

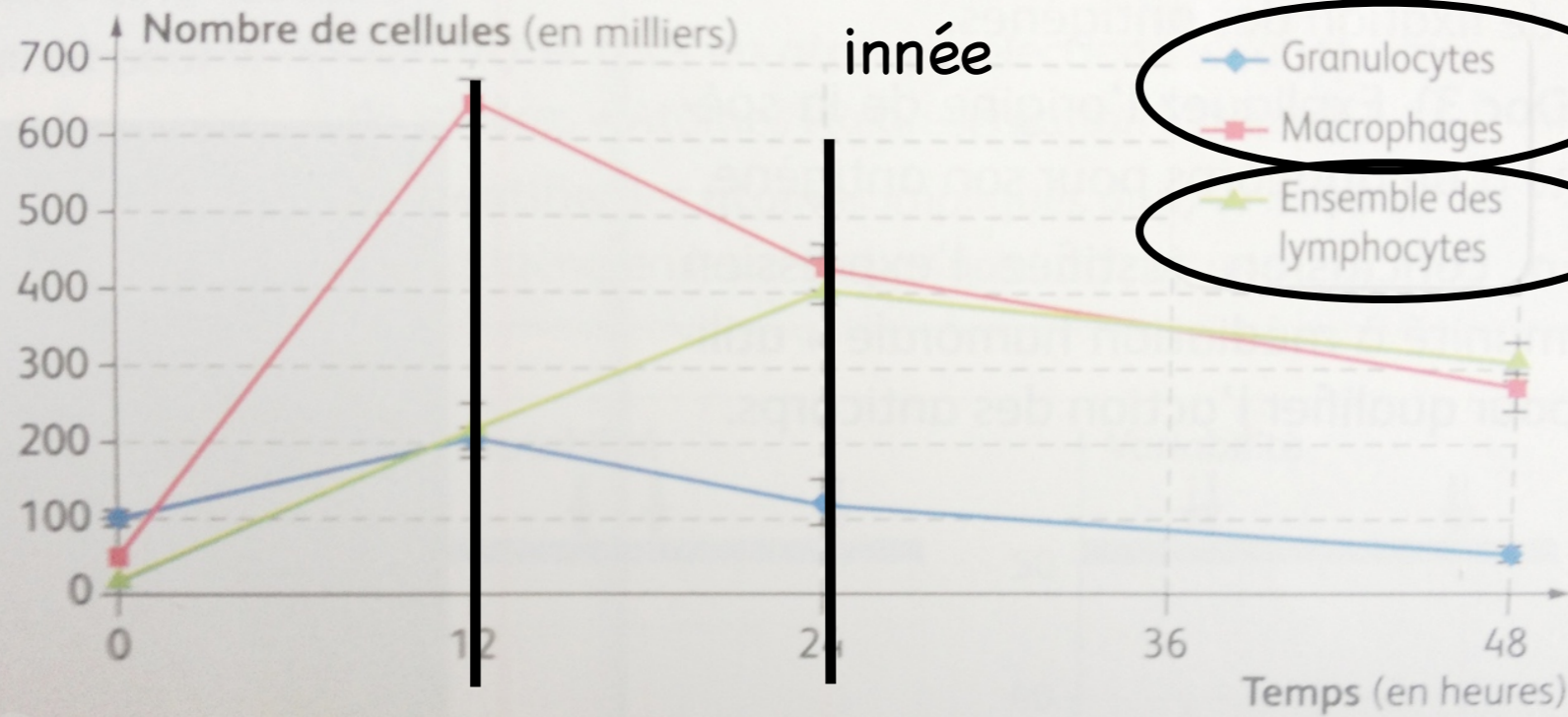
Thème 3: Corps humain et santé

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

Chapitre 2- L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée

1- Les acteurs de l'immunité adaptative

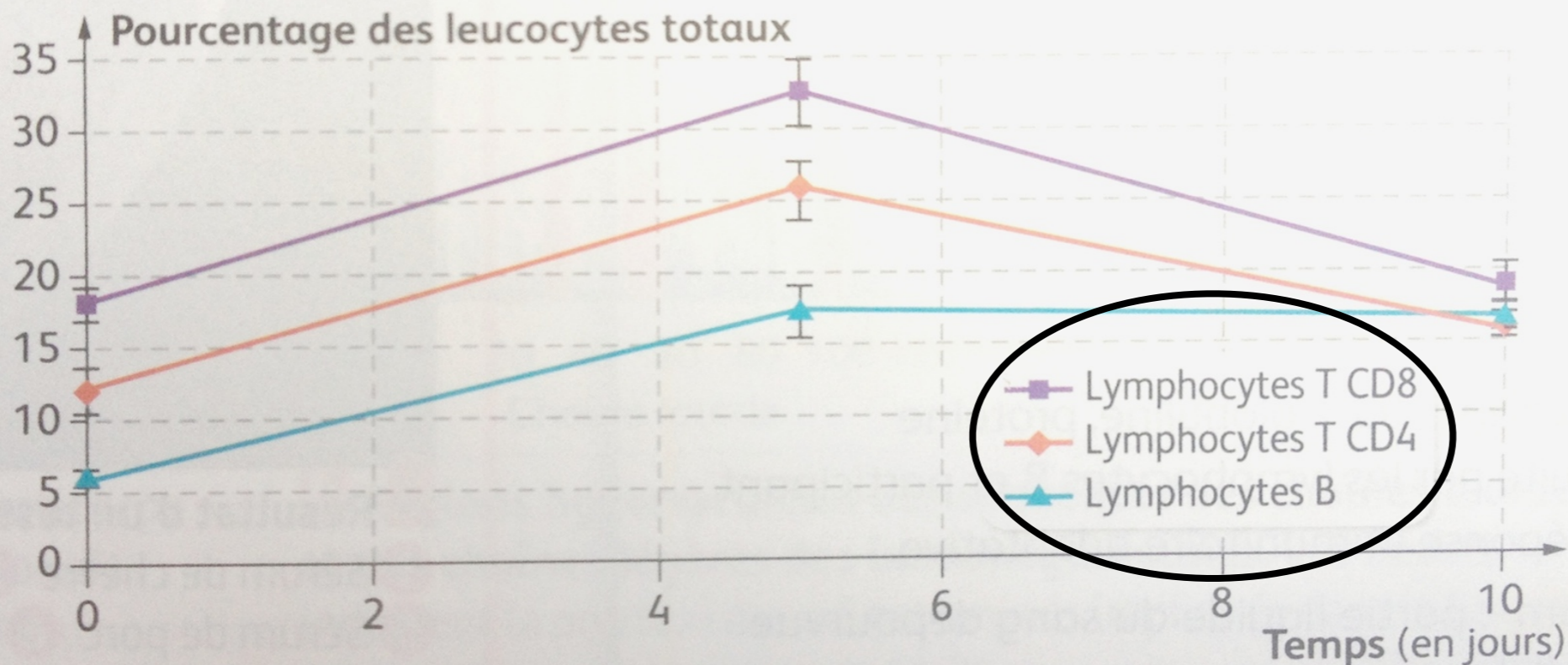
Acteurs de l'immunité innée



Variation du nombre de cellules immunitaires récupérées à la surface des bronches et des alvéoles pulmonaires.

On infecte un animal avec le virus de la grippe. On prélève régulièrement un peu de sang pour suivre l'évolution des lymphocytes, un type de leucocyte.

On infecte un animal avec le virus de la grippe. On prélève régulièrement un peu de sang pour suivre l'évolution des lymphocytes, un type de leucocyte.



On prélève aussi régulièrement un peu de sang pour suivre l'évolution des lymphocytes, un type de leucocyte.

Bilan:

Alors que l'immunité innée est largement répandue chez les êtres vivants, l'immunité adaptative est propre aux vertébrés. Elle s'ajoute à l'immunité innée et assure une action plus spécifique contre des molécules, ou partie de molécules. La réponse adaptative nécessite un temps de mise en place, contrairement à la réponse innée (de l'ordre de quelques jours).

L'immunité adaptative est principalement assurée par des lymphocytes: les lymphocytes B, les lymphocytes TCD4+ et les lymphocytes TCD8+.

2- La réponse cellulaire adaptative : intervention des lymphocytes

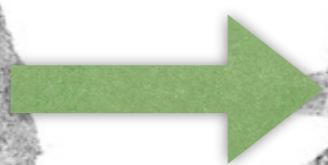
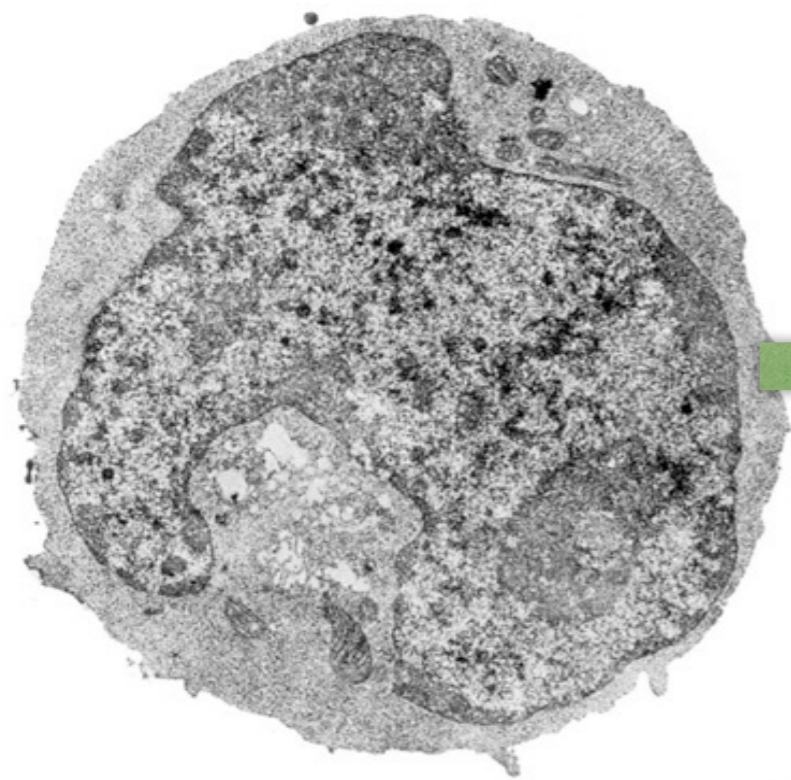
a) Lymphocytes B, anticorps et neutralisation des antigènes

Lors de la réponse adaptative, comment les lymphocytes B participent-ils à la neutralisation des antigènes ?

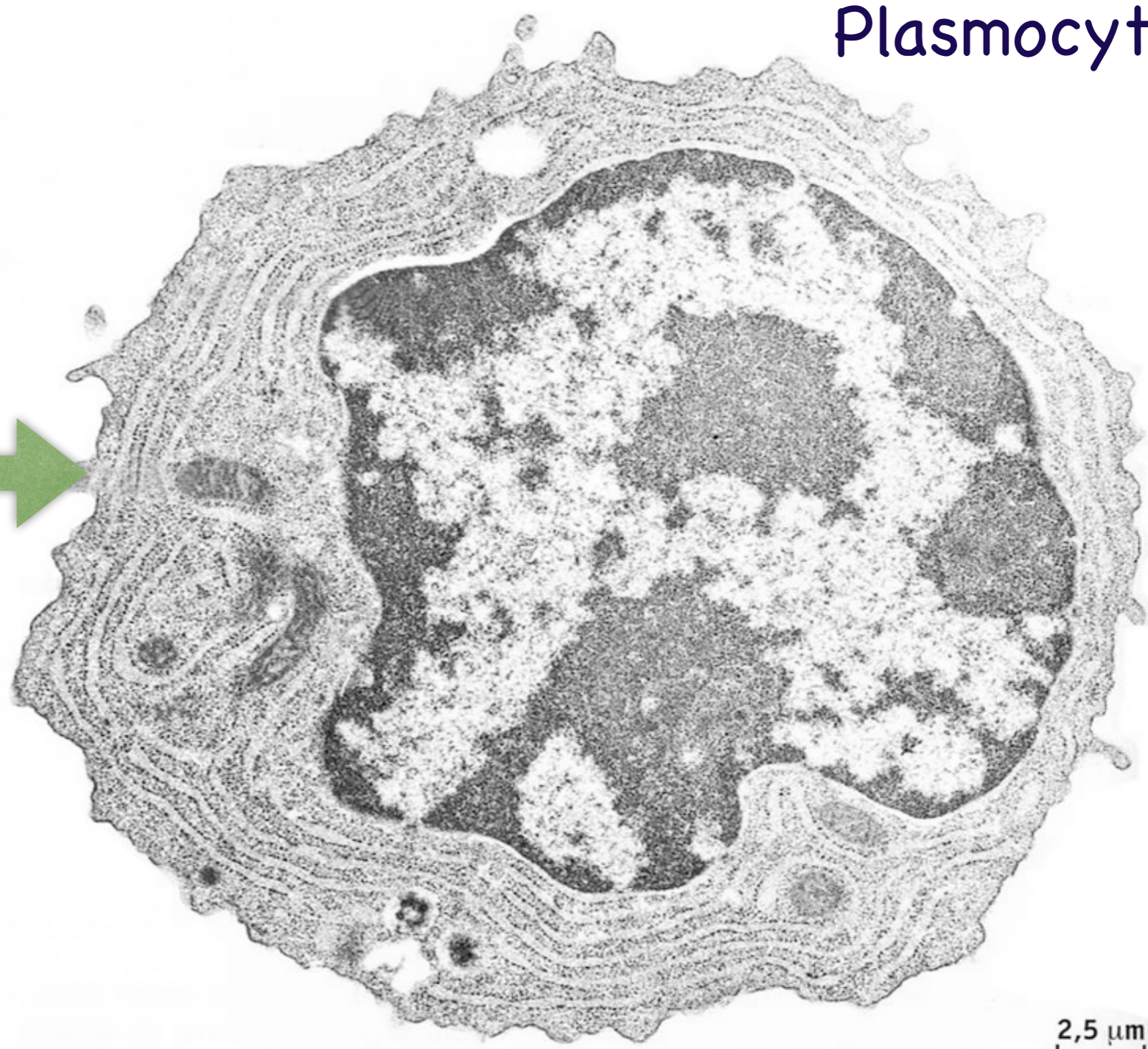
Type d'individu	Infecté par le bacille du tétanos	Non infecté par le bacille du tétanos
Aspect des ganglions lymphatiques	Hypertrophiés	non hypertrophiés
Résultats des prélèvements dans les ganglions lymphatiques	présence de lymphocytes B et de plasmocytes	présence de lymphocytes B

Lymphocyte B

Plasmocyte



1 μm



2,5 μm

Résultats des
prélèvements dans les
ganglions lymphatiques

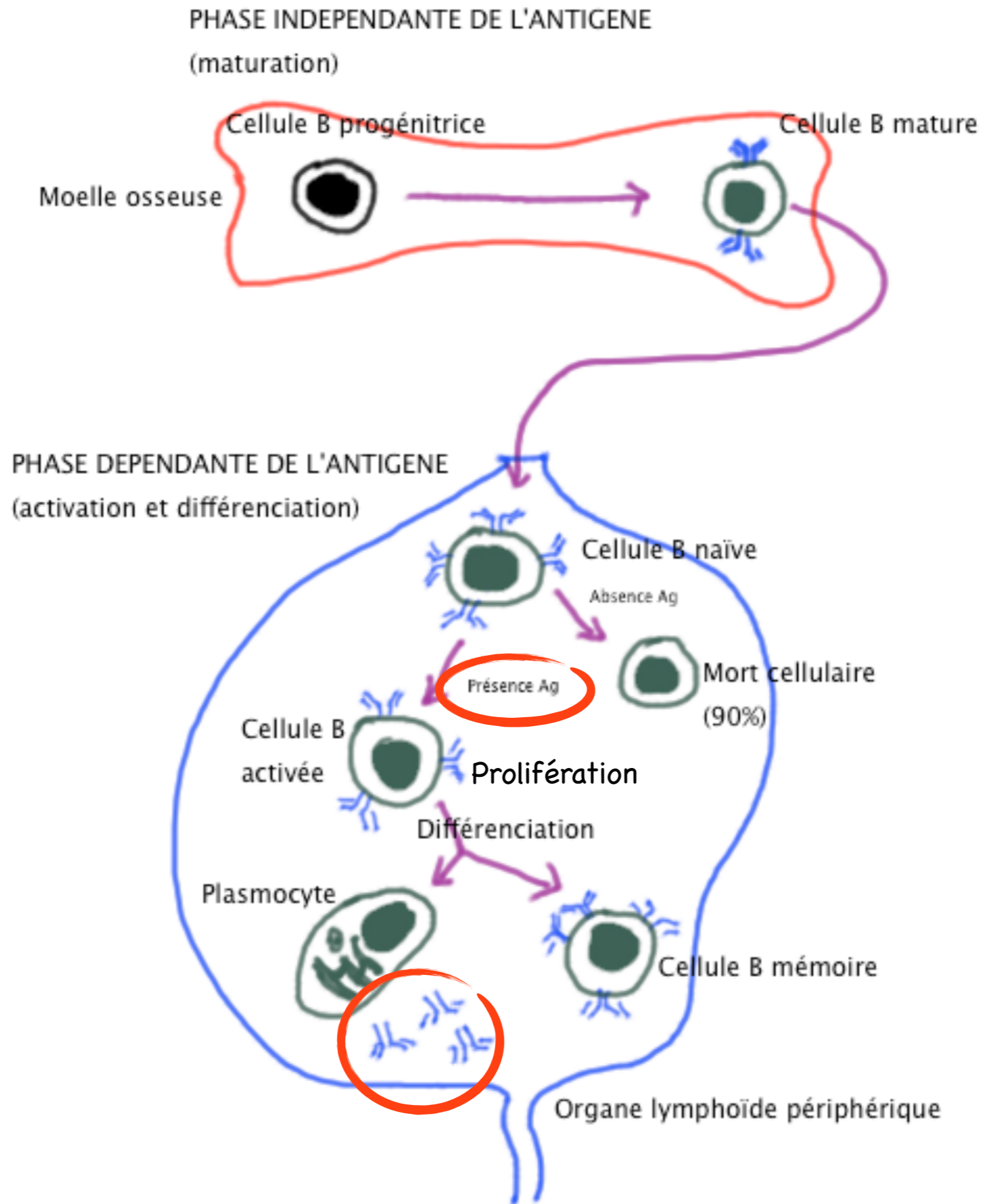
présence de
lymphocytes B et de
plasmocytes

présence de
lymphocytes B

2- La réponse lymphocytes

a) Lymphocytes

Lors de la réponse participent-ils



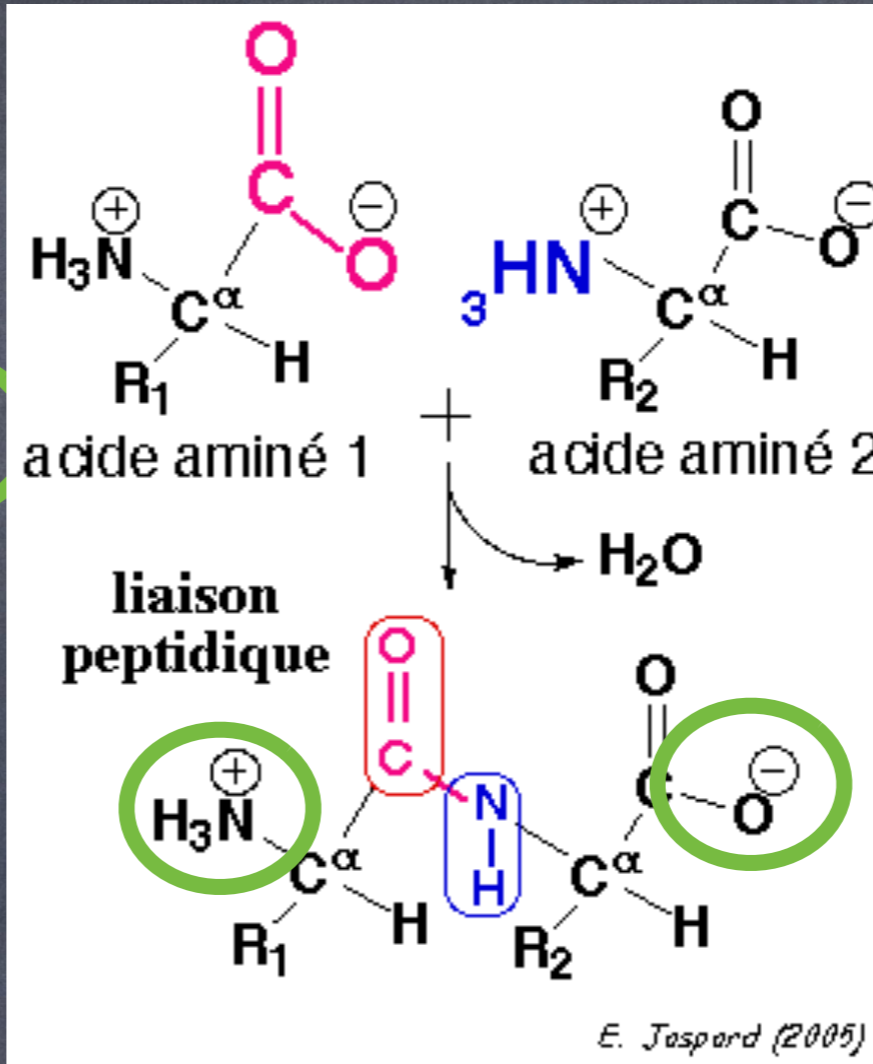
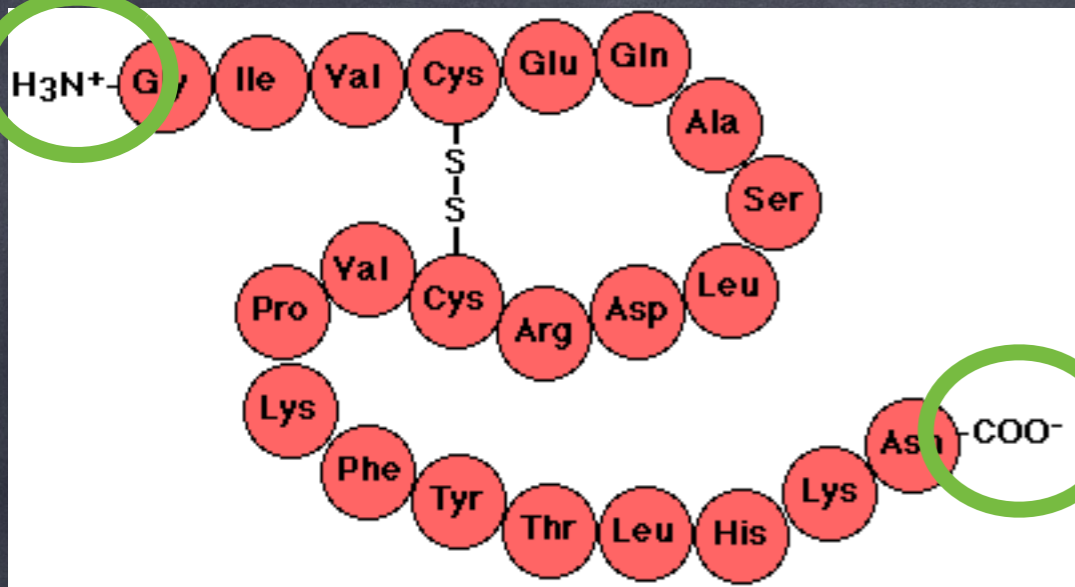
Bilan:

Chez un individu infecté par une bactérie par exemple, les ganglions lymphatiques s'hypertrophient. Un prélèvement dans de tels ganglions révèle la présence de lymphocytes B et de plasmocytes, ce qui n'est pas le cas chez un individu non infecté.

A la suite de l'entrée d'un antigène dans l'organisme, certaines lymphocytes B (= clone de LB qui rencontre l'antigène), ceux dont les anticorps membranaires (=BCR pour B Cell Receptor) sont spécifiques de l'antigène, se différencient en plasmocytes après prolifération. Ces derniers présentent des structures caractéristiques de la synthèse et de la sécrétion de protéines: cytoplasme volumineux avec beaucoup de réticulum endoplasmique, mitochondries et appareil de Golgi. Les protéines produites sont des anticorps.

Les plasmocytes ne se divisent pas et ont une faible durée de vie.

Les anticorps sont des protéines.



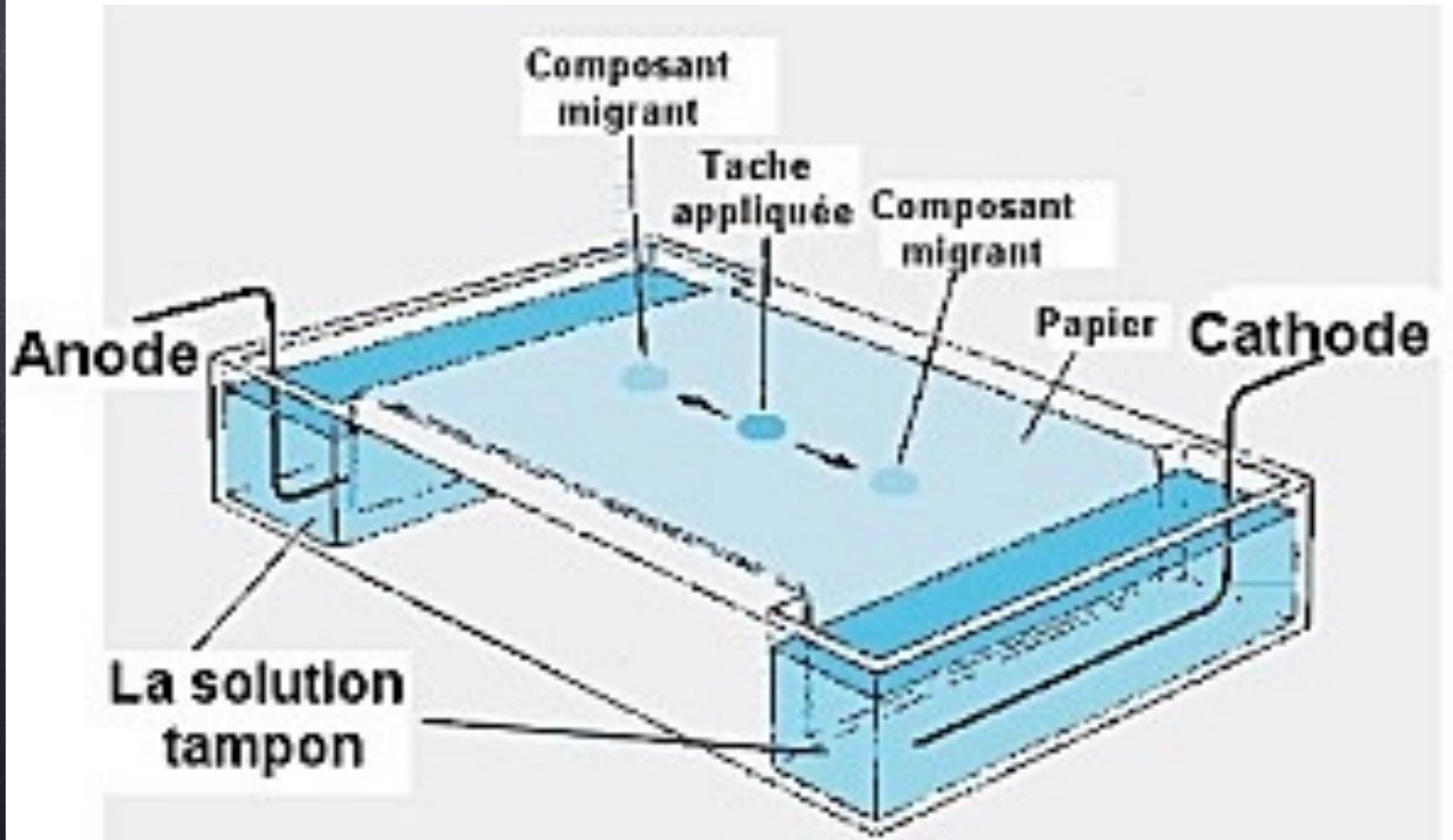
Les peptides sont des molécules porteuses de charges au pH physiologique à cause des charges sur les groupements C et N terminaux et sur les groupements fonctionnels des carbones alpha (carbone le plus proche du groupe fonctionnel) des acides aminés polaires.

Les anticorps sont donc des molécules chargées. Soumises à un champ électrique, ces protéines se déplacent plus ou moins suivant leur charge : c'est la mobilité électrophorétique qui permettra donc, s'il y a présence de protéines de les séparer et donc de les identifier par **électrophorèse**.

Les anticorps sont des protéines.

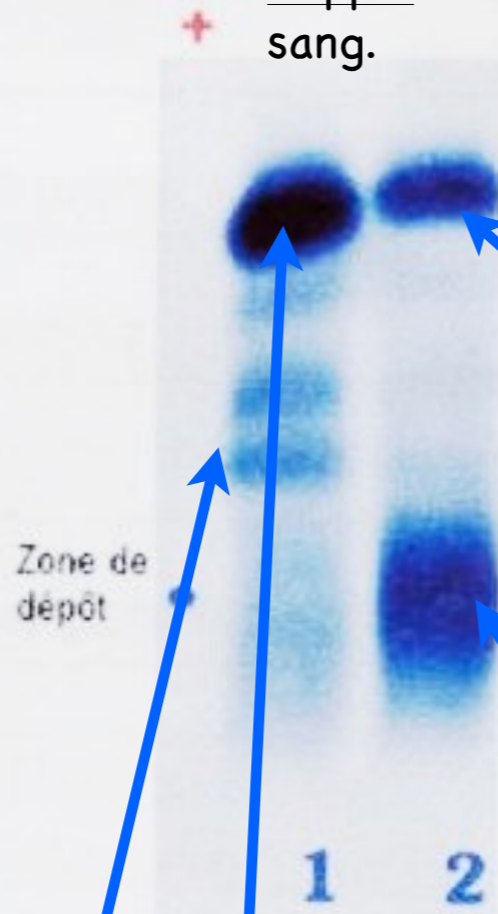
sérum= liquide restant après coagulation du sang.

Pour mettre en évidence la présence d'anticorps dans le sérum, on peut réaliser une électrophorèse. Celle-ci va permettre la migration différente (selon les charges électriques et les poids moléculaires) des éléments constituant le sérum. Ainsi, si des anticorps sont présents, ils pourront être mis en évidence.



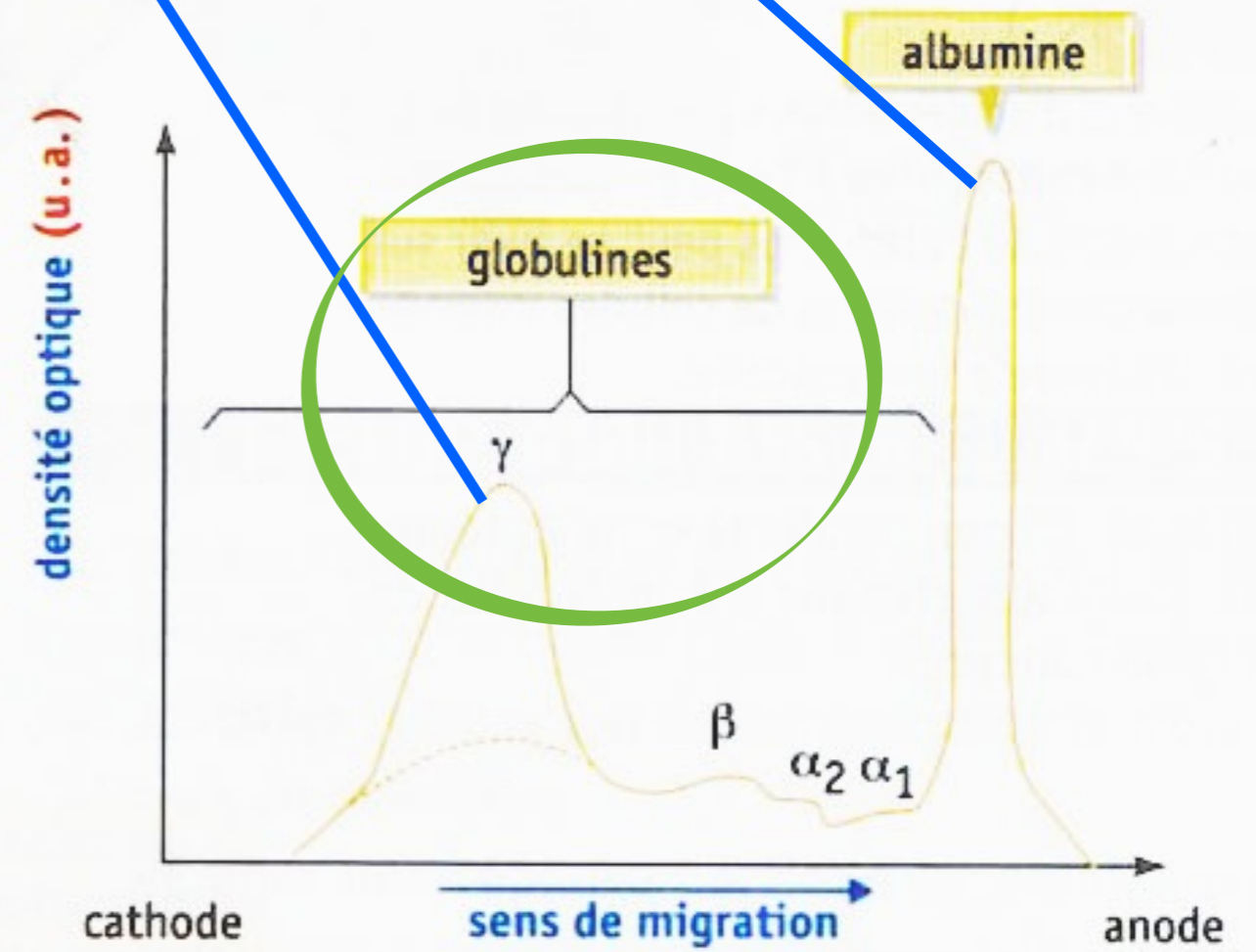
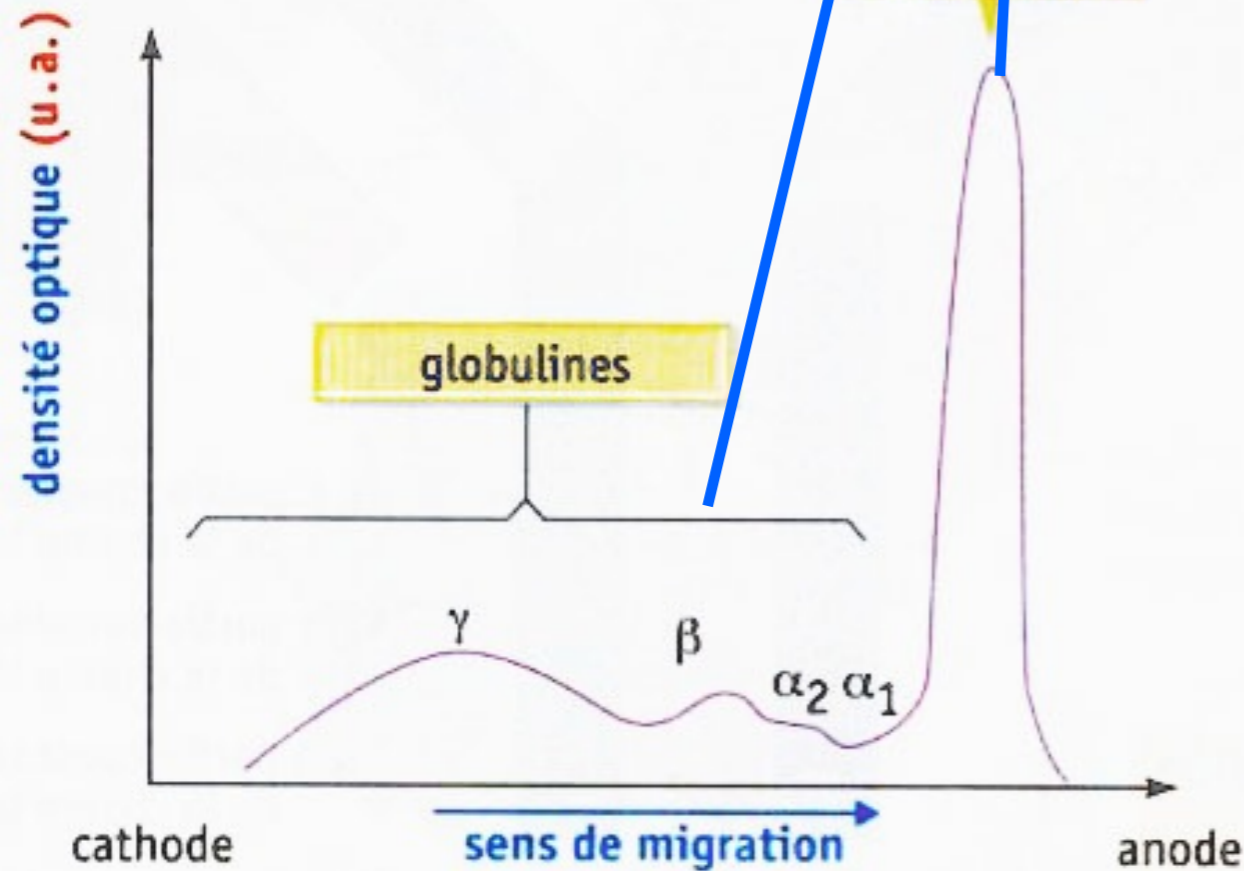
Les anticorps sont des gamma globulines sécrétés pour répondre à la présence d'un antigène.

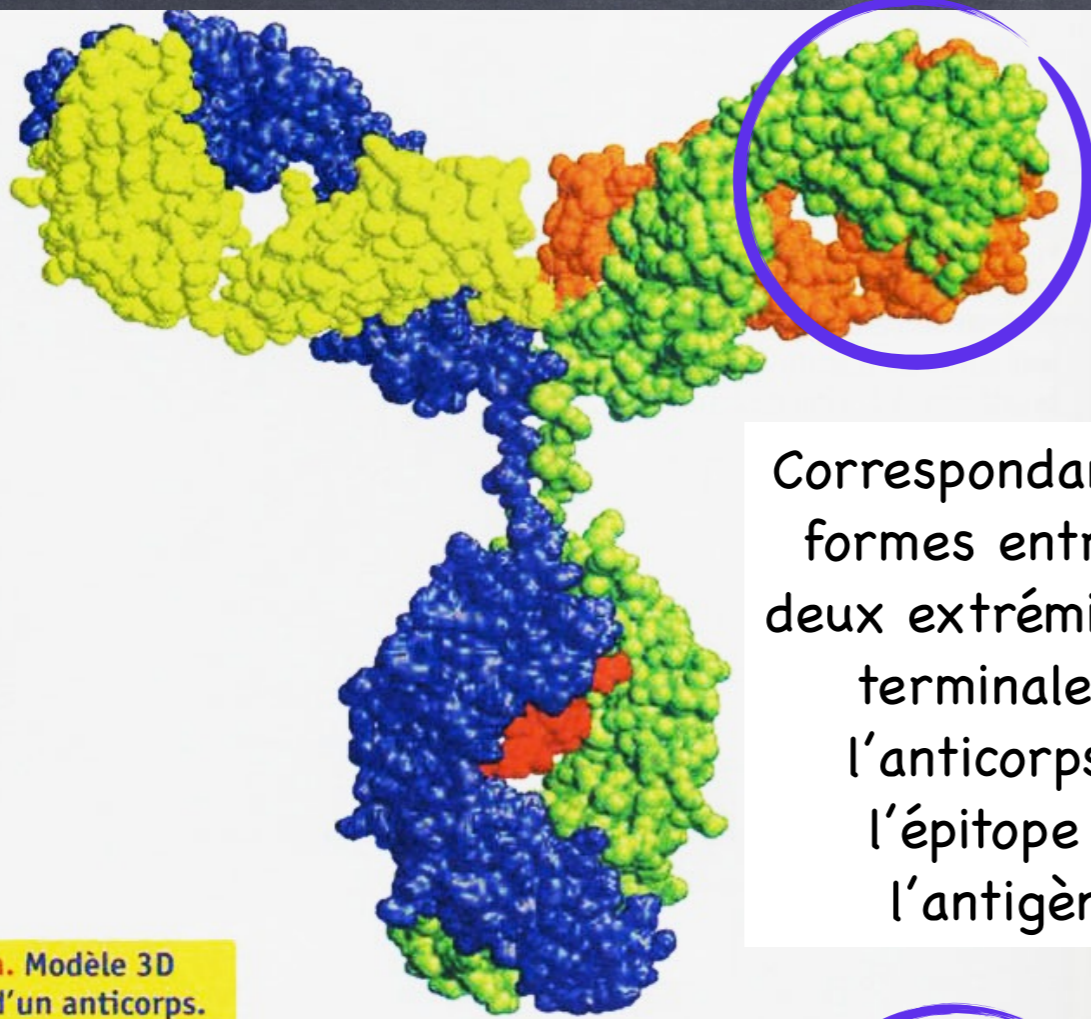
Rappel: sérum= liquide restant après coagulation du sang.



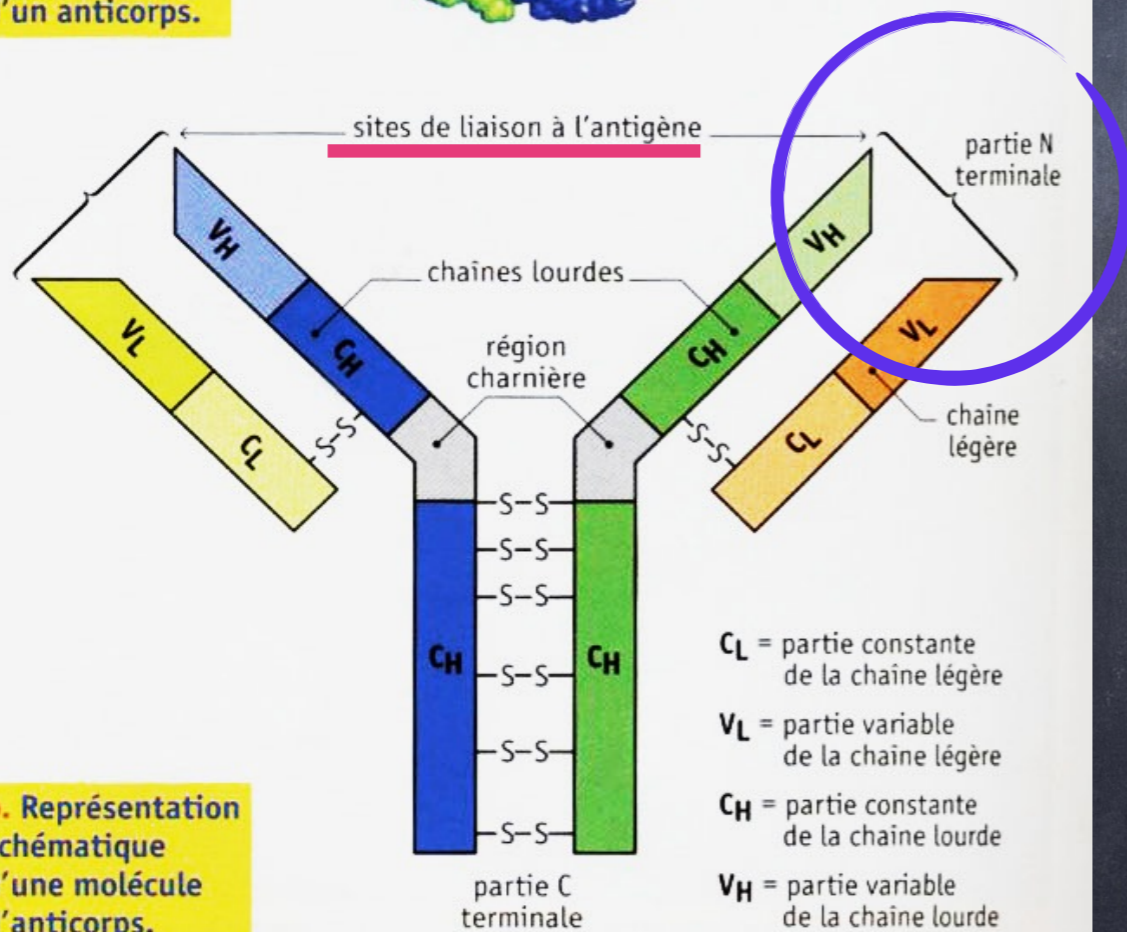
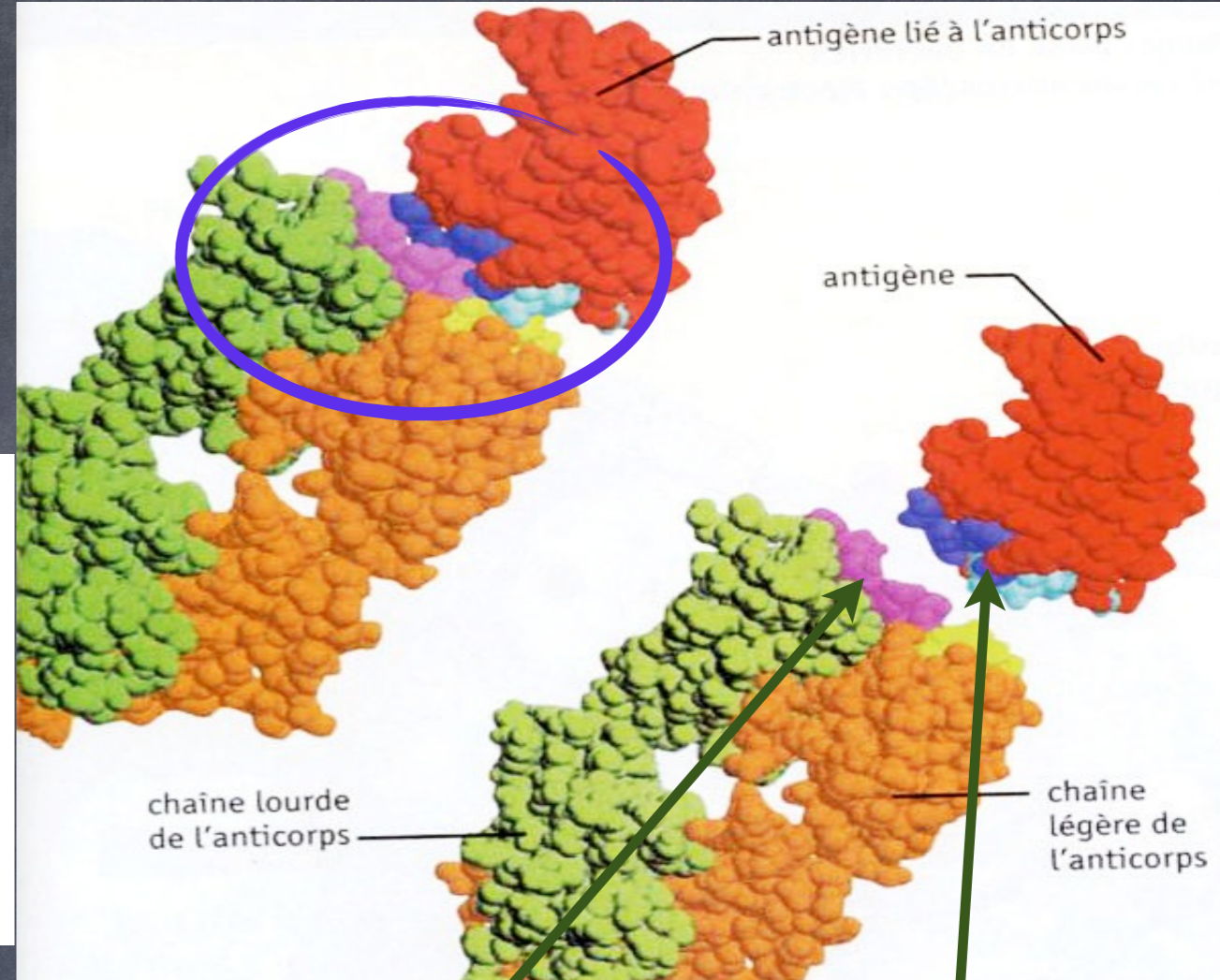
1 = sérum non immunisé

2 = sérum immunisé

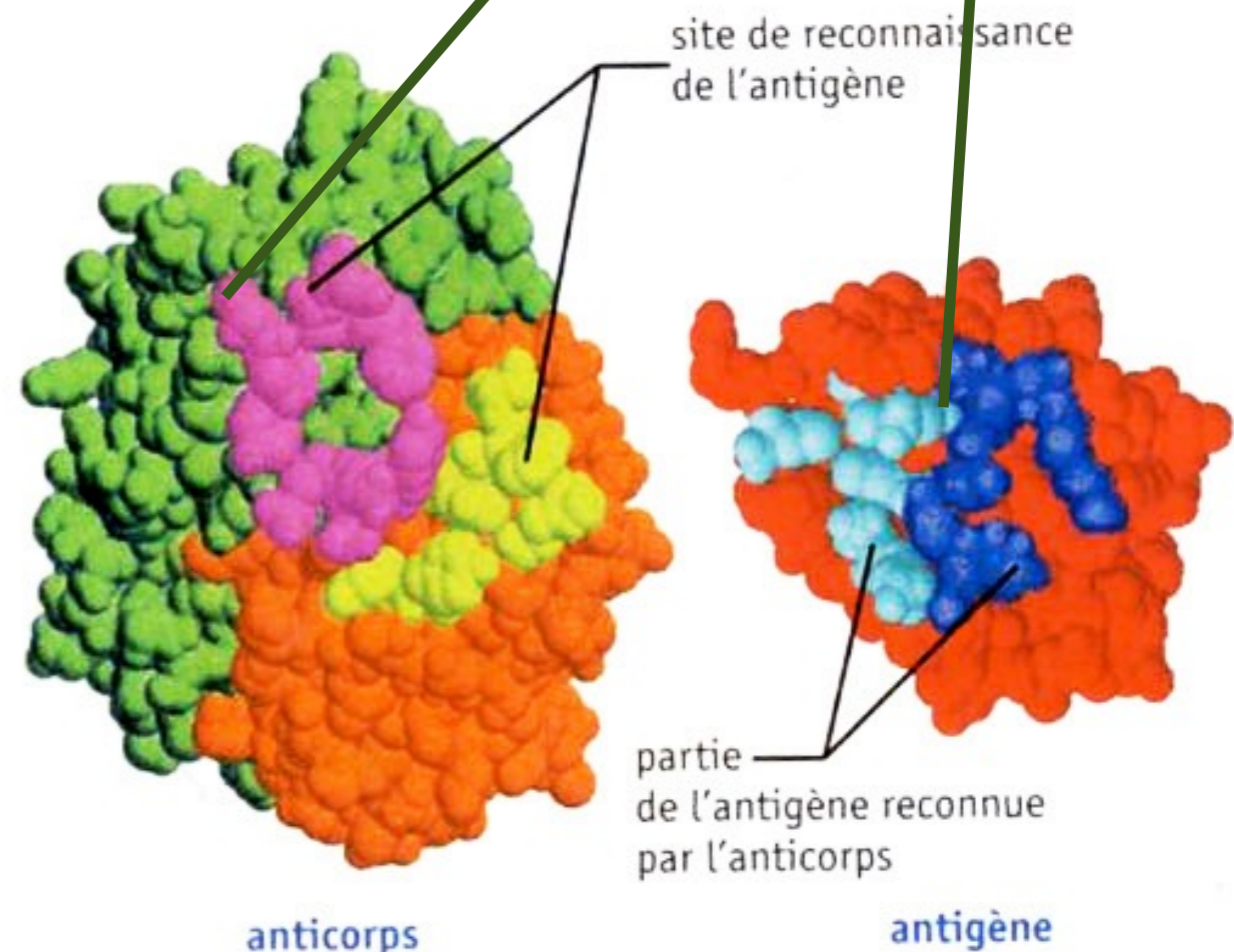




a. Modèle 3D d'un anticorps.



b. Représentation schématique d'une molécule d'anticorps.



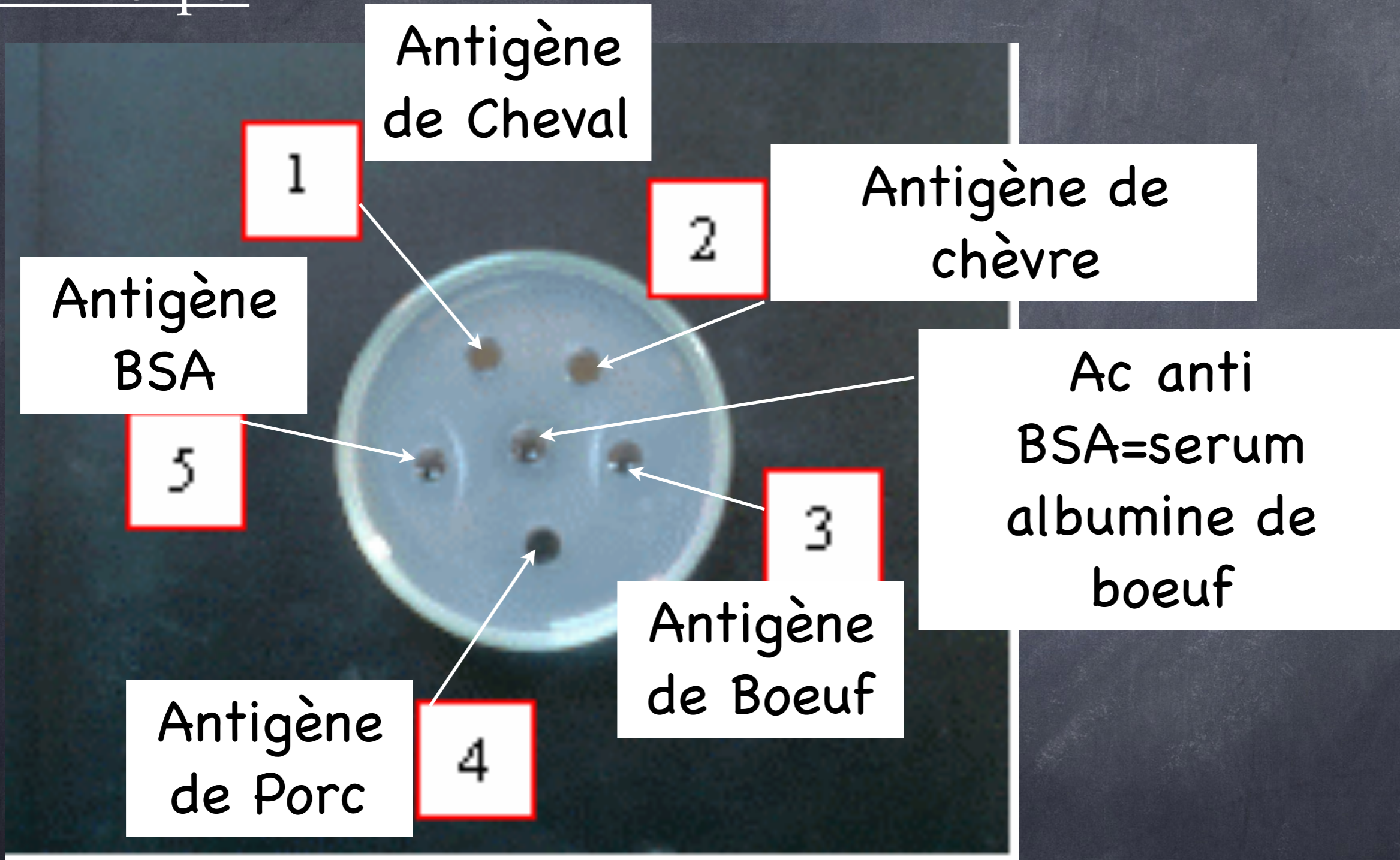
Bilan:

Les anticorps présents dans le sérum sont des macromolécules produites en réponse à une stimulation antigénique.

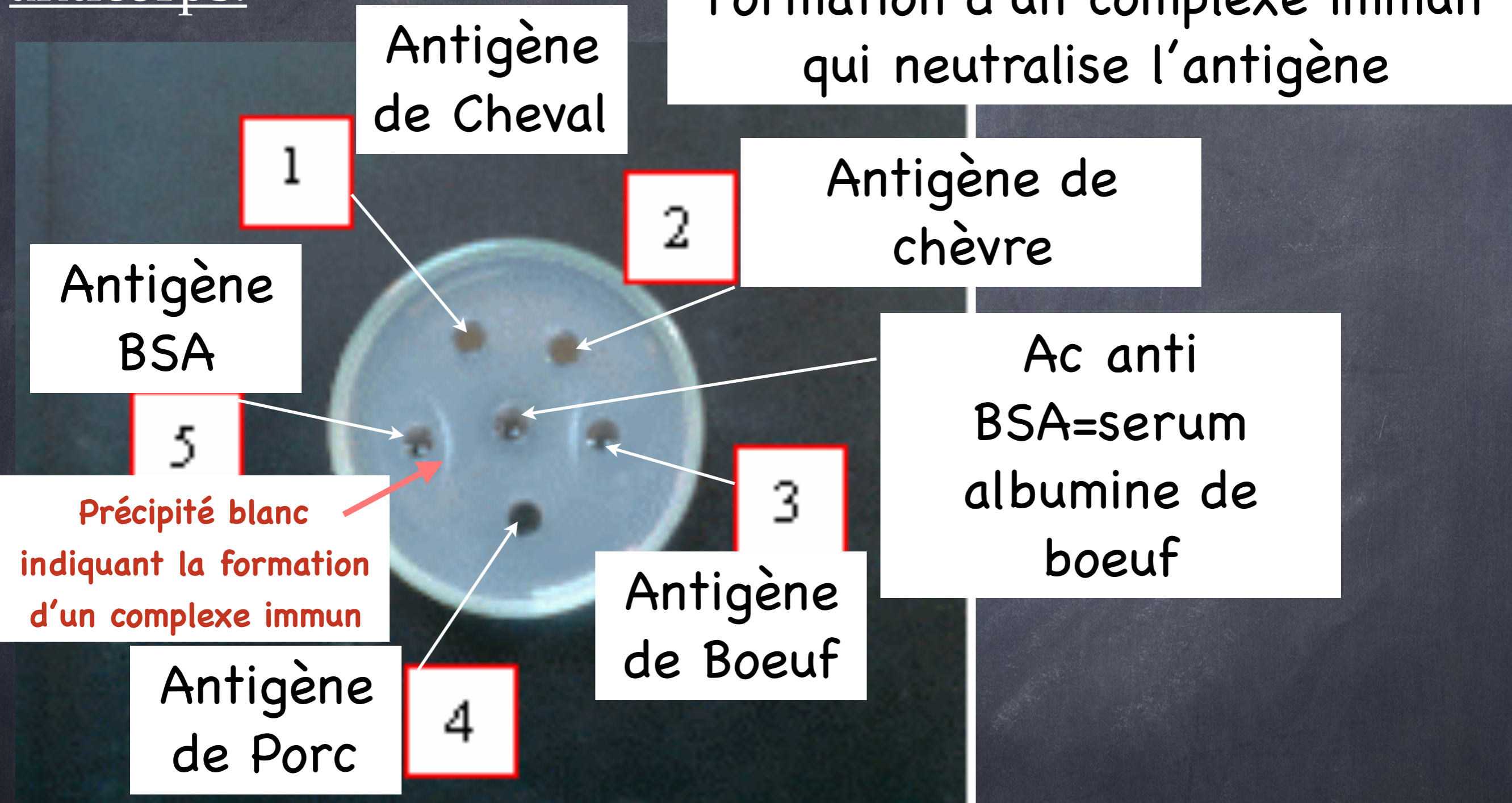
Ce sont des protéines appartenant au groupe des gammas globulines : des immunoglobulines.

Une immunoglobuline est constituée de 4 chaînes polypeptidiques semblables 2 à 2 : 2 chaînes longues ou lourdes (H comme heavy) et 2 chaînes courtes ou légères (L comme light).

-Test d'ouchterlony : illustre la spécificité d'action des anticorps.



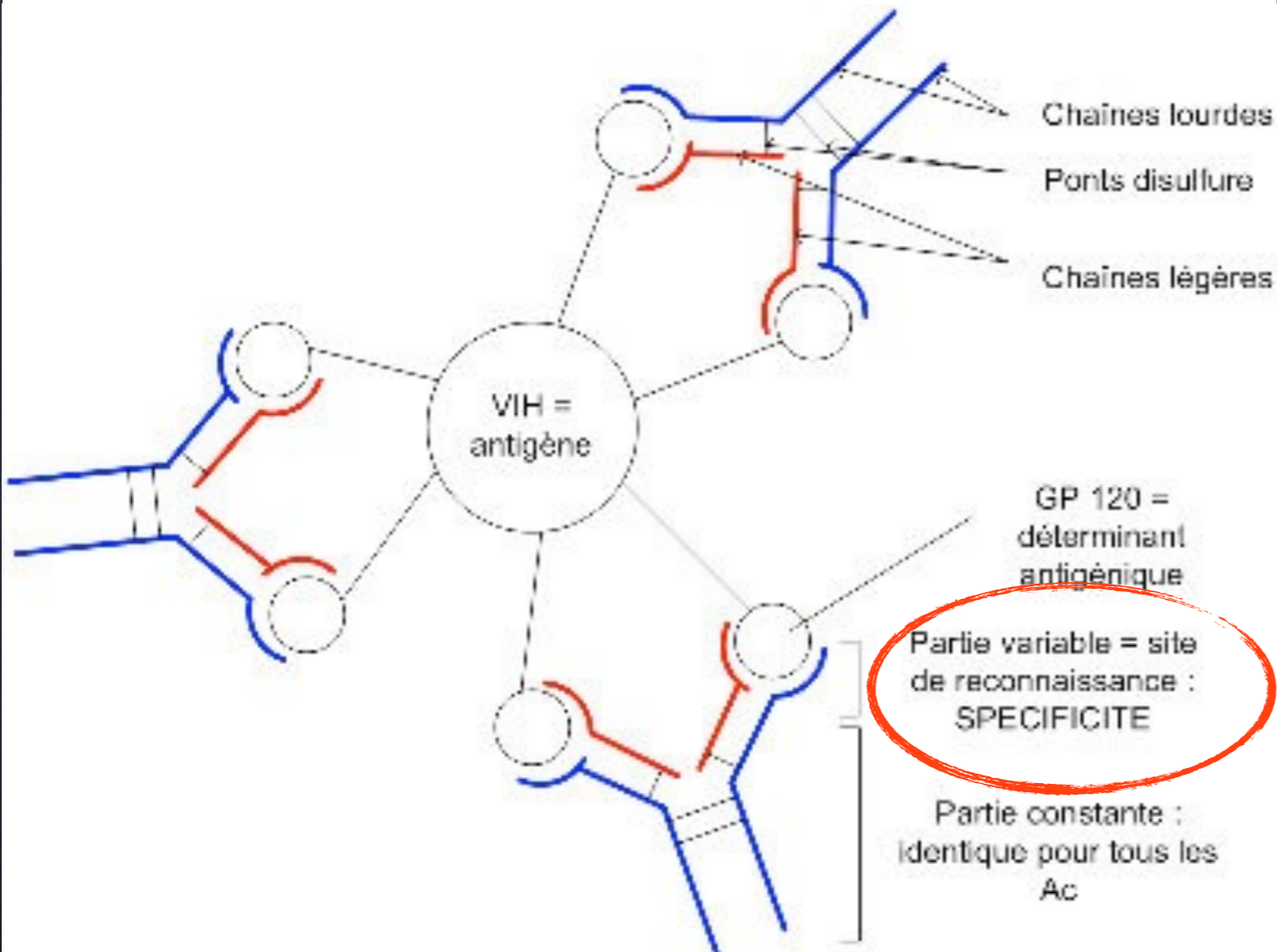
-Test d'ouchterlony : Illustre la spécificité d'action des anticorps.



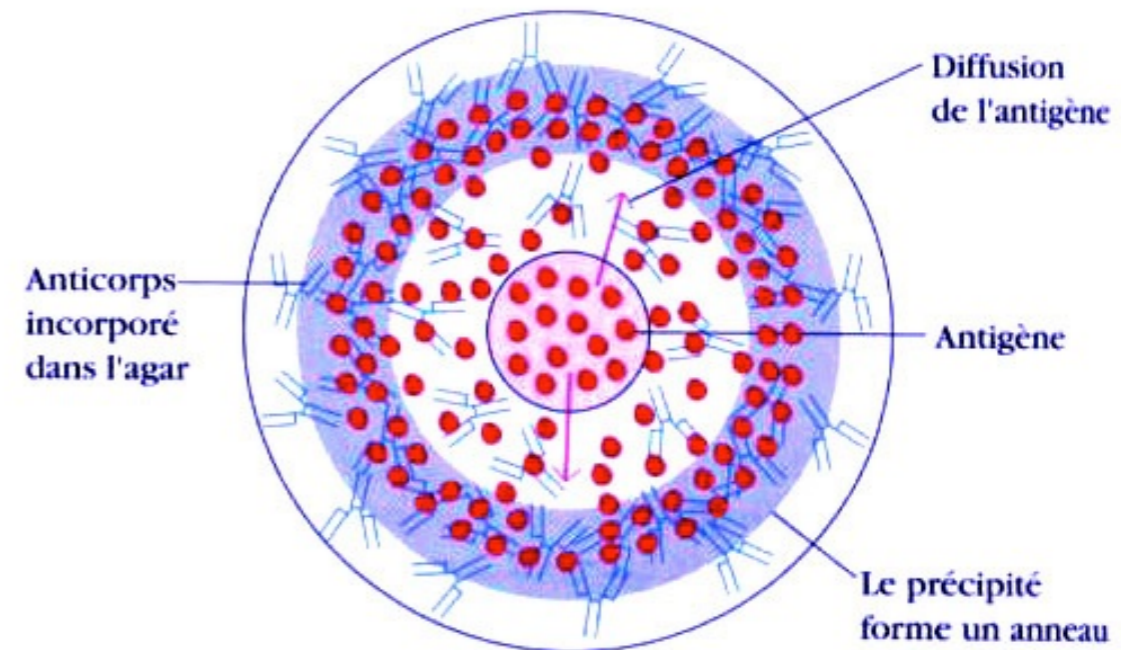
L'anticorps utilisé est spécifique de l'antigène de boeuf. Le précipité blanc n'apparaît qu'entre le puit central et les puits contenant l'antigène de boeuf.

-Test d'ouchterlony : Illustre la spécificité d'action des anticorps.

Formation d'un complexe immun qui neutralise l'antigène



IMMUNODIFFUSION RADIALE



IMMUNODIFFUSION DOUBLE

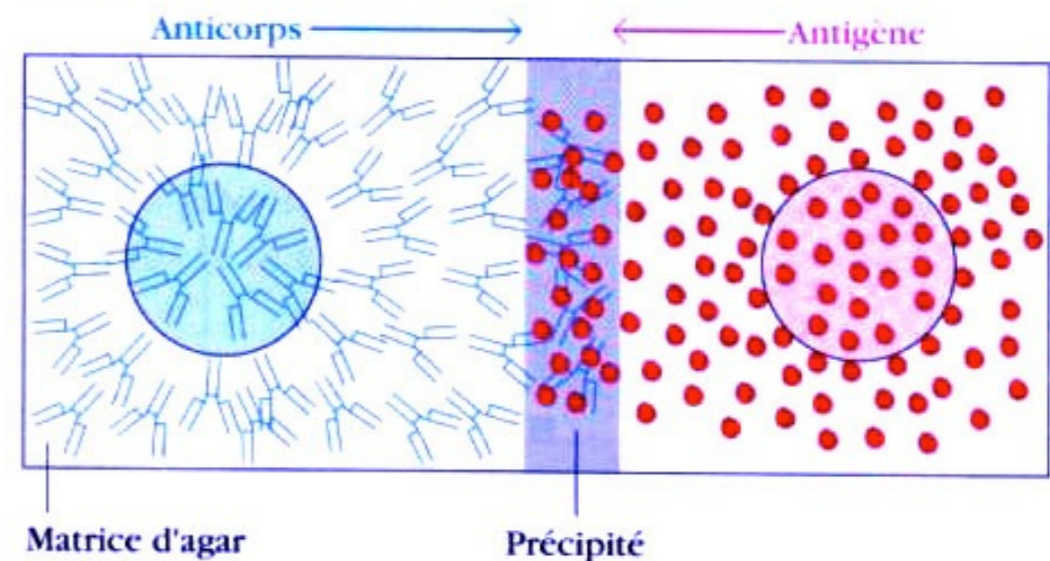


FIGURE 6.6 Représentation schématique de la diffusion radiale (méthode de Mancini) et de double immunodiffusion (méthode d'Ouchterlony) en gel. Dans les deux méthodes, de larges complexes insolubles se forment dans l'agar à la zone d'équivalence, visibles comme des lignes de précipitation (régions violettes). Seul l'antigène (en rouge) diffuse dans la technique d'immunodiffusion radiale, tandis que l'anticorps (en bleu) et l'antigène (en rouge) diffusent en double immuno-

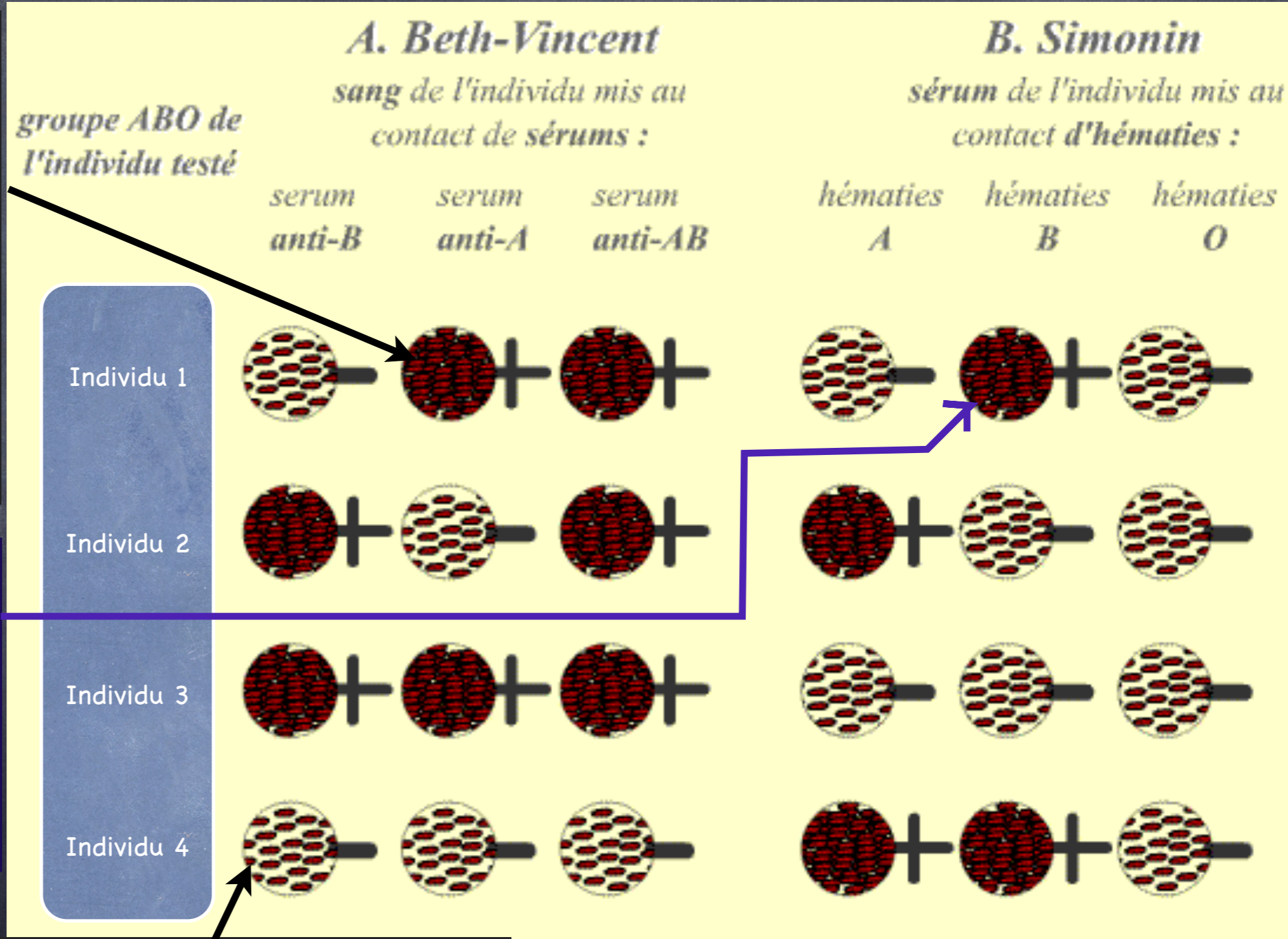
Un autre exemple de réaction spécifique faisant intervenir les anticorps: l'agglutination de globules rouges

Exercice: Présenter un raisonnement rigoureux permettant de déduire les groupes sanguins des individus correspondant à chaque ligne.

Les GR de l'individu testé s'agglutinent au contact du sérum: les GR de l'individu portent les antigènes visés par les anticorps du sérum. Il y a formation d'un complexe immun Ac/GR

Le sérum de l'individu testé fait agglutiner des GR présentant des marqueurs de surface «B». Ce sérum contient des «Ac anti-B»

Les GR de l'individu testé ne s'agglutinent pas au contact du sérum

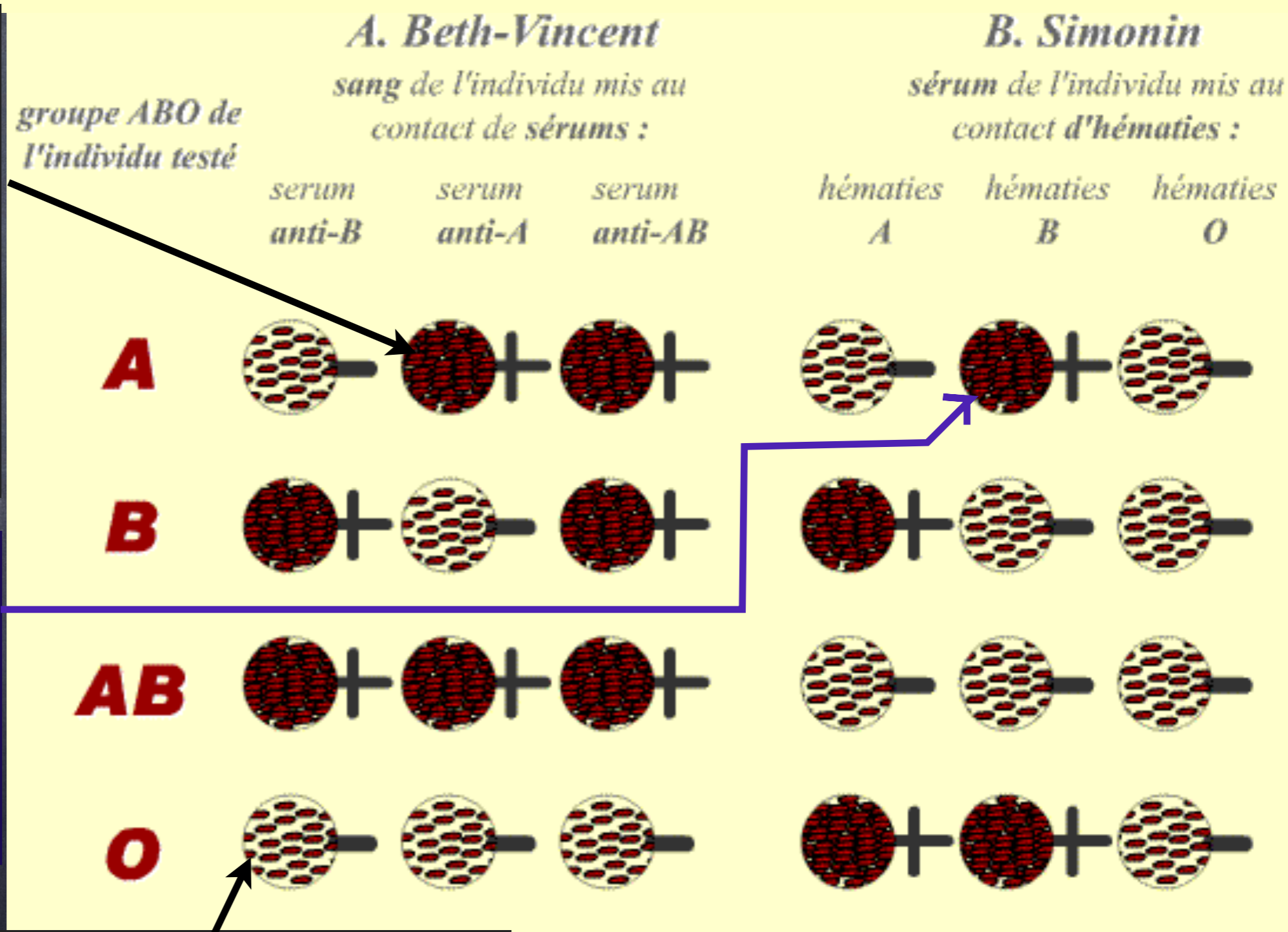


L'épreuve de BETH VINCENT permet de déterminer le phénotype antigénique d'un individu, c'est à dire les antigènes portés par ses globules rouges.
 L'épreuve de SIMONIN permet de réaliser l'étude complémentaire, c'est à dire de déterminer les anticorps circulants présents dans le sérum d'un individu.

Les GR de l'individu testé s'agglutinent au contact du sérum: les GR de l'individu portent les antigènes visés par les anticorps du sérum. Il y a formation d'un complexe immun Ac/GR

Le sérum de l'individu testé fait agglutiner des GR présentant des marqueurs de surface «B». Ce sérum contient des «Ac anti-B»

Les GR de l'individu testé ne s'agglutinent pas au contact du sérum

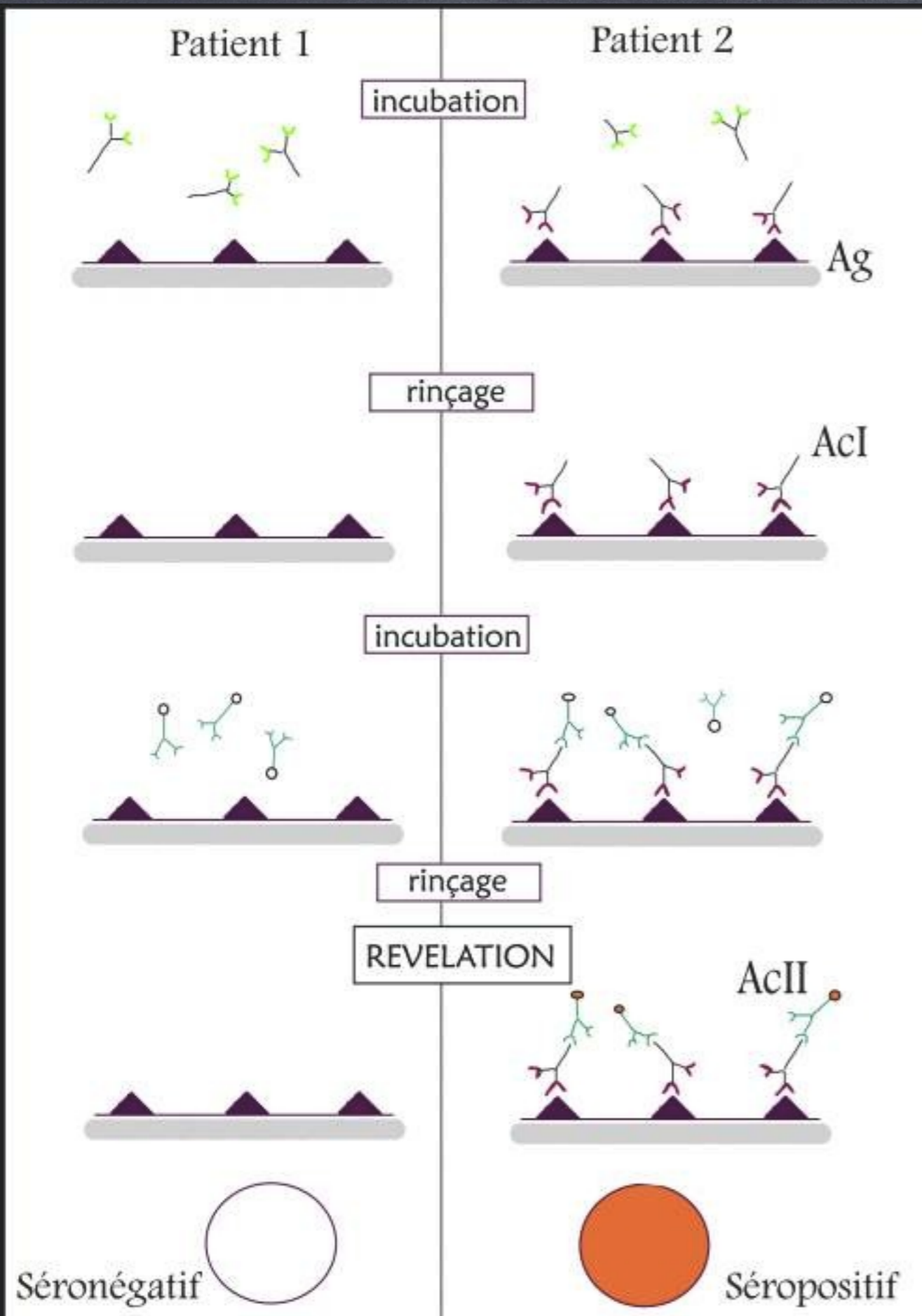


Bilan:

Les extrémités variables des anticorps membranaires et circulants sont différentes pour chaque lymphocyte. C'est une zone de reconnaissance de l'antigène et de fixation (=site de liaison à l'antigène sur le schéma de l'anticorps) à ce dernier ou du moins à une partie de l'antigène nommée épitope ou déterminant antigénique. Les deux sites sont identiques pour un LB.

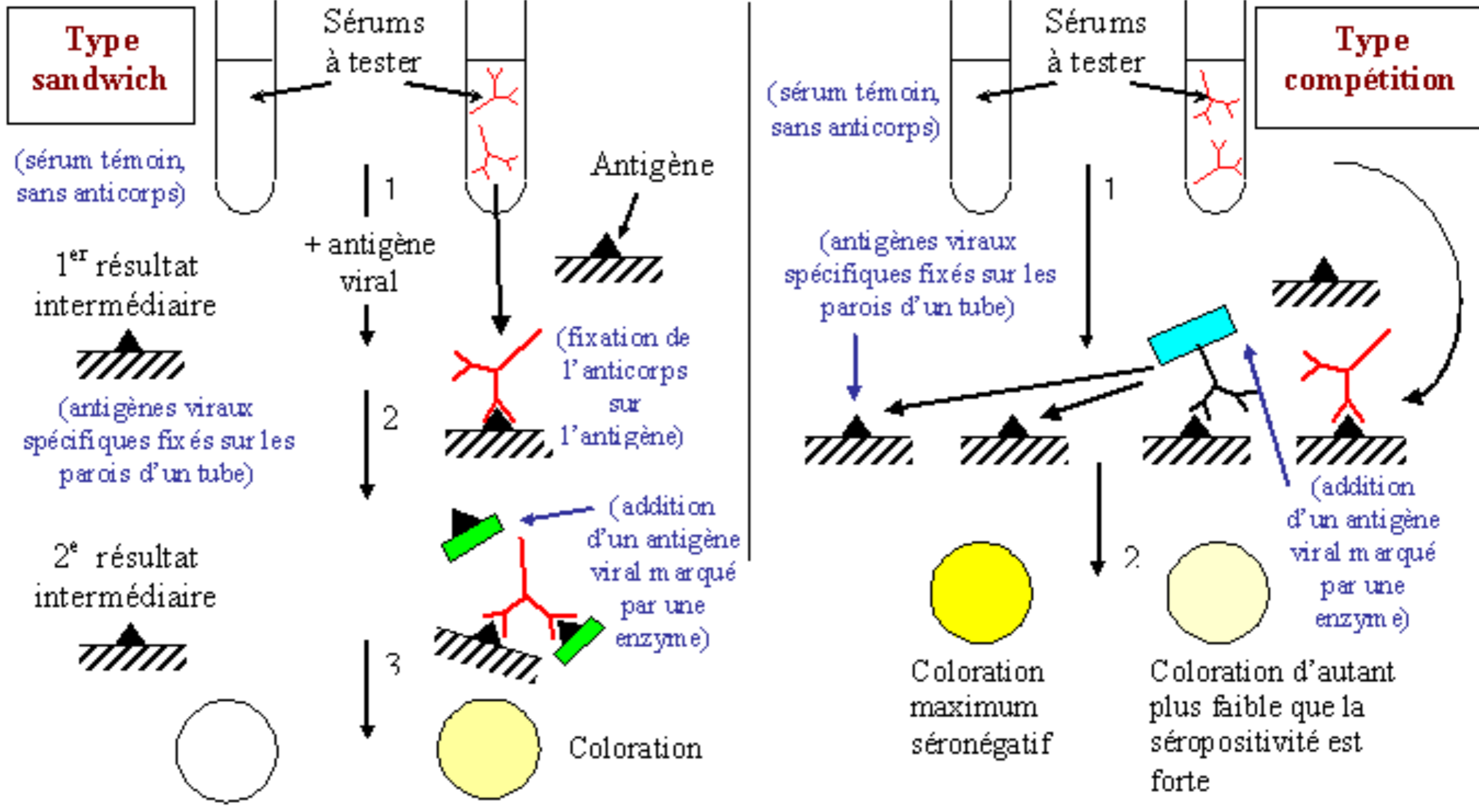
Cette reconnaissance est directe car la zone variable présente une structure tridimensionnelle complémentaire de l'épitope de l'antigène.

Les différentes étapes d'un test type ELISA



Technique d'immunomarquage : le test ELISA

© Georges Dolisi



Type sandwich

(sérum témoin, sans anticorps)

1^{er} résultat intermédiaire



(antigènes viraux spécifiques fixés sur les parois d'un tube)

2^e résultat intermédiaire



Sérums à tester

+ antigène viral

1

2

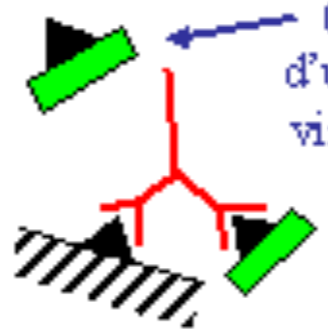
3

Antigène



(fixation de l'anticorps sur l'antigène)

(addition d'un antigène viral marqué par une enzyme)

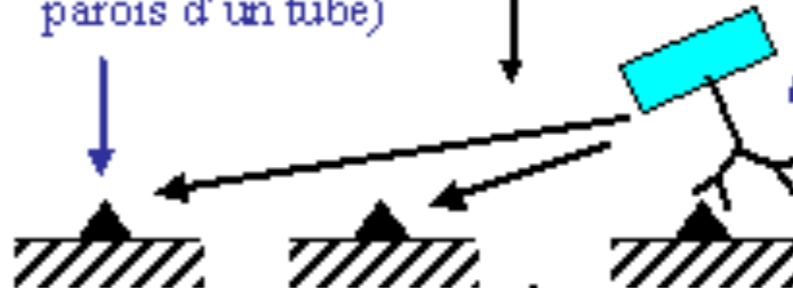


Coloration

(sérum témoin, sans anticorps)

Sérums à tester

(antigènes viraux spécifiques fixés sur les parois d'un tube)



Coloration maximum séronégatif

2

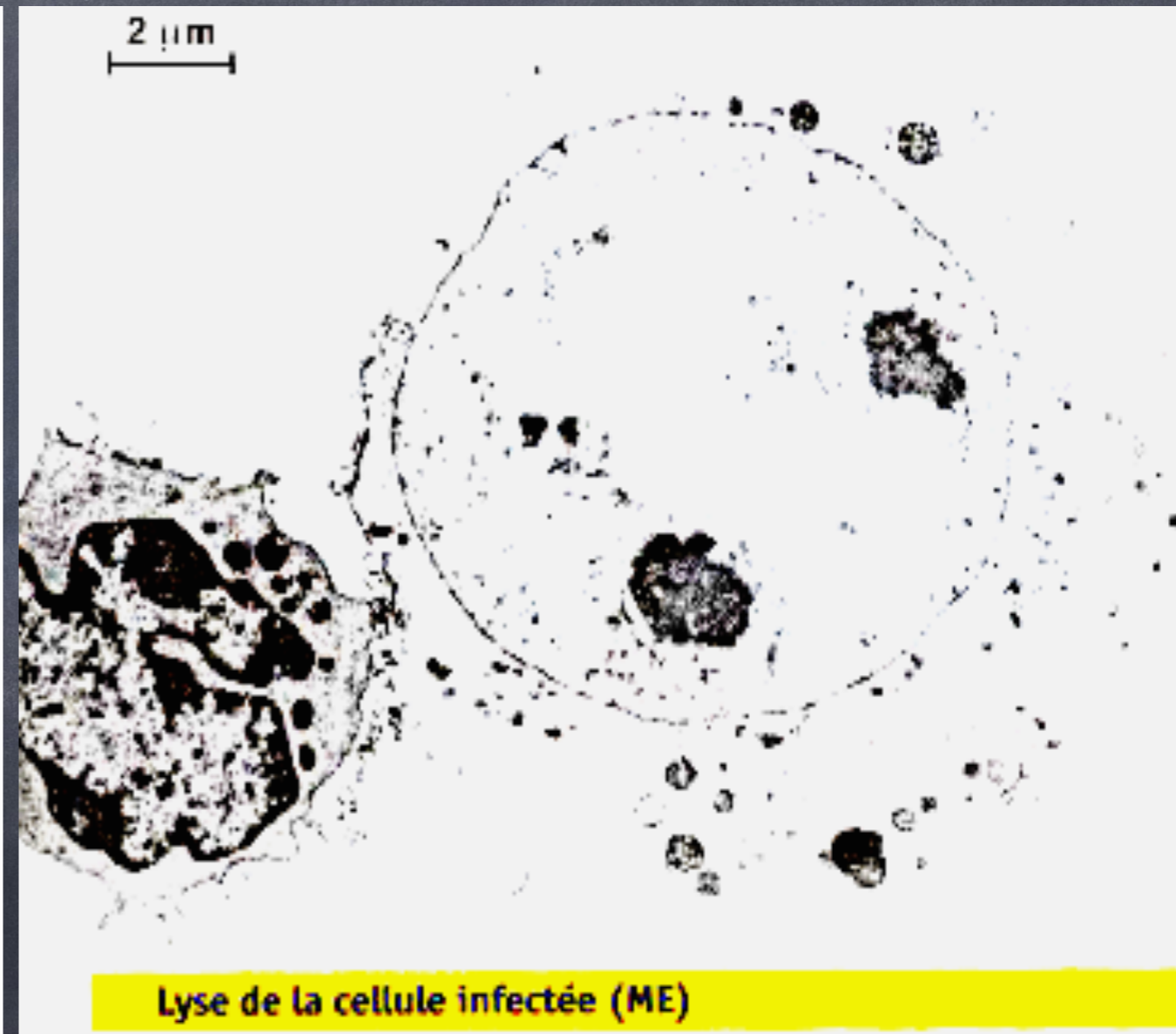
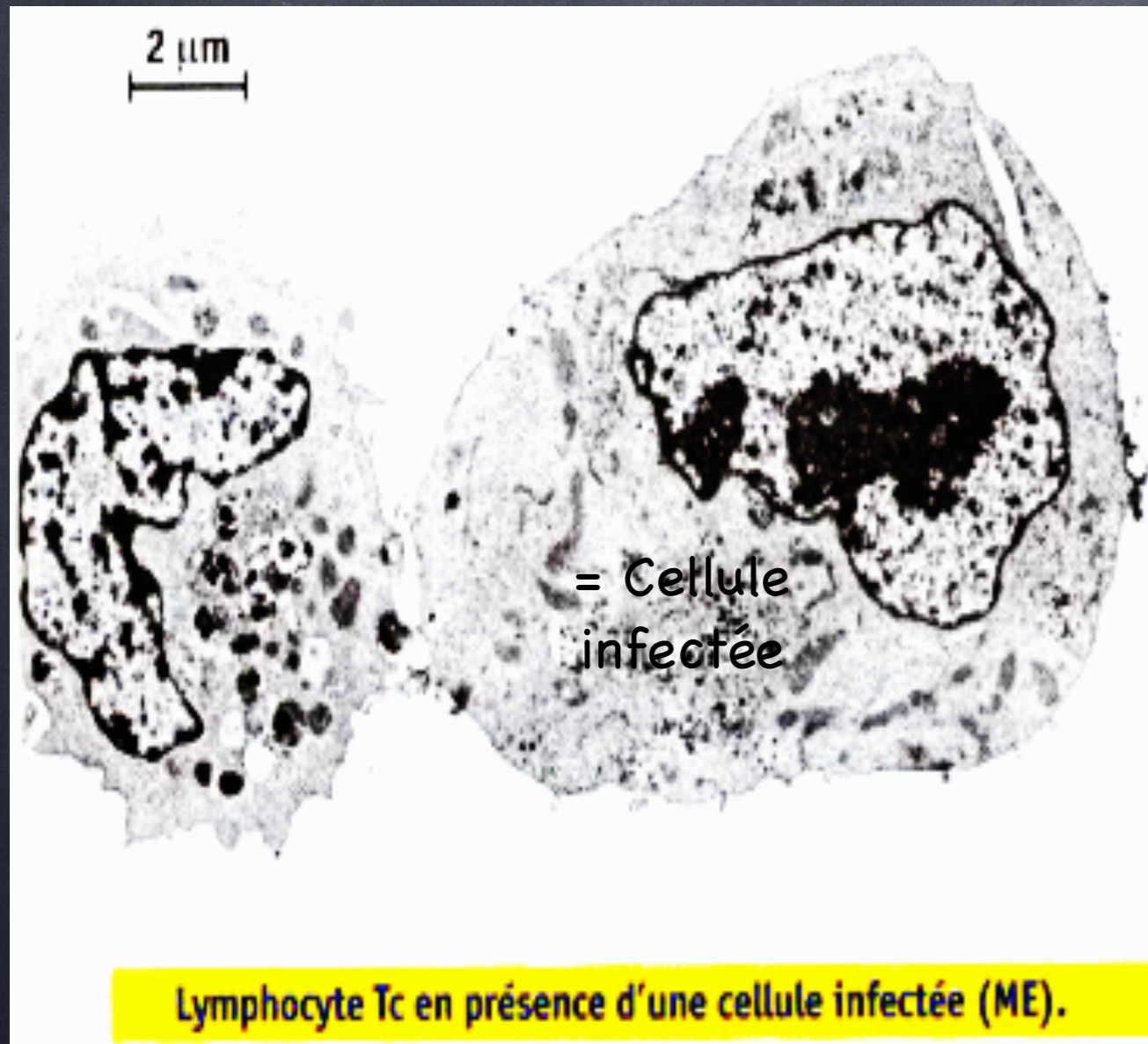
Coloration d'autant plus faible que la séropositivité est forte

Type compétition

(addition d'un antigène viral marqué par une enzyme)

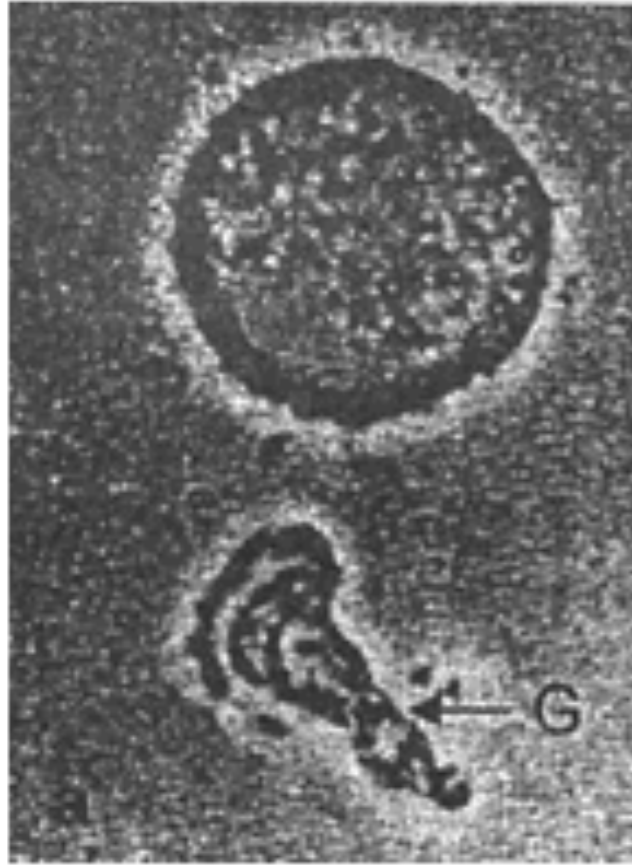
b) Lymphocytes TCD8 et élimination des cellules infectées

Lors de la réponse adaptative, comment les lymphocytes T participent-ils à la neutralisation des antigènes ?

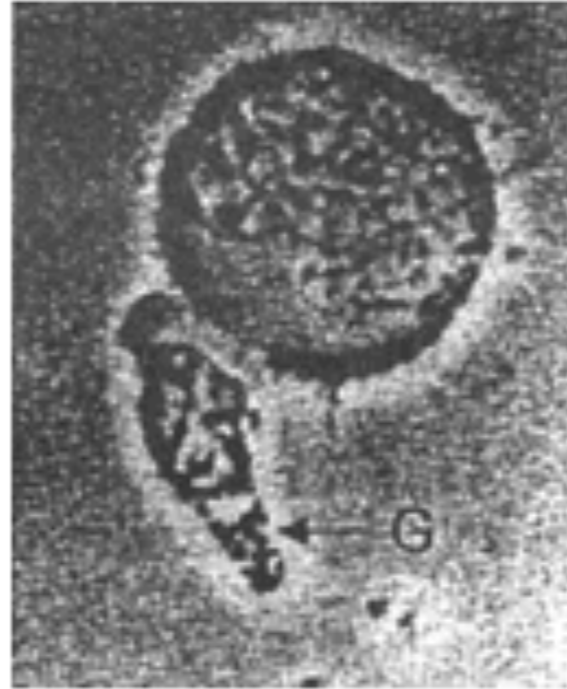


= Granules

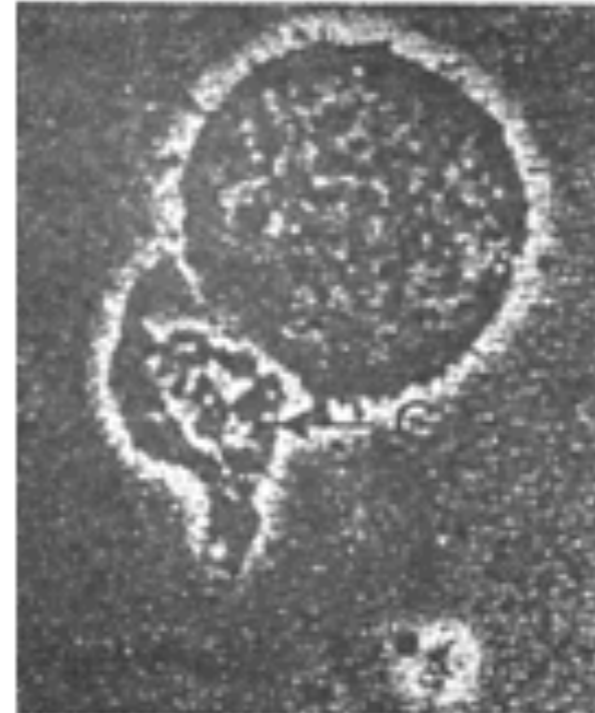
a



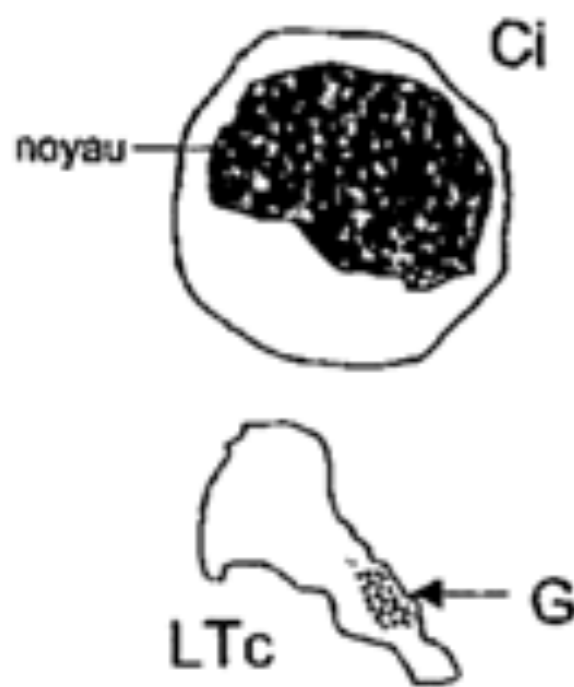
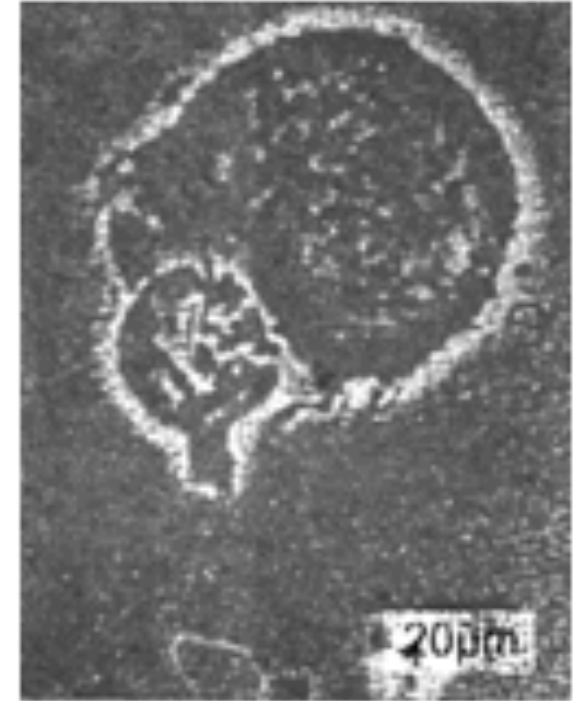
b



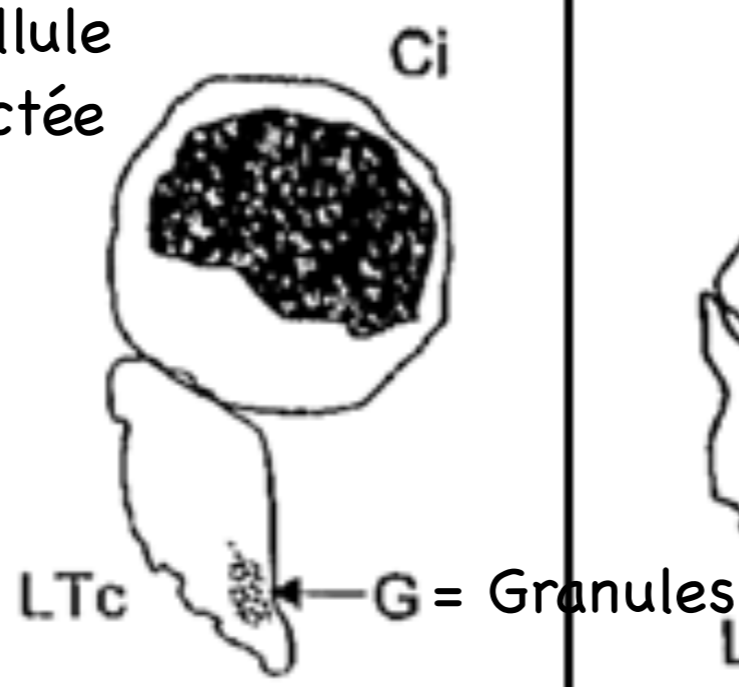
c



d



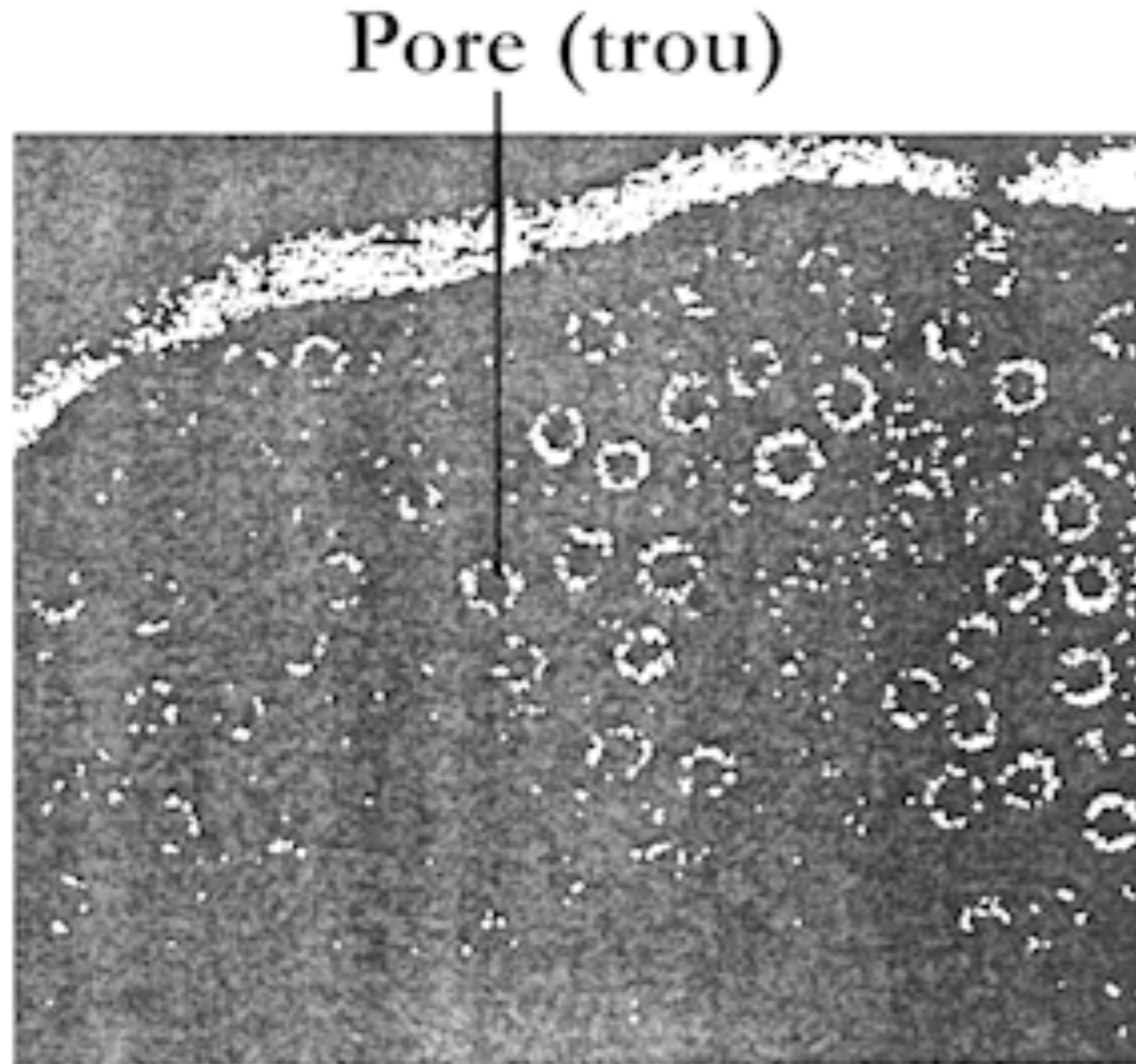
Ci = Cellule infectée



b) Lymphocytes TCD8 et élimination des cellules infectées

Aspect de la membrane de la cellule infectée
après contact avec le LTcytotoxique

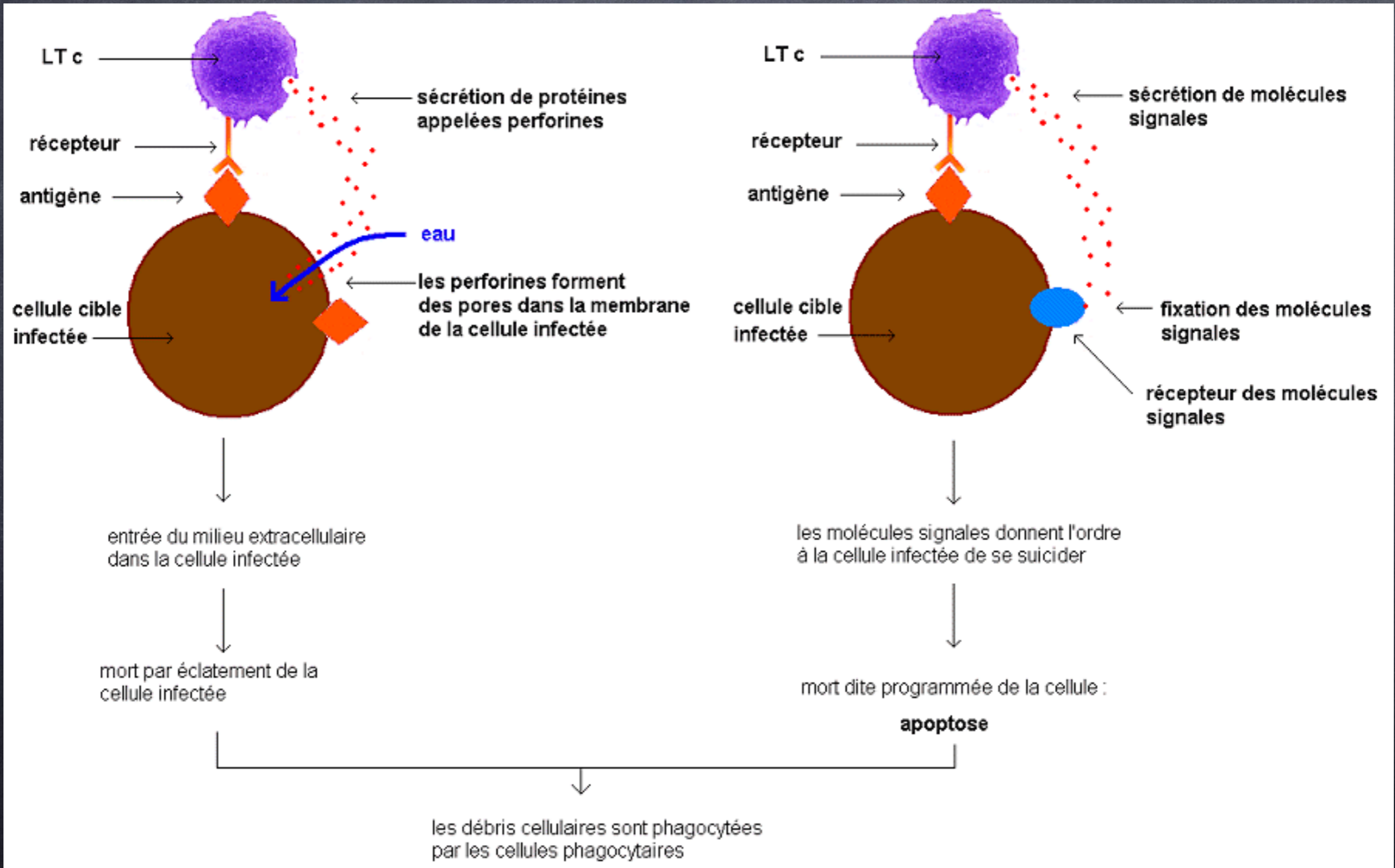
Lors
participent-ils



15 nm

b) Lymphocytes TCD8 et élimination des cellules infectées

Lors de la réponse adaptative, comment les lymphocytes T participent-ils à la neutralisation des antigènes ?



Bilan:

Agents du maintien de l'intégrité des populations cellulaires, les lymphocytes T cytotoxiques sont aussi des effecteurs de l'immunité adaptative.

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

Les lymphocytes TCD8, par leurs récepteurs T spécifiques (= TCR pour T Cell Receptor), reconnaissent les cellules infectées. Cette reconnaissance déclenche un mécanisme de sélection, de prolifération puis de différenciation en LTc (cytotoxiques) et d'élimination des cellules infectées par création de pores dans leurs membranes plasmiques.

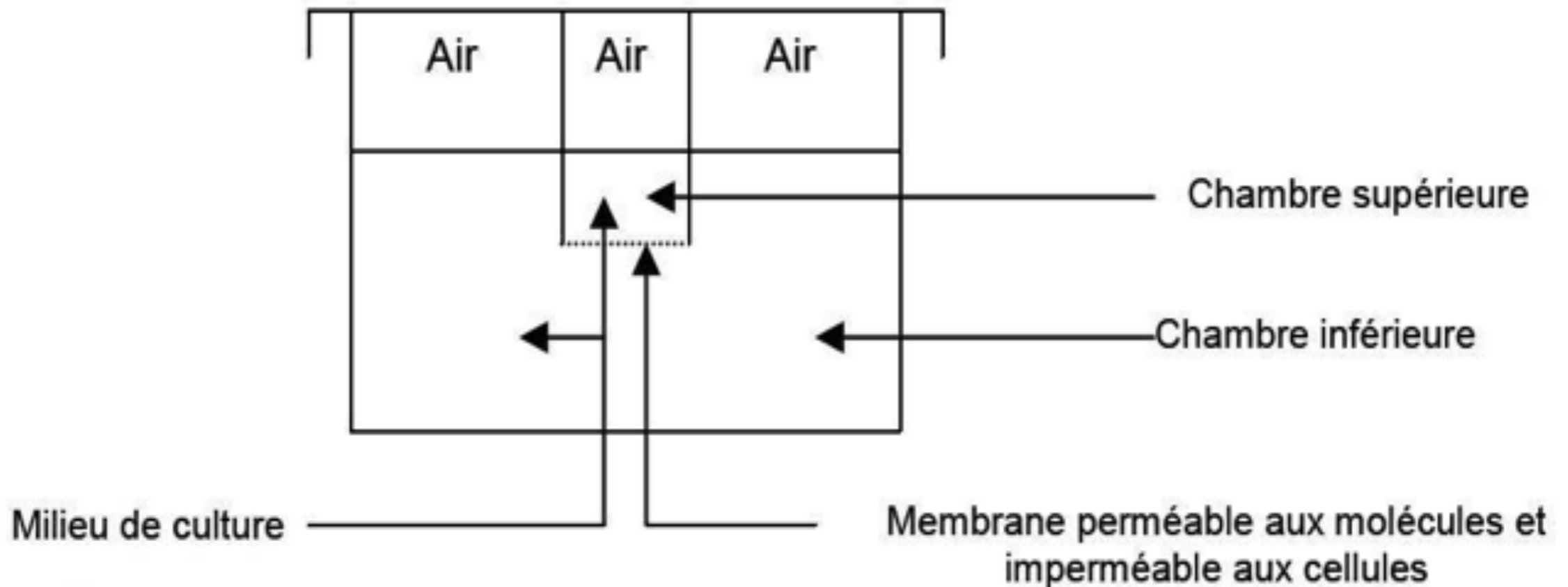
La production de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à partir de lymphocytes T pré-cytotoxiques ou LTCD8, repose sur des étapes similaires à celles conduisant à la production de plasmocytes (parfois appelés LB sécréteurs) : sélection, multiplication, différenciation.

c) Lymphocytes TCD4 et coordination de la réponse adaptative

On souhaite mettre en évidence la nécessité de la présence des LTCD4 pour la réponse adaptative et préciser le mode d'action de ces cellules.

On extrait des lymphocytes B et T de la rate d'une souris préalablement mise en contact avec un antigène Z soluble. Ces lymphocytes sont placés dans une chambre de Marbrook selon les conditions rapportées dans la figure et le tableau ci-après.

Schéma d'une cellule de Marbrook



Il s'agit alors de quantifier, au bout de quelques jours, le **nombre de plasmocytes** sécrétant d'anticorps anti-Z.

c) Lymphocytes TCD4 et coordination de la réponse adaptative

Les LTCD4 sont indispensables à la réponse immunitaire effectuée par les plasmocytes et les LTC. De plus, ils n'agissent pas seuls.

On peut faire varier la place et la nature des lymphocytes - préalablement activés par l'antigène Z - dans les chambres de l'appareil :

Variable : place et nature des cellules dans les chambres de l'appareil		Phénomène mesurable : production ou non de plasmocytes sécréteurs d'anticorps anti-Z
supérieure	inférieure	
-	T4 + B	+++
-	B	-
T4	B	+++

c) Lymphocytes TCD4 et coordination de la réponse adaptative

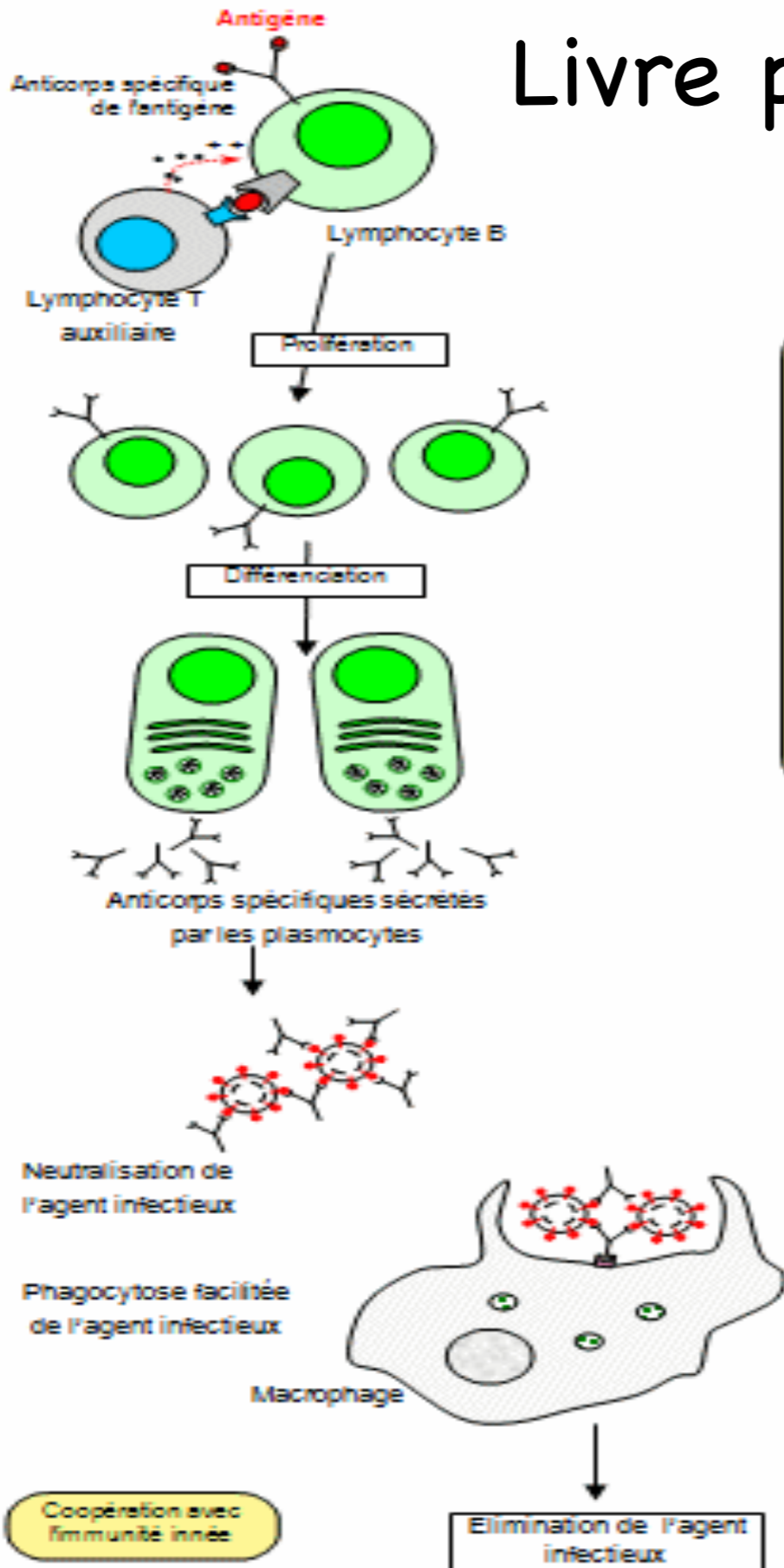
On souhaite mettre en évidence la nécessité de la présence des LTCD4 pour la réponse adaptative et préciser le mode d'action de ces cellules.

	Lymphocytes T CD8	Lymphocytes T CD4	Lymphocytes B	Temps requis pour éliminer le virus (jours)	Taux de survie (en %)
Lot 1	+	+	+	7 à 10	100
Lot 2	-	+	+	10 à 14	100
Lot 3	-	+	-	> 20*	0
Lot 4	Même résultat avec des LTCD8 seuls	-	+	> 20*	0
Lot 5	+	+	-	10 à 14	50
Lot 6	-	-	-	> 20*	0

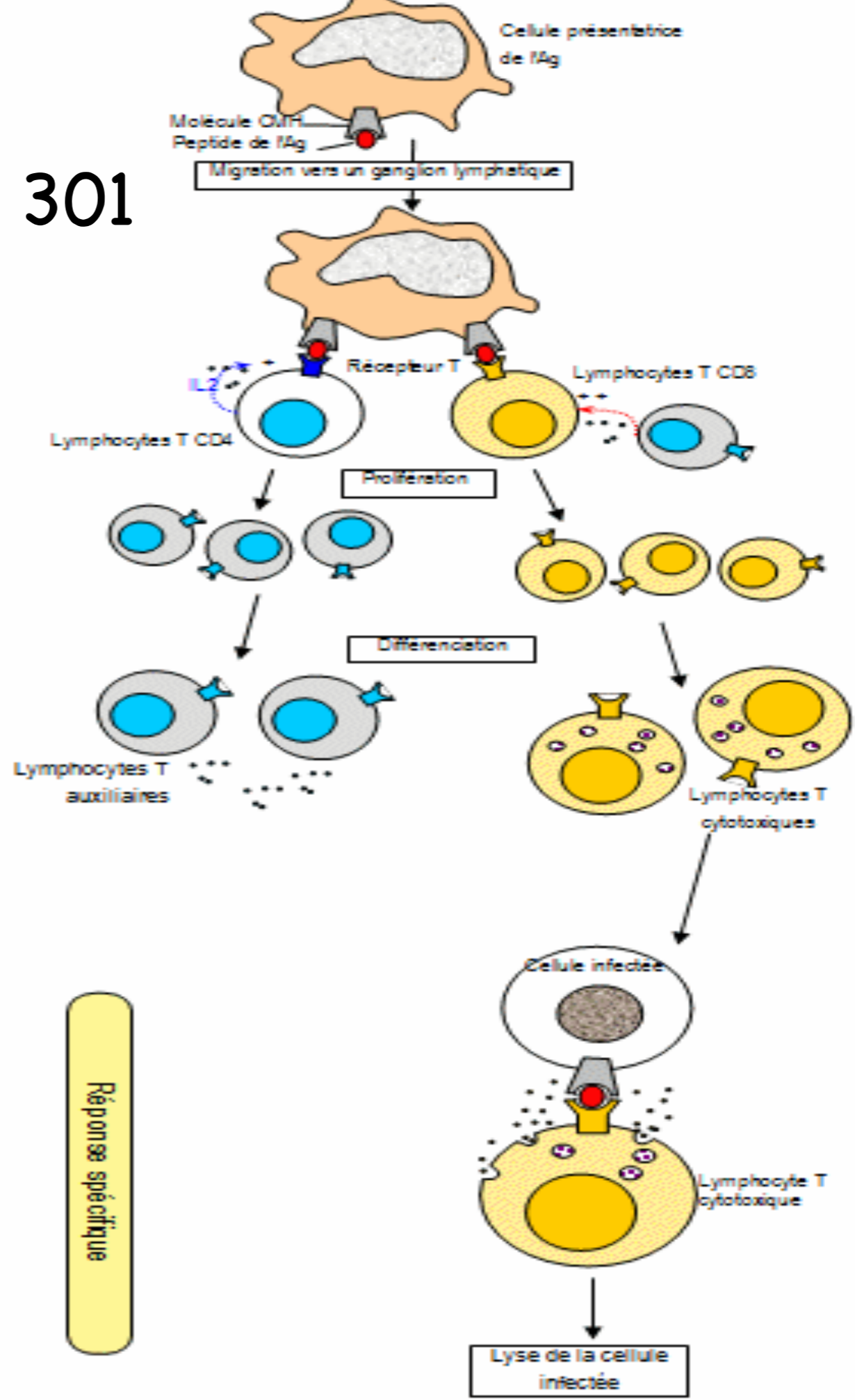
Agents infectieux porteurs d'antigènes

Si réponse innée insuffisante

Livre page 301



Sélection clonale, amplification clonale et différenciation



Réponse spécifique

Bilan:

A la suite de l'entrée d'un antigène dans l'organisme, des lymphocytes TCD4 spécifiques de cet antigène (qui présentent des TCR spécifiques à l'antigène) se différencient en LT auxiliaires (LTh) sécréteurs d'interleukines. Ces messagers chimiques stimulent la multiplication et la différenciation des LB et des LTCD8 sélectionnés par contact avec le déterminant antigénique.

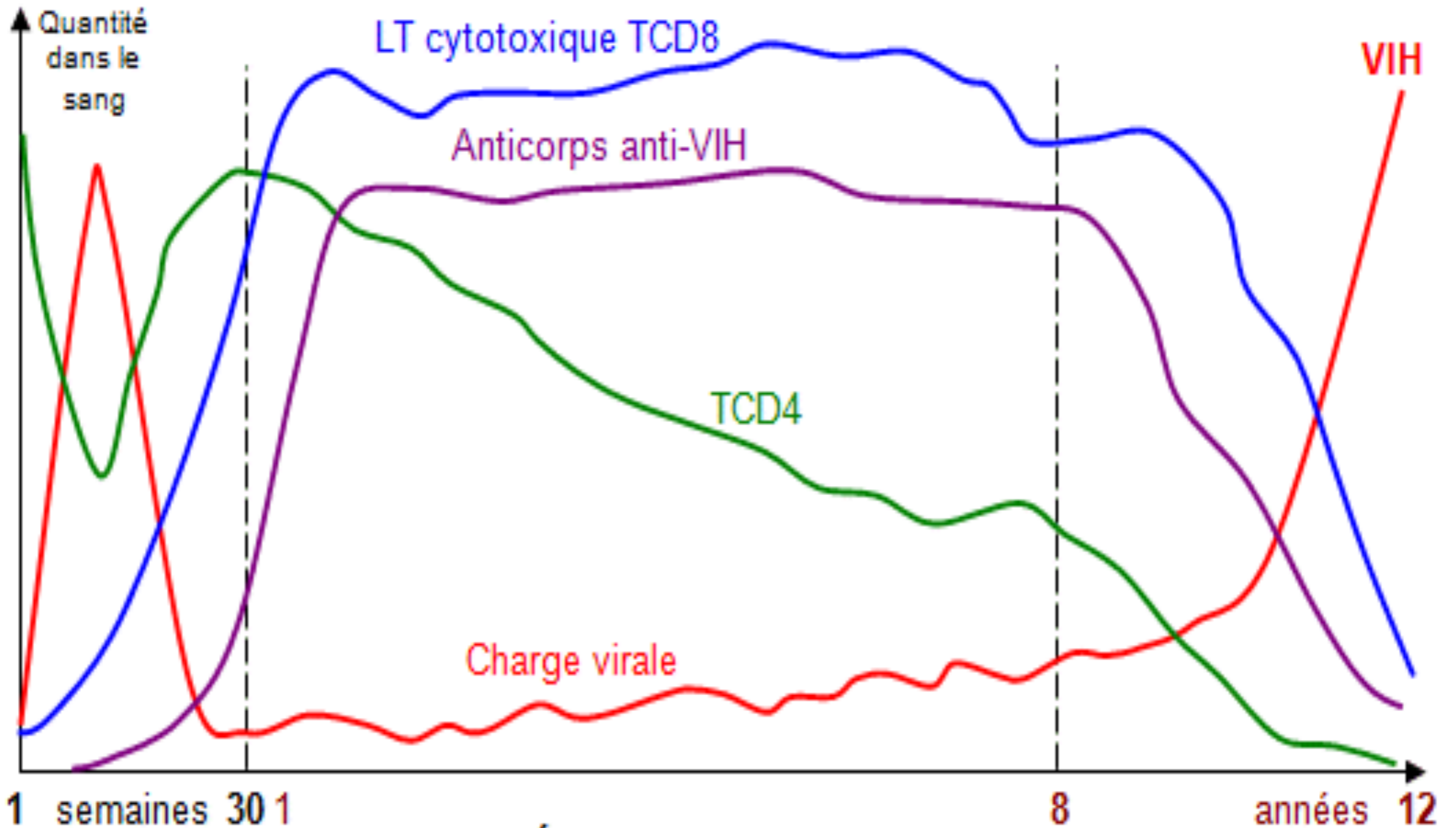
Les cellules de l'immunité adaptative ne deviennent effectrices qu'après une première rencontre avec un antigène grâce aux phénomènes de sélection, d'amplification et de différenciation clonales.

Les défenses adaptatives associées avec les défenses innées permettent normalement d'éliminer la cause du déclenchement de la réaction immunitaire.

Phase d'infection

Phase d'infection chronique

SIDA déclaré



1 semaines 30 1

8

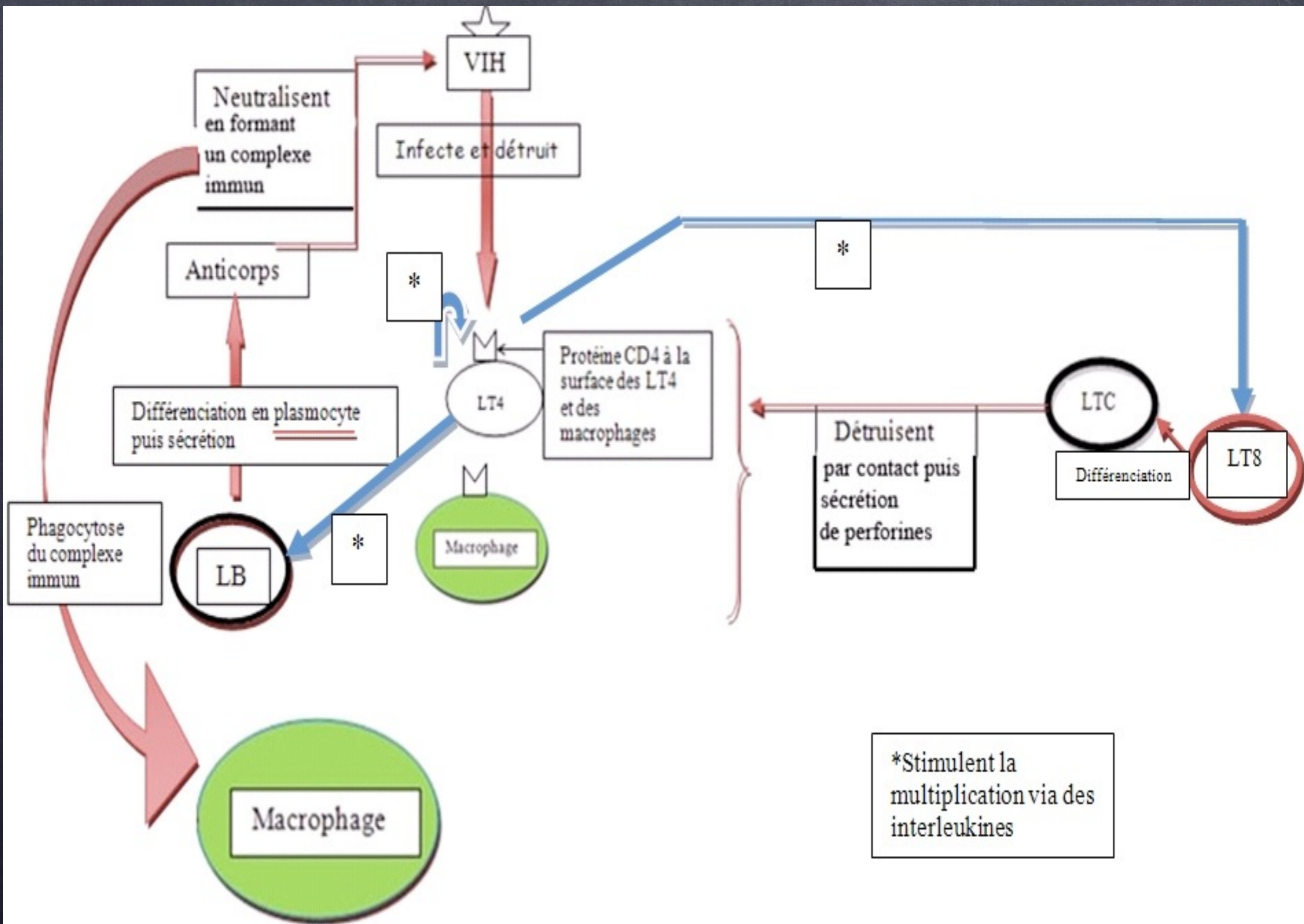
années 12

Évolution du SIDA

© Georges Dolisi

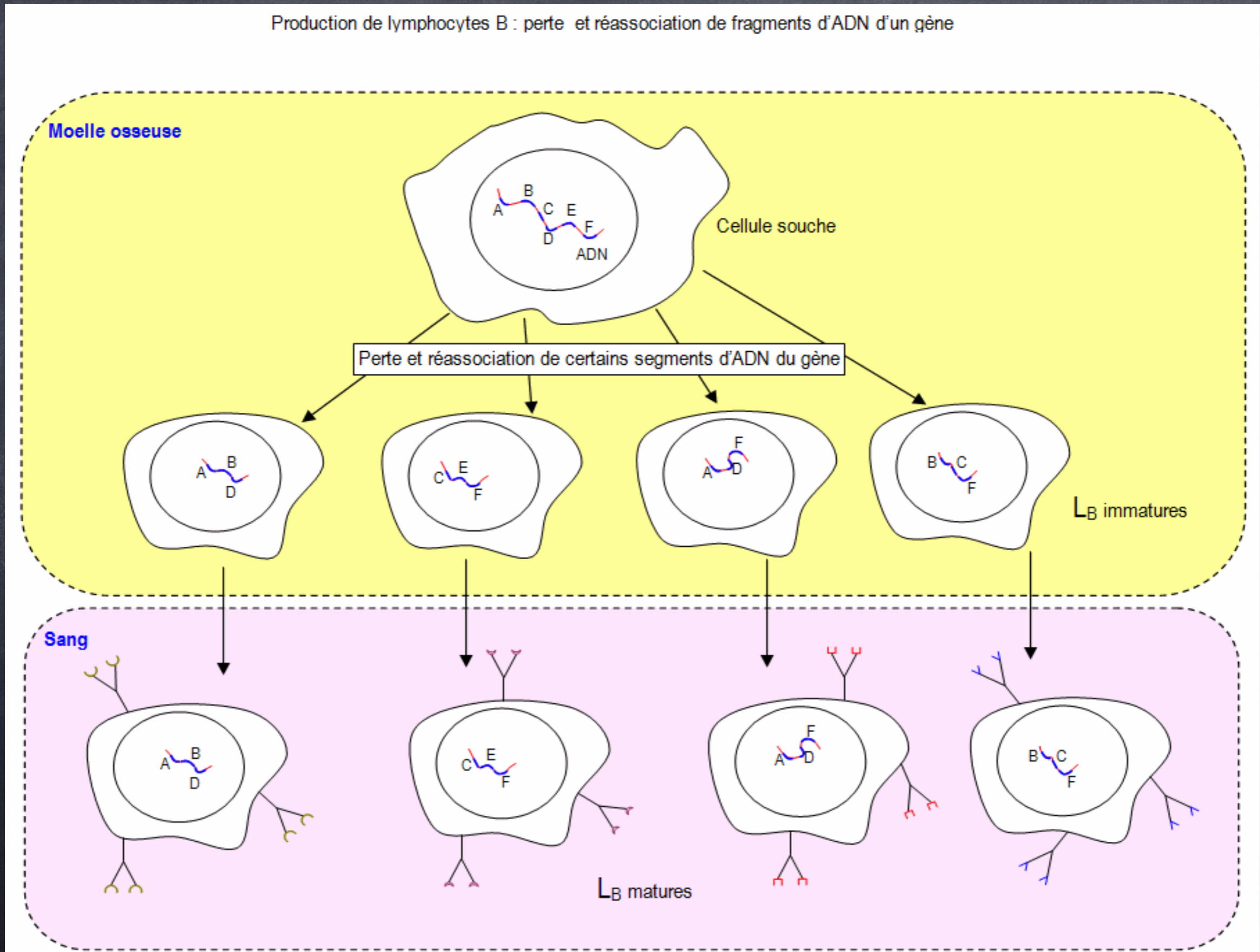
Bilan:

Dans le cas du SIDA, la disparition des LTCD4 empêche la production d'anticorps et l'action des LTC dirigés contre des agents pathogènes variés. Cela permet l'apparition de maladies opportunistes.

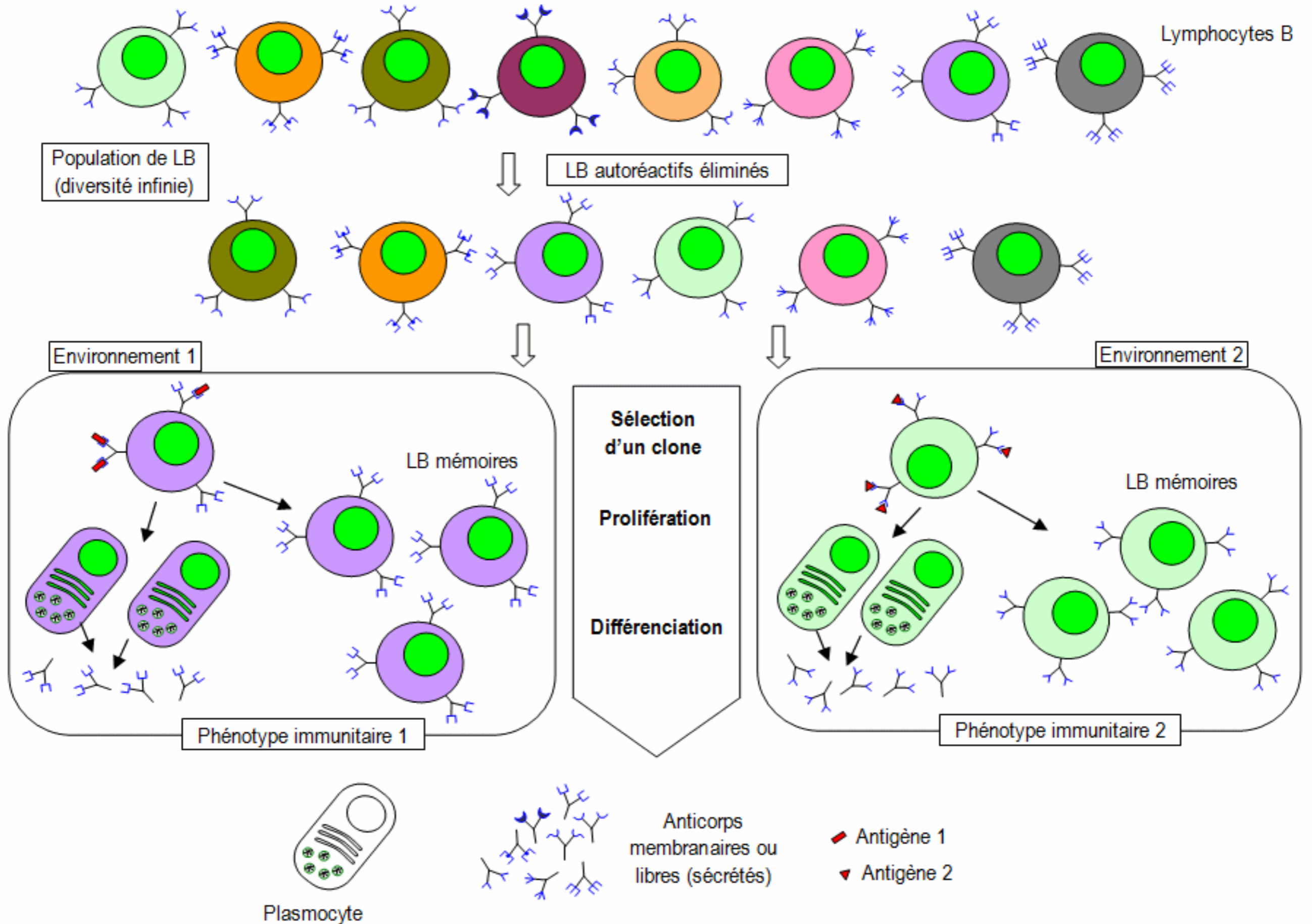


3- L'acquisition du répertoire immunitaire

Production de lymphocytes B : perte et réassociation de fragments d'ADN d'un gène



Lymphocytes B, plasmocytes et anticorps : phénotypes immunitaires



Bilan:

Le système immunitaire, normalement, ne se déclenche pas contre des molécules de l'organisme ou de ses symbiotes. Cela est vrai notamment pour la réponse adaptative.

Pourtant, les cellules de l'immunité adaptative, d'une grande diversité, sont produites aléatoirement par des mécanismes génétiques complexes qui permettent potentiellement de répondre à une multitude de molécules.

La maturation du système immunitaire résulte d'un équilibre dynamique entre la production de cellules et la répression ou l'élimination des cellules autoréactives.