



Lycée E. Delacroix Tale S

Stage de révision 2020

**Séance 4: Thème 3 - Corps
humain et santé**

**Thème 3-A Le maintien de
l'intégrité de l'organisme :
quelques aspects de la
réaction immunitaire**

Thème 3-A-1 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée,

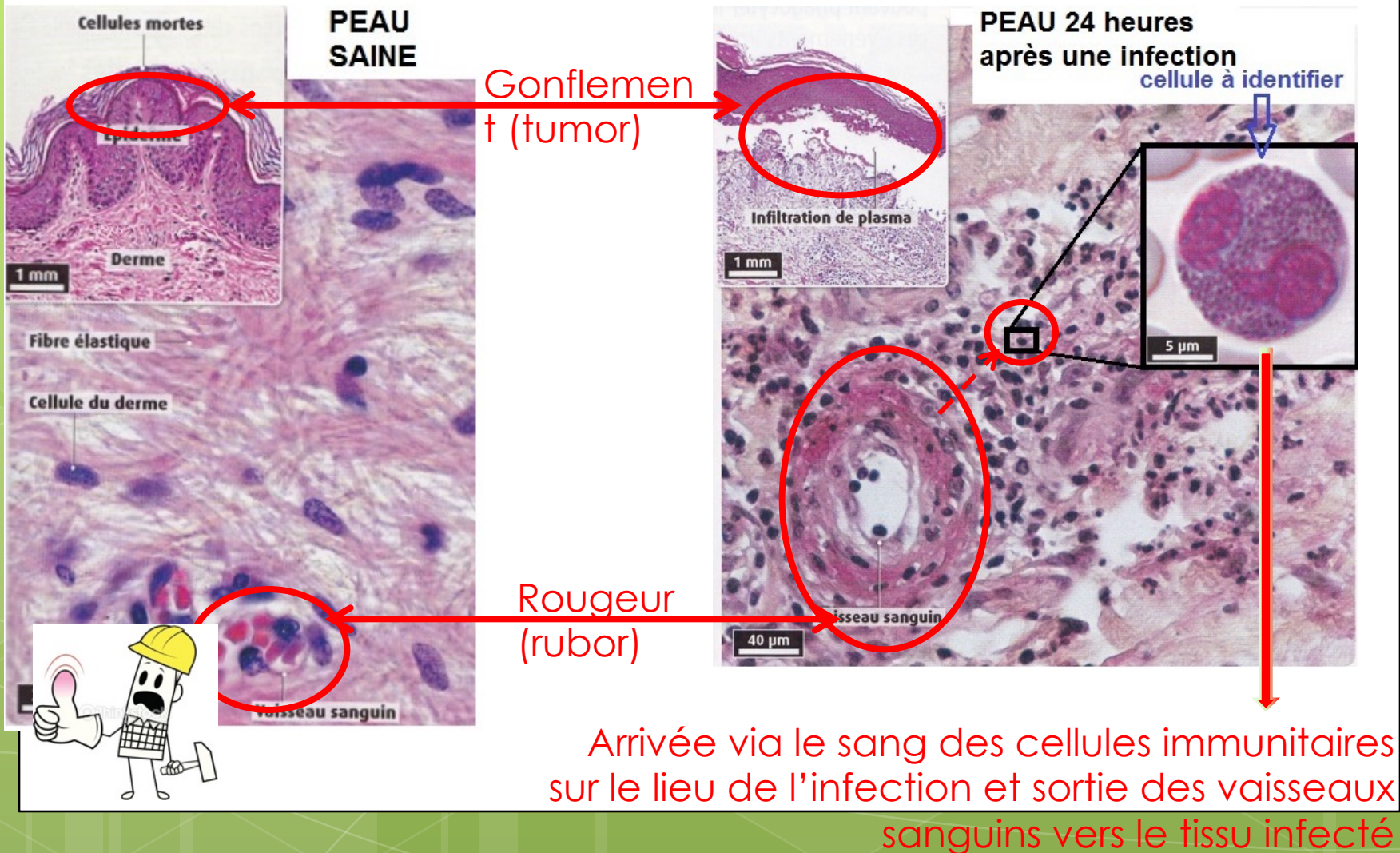
- RESTITUER DES CONNAISSANCES / MOTS CLÉS : système immunitaire, réaction immunitaire, organes immunitaires, cellules immunitaires, molécules immunitaires, antigène, agent pathogène, microbe, inflammation, vasodilatation, cellule dendritique, mastocyte, macrophage, granulocyte, histamine, cytokine, prostaglandine, phagocytose, phagocyte, diapédèse, immunité innée, immunité adaptative, PRR, TLR, CMH, cellule présentatrice de l'antigène, aspirine, anti-inflammatoire stéroïdien
- EXPLIQUER :
 - la différence entre immunité innée et immunité adaptative
 - les caractéristiques de la réaction inflammatoire
 - l'histoire évolutive de l'immunité innée et adaptative
 - les étapes de la phagocytose
 - le recrutement des cellules immunitaires sur le lieu de l'infection
 - le mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens
 - la présentation de l'antigène par les CPA telles que les cellules dendritiques

La réaction inflammatoire aigüe

- Cornelius Celsus (médecin romain 1er siècle):
«*Rubor et tumor cum calore et dolor* »



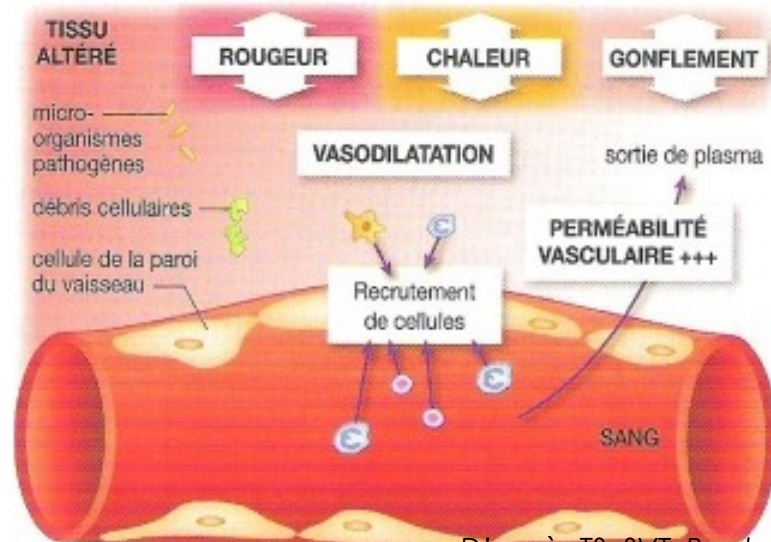
Coupe histologique de peau avant et lors d'une réaction inflammatoire aiguë





B Des symptômes aux origines multiples

Qu'il s'agisse d'un traumatisme, d'une attaque par une bactérie, un virus ou un champignon, le résultat est une altération des tissus ou des vaisseaux sanguins. Des mécanismes nerveux et la sécrétion locale de nombreuses substances chimiques entraînent une dilatation des vaisseaux (**vasodilatation**) et une augmentation de la perméabilité vasculaire responsable d'une sortie de plasma (formation d'un **œdème**). Ce mécanisme permet, au niveau de la zone affectée, un afflux de molécules de l'immunité et un recrutement des cellules immunitaires.



D'après TS, SVT, Bordas, ed.2012, p.293

Doc. 2 La réaction inflammatoire débute par un recrutement de cellules.

Les 4 signes cliniques de la réaction inflammatoire:

Rougeur : due à la dilatation locale des vaisseaux sanguins, permettant d'augmenter localement le débit sanguin

Chaleur: due aux réactions immunitaires ayant lieu localement

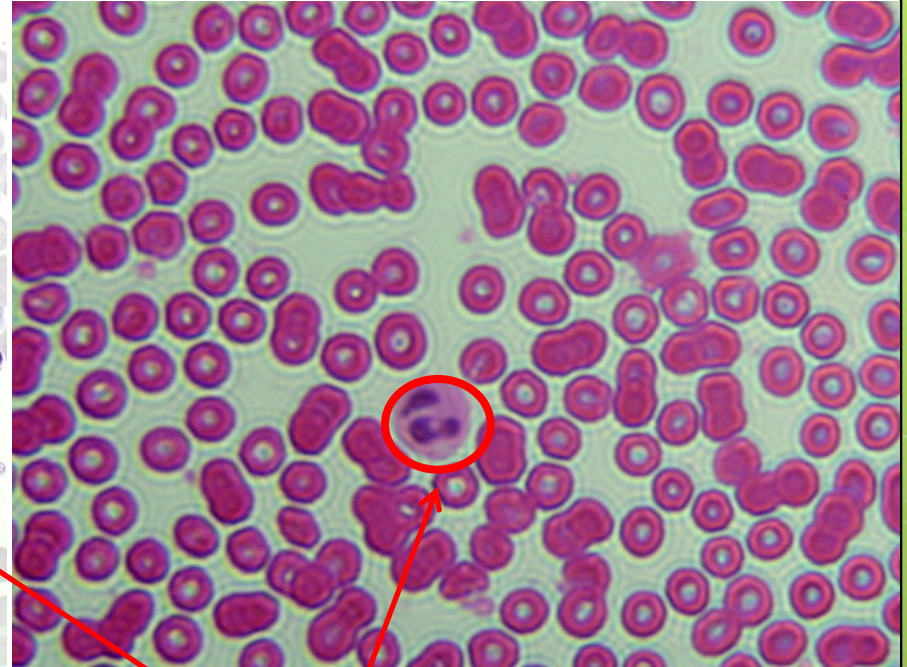
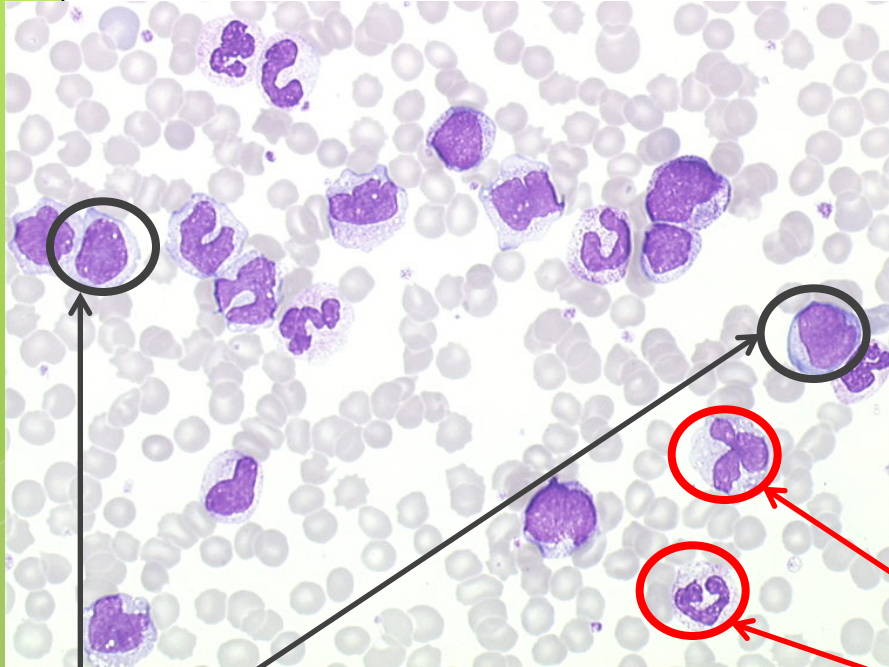
Gonflement: dû à la sortie de plasma et donc à l'arrivée des cellules immunitaires

Douleur: due au gonflement et à la sécrétion de prostaglandines, molécules sécrétées lors de l'inflammation qui stimulent les nocicepteurs (=récepteurs à la douleur).



frottis sanguin pendant l'infection

Observation au MO d'un frottis sanguin (coloration hémalun éosine) X 400



<http://hematocell.univ-angers.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=24>

S. Dalaine

Monocytes

Granulocytes ou polynucléaires

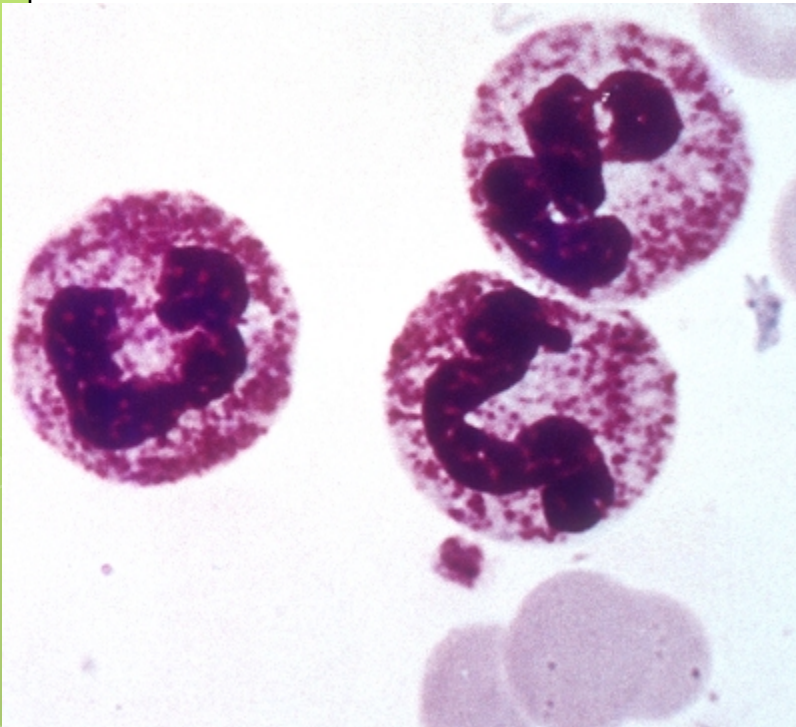
Tableau comparatif de frottis sanguins humains pendant et avant une infection (observation au MO coloration HE x400)

<u>Types cellulaires</u>	<u>Globules rouges</u>	<u>Leucocytes</u>		
		Totaux	<u>Granulocyte</u> §	<u>Monocytes</u>
Avant l'infection	Cellules majoritaires (200/champ)	Peu nombreux (1/champ)	Peu nombreux	Peu nombreux (0/champ)
Pendant l'infection	Cellules majoritaires (200/champ)	Plus nombreux (20/champ)	Leucocytes nombreux (10/champ)	(10/champ)



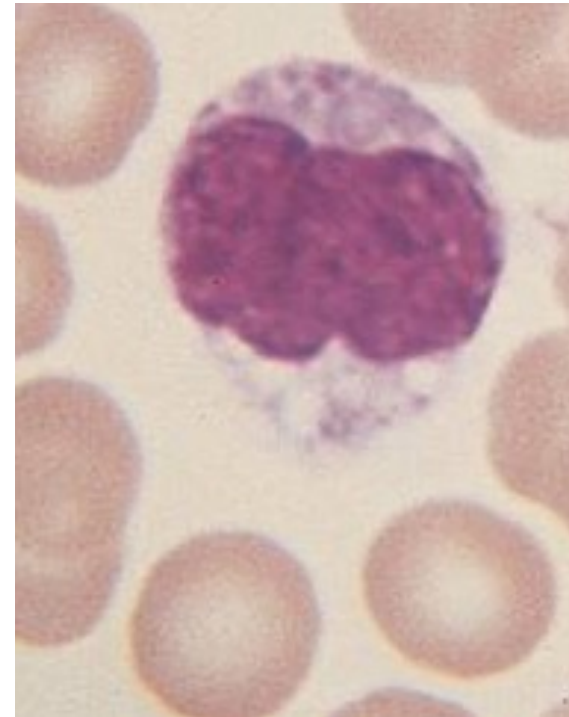


Les cellules de l'immunité innée (présentes dans le sang)



Trois polynucléaires
(=granulocytes) au MO après
coloration

http://lycees.ac-rouen.fr/cailly/Accueil/enseignement/SVT/Frottis_sang_el/Phagocytose_txt/

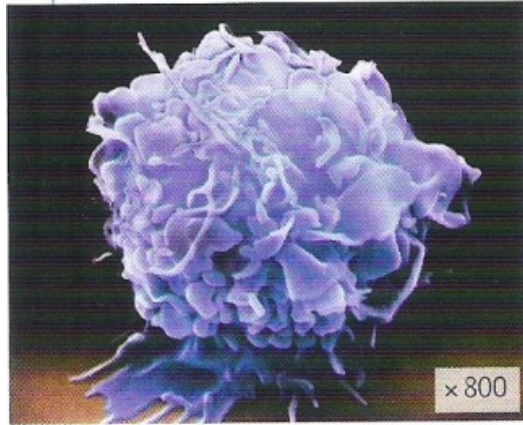


Un monocyte au MO

<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/monocyte/14601>



Les 4 principaux types cellulaires de l'immunité innée

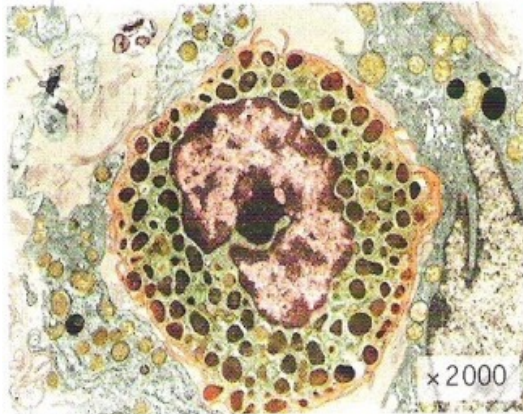
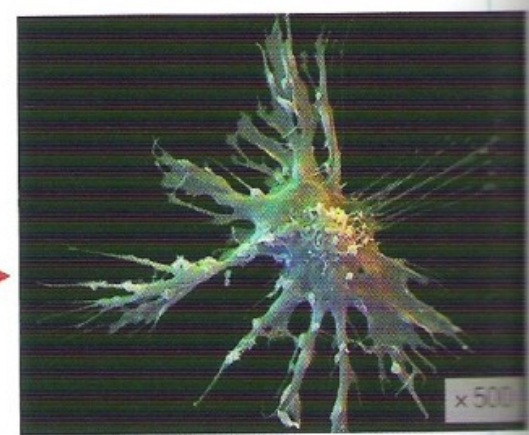


◀ Macrophage

Les macrophages sont des cellules qui résident dans les tissus de la plupart des organes. Ils présentent de nombreux replis membranaires mobiles et déformables.

▶ Cellule dendritique

Les cellules dendritiques sont présentes dans tous les tissus. Leurs nombreux prolongements cytoplasmiques s'insinuent autour des cellules environnantes.

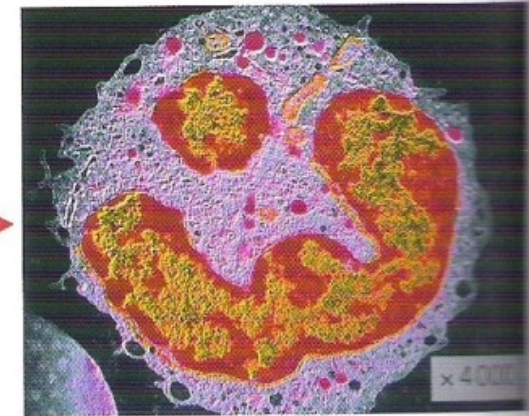


◀ Mastocyte

Les mastocytes sont distribués dans tout l'organisme à proximité des vaisseaux sanguins. Leur cytoplasme renferme de nombreuses granulations.

▶ Granulocyte

Les granulocytes circulent constamment entre les organes, les tissus lymphoïdes et le sang. Ils présentent un noyau à plusieurs lobes et un cytoplasme très granuleux.

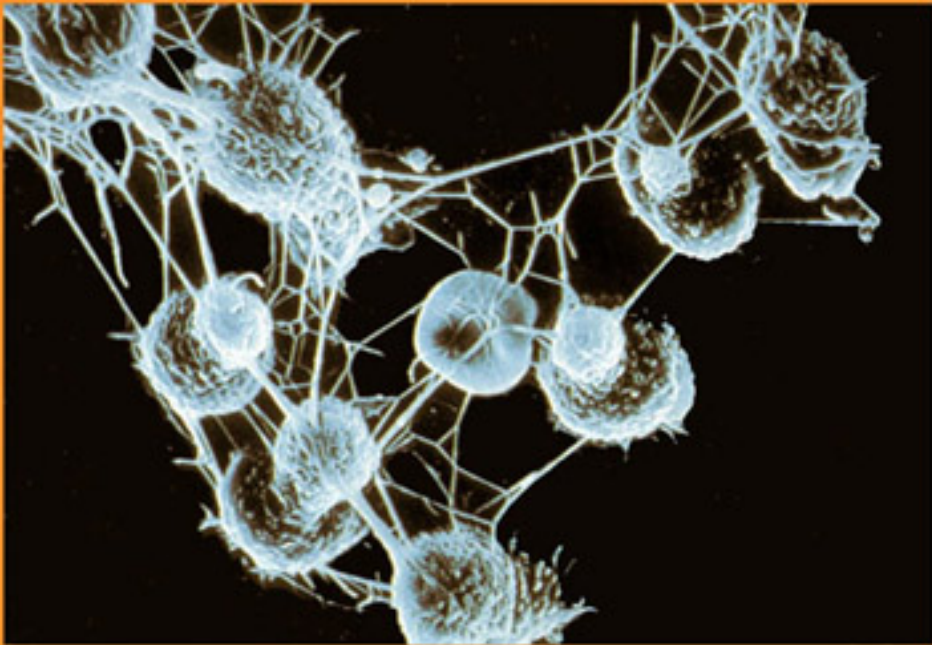
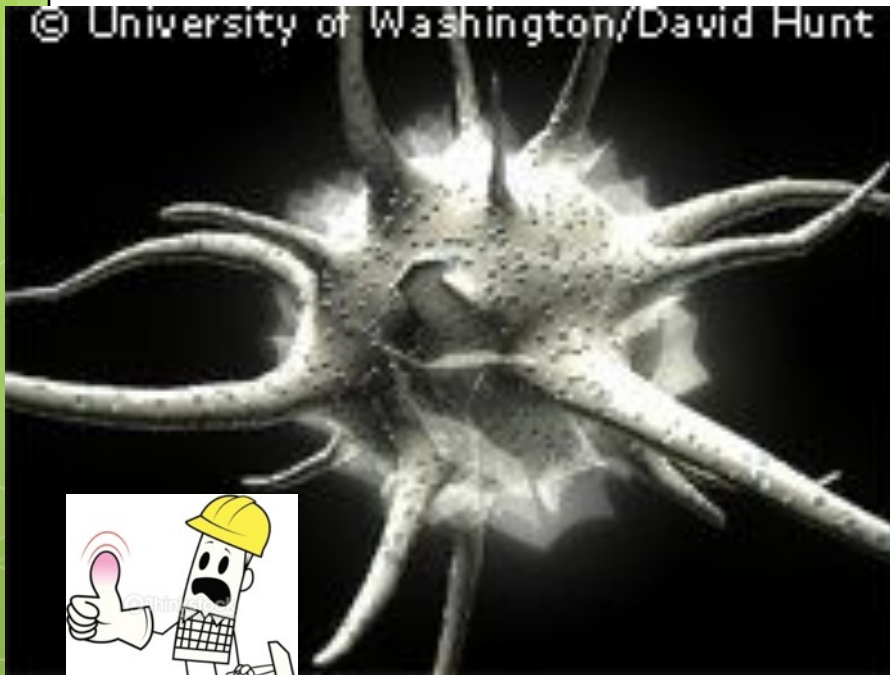


Doc. 2 Les principaux types de cellules impliquées dans l'immunité innée.

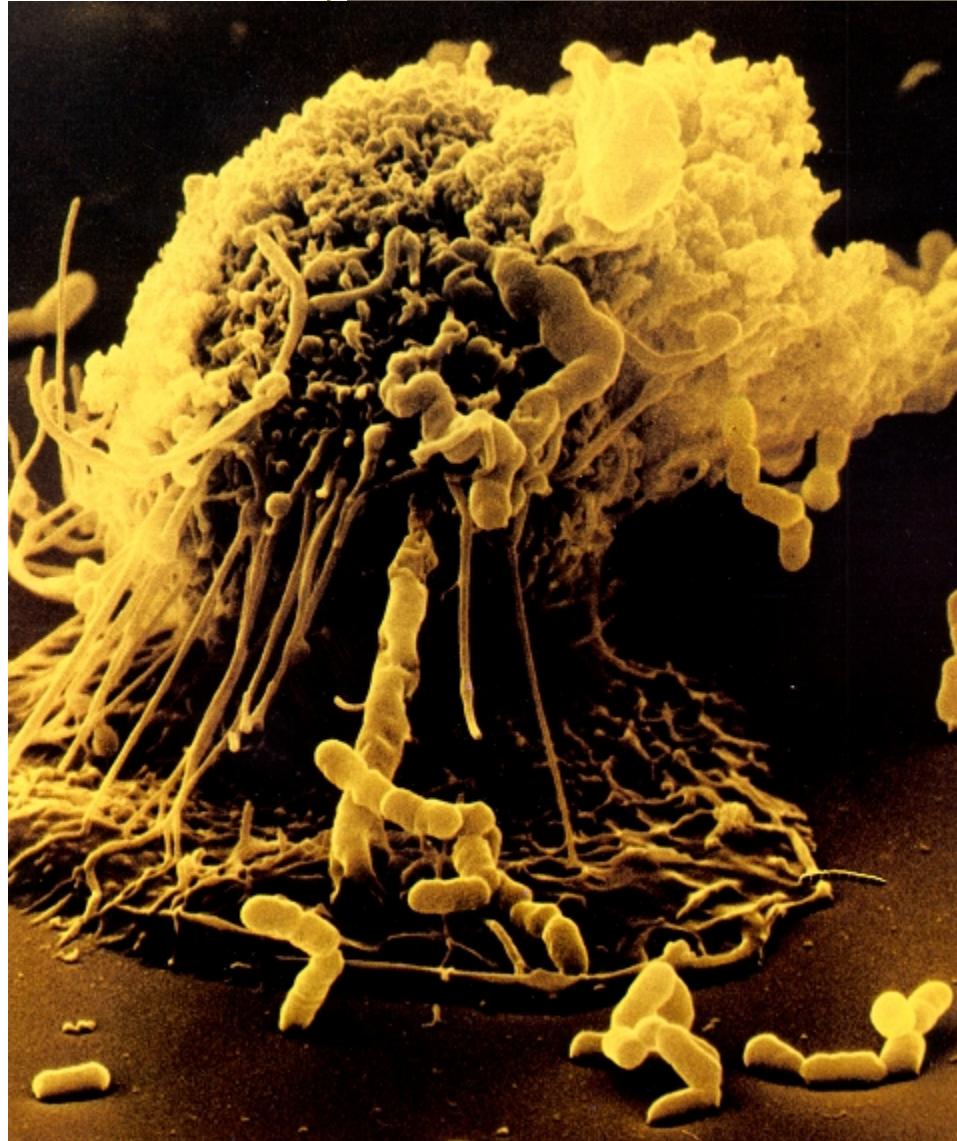
La **phagocytose**: mécanisme cellulaire de la réaction inflammatoire aboutissant à la destruction du pathogène

Les **cellules dendritiques**, acteurs au centre de la réaction immunitaire

© University of Washington/David Hunt



La phagocytose



Ingestion des bactéries par le macrophage . MEB x 5000

Le point sur les étapes de la phagocytose

<http://musibiol.net/biologie/animat/phagocytose.htm>

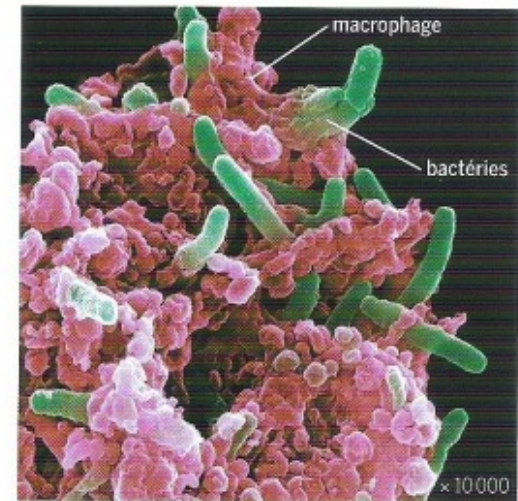


B L'élimination de l'agresseur par la phagocytose

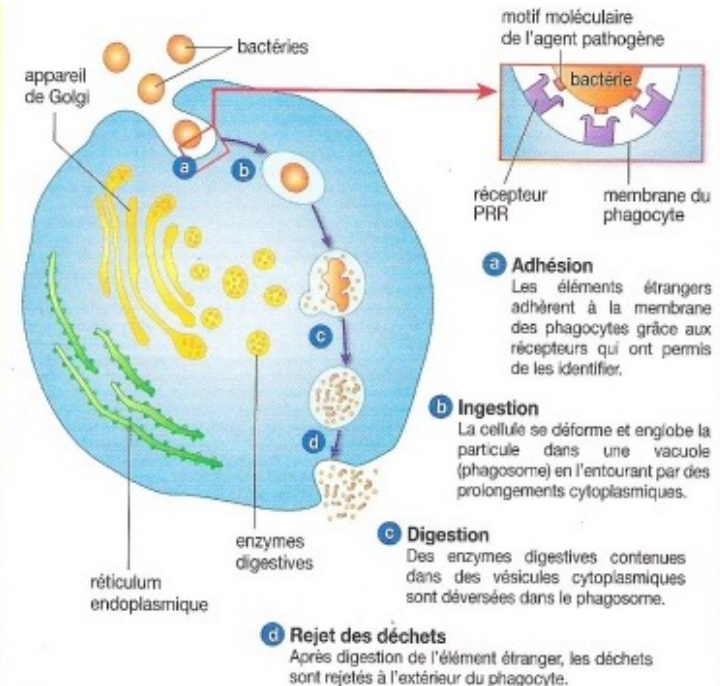
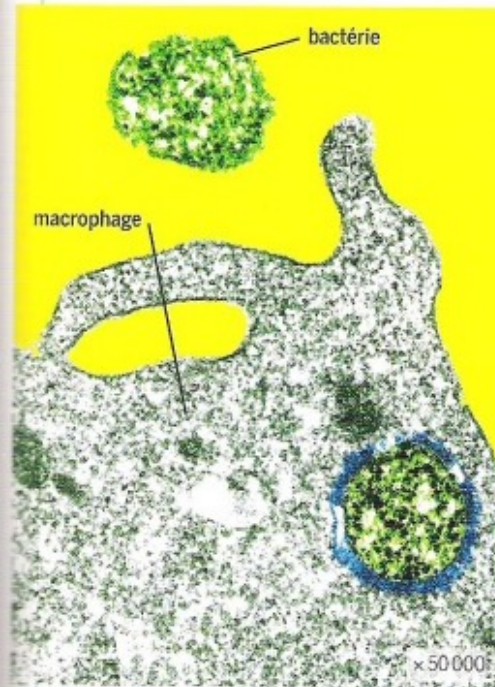
• Les phagocytes, premier rempart contre l'infection

L'inflammation crée un environnement propice au recrutement de cellules immunitaires, en particulier des granulocytes, des macrophages ainsi que des **cellules dendritiques**, cellules pourvues de longs prolongements cytoplasmiques. Toutes ces cellules sont parfois regroupées sous le nom de phagocytes car elles sont toutes douées de **phagocytose**, c'est-à-dire de la capacité de reconnaître un agent infectieux, de l'englober dans leur cytoplasme puis de le digérer.

La phagocytose est la première défense mise en place pour s'opposer à la multiplication de l'agent infectieux. Lorsque l'infection est importante, les granulocytes impliqués sont très nombreux. Il se crée un mélange de bactéries et de granulocytes morts qui constitue le pus.



• Les étapes de la phagocytose

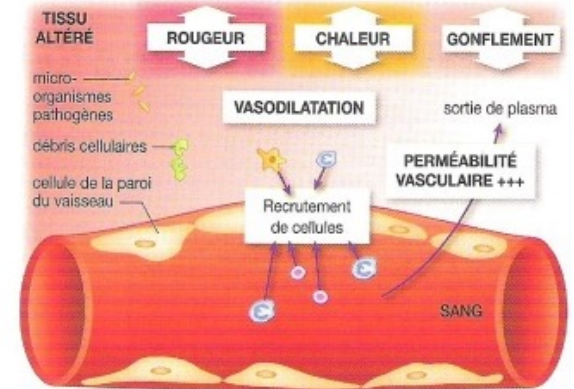


Les médiateurs chimiques de la réaction immunitaire: échelle moléculaire

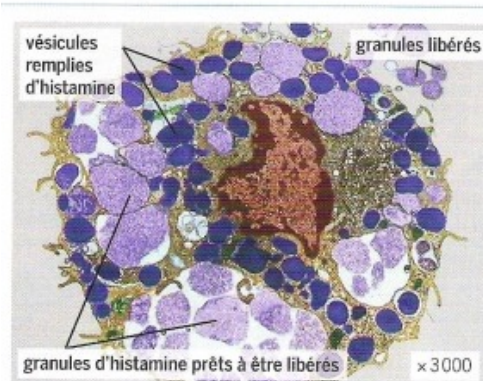


B Des symptômes aux origines multiples

Qu'il s'agisse d'un traumatisme, d'une attaque par une bactérie, un virus ou un champignon, le résultat est une altération des tissus ou des vaisseaux sanguins. Des mécanismes nerveux et la sécrétion locale de nombreuses substances chimiques entraînent une dilatation des vaisseaux (**vasodilatation**) et une augmentation de la perméabilité vasculaire responsable d'une sortie de plasma (formation d'un **œdème**). Ce mécanisme permet, au niveau de la zone affectée, un afflux de molécules de l'immunité et un recrutement des cellules immunitaires.



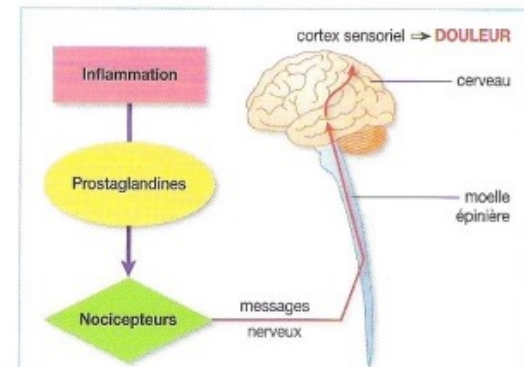
Doc. 2 La réaction inflammatoire débute par un recrutement de cellules.



Les **mastocytes** (voir photographie p. 290) sont des cellules présentes dans les tissus et dont le cytoplasme est riche en granulations contenant des substances chimiques comme l'**histamine**.

Un mastocyte activé libère dans le milieu environnant un grand nombre de granules riches en histamine (photographie ci-dessus). Cette substance a un effet **vasodilatateur**.

Doc. 3 Le rôle des mastocytes.



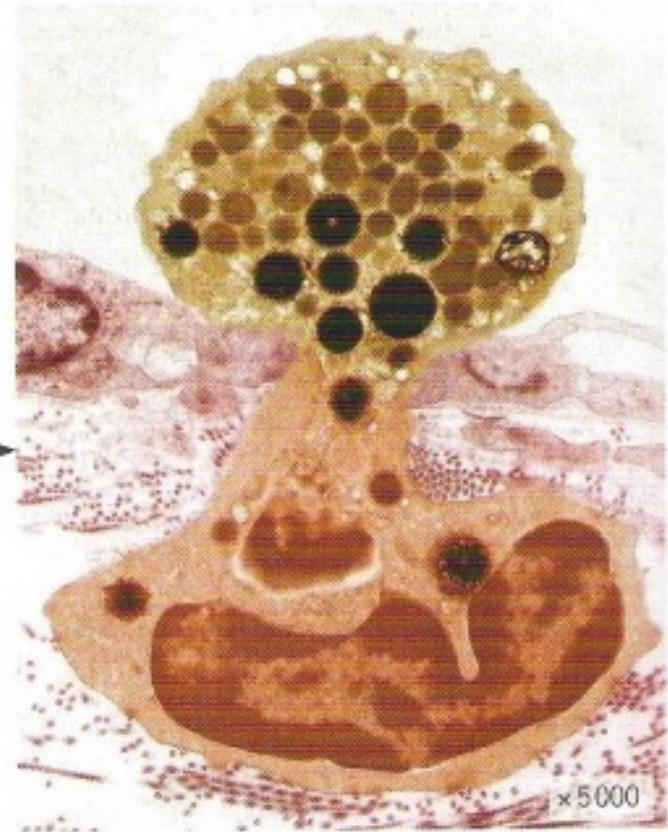
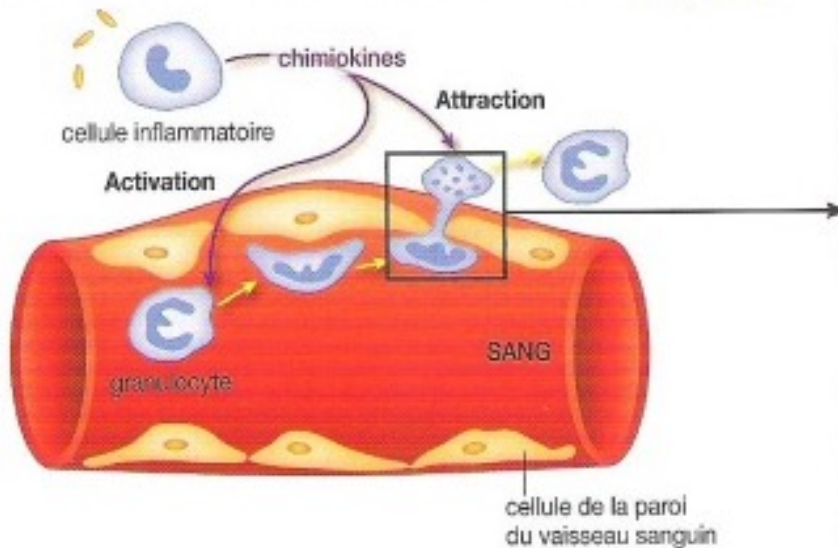
Le message nerveux de la douleur prend naissance au niveau de récepteurs sensoriels spécifiques, les **nocicepteurs**, localisés dans les tissus cutanés, musculaires et articulaires ainsi que dans la paroi des viscères. Une **prostaglandine**, médiateur chimique fabriqué par de nombreux tissus lors de l'inflammation, stimule ces récepteurs. Ce message est ensuite acheminé par la moelle épinière vers le cortex cérébral où la sensation douloureuse est élaborée.

Doc. 4 La douleur, un signal d'alarme lié à l'inflammation

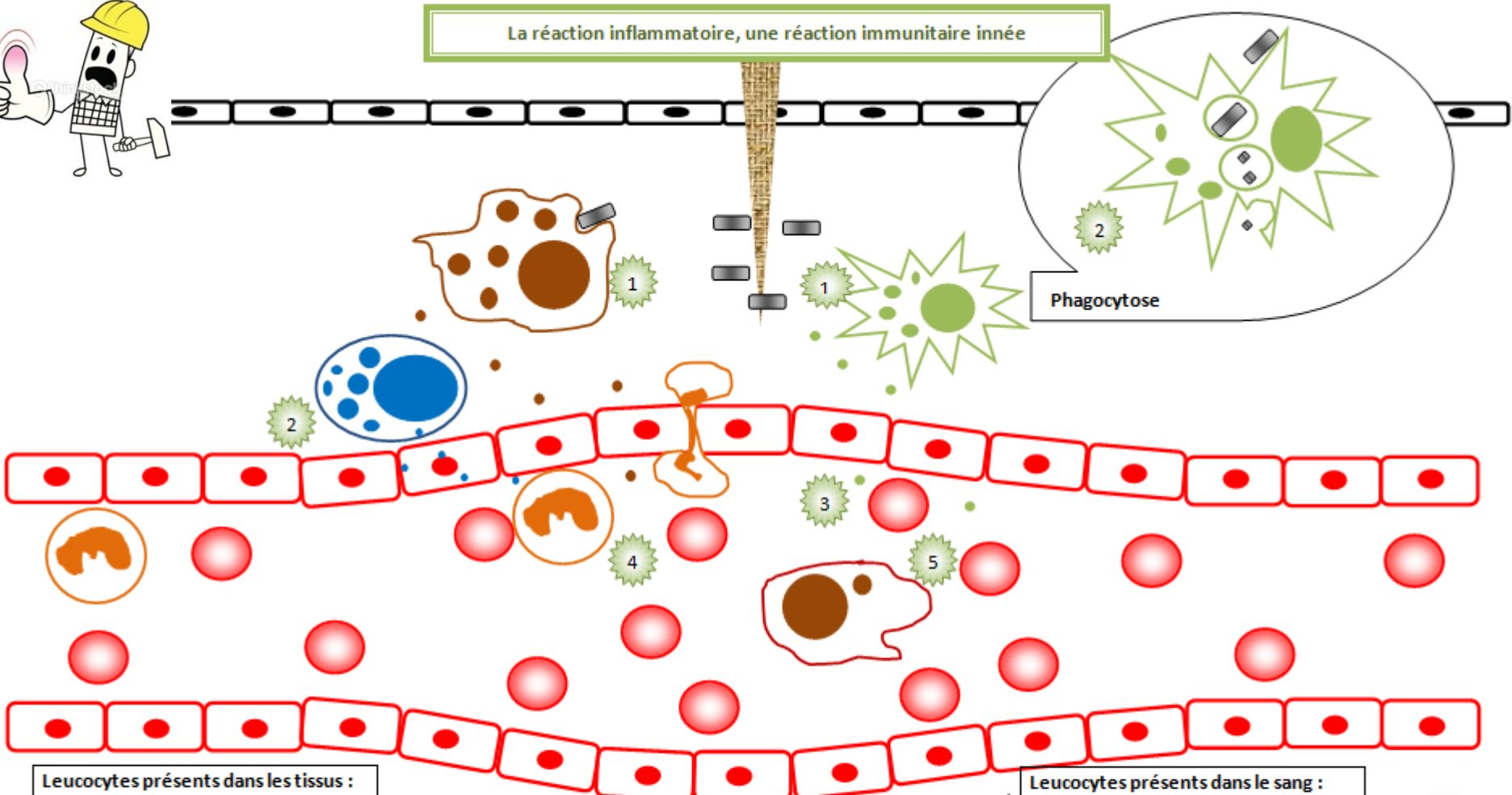
Comment les cellules immunitaires rejoignent-elles le lieu d'infection? L'importance du chimiotactisme permis par les médiateurs chimiques



Les cellules immunitaires présentes dans les tissus altérés (mastocytes, macrophages) et les cellules de la paroi des vaisseaux libèrent des substances qui attirent d'autres cellules de l'inflammation. Certains leucocytes (en particulier des granulocytes) se déforment et s'insèrent entre les cellules de la paroi du vaisseau pour gagner l'espace tissulaire dans la zone œdémateuse. C'est la **diapédèse**.



La réaction inflammatoire, une réaction immunitaire innée



Leucocytes présents dans les tissus :

Cellule dendritique

Mastocyte

Macrophage

Leucocytes présents dans le sang :

Granulocyte (=polynucléaire)

Monocyte

● Interleukines => recrutent d'autres leucocytes
● prostaglandines => stimulent les nocicepteurs

● Interleukines + prostaglandines

● Histamines => effet vasodilatateur

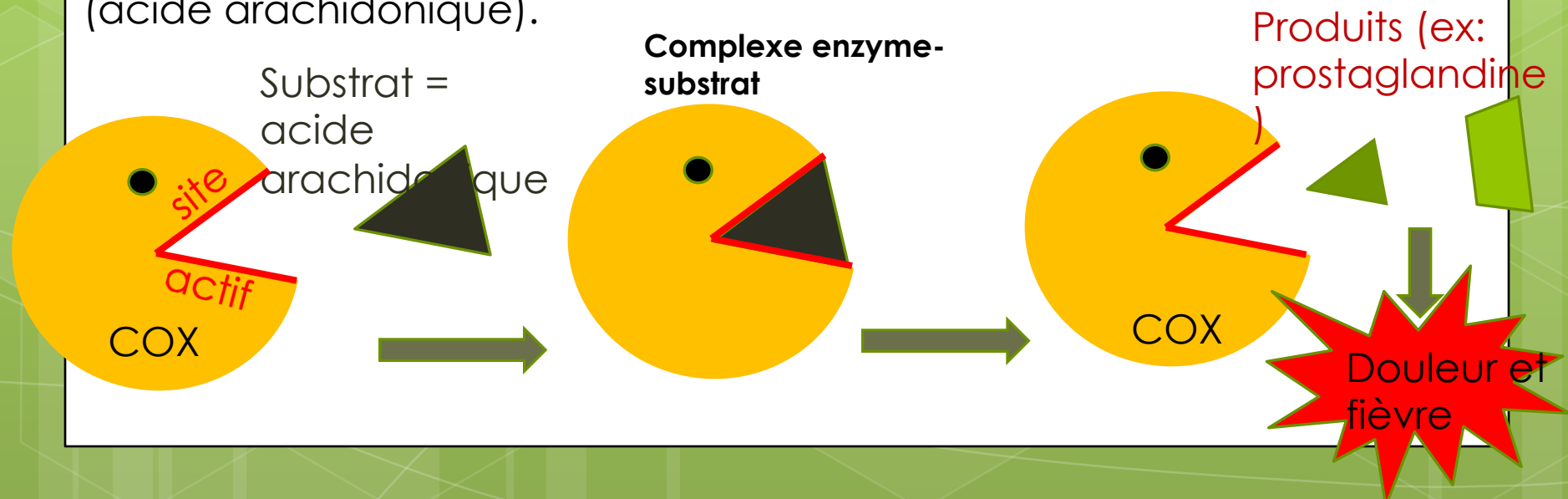
Molécules (=cytokines)



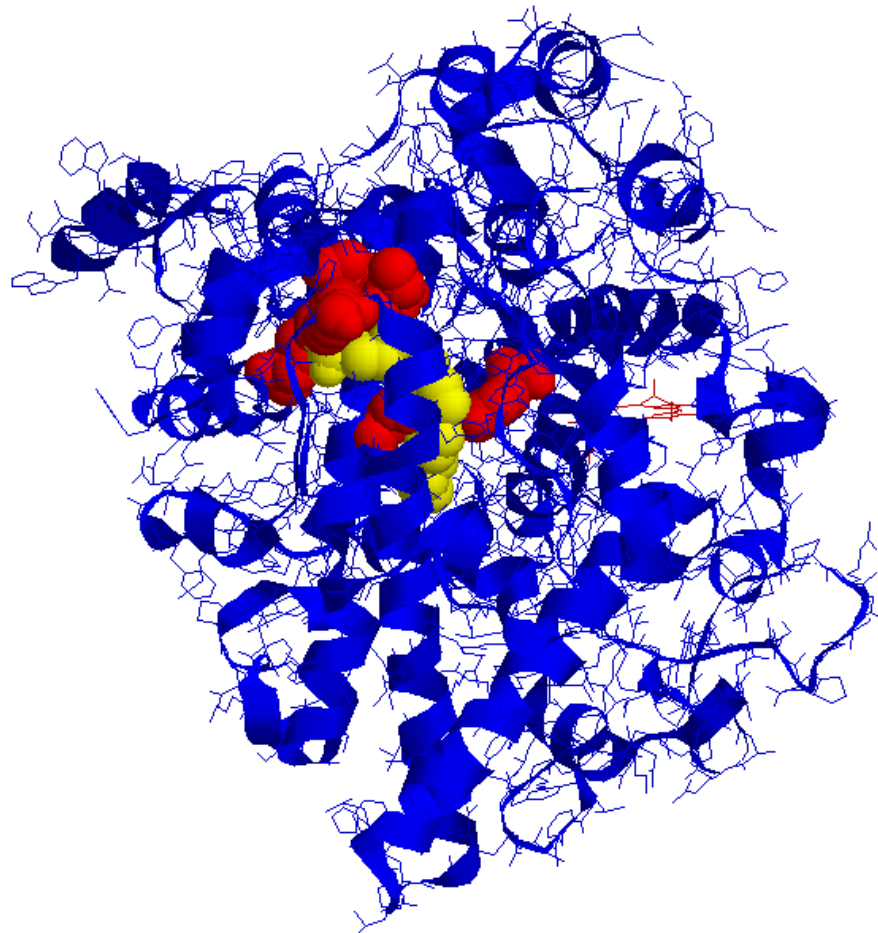
Le rôle anti-inflammatoire de l'acide acétylsalicylique

Pour catalyser la réaction métabolique, l'enzyme (COX) doit rentrer en contact avec la molécule de substrat (acide arachidonique) qui lui est spécifique pour former un complexe enzyme-substrat. Cette liaison avec la molécule de substrat conduit à la libération des produits de la réaction (prostaglandines).

Ce contact s'établit au niveau du site actif : zone particulière de l'enzyme, complémentaire de forme de la molécule de substrat (acide arachidonique).

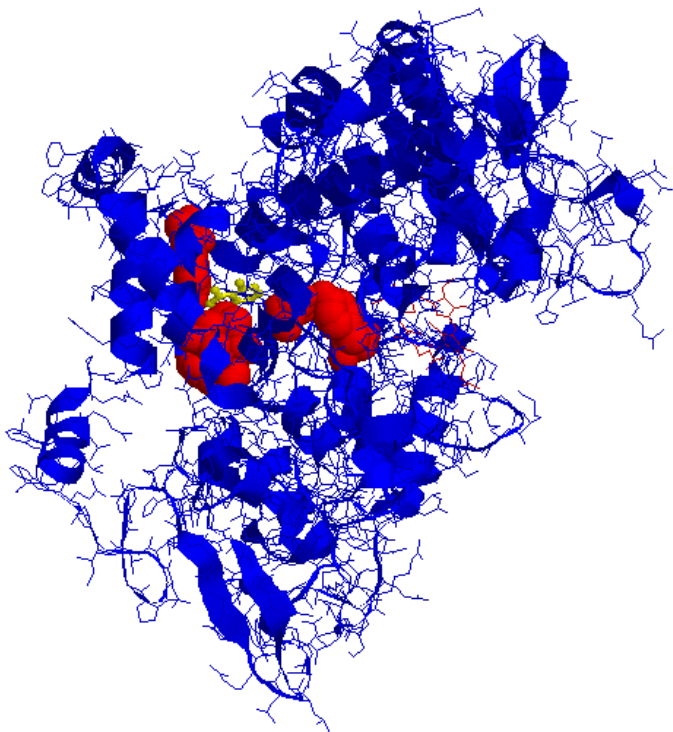


Observation de la structure tertiaire de COX et de la liaison spécifique du substrat acide arachidonique au **site actif** de l'enzyme

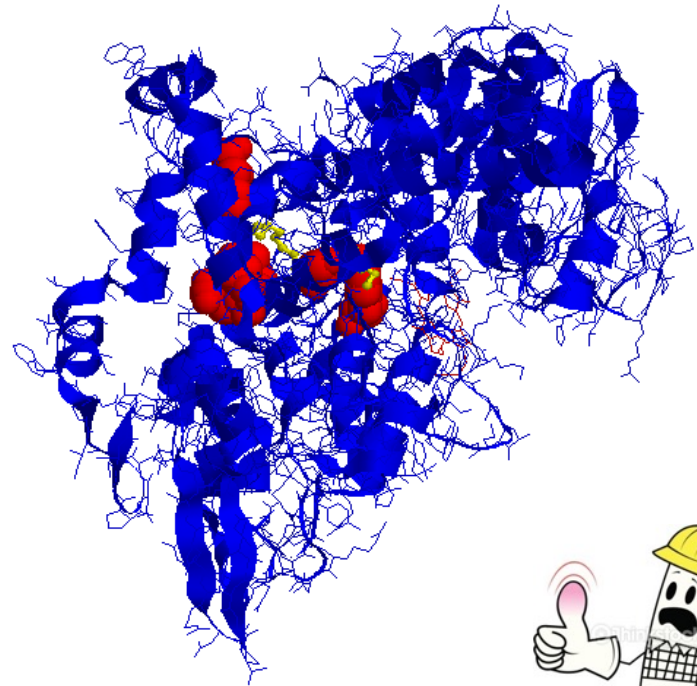


Mode de fonctionnement d'un anti-inflammatoire non stéroïdien:
l'aspirine ou acide acétylsalicylique = entre en compétition avec
l'acide arachidonique pour la fixation au **site actif** de l'enzyme COX

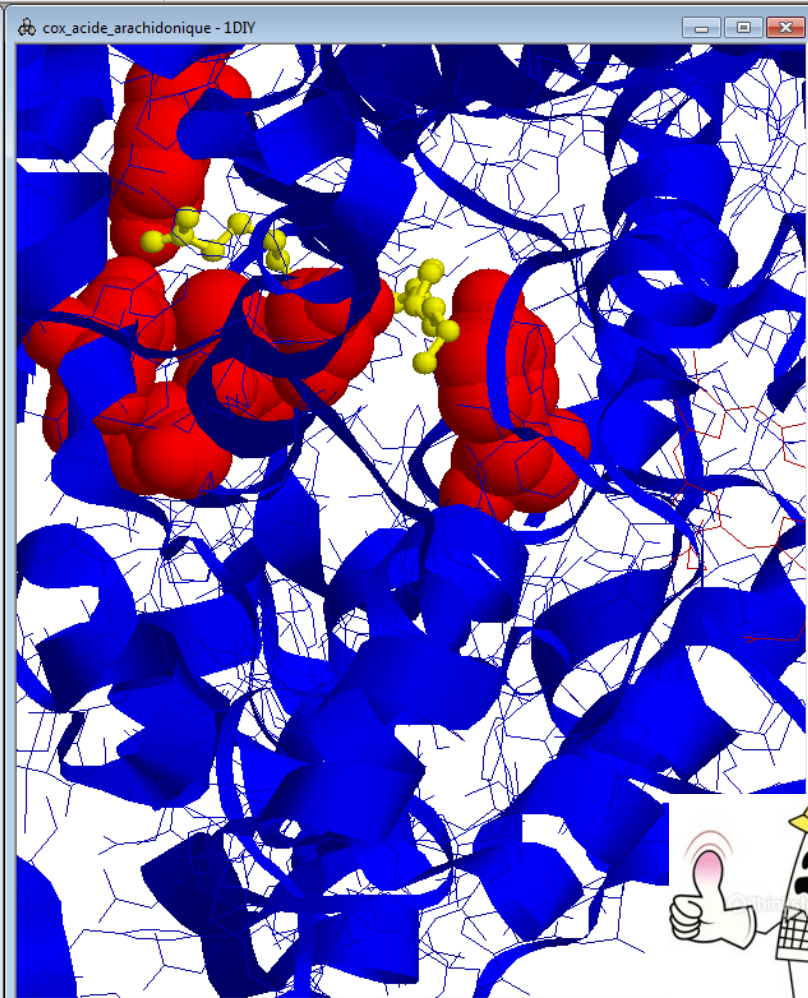
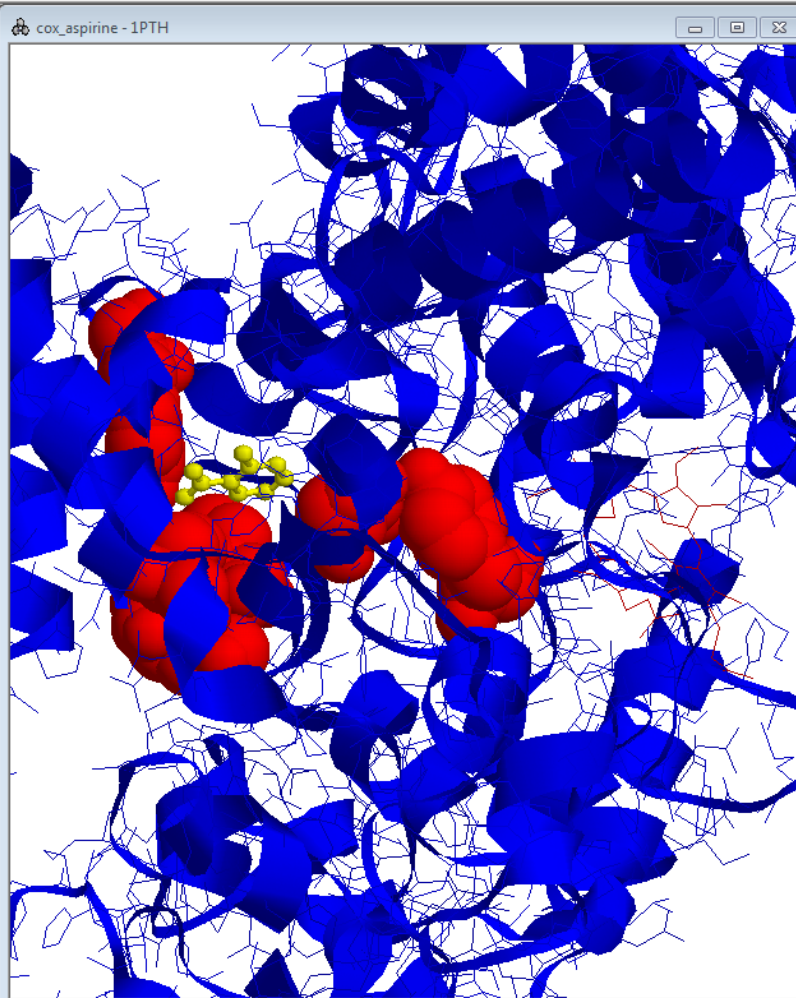
cox_aspirine - 1PTH



cox_acide_arachidonique - 1DIY



Mode de fonctionnement d'un anti-inflammatoire non stéroïdien:
l'aspirine ou acide acétylsalicylique = entre en compétition avec
l'acide arachidonique pour la fixation au **site actif** de l'enzyme COX





Bilan partiel sur la
réaction
inflammatoire:
innée, présente
chez les organismes
pluricellulaires, 4
signes principaux, 4
types cellulaires
impliqués,
molécules de type
cytokines, très peu
spécifique (PRR)

**Cette réaction inflammatoire
est-elle suffisante dans le cas
d'une infection grippale?**

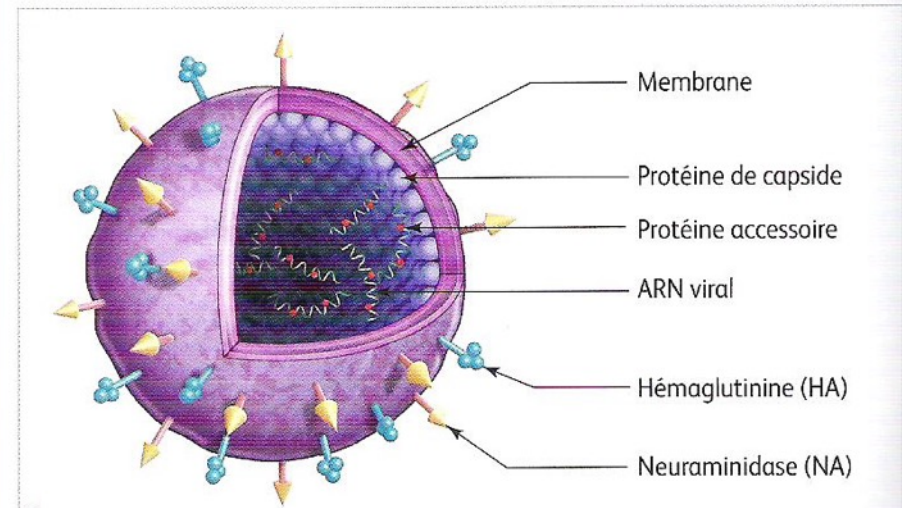
Thème 3-A-2 L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée ET Thème 3-A-3 Le phénotype immunitaire au cours de la vie

- RESTITUER DES CONNAISSANCES / MOTS CLÉS : anticorps, immunoglobuline, antigène, spécificité, neutralisation, complexe immun, agglutination, test d'Ouchterlony, anticorps libre ou circulant, anticorps membranaire, LB, plasmocyte, sélection clonale, lymphocyte T4, LT auxiliaire, interleukine, LT8, LT cytotoxique, lyse cellulaire, récepteur T, virus, CPA, réponse adaptative, répertoire immunitaire
- RESTITUER DES CONNAISSANCES / MOTS CLÉS : mémoire immunitaire, réaction immunitaire primaire, réaction immunitaire secondaire, spécificité, vaccin, adjuvant

Le virus de la grippe

► La grippe se caractérise par un brutal accès de fièvre, de la toux et des courbatures causés par l'infection de certaines cellules pulmonaires par le virus de la grippe. Ce virus, très contagieux, peut se transmettre à une personne saine par l'intermédiaire de petites gouttelettes d'eau que notre corps expulse lors d'un éternuement ou d'une toux.

► Ce virus est une particule de 80 à 100 nm de diamètre délimitée par une membrane à l'intérieur de laquelle sont enchâssées de nombreuses protéines nécessaires à la fixation et à la pénétration dans les cellules cibles (hémagglutinine HA et neuraminidase NA). Au centre de la particule se trouvent huit molécules d'ARN simple brin protégées par une structure protéique appelée capsid. Chacun des ARN est accompagné de nombreuses protéines accessoires dont des réplisases qui servent à copier l'ARN viral en plusieurs exemplaires dans la cellule infectée.

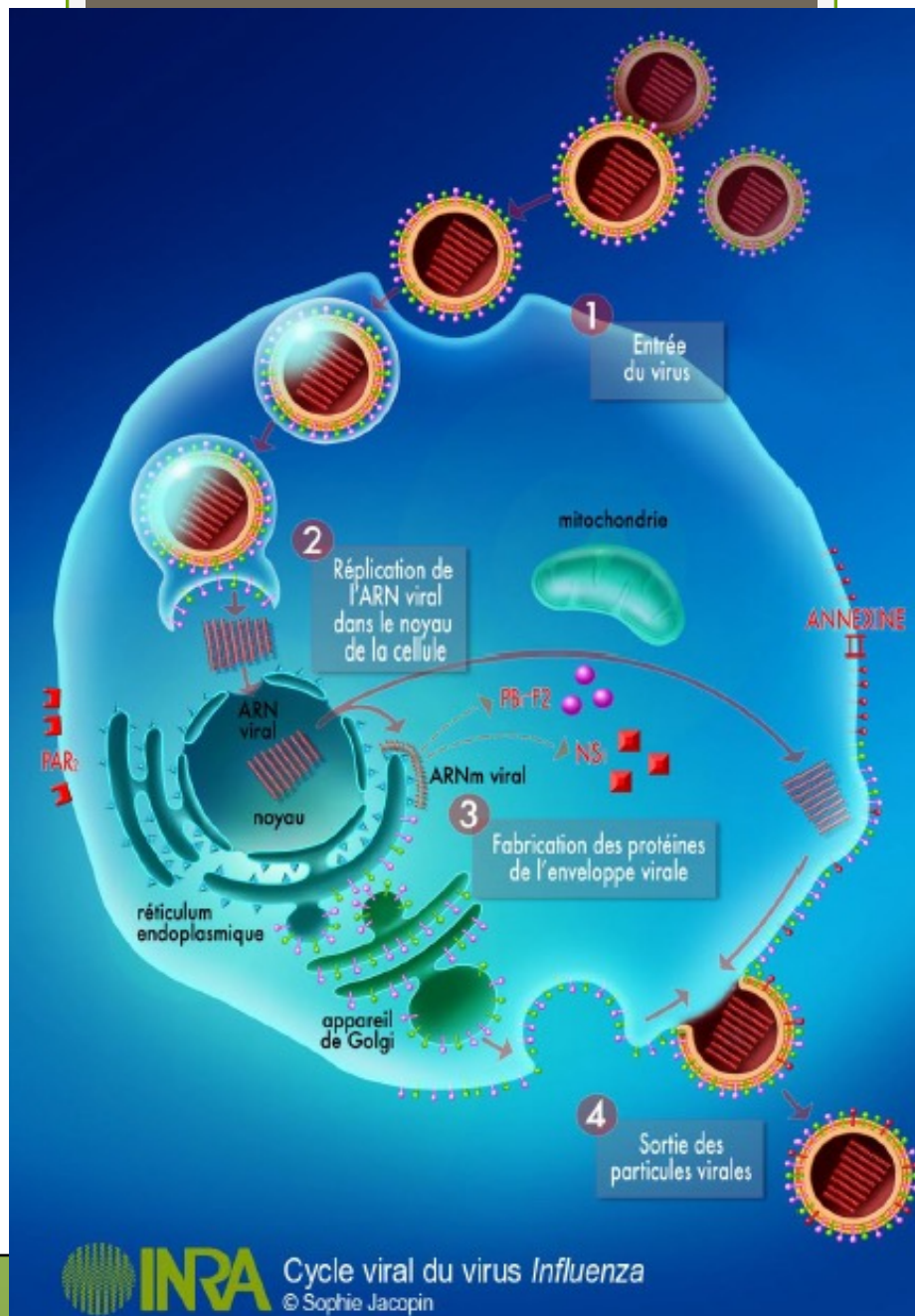


Les cellules hôtes du virus de la grippe sont essentiellement les cellules respiratoires

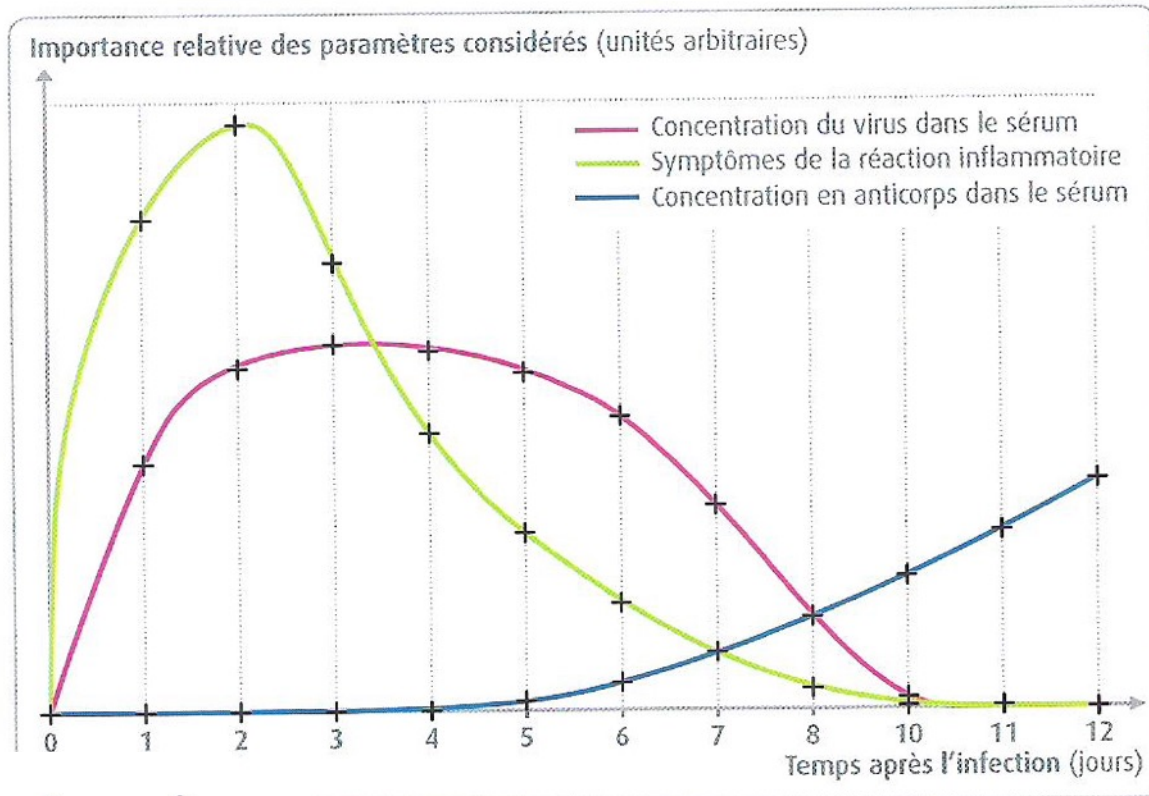


dreamstime.com

http://www.inra.fr/la_sciences_et_vous/dossiers_scientifiques/maladies_emergentes/grippes_aviaires_et_animales_1/le_virus_et_le_cycle_viral



Des modifications du sérum*



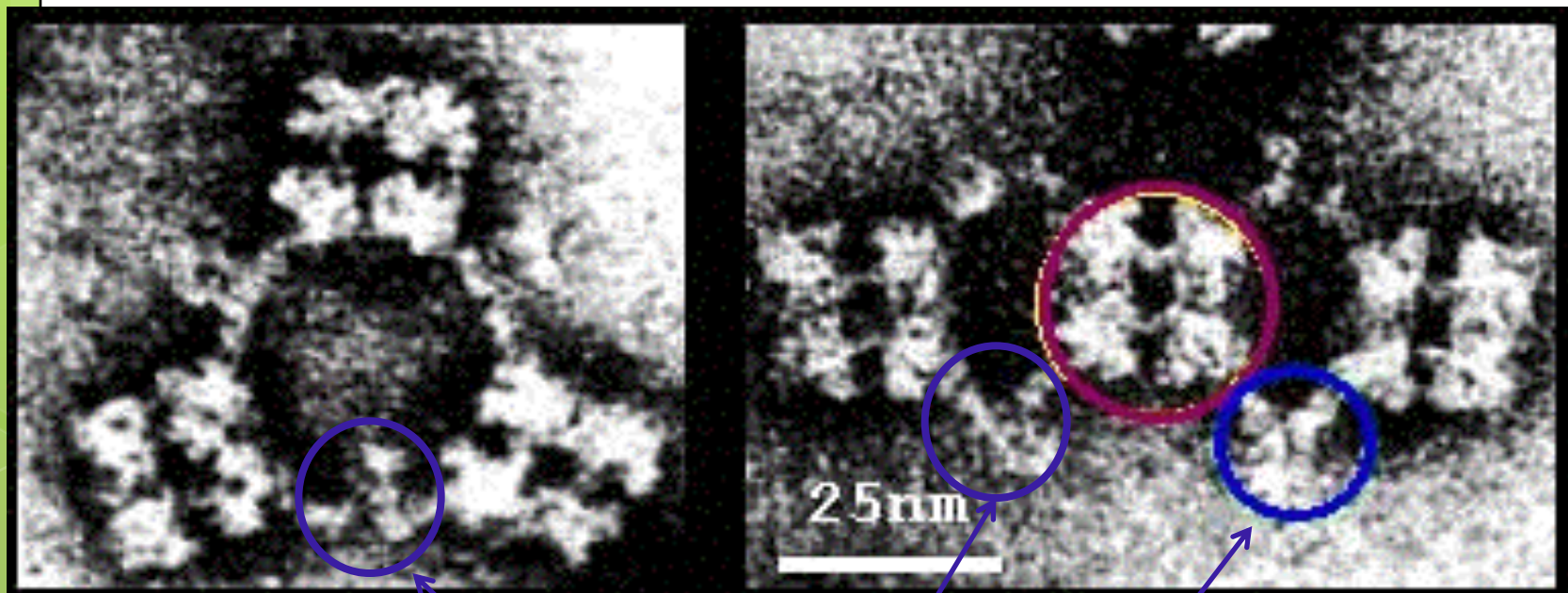
1 **Suivi de quelques paramètres physiologiques au cours des 12 jours suivant une infection grippale.** La grippe est une infection virale associée à une réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse nasale et de la gorge. Hormis la fièvre, ses principaux symptômes sont un écoulement nasal abondant, des maux de gorge, des migraines, des nausées et des douleurs articulaires.





• L'action des anticorps

Photographie au microscope électronique à transmission d'anticorps fixés à leurs antigènes



Les anticorps semblent être plastiques (~flexibles)

Mise en évidence d'un contact moléculaire donc d'une reconnaissance entre deux molécules.

Mise en évidence de la spécificité des anticorps par l'étude du test d'Ouchterlony



Matériel

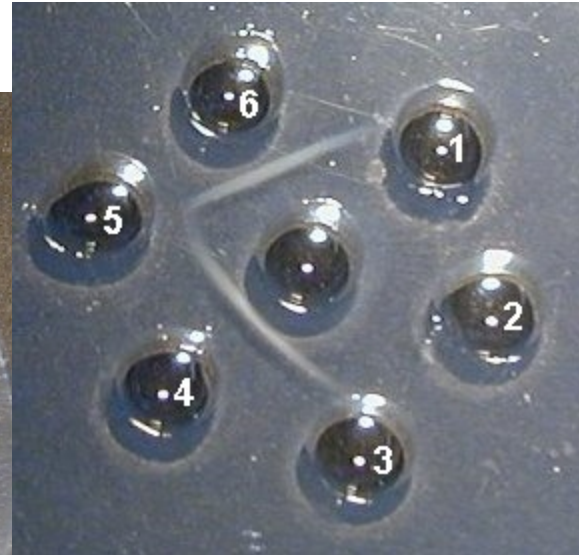
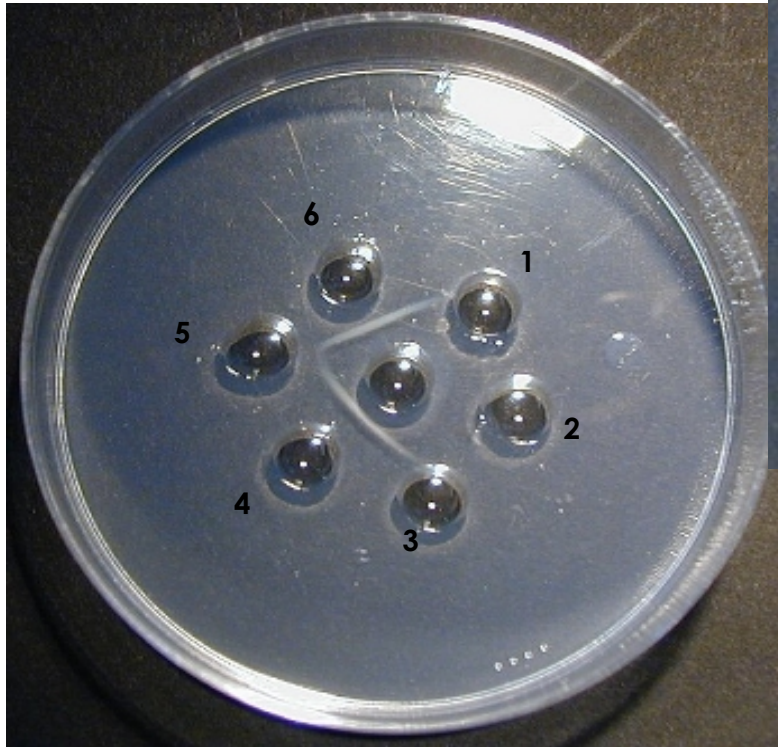


Préparation des puits



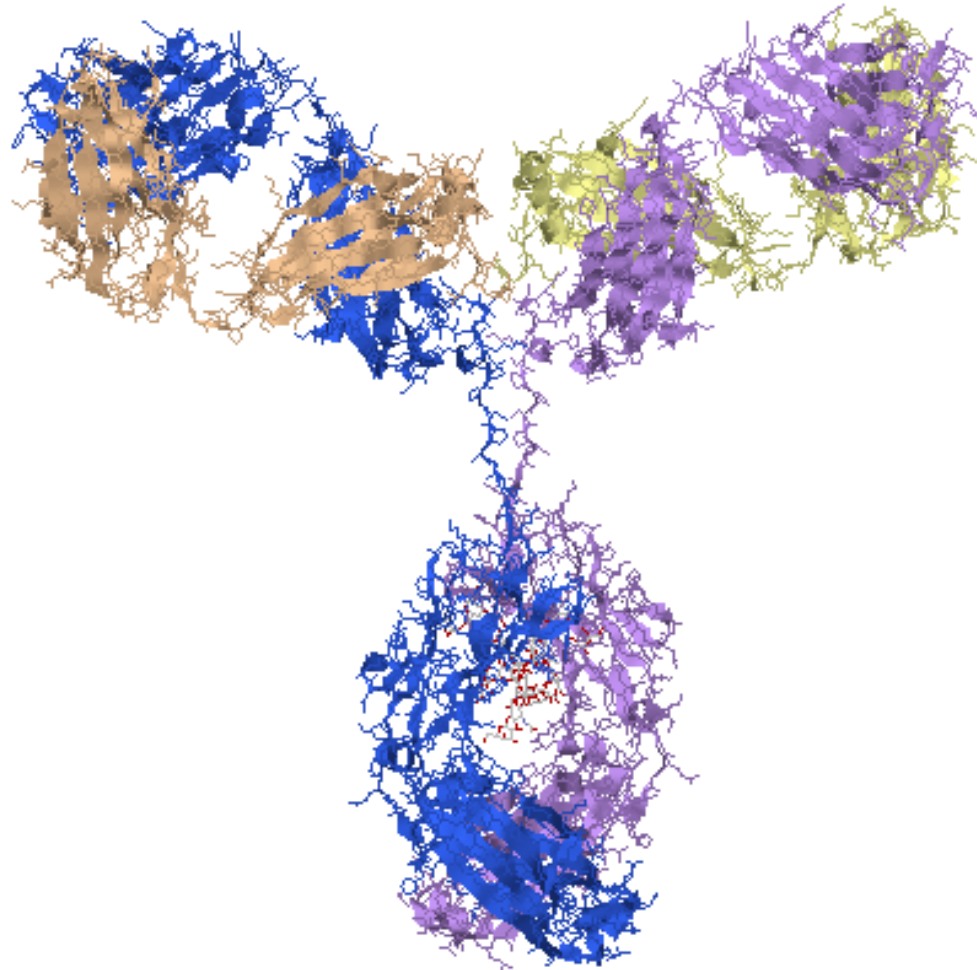
La spécificité de l'anticorps pour son antigène

La méthode de la double diffusion d'Ouchterlony

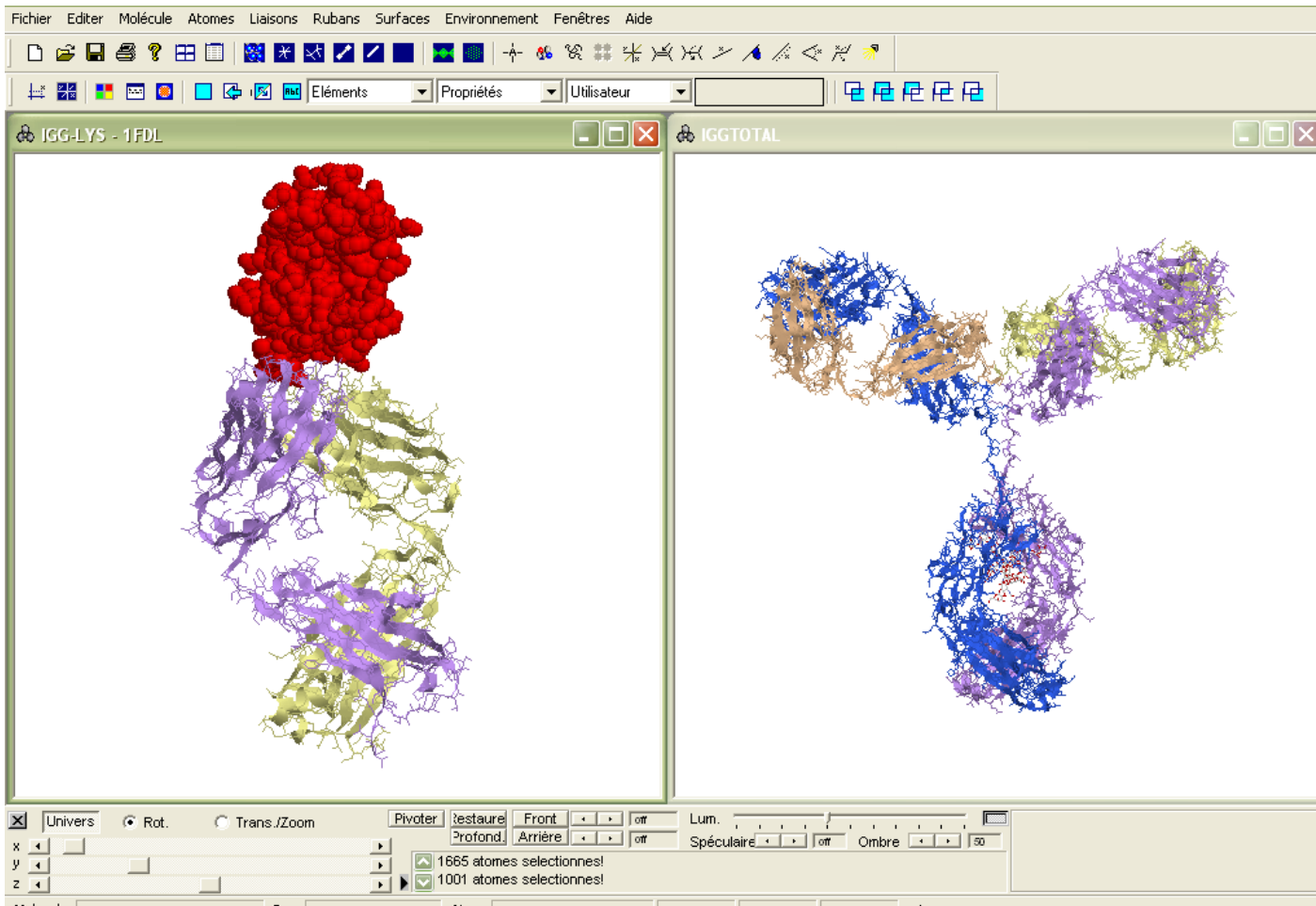


J+24 h : résultats de l'expérience

Elucidation de la spécificité d'anticorps à un antigène via une étude moléculaire



Mise en évidence de la zone de fixation de l'anticorps sur l'antigène



Séquences peptidiques sur anagène des deux chaînes lourdes et des deux chaînes légères d'un même anticorps

Attention à modifier l'échelle sur anagène; ici on travaille sur des **séquences peptidiques**

CNDP-INRP Anagène - version de démonstration

Fichier Edition Traiter Informations Fenêtre Options Aide

Affichage des séquences

	204	207	210	213	216	219	222	225	228	231	234	237
igghsida.pro	OrGlnThrTyrIleCysAsnValAsnHisLysProSerAsnThrLysValAspLysLysAlaGluProLysSerCysAspLysThrHisThrCysProProCy											
iggisida.pro	OrGlnThrTyrIleCysAsnValAsnHisLysProSerAsnThrLysValAspLysLysAlaGluProLysSerCysAspLysThrHisThrCysProProCy											
igglisida.pro	OoValThrLysSerPheAsnArgGlyGluCys											
iggmsida.pro	OoValThrLysSerPheAsnArgGlyGluCys											

Sélection : 0/4 lignes

- Les deux chaînes lourdes sont constituées d'environ 440 acides aminés
- Les deux chaînes légères de 220 acides aminés



Comparaison des chaînes lourdes d'un même anticorps

Comparaison simple

0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42

Traitement

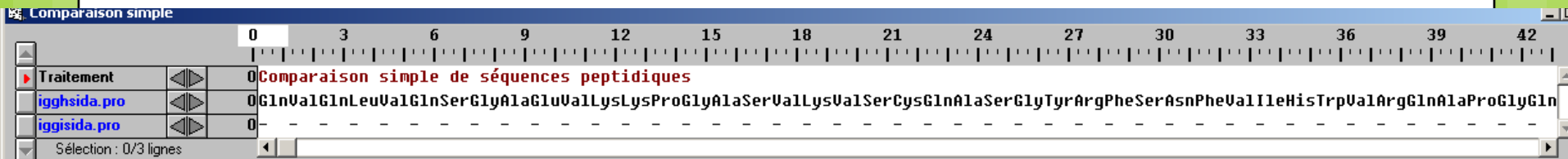
igghsida.pro

igghsida.pro

Sélection : 0/3 lignes

Comparaison simple de séquences peptidiques

GlnValGlnLeuValGlnSerGlyAlaGluValLysLysProGlyAlaSerValLysValSerCysGlnAlaSerGlyTyrArgPheSerAsnPheValIleHisTrpValArgGlnAlaProGlyGln



- Les deux chaînes lourdes d'un anticorps sont strictement identiques.



Comparaison des chaînes légères d'un même anticorps

Comparaison simple

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120

Traitement	0	Comparaison simple de séquences peptidiques
igglsida.pro	0	GluIleValLeuThrGlnSerProGlyThrLeuSerLeuSerProGlyGluArgAlaThrPheSerCysArgSerSerHisSerIleArgSerArgArgValAlaTrpTyrGlnHisLysProGlyGln
iggmsida.pro	0	-----

Sélection : 0/3 lignes

- Les deux chaînes légères d'un anticorps sont strictement identiques.

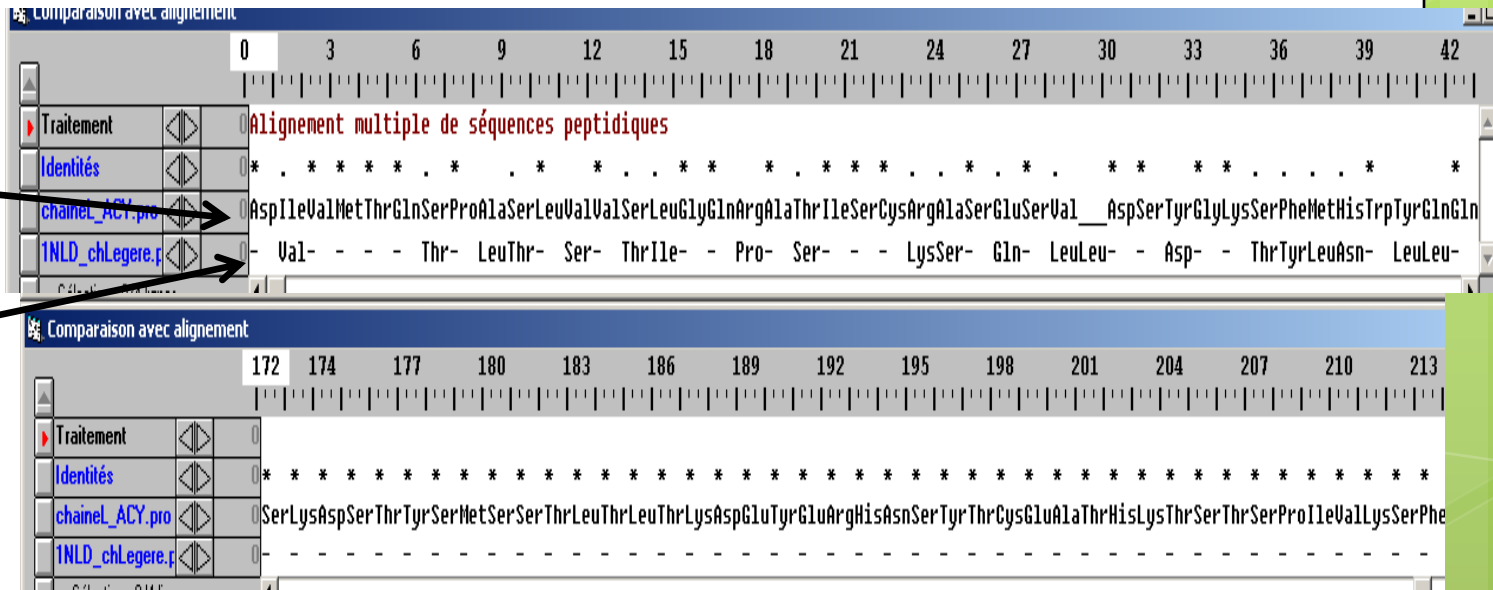


Comparaison des chaînes légères de deux anticorps dirigés contre deux antigènes différents d'un même individu



Séquence peptidique de la chaîne légère de l'Ac anti-GP120

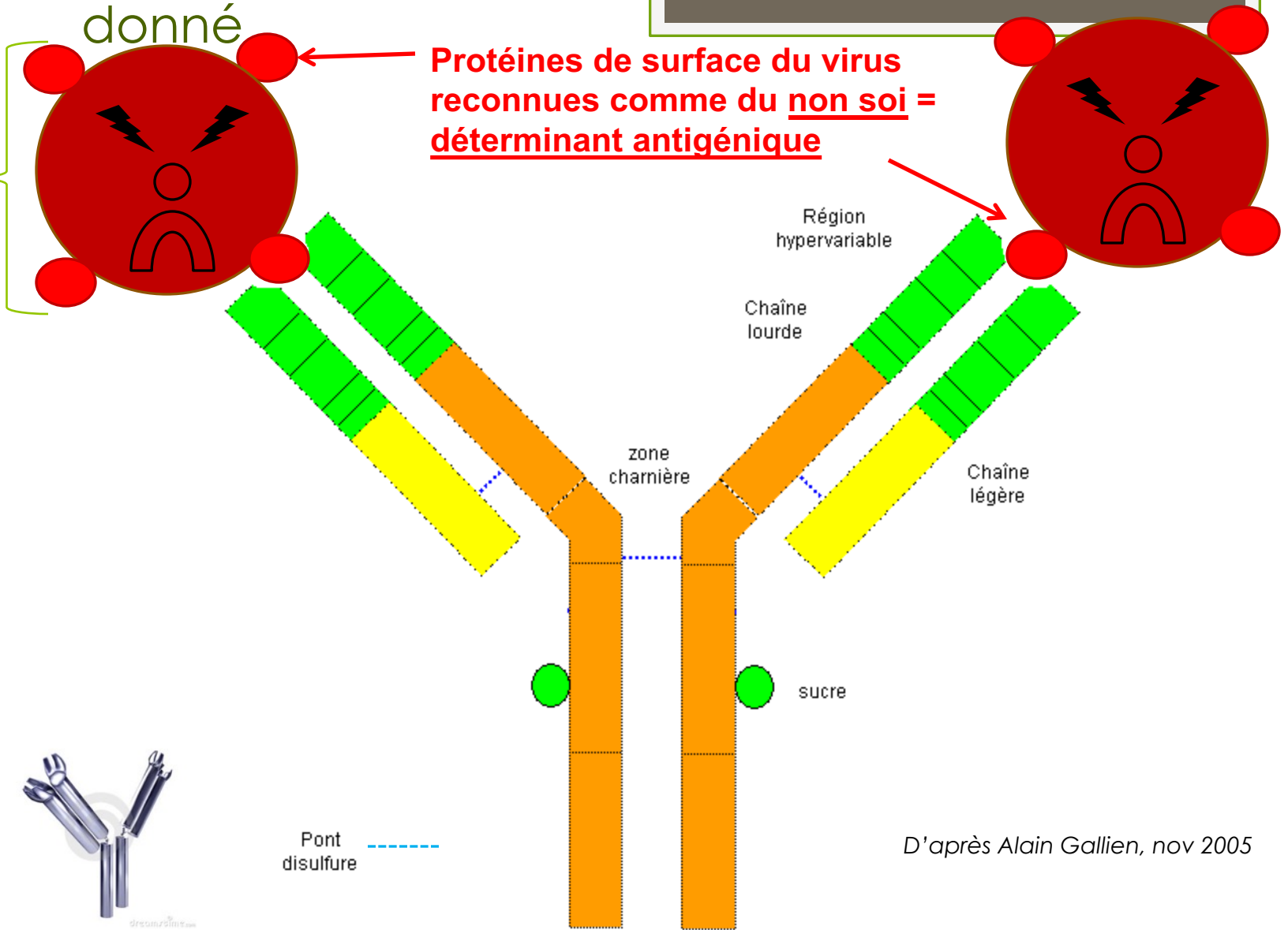
Séquence peptidique de la chaîne légère de l'Ac anti-GP41



- On observe une grande variabilité dans la séquence peptidique des 110 premiers acides aminés des deux chaînes légères (anti GP120 anti GP41).

Schéma d'un anticorps spécifique d'un antigène donné

VIRUS



Deux virus neutralisés par un seul anticorps = agglutination formant un **complexe immunitaire**

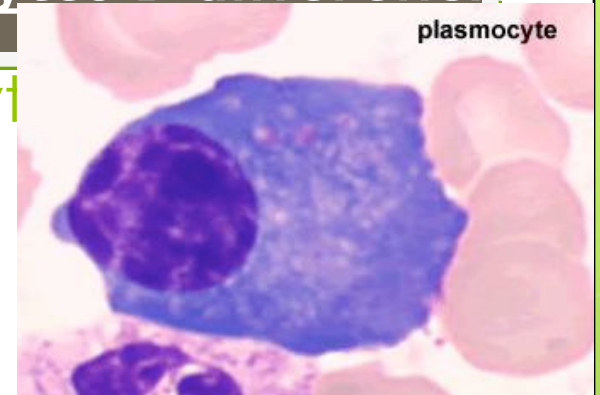


Bilan partiel sur le rôle des anticorps:
molécules
protéiques,
spécifiques d'un
antigène donné
permettant sa
neutralisation mais
pas son élimination.

Comment le pathogène
est-il définitivement éliminé
de l'organisme? Quelles
cellules produisent les
anticorps?

les plasmocytes dérivent de lymphocytes B différenciés

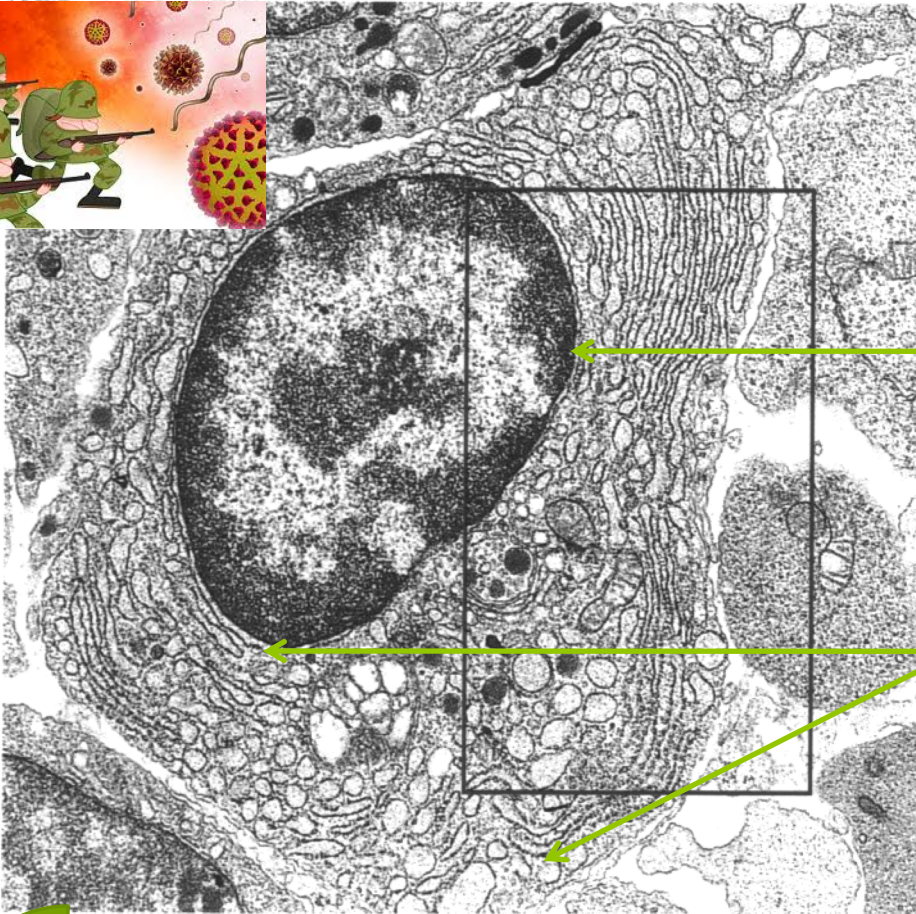
Photographie au MET d'un plasmocyte



Plasmocyte au MO x1200

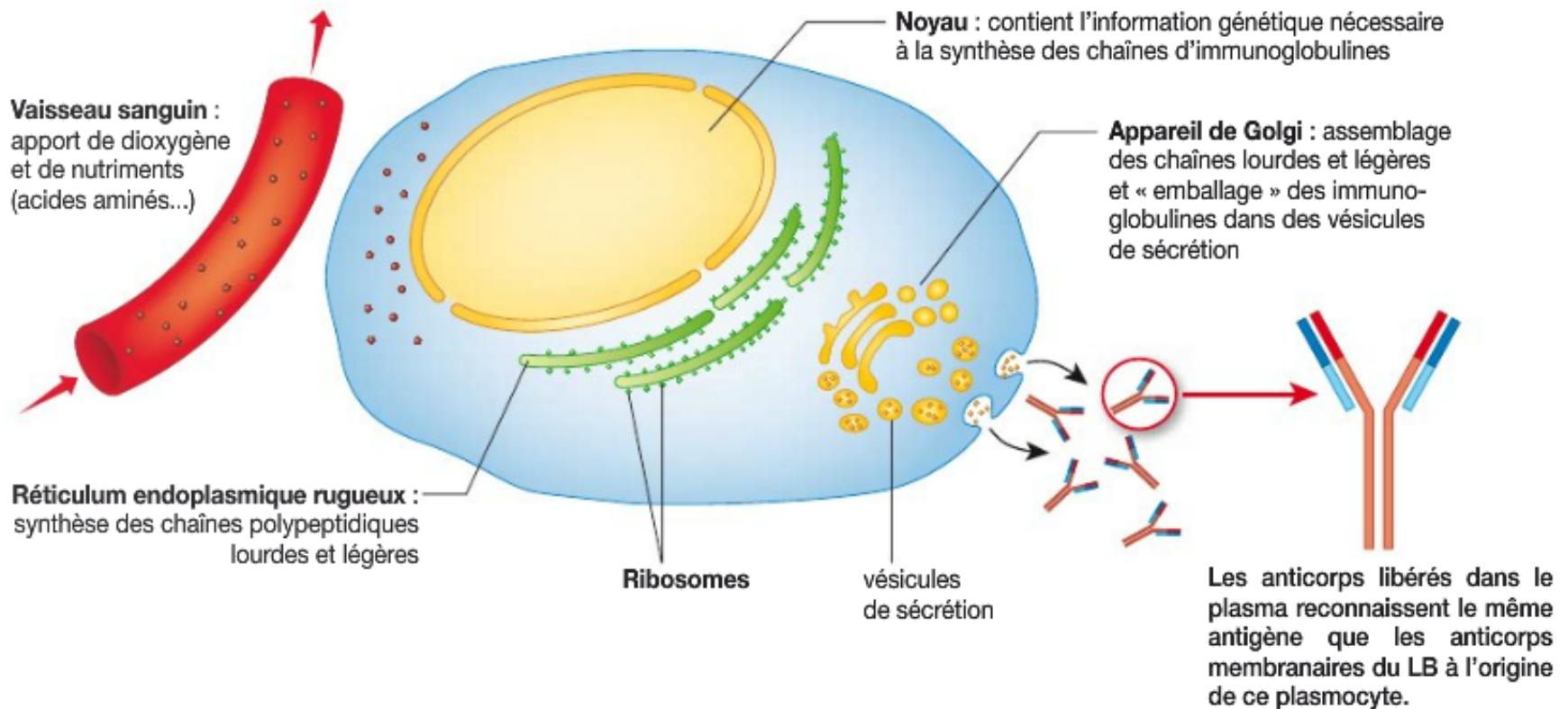
Noyau volumineux =>
intense activité de
transcription?

Réticulum endoplasmique et
appareil de Golgi très
développés => intense
activité de synthèse
protéique (RE: lieu de la
traduction et App. De Golgi,
lieu de maturation des
protéines)



Le plasmocyte: une cellule du système immunitaire présentant une structure adaptée à sa fonction: produire et libérer dans le milieu extracellulaire (milieu intérieur: lymphe + sang), des anticorps.

Les plasmocytes, cellules sécrétrices d'anticorps

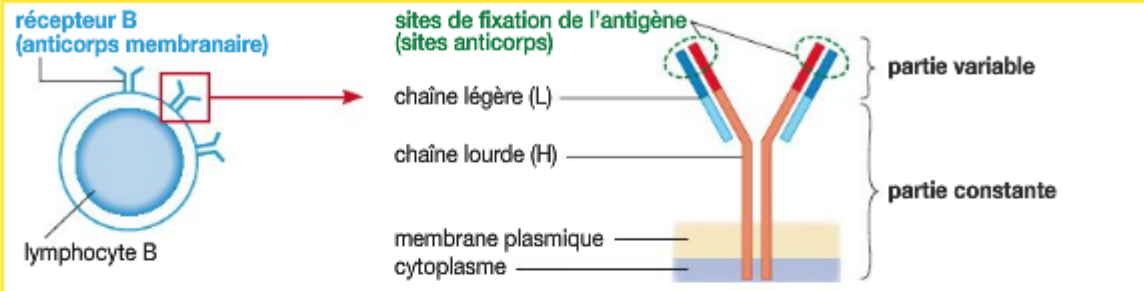
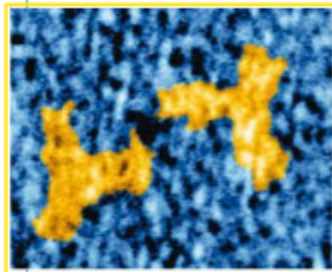


Doc. 3 Les plasmocytes, cellules dérivées des LB, sont les cellules sécrétrices d'anticorps solubles.

Les anticorps membranaires des LB



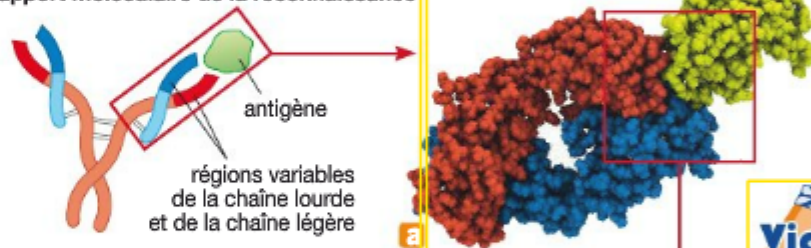
A Reconnaissance des antigènes par les lymphocytes B



Chaque **anticorps membranaire** d'un LB est une protéine complexe. La forme en Y de la molécule aperçue au microscope électronique (*photographie ci-dessus*) résulte de l'assemblage de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes qualifiées de lourdes (ou H, pour « heavy », en anglais) et deux chaînes légères (ou L, pour « light »). Une chaîne lourde comporte 440 à 455 acides aminés contre 215 seulement pour une chaîne légère.

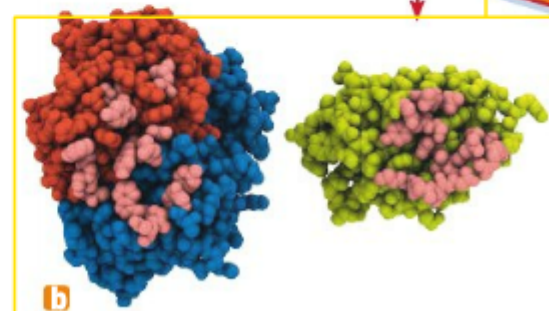
Qu'elle soit lourde ou légère, chaque chaîne comporte une partie variable vers l'extrémité des bras du Y, c'est-à-dire une séquence d'acides aminés très différente pour deux anticorps qui reconnaissent deux antigènes différents (*voir doc. 2*). Le reste de chaque chaîne est qualifié de partie constante car elle est la même pour tous les anticorps, quelle que soit leur spécificité.

Le support moléculaire de la reconnaissance



- L'image a est une reconstitution en 3D de la région où l'anticorps se lie à « son » antigène.

- L'image b montre l'antigène « décollé » du site de fixation : on peut voir une complémentarité de forme entre les deux régions qui étaient intimement accolées.



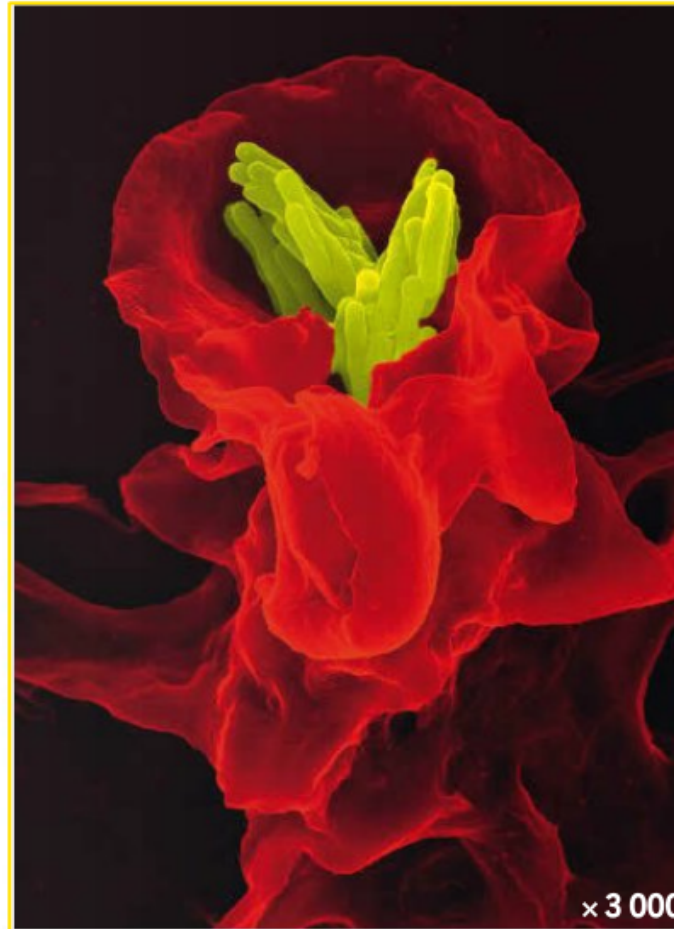
Doc. 1 Un lymphocyte B reconnaît un antigène grâce à des anticorps fixés sur sa membrane.

L'élimination des complexes immuns

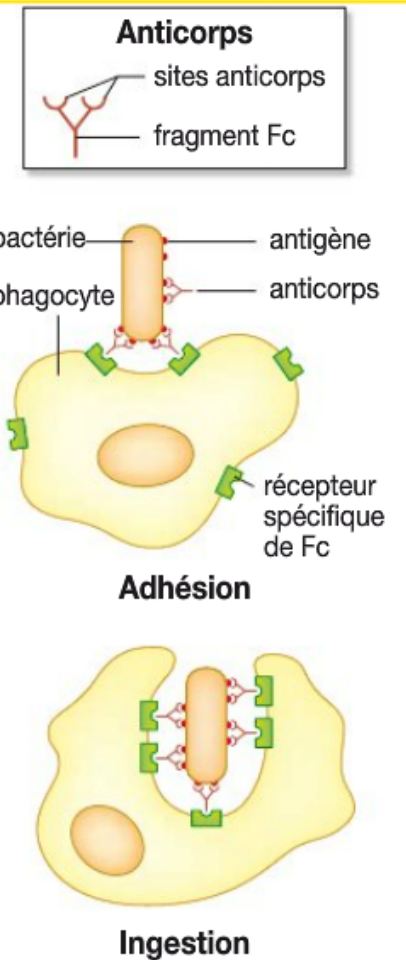


Les anticorps ont pour fonction essentielle de neutraliser les antigènes, c'est-à-dire de les rendre inactifs (biologiquement inertes). L'élimination définitive des antigènes fait intervenir d'autres mécanismes, comme la phagocytose, capables de faire disparaître les complexes immuns.

Dans le cas de cellules étrangères comme les bactéries, les anticorps se fixent sur les antigènes de la paroi bactérienne grâce à leurs sites anticorps, situés aux deux extrémités des « bras » du Y : ils forment ainsi un complexe immun. De ce fait, la région constante de l'anticorps (la « queue » du Y) est exposée à la périphérie du complexe immun. Or, la membrane des phagocytes possède des récepteurs capables de se fixer de manière spécifique à cette région constante. L'adhérence indispensable entre le phagocyte et sa « proie » est donc grandement facilitée. C'est donc la phagocytose qui assure finalement l'élimination des complexes immuns.

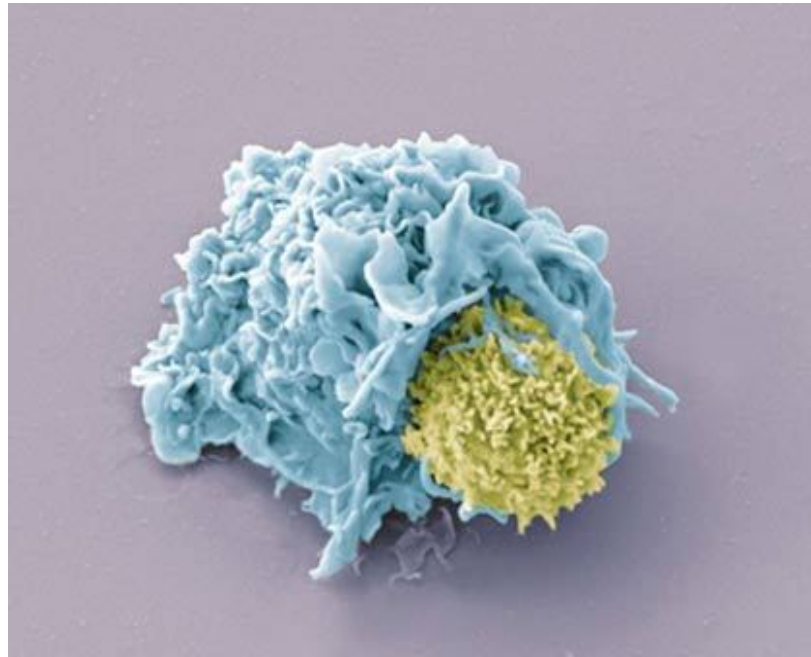


Phagocyte ingérant des bactéries

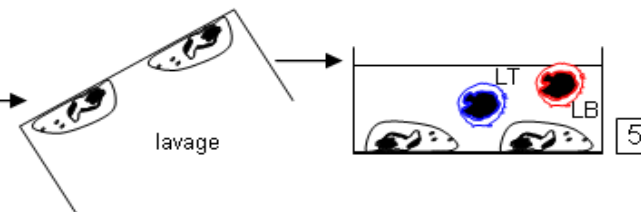
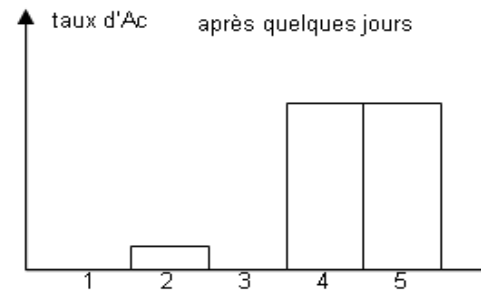
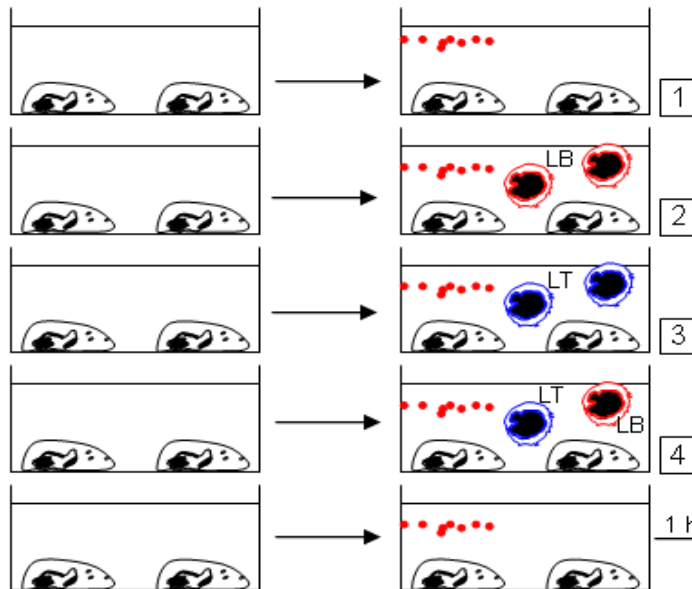
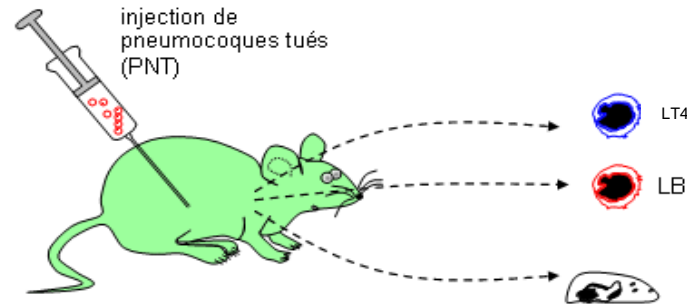
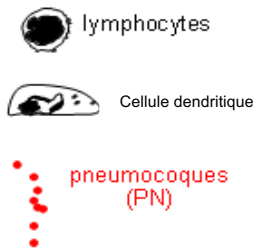


Doc. 3 L'élimination des complexes immuns fait intervenir des acteurs de l'immunité innée.

Le rôle des LT4, cellules pivots de la réaction immunitaire et la participation des cellules dendritiques dans la réaction adaptative



des expériences mettant en évidence le rôle des LT4 et l'intervention des cellules dendritiques

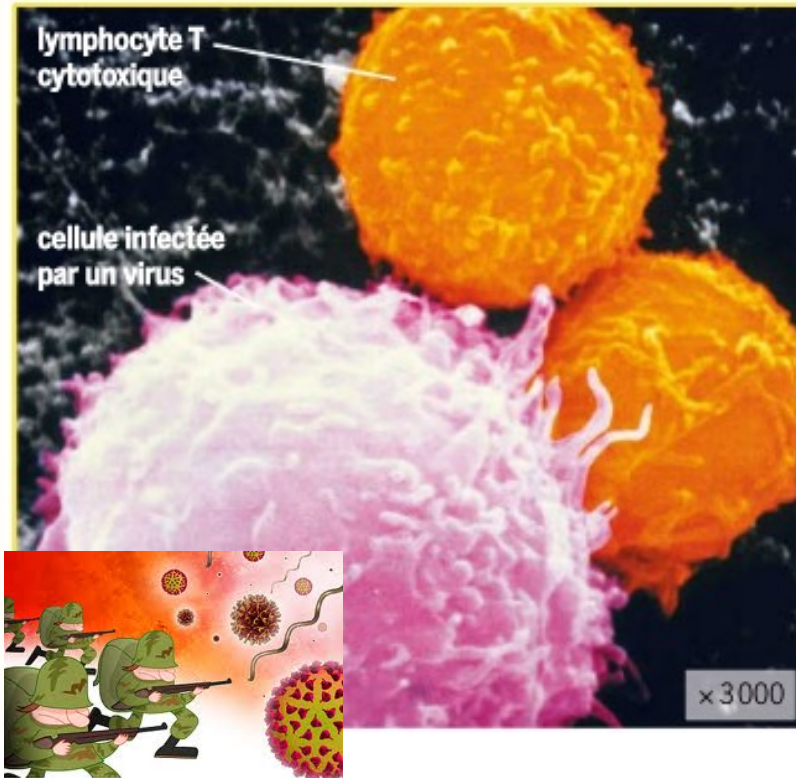


5

Le rôle des LT8 dans la réaction immunitaire contre la grippe

Mise en évidence d'un contact étroit entre le LT cytotoxique et la cellule cible

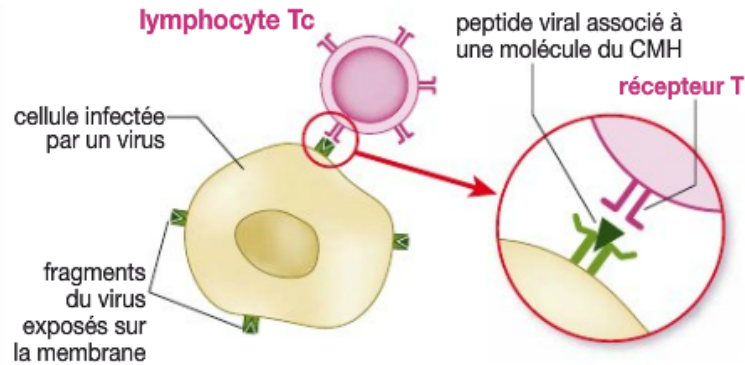
• La reconnaissance d'une cellule cible



• La destruction de la cellule cible



Le mode d'action des LT cytotoxiques: provoquer la lyse de la cellule cible



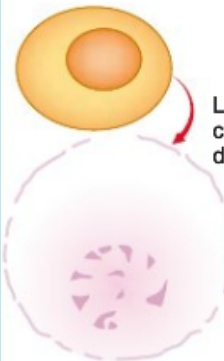
Certains lymphocytes T, appelés lymphocytes cytotoxiques ou LTc, sont capables de détecter des cellules « anormales », c'est-à-dire présentant sur leur CMH des antigènes différents des marqueurs normaux de l'organisme ; c'est le cas, par exemple, des cellules cancéreuses ou des cellules infectées par un virus.

Si, en « surveillant » les membranes des cellules de l'organisme (fonction dévolue aux LT), un LTc découvre une telle cellule anormale, elle met en œuvre immédiatement des mécanismes pour la détruire (*voir ci-contre*).

Comme cette destruction nécessite un simple contact, parfois appelé « baiser de la mort », entre LTc et cellule cible, un même LTc peut détruire de nombreuses cellules cibles (une toutes les 10 minutes environ).

Deux mécanismes peuvent conduire à la mort de la cellule cible

LA CYTOLYSE

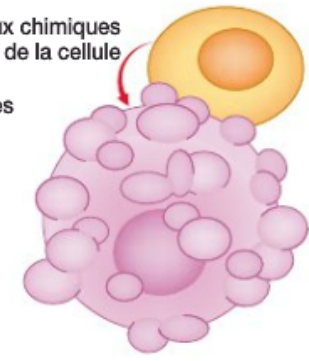


éclatement de la cellule

Libération de signaux chimiques induisant le suicide de la cellule

Libération de protéines capables de créer des pores dans la membrane

L'APOPTOSE



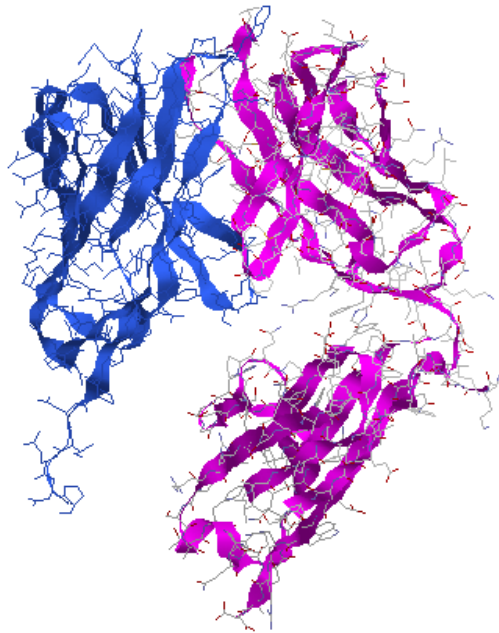
boursofflures de la membrane

Qu'est-ce que l'apoptose ?

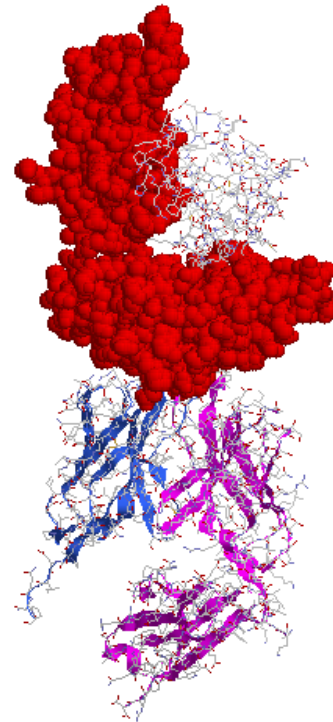
L'apoptose est un mécanisme d'autodestruction cellulaire programmé génétiquement et qui peut être mis en route lorsque la cellule reçoit certains signaux de son environnement. Ce mécanisme se caractérise par une fragmentation de l'ADN et un bourgeonnement de la membrane plasmique qui forme des « corps apoptotiques », petites vésicules qui seront ensuite éliminées par les phagocytes.

Doc. 1 Un simple contact permet à un lymphocyte cytotoxique de détruire une cellule cible.

Visualisation du récepteur T grâce au logiciel Rastop

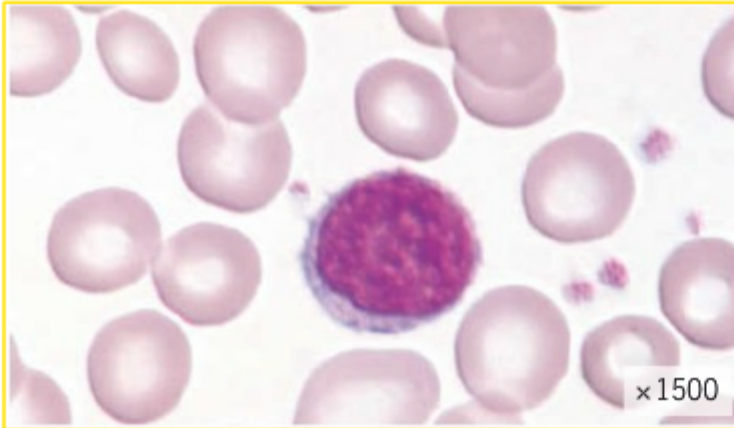


Récepteur seul (deux chaînes)



Récepteur fixé au déterminant antigénique présenté par la cellule infectée

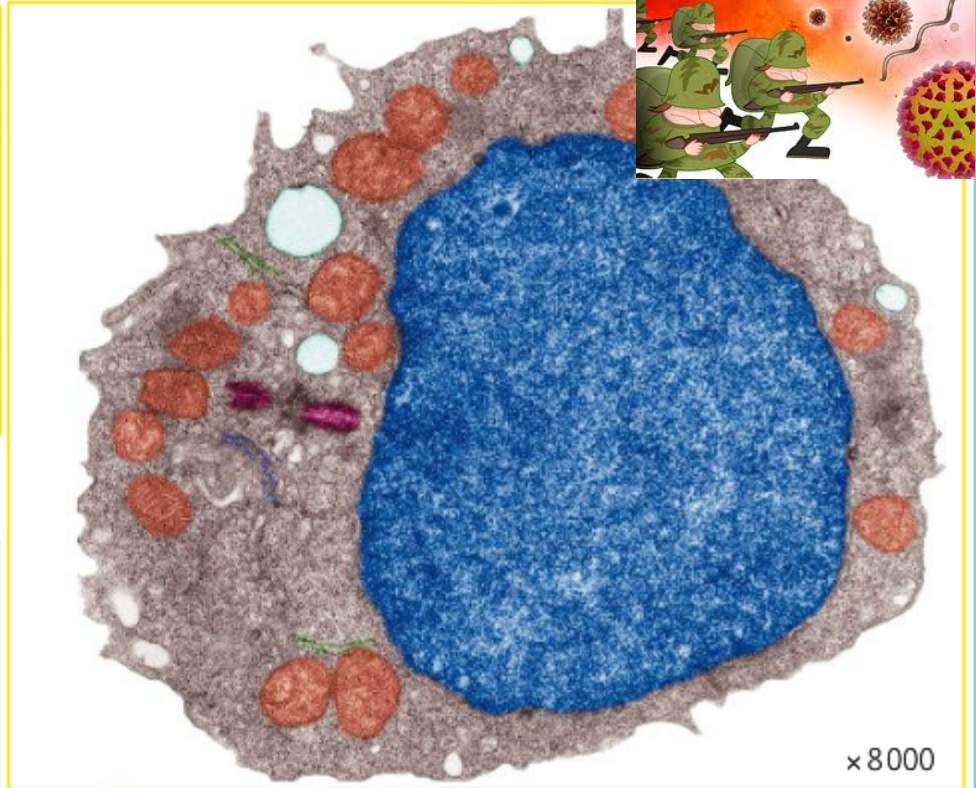




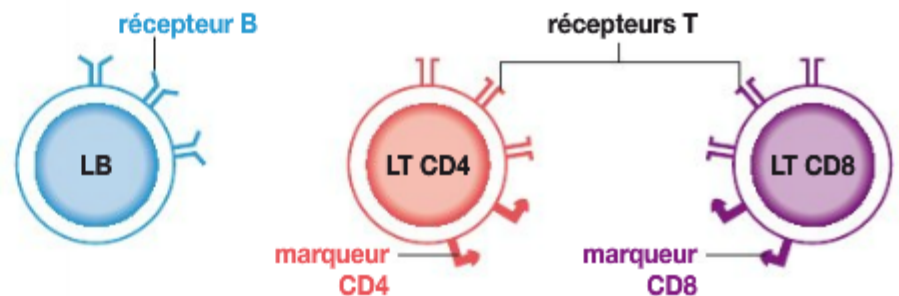
a Un lymphocyte vu en microscopie optique

Caractères des lymphocytes

- **Forme** : plus ou moins sphérique avec un gros noyau.
- **Diamètre** : 8 à 12 μm , à peine plus gros que les globules rouges.
- **Nombre** : 1 000 à 4 000 par mm^3 , soit 20 à 40 % de la totalité des leucocytes.
- **Différentes catégories** : deux catégories principales de lymphocytes, les **lymphocytes B** (ou **LB**) et les **lymphocytes T** (ou **LT**). Ces deux catégories sont très semblables au microscope mais elles se distinguent par la nature de leurs récepteurs membranaires (récepteur B ou récepteur T) qui déterminent leur fonction. En outre, les lymphocytes T peuvent être divisés en deux sous-types, les **LT CD4** et les **LT CD8**, caractérisés par des marqueurs membranaires appelés CD4 et CD8.



b Un lymphocyte vu en microscopie électronique à transmission



Doc. 3 Les lymphocytes, des leucocytes sphériques à gros noyau.

B Reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T

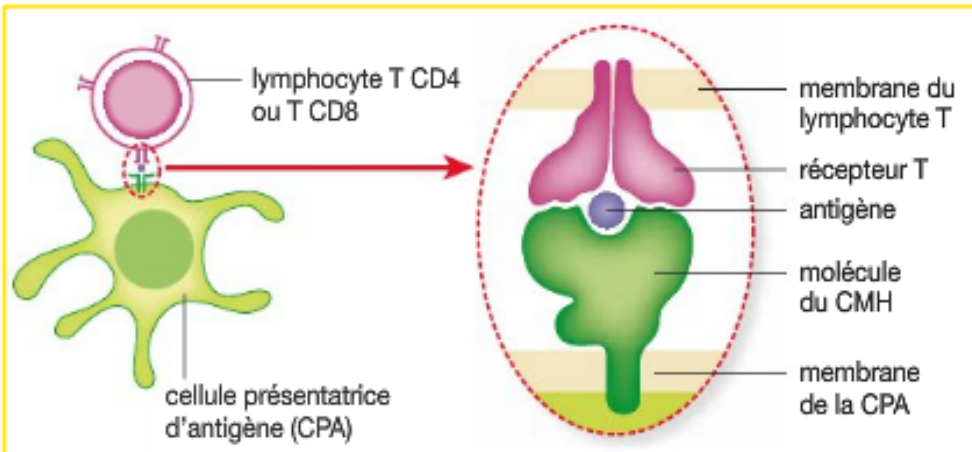
• La nécessité d'une « présentation »

Nous avons vu, dans le chapitre 1, que les cellules phagocytaires, et en particulier les cellules dendritiques, digèrent les éléments étrangers à l'organisme. Ces cellules exposent ensuite à leur surface, sur les molécules du CMH, des fragments moléculaires (le plus souvent des peptides) issus de l'élément digéré.

Devenu une « cellule présentatrice d'antigène », ou CPA, la cellule dendritique migre vers les ganglions lymphatiques où elle va rencontrer de très nombreux lymphocytes.

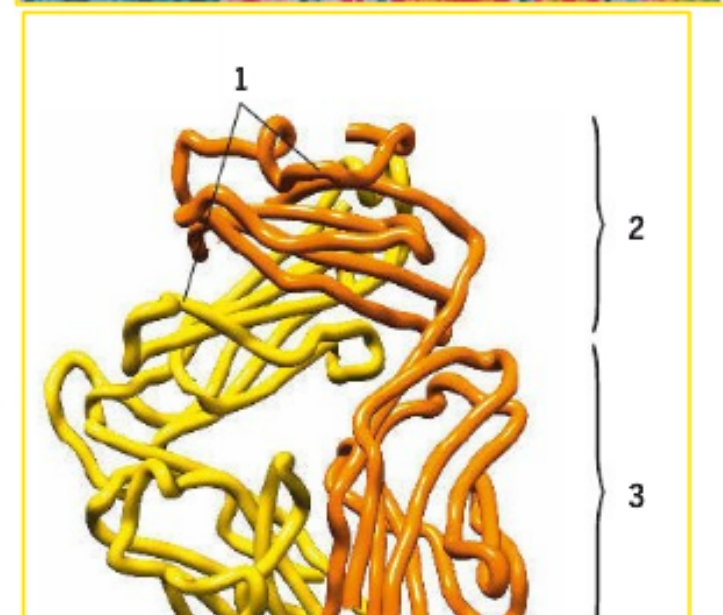
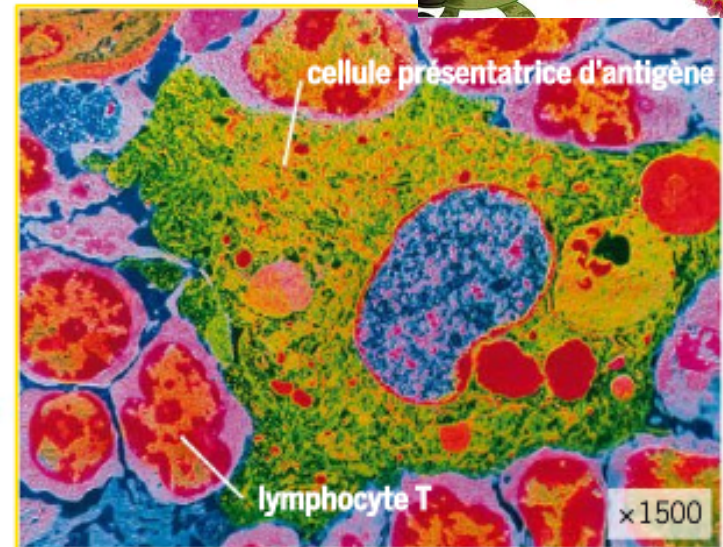
La *photographie ci-contre* présente une telle CPA, entourée de lymphocytes T, au sein d'un ganglion lymphatique. ▶

• Les molécules de la reconnaissance

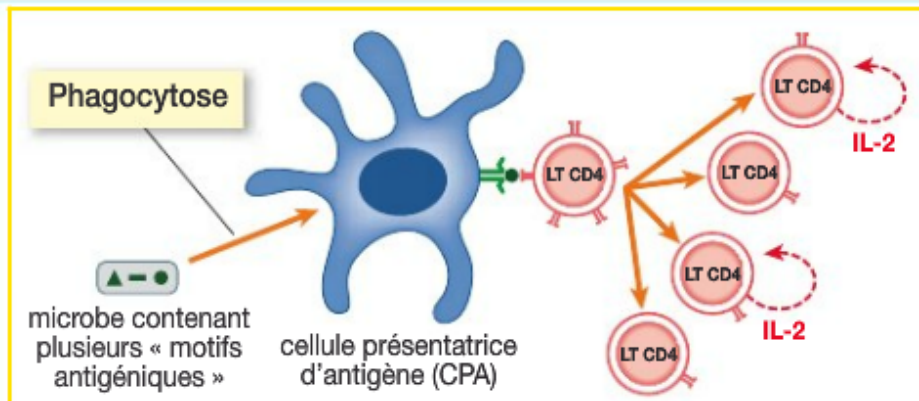


Les récepteurs T sont des protéines ancrées dans la membrane des LT. Ils sont spécialisés dans la reconnaissance d'antigènes présentés sur les membranes des cellules du même organisme.

D'une structure légèrement différente de celle des anticorps mem-



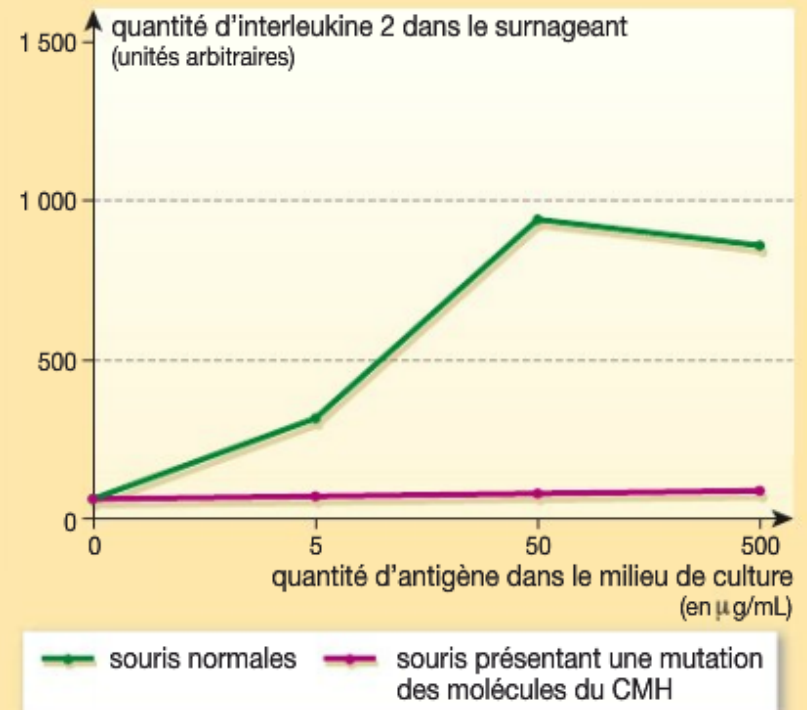
Le rôle pivot des LT4 par la sécrétion de cytokines de type interleukines



- Les LT CD4 sont sélectionnés par une CPA, de la même façon que les LT CD8. Les LT CD4 ainsi activés se multiplient par mitoses et se différencient en LT auxiliaires (LTa) sécréteurs d'interleukine 2 (IL-2).
- L'interleukine 2 sécrétée par les LTa, d'une part « rétroagit » sur les propres cellules qui l'ont sécrétée (induisant une amplification clonale pouvant atteindre un million de cellules), d'autre part va contrôler les deux types de réponses immunitaires adaptatives (voir doc. 4).
- Lorsque l'antigène disparaît, les LTa meurent progressivement par apoptose, sauf certains qui se transforment en cellules à longue durée de vie, prêts à intervenir en cas de nouvelle agression par le même antigène : ce sont des LTa mémoire.

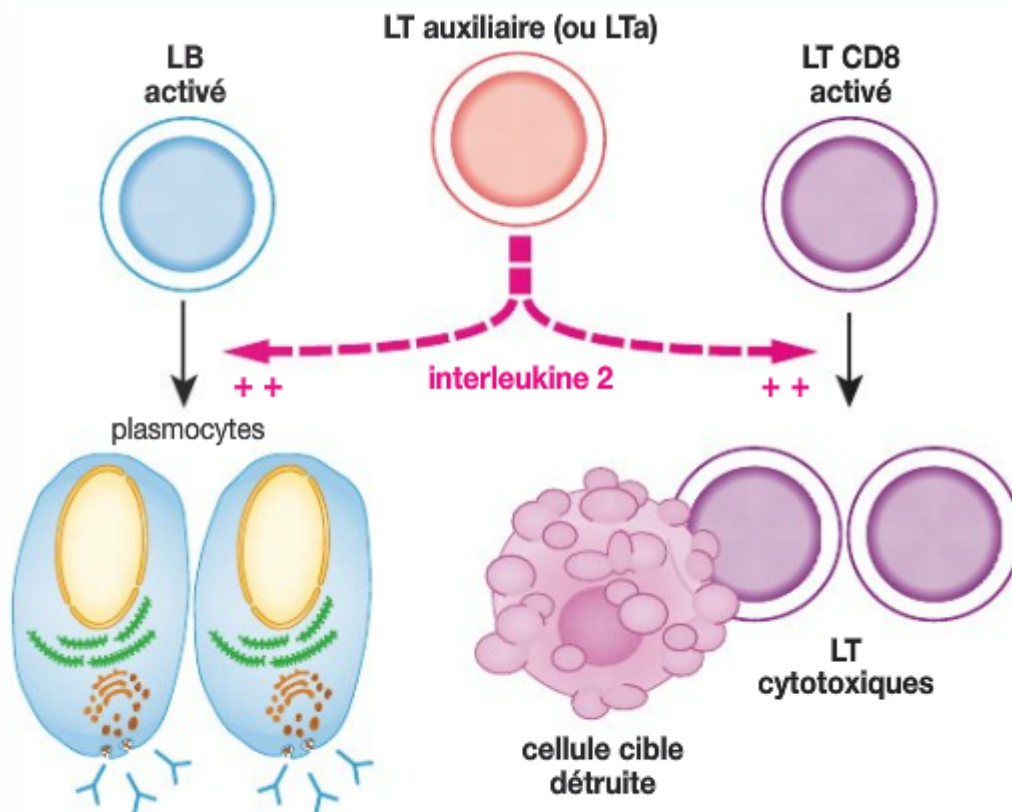
Une expérience

Des cellules dendritiques et des LT CD4 de souris sont mis en culture en présence de différentes concentrations d'un antigène nommé KLH. La quantité d'interleukine 2 dans le surnageant est mesurée 24 heures après la mise en culture.

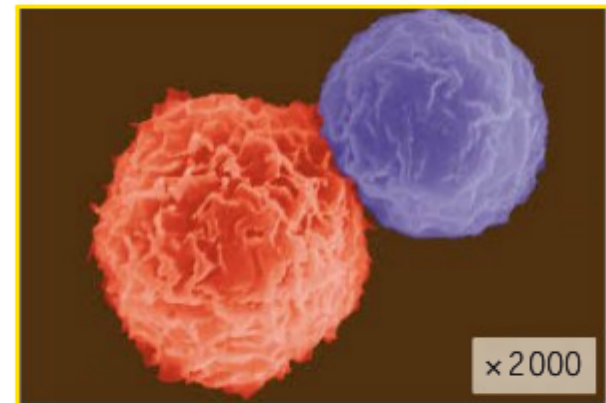




Les interleukines stimulent les LB activés et les LTc activés



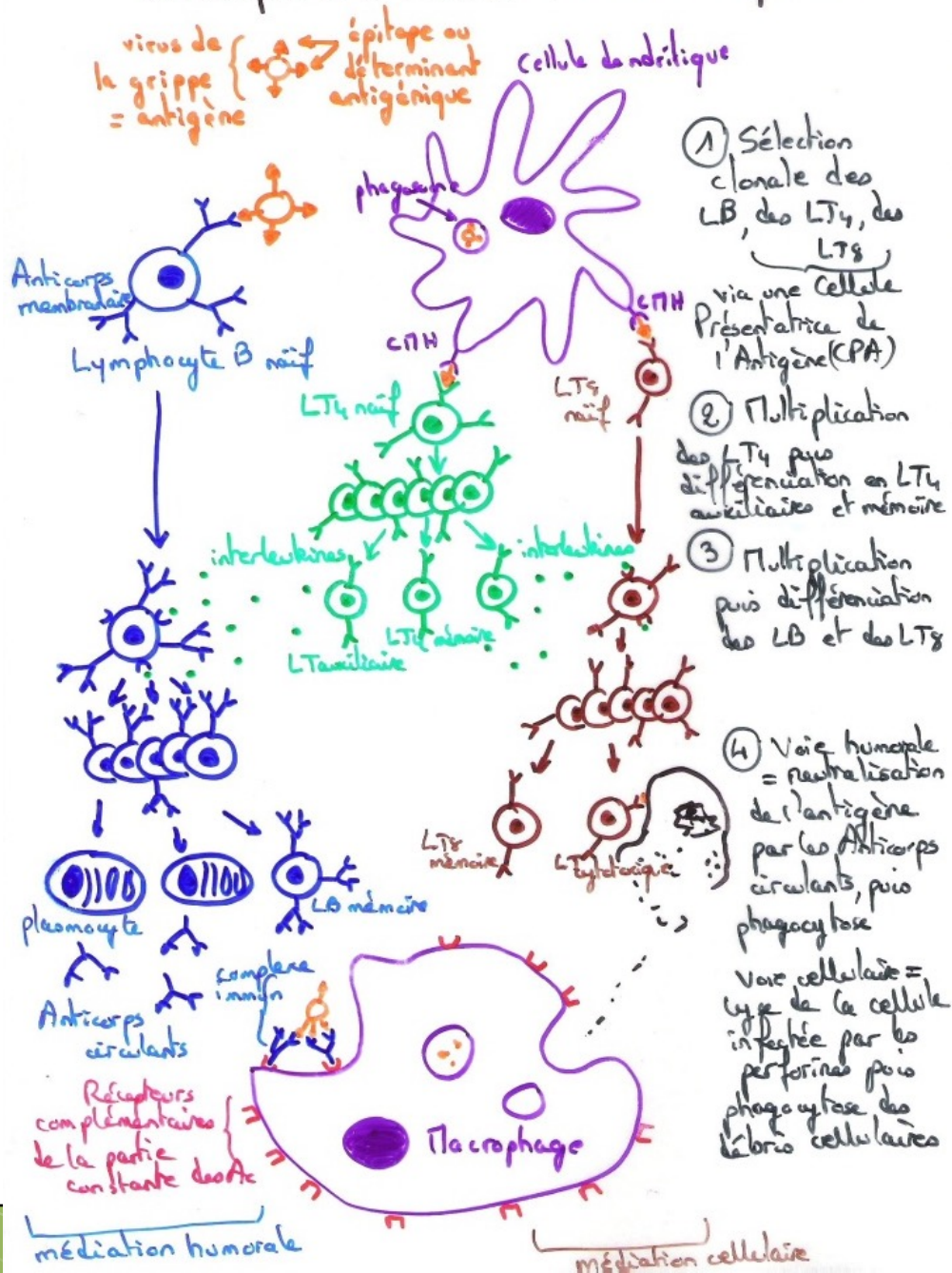
Les interleukines sécrétées par les LTa stimulent la multiplication et la différenciation des lymphocytes B et T CD8 activés (c'est-à-dire ayant reconnu un antigène). En l'absence d'une telle stimulation, les réactions immunitaires adaptatives sont très faibles voire inexistantes.



Un LT CD4 (mauve) entre en contact avec un LB (orangé) et le stimule en libérant des interleukines.

Doc. 4 Des messagers chimiques indispensables au contrôle des réactions immunitaires adaptatives.

Les étapes de la réaction immunitaire adaptative



- 1) Sélection clonale des LB, des LT4, des LT8 via une cellule Présentatrice de l'Antigène (CPA)
- 2) Multiplication des LT4 puis différenciation en LT4 auxiliaires et mémoire
- 3) Multiplication puis différenciation des LB et des LT8
- 4) Voie humorale = neutralisation de l'antigène par les Anticorps circulants, puis phagocytose
Voie cellulaire = type de la cellule infectée par les perforines puis phagocytose des cellules cellulaires



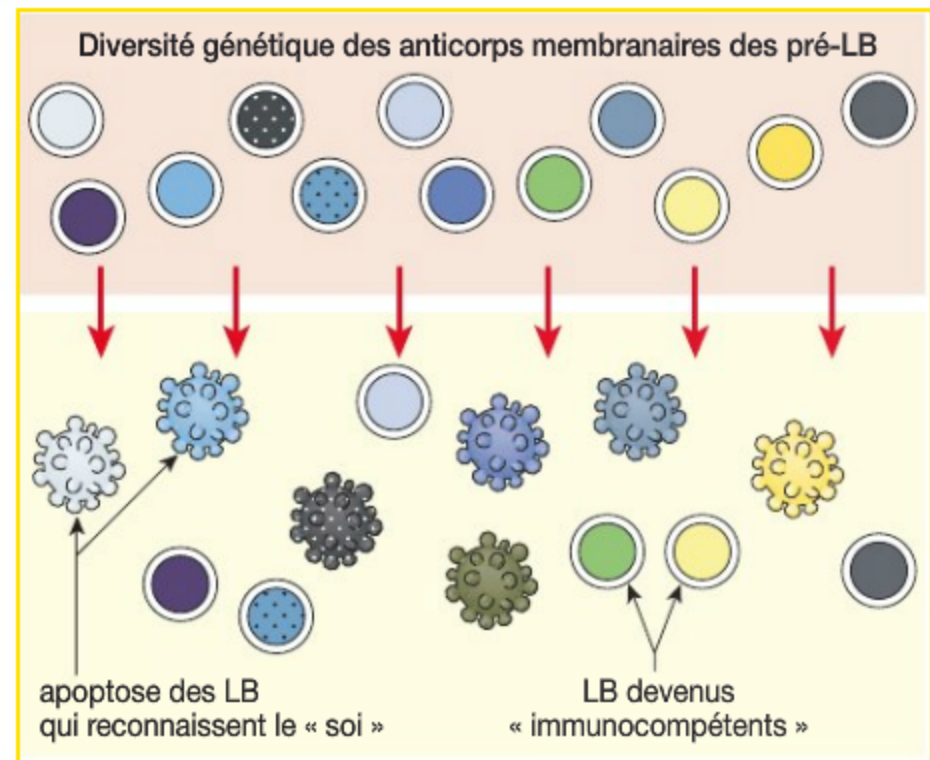


Le répertoire immunitaire

Étant donnée l'origine aléatoire des gènes codant pour les anticorps membranaires, il est inévitable que de nombreux lymphocytes B puissent, *a priori*, se lier à des molécules normalement présentes dans notre organisme (ce que l'on appelle les « molécules du soi »). Dans un tel cas, des réactions immunitaires seraient dirigées contre nos propres cellules. En fait, dans la moelle osseuse, tout LB capable de se lier aux molécules du soi est éliminé (il meurt par **apoptose**).

Ne sortent donc de la moelle pour gagner la circulation sanguine, c'est-à-dire ne deviennent **immunocompétents**, que les LB capables de reconnaître les molécules étrangères à l'organisme (ou « molécules du non-soi »).

Le répertoire immunitaire des LB est donc constitué par des milliards de clones de LB (sans doute de l'ordre de 10^{12}), capables chacun de reconnaître une molécule du non-soi.



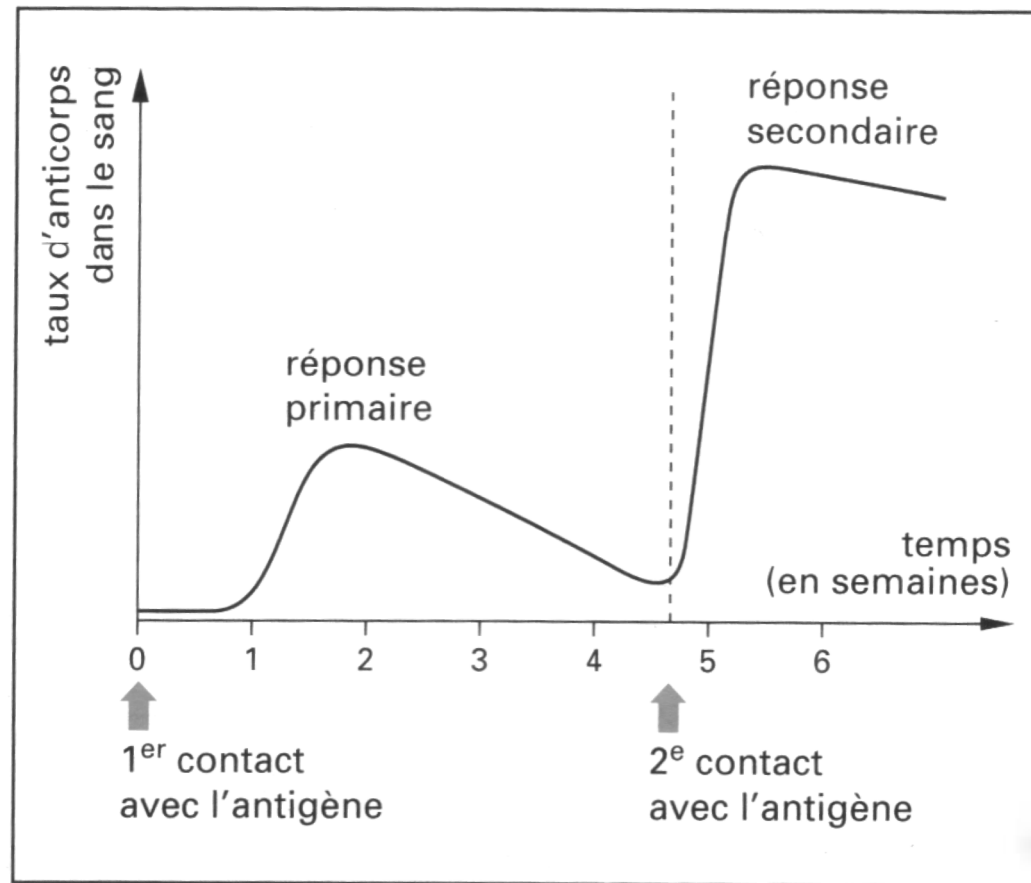
Doc. 2 Tous les lymphocytes produits ne deviennent pas immunocompétents.



Bilan partiel:
l'immunité adaptative est spécifique d'un antigène donné. Elle présente deux voies d'élimination du pathogène: la voie cellulaire et la voie humorale. Dans les deux voies, les CPA et les LT4 jouent un rôle essentiel.

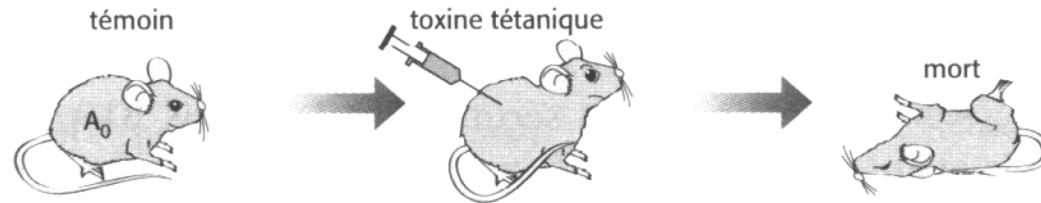
Comment expliquer la protection permise par la vaccination?

Réponse immunitaire primaire vs secondaire



début de l'expérience

SÉRIE : 1

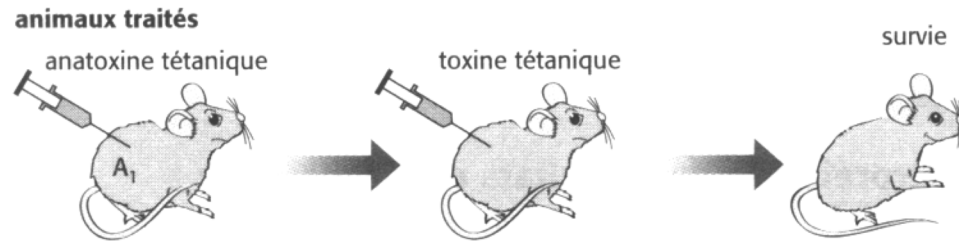


● SÉRIE 1:

Def toxine: molécule libérée par un bactérie pouvant entraîner la mort d'un individu, **pouvoirs pathogène et immunogène** souvent importants.

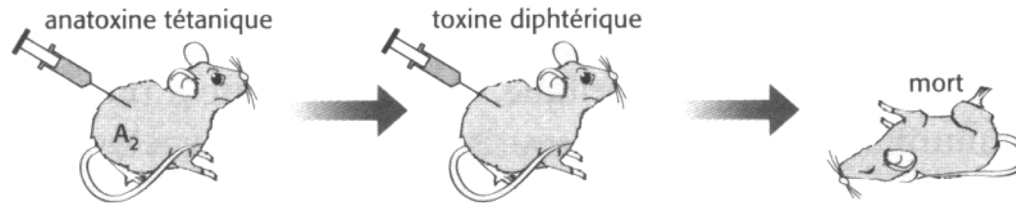
On constate qu'une souris traitée à la toxine tétanique meurt. Cette toxine a donc un fort pouvoir pathogène car elle entraîne la mort de l'animal.





- On en déduit que la souris a acquis une **réponse immunitaire rapide et efficace** contre la toxine tétanique, qui normalement est létale pour l'animal. Il s'agit d'une r.i. secondaire permise via un premier contact préalable (**15 jours avant le 2nd contact**). On en déduit que l'anatoxine a permis d'augmenter le **répertoire immunitaire** de la souris en entraînant la création de **LB mémoire anti toxine tétanique** et **LT4 mémoire spécifiques de la toxine tétanique**.
- Ainsi l'anatoxine tétanique a perdu **son pouvoir pathogène** mais pas immunogène.





- On constate qu'une souris après un premier contact avec l'ag anatoxine tétanique, meurt lorsqu'on lui inocule la toxine diphtérique.
- On en déduit que la mémoire immunitaire anti toxine tétanique n'a aucun effet sur la toxine diphtérique. Cette mémoire est donc spécifique d'un ag donné.



Les différents types de vaccins



A La vaccination et la protection de l'individu et des populations



Doc. 1 Que contient un vaccin ?

La vaccination consiste à introduire dans l'organisme un agent extérieur (le vaccin) afin de provoquer une réaction immunitaire, sans pour autant déclencher la maladie, qui permet de protéger ultérieurement contre une **maladie infectieuse**. Il existe quatre types de vaccins selon leur contenu (voir *tableau ci-dessous*).

Contenu du vaccin	Maladies concernées
<ul style="list-style-type: none"> • Microbes (virus ou bactéries) vivants atténués 	<ul style="list-style-type: none"> • Oreillons, rougeole, rubéole, varicelle
<ul style="list-style-type: none"> • Microbes (virus ou bactéries) inactivés (morts) 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliomyélite, choléra
<ul style="list-style-type: none"> • Anatoxine (toxine neutralisée) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos
<ul style="list-style-type: none"> • Molécules microbiennes (antigènes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies à pneumocoques, coqueluche, grippe, hépatite B

- Pour la population générale (hormis les cas des personnes exposées à un risque particulier ou pour certaines professions), certaines vaccinations sont **obligatoires**. Il s'agit des vaccinations contre :
 - la **diphtérie** et le **tétanos** : seule la primo-vaccination avec le premier rappel à 18 mois est obligatoire ;
 - la **poliomyélite** : la primo-vaccination et les rappels sont obligatoires jusqu'à l'âge de 13 ans ;
 - la **fièvre jaune** : pour toutes les personnes résidant en Guyane.
- D'autres vaccinations sont fortement **recommandées** par les autorités sanitaires :
 - vaccin contre la **coqueluche** ;
 - BCG contre la **tuberculose** ;
 - vaccin contre l'**hépatite B** ;
 - vaccin ROR contre la **rougeole**, les **oreillons** et la **rubéole** ;
 - vaccin contre la grippe saisonnière (chez les personnes âgées ou souffrant d'une maladie chronique).

Doc. 2 Vaccinations obligatoires et vaccinations conseillées.

• La variole, une très grave maladie

La **variole** (ou « petite vérole ») est une maladie virale très contagieuse, fréquemment mortelle, se traduisant par l'éruption de grosses pustules sur tout le corps. Importée en Occident au début du XVI^e siècle, elle était responsable, vers la fin du XVIII^e siècle, de la mort de 400 000 personnes en Europe chaque année. En 1796, un médecin anglais, Edward Jenner, découvre la vaccination contre cette maladie (voir p. 347).



• L'éradication de la variole

En 1900, grâce à la vaccination de plus en plus répandue, la variole avait disparu dans de nombreux pays d'Europe du Nord. En 1967, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) met en place le programme intensif d'éradication de la variole qui va permettre d'éliminer la maladie des pays où elle subsistait à l'état **endémique** (Brésil, Afrique sub-saharienne, Inde...). Le dernier cas de variole naturelle est observé en Somalie en 1977. En 1979, l'OMS déclare la variole éradiquée de la surface de la Terre. La vaccination est définitivement arrêtée le 8 mai 1980.

Doc. 3 Vaccination et protection des populations : le cas exemplaire de l'éradication de la variole.

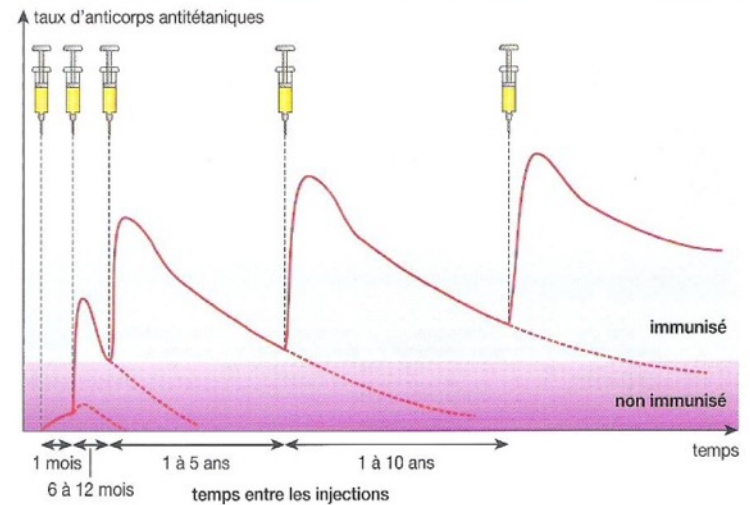
La polémique sur les adjuvants



B Le mode d'action d'un vaccin

La vaccination reproduit la réponse primaire et la (ou les) réponse(s) secondaire(s) décrites page 339 pour le premier et le second contact avec un même antigène. C'est une mise en mémoire de l'antigène présenté pour qu'à l'avenir, lors d'une contamination vraie, l'immunité acquise puisse s'activer de façon plus rapide.

Par exemple, dans le cas de la vaccination antitétanique (*graphe ci-contre*), plusieurs injections sont nécessaires pour obtenir une protection efficace. Compte tenu de la disparition, certes lente, des anticorps plasmatiques et de la diminution des cellules mémoire, des rappels sont souvent nécessaires au bout de quelques années.



Doc. 4 Évolution du taux d'anticorps plasmatiques dans le cas de la vaccination contre le tétanos.

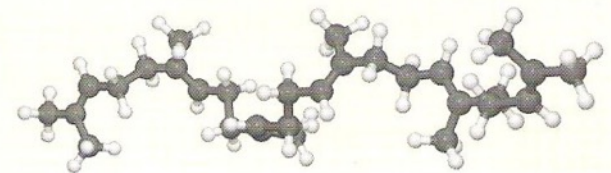
- En 1925, Gaston Ramon, travaillant à l'Institut Pasteur, montre que l'anatoxine diphtérique a un pouvoir vaccinant accru si on ajoute au vaccin une « substance irritante » pour les tissus. Il rejette par l'expérience l'hypothèse d'une action directe de cet **adjuvant** sur l'antigène et pense à une action par l'intermédiaire de l'organisme lui-même.

- On sait, aujourd'hui, que les adjuvants de vaccins sont reconnus par des récepteurs PRR (*voir page 294*). Certains sont des substances chimiques minérales comme les sels d'aluminium, très utilisés, ou organiques comme le squalène ; les autres renferment des extraits de microorganismes (bactéries). Ils déclenchent ainsi une réaction inflammatoire avec activation des cellules dendritiques. Ils stimulent aussi de manière non spécifique la prolifération des lymphocytes. La réaction adaptative dirigée contre l'antigène est donc mise en route plus précocement et avec une plus grande ampleur.



À l'automne 2009, la campagne de vaccination contre le virus H1N1 a déclenché une vive polémique. Les premiers vaccins utilisés contenaient du squalène. Cet adjuvant des vaccins avait, semble-t-il, été à l'origine de graves troubles chez des militaires américains.

Le squalène est un lipide à longue chaîne carbonée produit par de nombreux organismes, y compris l'Homme. Il existe en grande quantité dans le foie de requin, d'où son nom.



Doc. 5 Les adjuvants des vaccins et la réaction immunitaire innée.



Fin!