est un processus artificiel destiné à le faire évoluer.
Le phénotype d'un individu varie donc en même temps que son environnement antigénique. Son évolution permanente permet le maintien de l'intégrité de l'organisme.
Il y a donc stabilité et variabilité du phénotype immunitaire.