

## Chapitre 6

## RÉACTIONS IMMUNITAIRES SPÉCIFIQUES ADAPTATIVES &amp; APPLICATIONS HUMAINES

II/ LA RÉACTION IMMUNITAIRE ADAPTATIVE A MÉDIATION HUMORALE : LA PRODUCTION D'ANTICORPS CIRCULANTS PAR LES CSA

## QUAND ? OÙ ? QUI ET QUOI ? COMMENT ?

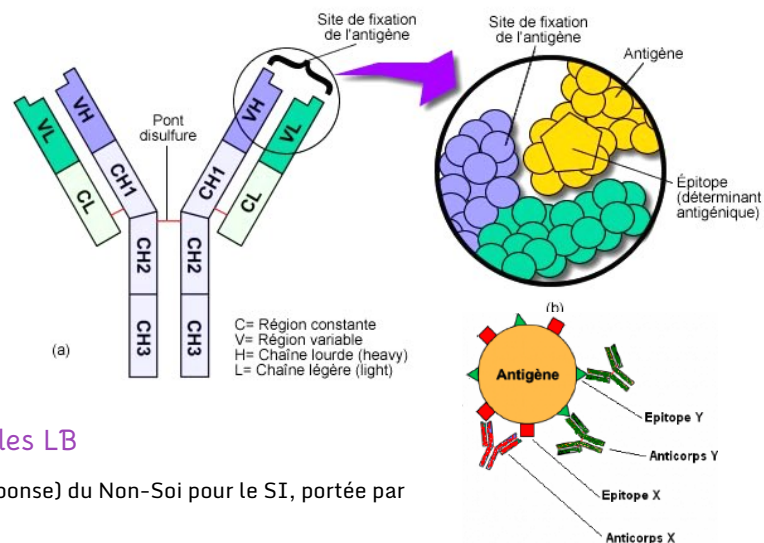
**constat** : les anticorps (Ac) solubles circulants ne sont présents dans le plasma sanguin que si et seulement s'il y a existence

d'une intervention de LB et de LT cd4 : c'est la réaction immunitaire adaptative à médiation humorale

**humorale** : pourquoi ce mot ? car les anticorps (Ac) produits sont libérés dans le milieu intérieur (plasma, lymphe interstitielle, sang ..) = « les humeurs » de l'ancienne médecine (liquides extracellulaires du corps, LEC)

**rappel** : réaction immunitaire si et seulement si :

- 1/ reconnaissance / contact / adhérence entre cellules ou molécules SI / Non Soi ou Soi modifié
- 2/ sélection / amplification
- 3/ phase effectrice (action !)



## A/ la reconnaissance directe des antigènes par les LB

Ag ici : somme de molécules immunogènes (déclenchant une réponse) du Non-Soi pour le SI, portée par un organisme

## B/ activation, recrutement, amplification/clonage et différenciation des LB sélectionnés

## 1/ l'activation par reconnaissance/contact

**constat expérimental** (cf Souris) : reconnaissance directe par LB sans CPA des Ag (bactérie, Virus, toxine, ...) dans les ganglions lymphatiques  
**toxine** = molécule sécrétée par un être vivant à caractère pathogène vis-à-vis d'autres êtres vivants : la réaction des autres par leur SI est parfois des antitoxines (anticorps antitoxines) : elles sont sauf toxine botulique dégradées par les sucs gastro-intestinaux  
**être séropositif signifie avoir dans son sérum des Ac spécifiques contre les antigènes d'un pathogène particulier, preuve de l'existence d'un contact sanguin précédent avec lui (1er contact) ayant induit leur production**

dans le cas du VIH par exemple, le virus n'étant pas éliminé, être séropositif(ve) est une mauvaise nouvelle mais souvent cela signifie avoir éliminé un pathogène ou subi un vaccin et en avoir conservé la trace via les Ac dans son corps

⇒ donc l'implication de LB + Ac montrent qu'il y a réponse immunitaire

**NB** : en parallèle de cette reconnaissance directe : des CPA (qui peuvent être des LB sélectionnés !) présentent par l'IR de leur CMH des épitopes d'un antigène à des LT cd4 dont seuls ceux les reconnaissant ET sensibles aux molécules de co-stimulation sont ensuite activés : ainsi, des clones de LB et LT cd4 bien spécifiques des antigènes du pathogène sont recrutés

**NB** : les épitopes reconnus par les LT cd4 et LB recrutés ne sont pas les mêmes mais sont issus du même pathogène et des mêmes antigènes qu'il porte

## 2/ la sélection et l'amplification clonale par mitoses

parmi les clones de LB, seuls sont sélectionnés ceux à anticorps membranaires spécifiques des épitopes de l'antigène : c'est la sélection clonale  
**NB** : chiffres-clef : il existerait environ  $10^{12}$  LB dans un organisme humain répartis en  $10^7$  clones et distingués par leurs anticorps membranaires donc ayant en moyenne chacun un pool de  $10^5$  représentants et étant chacun spécifique d'un épitope antigénique (idem pour les LT)  $10^8$  anticorps différents sont envisagés comme existants voire  $10^{12}$  à  $10^{16}$

**1 Ag** = à épitopes différents et peut avoir plusieurs fois le même => cela implique donc différents clones de LB à BCR différent : cela veut dire plusieurs sélections clonales synchrones en parallèle

L'amplification clonale fait suite à la sélection clonale : des messages moléculaires captés par les cellules recrutées entraînent de nombreuses mitoses (reproductions cellulaires à l'identique : 1 cellule mère donne 2 cellules filles ayant le même matériel génétique qu'elle) dupliquant ces clones sélectionnés : c'est l'aspect quantitatif local pris par la réponse du SI aux antigènes des pathogènes à éliminer qui augmentera l'ampleur de cette réponse certes différée mais ciblée et efficace car quantitative !

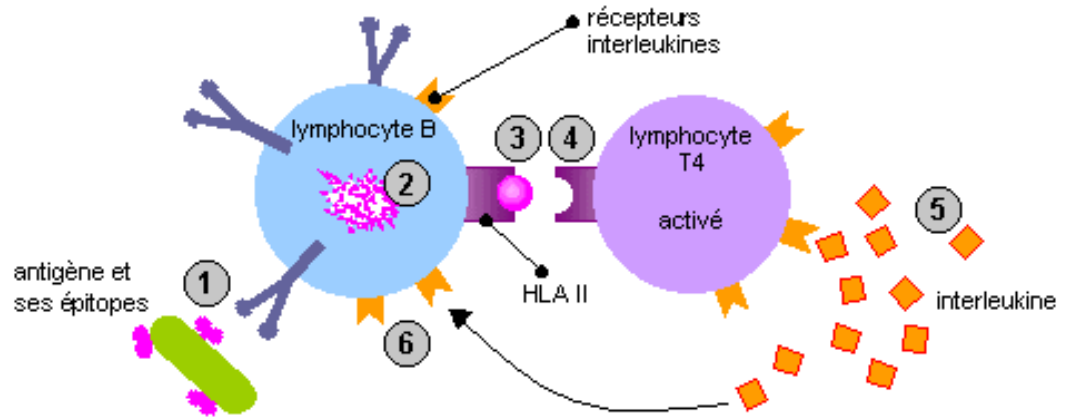
### 3/ la différenciation en CSA

où ? dans les ganglions

qui ? certaines cellules du pool développé deviennent des LT cd4 effecteurs par différenciation => ils produisent alors des IL (molécules immunitaires messagères de coopération inter-globules blanc, notamment IL2) à destination des LB sélectionnés

les activent à leur tour : ils

acquièrent alors des récepteurs aux IL plus nombreux et leur multiplication / clonage par mitoses a lieu (1 LB donne par expansion environ 10 000 à 15 000 cellules filles soit 5000 à 7500 mitoses) => puis on a une différenciation cellulaire de ces LB en CSA (= plasmocytes) très riches en ribosomes utiles à de nombreuses expressions géniques dont certaines correspondent à la sécrétion d'anticorps circulants identiques en masse (v = environ 2000 à 5000.s-1)

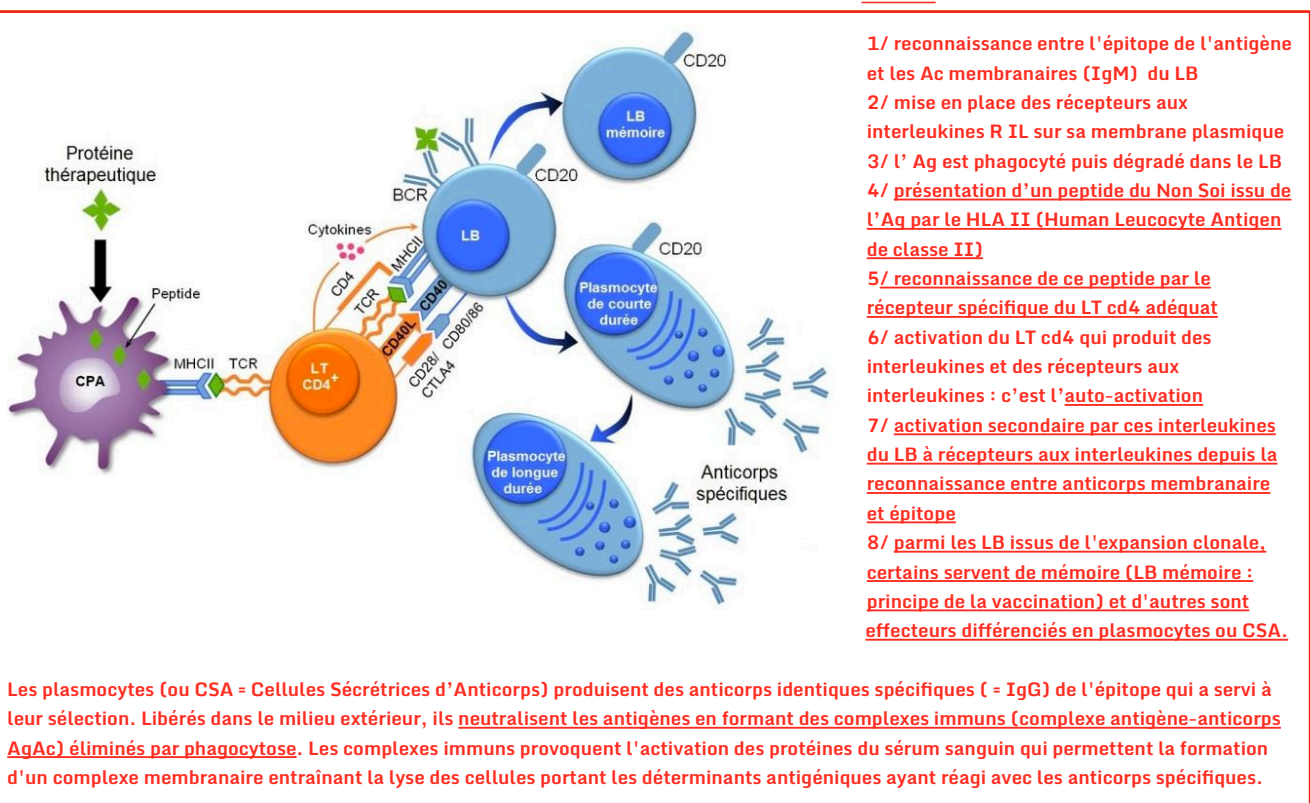


### C/ action effectrice des Ac circulants

=> ces Ac vont alors former des complexes immuns avec les épitopes dont ils sont spécifiques : encadrant alors les antigènes qu'ils neutralisent, ils facilitent une coopération avec la réaction innée puisqu'ils permettent alors aux phagocytes de phagocytoser après internalisation et digestion les antigènes portés par le pathogène absorbé

NB : AP : l'arc de précipitation d'une boîte de Pétri matérialise les complexes immuns Ac/Ag lors d'un test d'Ouchterlony but : reconnaître un AG, identifier un sérum adéquat anti-Ag

### BILAN



- 1/ reconnaissance entre l'épitope de l'antigène et les Ac membranaires (IgM) du LB
- 2/ mise en place des récepteurs aux interleukines R IL sur sa membrane plasmique
- 3/ l' Ag est phagocyté puis dégradé dans le LB
- 4/ présentation d'un peptide du Non Soi issu de l'Ag par le HLA II (Human Leucocyte Antigen de classe II)
- 5/ reconnaissance de ce peptide par le récepteur spécifique du LT cd4 adéquat
- 6/ activation du LT cd4 qui produit des interleukines et des récepteurs aux interleukines : c'est l'auto-activation
- 7/ activation secondaire par ces interleukines du LB à récepteurs aux interleukines depuis la reconnaissance entre anticorps membranaire et épitope
- 8/ parmi les LB issus de l'expansion clonale, certains servent de mémoire (LB mémoire : principe de la vaccination) et d'autres sont effecteurs différenciés en plasmocytes ou CSA.

Les plasmocytes (ou CSA = Cellules Sécrétrices d'Anticorps) produisent des anticorps identiques spécifiques (= IgG) de l'épitope qui a servi à leur sélection. Libérés dans le milieu extérieur, ils neutralisent les antigènes en formant des complexes immuns (complexe antigène-anticorps AgAc) éliminés par phagocytose. Les complexes immuns provoquent l'activation des protéines du sérum sanguin qui permettent la formation d'un complexe membranaire entraînant la lyse des cellules portant les déterminants antigéniques ayant réagi avec les anticorps spécifiques.

## III / LA RÉACTION IMMUNITAIRE ADAPTATIVE A MÉDIATION CELLULAIRE : L'ACTION EFFECTRICE DES LTC

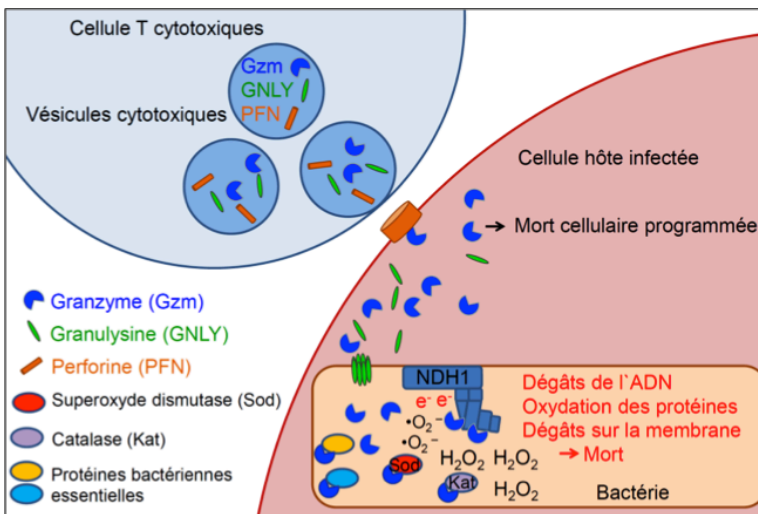
### A/ la reconnaissance / contact / adhérence des Ag par les LT

dans les ganglions lymphatiques : présence de CPA + Lt cd4 + Lt cd8 : la même CPA (monocyte ou macrophage ou LB ou cellule dendritique) peut présenter ses molécules de CMH avec peptide antigénique aux LTcd4 et LTcd8

B/ activation, recrutement/ sélection, amplification/clonage et différenciation des LT sélectionnés en LTc

1/ contact / adhérence / reconnaissance : la présentation CMH + peptides antigéniques viraux par les cellules infectées par les Virus aux récepteurs T spécifiques de ceux-ci entraînent une fixation qui stimule le LT sélectionné : c'est l'IL2 des LT cd4 activés qui rend possible le passage sélection => expansion clonage par mitoses ( $\times 5 \times 10^4$ ) : ainsi, les LT cd4 sont indispensables à l'expansion clonage des LT cd8 comme ils l'étaient pour les LB sélectionnés.

2/ sélection / différenciation / activation : Les Lt cd8 fils se différencient alors en LTc (Lymphocytes T cytotoxiques) pouvant quitter le ganglion et



qu'elle sécrète, les **granzymes A et B** : c'est le « baiser de la mort » initiant la mort de la cellule infectée par un virus (ou tumorale), repérées comme étrangère par la reconnaissance de l'association du HLA 1 aux épitopes ou antigènes tumoraux.

2/ action conjuguée des canaux de perforine et des granzymes A & B : déclenchement d'un signal à l'origine de la destruction de la cellule infectée par un virus (déclenchement d'une apoptose, programme de mort cellulaire programmée)

Le cytoplasme des LTc renferme des granules de stockage contenant des monomères d'une protéine de 65 kDa susceptible de former des pores, appelée **perforine**, ainsi que diverses sérine **protéases appelées granzymes A et B ou fragmentines**. À la suite de la formation du conjugué LTc/cellule cible, les citernes du Golgi et les granules se réorientent à l'intérieur du cytoplasme du LTc pour se concentrer vers la jonction avec la cellule cible : il y alors exocytose des granules et déversement de leur contenu dans l'espace de jonction entre les 2 cellules, le LTc et la cellule infectée par un virus ou tumorale. Les pores facilitent l'entrée des granzymes dans la cellule cible.

3/ mort de la cellule infectée par le virus ou tumorale

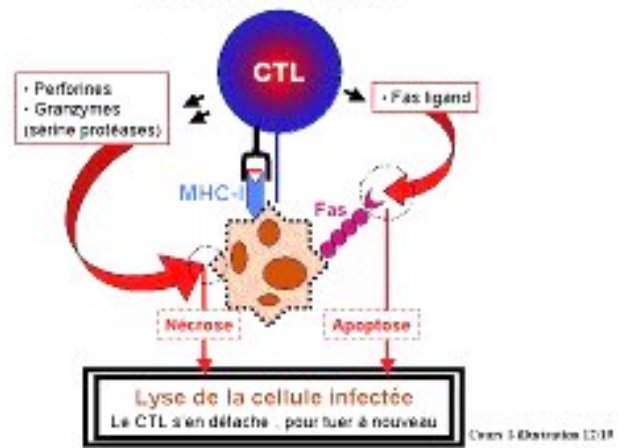
**NB : Un LTc peut tuer plusieurs cellules**, ce qui limite le taux de virions (particules virales intracellulaires puis donc de virus extracellulaires), ce qui limite l'infection virale puisque ces virus doivent de manière obligatoire se répliquer dans une cellule-hôte dont le métabolisme et l'expression génétique détournée par le parasitisme du génome viral permettent sa réplication et donc sa multiplication.

Il existe ainsi (vois schéma suivant) 2 modes tuant les cellules infectées par les virus (ou tumorales) : cytolyse directe ou apoptose

À suite de l'introduction des granzymes dans la cellule cible, une fragmentation de l'ADN de la cellule cible en oligomères de 200 pb est observée dans les 5 minutes qui suivent le contact avec un LTc. Il s'agit d'une fragmentation typique de l'apoptose : les granzymes activent donc une voie apoptotique au sein de la cellule cible : ce sont des protéases initiant une cascade de caspases qui existent dans la cellule sous forme inactive, les pro-caspases. Le clivage d'une pro-caspase produit une caspase initiateur active qui clive d'autres pro-caspases ce qui active leur **activité protéolytique**. Le résultat final est la **désintégration de la cellule cible : il y a apoptose**. La Fas est une protéine transmembranaire, membre de la famille des TNF (Tumor Necrosis Factors, facteurs de nécrose tumorale). La protéine Fas peut délivrer un signal de mort lorsqu'elle effectue des pontages par l'intermédiaire de son ligand naturel, le Fas L. L'interaction entre le Fas L membranaire du LTc et le Fas de la cellule-cible déclenche l'apoptose de la manière suivante : le Fas est associé à une protéine nommée FAAD, elle-même associée au domaine de la mort de Fas, qui, en s'associant avec la forme pro-caspase de la caspase 8, initie une cascade de caspases apoptotiques d'où la mort cellulaire

**Nous retrouvons une fois de plus le tryptique chronologique : 1/ reconnaissance/contact puis 2/ sélection/expansion/clonage par mitoses et 3/ phase effectrice avec intervention de molécules effectrices (ici en particulier granzymes et perforines)**

J'embrasse et je tue

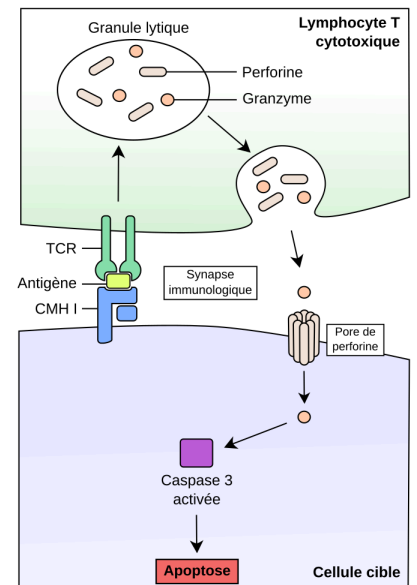


circuler dans le sang puis gagner les lieux d'infection où persistance d'inflammation et production de cytokines attractives : par extravasation, ils passent donc des capillaires au foyer infectieux.

C/ action effectrice des LTc

1/ stimulé, le LT sécrète

alors une protéine, la **perforine**, qui s'insère en plusieurs exemplaires sous forme de complexes membranaires formant un canal /pore dans la membrane plasmique de la cellule-cible, et **emprunte des canaux pour favoriser la pénétration d'autres protéines enzymatiques**,



## IV/ CAS DE L'INFECTION PAR LE VIH

### CIBLES CELLULAIRES DU VIH : LES CELLULES DU SI EXPRIMANT LE MARQUEUR CELLULAIRE CD4

- **1/ en grande majorité : les LT cd4 mémoire à longue durée de vie**  
**durée de vie des LT cd4** : très brève : 24 à 48 h mais les macrophages peuvent produire du virus de manière prolongée sans effet cytopathogène mais peu survivent à l'infection : l'ADN viral leur est intégré dans leur ADN sans être exprimé et le VIH ne se réplique pas et ne peut être détecté par le SI
  - **2/ parfois, plus rarement (car expriment moins le cd4 sur leur membrane : les monocytes mais surtout les macrophages, certaines cellules souches de la moelle osseuse CSH, et encore moins les cellules dendritiques, certains thymocytes ou cellules microgliales du cerveau** dérivant de monocytes et donnent un accès du VIH au cerveau, ce qui favorise l'encéphalite chronique
  - **conséquence** : les cellules-cibles sont endommagées et détruites par multiplication virale (ces cellules cibles deviennent usines à néovirus). **Or les cd4 sont les pivots des réactions immunitaires spécifiques à médiation humorale et cellulaire** : si leur nombre baisse pendant cette infection et ne se stabilise pas (voir 3è), l'efficacité de ces réactions empêche une protection efficace, ce qui passé un cap critique, peut entraîner le développement de maladies opportunistes opportunistes (cancers, infections, ...)
  - traitements** : sans traitement antiviral, l'évolution est fatale en moyenne 8 à 10 ans après la primo-infection. Actuellement, une combinaison de familles d'anti-rétroviraux permet de bloquer la réplication du virus.
- Les cellules cibles du VIH expriment du Soi modifié, la molécule CD4 et l'un des 2 co-récepteurs d'entrée à leur membrane : le CCR5 et le CXCR4
- réponses immunitaires mises en place contre le VIH (commentaire des courbes ci-dessus : taux de LTc, LT4, particules virales du VIH (charge virale), Ac anti-VIH)**
- rappel : 4 modes de transmission du VIH existent : le sang, la salive, les sécrétions vaginales ou le lait maternel (3ème trimestre de la grossesse, accouchement et pendant l'allaitement)**

	quoi ?
1/	<p>les barrières muqueuses jouent un rôle mécanique essentiel pour empêcher le VIH de pénétrer dans l'organisme or la muqueuse épithéliale génitale est facilement traversée du fait des microtraumatismes répétés associés aux relations sexuelles ou aux co-infections génitales : elle possède des défenses innées qui s'opposent à la réplication locale du virus par des peptides antimicrobiens, des cytokines et chimiokines proinflammatoires de forte ampleur</p>
2/	<p>cela permet le recrutement de nombreuses cellules immunocompétentes dont des cellules dendritiques à effet anti-viral par la production d'interférons de type I et de MIP-1 : cela amplifie les réponses immunes innées et adaptatives (IFN gamma, IL15, IL18) mais ces réponses précoces dans le même temps facilitent la dissémination du pathogène en augmentant localement la quantité de cellules cibles du virus. Comme dans la plupart des infections virales, les lymphocytes NK et NKT s'amplifient précocement en norme et participent à la défense immunitaire en lysant des cibles infectées, en sécrétant des cytokines/chimiokines antivirales et en coopérant avec les cellules dendritiques pour la mise en place de réponses T spécifiques.</p> <p>⇒ <b>malgré ces réponses précoces, la contamination par le VIH conduit en 2 à 4 semaines à un tableau clinique proche d'une infection grippale</b></p>
3/	<p><b>PHASE 1 : PRIMO-INFECTION</b> : le virus se réplique souvent de façon spectaculaire, avec un maximum vers 21-28 jours : cela induit de puissantes réponses immunes spécifiques qui permettent de contrôler la réplication du virus sans assurer son élimination : la réponse LB est dirigée contre toutes les protéines du VIH d'enveloppe et de capsid et la <b>séroconversion survient habituellement 3 à 12 semaines post-contamination (jusqu'à 3 mois maximum donc d'où la question lors d'un test de dépistage : avez-vous eu un rapport à risque ces 3 derniers mois ? Si oui, il faudra revenir pour avoir un test 100% fiable !)</b> : c'est la détection des anticorps synthétisés contre ces différentes protéines virales qui permet de poser le diagnostic par des tests appropriés envoyés durant une semaine environ dans 2 centres différents de test. La production d'anticorps neutralisants est faible et détectée tardivement entre le 2ème et le 6ème mois post infection.</p> <p><b>donc une réponse humorale se déclenche (production d'anticorps anti-VIH responsable de la séropositivité pour le VIH) et le taux de virus diminue</b></p>
4/	<p><b>PHASE 2 : SÉROPOSITIVITÉ</b> : dès le 20e jour, les LT CD8 surtout les cytotoxiques deviennent détectables et leur nombre augmente progressivement jusqu'à 5 à 10% : cette réponse est dirigée initialement contre les protéines virales du VIH : jouant un rôle majeur par grande baisse de la réplication virale pendant la primo-infection avec destruction des cellules dans lesquelles le virus se réplique : elles ont un effet cytopathogène important concourant à la baisse du nombre de LT CD4 (déplétion) et à la désorganisation du tissu lymphoïde. D'autres fonctions protectrices sont assurées par ces LT8 (<b>production de chimiokines d'interaction avec les co-récepteurs du virus CCR5 et CXCR4</b>) : ces cellules T CD8 anti-VIH persistent en quantité importante tout au long de l'évolution de la maladie, mais dès le 30e jour post-infection, au moment de réplication virale la plus intense, apparaissent les <b>premiers virus mutants échappant à la pression de sélection imposée par ces LT CD8</b>, correspondant aux épitopes viraux initialement présentés et reconnus. Leur nombre diminue alors au profit de nouveaux T CD8 sélectionnés par la présence des virus mutants, ce qui induit une nouvelle pression de sélection et favorise de nouvelles mutations : <b>cette course-poursuite réponse CD8 spécifique / VIH se déroule tout au long de cette phase de l'infection</b>, tant que les CD4 auxiliaires peuvent aider cette continue mise en place de nouveaux clones T CD8, phénomène précoce, bien avant l'apparition d'anticorps neutralisants.</p>

Les réponses CD4 auxiliaires spécifiques sont indispensables à la génération des réponses

T CD8 cytotoxiques et à la production d'anticorps. Proliférant précocement au stade de primo-infection où leur présence est indispensable à l'amplification rapide des réponses CD8 contrôlant la réplication virale. Leurs épitopes semblent être de protéines virales de capsid, matrice (p17) et enveloppe. Les cellules Th1 anti-VIH disparaissent rapidement au décours de la primo-infection, probablement du fait de leur infection très précoce et de leur forte activation conduisant à

l'apoptose. Leur rôle déterminant est souligné par le fait que la persistance de cette réponse à de forts niveaux est associée à la non-progression où à la progression lente de certains patients. La réponse Th1 anti-VIH devient cependant rapidement insuffisante au décours de la primo-infection => à conséquences sur les réponses CD8 spécifiques au cours de la phase asymptomatique de l'infection car en l'absence de réponses CD4 adéquates, la **course-poursuite VIH/ cellules**

CD8 anti-VIH épuise le système immunitaire par l'activation qu'elle induit => s'accumulent alors des CD8 anti-VIH mémoires très différenciées et activées, ayant perdu l'expression des molécules de co-activation et exprimant de façon très augmentée la molécule inhibitrice PD1 : **elles pourraient participer à l'incapacité du SI à contrôler le virus efficacement.**

le taux de LT CD4+ remonte, mais le VIH reste tapi dans l'organisme : le taux de LT CD4+ diminue ensuite peu à peu sans traitement

5/ - **PHASE 3 : SIDA DÉCLARÉ (PHASE TERMINALE)** : la destruction complète de la réponse auxiliaire anti-VIH aboutit à la disparition concomitante de l'ensemble des réponses immunes anti-VIH.

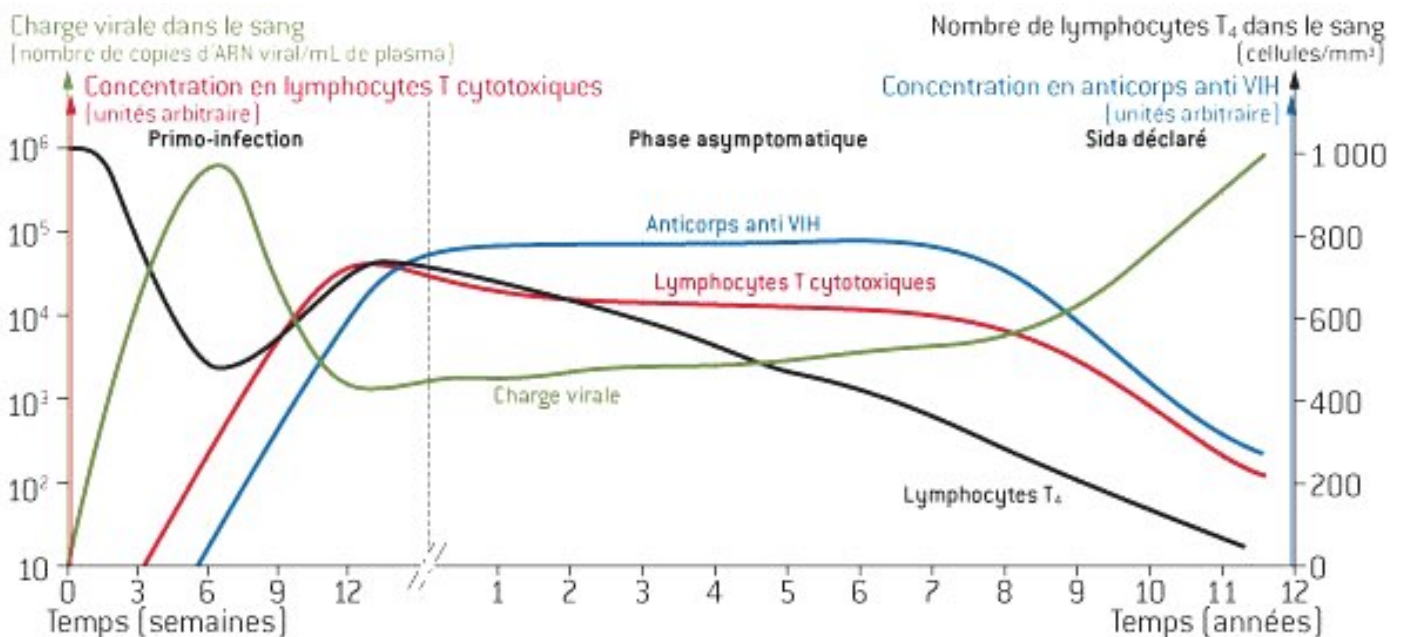
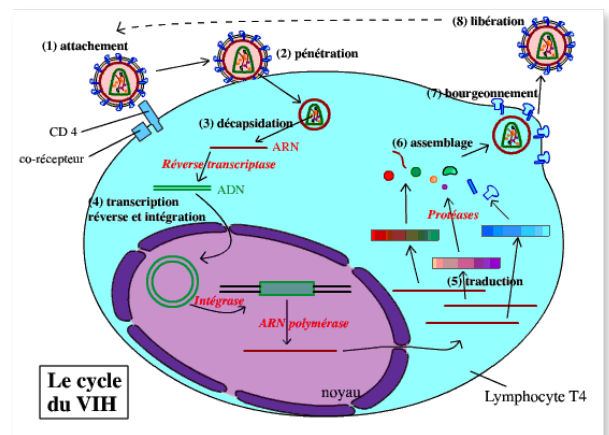
la destruction des LT CD4+ ou auxiliaires désorganise le système immunitaire, qui ne peut plus lutter contre des infections dites opportunistes : c'est le syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA. Le malade va mourir suite à ces infections opportunistes (tuberculose, aspergillose, candidose, etc.). Les trithérapies actuelles retardent l'évolution de la maladie mais n'éradiquent pas le VIH de l'organisme.

<http://www.biologieenflash.net/animation.php?ref-bio-0043-6> et <https://www.youtube.com/watch?v=jHrrAlr8JB>

Le VIH, Virus de l'Immunodéficience Humaine, non traité efficacement par une trithérapie supportée conduit à une phase dite terminale où l'organisme est sujet à des maladies dites opportunistes (car profitant des déficits immunitaires) traduisant l'apparition du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) : des infections à priori anodines (bronchite, grippe) s'aggravent, deviennent difficilement traitables, le risque de cancer est également largement augmenté et peuvent entraîner la mort.

l'ensemble des réactions immunitaires étudiées est mobilisée : Lt cytotoxiques, Lt cd4, CSA et leurs anticorps circulant. Comme toute infection virale il y a production d'Ac circulants et de LTc ont bien lieu mais leur efficacité s'avère limitée dans la mesure où les cellules infectées sont nombreuses

L'infection par le VIH sollicite donc tous les acteurs essentiels du SI mais la destruction des lymphocytes T CD4, la rapidité d'évolution du virus et l'activation généralisée du SI qui s'ensuit conduisent la réponse immunitaire spécifique anti-VIH à l'échec. Aucun vaccin efficace à ce jour n'a été trouvé pour enrayer cette pandémie touchant > 32,7 et 44 Millions à travers notre planète en 2019 (dernier chiffre à disposition, 79% le sachant)



# V/ ÉVOLUTION DU RÉPERTOIRE IMMUNOLOGIQUE DE L'INDIVIDU

A/ origine et maturation des LB et LT

B/ diversité clonale des LB et LT

C/ mémoire immunitaire et vaccination

## 1/ mise en évidence de la propriété de mémoire immunitaire

**Constat** : une fois un antigène reconnu par 1er contact, la réponse immunitaire au 2è est plus rapide (2 fois plus environ en 3-4 jours) et bien plus intense (quantitativement : x 4 ou 5). Elle est également beaucoup plus durable.

**Interprétation** : cela suggère une acquisition de mémoire cellulo-moléculaire qui explique qu'on ne tombe pas malade une 2è fois par exemple.

TYPE DE RÉPONSE	EN COMBIEN DE TEMPS ? = DÉLAI	COMMENT ET QUOI ?	DURABILITÉ
PRIMAIRE	3-4 jours	apparition de LT cd8 cytotoxiques et de CSA	faible : augmentation faible et peu durable du taux d'Ac circulants, de LT cytologiques
SECONDAIRE	très court, plus court : quelques heures		plus forte : augmentation plus forte et plus durable du taux d'Ac circulants et de LT cytotoxiques avec mobilisation des cellules à mémoire créées suite au 1er contact : <u>LT cd4 et cd8</u> <u>mémoire à même qualité que les LB</u> <u>mémoire + molécules mémoire : les anticorps</u> <u>acquis</u>

*les 2 types de réponses adaptatives primaire et secondaire*

**remarques** : si infection par un virus : on a un niveau élevé d'AC circulants des mois à années pour une protection longue durée or un Ac a une 1/2 vie de 15 jours donc cela implique une production continue post-infection

**hypothèse explicative** : l'existence et l'action de plasmocytes à longue vie (CSA longue vie)

**après la réponse I** : la plupart des CSA meurent en quelques heures à jours mais certains quittent les ganglions, gagnent la moelle osseuse, s'y nichent et survivent des mois à années en sécrétant des Ac circulants même en l'absence d'Ag = ce sont ces CSA longue vie. **après la**

**réponse II** : production supérieure de CSA longue vie par rapport à la réponse 1ère

## 2/ vaccins et adjuvants

**vaccin** = injection immunogène non pathogène apte à déclencher une réponse / stimulation du SI pour le rendre plus efficace lors d'un contact ultérieur avec les Ag en question (d'un pathogène ..) : c'est une application humaine de prévention / régulation des maladies infectieuses appuyée sur le principe de mémoire immunitaire

étymologie : vient de vaccine = variole de la vache que les vachers n'avaient pas => idée d'innoculer le virus de la vache pour enrayer la variole (considérée éradiquée en 1977 de la Terre)

DÉFINITION ET PROPRIÉTÉS	INTÉRÊT	EFFETS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- pathogène à virulence atténuée (rougeole, rubéole ...)</li> <li>- pathogène tués ou inactivés (grippe Influenza, choléra, peste ...)</li> <li>- toxine microbienne inactivées chimiquement ou thermiquement (anatoxines tétanique et diphtérique ...)</li> <li>- molécules purifiées d'agents infectieux : protéines membranaires (hépatite B, papillomavirus ...), autres antigènes</li> </ul>	<p>stimuler le SI en déclenchant des réponses spécifiques contre un ou plusieurs Ag immunogènes débarrassés de leur pathogénicité, la plupart du temps humorale (production d'Ac circulants)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- formation d'un pool de L mémoire spécifiques</li> <li>- taux élevé protecteur d'Ac circulants anti-pathogène maintenu des années, +/- longtemps</li> </ul>

si contact ultérieur avec le pathogène, mobilisation rapide des effecteurs précédents : si taux insuffisant d'Ac circulants au moment du contact, les L mémoire assurent la protection avec des réactions à l'origine d'Ac circulants, LT cytotoxiques neutralisant les antigènes du pathogène et l'éliminant. avant l'apparition de symptômes : ce contact ultérieur est donc asymptotique et inoffensif, non pathogène pour l'organisme. Un rappel correspond à une remobilisation de ces pools après quelques années depuis la dernière injection : l'effet est quantitatif, spectaculaire et reprotège très durablement la personne contre les pathogènes du vaccin (tendance des dernières décennies récente à grouper ensemble un plusieurs vaccins : exemple : BCG)

existence d'une controverse sur certains vaccins avec de très rares cas développement de maladies définitives mais il n'y a pas de liens établis entre les 2 scientifiquement à ce jour.

dans la balance l'idée reste que les vaccins sont un progrès global pour la protection des individus nécessiteux (personnes faibles, voyageurs, personnes sans problèmes mais désormais mieux protégés aussi) et pour l'espérance de vie moyenne terrestre.

Les vaccins à Ag purifiés seuls immunogènes non pathogènes induisent une réaction faible, peu efficace pour la mise en mémoire. Pour la potentialiser, on adjoint des substances appelées adjuvants qui augmentent l'efficacité des réponses induites.

La récente meilleure connaissance des relations immunité innée et adaptative a contribué à préciser ce qu'est un bon adjuvant : un constituant d'un microorganisme comme un PAMP reconnu par les macrophages résidents déclenche une réaction immunitaire inflammatoire et la mobilisation de CPA stimulant les LT cd4 responsables de la production d'Ac circulants et de LT cd8 cytotoxiques. Les vaccins à microorganismes atténués n'en nécessitent pas : leur effet naturel par leurs PAMP déclenche l'inflammation (ils ont leurs propres adjuvants). Dans le cas où il faut un potentialisateur (vaccins inactivés), on introduit donc à cet effet des adjuvants artificiels et non naturels testés en laboratoire comme le phosphate de calcium, l'émulsion huile dans l'eau, l'aluminium (le plus efficace, utilisé et toléré), les liposomes et les immunostimulants..

<https://vaccination-info-service.fr/?xtor=SEC-40-GOO->

[https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/calendrier\\_vaccinaL\\_maj\\_17avril2019.pdf](https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/calendrier_vaccinaL_maj_17avril2019.pdf)

[https://www.hcsp.fr/Explore.cgi?hcspr20130711\\_aluminiumetvaccins](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi?hcspr20130711_aluminiumetvaccins)

bilan : pour le haut Conseil de Santé Publique, il n'y a pas de lien avéré entre l'aluminium des adjuvants de vaccins et des maladies rarement développées dans de rares cas à posteriori (haut niveau de fiabilité sur la pyramide de la preuve; analyse de métadonnées disponibles)

[https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/04/comment-fonctionnent-les-futurs-vaccins-contre-le-covid-19\\_6062151\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/04/comment-fonctionnent-les-futurs-vaccins-contre-le-covid-19_6062151_4355770.html)

## D/ phénotype immunitaire et évolution adaptative au cours de la vie

il correspond à un instant t à la somme des pools (catégories de clones cellulaires à très nombreux exemplaires chacun) : LB + LT+ CPA mémoire + LT mémoire + cellules effectrices (CSA, LT cd8 cytotoxiques) + LTcd4 + LTreg + molécules effectrices (Ac circulants) + cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques, granulocytes ...)

Le phénotype immunitaire inné reste le même toute la vie tandis que le phénotype adaptatif est évolutif en permanence (influence environnementale fluctuante suivant la pénétration de nouveaux Ag dans l'organisme induisant de nouvelles réactions, actions effectives et mémoires cellulaires immunitaires (CSA, LT cytotoxiques, Ac circulants, cellules à mémoire type LB et LT)

<https://www.reseau-canope.fr/corpus/video/la-memoire-immunitaire-44.html>

### 1/ l'immunisation passive

dès le 3<sup>e</sup> mois de grossesse et surtout le dernier trimestre : il y a transfert passif d' Ac maternels au fœtus dépourvu de défenses : ils le protègent jusqu'à quelques mois postnataux avant de disparaître (placenta, IgG du lait maternel, ce dernier ayant pour fonction bien connue de poser les premières pierres du système immunitaire du nouveau-né. Dès sa naissance, le lait est riche en anticorps et en molécules ralentissant la croissance de bactéries nocives et coordonnant l'activité des globules blancs. Après un mois, le niveau d'anticorps maternels baisse donc de plus de 90 %, probablement car l'enfant commence à développer son propre système immunitaire. La diversité des sucres est elle aussi en forte diminution, suggérant un recrutement moins important des populations bactériennes. Au contraire, les molécules de graisse et les nutriments augmentent afin de soutenir la croissance de l'enfant.

### 2/ l'immunisation active

Il y a alors prise de relais par les propres productions de l'enfant au fur et à mesure des contacts avec les Ag de son environnement de vie : c'est alors une **immunisation active avec variabilité permanente du phénotype en adéquation avec l'évolution de cet environnement potentiellement infectieux.**

### 3/ l'immunisation artificielle

une modification du répertoire à un instant t peut se faire :

- par immunisation passive liée à l'**injection d'anticorps (sérothérapies : en cas de venin de serpent ...)** : cf Donald Trump contre la COVID (2020)
- par immunisation active par la **vaccination**

[http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

[https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/04/comment-fonctionnent-les-futurs-vaccins-contre-le-covid-19\\_6062151\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/04/comment-fonctionnent-les-futurs-vaccins-contre-le-covid-19_6062151_4355770.html)

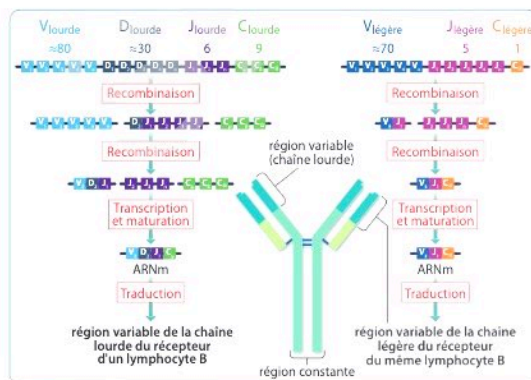
## Générer une immense diversité de lymphocytes potentiellement opérationnels

Pour lutter contre l'immense diversité d'agents pathogènes, la réaction immunitaire adaptative devrait mettre en jeu beaucoup plus de gènes que n'en porte le génome humain (20 000 à 30 000 gènes face à des millions de possibilités d'antigènes différents). Dans les années 1970, des biologistes découvrent des mécanismes de recombinaisons géniques à l'origine de la diversité des immunoglobulines.

Les récepteurs B sont produits à partir d'un regroupement de segments de gènes. En effet, les séquences d'ADN codant les régions variables des chaînes lourdes et légères sont divisées en plusieurs gènes nommés *v*, *d*, *j* et *c*. Ces gènes comportent plusieurs segments et c'est la recombinaison de ces segments qui forme la séquence transcrite et traduite en protéine. La séquence codante de la région variable est ensuite associée à une séquence codante d'une région constante.

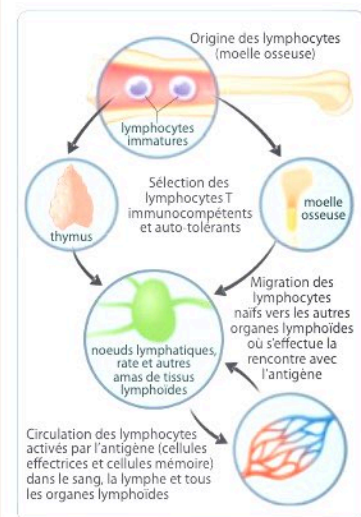
Ces recombinaisons aléatoires permettent à l'organisme de fabriquer des centaines de chaînes légères différentes et des milliers de chaînes lourdes différentes. L'association d'une chaîne lourde et d'une légère est également aléatoire : il existe alors des millions de sites différents de liaison aux antigènes qui sont en principe tous reconnaissables.

Ces processus moléculaires complexes et aléatoires sont en plus amplifiés, par l'épissage alternatif notamment. La diversité des récepteurs B est finalement estimée par certains scientifiques à 10<sup>12</sup>, voire 10<sup>16</sup>.



**1** L'établissement d'une diversité de récepteurs aux antigènes : l'exemple des immunoglobulines

Parmi la grande diversité de lymphocytes produits, certains seront inefficaces alors que d'autres seront auto-réactifs, c'est-à-dire capables de réagir contre les propres cellules et molécules de l'individu. Des processus de sélection conduisent à ne conserver que les lymphocytes potentiellement opérationnels à savoir les immunocompétents (qui reconnaissent un antigène spécifique) et auto-tolérants (qui ne réagissent pas aux molécules de l'organisme) ; les autres sont inactivés ou éliminés par apoptose. Malgré cela, il arrive qu'il reste des lymphocytes auto-réactifs à l'origine de maladies auto-immunes. À l'issue de cette sélection, les lymphocytes sont dits naïfs, car ils n'ont pas encore été exposés à un antigène.



**2** Produire des lymphocytes immunocompétents et auto-tolérants

## BILAN

cycle viral du VIH :

[http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations\\_flash/HIV\\_cycle.swf](http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations_flash/HIV_cycle.swf)

<https://view.genial.ly/5e36f11935ef460490f1abf0?fbclid=IwAR0oWly9ev4ljcTdOUWFKtvN-XOr34ubPQbI97VYsqUi2eECwBoegpM6ew>

[http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations\\_flash/lifecyclehiv.swf](http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations_flash/lifecyclehiv.swf)

[http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations\\_flash/sida\\_retrovirus.swf](http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations_flash/sida_retrovirus.swf)

structure du VIH : [http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations\\_flash/HIV\\_structure.swf](http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations_flash/HIV_structure.swf)

LES LT4 : [http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations\\_flash/lymphocytes.swf](http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations_flash/lymphocytes.swf)

La méthode d'Ouchterlony : [http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations\\_flash/ouchterlony.swf](http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations_flash/ouchterlony.swf)

QUIZ SIDA : [http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations\\_flash/quiz\\_SIDA.swf](http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations_flash/quiz_SIDA.swf)

Le système circulatoire sanguin et lymphatique : [http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations\\_flash/sang\\_lympe.swf](http://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/animations_flash/sang_lympe.swf)

immunité acquise à médiation cellulaire : LT8 et cellule infectée par un virus : [http://www.ac-creteil.fr/biotechnologies/doc\\_immuno-cellmediatedtoxicity.htm](http://www.ac-creteil.fr/biotechnologies/doc_immuno-cellmediatedtoxicity.htm)

QUOI ?	L'immunité adaptative est la seconde ligne de défense de l'organisme
QUAND ?	mise en place retardée, 4 jours après le contact avec l'agent pathogène du Non-Soi
QUI ? (LES ACTEURS)	fait intervenir les LB et LT à rôle central dans cette immunité
QUOI ET COMMENT ?	<p><b>ACTEURS CELLULAIRES :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les lymphocytes B produisent des anticorps une fois différenciés en CSA (plasmocytes) ; ils sont responsables de la réponse à médiation humorale</li> <li>- Les lymphocytes T sont responsables de la réponse à médiation cellulaire. Ils sont de 2 types : les lymphocytes T auxiliaires (ou helper Th) et les lymphocytes T cytotoxiques.</li> </ul> <p><b>ACTEURS MOLECULAIRES :</b> Les cytokines vont servir de médiateurs entre ces différents lymphocytes et permettre la coordination de la réponse immunitaire qui est spécifique de l'agent infectieux : on parle de coopération cellulaire.</p>

[HTTPS://WWW.YOUTUBE.COM/WATCH?V=HLPYMQA\\_QVA](https://www.youtube.com/watch?v=HLPYMQA_QVA) : LES RÉPONSES IMMUNITAIRES ADAPTATIVES

[HTTPS://WWW.RESEAU-CANOPE.FR/CORPUS/VIDEO/L-IMMUNITE-ADAPTATIVE-43.HTML](https://www.reseau-canope.fr/corpus/video/l-immunite-adaptative-43.html)

[HTTP://ACCES.ENS-LYON.FR/ACCES/THEMATIQUES/IMMUNITE-ET-VACCINATION](http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination)

[HTTP://ACCES.ENS-LYON.FR/ACCES/THEMATIQUES/IMMUNITE-ET-VACCINATION/THEMATIQUES/L-IMMUNITE-ADAPTATIVE-PROLONGEMENT-DE-L-IMMUNITE-INNEE/QUESTIONS-FREQUENTES-SUR-LA-SELECTION-CLONALE.PDF/VIEW](http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/l-immunite-adaptative-prolongement-de-l-immunite-innee/questions-frequentes-sur-la-selection-clonale.pdf/view)

[HTTP://ACCES.ENS-LYON.FR/ACCES/THEMATIQUES/IMMUNITE-ET-VACCINATION/THEMATIQUES/MEMOIRE-IMMUNITAIRE/1-CELLULES-MEMOIRE](http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/memoire-immunitaire/1-cellules-memoire)

=> VOIR SCHÉMAS COMPLÉTÉS CHAPITRES 5 & 6

### Les réactions immunitaires à l'intrusion d'un antigène

