

## **1. Sujet de type 1 : La primo-infection.**

Au cours d'une infection par le virus du SIDA, l'individu atteint développe souvent la maladie après une dizaine d'années. Toutefois une étude précise d'un individu infecté montre que deux phases ont précédé la déclaration de la maladie : la primo-infection puis la phase asymptomatique.

**Vous expliquerez, dans un texte construit structuré en paragraphes à titres apparents, comment on peut expliquer l'augmentation de la charge virale en début de primo-infection, avant de préciser l'intervention des cellules et molécules immunitaires dans la diminution de la charge virale (le mode d'action des lymphocytes T sera présenté mais pas expliqué).**

Un paragraphe rapide introduira le devoir et une conclusion présentera les réponses aux questions posées dans ce devoir.

## **2. Sujet de type I. Restitution organisée des connaissances**

Après infection par le VIH, il y a une augmentation importante de la charge virale (nombre de copies d'ARNm viral par mL de plasma) puis une diminution rapide, la charge virale se stabilisant alors à cette valeur basse durant plusieurs années (phase asymptomatique).

**Exposez les mécanismes effecteurs de l'immunité acquise qui contribuent à maintenir pendant plusieurs années cette charge virale à un bas niveau.**

Votre exposé sera composé d'une introduction posant notamment le problème à résoudre ici, d'un développement composé de paragraphes à titres mis en valeur et enfin une conclusion répondant notamment au problème soulevé.

## **Exercice 3 (sujet 0 - Ministère)**

Définir la séropositivité pour le VIH et décrire les mécanismes immunitaires mis en jeu lors de l'infection d'une personne permettant d'aboutir à cette séropositivité.

La réponse sera illustrée par un ou plusieurs schémas. Au moins un schéma décrivant les molécules responsables de la séropositivité est attendu.

La phase effectrice des mécanismes immunitaires mise en jeu est hors sujet.

## **4. Sujet de type I : Restitution organisée des connaissances.**

Lorsqu'un antigène pénètre dans l'organisme, ce dernier répond en développant une réponse immunitaire permettant le maintien de l'intégrité du milieu extracellulaire et des populations cellulaires.

**En utilisant vos connaissances et en élaborant un plan structuré, montrer comment les effecteurs de la réponse immunitaire acquise interviennent dans le maintien de cette intégrité. L'exposé sera accompagné de schémas clairs et annotés.**

## 5. Sujet de type I : Restitution organisée des connaissances.

Avant toute connaissance scientifique, la vaccination a été proposée à la suite d'observations cliniques : une personne ayant contracté une maladie devient plus « réfractaire » à l'apparition de symptômes lors d'une nouvelle épidémie.

**En utilisant vos connaissances et en élaborant un plan structuré, expliquer l'origine du phénotype immunitaire et montrer comment il varie au cours de la vie d'un individu. L'exposé sera accompagné de schémas clairs et annotés.**

Pour s'entraîner...  
arrêter l'impression ici !!!

### 1. Type I - immunologie. La primo-infection

Introduction :

SIDA et VIH : signification des sigles

Définition de la charge virale

Questions à résoudre :

Comment peut-on expliquer l'augmentation de la CV au début de la primo-infection ?

Comment interviennent les cellules et molécules immunitaires dans la diminution de la CV ?

#### I. Augmentation de la charge virale au cours de la primo-infection.

##### A. Entrée du virus.

- 1) Les particularités du virus permettant l'amarrage.
- 2) Les particularités des cellules hôtes.
- 3) Les étapes de l'entrée du virus.

##### B. Réplication du virus.

- 1) Transcription inverse de l'ARN viral en ADN viral (transcriptase inverse du virus) ;
- 2) Incorporation de l'ADN viral au génome de la cellule cible (rôle de l'intégrase du virus), on a alors un provirus dans l'ADN de la cellule hôte, le génotype de la cellule hôte est modifié ;
- 3) Transcription du provirus en ARN ;
- 4) Traduction des ARNm en protéines virales dans le cytoplasme.

##### C. Sortie du virus.

- 1) Formation de nouvelles particules virales ;
- 2) Bourgeonnement ;
- 3) Libération des virus.

A chaque transcription du provirus, un nouveau virus est fabriqué ce qui explique l'augmentation de la charge virale c'est-à-dire la quantité de virus dans le sang.

Toutefois, deux semaines à quelques mois après le début de l'infection, la charge virale diminue fortement. Comment peut-on expliquer cette diminution ?

## **II. Intervention des cellules et molécules immunitaires dans la diminution de la charge virale.**

### **A. Cellules et molécules mises en jeu.**

- 1) Présence d'anticorps et séropositivité.
- 2) Les LTc spécifiques.

### **B. L'action des Ac.**

- 1) La spécificité des Ac : Ouchterlony, dépistage (ne pas détailler).
- 2) Relation structure-fonction au niveau des molécules d'anticorps.
- 3) Mode d'action des Ac.
  - Neutralisation de l'antigène : le complexe immun.
  - Élimination de l'antigène : la phagocytose.
- 4) Les cellules productrices d'anticorps.

### **C. L'action des LTc.**

Conclusion : On peut expliquer l'augmentation de la CV par le cycle du virus et surtout l'incorporation d'une copie de son matériel génétique dans l'ADN de la cellule hôte. On peut ensuite comprendre la diminution de la charge virale par la destruction des complexes immuns par phagocytose [et des cellules parasitées par les LTc]. Mais comment peut-on expliquer la déclaration de la maladie ? Le système immunitaire n'est-il pas suffisamment efficace ?

## 2. Type I : mécanismes effecteurs de l'immunité acquise contribuant à la stabilisation de la charge virale (en phase asymptomatique). CORRIGE

Introduction : Immunité acquise c'est-à-dire mise en jeu après la rencontre de l'antigène. La diminution CV s'accompagne de l'augmentation  $LT_c$  puis AC et diminution  $LT_4$ . Comment interviennent les cellules et molécules et quels sont leurs rôles respectifs ?

### I. Les Ac : agents du maintien de l'intégrité du milieu extracellulaire.

A) La spécificité des anticorps : schéma + explications.

B) Le complexe immun : schéma + explications.

C) Destruction du complexe immun par phagocytose : intervention de l'immunité innée : schéma + explications.

Mais comment sont éliminées les cellules parasitées par le virus ?

### II. $LT_c$ : agents de maintien de l'intégrité de la population des cellules.

A) Récepteur des cellules infectées : Récepteur T. schéma + explications

B) Elimination des cellules infectées : la perforine.

Comment peut-on expliquer la mise en jeu coordonnée des réponses cellulaires et humorales ?

### III. Rôle central des $LT_4$ .

A)  $LT_4$  et différenciation des LB : particularités des plasmocytes, sécrétion et action des interleukines.

B)  $LT_4$  et différenciation des  $LT_8$ .

Conclusion : résumé : intervention Ac,  $LT_c$  et  $LT_4$ .

Elargissement : comme  $LT_4$  = cellules cibles donc tôt ou tard entrée dans la phase symptomatique = SIDA déclaré.

## CORRIGE Exercice 3

Définition de la séropositivité pour le VIH : présence dans le milieu intérieur de la personne infectée d'anticorps spécifiques de certaines molécules du virus (=antigènes).

---

Anticorps : description et schéma.

Protéine circulante constituée de 4 chaînes polypeptidiques

(2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères).

Chaque chaîne comporte une région constante et une région variable

La molécule possède deux sites de reconnaissance et de fixation de l'antigène formés par les régions variables et une partie effectrice (site de fixation à des phagocytes).

---

Mécanismes immunitaires mis en jeu lors de la sécrétion d'anticorps

Phase de sélection clonale

Parmi les nombreux clones de lymphocytes B possédant chacun un type d'anticorps membranaire, sont sélectionnés les clones dont les anticorps membranaires sont complémentaires des antigènes du virus.

Phase d'amplification et de différenciation

Les lymphocytes B sélectionnés se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps de même spécificité que les récepteurs membranaires des lymphocytes B à leur origine.

---

Pour que cette réaction se réalise il faut que :

- des clones de lymphocytes T4 spécifiques de l'antigène soient sélectionnés ;
- les lymphocytes T4 sélectionnés sécrètent un messenger chimique, l'interleukine qui stimule la multiplication et la différenciation des cellules sélectionnées.

Introduction :

L'intégrité du milieu extracellulaire et des populations cellulaires est indispensable pour la survie de l'organisme. Toutefois, après une **contamination, la présence dans le sang d'anticorps est décelée. Apparaissent en même temps dans le sang du sujet contaminé des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques dirigés contre les cellules infectées.**

Comment les Ac et les LTc assurent-ils le maintien de l'intégrité de l'organisme ?

I. Les anticorps : agents du maintien de l'intégrité du milieu extracellulaire.

A. La spécificité des anticorps.

1) Mise en évidence : le test d'Ouchterlony.\*

**Les Ac agissent en se liant spécifiquement aux Ag qui ont déclenché leur formation.**

La diffusion des anticorps dans la gélose nous montre aussi que **Les anticorps agissent dans le milieu extracellulaire (ou milieu intérieur) : ce sont des molécules solubles dans les liquides extracellulaires (sang et lymphe).**

2) Les tests de dépistage. (FACULTATIF, je l'ai mis ici POUR votre INFORMATION)

Les tests sont basés sur la spécificité des anticorps anti-VIH.

a. Le test ELISA.

Le test ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay) consiste à repérer la présence dans le sang d'anticorps anti-VIH grâce à des anti-anticorps marqués c'est-à-dire associés à une enzyme susceptible de donner une réaction colorée en présence d'un substrat précis. Il s'agit donc d'une réaction immuno-enzymatique (comme le test de grossesse) qui fait apparaître une coloration si le sérum testé contient des anticorps anti-VIH : on dit alors que le sujet qui a fourni ce sérum est séropositif.

La fiabilité du test n'est pas absolue. Un faible % d'individus peuvent apparaître comme :

- de **faux négatif** (notamment à cause de la fenêtre sérologique : temps pour que le seuil de détection des Ac soit franchi).
- de **faux positif** si des anticorps non spécifiques du VIH s'accrochent.

Il est donc nécessaire de confirmer un test positif par une autre méthode.

b. Le Western Blot.

On utilise des bandelettes test sur lesquelles différentes protéines (les antigènes) extraites du VIH-1 et VIH-2, ont été séparées par électrophorèse en fonction de leur masse moléculaire. Le sérum à tester est incubé au contact d'une bandelette test. Un témoin positif et un témoin négatif permettent les comparaisons.

Si le sérum contient des anticorps spécifiques de protéines du VIH, ces Ac se fixent à différents niveaux de la bandelette.

Après lavage pour éliminer les anticorps non liés aux antigènes, les anticorps fixés sont révélés par une méthode immuno-enzymatique : des anti-anticorps humains liés à une enzyme sont mis au contact des bandelettes. Après lavage, on ajoute un substrat approprié qui se colore en présence de l'enzyme.

Comment peut-on expliquer la spécificité d'action des anticorps ?

### 3) La structure des anticorps explique leur spécificité d'action.

#### Schéma Ac. Schéma Ac 1 et 2.\*

Les anticorps sont des immunoglobulines, protéines circulantes du milieu intérieur constituées d'une partie constante et d'une partie variable.

La spécificité des anticorps est due à la partie variable.

Comment les Ac permettent-ils la destruction des antigènes ?

#### B. Mode d'action des anticorps.

##### 1) Neutralisation de l'antigène : le complexe immun.

Le virus, recouvert d'anticorps, ne peut plus pénétrer dans les cellules cibles mais il n'est pas détruit.

La liaison antigène - anticorps entraîne la formation de complexes immuns.

##### 2) Elimination de l'antigène : la phagocytose.

Rappels phagocytose d'une bactérie.

#### Schéma phagocytose du complexe immun.\*

Les cellules phagocytaires (macrophages, granulocytes), exprimant des récepteurs de la partie constante des anticorps, fixent par l'intermédiaire de ces récepteurs les complexes immuns et les éliminent par phagocytose.

Les complexes immuns favorisent donc l'intervention de mécanismes innés d'élimination de ces complexes.

Quelles cellules produisent les Ac ?

#### C. Origine des anticorps.

##### 1) Recherche des cellules productrices.

Le gonflement des ganglions lymphatiques constitue un signe visible d'une réponse immunitaire en cours.

A leur niveau, on détecte deux types de cellules pouvant fabriquer des anticorps : les lymphocytes B et les plasmocytes.

Le marquage des anticorps permet de les observer, au microscope électronique :

- Sur la membrane plasmique des lymphocytes B ;
- Dans le cytoplasme des plasmocytes.

Les plasmocytes sont donc les producteurs d'Ac circulants grâce à un réticulum endoplasmique et un appareil de Golgi très développés.

L'évolution parallèle du taux d'anticorps et du taux de plasmocytes en apporte la preuve.

Chaque plasmocyte secrète un seul type d'Ac.

Les anticorps sont produits par des lymphocytes B sécréteurs ou plasmocytes.

##### 2) Origine des plasmocytes.

De très nombreux clones de lymphocytes B se distinguant par leurs anticorps membranaires qui servent de récepteurs pour l'antigène, préexistent avant tout contact avec celui-ci.

Trois étapes sont nécessaires à la production d'Ac circulants.

#### a. La sélection.

Seuls les lymphocytes B portant le bon type de récepteurs vont pouvoir effectuer la reconnaissance de l'antigène présent dans l'organisme (diminution du nombre de clones différents de LB détectables).

#### b. La multiplication.

La reconnaissance d'un antigène donné par un lymphocyte B porteur d'un récepteur spécifique de cet antigène entraîne la multiplication de ce lymphocyte et la formation d'un clone de lymphocytes B ayant la même spécificité. (fort gonflement des ganglions)

#### c. La différenciation.

Les lymphocytes B obtenus se différencient pour partie en plasmocytes. (Ac efficaces)

Concl I : La synthèse d'anticorps est la signature d'une réaction de l'organisme à la présence d'éléments étrangers.

Les anticorps sont des effecteurs de l'immunité acquise.

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.

Problème : Comment les cellules infectées peuvent-elles être éliminées ?

II. Les lymphocytes T cytotoxiques (T8) : agents du maintien de l'intégrité des populations cellulaires.

#### A. Rôle des LT8 dans l'évolution de la charge virale.

Les LT8 ont un rôle important dans le contrôle de la virémie (quantité de virus dans le sang) car lorsqu'ils sont détruits la charge virale est généralement beaucoup plus élevée que lors d'une réponse témoin.

A noter que certains individus ont peut-être moins de LT8 ou des cellules moins efficace car, même dans le lot témoin on trouve des individus dont la charge virale diminue très peu (au bout de 35 jours  $10^7$  copies comme pour des individus dont les LT8 sont détruits).

Les LT8 sont des agents du maintien de l'intégrité des populations cellulaires car ils reconnaissent et détruisent uniquement les cellules infectées (par un virus, une bactérie).

Comment les LT8 reconnaissent-ils les cellules infectées des cellules saines ?

#### B. Reconnaissance des cellules infectées.

- Propriétés des LT8 :
  - Ne détruisent que les cellules infectées ;
  - Ont une action spécifique.
- Mode d'action des LT8 :
  - Détectent la présence de fragments peptidiques du virus à la surface des cellules infectées ;
  - Reconnaissance des fragments peptidiques par contact, grâce à des récepteur T spécifiques ;

- Destruction des cellules infectées.

### 1) Particularité des cellules infectées.

Schéma.\*

Les cellules infectées expriment à leur surface des fragments peptidiques issus des protéines du pathogène, que n'expriment pas les cellules saines.

### 2) Particularités des LTc.

Les lymphocytes T, par leurs récepteurs T spécifiques, reconnaissent les cellules infectées. (LT4 et macrophages)

### C. Elimination des cellules infectées.

Le contact entre le LT8 et la cellule infectée conduit à la lyse de la cellule par destruction de la membrane plasmique et libération de son contenu (cytoplasme + noyau) dans le milieu.

Comment la membrane plasmique est-elle détruite ?

Lors du contact avec la cellule à détruire, Le LT8 libère des molécules de perforine qui s'insèrent dans la membrane plasmique de la cellule parasitée, y formant des pores. L'eau peut alors entrer dans la cellule et la fait éclater.

Un même lymphocyte peut ainsi détruire plusieurs cellules parasitées (par le même agent).

La reconnaissance déclenche un mécanisme d'élimination des cellules infectées par ces lymphocytes T cytotoxiques.

En tuant les cellules infectées, les LT8 suppriment la production de virus par ces cellules et contribuent donc à abaisser la charge virale. Toutefois, leur action a pour conséquence de participer à la chute du nombre de LT4.

### C. Formation des LT8.

La production de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à partir de lymphocytes T pré-cytotoxiques repose sur des étapes (sélection, multiplication, différenciation) voisines de celles conduisant à la production de lymphocytes B sécréteurs.

Concl II : Les lymphocytes T cytotoxiques sont aussi des effecteurs de l'immunité spécifique.

Conclusion chap : Anticorps et LT sont donc les effecteurs de la réponse immunitaire acquise, grâce à des réactions spécifiques qu'ils mettent en jeu.

Dans le cas du SIDA, pendant la période asymptomatique de plusieurs années, les défenses immunitaires restent actives mais les virus continuent à se multiplier et le nombre de lymphocytes T4 à diminuer.

Pourquoi les virus ne sont-ils pas alors totalement éliminés (comme dans le cas de la grippe) ?

## CORRIGE Exercice 5.

Introduction : L'organisme est capable de déclencher une réaction immunitaire, même face à un nouveau pathogène (virus de la grippe par exemple).

Le phénotype immunitaire est l'ensemble des spécificités des lymphocytes B et T à un moment donné de la vie d'un individu, c'est-à-dire :

- Le "répertoire" des anticorps
- Le « répertoire » des récepteurs des cellules T.

Comment peut-on modifier le phénotype immunitaire pour aider l'organisme à lutter contre les agresseurs éventuels ?

Dans un premier temps nous expliquerons l'origine du phénotype immunitaire et ensuite nous montrerons comment il varie au cours de la vie d'un individu.

### I. Part du génotype et de l'environnement dans le phénotype immunitaire.

Comment peut-on expliquer cette diversité de récepteurs ?

#### A. Génotype et diversité des récepteurs.

Les cellules humaines comportent chacune 30 000 à 50 000 gènes, toutefois ces gènes sont capables de coder des centaines de millions d'anticorps différents : il y a ici un paradoxe génétique (1 gène ► 1 protéine)

Ce paradoxe s'explique par le morcellement des gènes codant pour les chaînes légères et lourdes et leur réarrangement pour former les gènes des récepteurs des LB (il en va de même pour les récepteurs des LT)

Grâce à des mécanismes génétiques originaux, l'organisme produit des lymphocytes T et B d'une infinie diversité.

Comment peut-on expliquer que les LB et LT aussi divers ne s'attaquent pas aux cellules de l'organisme ?

#### B. Environnement et constitution du phénotype immunitaire.

##### 1) Elimination des cellules auto-réactives.

Parmi les LB et LT d'une infinie diversité, la très grande majorité, notamment celles qui sont potentiellement dangereuses pour l'organisme ("auto-réactives"), sont éliminées.

##### 2) Sélection et établissement du phénotype.

Les LB et LT qui subsistent sont sélectionnés par les antigènes des cellules malades ou des pathogènes présents.

Ces cellules sont à l'origine des clones actifs dans la défense immunitaire.

Il en résulte un phénotype qui change sans cesse en s'adaptant à l'environnement (variabilité). De plus, par la vaccination, nous pouvons modifier ce phénotype.

## II. La vaccination, preuve d'une mémoire du système immunitaire.

Déf. : la vaccination est un changement du phénotype immunitaire provoqué artificiellement.

### A. Approche historique de la vaccination.

Les observations de Thucydide en 430 av JC suggèrent l'existence d'une mémoire immunitaire car :

- « le mal ne frappait pas deux fois le même homme » ;
- « du moins la rechute n'était-elle pas mortelle ».

Les stratégies vaccinales reposent sur 1 principe commun : introduire dans l'organisme à vacciner l'Ag (ou une fraction de celui-ci) contre lequel on souhaite 1 protection.

L'évolution des stratégies vaccinales consiste à réduire la toxicité du vaccin en déterminant la seule partie de l'antigène responsable de la réponse immunitaire, tout en gardant le pouvoir antigénique du vaccin (qui induit la production d'Ac).

Des vaccins ont été mis au point contre différents virus.

### B. Les apports de la connaissance du système immunitaire.

Le premier contact avec l'antigène entraîne une réaction lente et quantitativement peu importante, alors que le second contact entraîne une réaction beaucoup plus rapide et quantitativement plus importante.

Cette mémoire immunitaire s'explique par la formation, après un premier contact avec un antigène, de LB mémoire et de lymphocytes T4 mémoire.

Ces cellules sont plus nombreuses que les lymphocytes B ou T4 vierges, de même spécificité ; elles ont une durée de vie plus longue et elles réagissent très rapidement lors d'un second contact avec l'antigène.

De plus l'efficacité des Ac et LTc est plus grande car l'affinité des récepteurs pour l'Ag augmente.

### C. Les espoirs pour un vaccin anti VIH.

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

Le virus du SIDA mutant constamment, 1 des difficultés de la mise au point d'un vaccin est d'identifier une protéine invariable et accessible à la surface du virus.

Conclusion : Les vaccins reproduisent une situation naturelle, celle de l'immunité acquise contre des antigènes après une première infection guérie. Ils sont basés sur l'existence d'une mémoire immunitaire.

Le phénotype immunitaire résulte d'une interaction complexe entre le génotype et l'environnement. La vaccination est un processus artificiel qui fait évoluer ce phénotype immunitaire.

Le vaccin contre le VIH sera-t-il bientôt au point ?