

La réponse immunitaire contre le VIH

Pb 1 : Comment agissent les LTc ?

Pb 2 : Comment peut-on détecter la présence d'anticorps sériques et quel est leur mode d'action ?

Pb 3 : Comment sont éliminés les complexes immuns ayant neutralisés les antigènes ?

Pb 4 : Dans le cas du SIDA, la destruction des LT4 par les LTc limite la progression de l'infection virale mais affaiblit le système immunitaire. Comment l'expliquer ?

I) Les LTc, agents du maintien de l'intégrité des populations cellulaires

1) Le mode d'action des LTc

Les cellules infectées par un virus expriment à leur surface des fragments peptidiques issus des protéines de l'agent pathogène, que n'expriment pas les cellules saines. Les lymphocytes T, par l'intermédiaire de leurs récepteurs T spécifiques, reconnaissent les fragments peptidiques des protéines virales présentées sur la membrane des cellules infectées. Cette reconnaissance déclenche la transformation des LT8 en LTc dont le mode d'action est caractérisé par la sécrétion et l'exocytose de protéines : les **perforines**. Celles-ci se disposent sur la membrane de la cellule infectée et forment un canal qui permet un échange ionique brutal avec le milieu extra-cellulaire aboutissant à la destruction **par lyse** des cellules infectées par ces LTc.

2) L'origine des lymphocytes T cytotoxiques

Les lymphocytes T8 se forment dans la **moelle osseuse** comme toutes les cellules sanguines. Ils acquièrent leurs récepteurs T spécifiques au cours d'une phase de maturation qui se déroule dans le **thymus** puis ils gagnent les ganglions. La rencontre d'un LT avec une cellule présentant un fragment protéique antigénique détermine sa sélection. Un ensemble de processus entraîne alors sa multiplication par mitose et aboutit à la formation d'un clone de LT tous semblables. Ils portent le même récepteur et sont spécifiques du fragment protéique reconnu. Après cette multiplication, les lymphocytes se différencient

en LTc. Ces derniers gagnent les différents tissus où ils auront une activité cytotoxique sur les cellules présentant les peptides de l'antigène.

Les LTc font partie des **effecteurs cellulaires de l'immunité acquise**.

II) Les anticorps, effecteurs moléculaires de la réponse immunitaire acquise

1) La structure des anticorps

Les anticorps sont des **macromolécules protéiques** circulant dans le milieu intérieur. Elles appartiennent à la famille des **gammaglobulines**. On les appelle des **immunoglobulines**. Les anticorps sont formés de 4 chaînes polypeptidiques dont 2 lourdes (H) et 2 légères (L) identiques deux à deux et liées par des **ponts disulfures**. Chaque chaîne comprend une partie constante et une partie variable. Les parties variables des chaînes lourdes et légères, situées à l'extrémité N terminale, sont spécifiques à chaque catégorie d'anticorps. Les parties constantes des chaînes lourdes, extrémité C terminale, portent des sites de liaisons non spécifiques avec diverses cellules participant à la réponse immunitaire (macrophages et LB).

2) La liaison anticorps / antigène : le complexe immun

Les anticorps se lient aux antigènes spécifiques et forment un **complexe immun**. On parle de complexe immun lorsque plusieurs anticorps et au moins un antigène sont liés. Cette liaison s'effectue au niveau des extrémités variables de l'anticorps. Les complexes immuns peuvent être visualisés in vitro et sont le fondement de nombreux tests de dépistage (Elisa entre autre).

Rappel : Chaque anticorps possède deux sites de liaison à un antigène.

La **fixation** des anticorps sur les antigènes portés par des virus, des bactéries ou sur des antigènes libres empêche leur entrée dans les cellules mais ne les détruit pas : le complexe immun **neutralise** l'antigène. Dans le cas de la réaction contre le VIH, 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.

3) Les cellules effectrices à l'origine des anticorps

Les anticorps sont produits par des **lymphocytes B** sécréteurs ou **plasmocytes**. Chaque type de plasmocytes dérive d'un clone de lymphocytes B préexistant à tout contact antigénique. Les différents clones de LB se distinguent par l'existence à leur surface d'anticorps membranaires qui servent de récepteurs pour l'antigène.

La reconnaissance d'un antigène donnée par un ensemble lymphocytes B porteurs du même récepteur spécifique de cet antigène entraîne la sélection de ce clone puis la multiplication par mitose de ces lymphocytes et la formation d'un clone de très nombreux LB ayant tous la même spécificité. Les LB ainsi obtenus se différencient alors en plasmocytes. Leur ultra structure se modifie : le **réticulum granuleux** (endoplasmique et ribosomes) se développe, signe d'une intense synthèse protéique.

Dans la majorité des réactions immunitaires, cette multiplication et différenciation est dépendante d'une autre catégorie de lymphocytes : les LT4.

4) Une défense innée : la phagocytose

Les cellules phagocytaires (macrophages et polynucléaires) exprimant des récepteurs de la partie constante des anticorps fixent par l'intermédiaire de ces récepteurs les complexes immuns et les éliminent par **phagocytose**. Ce type de réponse n'est pas spécifique et est instantanée : il s'agit d'une **défense innée**.

III) Les LT4, pivots des réactions immunitaires spécifiques

Comme les LT8, les LT4 possèdent des récepteurs T et sont donc impliqués dans la surveillance des membranes cellulaires. Si un antigène est détecté par un clone de LT4 spécifique de cet antigène, ces LT4 sont activés puis se multiplient et se différencient en **LT4 Helpers** (LTh) sécréteurs de messages chimiques : les **interleukines**. Ces derniers stimulent la multiplication et la différenciation des LB et des LT préalablement activés par un contact avec le même antigène. Cette stimulation est indispensable. Les LT4 jouent donc un rôle central dans l'ensemble des **mécanismes immunitaires acquis**.

Lors du SIDA, la destruction des LT4 entraîne un effondrement des mécanismes immunitaires. Cette destruction est provoquée par la **multiplication virale** à

l'intérieur des lymphocytes, soit par les LTc qui détectent des antigènes viraux à la surface des LT4 et **lysent** ces cellules, soit encore par des **signaux chimiques** émis par le virus et qui déclenchent de façon prématurée l'**apoptose** des cellules c'est-à-dire leur mort programmée.

La disparition des LT4 empêche la production d'anticorps et de LT cytotoxiques contre des agents microbiens divers, ce qui explique l'apparition de maladies opportunistes. Les conséquences de l'effondrement des défenses immunitaires prouvent qu'en permanence les mécanismes immunitaires sont à l'œuvre et montrent le rôle essentiel joué par les LT4 dans la majorité de ces réactions.