

Thème 3-A CORPS ET SANTE - Immunologie

Classe : 1ere SPECIALITE
Durée envisagée : 5 semaines
Nombre de TP : 5

En rouge : Bilans à faire noter aux élèves
En bleu : Activités pratiques
En vert : Problématique et hypothèses



Chapitre 2 - L'immunité acquise ou réaction immunitaire adaptative (RIA)

Nous avons vu que l'immunité innée (RII) ne nécessite pas d'apprentissage préalable et elle est très rapide mais elle peut parfois se révéler insuffisante. C'est notamment le cas pour les infections virales (grippe, covid, VIH).

Une deuxième vague de défense prend alors le relai : c'est l'immunité adaptative ou acquise (RIA). Cette réaction est plus lente (3 à 7 jours) mais permet une reconnaissance et une destruction spécifique de l'élément du non-soi, porteur d'antigènes spécifiques. Les antigènes sont des molécules constitutives du non-soi qui peuvent être reconnues par les récepteurs de l'immunité (TCR, BCR, anticorps ...). Les anticorps sont des protéines capables de reconnaître spécifiquement un antigène.

La RIA se distingue par 2 piliers : la RIA à médiation humorale qui produit des anticorps et la RIA à médiation cellulaire qui cible les cellules infectées par des parasites intracellulaires (virus, bactéries intracellulaires).

Pb : Quelles sont les bases moléculaires (*anticorps ?*) et cellulaires (*LT, LB ?*) de la reconnaissance et la destruction spécifique des éléments du non-soi au sein de la RIA ?

Annonce de plan (rapide) :

- 1- La RIA à médiation cellulaire (activation des cellules immunitaires) → TP3
- 2- La RIA à médiation humorale (production d'anticorps) → TP4
- 3- Le VIH et le SIDA

I. La réponse immunitaire adaptative à médiation cellulaire

Pb : Quelles sont les différentes cellules activées lors de la RIA et comment coopèrent-elles pour reconnaître et détruit un antigène ?

TP3 - La Réaction Immunitaire Acquise

1- L'activation de la RIA

a- La sélection clonale des LT4 par leur interaction avec les CPA

Lors de la RII, les cellules phagocytaires (macrophages, granulocytes, cellules dendritiques) se transforment en cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui migrent ensuite jusqu'aux ganglions lymphatiques où elles rencontrent les très nombreux lymphocytes qui y sont stockés, en particulier les lymphocytes T qui ont été formés dans le thymus (d'où le nom de lymphocyte T).

La CPA va alors interagir avec les lymphocytes T4 (LT4 ou LT CD4+). Seul le LT4 qui reconnaît l'antigène porté par la CPA est reconnu. En effet, le LT4 possède un récepteur TCR (*T-Cell Receptor*) qui reconnaît le CMH* de la CPA mais aussi un antigène spécifique. Cette interaction active seulement les LT4 sensibles (clones) à cet antigène. C'est la sélection clonale qui permet la spécificité de la RIA.

* le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) existe sous 2 formes principales :

- le CMH1 qui équipe toutes les cellules de l'organisme et qui porte des molécules d'identité des cellules (c'est ce marqueur qui est impliqué dans le rejet de greffe)
- le CMH2 qui équipe seulement les cellules immunitaires et qui peut porter des antigènes du non-soi afin de communiquer avec d'autres cellules immunitaires.

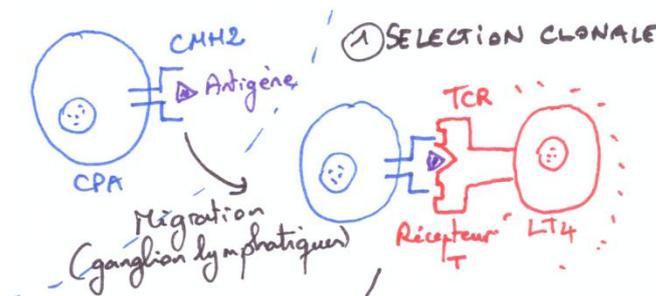


Schéma simplifié de l'interaction entre la CPA (bleu) et le LT4 (rouge)

b- L'expansion (ou amplification) clonale des LT4

Les LT4 ainsi sélectionnés vont être activés et vont se multiplier activement (mitose). On parle d'expansion clonale ou amplification clonale. Cette multiplication assure une forte efficacité du système immunitaire. Il y a alors production de clone de LT4 : ce sont des cellules identiques obtenues par mitose et qui seront toutes capables de reconnaître exactement le même antigène. Cette amplification est suractivée par la production d'IL2 des LT4 (auto-activation).

c- La différenciation des LT4 en LTaux et LT4 mémoire

Les LT4 sélectionnés vont se transformer en LT auxiliaire (LT aux). Ils deviennent alors capables de produire de l'interleukine 2 (IL2). L'IL2 est une molécule qui va activer l'ensemble du système immunitaire et qui va activer la multiplication des lymphocytes T4 (et des autres lymphocytes).

D'autre part, une partie des LT4 se différencie en LT4 mémoires qui seront stockés dans les organes lymphoïdes et pourront intervenir en cas d'agression ultérieure par ce même pathogène. Ces cellules mémoires sont conservés très longtemps (plusieurs années voire 10 ans).

2- L'activation des LB et la production des anticorps

a- Sélection clonale des LB

Dans les ganglions lymphatiques, il existe également une multitude de LB qui sont produits dans la moelle osseuse (*Bone marrow* d'où le « B »). Chaque LB possède un récepteur BCR (*B-Cell Receptor*) spécifique d'un antigène donné. Les BCR sont des immunoglobulines membranaires : ce sont des protéines qui ont une structure similaire à un anticorps mais qui sont attachées à la membrane plasmique du LB.

La sélection clonale des LB se fait par une interaction directe avec l'antigène. Lorsqu'un LB reconnaît un antigène grâce à son BCR, il y a alors sélection clonale d'un clone de LB spécifique de l'antigène.

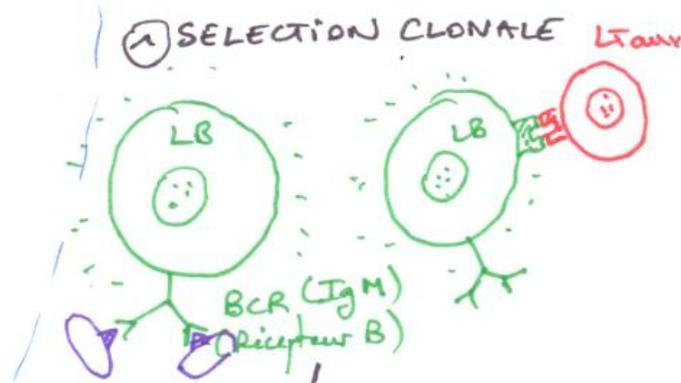


Schéma simplifié de la sélection clonale des LB

b- L'amplification clonale des LB

La sélection clonale active la multiplication des LB par mitose. Néanmoins, cette multiplication reste modérée. Or l'interleukine 2 produite par les LTaux va activer fortement la prolifération et la différenciation des LB sélectionnés ce qui permet de produire de nombreux clones de LB qui sont tous sensibles au même antigène.

c- La différenciation des LB en plasmocytes et en LB mémoire

Les clones de LB vont se différencier en plasmocytes. Ce sont des cellules de grande taille présentant un cytoplasme riche en Réticulum Endoplasmique Granuleux (REG, organe permettant la synthèse des protéines). Ces cellules sont des producteurs massifs d'anticorps spécifiques de l'antigène reconnu durant l'étape de sélection clonale. Comme il s'agit de clones, ils produisent donc tous le même anticorps, spécifique de l'antigène introduit dans l'organisme.

Une autre partie des clones constituera des LB mémoire qui interviendront si le même antigène se présente ultérieurement. Comme précédemment, ces cellules sont conservées jusqu'à 10 ans dans les organes lymphoïdes.

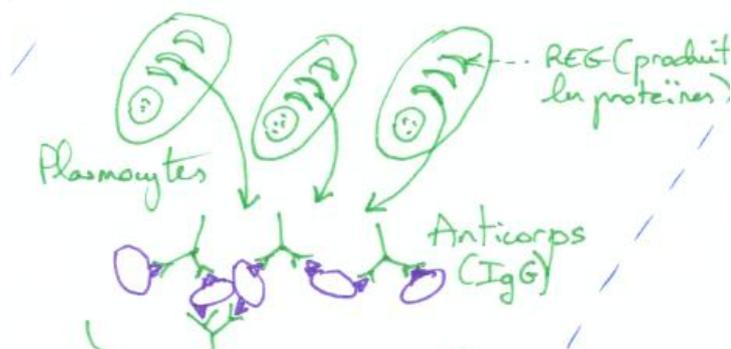


Schéma simplifié de l'action des plasmocytes

3- Les LT8 et la formation de LT cytotoxiques

a- Sélection clonale des LT8

Enfin, il existe une troisième population de lymphocytes dans les ganglions lymphatiques : les LT8, également appelé LT CD8+. Les LT8 sont sélectionnés par un contact direct avec une cellule infectée.

Les cellules infectées portent à leur surface une molécule du CMH1 associée à l'antigène des corps étrangers qui les parasitent. Or, le LT8 porte à sa surface un récepteur TCR (T-Cell Receptor) capable de reconnaître le CMH1 mais aussi un antigène spécifique. Cette interaction permet la sélection clonale qui active les LT8.

Remarque : les cellules immunitaires sont caractérisées par les protéines « CD » (Cluster de différenciation) qui les équipent. Les LT8 expriment la protéine CD8 alors que les LT4 expriment la protéine CD4 (ils expriment tous 2 la protéine CD3).

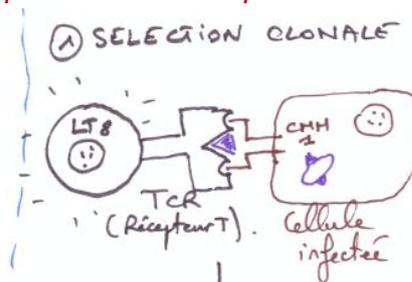


Schéma simplifié de la sélection clonale des LT8

b- L'expansion clonale des LT8

La sélection clonale active la multiplication modérée des LT8 par mitose (comme pour les LB). Mais, les LT4 activent la prolifération et la différenciation par la production d'interleukine 2. Ainsi, l'expansion clonale permet de produire des clones de LT8 capables de reconnaître spécifiquement un antigène donné.

c- La différenciation des LT8 en LTc et en LT8 mémoire

Les LT8 ainsi sélectionnés vont se différencier en LT cytotoxiques (LTc). Ils sont capables de reconnaître les cellules infectées et acquièrent la capacité de détruire les cellules grâce à la production de molécules toxiques :

- les perforines : des protéines qui forment des canaux qui vont perforer la membrane plasmique des cellules et les détruire.
- Des cytotoxines : qui vont induire un programme de mort cellulaire programmée chez les cellules infectées : c'est l'apoptose.

Comme pour les autres lymphocytes, une partie des LT8 activés est stockée dans les ganglions lymphatiques sous forme de LT8 mémoire.

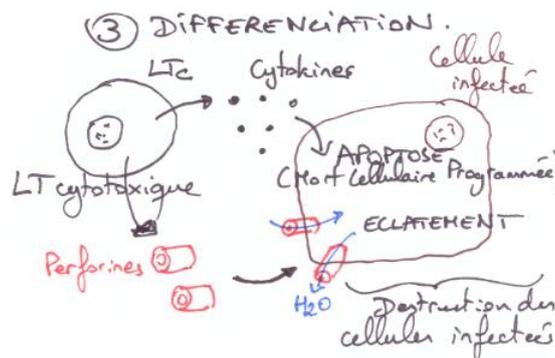


Schéma simplifié de l'action des LTc

4- L'origine de la diversité des lymphocytes

La formation des lymphocytes se fait durant la vie embryonnaire et la prime enfance (jusqu'à 6 ans env.) dans 2 organes lymphoïdes principaux : le thymus (LT) et la moëlle osseuse (LB).

Les lymphocytes produits sont des « pré-lymphocytes ». Ils sont alors « éduqués » à ne pas réagir contre le soi pour devenir des lymphocytes immunocompétents. Au départ, ils sont dits « naïfs » (avant d'avoir été exposés à un antigène).

La diversité de récepteurs immunitaires (TCR, BCR ...) se fait via des recombinaisons génétiques (remaniement de l'ADN des lymphocytes), et ce, complètement au hasard. Cela crée de très nombreux clones de lymphocytes qui ne serviront peut-être jamais.

Ainsi, l'individu crée une immense diversité (plusieurs milliards) de récepteurs de l'immunité et donc de lymphocytes : c'est son répertoire immunitaire qui le prépare à quasiment toutes les éventualités d'agressions extérieures. Cependant l'activation de ces lymphocytes naïfs ne se fait qu'après contact (réaction acquise). Seuls les lymphocytes qui sont sensibles à l'antigène sont sélectionnés.

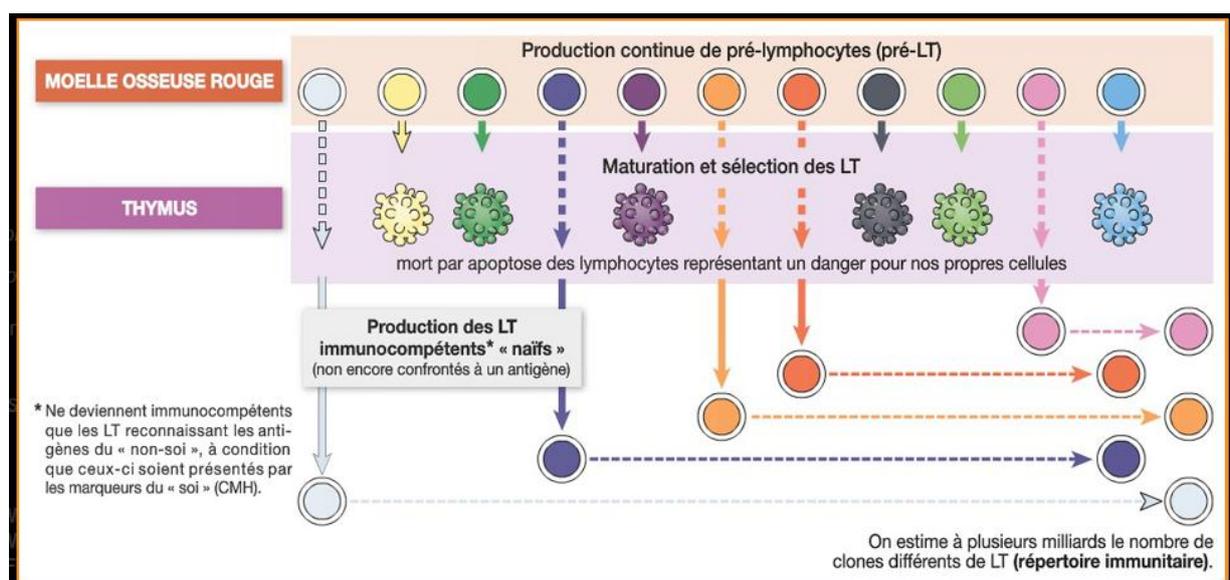
CONCLUSION

La réponse immunitaire adaptative est fondée sur une coopération entre trois populations de lymphocytes :

- les lymphocytes T4 (et LTaux) qui activent le système immunitaire
- les lymphocytes B (et plasmocytes) qui produisent des anticorps
- les lymphocytes T8 (et LTC) qui détruisent les cellules infectées

De plus, la destruction finale des éléments du non-soi est réalisée par les macrophages qui effectuent la phagocytose (voir II et schéma bilan).

D'autre part, les deux immunités sont complémentaires : la RII prépare la RIA par l'intermédiaire des CPA. Les mécanismes effecteurs de l'immunité adaptative ne préexistent pas, ils s'acquièrent spécifiquement face à un antigène donné.



II. La réponse immunitaire adaptative humorale

TP4 : Les anticorps, des immunoglobulines spécifiques

Observation : Le dépistage du VIH est réalisé notamment par le test Elisa qui consiste à rechercher dans le plasma d'une personne la présence d'anticorps anti-VIH. Une personne est séropositive lorsqu'on détecte la présence d'anticorps anti-VIH dans son plasma. On suppose donc que les anticorps produits sont spécifiques d'une molécule donnée (antigène)

Qu'est-ce qu'un anticorps et comment permettent-ils de lutter contre une infection ?

Objectifs :

- Déterminer la structure d'un anticorps
- Comprendre comment les anticorps sont capables de reconnaître de façon spécifique les antigènes afin de détruire l'agent infectieux (virus de la grippe).

Matériel : Documents/Ouchterlony/Rastop

Capacités et attitudes :

- Réaliser une expérience
- permettant de caractériser la spécificité des molécules intervenant dans l'immunité adaptative
- mettre en évidence les immunoglobulines lors de la réaction immunitaire.
- Extraire des informations
- Communiquer en langage scientifique (Schéma)
- Utiliser un logiciel de modélisation (Rastop)

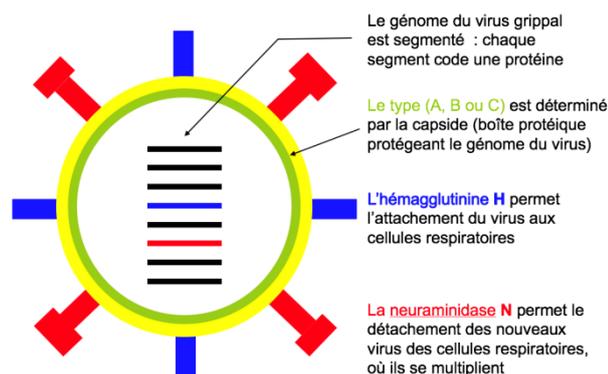
1- L'origine de la production des anticorps

Lors d'une infection par un micro-organisme (virus, bactérie, champignon ...), la réaction inflammatoire se met en place dans les premières heures. Mais, environ 5 jours après le contact, on observe l'apparition d'anticorps dirigés contre le pathogène. C'est la réaction immunitaire adaptative humorale.

Par exemple, la grippe est un virus responsable d'épidémie saisonnière dans le monde entier. Ce virus possède une enveloppe contenant de nombreuses protéines dont l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Ce sont ces protéines qui déclenchent la réponse immunitaire : on parle d'antigènes. Un antigène correspond à une structure moléculaire pouvant être reconnue par un récepteur de l'immunité adaptative (récepteurs des cellules B ou T) et déclenche la production d'anticorps. Dans ce cas, les anticorps produits sont des anticorps anti-H ou anti-N.

Dans le cas du VIH, les protéines antigéniques sont présentes à la surface du virus (qui est enveloppée) : il s'agit des protéines GP120 et GP41. Ces protéines sont assez variables (mutations fréquentes des gènes du virus). Dans ce cas, les anticorps produits sont des anti-GP120 ou anti-GP41.

Remarque : la présence d'un anticorps dans le sérum d'un individu est appelée séropositivité. Ce terme ne doit pas être restreint au VIH.



2- La structure des anticorps : une structure spécifique de l'antigène

Les anticorps sont des protéines appartenant à la famille des immunoglobulines et présentant une forme tridimensionnelle en Y. On les retrouve dans l'ensemble des fluides corporels (sérum, milieu extracellulaire, lymphe, lait maternel ...)

Ils sont constitués de 4 chaînes polypeptidiques :

- 2 chaînes lourdes identiques sur un même anticorps
- 2 chaînes légères identiques sur un même anticorps.

Ces chaînes sont reliées et stabilisées par des liaisons appelées ponts disulfures.

La comparaison de différents anticorps montre que les 2 types de chaînes sont constituées d'une région constante (identique pour tous les anticorps) et d'une région variable qui diffère d'un anticorps à l'autre. Ainsi, les 2 « bras » de l'anticorps présentent les parties variables d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère. C'est cette zone qui va permettre la reconnaissance des antigènes.

La région variable est spécifique d'un antigène. C'est le site de fixation de l'antigène. La région constante permettra la fixation de l'anticorps sur la membrane plasmique de certaines cellules (macrophages).

3- Le mode d'action des anticorps

Lors de la réaction humorale, les anticorps vont venir se fixer sur les antigènes. Grâce à leurs deux sites de fixation, ils vont pouvoir lier plusieurs pathogènes et former un très gros assemblage d'anticorps-antigènes : on parle alors de complexe immun.

La formation du complexe immun gêne considérablement l'action des pathogènes. Cette structure est également reconnue par les macrophages qui sont équipés de récepteurs à la partie constante des anticorps. Les macrophages vont donc phagocytter le complexe immun et ainsi détruire le pathogène. On a donc ici une coopération entre les cellules de la réaction inflammatoire et les acteurs de la réaction adaptative.

4- La spécificité des anticorps

ARG : Le niveau de spécificité d'un anticorps peut être déterminé par l'expérience d'Ouchterlony (voir TP4). Cette expérience consiste à réaliser un gel d'agar et à creuser des puits dans lesquels on place des solutions d'anticorps ou d'antigène. Ceux-ci diffusent dans le gel et peuvent entrer en contact. Lorsque l'anticorps se fixe aux antigènes, il y a formation du complexe immun et précipitation du complexe ce qui forme un arc de précipitation.

La plupart des anticorps ont une forte spécificité pour un antigène donné grâce à la complémentarité de forme entre leur site de reconnaissance et la forme de l'antigène. Néanmoins, il arrive que certains anticorps aient une spécificité moins étroite et soient capables de reconnaître plusieurs antigènes.

Remarque : il existe des variations du test d'Ouchterlony :

- Tester la spécificité d'un anticorps contre plusieurs antigènes (placés en périphérie)
- Tester plusieurs anticorps sur un même antigène (placé au centre)
- Tester la concentration d'un anticorps ou d'un antigène. On place par exemple l'antigène dans le gel et on creuse des puits pour tester la concentration d'anticorps en observant l'épaisseur des arcs de précipitation autour des puits (Test de Mancini).

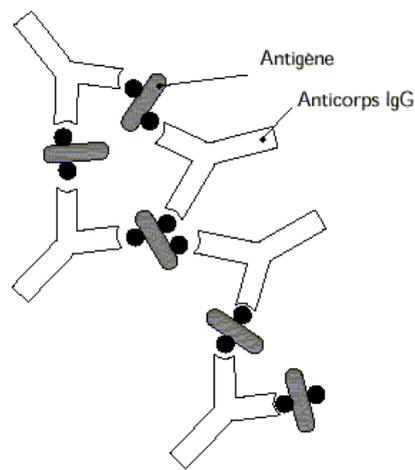
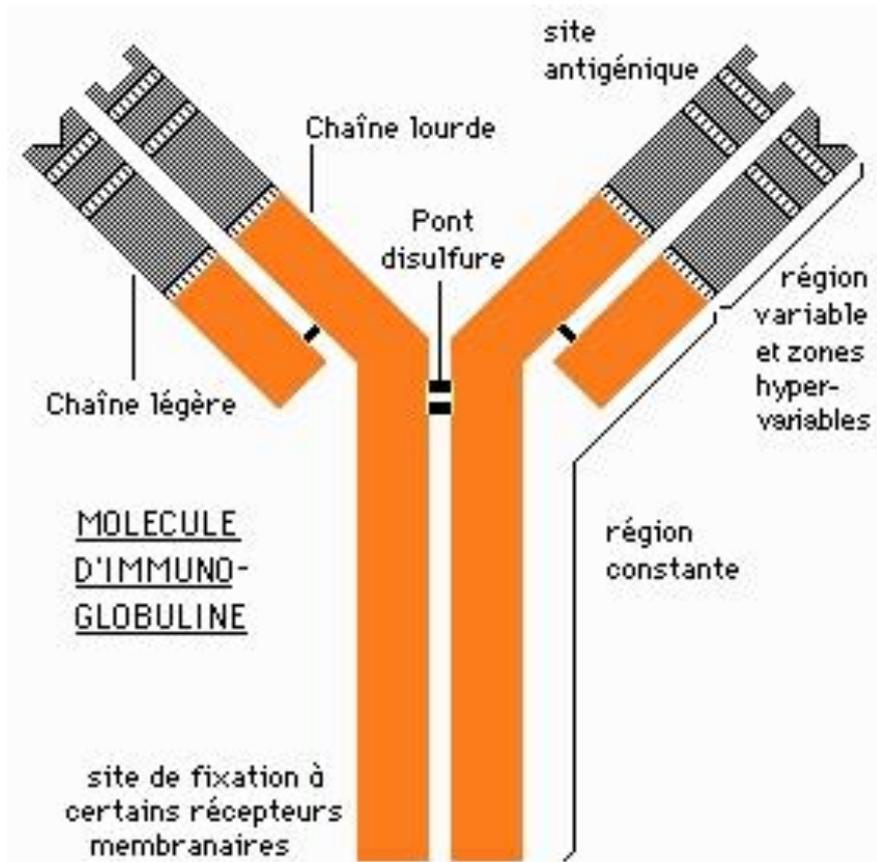


Schéma du complexe immun

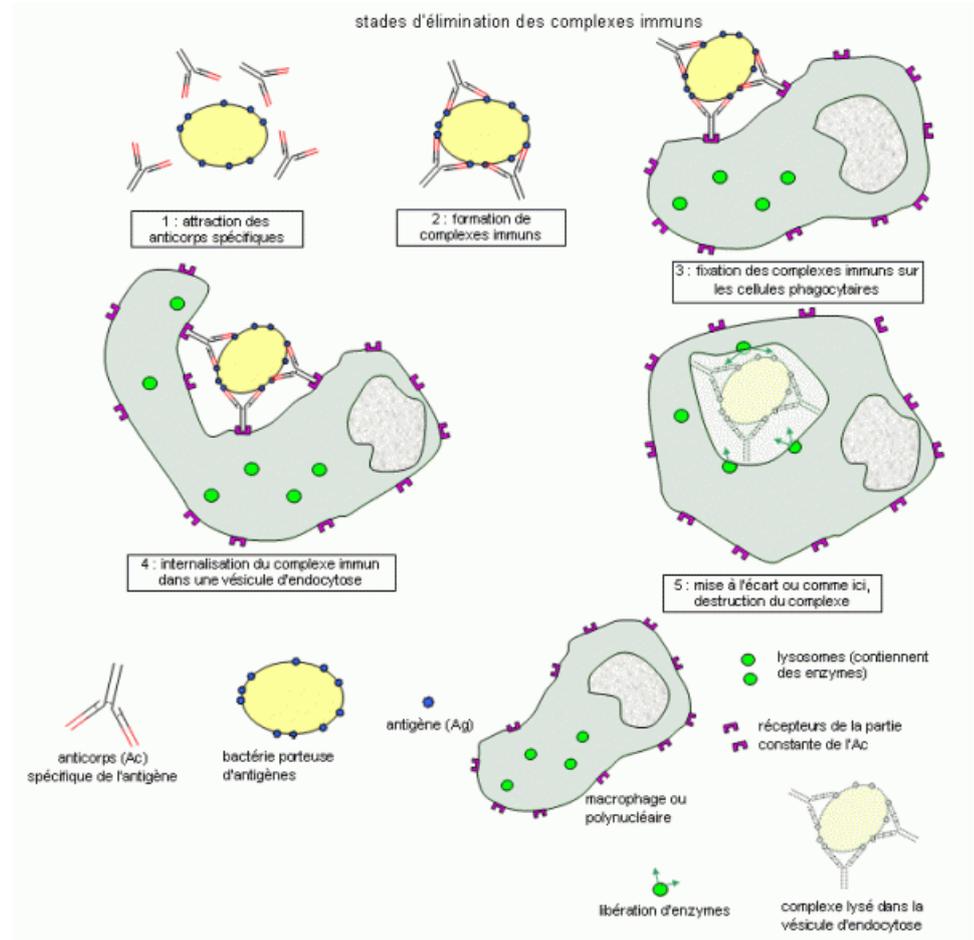


Schéma de la phagocytose des complexes immuns.

III. Le VIH et le SIDA

Livre p 322-323

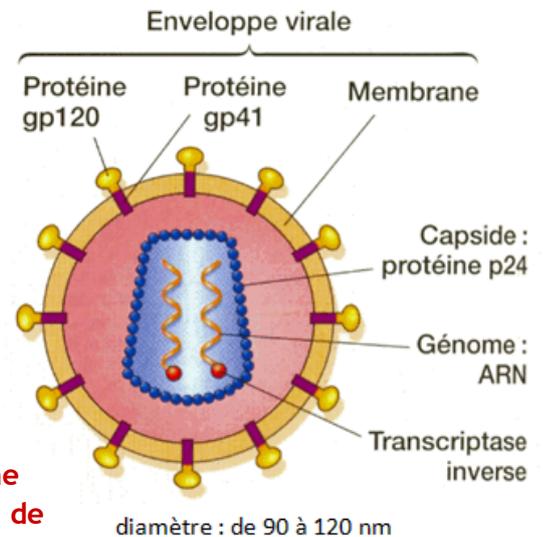
1- Structure du VIH

Le VIH est un rétrovirus de 100 nm qui comporte :

- Une enveloppe virale constituée d'une double bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp120 occupe une position plus périphérique : elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôte. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte : il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH.

- Un core viral ou nucléocapside, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.

- Un génome constitué de deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32)



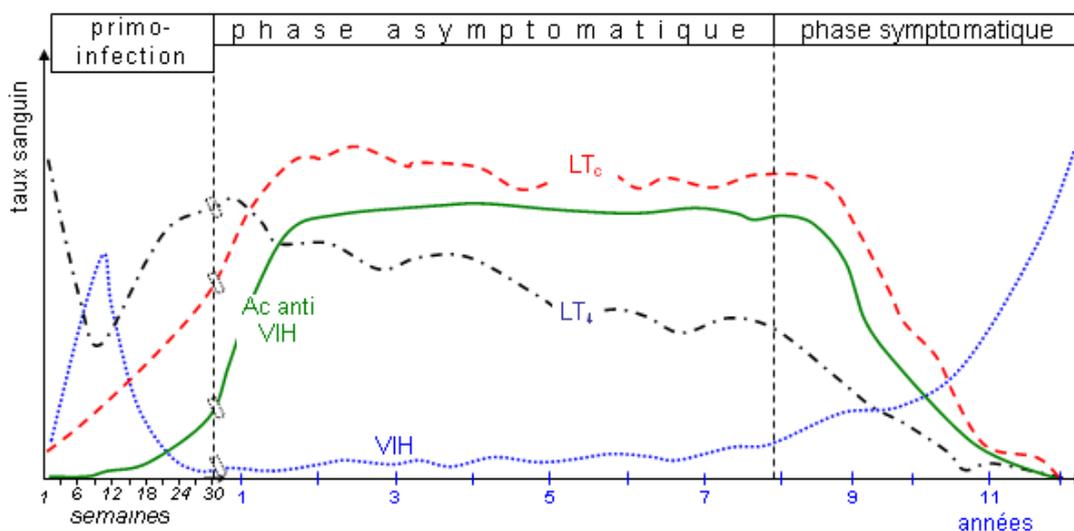
2- L'évolution de la maladie et le SIDA

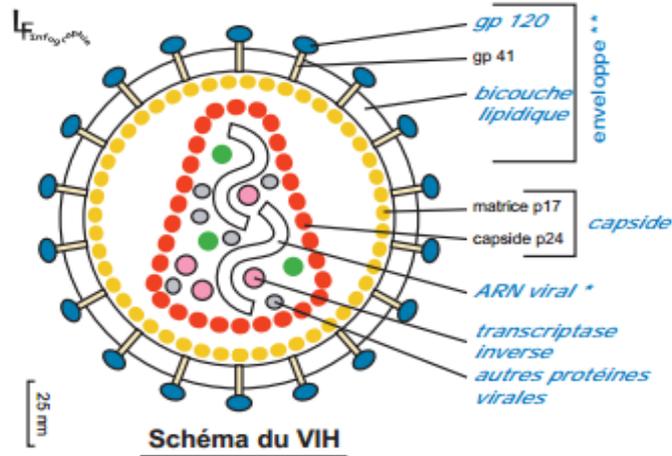
Le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) est causé par un virus (VIH) qui infecte les LT4. En absence de traitement, il se déroule en trois phases :

-la primo-infection où la réponse immunitaire fait fortement diminuer la quantité de virus dans le sang. Elle passe pour une petite grippe.

-la phase d'infection chronique (ou asymptomatique) où le virus se multiplie dans les ganglions lymphatiques. Pendant cette phase et sans que l'on sache pourquoi, le système immunitaire est activé. Le taux de virus est faible et le taux de LT4 fort. Mais ceci conduit à un épuisement du système immunitaire.

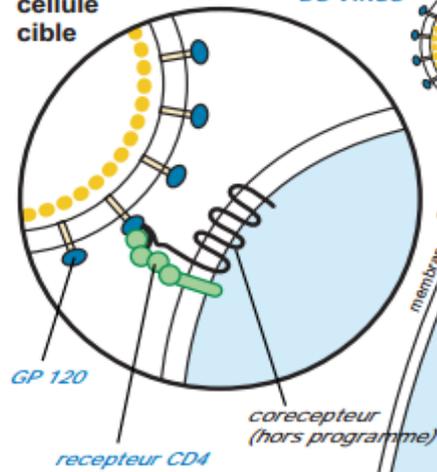
-le SIDA, on observe une diminution brutale du taux de LT4 et une augmentation du taux de virus. Quand le taux de LT4 est en dessous d'un certain seuil, des maladies dites opportunistes se développent (cancer, tuberculose...). On ne meurt pas du SIDA mais plutôt des maladies opportunistes.



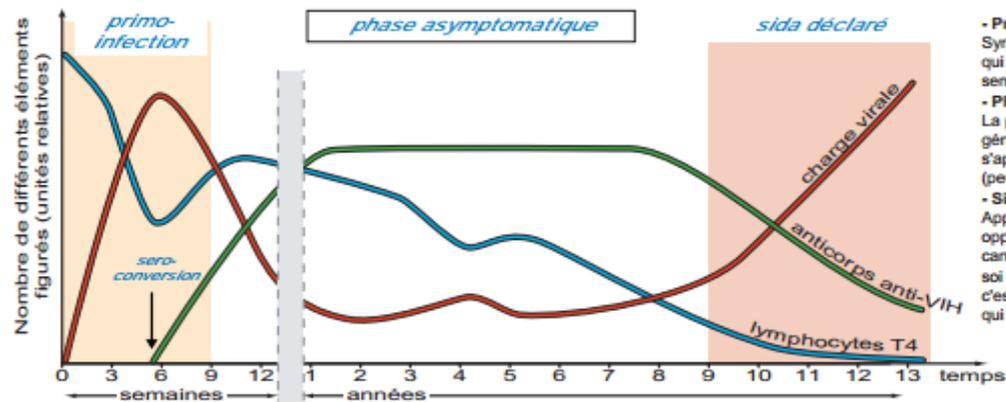


Le Virus de l'Immunodéficience Humaine est
 * un retrovirus (virus à ARN)
 ** un virus enveloppé

Liaison virus cellule cible

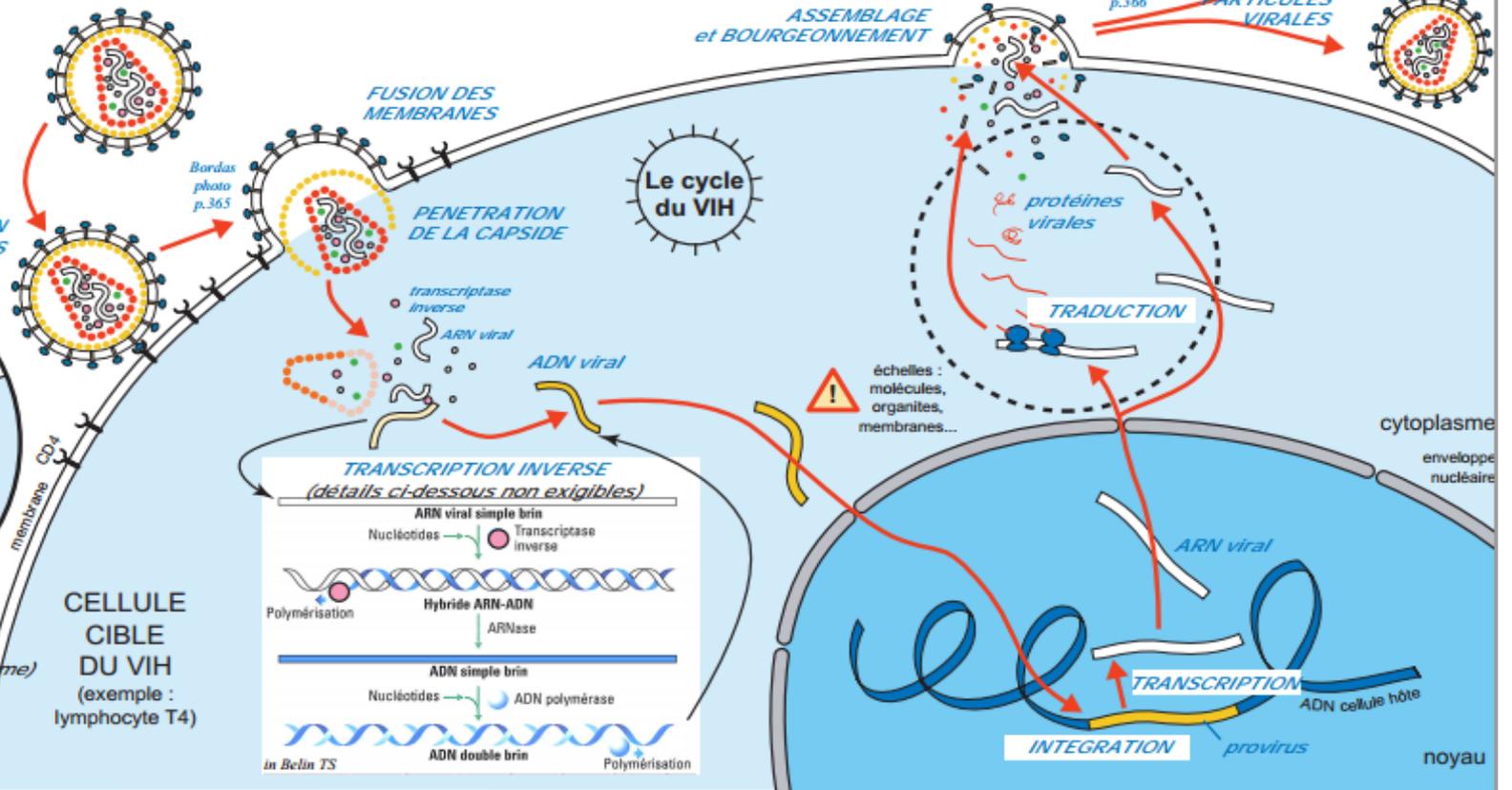


LE SIDA



Evolution de paramètres du système immunitaire lors de l'infection par le VIH

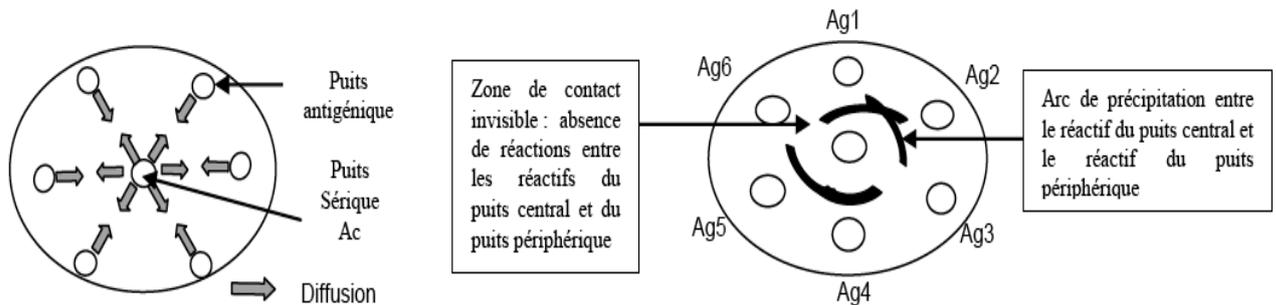
- **Primo-infection** : Symptômes d'une grippe légère qui peuvent apparaître environ 6 semaines après la contamination
- **Phase asymptomatique** : La personne infectée se porte généralement bien et peut ne pas s'apercevoir de sa contamination (peu de signes évocateurs).
- **Sida déclaré** : Apparition de maladies opportunistes (parasites, cancers...). Aucun signe n'est en soi caractéristique du sida, mais c'est l'ensemble des symptômes qui est propre au sida.



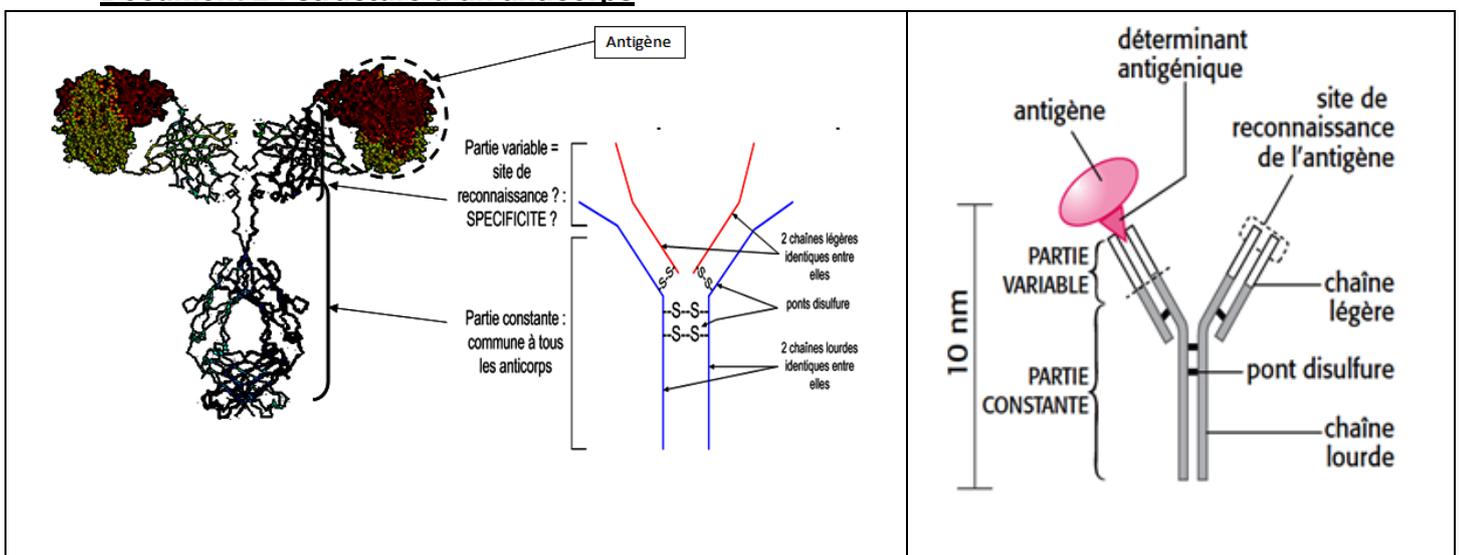
Document 1

Principe de la méthode d'Ouchterlony

C'est l'immunodiffusion sur gel : les solutions déposées dans les puits creusés dans le gel diffusent de façon homogène dans toutes les directions autour du puits. Deux auréoles de diffusion peuvent donc entrer en contact lorsqu'elles ont suffisamment progressé. Cette zone de contact reste invisible s'il n'y a pas de réaction entre les deux solutions. En revanche, elle se traduit par un arc de précipitation visible à l'œil nu lorsque les deux solutions réagissent. Le temps de réaction est de l'ordre de 24h.



Document 2 : structure d'un anticorps



Document 3 : Complexes immuns et phagocytose

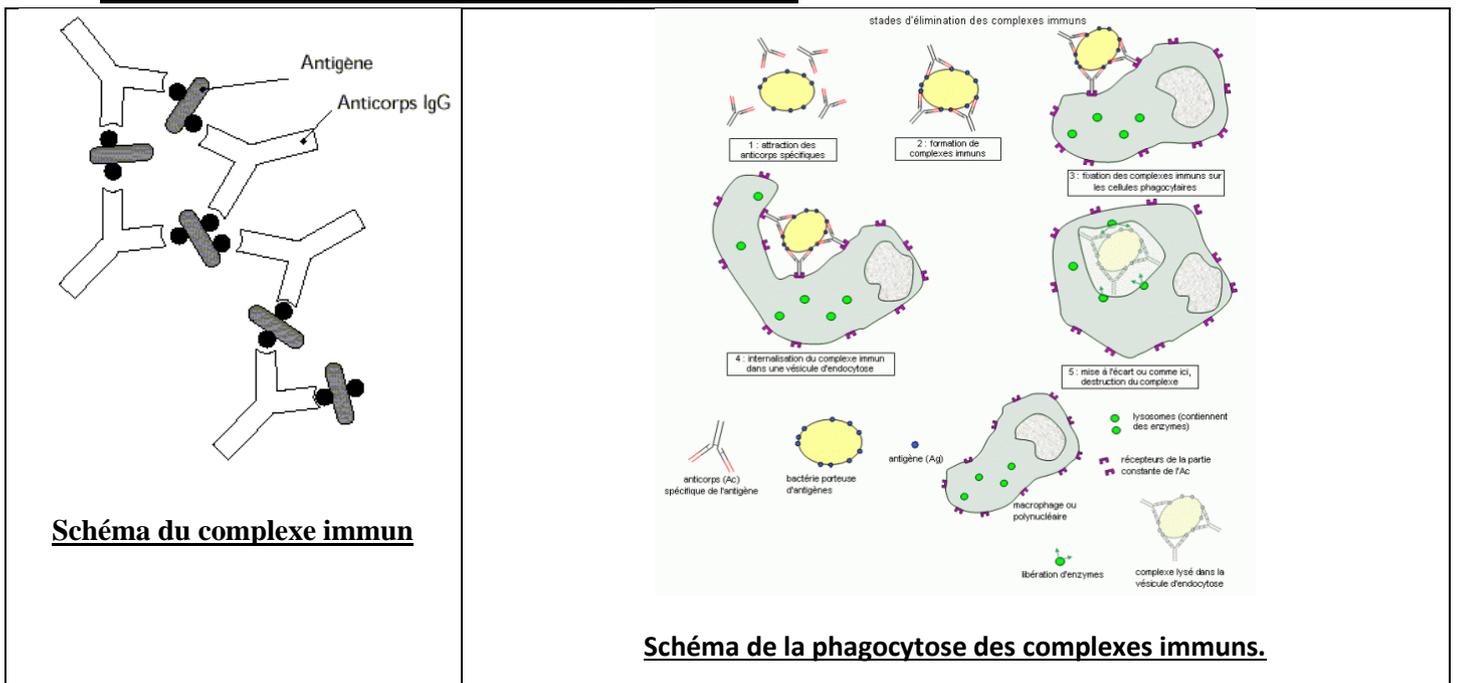
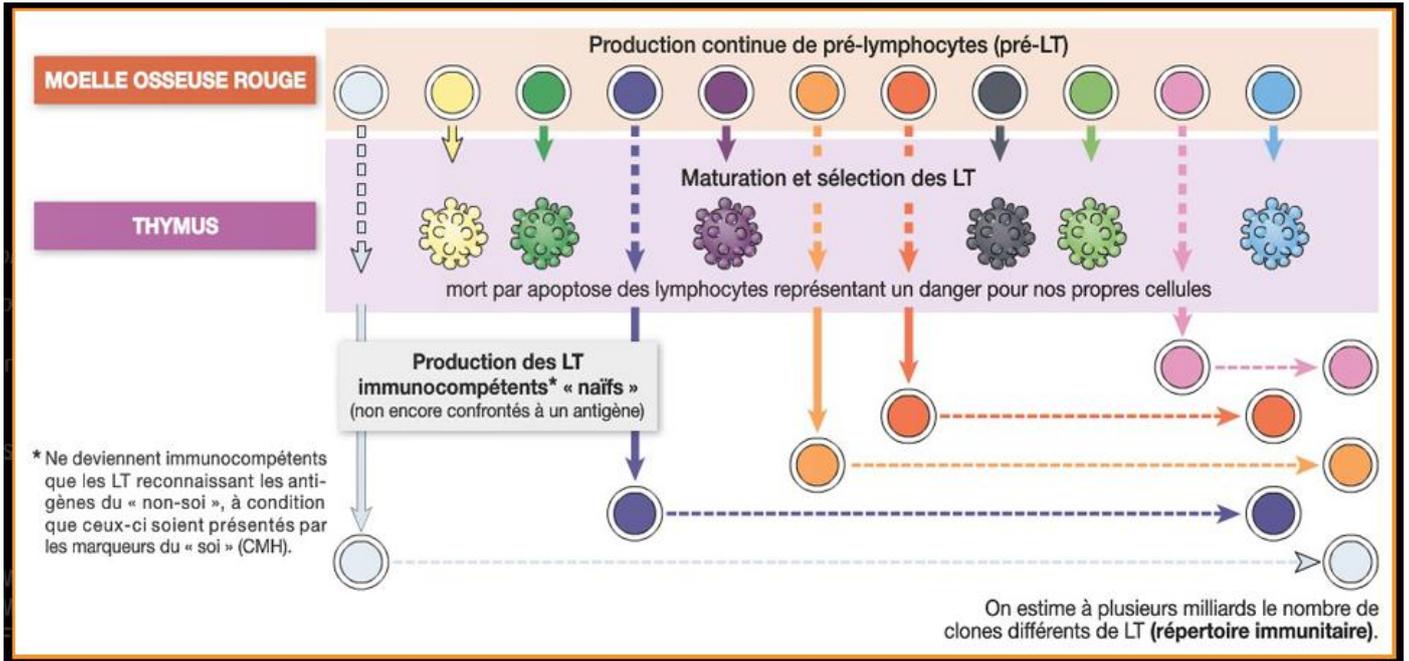
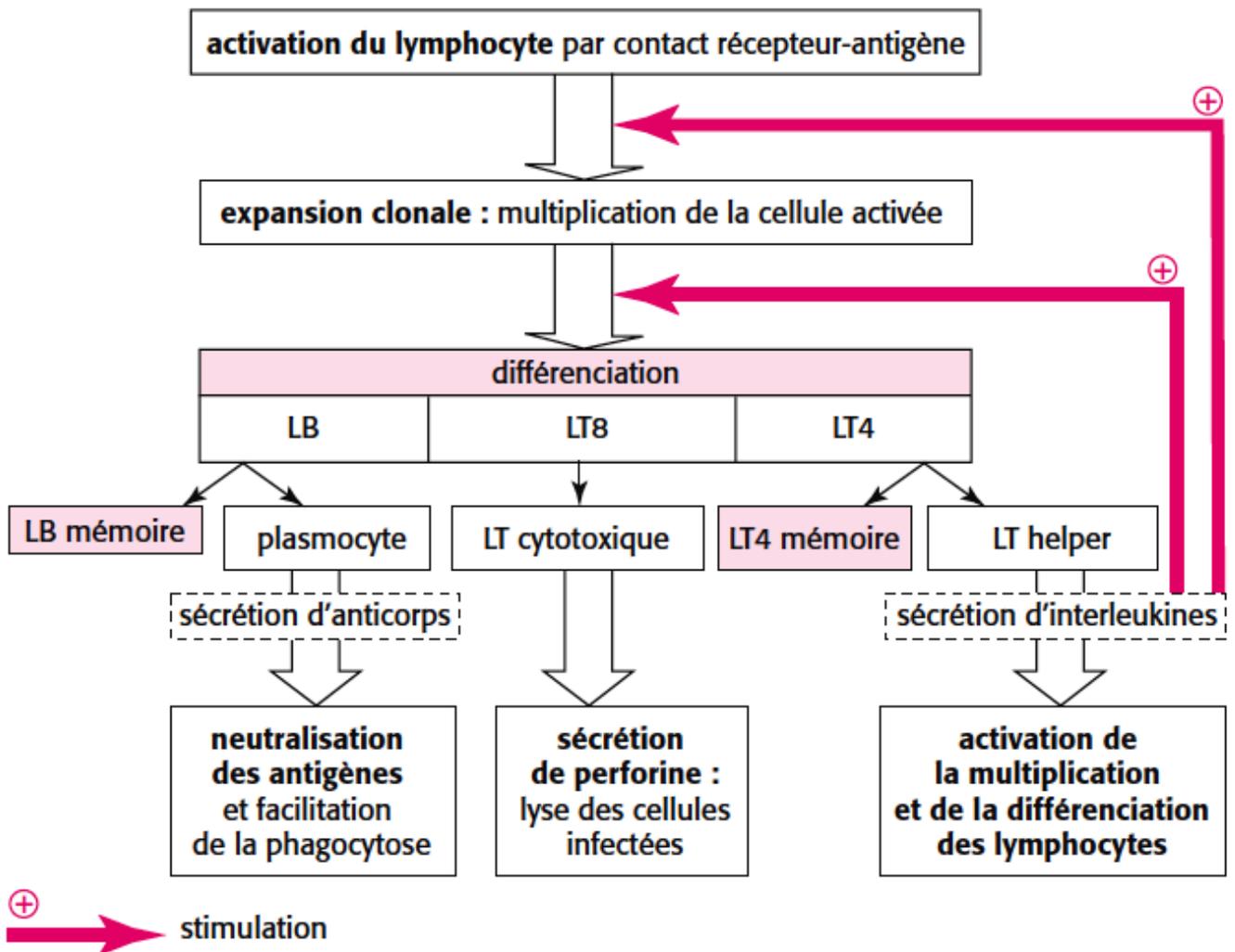


Schéma de la phagocytose des complexes immuns.

Le rôle des lymphocytes T immunocompétents



Organigramme des étapes de la réaction immunitaires adaptative



Fin de la K11

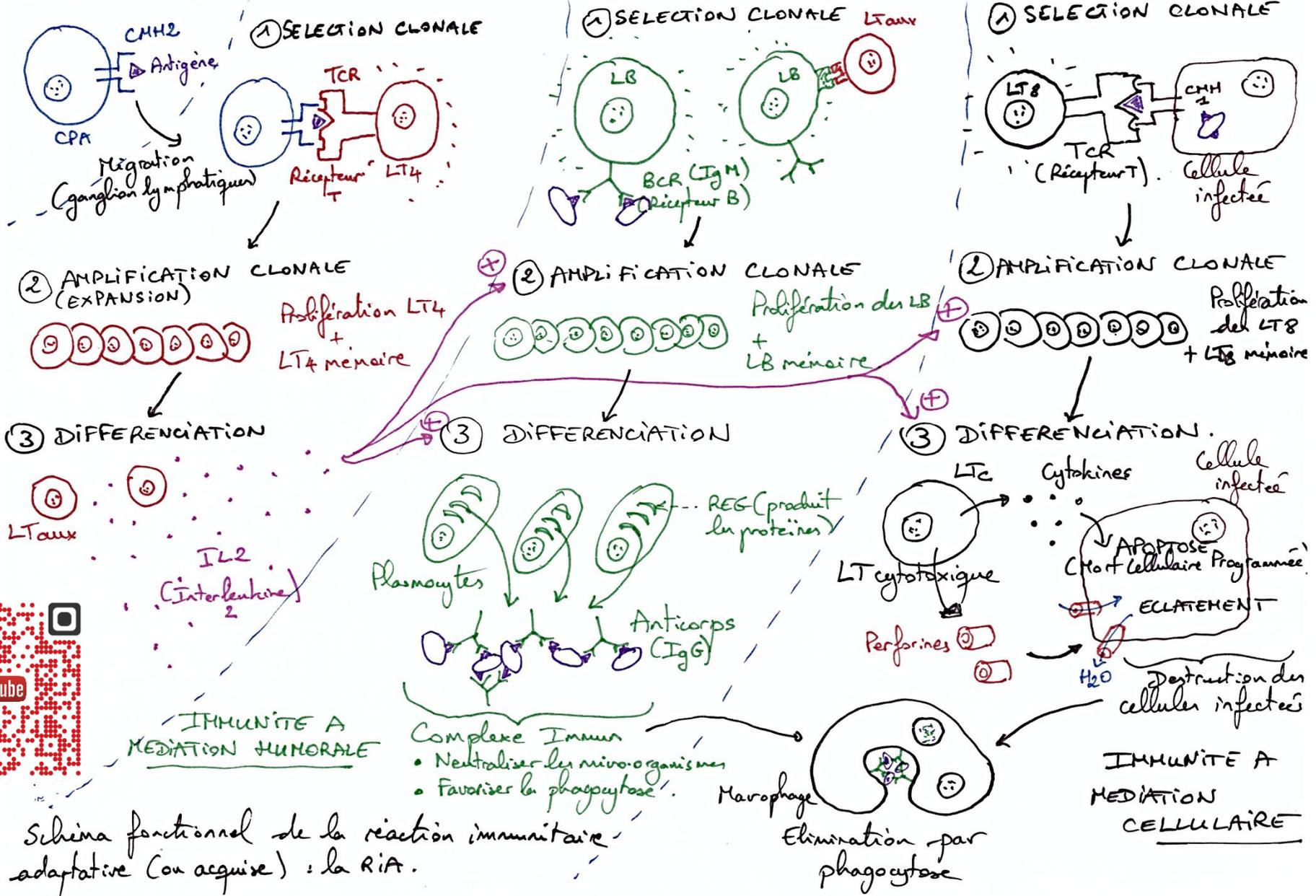


Schéma fonctionnel de la réaction immunitaire adaptative (ou acquise) : la RIA.