

Thème IIIA

Le maintien de l'intégrité de l'organisme :
Quelques aspects de la réaction immunitaire.

Chapitre 3

Le phénotype immunitaire au cours de la vie.



Fiche 1

Exercice 1 : Avez-vous retenu ?

Répondez par vrai ou par faux aux propositions suivantes

	V	F
Les lymphocytes mémoires sont des cellules de l'immunité acquise.	✓	
La vaccination repose sur le fonctionnement des plasmocytes.		✓
Les lymphocytes mémoires sont des cellules appartenant uniquement à la lignée des LT8.		✓
La mémoire immunitaire est de longue durée quelque soit la maladie.		✓
La mémoire immunitaire est non spécifique.		✓
Les adjuvants sont inutiles lors de la vaccination.		✓
Le phénotype immunitaire d'un individu est stable tout au long de sa vie.		✓
Les adjuvants stimulent la réponse innée en facilitant la réponse adaptative.		✓
Les vaccins peuvent être faits à partir de l'injection de virus entiers.	✓	

Exercice 2 : Avez-vous appris ?

Ecrivez une phrase contenant les termes proposés :

1) Adjuvants ; immunité innée ; vaccins ; antigène.

.....

.....

2) Lymphocytes mémoires ; lymphocytes naïfs ; rencontre.

.....

.....

Exercice 3 : Avez-vous compris ?

Répondez par des réponses courtes mais construites :

Q1 - Expliquez pourquoi la vaccination devient inutile si l'individu est séropositif vis-à-vis de l'agent pathogène contre lequel on veut le vacciner.

Définition séropositivité

Si séropositivité donc LB mémoire donc individu a déjà rencontré l'antigène donc pas la peine de faire vaccin.

Q2 - Pourquoi les nouveaux nés possèdent-ils des anticorps alors qu'ils n'en fabriquent pas ?

Pendant grossesse fœtus et organisme maternel en relation par le placenta : donc partage des anticorps entre mère/enfants à travers ce placenta.

Q3 - En quoi l'injection de fragments de l'agent pathogène peut-elle protéger l'organisme lors d'une infection ultérieure par ce même agent pathogène ?

Quand système immunitaire rencontre nouvel antigène il sélectionne les LB naïfs correspondants, ceux-ci sont sélectionnés, amplifiés puis transformés en plasmocytes ou LB mémoires. C'est le principe de la vaccination.

Exercice 4 : Avez-vous réfléchi ?

Expliquez le principe de la vaccination à partir de l'analyse du graphique ci-joint.

Mesure du taux d'anticorps
spécifiques en fonction du temps et de
l'antigène.

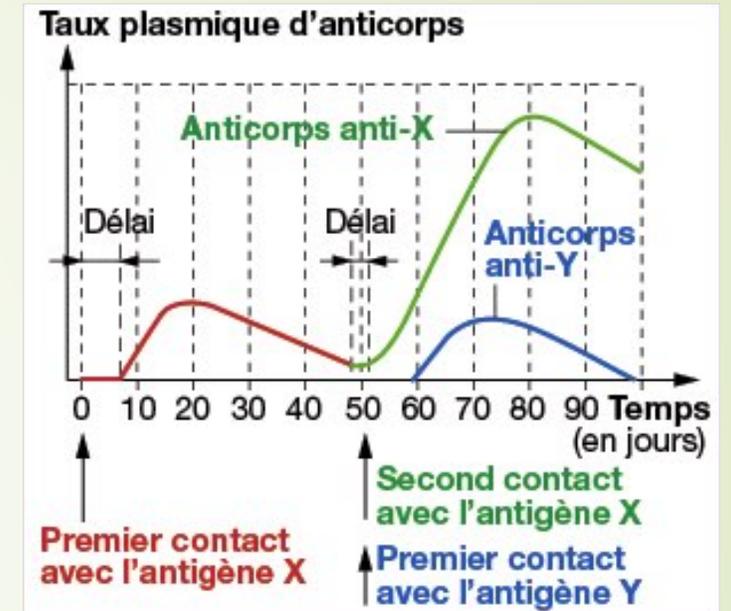
On cherche à exploiter le document afin de caractériser le principe de la vaccination.

Lorsqu'on injecte l'antigène X, il y a apparition d'anticorps anti-X au bout de 8 jours (c'est la nécessité de l'adjuvant dans certains vaccins) : C'est le délai.

Au bout de 50 j la quantité d'anticorps a beaucoup diminué mais n'est pas nulle.

Lors de la seconde injection (T=50j) le délai d'apparition des anticorps s'est considérablement réduit : Il est passé de 8 j à 2j ! Et la quantité d'anticorps produits s'est considérablement accrue (x3).

La première rencontre a donc permis au système immunitaire d'être plus efficace pour réagir lors d'une seconde rencontre. Il y a eu mise en place d'une mémoire immunitaire.



Exercice 4 : Avez-vous réfléchi ?

Expliquez le principe de la vaccination à partir de l'analyse du graphique ci-joint.

Mesure du taux d'anticorps spécifiques en fonction du temps et de l'antigène.

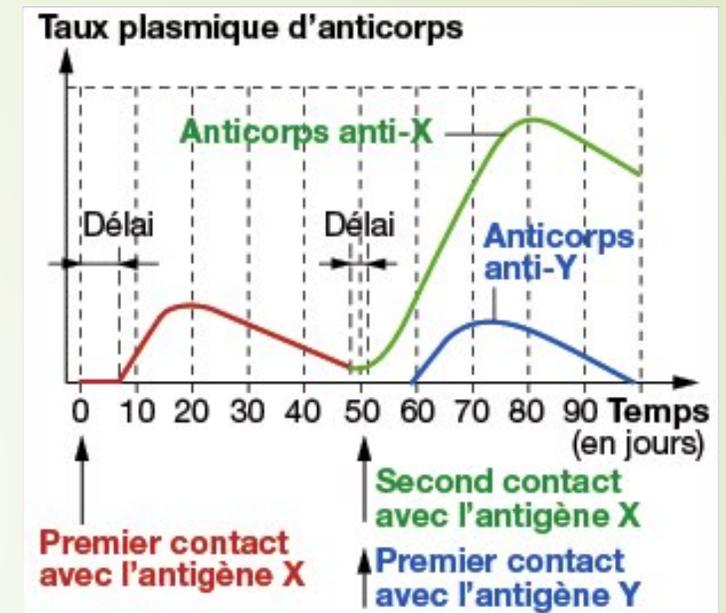
On cherche à exploiter le document afin de caractériser le principe de la vaccination.

Lorsqu'on injecte l'antigène X, il y a apparition d'anticorps anti-X au bout de 8 jours (c'est la nécessité de l'adjuvant dans certains vaccins) : C'est le délai.

Au bout de 50 j la quantité d'anticorps a beaucoup diminué mais n'est pas nulle (mémoire immunitaire?).

Lors de la seconde injection (T=50j) le délai d'apparition des anticorps s'est considérablement réduit : Il est passé de 8 j à 2j! Et la quantité d'anticorps produits s'est considérablement accrue (x3).

La première rencontre a donc permis au système immunitaire d'être plus efficace pour réagir lors d'une seconde rencontre. Il y a eu mise en place d'une mémoire immunitaire.



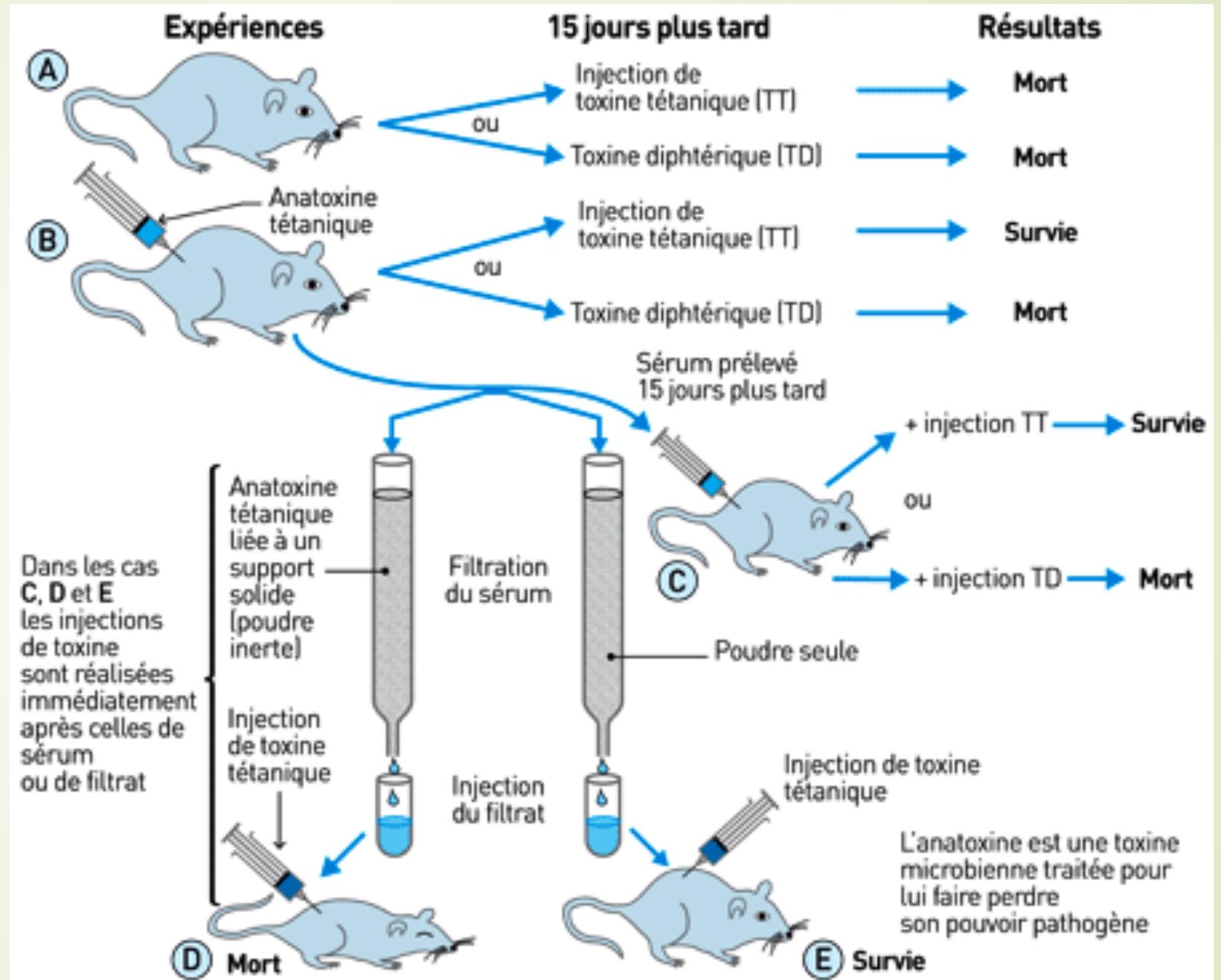
Lors de l'injection d'un second antigène à $t=50j$, le délai d'apparition des anticorps anti-Y est de 8j : Le délai est le même que lors de la première injection de l'antigène X. La rencontre avec l'antigène X ne permet pas de réduire le délai entre la première rencontre avec Y et la fabrication des anticorps spécifiques. La vaccination ne fonctionne donc que pour un antigène précis.

Bilan : La vaccination repose sur la mémoire immunitaire: l'organisme doit rencontrer une première fois l'antigène pour pouvoir réagir plus vite et plus intensément lors d'une seconde rencontre. Cette mémoire immunitaire est spécifique des antigènes rencontrés. On doit donc recommencer cette vaccination pour chaque antigène vis-à-vis duquel on doit se protéger! .



Fiche 2

Exercice 5 : Le rôle des anticorps dans la lutte contre les toxines

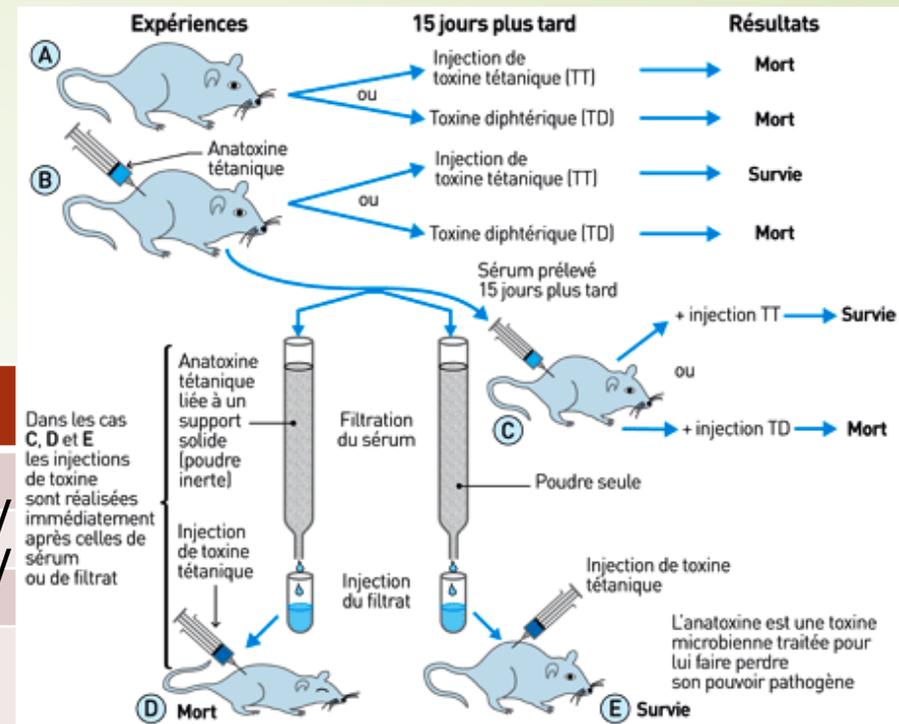


Exercice 5 : Le rôle des anticorps dans la lutte contre les toxines

Plusieurs expériences ont été réalisées pour étudier la défense adaptative par anticorps chez la souris. Les expériences sont schématisées ci-dessous :

Indiquez si les propositions suivantes sont vraies ou fausses :

	V	F
Le lot de souris A sert de témoin pour connaître la virulence des toxines.	✓	
Le lot de souris B a été vacciné contre la diphtérie.		✓
L'anatoxine tétanique est une toxine diphtérique atténuée.		✓
Suite à l'injection d'anatoxine tétanique, la souris B a produit des anticorps spécifiques antitétaniques.	✓	
Le lot de souris D sert de témoins pour les expériences C, E.		✓
La survie du premier lot de souris C à l'injection de la toxine tétanique est due à la vaccination réalisée à partir du sérum prélevé chez le lot de souris B.	✓	
Quand ils traversent la colonne de poudre inerte avec anatoxine tétanique, les anticorps présents dans le sérum du lot de souris B sont retenus, fixés sur l'anatoxine tétanique.	✓	
Contrairement au lot de souris D, le lot de souris E reçoit des anticorps antitétaniques, ce qui le protège contre la toxine tétanique.	✓	
Le sérum injecté au lot de souris D ne contient pas d'anticorps antitétanique.	✓	
Cette série d'expériences démontre que les anticorps antitétaniques ne permettent pas la survie des souris du lot E.		✓



Exercice 6 : Restitution des connaissances.

Le phénotype immunitaire d'un individu change à la suite d'une vaccination.

En vous limitant aux antigènes d'un vaccin X, indiquez quel est le phénotype avant vaccination, puis après vaccination.

On se limitera aux seuls aspects de l'immunité impliquant des anticorps.

Repérer les expressions ou les mots importants

Antigène :
Précis
spécifique

Vaccination :
définition
caractérisation

Phénotype :
définition
Caractérisation (niveau d'observation)
Evolution avant/ après vaccin

EVOLUTION
phénotype avant/
après vaccin

Rédiger la
conclusion

Cerner le sujet

Rappel de l'essentiel :
EVOLUTION PHENOTYPE

limites:
LT8 pas à traiter
Ne pas expliquer les
réactions immunitaires
telles que....

Donc rôles LT4 et LB
Liens phénotypes
moléculaire et cellulaire
sur macroscopique

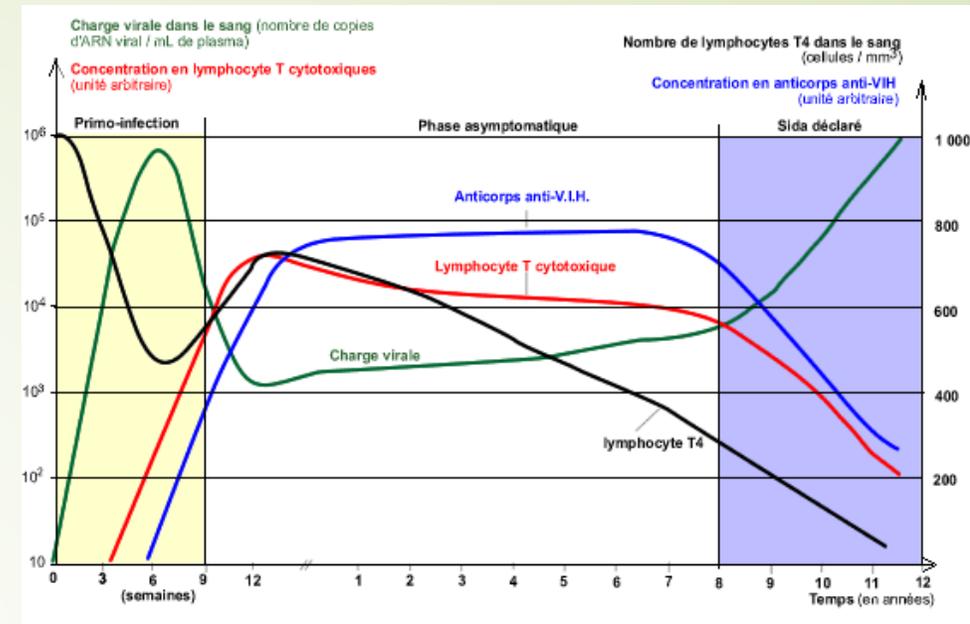


Fiche 3

Exercice 7 : Le VIH et le système immunitaire

L'infection par le VIH se passe tout d'abord de la même manière que pour n'importe quelle infection virale. Les conséquences ne sont pourtant pas tout à fait les mêmes puisqu'à long terme elle aboutit à une chute des défenses immunitaires aboutissant au SIDA. Lors de cette phase les individus atteints développent des maladies pour lesquelles les individus non atteints résistent très bien.

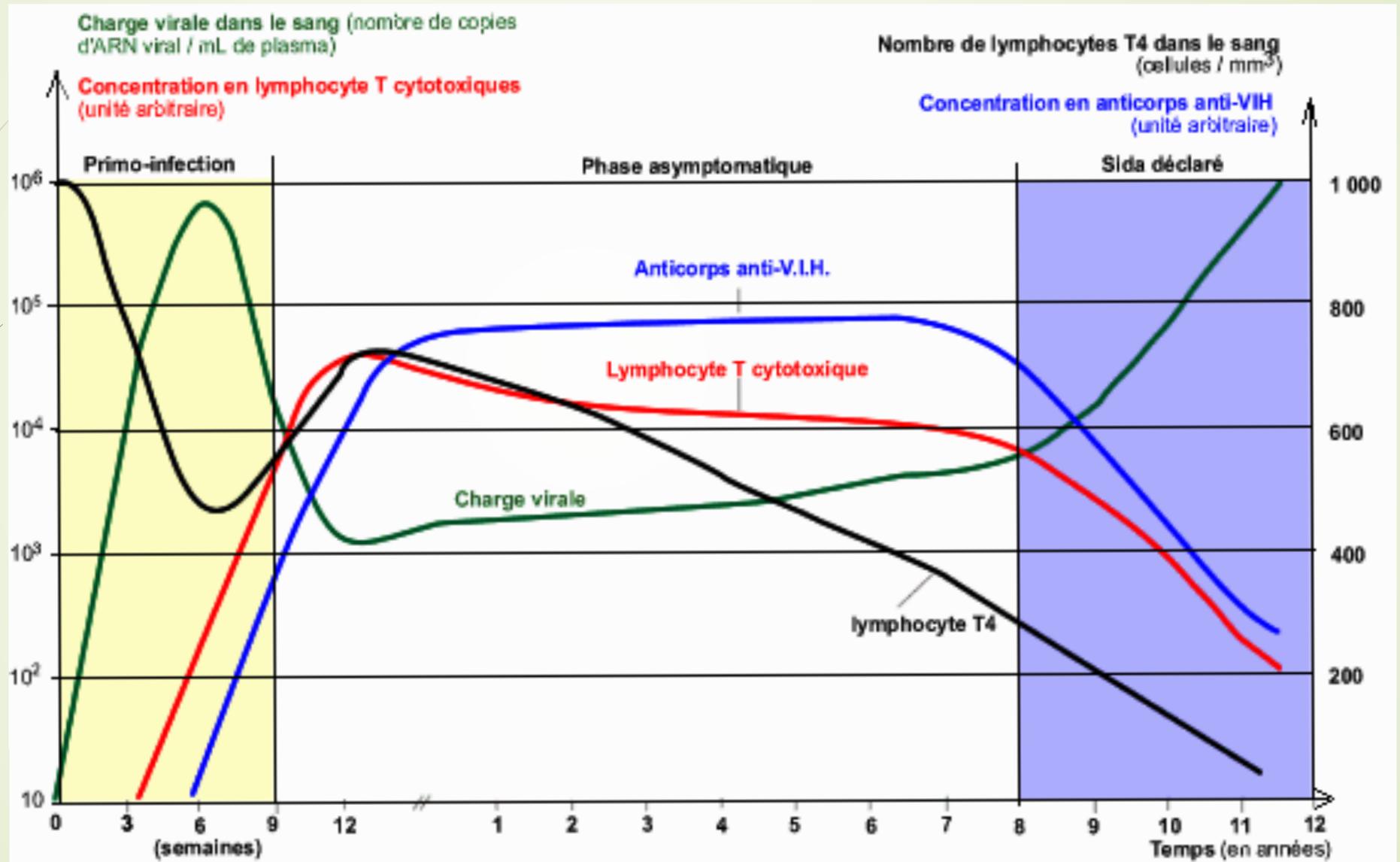
Voici l'évolution des populations de cellules Tc, T4, de particules virales et d'anticorps anti-VIH à la suite d'une infection par ce virus.



Q1 - A partir des données du graphique et de vos connaissances, indiquez si les propositions suivantes sont vraies ou fausses.

	V	F
La primo-infection par le VIH ne déclenche pas de réaction immunitaire.		✓
12 ans après la primo infection, la charge virale est à son minimum.		✓
L'organisme combat l'infection uniquement par la fabrication d'anticorps anti-sida.		✓
Lors de la phase asymptomatique, on peut détecter la présence d'anticorps spécifiques du VIH par la méthode ELISA.	✓	
La charge virale augmente lorsque le nombre d'anticorps anti-VIH diminue.	✓	
C'est la disparition des lymphocytes T cytotoxiques qui détermine le développement de la phase SIDA déclarée.		✓
C'est la disparition des anticorps anti-VIH qui détermine le développement de la phase SIDA déclarée.		✓
C'est la disparition des lymphocytes T4 qui détermine le développement de la phase SIDA déclarée.	✓	
L'apparition des maladies opportunistes durant la phase SIDA est directement due à la disparition des anticorps anti-VIH.		✓

Q2 - Résumez les conséquences de l'infection et des phénomènes cellulaires qui vont conduire au développement du SIDA.





Fiche 4

Exercice 8 : Les tests de dépistage

Monsieur T, dont la femme est séropositive, consulte pour un état grippal, le 1^{re} février 1997. Le médecin suspecte une infection par le VIH. Il demande à son patient d'effectuer 2 tests ELISA ainsi qu'un test Western Blot. Ces deux types de test peuvent mettre en évidence la présence d'anticorps (anti-gp120 ou anti-p24) dans le sérum d'un individu. Les protéines gp120 et p24 sont des protéines appartenant au VIH.

Un test d'antigénémie p24 est effectué. Ce test permet la mise en évidence de la présence de protéine p24 dans le sérum d'un individu.

Ces tests sont effectués à nouveau les deux mois suivants.

Exploitez ces séries de tests pour montrer leur intérêt dans le dépistage d'une éventuelle contamination de monsieur T par le VIH.

Résultats du test ELISA du 1/02/97

	ELISA 1	ELISA 2
	4,47 (test positif)	0,75 (test négatif)

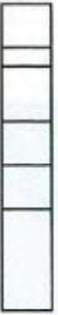
Résultats du Western Blot

	Témoin positif (T+)	Témoin négatif (T-)	Western Blot de M.X du 1/02/97	Western Blot de M.X du 2/03/97	Western Blot de M.X du 1/04/97
gp160					
gp120					
P56					
P41					
P24					

Antigénémie p24

Date	1/02/97	2/03/97	1/04/97
Aspect du puits			
[P24] (pg/ml) calculée d'après la DO (densité optique)	3100	Indéetectable	Indéetectable

Exercice 8 : Les tests de dépistage

Résultats du test ELISA du 1/02/97					
ELISA 1			ELISA 2		
4,47 (test positif)			0,75 (test négatif)		
Résultats du Western Blot					
	Témoin positif (T+)	Témoin négatif (T-)	Western Blot de M.X du 1/02/97	Western Blot de M.X du 2/03/97	Western Blot de M.X du 1/04/97
gp160 gp120 P56 P41 P24					
Antigénémie p24					
Date	1/02/97	2/03/97	1/04/97		
Aspect du puits	●	○	○		
[P24] (pg/ml) calculée d'après la DO (densité optique)	3100	Indétectable	Indétectable		

On remarque sur ce document que les résultats des deux tests réalisés à Monsieur T sont opposés : l'un est positif, l'autre négatif. C'est sûrement la raison pour laquelle d'autres tests ont été pratiqués.

Le test Western Blot est négatif à la date du 1er février. Monsieur T ne possède donc pas d'anticorps dirigés contre le VIH.

La mesure de l'antigénémie p24 réalisé aussi par l'intermédiaire d'un test Elisa montre la présence d'antigène viraux dans le sang de Monsieur T.

=> On peut donc en conclure que Monsieur T était infecté par le VIH mais qu'il était séronégatif. En effet, le système immunitaire de Monsieur T n'avait pas encore fabriqué les anticorps anti VIH.

Exercice 8 : Les tests de dépistage

Résultats du test ELISA du 1/02/97					
ELISA 1			ELISA 2		
4,47 (test positif)			0,75 (test négatif)		
Résultats du Western Blot					
	Témoin positif (T+)	Témoin négatif (T-)	Western Blot de M.X du 1/02/97	Western Blot de M.X du 2/03/97	Western Blot de M.X du 1/04/97
gp160					
gp120					
P56					
P41					
P24					
Antigénémie p24					
Date	1/02/97	2/03/97	1/04/97		
Aspect du puits					
[P24] (pg/ml) calculée d'après la DO (densité optique)	3100	Indétectable	Indétectable		

Le test Western Blot effectué en avril* indique l'apparition des anticorps dirigés contre différentes protéines virales. Monsieur T est donc devenu séropositif pour le VIH par contre sa charge virale est indétectable (antigénémie p24), ce qui veut dire que Monsieur T possède très peu ou pas de virus libre dans le sang. Les anticorps qu'il a synthétisés ont permis de neutraliser les virus présents dans le sang. Sa charge virale est très faible, tandis que son taux d'anticorps est beaucoup plus important.

* il est fort probable que le Western Blot mois de mars ait été un faux négatif. Ceci montre que les tests surtout quand certains reviennent positifs doivent être réalisés à nouveau dans le temps pour certifier le diagnostic positif.

Exercice 9 : Partie 2.1, bac S 2015 Liban

Montrez que les informations extraites des documents pourraient expliquer la fréquence élevée d'arrêt de grossesse (fausse couche) lorsqu'une femme enceinte est infectée par le virus de l'herpès.

Document 1

Le fœtus est entouré d'un tissu appelé trophoblaste qui l'isole du système immunitaire maternel. Les cellules de ce tissu, en contact avec l'utérus, ne portent que des marqueurs antigéniques HLA-G, marqueurs du soi. Ce marqueur est spécifique des cellules du trophoblaste.

Des travaux ont montré que lors d'une infection par le virus de l'herpès au cours de la grossesse, certaines protéines virales empêchent l'expression des molécules HLA-G marqueur du soi à la surface des cellules du trophoblaste.

Document 2

Les leucocytes (globules blancs) NK sont spécialisés dans la destruction des cellules qui ne présentent pas d'antigènes HLA à leur surface. On cultive ces leucocytes NK en présence de diverses cellules.

d'après 1998. La Recherche 307

Expériences	Résultats de l'expérience
1. Mise en présence de NK maternels et de cellules humaines, nommées K562 qui ne possèdent aucun marqueur antigénique HLA.	Elimination des cellules K562
2. Mise en présence de NK maternels et de cellules trophoblastiques	Survie des cellules trophoblastiques

Introduction: Lorsqu'une femme enceinte est infectée par le virus de l'Herpès, la fréquence d'arrêt de grossesse (fausse couche) augmente, nous allons tenter d'expliquer pourquoi.

Le document 2 montre que :

- Les cellules humaines K 562 qui ne possèdent pas de marqueur HLA sont éliminées lorsqu'elles sont mises en présence de NK maternels.
- Par contre les cellules trophoblastiques survivent à la présence de NK maternels.

Or nous savons que les cellules trophoblastiques (**Document 1**) portent des marqueurs antigéniques HLA-G.

On peut **donc** penser que c'est la présence de ces marqueurs HLA qui protège des NK maternels.

Les molécules HLA-G protègent les cellules du trophoblaste contre les NK.

• **Le document 1 précise** que lors d'une infection par le virus de l'herpès au cours de la grossesse, certaines protéines virales empêchent l'expression des molécules HLA-G.

donc lors de l'absence de ces marqueurs, les cellules du trophoblaste seront détruites par les NK maternels.

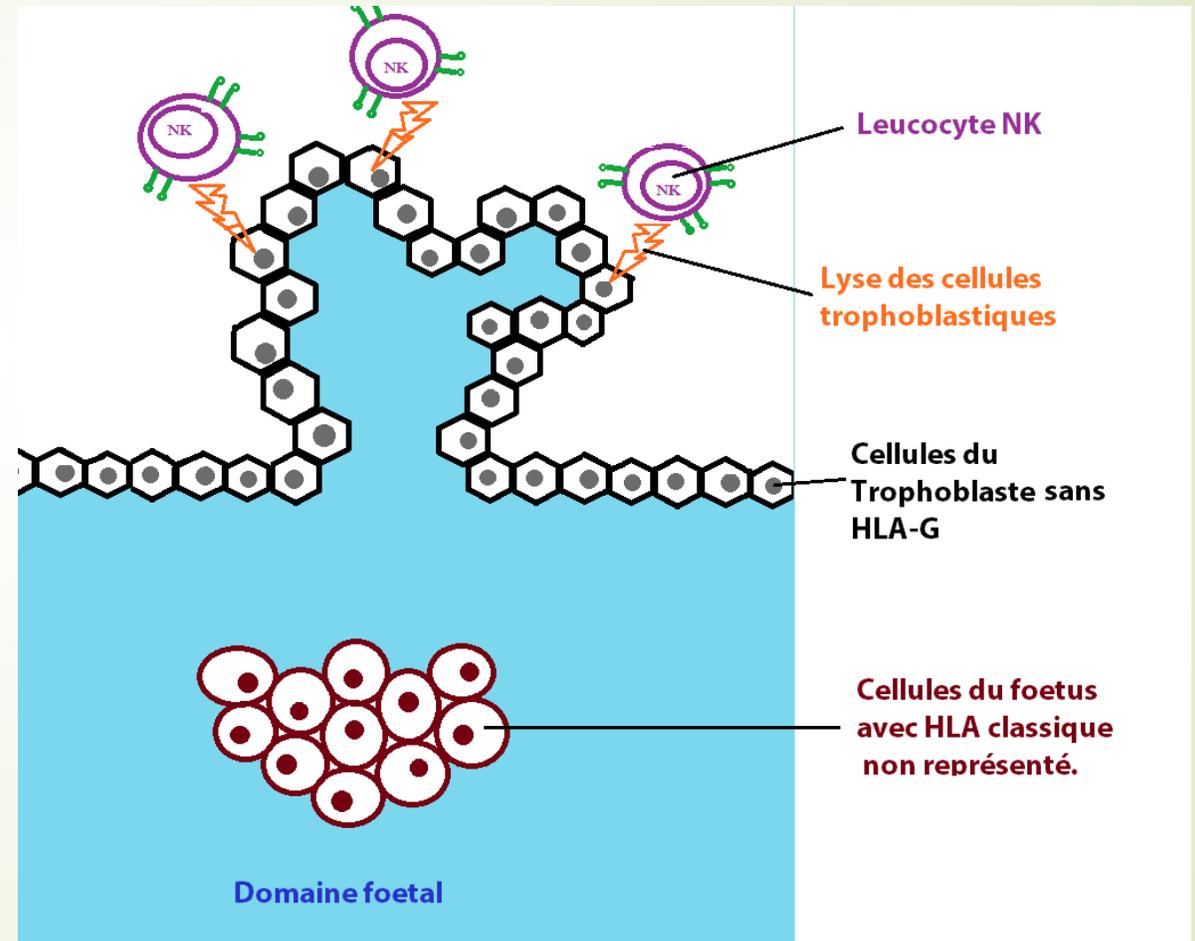
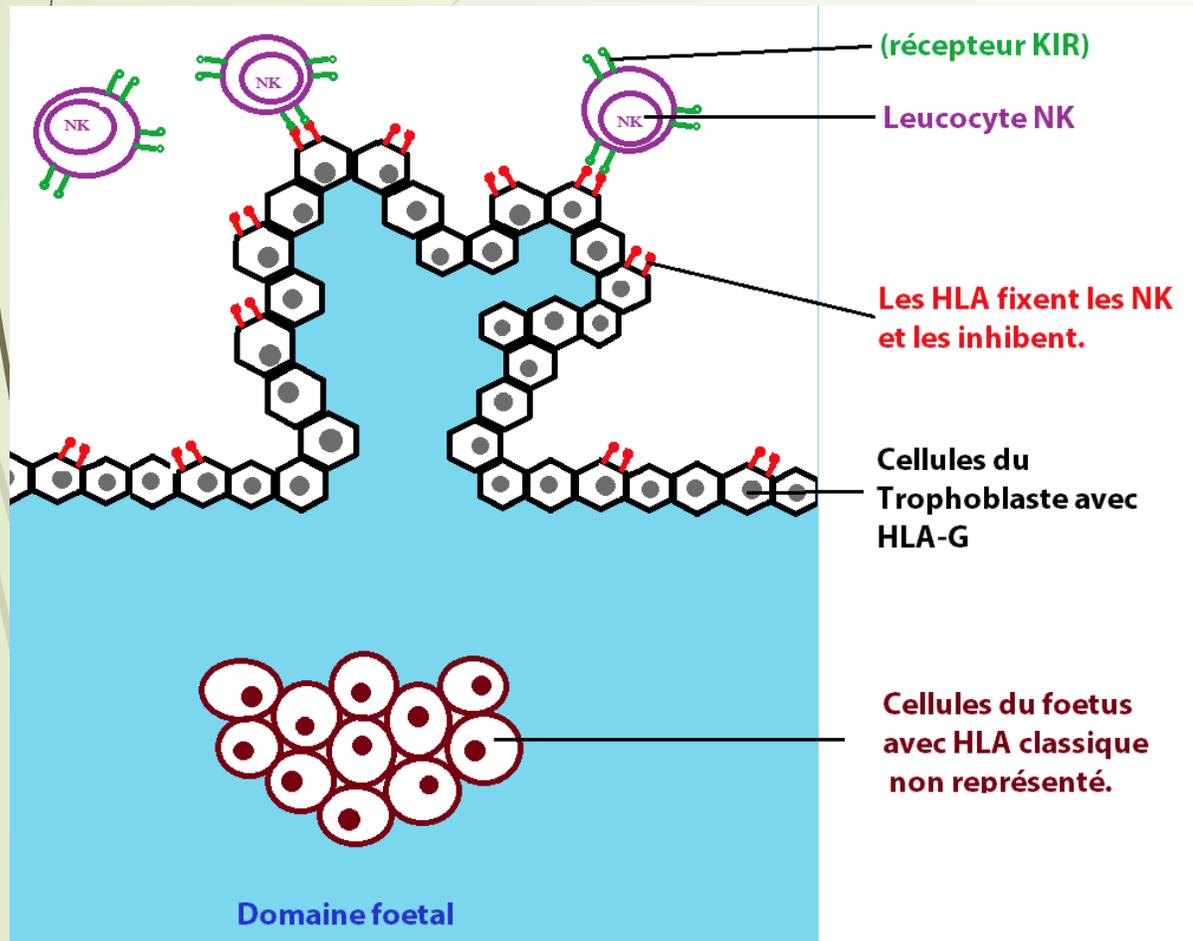
En cas d'infection par le virus de l'herpès, les cellules du trophoblaste sont détruites par les NK.

Bilan : Les cellules du trophoblaste protègent le fœtus en inhibant les NK grâce à la protéine HLA-G qui fixe les NK.

En cas d'infection par le virus de l'herpès, l'absence de marqueurs HLA sur les cellules du trophoblaste, provoque leur destruction par les NK maternels et une fausse couche.

Remarque

La protéine HLA-G inhibe l'action des NK en se fixant sur leurs récepteurs KIR grâce à la similitude de forme (entre HLA-G et KIR). Les NK sont inhibées par les cellules pouvant les fixer c'est-à-dire possédant des protéines complémentaires des récepteurs KIR.



Exercice 10 : Les adjuvants et le vaccin contre le papillomavirus.

Le papillomavirus (HPV pour human papillomavirus) est le principal agent causant le cancer du col de l'utérus. Le vaccin mis au point contient des protéines antigéniques de deux des plus importantes souches du virus, les souches 16 et 18. Il contient en plus un adjuvant courant dans les vaccins, l'alun (ou hydroxyde d'aluminium).

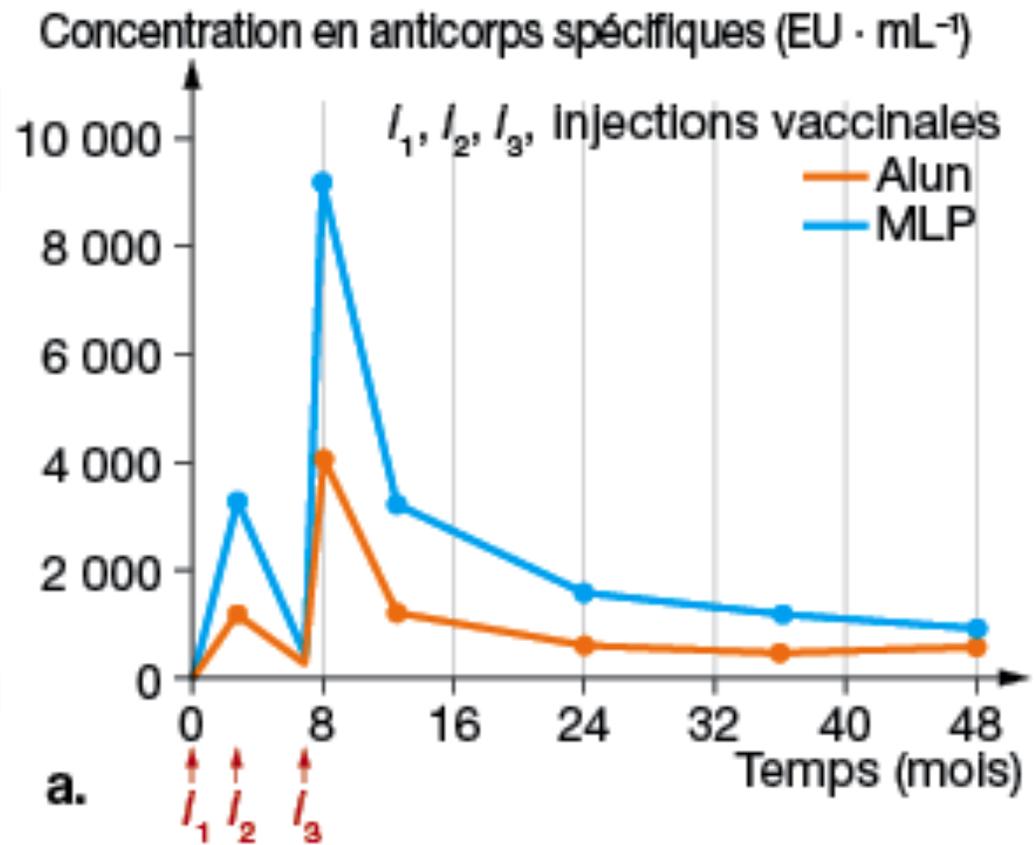
Des chercheurs ont voulu tester l'efficacité d'un autre adjuvant, le MLP. Ce produit est dérivé du LPS, constituant de la paroi des bactéries Gram négatif, mais est dépourvu de l'effet toxique du LPS.

A partir des informations extraites des documents, comparez l'intérêt vaccinal des deux adjuvants et proposez une explication à la différence d'efficacité observée.

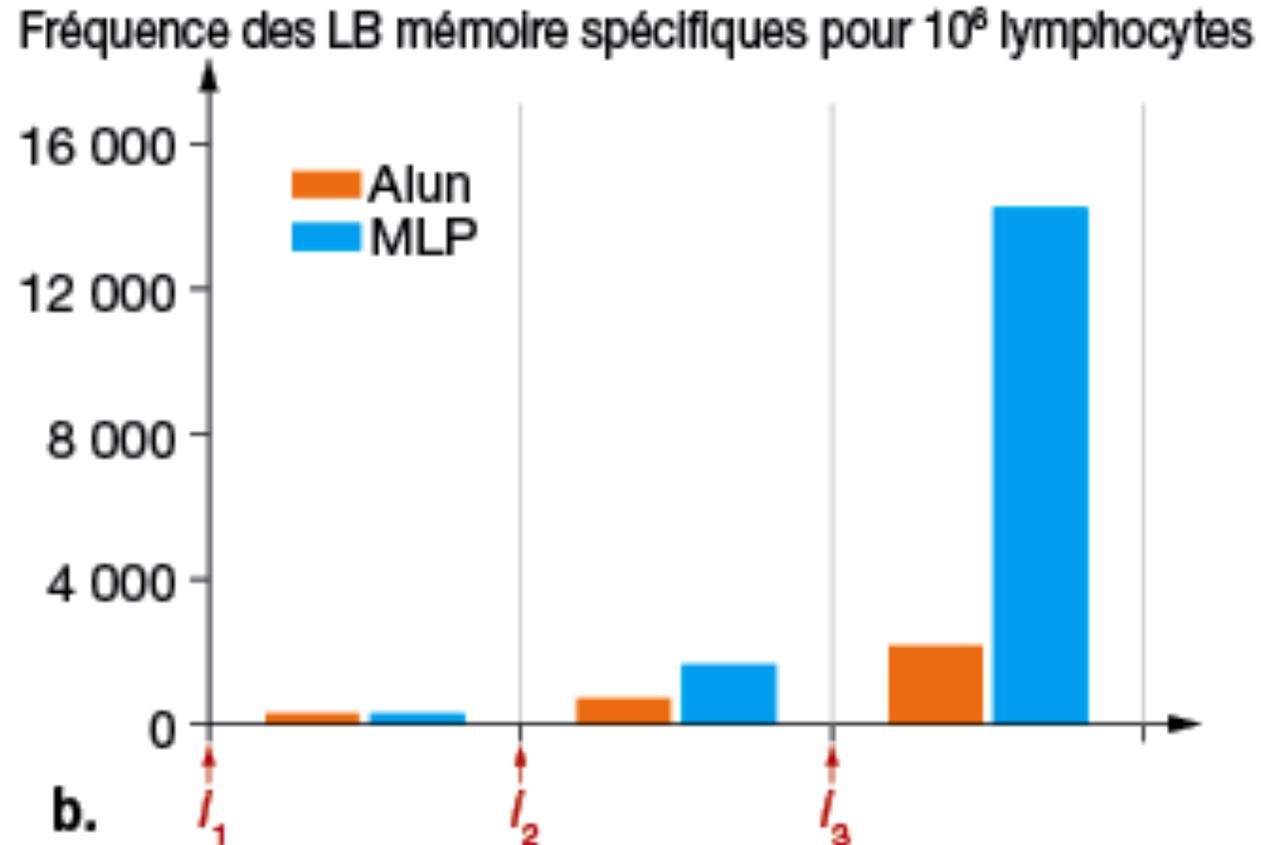
Document 1 : Réponses immunitaires à deux vaccins contre le papillomavirus.

Des femmes volontaires de 18 à 30 ans, séronégatives vis-à-vis du papillomavirus et dont les frottis du col de l'utérus étaient normaux, ont été vaccinées les unes avec un vaccin dont l'adjuvant était l'alun, les autres avec un vaccin dont l'adjuvant était le MPL. Le vaccin a été injecté en trois fois (i_1 , i_2 , i_3) par voie intramusculaire aux temps 0, 1 et 6 mois.

Les chercheurs ont fait des prélèvements sanguins pour évaluer les concentrations d'anticorps anti-HPV16 et anti-HPV18 à la suite de ces injections vaccinales (document a). Ils ont également évalué la fréquence des lymphocytes B mémoires spécifiques du HPV à 0, 2 et 7 mois (document b).



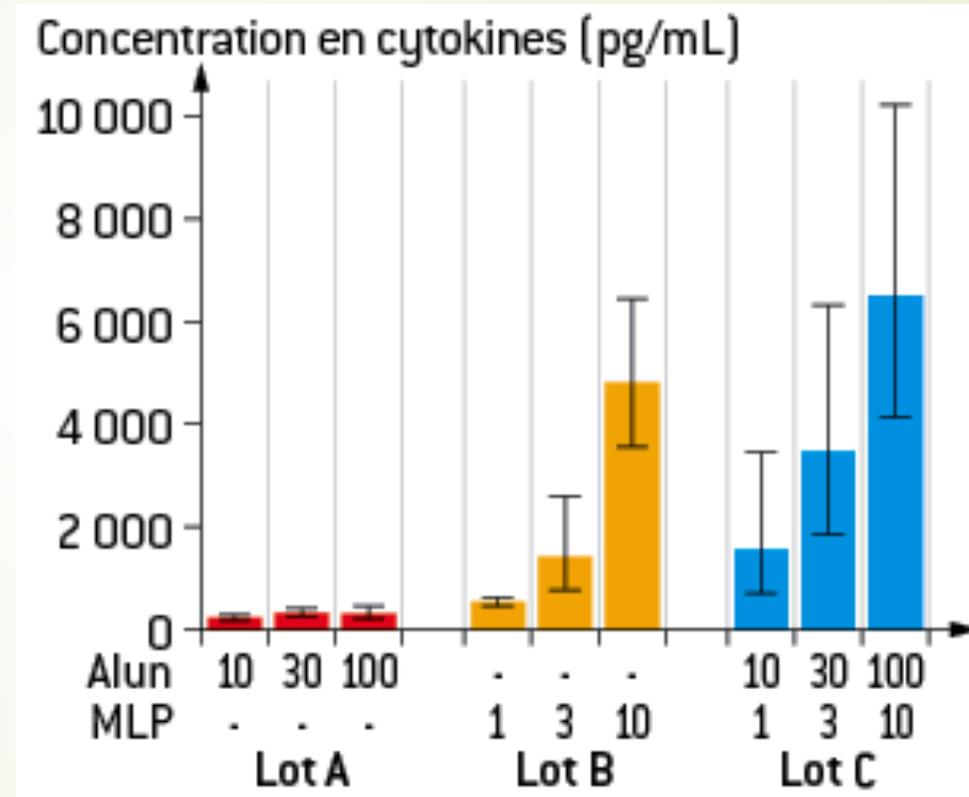
Concentrations d'anticorps anti-HPV



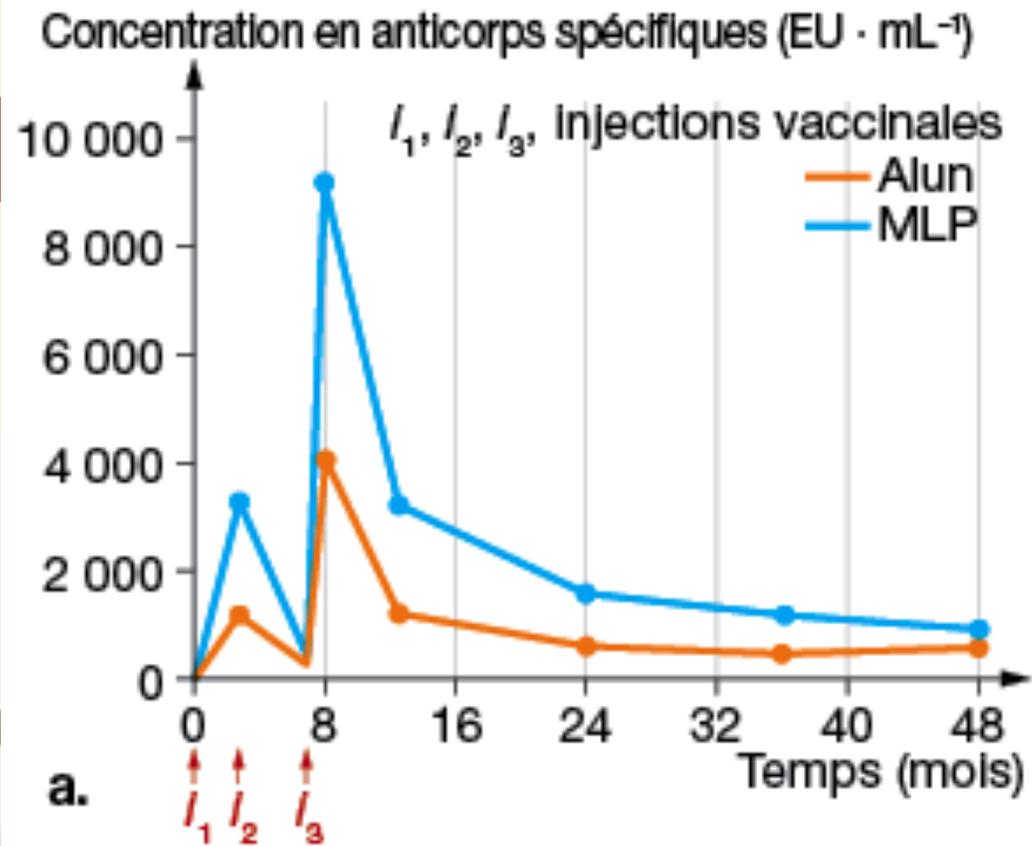
Fréquence des lymphocytes B spécifiques au HPV mémoires

Document 2 : Production de cytokines par les macrophages.

Les chercheurs ont utilisé une culture de macrophages pour déterminer leur aptitude à produire des cytokines, lorsqu'on ajoute à la culture soit de l'alun (lot A) soit du MLP (lot B), soit les deux adjuvants (lot C).

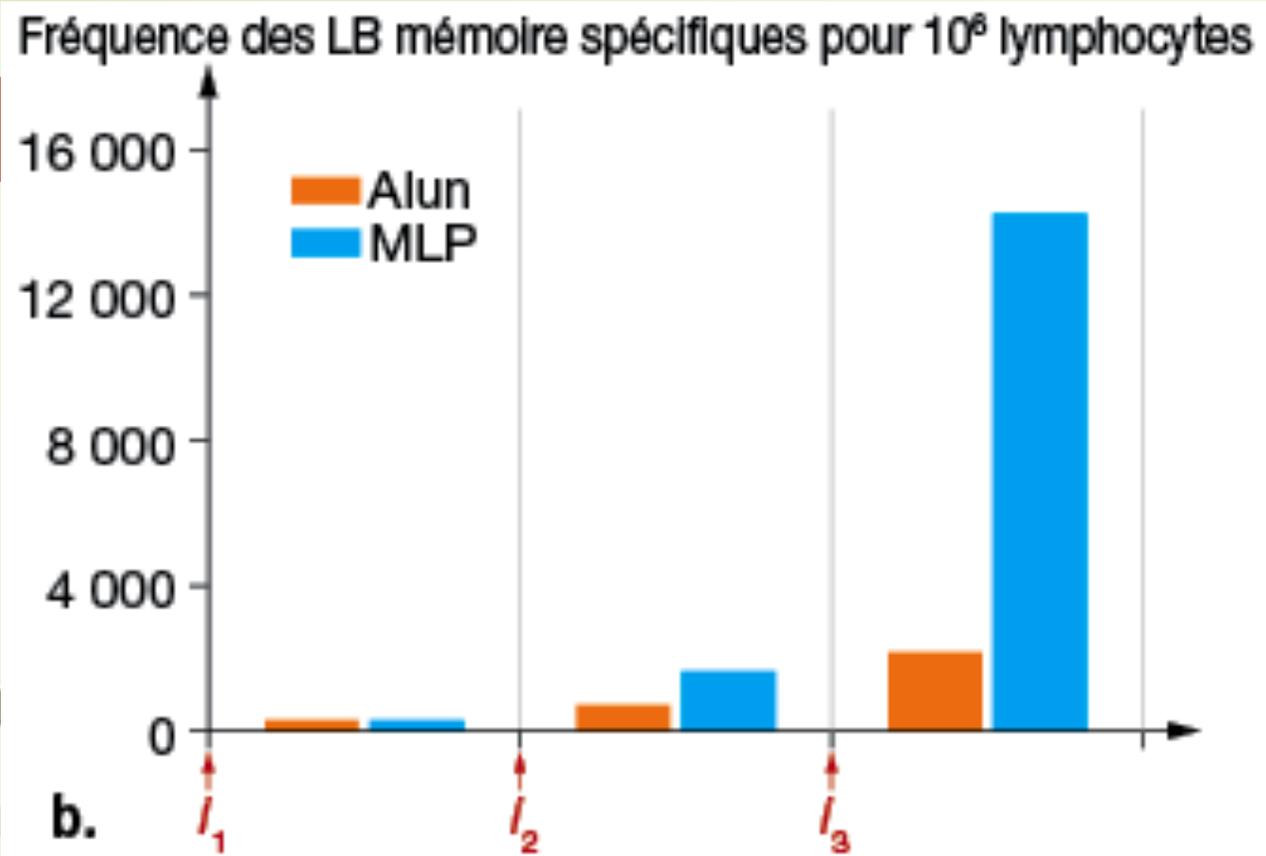


En abscisse, les réponses pour des concentrations d'adjuvants exprimées en $\mu\text{g/mL}$ ajoutées au milieu de trois cultures identiques de macrophages. En ordonnée, la concentration de cytokines du milieu en pg/mL au bout de 4 heures d'incubation.



Concentrations d'anticorps anti-HPV

- Sur ce document, on peut voir la production d'anticorps avec les deux adjuvants. On remarque que la quantité d'anticorps produits en réponse au vaccin contenant le MLP est supérieure à celui contenant de l'Alun. Ainsi, la réponse à la suite de la troisième injection à 6 mois est multipliée par 2 : environ 9000 EU.mL⁻¹ avec le MLP et environ 4000 EU.mL⁻¹ avec l'alun.
- En ce qui concerne la production d'anticorps, le MLP apparaît donc comme un adjuvant plus efficace que l'alun.

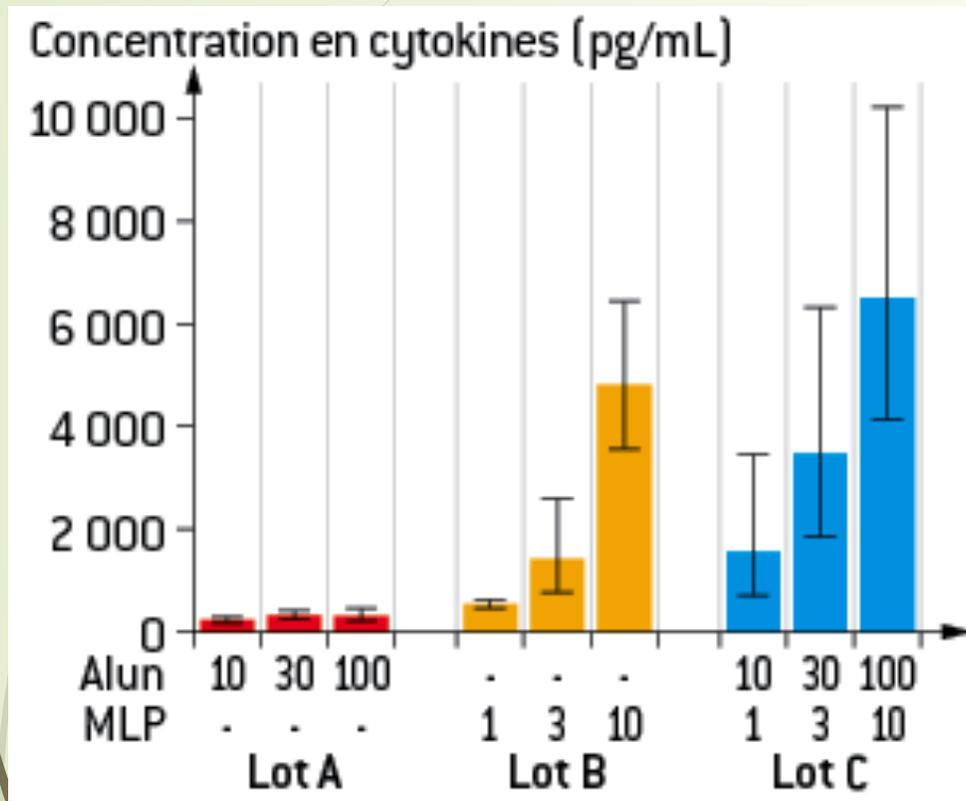


Fréquence des lymphocytes B spécifiques au HPV mémoires

- On observe que la fréquence des lymphocytes B mémoire spécifiques, apparus suite aux injections vaccinales, est plus importante à chaque injection.
- D'autre part, on remarque une différence notable entre les deux adjuvants en particulier après la troisième injection : la fréquence de LB mémoire spécifiques est 6 à 7 fois plus élevée pour le vaccin à adjuvant MLP que pour celui contenant l'Alun.
- Plus il y aura de lymphocytes B mémoire, plus la réponse sera importante et donc plus le vaccin sera efficace.
- Donc on peut dire que l'adjuvant **MLP** s'avère plus efficace que l'adjuvant Alun.

Document 2 : Production de cytokines par les macrophages.

Les chercheurs ont utilisé une culture de macrophages pour déterminer leur aptitude à produire des cytokines, lorsqu'on ajoute à la culture soit de l'alun (lot A) soit du MLP (lot B), soit les deux adjuvants (lot C).



- Lorsqu'on met en présence les macrophages avec les adjuvants, ils sécrètent des cytokines pro-inflammatoires : ils sont donc activés par ces adjuvants.
- La comparaison des lots A et B montre que le MLP déclenche une production de cytokines plus forte que l'alun pour des concentrations de 1 µg/mL et plus.
- La production de cytokines est plus importante dans le lot C que dans le lot B, ce qui indique que les effets des deux adjuvants s'additionnent.



Bilan

La production plus élevée d'anticorps ainsi que celle des lymphocytes B mémoire assurent une protection plus efficace dans le cas du MLP que dans le cas de l'alun.

En présence de MLP, les macrophages sécrètent plus de cytokines pro-inflammatoires qu'en présence d'alun. Or, ces cytokines sont indispensables au déclenchement d'une réaction inflammatoire efficace conduisant à la formation de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) stimulant les lymphocytes impliqués dans la réaction immunitaire adaptative. Celle-ci est donc plus importante avec le MLP qu'avec l'alun.