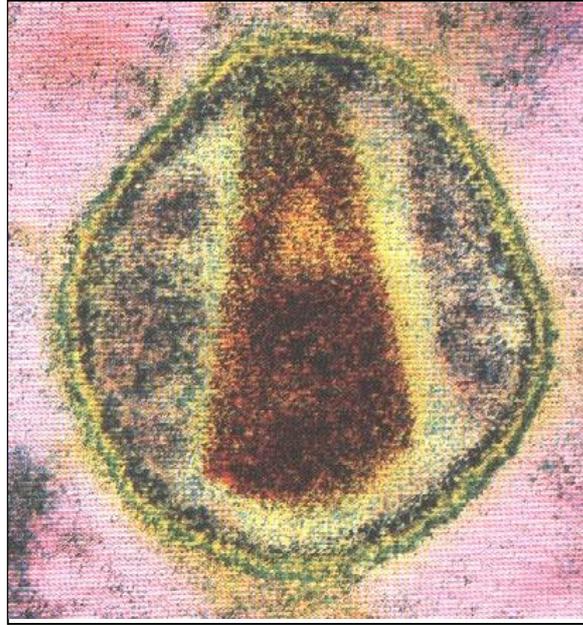


*Ac-Poitiers*

## Term S

*Enseignement obligatoire*

Le Virus de l'Immunodéficience  
Humaine ou VIH  
D'après SVT Term S, Editions Belin  
2003.



## *Immunologie: La défense de l'organisme*

### **DOSSIER 7 - Sommaire :**

#### **I/ Le virus du SIDA : un affaiblissement du système immunitaire**

*Le SIDA est une pandémie. Cette maladie est particulière dans le sens où elle est dû à un rétrovirus (virus à ARN) qui s'attaque aux cellules du système immunitaire notamment les lymphocytes T. Lors de la primo-infection seuls des signes d'une infection virale bénigne peuvent apparaître, s'ensuivent une phase asymptomatique caractérisée par une augmentation du nombre d'anticorps anti-VIH (séropositivité) et de lymphocytes cytotoxiques. Enfin, après plusieurs années, une phase symptomatique voit le jour avec développements de maladies opportunistes qui entraînent la mort suite à un affaiblissement du système immunitaire par destruction des lymphocytes T<sub>4</sub> notamment.*

#### **II/ Généralisation sur les mécanismes de l'immunité**

*Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire proviennent de cellules souches pluripotentes situées dans la moelle osseuse. Les récepteurs protéiques des lymphocytes possèdent un domaine variable responsable de la reconnaissance de l'antigène et un domaine constant, effecteur de la réponse immunitaire La multitude d'anticorps différents produit est le jeu de recombinaisons génétiques aléatoires, production qui a lieu avant tout contact avec un antigène quelconque. La défense de l'organisme repose d'abord sur l'immunité innée avec la phagocytose En cas d'échec l'immunité acquise prend le relais. Les lymphocytes B et les anticorps circulants neutralisent les antigènes circulants. Cette défense se caractérise par une succession d'événements : reconnaissance de l'antigène ou phase d'induction, sélection clonale, activation et synthèse de récepteur aux interleukines, expansion clonale ou phase d'amplification puis différenciation en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Les lymphocytes T<sub>8</sub> sont responsables de l'élimination des cellules infectées. Cette défense se caractérise par la même succession d'événements que pour les LB. Seule la phase effectrice diffère : les Lymphocyte T cytotoxique sont responsables de la lyse de la cellule infectée. Les lymphocytes T<sub>4</sub> sont indispensables à la coordination de la réponse immunitaire via les interleukines, hormones stimulantes de la réponse immunitaire acquise.*

#### **III/ Les aides à l'organisme : vaccins et sérums**

*Les réponses immunitaires secondaires, rapides, spécifiques et acquises, dues aux lymphocytes mémoire, sont à la base de la vaccination.*

S. Remérand 2003

## *Introduction*

Présents dans tous les milieux, les microbes (bactéries, virus, protozoaires, champignons unicellulaires...) recouvrent notre peau et nos muqueuses. Quand les conditions sont favorables (blessure, manque d'hygiène, fatigue...) ils se reproduisent très rapidement pour constituer des clones de millions d'individus qui vont envahir notre corps. Ils pourront détruire les cellules ou perturber leur fonctionnement. S'organise alors, afin de protéger l'intégrité du soi, la défense de l'organisme. Cette défense est assurée par les cellules spécialisées du système immunitaire qui circulent, inspectent et neutralisent l'étranger ou stimulent les cellules chargées de les détruire.

Autrefois, au Moyen-Age, l'immunité, mot d'origine latine signifiant privilège, exemption, désignait une exemption de charges fiscales. Lorsque la médecine s'en empare, c'est d'abord pour caractériser une exemption de maladie, un état de résistance vis à vis de certains agents infectieux. Très vite s'établit la distinction entre résistance naturelle, disponible d'emblée, dès le premier contact avec l'agent infectieux, et résistance acquise, n'existant qu'après une atteinte antérieure ou une vaccination.

Le terme humeur englobe tout liquide organique. Autrefois, le sang, la lymphe (ou phlegme), la bile (jaune) et l'atrabile (ou bile noire) étaient en équilibre et étaient sensés déterminer l'état de santé d'un individu. Un malade était saigné pour juger du déséquilibre entre ces humeurs : être de mauvaise humeur ou être d'humeur noire correspondait à un déséquilibre entre ces liquides : une nouvelle saignée s'imposait souvent !

### **I/ Le virus du SIDA : un affaiblissement du système immunitaire**

Le SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) a fait son apparition en 1981. Actuellement, plus de 40 millions de personnes sont touchées par la maladie (plus de la moitié en Afrique), 25 millions sont déjà morts du SIDA. Il s'agit d'**une épidémie mondiale ou pandémie** (Doc. 1).

La maladie a un caractère très particulier puisqu'elle est due à l'origine à un virus, le VIH (**V**irus de l'**I**mmunodéficience **H**umaine, en préface), mais qu'elle aboutit à un ensemble de maladies dites opportunistes caractérisant la phase SIDA. L'autre particularité réside dans le fait que le VIH détruit les cellules immunitaires chargées de la défense de l'organisme, ce qui en fait un virus terriblement efficace.

#### **I-1 Nature, organisation et cycle de reproduction du VIH**

☉ Le virus du SIDA ou VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) a été découvert en 1983 par le Professeur Luc Montagnier. Un deuxième virus VIH-2 est découvert en 1986.

☉ Le VIH est un rétrovirus constitué d'une enveloppe protéique externe qui renferme une nucléocapside, enveloppe protéique interne contenant l'information génétique (Doc. 2).

Le virus montre les particularités suivantes :

- Information génétique présente sous la forme de **2 molécules d'ARN**. Le VIH appartient ainsi à la catégorie des virus à ARN ou **rétrovirus**.

- Possession d'une **enzyme** appelée **transcriptase inverse** qui permet la **rétrotranscription** de l'ARN viral en ADN proviral (ADN viral qui sera intégré à l'ADN de la cellule hôte).

- Présence d'une **protéine GP120** (gp = glycoprotéine = protéine + glucides) permettant l'amarrage des virus sur leurs **cellules cibles**, des cellules effectrices du système immunitaire. Ces cellules du système immunitaire sont toutes issues de cellules souches multipotentes de la moelle osseuse. On distingue (Doc. 4):

- les **lymphocytes** T<sub>4</sub> (ou LT<sub>4</sub>) qui se différencient ensuite en LT<sub>4</sub> sécréteurs d'interleukines, LT<sub>8</sub> puis LT cytotoxiques,

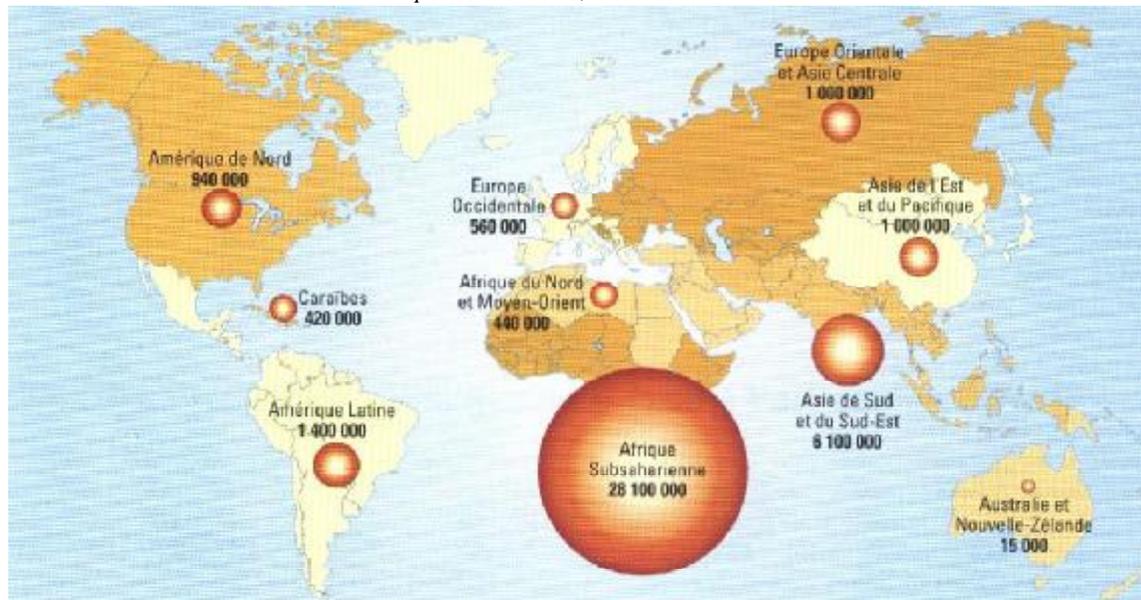
- les LB qui deviendront des plasmocytes

- les **phagocytes** (*granulocytes ou polynucléaires au noyau plurilobé, monocytes dans le sang puis macrophages dans les tissus*).

**Seules les cellules immunitaires, LT<sub>4</sub> et phagocytes, montrant à leur surface la protéine CD<sub>4</sub>, complémentaire de la protéine GP 120, sont reconnues par le VIH.** Les autres cellules du système immunitaire qui ne montrent pas de protéines membranaires CD<sub>4</sub>, comme les **lymphocytes B et lymphocytes T cytotoxiques, ne sont pas ciblées et sont par conséquent épargnées par le VIH.**

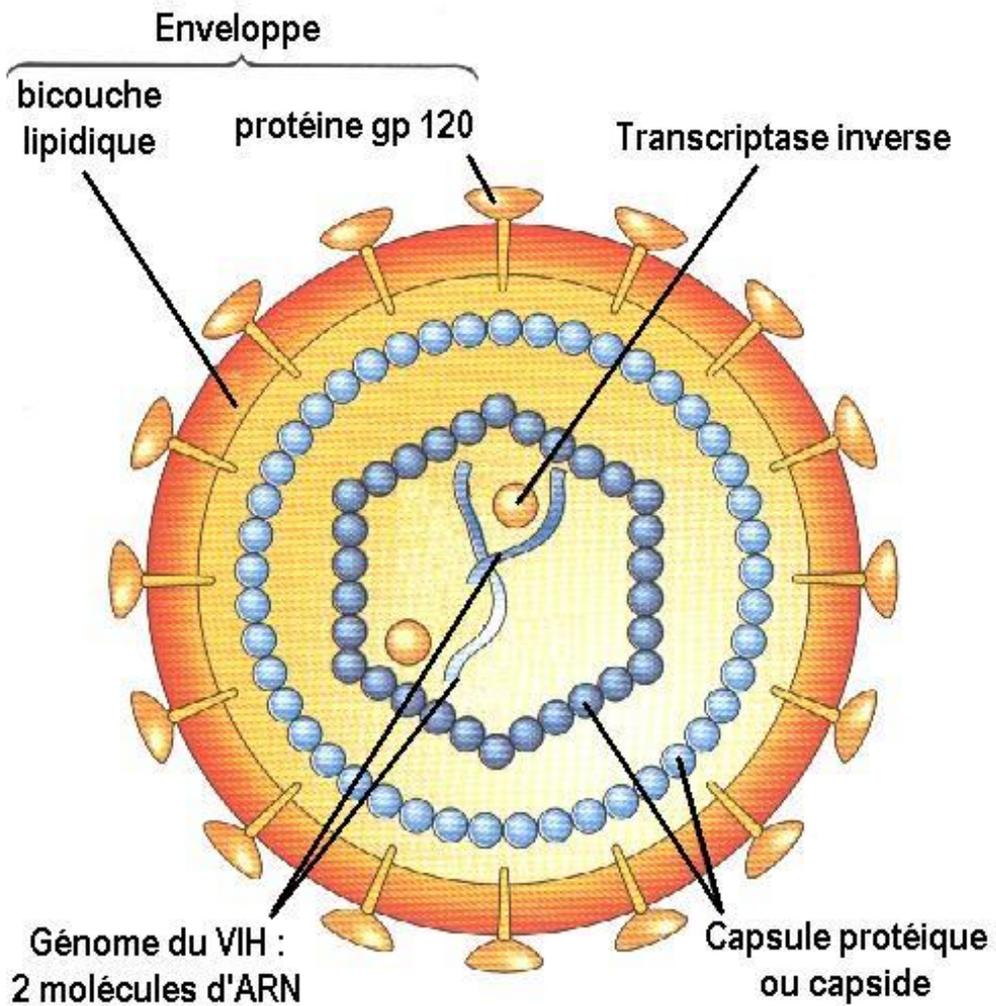
**Doc. 1 : Le SIDA : une véritable pandémie.**

*D'après SVT Term S, Editions Belin 2003.*

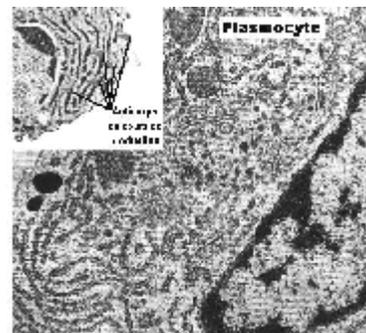
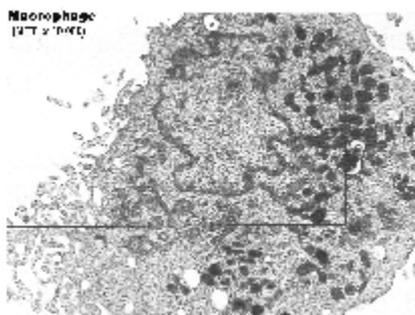
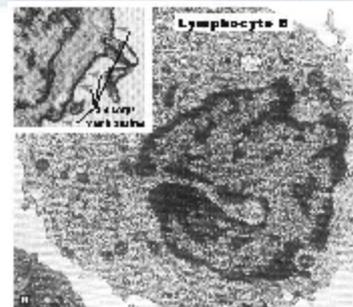
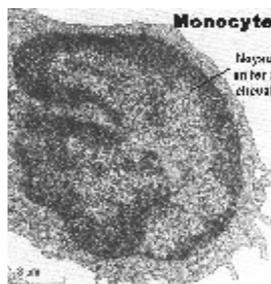
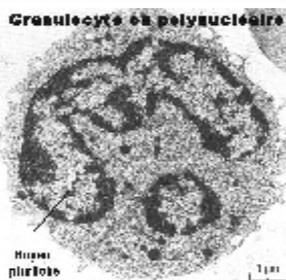
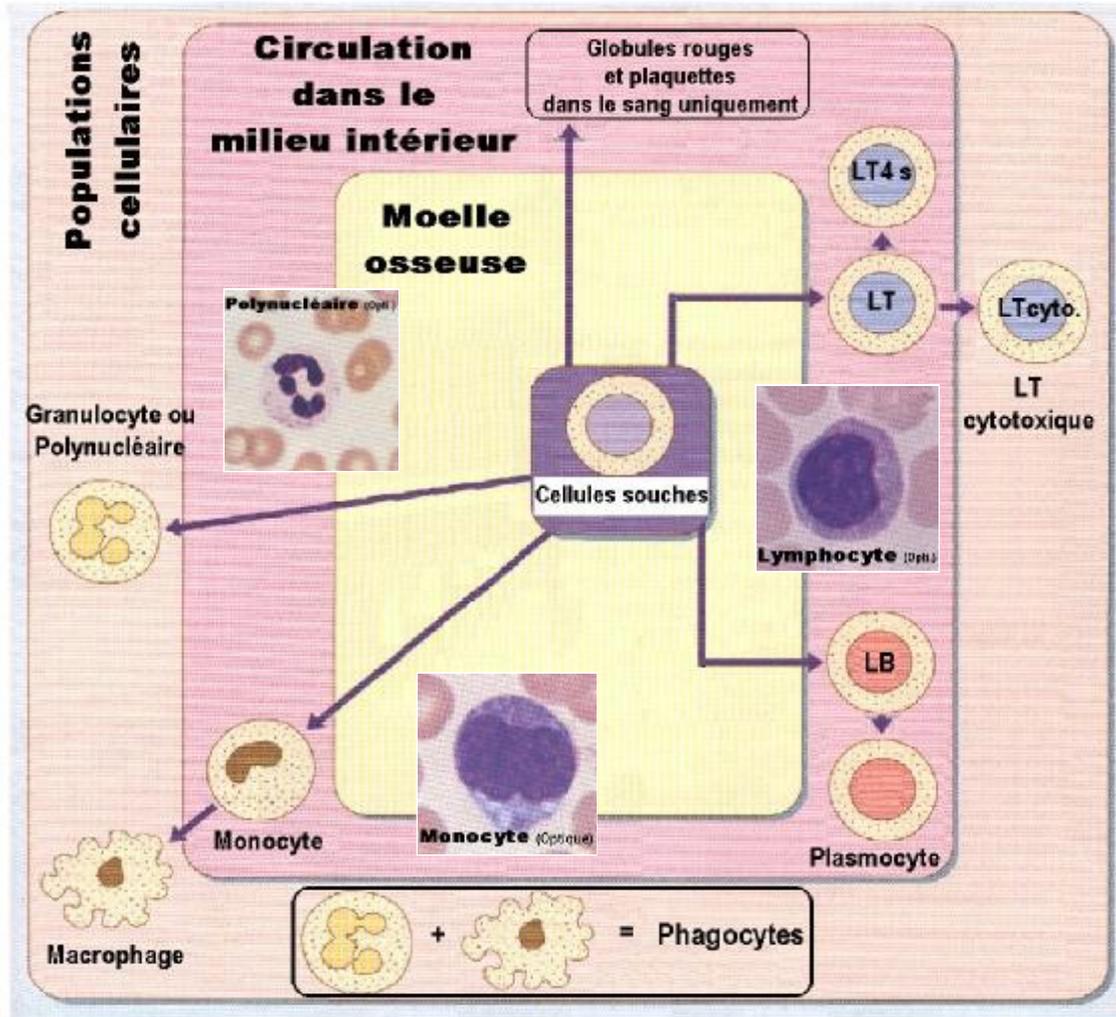


**Doc. 2 : Le VIH, un rétrovirus.**

*D'après SVT Term S, Editions Belin 2003, modifié Remérand 2003.*



Doc. 3 : Les cellules du système immunitaire proviennent de cellules souches pluripotentes localisées dans la moelle osseuse. On distingue deux grandes familles : les Phagocytes et les Lymphocytes.  
 D'après SVT Term S, Editions Nathan et Hachette 1994, modifié Remérand 2003.



☛ Grâce à la **liaison entre la protéine virale GP 120 et la protéine CD<sub>4</sub>** présente sur ses cellules cibles (en particulier les Lymphocytes T<sub>4</sub>), **le VIH repère puis s'arrime à ses cellules cibles** (Doc. 4). **Le VIH injecte** alors à l'intérieur de la cellule immunitaire **l'ARN viral et l'enzyme transcriptase inverse**. L'ARN viral est rétrotranscrit en ADN proviral qui s'intègre au génome de la cellule hôte. **La cellule infectée contient alors en plus de son propre programme génétique le programme génétique du VIH**. Cet ADN proviral intégré au génome de la cellule hôte **peut rester dormant un certain temps** avant d'être responsable de la production en série de particules virales. **Au bout d'un temps de latence variable, l'ADN proviral est exprimé sous la forme classique (transcription et traduction)**. Les protéines virales ainsi fabriquées s'assemblent autour de l'ARN viral dupliqué, ce qui permet de constituer de nouvelles particules virales qui bourgeonnent et sortent de la cellule infectée. Plusieurs centaines de particules virales peuvent ainsi être produites par une seule cellule avant que cette dernière ne soit détruite lors de l'expulsion des virus. **La cellule immunitaire sensée protéger l'organisme se transforme alors en une cellule productrice de VIH** : on estime que la production quotidienne par un sujet infecté par le VIH peut atteindre un milliard de particules virales par jour en phase de multiplication virale intense.

☛ Les particules virales qui s'échappent des cellules infectées vont à leur tour infecter d'autres cellules immunitaires et le cycle recommence. Les particules virales sont ainsi disséminées via le milieu extracellulaire (sang, lymphe et milieu interstitiel) dans :

- **les organes lymphoïdes primaires ou centraux, responsables de la production (moelle osseuse) et de la maturation des cellules immunitaires (moelle osseuse et thymus)**
- **les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques lieux de passage, d'accumulation et de prolifération des cellules immunitaires** (ganglions lymphatiques, rate, plaques de Peyer, appendice...). C'est dans les ganglions lymphatiques que se situe la rencontre entre les cellules effectrices du système immunitaire et les éléments étrangers entraînés par le sang ou la lymphe. Les LT<sub>4</sub> et phagocytes constituent donc, dans les ganglions, des réservoirs à VIH.

☛ On appelle **charge virale le nombre de molécules d'ARN viral** présentes par ml de plasma (une particule virale du VIH contient 2 molécules d'ARN).

**Remarques** : L'explication la plus répandue quant à l'origine du SIDA, veut que le VIH soit apparu chez des chasseurs et des bouchers de viande de singe contaminés par le VIH lors de blessures. C'est la théorie du transfert naturel. En passant d'une espèce à une autre puis d'un humain à un autre le SIV (virus d'immunodéficience simien) s'est transformé en VIH au gré des mutations. En effet, les virus ou autres parasites deviennent d'autant plus virulent que leur propagation est facilitée comme ici avec l'apparition de la seringue et des transfusions sanguines. Autre hypothèse : les premiers cas de SIDA sont apparus près des villes où un vaccin oral contre la poliomyélite (maladie dégénérative du système nerveux à l'origine d'handicaps moteurs) a été créé. Or pour élaborer ce vaccin, des tissus de singes ont été utilisés. Certains auteurs pensent que ces tissus étaient porteurs du SIV dont dérive le VIH. Ce vaccin oral antipolio serait à l'origine d'un autre fléau : le SIDA.

## **I-2 Les différents stades d'évolution du SIDA**

### **I-2-1 La primo-infection ou phase de contamination**

☛ Le SIDA est classé parmi les maladies sexuellement transmissibles (Doc. 5) parce que la contamination par le VIH peut se faire par **voie sexuelle** (43% d'hétérosexuels, 29% d'homosexuels ou bisexuels). Mais la contamination peut également se faire par **voie sanguine** (14% des cas, via du sang contaminé lors des transfusions sanguines ou suite à l'usage de seringues non stérilisées principalement chez les toxicomanes). Il existe aussi une contamination possible mais beaucoup plus rare lors de la **relation mère - enfant** (grossesse, accouchement, allaitement via le sang ou le lait).

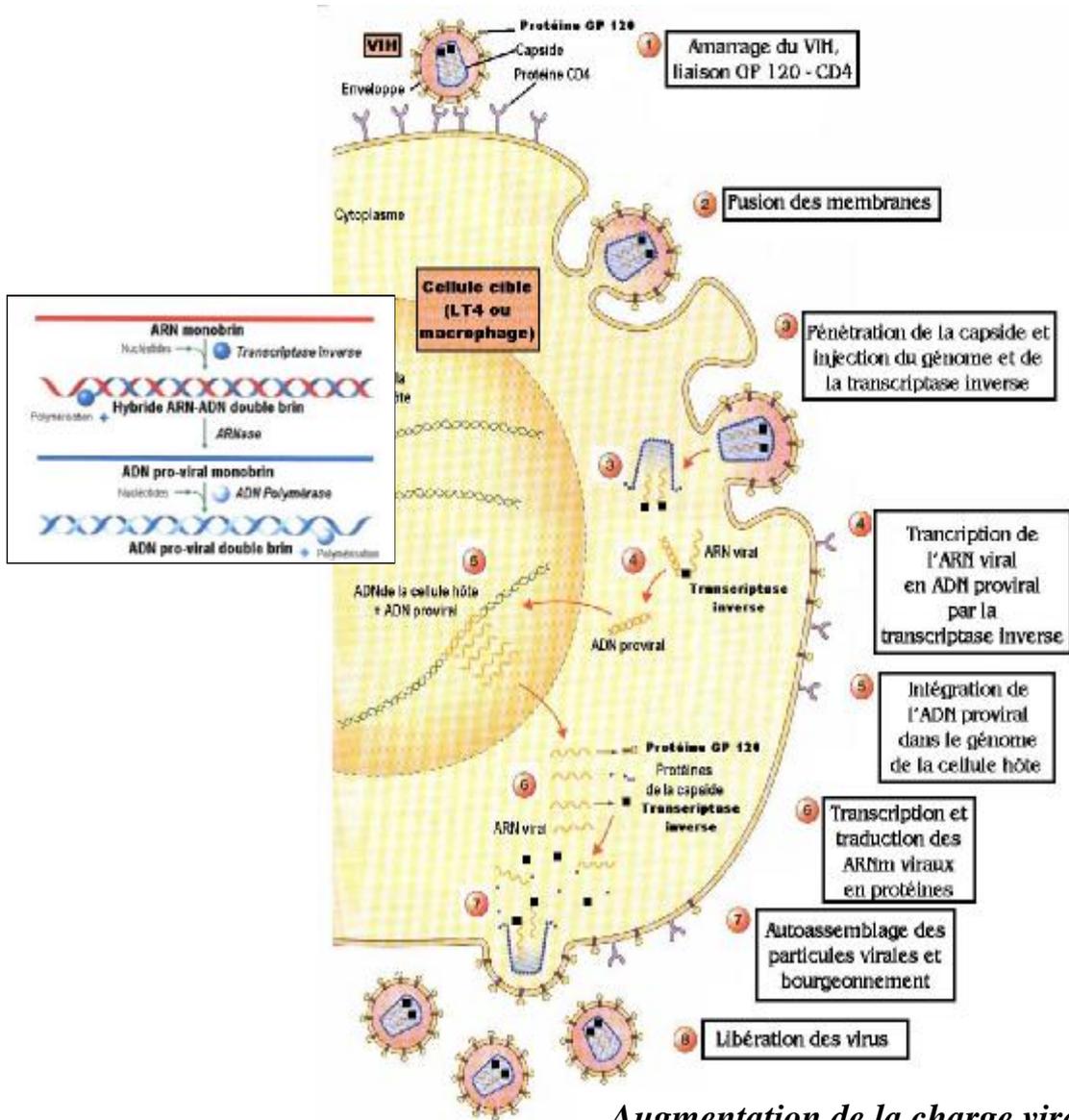
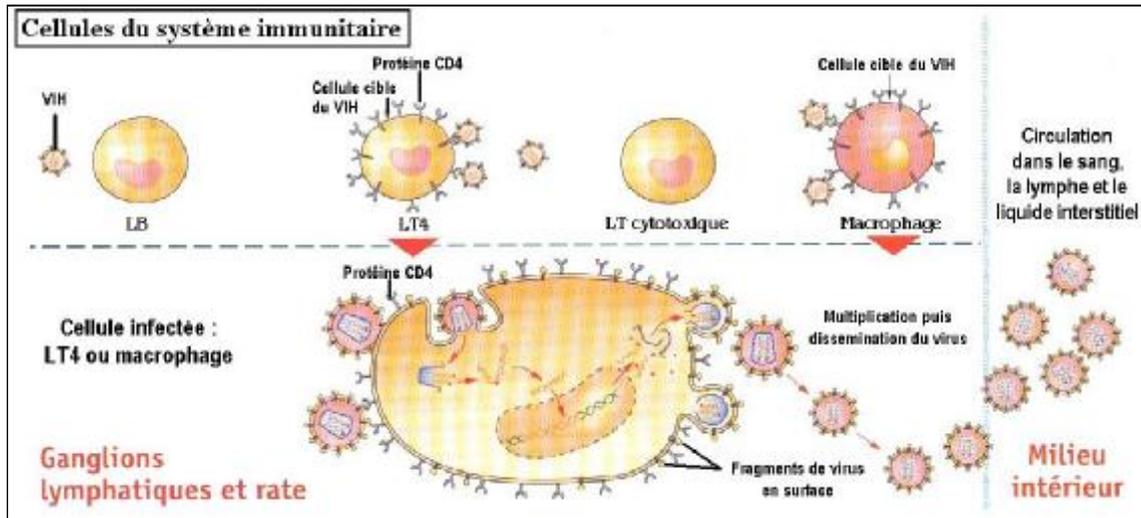
☛ La prévention du risque sexuel s'obtient par **l'utilisation systématique de préservatifs** au cours des rapports sexuels et celle du risque sanguin par **l'utilisation de seringues à usage unique**. Des précautions sont également prises lors de l'accouchement dans les pays industrialisés. Mais les risques demeurent très élevés dans les pays en voie de développement.

☛ **La phase de primo-infection se caractérise par** (Doc. 6) :

- **Une augmentation de la charge virale et les symptômes éventuels d'attaque virale**. En effet, la réplication intense du VIH dans l'organisme se traduit par une augmentation importante de la charge virale. Cette augmentation du nombre de virus peut générer des symptômes d'attaque virale classique (fièvre et courbatures) ou bien passer totalement inaperçu.

**Doc. 4 : Le cycle de reproduction du VIH dans ses cellules cibles.**

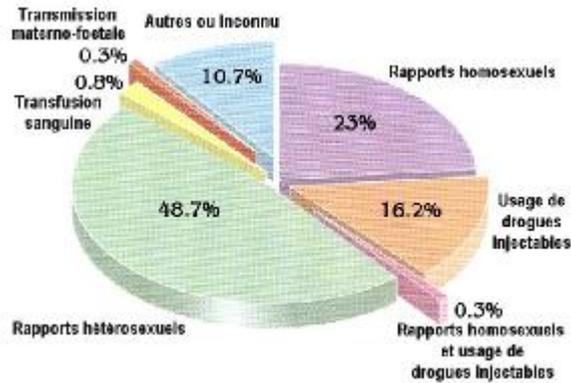
D'après SVT Term S, Editions Hatier et Belin 2003, modifié Remérand 2003.



*Augmentation de la charge virale*

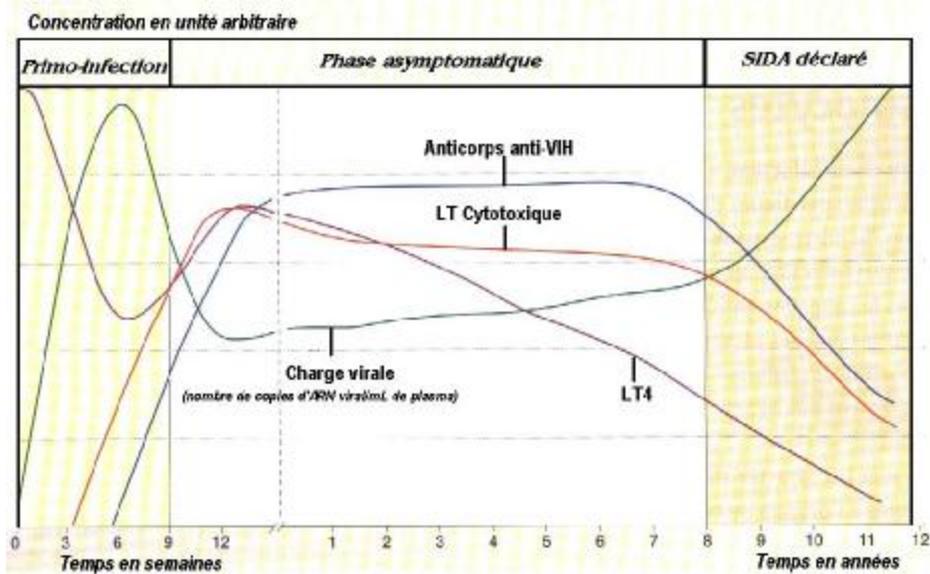
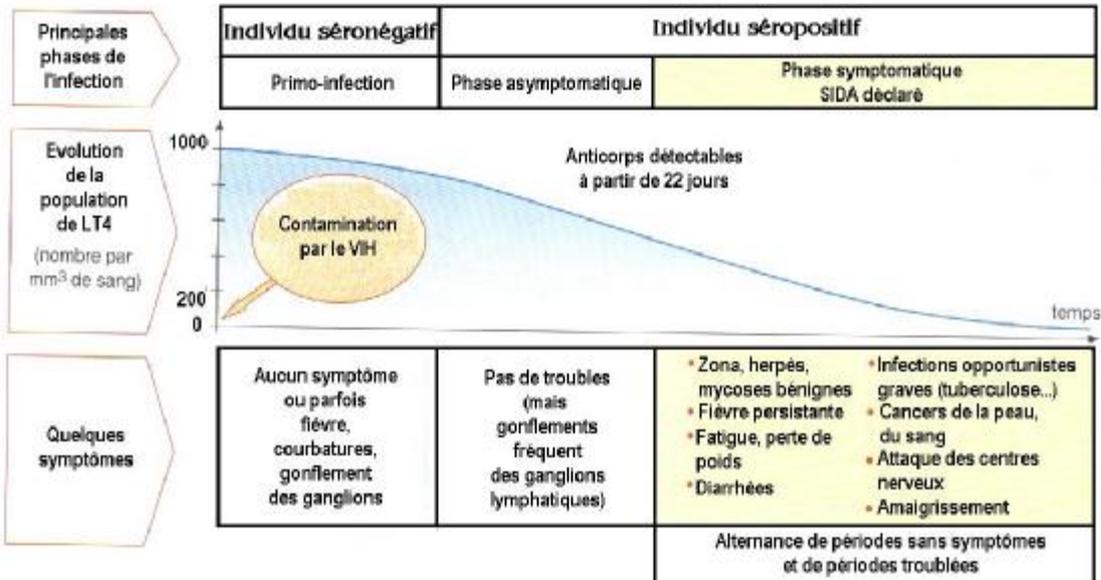
**Doc. 5 : Le SIDA et ses modes de contamination.**

D'après SVT Term S, Editions Belin 2003, modifié Remérand 2003.



**Doc. 6 : Le SIDA présente 3 phases : une phase de contamination ou primo-infection, une phase asymptomatique et une phase de SIDA déclaré.**

D'après SVT Term S, Editions Bordas et Belin 2003, modifié Remérand 2003.



- **La formation de réservoirs de VIH.** Le VIH se fixe sur les cellules immunitaires et les contamine. Il se forme de véritables réservoirs de VIH, en particulier dans les monocytes et les macrophages présents dans les ganglions lymphatiques.

- **Une chute momentanée des  $LT_4$  qui retrouve rapidement un taux proche de la normale** grâce à la mobilisation rapide des cellules du S.I. **non ciblées par le VIH : LB (anticorps) et  $LT_{cytotoxique}$ .**

- **Une augmentation du taux d'anticorps Anti-VIH.**

#### I-2-2 La phase asymptomatique

☉ **Le sang comprend 2 parties** (Doc. 7) : **les éléments figurés** (globules blancs, globules rouges, plaquettes) et un liquide le **plasma** contenant des sels minéraux, des protéines de coagulation, des anticorps et surtout de l'eau. Le **sérum** quant à lui correspond au plasma débarrassé des protéines responsables de la coagulation.

**Un anticorps** est une substance produite par le système immunitaire en réponse à l'introduction dans l'organisme d'un **antigène** c'est-à-dire toute molécule non codée par le programme génétique de l'individu capable de déclencher la production d'anticorps.

☉ **Deux semaines à quelques mois après la contamination, la présence dans le sang de différents anticorps anti-VIH** est détectée (Doc. 6): le sujet est dit alors **séropositif pour le VIH**. L'apparition de la séropositivité correspond donc à l'apparition d'anticorps anti-VIH. On appelle **séroconversion le passage de la séronégativité** (absence d'anticorps anti-VIH) **à la séropositivité** (présence d'anticorps anti-VIH).

☉ En même temps que les anticorps anti-VIH apparaissent des **lymphocytes T cytotoxiques** (lymphocytes cytolytiques) **dirigées spécifiquement contre les cellules infectées par le VIH** (Doc. 6). **Pendant la phase asymptomatique, l'infection est donc contrôlée par les anticorps issus des plasmocytes qui neutralisent les VIH et lymphocytes T cytotoxiques qui détruisent en partie les cellules infectées.** Le virus est à l'abri des anticorps circulants lorsqu'il est dans une cellule !

☉ **La recherche d'une séropositivité**, c'est-à-dire d'anticorps anti-VIH, se fait généralement par un **test ELISA** (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) **confirmé** éventuellement par le **Western Blot**.

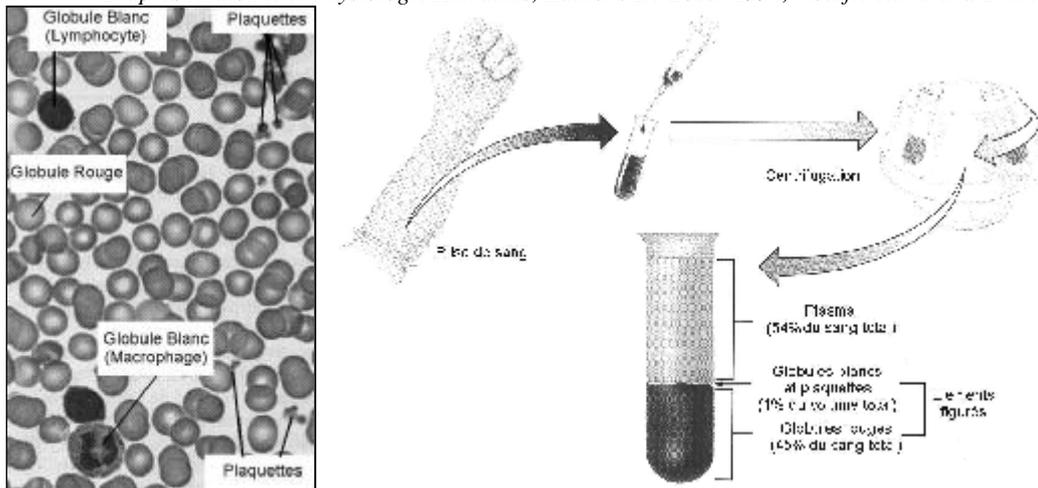
**Le test ELISA** (Doc. 8) consiste, dans un premier temps, à déverser le sérum du patient à tester sur une plaque alvéolée au fond de laquelle un antigène (Ag) du VIH est fixé. Dans un deuxième temps, les plaques sont lavées afin d'éliminer les anticorps, et autres molécules, non fixés. En effet, si le malade possède un anticorps anti-VIH, ce dernier se fixera sur l'Ag, dans le cas contraire aucun **complexe anticorps-antigène ou complexe immunitaire** ne sera formé et les anticorps non spécifique du VIH seront rincés avec les autres molécules du sérum. Enfin, on ajoute alors dans l'alvéole un ensemble anticorps anti-anticorps VIH (ou autre substance qui reconnaît l'anticorps anti-VIH) auquel une enzyme est associée. L'addition du substrat de l'enzyme donne un produit coloré. En présence d'anticorps anti-VIH, l'alvéole se colore d'autant plus intensément que le taux d'anticorps anti-VIH est important : le sujet est dit séropositif. Le test ELISA est un donc un test immuno-enzymatique.

**Le test ELISA permet la recherche globale d'anticorps anti-VIH** (tests ELISA différents pour VIH-1 et pour VIH-2). Il existe cependant un délai d'apparition des anticorps anti-VIH appelé la fenêtre sérologique (Doc. 9) correspondant à la période pendant laquelle, suite à un primo-infection par le VIH, les anticorps anti-VIH trop peu nombreux ne sont pas encore détectables. **Durant cette période, de 22 jours environ, le sujet est contagieux alors qu'il est toujours séronégatif.** On trouve par ailleurs des cas de faux positifs dus à la fixation au fond de l'alvéole d'anticorps non spécifiques du VIH, et qui donnent cependant une réaction positive. Il existe également des faux négatifs. Le test ELISA doit donc être confirmé par un autre test.

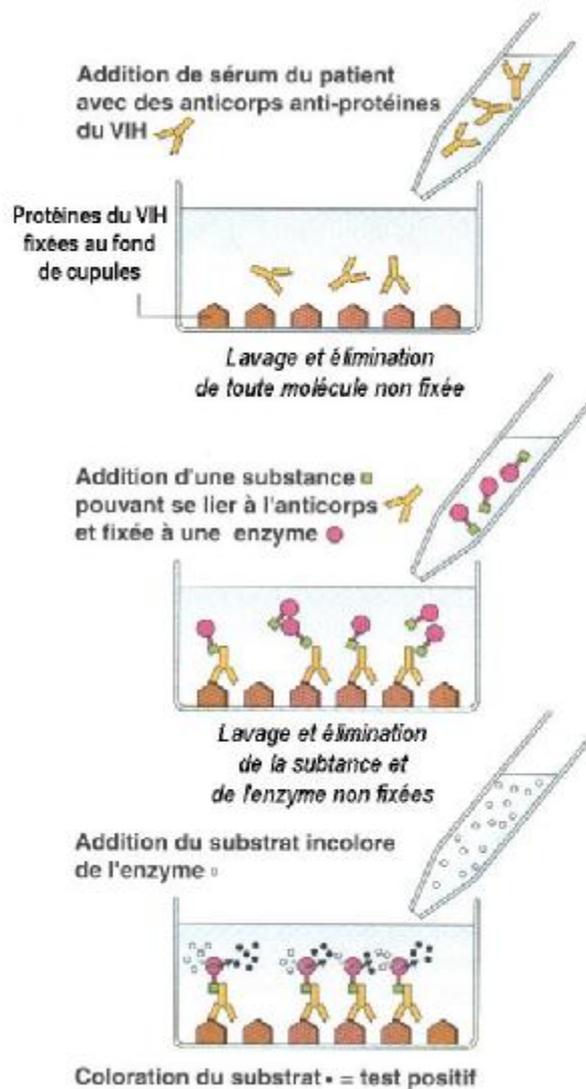
**Le Western Blot** (Doc. 10) est un test très fiable, mais coûteux, utilisé en cas de doute pour la confirmation d'un test ELISA. Il diffère du test ELISA par **la recherche ciblée de diverses protéines caractéristiques du VIH-1 et du VIH-2.** Pour ce test on dispose de bandelettes sur lesquelles différentes protéines caractéristiques des virus VIH-1 et VIH-2 ont été séparées en fonction de leur masse moléculaire. On met en présence le sérum à tester avec la bandelette. Si le sérum contient des anticorps anti-protéines virales, des complexes immuns se formeront. Une réaction immuno-enzymatique (comme dans le test ELISA) révélera la présence ou non de ces complexes. Dans ce test il faut donc examiner bande par bande si la réponse est positive ou négative, puis faire un bilan. Il peut

**Doc. 7 : Le sang comprend des éléments figurés cellulaires et le plasma. Le sérum est du plasma débarrassé de ses protéines de coagulation.**

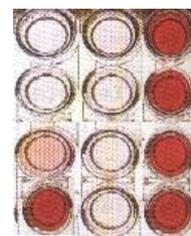
*D'après Anatomie et Physiologie Humaines, Editions De Boeck 1994, modifié Remérand 2003.*



**Doc. 8 : La recherche de la séropositivité se fait d'abord par un test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).**

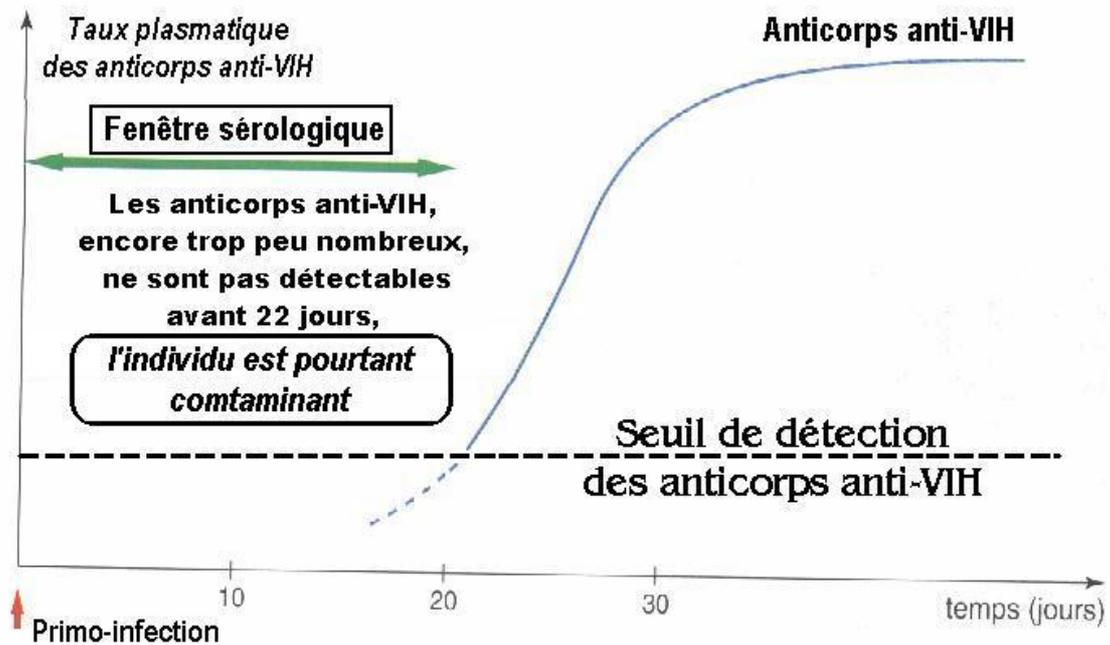


*D'après SVT Term S, Editions Nathan 2003, modifié Remérand 2003.*



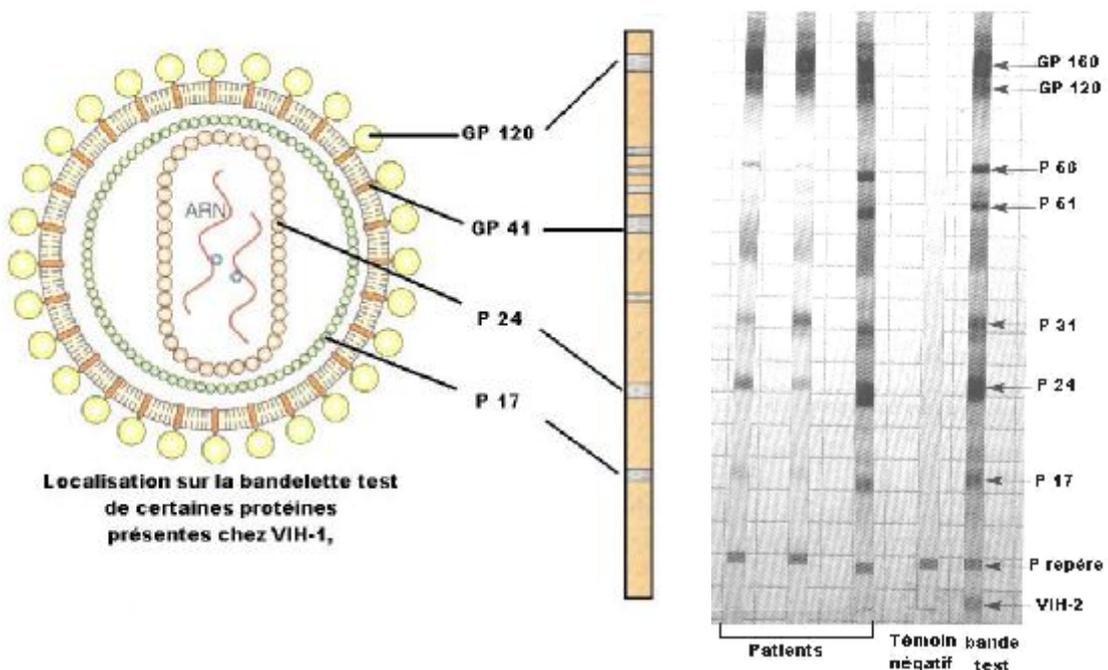
**Doc. 9 : La fenêtre sérologique est le délai nécessaire au système immunitaire pour fabriquer une quantité suffisante d'anticorps anti-VIH qui sera détectable par le test ELISA.**

*D'après SVT Term S, Editions Bordas 2003, modifié Remérand 2003.*



**Doc. 10 : Le test Western Blot permet de préciser un test ELISA douteux.**

*D'après SVT Term S, Editions Bordas 2003, modifié Remérand 2003.*



arriver que le test soit douteux en cas de réaction de certaines bandes seulement : un nouveau Western Blot devra être pratiqué entre 2 et 6 mois.

☉ **Pendant cette phase asymptomatique qui peut durer plusieurs années, les défenses immunitaires restent actives (Doc. 11), avec production d'anticorps anti-VIH et destruction par les LT cytotoxiques des cellules immunitaires infectées (T<sub>4</sub> et phagocytes) ou foyers infectieux, mais les virus continuent à se multiplier et le nombre de lymphocytes T<sub>4</sub> commence à diminuer tandis que la charge virale augmente.**

### I-2-3 La phase symptomatique

☉ En l'absence de traitement, le nombre de lymphocytes T<sub>4</sub> devient très bas, puisqu'ils sont la cible privilégiée du VIH. **De manière concomitante on observe une chute des anticorps anti-VIH, des LT cytotoxique, preuve que les LT<sub>4</sub> sont les pivots de la réponse immunitaire. Le système immunitaire devient de moins en moins performant**, devenant incapable de réduire le nombre de VIH : **la charge virale augmente**. En dessous de **200 LT<sub>4</sub> par mm<sup>3</sup> de sang**, de nombreuses maladies dites **opportunistes** s'installent en raison de la déficience du système immunitaire : candidoses bronchiques ou pulmonaires, sarcome de Kaposi, tuberculose pulmonaire... (Doc. 12)

Un ensemble de symptômes s'appelle en médecine un Syndrome et la Déficience du système Immunitaire est Acquise suite à l'infection par le VIH d'où le terme de SIDA.

☉ **Ainsi, en l'absence de traitement, le nombre de lymphocytes T<sub>4</sub> diminue et les maladies opportunistes apparaissent entraînant le malade vers la mort. On ne meurt donc pas du SIDA mais de maladies qui profitent de l'affaiblissement de l'organisme (immunodéficience) pour se développer.**

### I-2-4 Les traitements contre le SIDA

☉ Les premiers traitements efficaces contre le SIDA étaient basés sur des mécanismes empêchant la réplication du virus : l'AZT (azidothymidine), par exemple, est une base analogue de la thymine, qui prend la place de la thymine lors de la réplication de l'ADN proviral et perturbe ainsi la réplication du virus. On tend actuellement à utiliser plusieurs médicaments à la fois (trithérapie, multithérapie). La connaissance du mécanisme d'attaque du VIH permet d'utiliser comme médicaments divers inhibiteurs qui empêchent l'action du VIH : inhibiteurs de la transcriptase inverse, inhibiteurs de la fixation du VIH, inhibiteurs de l'intégration de l'ADN proviral,...

☉ Le coût des traitements pose de graves problèmes aux pays en voie de développement particulièrement touchés par le SIDA.

## II/ Généralisation sur les mécanismes de l'immunité

### II-1 L'immunité innée et l'immunité acquise

☉ **L'immunité innée** représente l'ensemble des processus qui mettent en jeu des systèmes immédiatement **mobilisables lors de la première rencontre avec l'antigène** comme **la phagocytose**.

La phagocytose par **les polynucléaires ou granulocytes** (présents dans le sang et qui quittent le système circulatoire au niveau des lésions) et **les macrophages** déjà présents dans les tissus et organes (peau, poumons, foie, ganglions lymphatiques, rate, rein...) se déroule en 4 étapes: **adhésion - ingestion - destruction- rejet des déchets** (Doc. 13). Ainsi, les microbes sont ingérés puis digérés par les enzymes cytoplasmiques. La phagocytose qui évolue différemment selon les cas n'aboutit pas toujours à la destruction du corps étranger : **la formation de pus** (débris cellulaires, cadavres de cellules phagocytaires et de microbes tués mais également de microbes qui continuent à proliférer) est le signe de l'impuissance du système immunitaire inné.

☉ **Cette défense innée non spécifique neutralise la plupart des infections** mais parfois un microorganisme franchi le premier rideau défensif constitué par les macrophages. Le microbe se développe et se répand dans la lymphe interstitielle. La lymphe interstitielle, issue de la fuite du plasma au niveau des capillaires, circule entre les cellules des tissus avant d'être drainée par un vaisseau lymphatique. Avant le retour dans la circulation systémique (sanguine), la lymphe traverse un organe lymphoïde, rate ou ganglion lymphoïde (Doc. 14). La présence d'un antigène dans la lymphe provoque la « fermeture » du ganglion (il gonfle et