

Chapitre 2: Les moyens de défense de soi

Introduction:

Notre organisme est doté d'un système immunitaire qui permet de conserver son intégrité. Ce système distingue le soi du non-soi et élimine ou neutralise les substances étrangères qui peuvent s'y introduire, en particulier les agents infectieux.

La réaction immunitaire provoquée par la présence d'un antigène dans l'organisme peut-être assurée par:

- ✓ Des mécanismes innés ou non spécifiques, qui sont identiques quelque soit l'agent déclencheur.
- ✓ Des mécanismes acquises ou spécifiques, qui font intervenir des cellules spécialisées permettant d'apporter une réponse spécifique à chaque cas.
 - Comment notre organisme se protège-t-il face à une agression?
 - Quels sont les barrières naturelles?
 - Quelles cellules entrent en jeu lors d'une infection et quels sont les mécanismes mis en place?

I – L'immunité non spécifique.

① Les barrières naturelles de l'organisme: (Voir document 1)

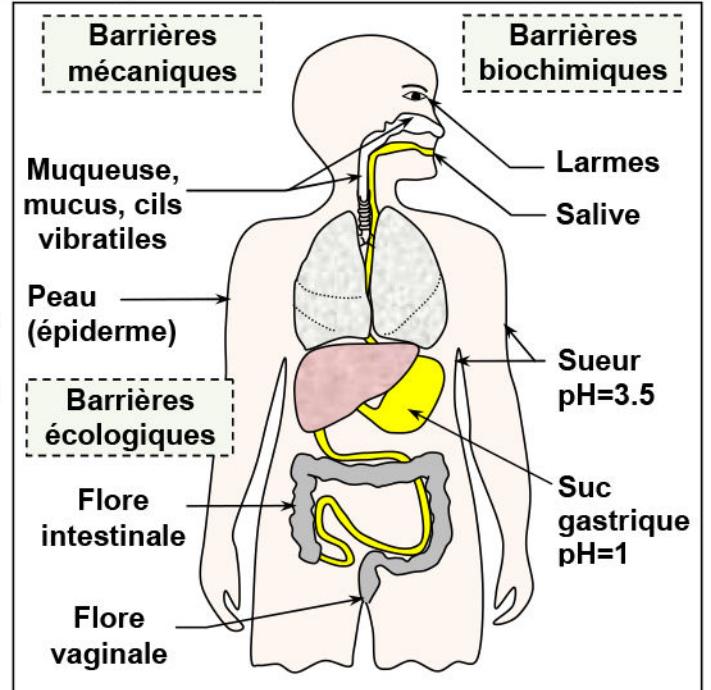
Document 1: Les barrières naturelles de l'organisme.

Comment est-il possible que nous ne soyons pas tout le temps malades, alors que nous sommes entourés de micro-organismes, voire même que nous en absorbions avec notre nourriture. On peut donc penser que notre corps oppose des défenses à ces microbes .

Les barrières naturelles de l'organisme protègent le milieu intérieur de l'organisme des agressions de son environnement.

La figure ci-contre présente un schéma des principaux types de barrières naturelles de l'organisme.

En exploitant les données de ce document, décrire les divers éléments qui constituent des barrières naturelles et qui font partie de l'immunité non spécifique de l'organisme.



L'organisme possède des barrières naturelles qui limitent l'entrée d'agents étrangers. Elles constituent la première ligne de défense de l'organisme, et sont classées en trois types de protection: mécanique (physique), biochimique et écologique.

⇒ Les barrières mécaniques (physiques):

★ **La peau:** La protection mécanique de la peau est assurée par:

- ✓ une couche cornée dont les cellules contiennent de la kératine, qui rigidifie sa surface et la rend imperméable à la plupart des microorganismes pathogènes. Les cellules de la peau sont jointives et ne présentent pas d'espace intercellulaire.
- ✓ La régénération et la desquamation quotidienne de la peau éliminent la plupart des microbes et des substances étrangères.
- ✓ La paupière balaye l'œil en permanence, éliminant les corps étrangers.

★ **Les muqueuses:** La couche des cellules épithéliales des muqueuses forme une barrière cellulaire continue par:

- ✓ Les cils vibratiles des voies respiratoires aident le mucus chargé de grosses particules à être évacués et limitent la fixation de certains corps étrangers.
- ✓ Des mouvements comme la toux et l'éternuement qui permettent de chasser certains corps étrangers des voies respiratoires.
- ✓ Le mucus nasal qui permet d'expulser certains microbes en les englobant.

⇒ **Les barrières biochimiques:** Ce sont des sécrétions réalisées par des cellules spécialisées:

- ✓ La peau assure la protection biochimique par son acidité (sébum, sueur) qui s'oppose au développement des bactéries et des champignons microscopiques.
- ✓ Les lysozymes (enzyme bactéricide) et les anticorps de la salive et des sécrétions lacrymales ont un rôle antiseptique.
- ✓ L'acidité de l'estomac et du vagin, mais aussi de l'urine empêchent la prolifération des microbes.

⇒ **Les barrières écologiques:**

- ✓ La flore commensale (ensemble de microorganismes qui vivent aux dépens de leur hôte sans lui être normalement nuisibles) de surface de la peau contient des bactéries saprophytes limitant le développement des germes pathogènes.
- ✓ La flore commensale intestinale élimine des microorganismes pathogènes.
- ✓ La flore commensale vaginale crée un milieu acide défavorable.

Bilan:

La peau, les muqueuses et les sécrétions de quelques cellules de l'organisme, représentent des barrières naturelles qui protègent l'organisme contre les corps étrangers. Le dépassement de ces barrières par les intrus déclenche des réponses immunitaires non spécifiques pour préserver l'intégrité de l'organisme.

② La réaction inflammatoire:

a) Manifestations de la réaction inflammatoire : (Voir document 2)

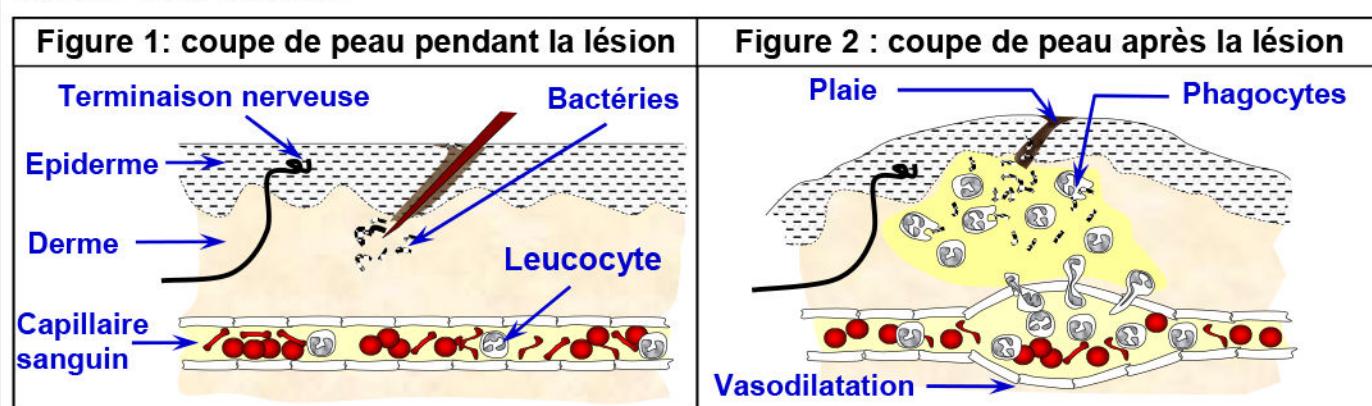
Document 2: Manifestations de la réaction inflammatoire.

Malgré les barrières naturelles, certains micro-organismes pathogènes arrivent à pénétrer dans l'organisme. C'est la contamination qui peut être par:

- ✓ Voie cutanée (suite à une lésion de la peau)
- ✓ Voie digestive (lors de l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés)
- ✓ Voie respiratoire (par l'air inspiré)
- ✓ Voie génitale (lors de rapports sexuels non protégés)
- ✓ Voie sanguine (lors de transfusion sanguine ou dans le sang)

Après contamination, les bactéries peuvent déclencher une série d'événements menant à une réponse inflammatoire locale, suivie d'une phagocytose.

Chez une personne blessée par une piqûre d'aiguille (figure 1), on constate (figure 2) un gonflement local de la peau (œdème), accompagnée de rougeur avec une sensation de chaleur et de douleur.



En se basant sur les données de ce document, déterminez les causes physiologiques responsables des aspects caractérisant l'inflammation, puis donnez une définition à la réponse inflammatoire.

Une inflammation provient souvent après une blessure, une piqûre, une infection ou encore un traumatisme. On observe que la réaction inflammatoire est manifestée par: un gonflement, une rougeur, une sensation de chaleur et évidemment une douleur. Ces symptômes sont provoqués par:

- ✓ Une dilatation des vaisseaux qui se trouvent à l'endroit de l'inflammation: On appelle ce phénomène la vasodilatation.
- ✓ Un afflux de sang qui provoque spécifiquement la rougeur et la chaleur.
- ✓ Une sortie de plasma sanguin dans les tissus qui provoque le gonflement dit aussi œdème.
- ✓ La stimulation de récepteurs sensoriels aussi appelés nocicepteurs, situés dans les muscles, la peau, les articulations et les viscères provoque la douleur.

L'inflammation ou réaction inflammatoire est une réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression externe (infection, traumatisme, brûlure, allergie, etc.) ou interne (cellules cancéreuses).

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique: son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires.

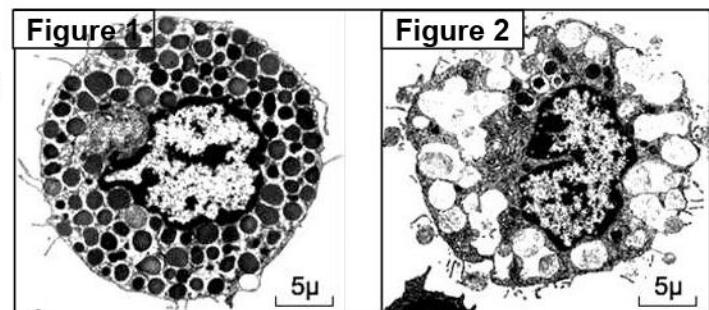
b) Les médiateurs de l'inflammation : (Voir document 3)

Document 3: Les médiateurs de l'inflammation.

A l'occasion d'une lésion, des agents pathogènes (bactéries, virus ou champignons) peuvent s'introduire dans l'organisme par l'intermédiaire de la peau ou des muqueuses. Différentes cellules de l'immunité innée présentes dans ces tissus, souvent qualifiées de cellules sentinelles, reconnaissent ces pathogènes dès leur entrée dans l'organisme. Il s'agit des cellules dendritiques, des macrophages et des mastocytes.

Les deux électronographies ci-contre représentent la structure d'une mastocyte, avant une invasion bactérienne (figure 1) et après l'invasion (figure 2).

En 1936, Werle extrait à partir d'un tissu infecté, des molécules qualifiées de médiateurs chimiques comme l'histamine. L'injection de ces médiateurs sous la peau provoque des symptômes d'inflammation.



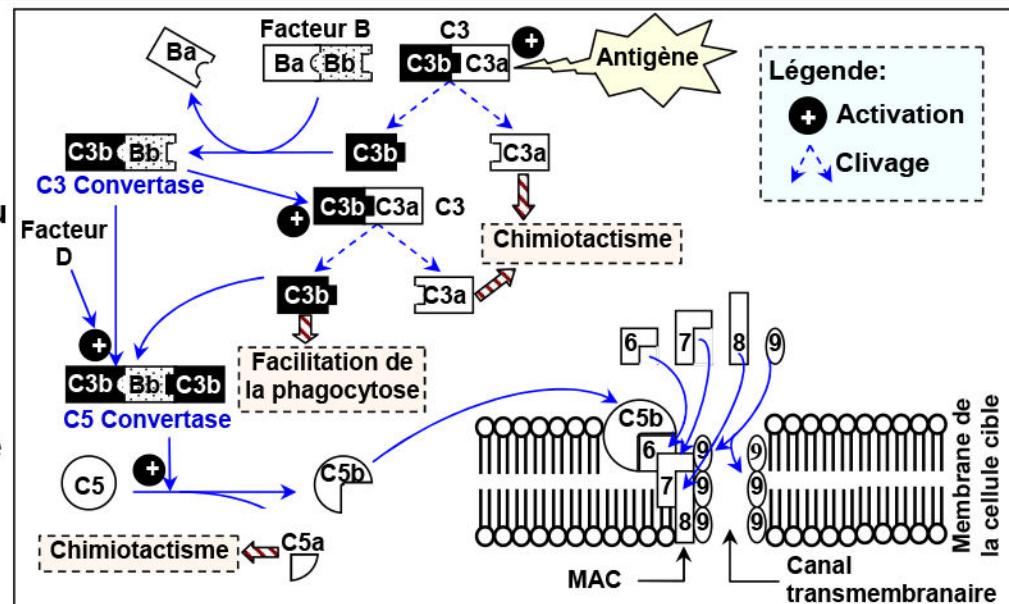
- Que pouvez-vous déduire de ces données en ce qui concerne le rôle de l'histamine dans la réponse inflammatoire?

Le tableau ci-dessous présente quelques médiateurs chimiques et leurs rôles dans la réaction inflammatoire.

| Médiateurs inflammatoires | Origines | Rôles |
|---------------------------|---|---|
| Histamine | Les mastocytes, les basophiles et les plaquettes sanguines = (thrombocytes) | Augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins et attire les polynucléaires. |
| Prostaglandine | Les mastocytes, les basophiles et les plaquettes sanguines | Mêmes rôles que l'histamine mais elle est sécrétée plus tard et son effet est prolongé. |
| Sérotonine | Les plaquettes sanguines | Active la réaction des phagocytes à l'attraction chimique. |
| Le système kinine | Un système de protéines sanguines. | Dilatation des vaisseaux sanguins, augmentation de leur perméabilité aux grosses molécules. |
| Le système du complément | Un système d'environ 20 protéines synthétisées dans plusieurs organes comme le foie et la rate. | Formation du complexe d'attaque membranaire. Facilitation de la phagocytose. Attraction des polynucléaires. |

La figure ci-contre présente un schéma de synthèse des différentes étapes d'activation des molécules du facteur du complément.

- En se basant sur les données du tableau et du schéma ci-contre déterminez le rôle des différents médiateurs dans la réponse inflammatoire.



1) Les mastocytes sont des cellules du système immunitaire caractérisées par la présence de nombreux granules cytoplasmiques qui sont des vésicules.

Avant une invasion bactérienne, on constate la présence de nombreuses vésicules dans les mastocytes des tissus. Par contre ces vésicules disparaissent dans ceux des tissus avec infectés.

On en déduit que les mastocytes impliquées dans la réaction inflammatoire libèrent le contenu des vésicules dans les tissus lors d'une invasion bactérienne.

Donc les cellules immunitaires résidantes des tissus, telles que les mastocytes, sont les premières cellules activées par les agents infectieux. En réponse à cette activation, elles libèrent des médiateurs chimiques de l'inflammation comme l'histamine, dans le milieu extracellulaire.

2) Lors d'une infection, la présence de pathogène est détectée par des cellules immunitaires via leurs récepteurs. Ces cellules ainsi activées libèrent en plus de l'histamine d'autres médiateurs de l'inflammation :

- ✓ La prostaglandine qui a le même rôle que l'histamine. Ce sont des composés chimiotactiques pour les neutrophiles et les macrophages, et induisent aussi l'augmentation de la dilatation des vaisseaux et leur perméabilité, facilitant l'arrivée des leucocytes sur le site de l'inflammation.
- ✓ Le système des kinines: c'est un ensemble de polypeptides sanguins, qui évolue à partir d'une protéine plasmatique sous l'effet d'une enzyme d'habitude inactive et qui s'active sous l'effet des intrus.
L'activation de ce système aboutit à une augmentation de la perméabilité vasculaire, activation du système du complément et attraction par chimiotactisme des neutrophiles et des monocytes.
- ✓ Le système du complément: c'est un ensemble de protéines plasmatiques. Ce sont des pro-enzymes inactives et qui sont activées en cascade par clivage. Une fois activées par la fixation du complexe antigène-anticorps, ces protéines forment des fragments de facteurs capables d'interagir avec les cellules du système immunitaire, permettant :

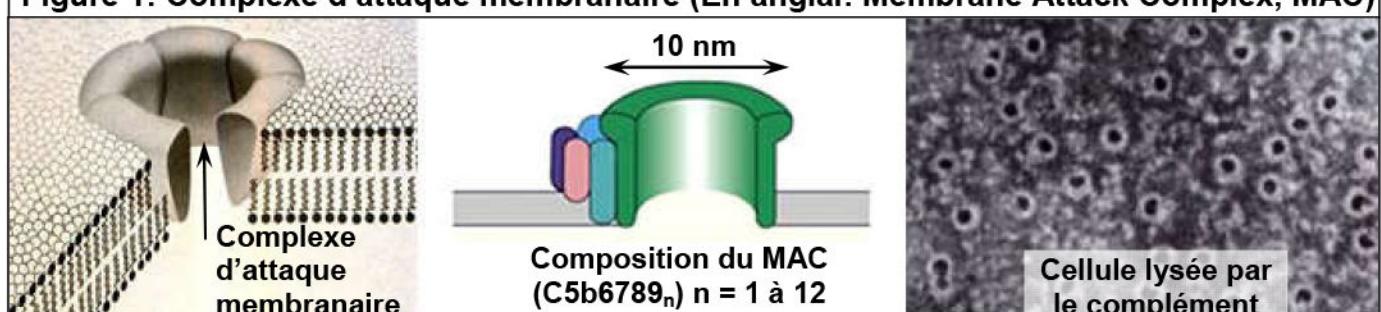
- **Une action cytolytique** (Voir document 4, figure 1)

Document 4: Rôles du système de complément.

Le système du complément a trois fonctions de base. En exploitant les données de ce document décrivez les trois rôles essentiels du système du complément.

- La formation du complexe d'attaque membranaire (Figure 1).

Figure 1: Complexé d'attaque membranaire (En anglais: Membrane Attack Complex, MAC)



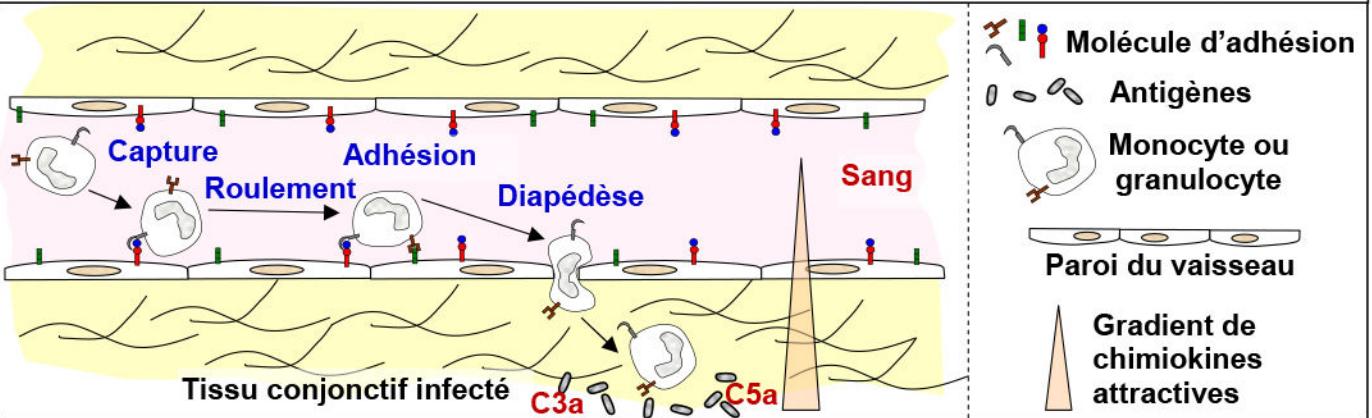
Les protéines C5b, C6, C7, C8, C9 du système du complément se lient à la membrane des cellules cibles pour former des pores. C'est le complexe d'attaque membranaire (en anglais membrane attack complex, MAC), permettant la lyse des cellules pathogènes.

- **Attraction des polynucléaires (Chimiotactisme)** (Voir document 4, figure 2)

Document 4: (Suite).

- L'attraction des leucocytes par chimiotactisme (Figure 2).

Figure 2 : Diapédèse (Migration du leucocyte du sang vers le site inflammatoire)



Les protéines C3a et C5a sont des anaphylatoxines permettant l'attraction chimique des polynucléaires, les monocytes et les lymphocytes au site de l'inflammation, et interviennent comme facteurs inflammatoires en favorisant la libération d'histamine.

La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer de l'inflammation. Elle se fait en 3 étapes essentielles:

- ✓ Margination: Rapprochement des leucocytes vers le bord des veinules.
- ✓ Adhésion et roulement : les neutrophiles adhèrent à l'endothélium en utilisant des molécules d'adhésion cellulaires spécifiques, puis roulent à la surface des cellules endothéliales.
- ✓ Passage trans-endothélial (Diapédèse): Les leucocytes émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis traversent la membrane avant de glisser hors des vaisseaux.

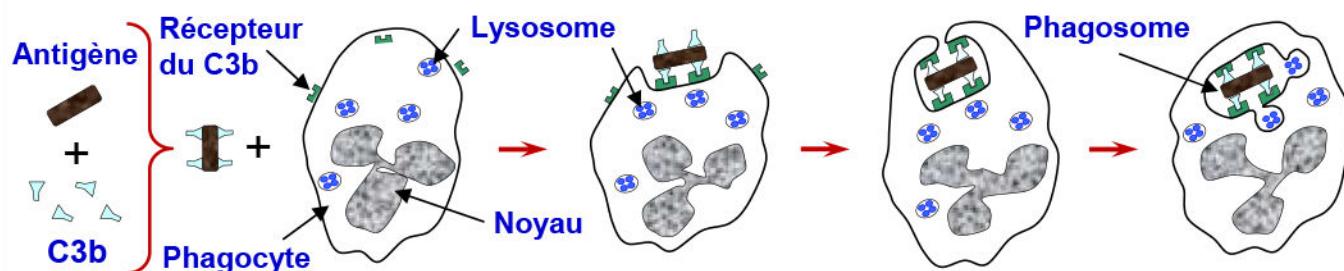
- **Faciliter la phagocytose (Opsonisation)** (Voir document 4, figure 3)

L'opsonisation (le recouvrement) du pathogène: La protéine C3b est une opsonine qui facilite la phagocytose. En se fixant à la surface du pathogène ainsi que sur les récepteurs présents sur les phagocytes, C3b favorise ainsi la phagocytose en faisant le lien phagocyte-bactérie.

Document 4: (Suite).

- L'opsonisation du pathogène pour que les cellules du système immunitaire le reconnaissent et le détruisent (Figure 3).

Figure 3 : Opsonisation (Recouvrement de l'antigène pour faciliter la phagocytose)

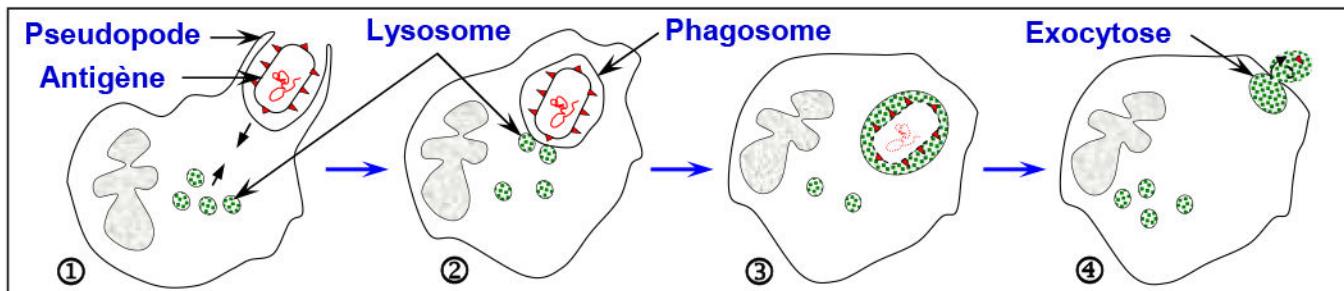


③ La Phagocytose:

a) Les étapes de la phagocytose : (Voir document 5)

Document 5: Les étapes de la phagocytose.

Le schéma ci-dessous illustre les étapes de la phagocytose :



Décrire ces étapes puis donner une définition à la phagocytose.

★ La phagocytose se déroule en 4 étapes qui sont :

• **Etape ① = L'adhésion :**

Les éléments étrangers adhèrent à la membrane des phagocytes grâce aux récepteurs qui ont permis de les identifier

• **Etape ② = L'ingestion :**

La cellule se déforme et englobe la particule dans une vacuole (Phagosome) en l'entourant par des prolongements cytoplasmiques (Les pseudopodes).

• **Etape ③ = La digestion :**

Des enzymes digestives contenues dans des vésicules cytoplasmiques (Les lysosomes) sont déversées dans la phagosome.

• **Etape ④ = Le rejet des déchets :**

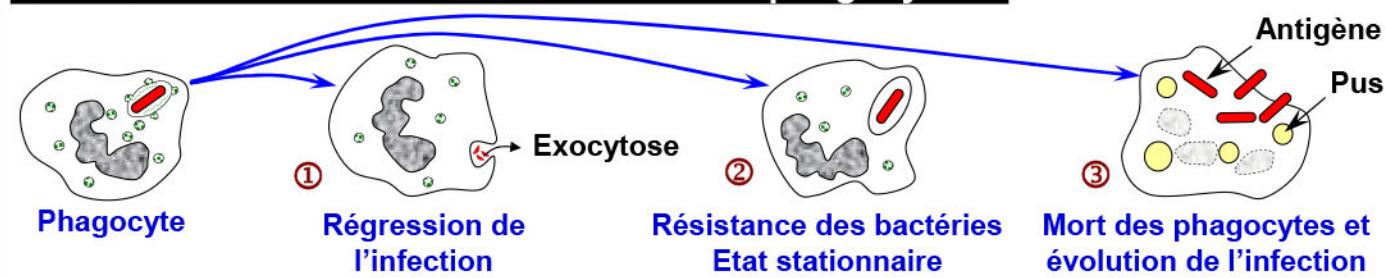
Après digestion de l'élément étranger, les déchets sont rejettés à l'extérieur du phagocyte.

★ La phagocytose est donc un mécanisme permettant aux cellules d'ingérer et de digérer des particules et des micro-organismes. La phagocytose joue un rôle dans les défenses de l'organisme contre des infections bactériennes et parasitaires; elle est alors réalisée par des cellules spécialisées : les phagocytes, comme les macrophages ou les granulocytes neutrophiles.

b) Les résultats éventuels de la phagocytose :

Parfois le processus de phagocytose échoue dans l'élimination du corps étranger. Les figures du document 6, présente les résultats éventuels de la phagocytose :

Document 6: Les résultats éventuels de la phagocytose.



Dans la plupart des cas, la phagocytose se termine par la digestion du corps étranger (Eventualité①), mais elle peut échouer pour plusieurs raisons, comme par exemple :

La résistance des bactéries qui restent en vie dans le phagosome pour une durée variable. Elles pourront reprendre leur division par la suite (Eventualité②).

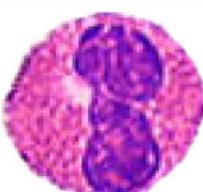
Formation d'un abcès (Poche pleine de pus), ou diffusion de l'infection en attaquant d'autres tissus (Eventualité③).

④ Cellules intervenant dans les réponses immunitaires non spécifiques:

a) Quelques caractéristiques de ces cellules: (Voir document 7)

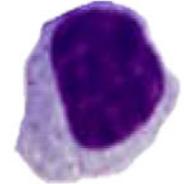
Document 7: Cellules immunitaires de l'immunité non spécifique.

Le tableau ci-dessous présente les cellules immunitaires (Leucocytes) intervenant dans les réponses immunitaires non spécifiques.

| Types de cellules immunitaires | Nature chimique des granulations | % dans le sang | Rôles | |
|---|----------------------------------|---|-----------|---|
|  | Polynucléaires = Granulocytes | Neutrophiles (Ne fixent aucun type de colorant) | 40 à 70 % | Les premiers phagocytes qui arrivent au lieu de l'inflammation en réponse au chimiotactisme. Leurs granules leur permettent de tuer et de digérer les microbes phagocytés. |
|  | | Eosinophiles (Acidophiles) (Colorées en rouge par l'éosine) | 1 à 4 % | Leurs membranes présentent des récepteurs les facteurs du complément, des anticorps et l'histamine. Leurs granules perforent les membranes des cellules cibles. |
|  | | Basophiles (Fixent des colorants basiques) | 0.5 à 1 % | Arrivent au lieu de l'inflammation après les neutrophiles en réponse au chimiotactisme. Elles sécrètent des médiateurs inflammatoires. Elles jouent le rôle de cellules présentatrices de l'antigène. |

Document 7 (Suite):

Le tableau ci-dessous présente les cellules immunitaires (Leucocytes) intervenant dans les réponses immunitaires non spécifiques.

| Types de cellules immunitaires | Nature chimique des granulations | % dans le sang | Rôles |
|--|--|---------------------------|--|
|  | Monocytes qui se transforment en macrophages dans les tissus (Granulations cytoplasmiques rares) | 4 à 8 % | Présent surtout dans les tissus barrières (peau, muqueuses). Riches en médiateurs inflammatoires. Présentent des récepteurs des facteurs de complément et des anticorps. Leurs fixation entraîne la libération des médiateurs chimiques. |
|  | Cellules NK (Natural Killer) | 10 à 20 % des lymphocytes | Des lymphocytes non B et non T, volumineuses, attaquant d'une manière non spécifique les cellules cancéreuses et les cellules infectées par des virus. |

A partir de l'exploitation du tableau de ce document :

- 1) Préciser les techniques d'identification des différents types de granulocytes.
- 2) Extraire les divers types de cellules immunitaires intervenant dans les réponses immunitaires non spécifiques et leurs rôles.

b) Exploitation des données du document 7:

- 1) Il existe différentes catégories de granulocytes: les neutrophiles (qui sont les plus abondants), les basophiles et les éosinophiles. Cette dénomination est basée sur leur affinité à absorber des colorants neutres, basiques, ou acide à base d'éosine (colorant).
- 2) Au cours d'une réponse immunitaire non spécifique, un groupe de cellules immunitaires intervient pour éliminer l'antigène. Ces cellules immunitaires peuvent être classées en deux types principaux, les granulocytes et les monocytes.

L'un des aspects de la réponse inflammatoire consiste à recruter un ensemble de leucocytes qui constituent la principale ligne de défense du système immunitaire non-spécifique:

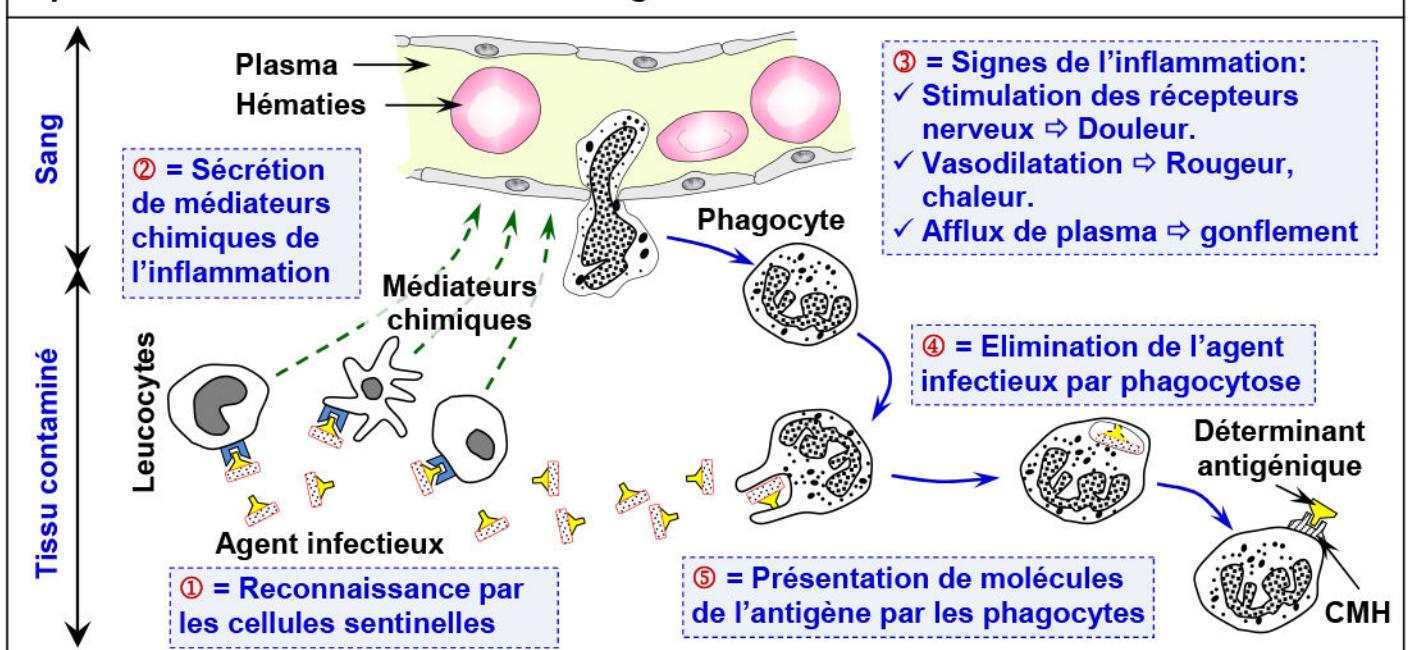
- ✓ Les granulocytes neutrophiles sont recrutés sur le site de l'infection où ils vont phagocytter les intrus d'une façon non spécifique.
- ✓ Les granulocytes éosinophiles possèdent des protéines contenues dans leurs granules qui sont efficaces pour l'élimination de certains parasites.
- ✓ Les granulocytes basophiles attirent les autres leucocytes en déversant l'histamine. Cette histamine active la réaction inflammatoire.

- ✓ Les macrophages. Les macrophages présents dans les tissus et les monocytes nouvellement recrutés dans les tissus infectés et qui vont pouvoir se différencier en macrophages, exercent également la fonction de phagocytose, et agissent aussi comme des cellules présentatrices d'antigènes, lesquelles sont requises pour la mise en œuvre des réponses immunitaires spécifiques.
- ✓ Les cellules Natural killer (NK) tuent de façon non-spécifique les cellules infectées par des virus et les cellules cancéreuses. Ces cellules ne font pas réellement partie de la réponse inflammatoire mais elles sont importantes lors de l'immunité non-spécifique lors d'infections virales et pour la surveillance des tumeurs.

⑤ Conclusion: (Voir document 8)

Document 8: schéma résumant les étapes de la réponse inflammatoire.

La figure ci-dessous représente un schéma bilan des réactions de l'immunité innée en réponse à l'intrusion d'un élément étranger.



En exploitant les données du document, décrire les étapes de la réaction inflammatoire.

La contamination d'un tissu par un micro-organisme, la présence d'une tumeur cancéreuse ou d'une lésion déclenche une réaction rapide et innée : la réaction inflammatoire. Elle est le résultat de l'action de cellules et de molécules.

- ✓ **1^{ère} étape:** reconnaissance non-spécifique par des cellules sentinelles. Ce sont des cellules présentes dans les tissus de l'organisme dont la membrane possède des récepteurs leur permettant de se lier à un grand nombre de molécules issus de divers antigènes. Ces cellules sont des cellules dendritiques, des mastocytes, des macrophages.
- ✓ **2^{ème} étape:** Les cellules sentinelles activées秘rètent des molécules (médiateurs chimiques) dont les effets sont responsables des signes de l'inflammation.

✓ **3^{ème} étape:** Les phagocytes sont des macrophages tissulaires, des granulocytes sanguins... Ils possèdent sur leur membrane des récepteurs non-spécifiques capables de se lier à des molécules portées par les antigènes. Ces derniers sont éliminés par phagocytose.

La phagocytose permet aussi la formation de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) à l'origine des réponses immunitaires spécifiques.

II – Les réponses immunitaires spécifiques.

Les mécanismes de l'immunité innée (non spécifique) sont parfois insuffisants pour permettre l'élimination d'un agent infectieux. Dans ce cas, une nouvelle phase de la réaction immunitaire se met en place: la réponse immunitaire adaptative (spécifique).

- Quelles sont les caractéristiques de la réponse immunitaire adaptative?

① Les caractéristiques de l'immunité spécifique (adaptative ou acquise):

a) Mise en évidence de la spécificité de l'immunité spécifique :

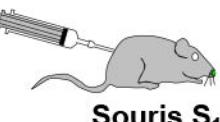
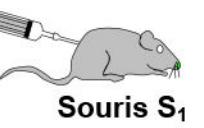
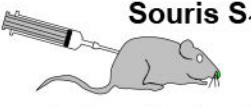
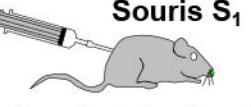
(Voir document 9)

Document 9: Mise en évidence de la spécificité de l'immunité spécifique.

Certaines bactéries, telles que *Bacillus Tétanique* et *Bacillus Diphtérique*, sécrètent dans le milieu intérieur, des toxines responsables de leur pathogénèse.

Sous l'influence de certains facteurs tels que la chaleur et le formol, ces toxines perdent leur capacité pathogène tout en conservant leur capacité à déclencher une réponse immunitaire spécifique. On parle dans ce cas de L'anatoxine.

Le tableau ci-dessous présente des expériences et résultats réalisées chez la souris :

| N° | Expériences et résultats | | | |
|----|---|---|--|--------------------------|
| 1 | Injection de la toxine tétanique |  | → | Mort de S ₁ |
| 2 | Injection de l'anatoxine tétanique |  | → | Souris S ₁ |
| | | | Injection de la toxine tétanique | → |
| | | | | Survie de S ₁ |
| 3 |  | → |  | → |
| | Injection de l'anatoxine tétanique | | Injection de la toxine diphtérique | Mort de S ₁ |
| 4 |  | → |  | → |
| | Injection de l'anatoxine tétanique | Injection du sérum de la souris S ₁ | Injection de la toxine tétanique | Souris S ₂ |
| | | | | → |
| | | | | Survie de S ₂ |

Décrire et interpréter les résultats représentés sur ce document puis indiquer pourquoi l'immunité adaptative (ou acquise) est dite «spécifique».

Expérience 1 : La souris S₁ meurt après avoir été injectée avec la toxine tétanique, indiquant que les souris sont affectées par la toxine tétanique qui est mortelle en l'absence de traitement.

Expérience 2 : La souris S₁ survie malgré son injection de toxine tétanique, ce qui indique que l'anatoxine tétanique l'a immunisée contre la toxine tétanique

Expérience 3 : La souris S₁, immunisée contre le tétanos, meurt après avoir été injectée avec la toxine diphtérique, ce qui indique que La protection acquise par la souris S₁, contre le tétanos, ne protège pas cette souris contre la diphtérie. Donc la réponse immunitaire est spécifique.

Expérience 4 : La souris S₂ survie malgré son injection de toxine tétanique, ce qui indique que le sérum de la souris S₁ contient une substance qui a la capacité de protéger la souris S₂ contre la toxine tétanique. Cette substance est un anticorps.

Conclusion :

Le sérum ne contenant que des molécules en solution à l'exclusion de toute cellule, cela confirme qu'il s'agit d'une réaction à médiation humorale. Le sérum contient en effet les anticorps produits lors de l'infection et capables de neutraliser la toxine. Ces anticorps ne sont présents dans le sérum qu'après un contact préalable avec l'antigène, ils ne préexistent pas dans le sérum. En outre, ils sont spécifiques de l'antigène à l'origine de l'infection puisque le sérum d'un animal guéri du tétanos et contenant des anticorps antitétanique ne protège pas de l'action d'une autre toxine.

b) Mise en évidence de la mémoire immunitaire : (Voir document 10)

Document 10: La mémoire immunitaire.

★ L'organisme ne contracte certaines maladies infectieuses (exemples : rougeole, varicelle...) qu'une seule fois au cours de la vie, même s'il est à plusieurs reprises confronté aux pathogènes à l'origine de ces maladies.

Ces faits surprenants suggèrent l'existence d'une «mémoire immunitaire». Pour prouver l'existence de cette mémoire immunitaire, on réalise les expériences suivantes:

| N° | Expériences et résultats | | | | |
|----|--------------------------|--|----------|----------|--------------------------------------|
| 1 | Souris A | Greffé de la peau | Souris B | Souris B | Rejet du greffon après 10 à 12 jours |
| 2 | Souris A | 2 ^{ème} Greffe de la peau après quelques semaines | Souris B | Souris B | Rejet du greffon après 2 à 3 jours |
| 3 | Souris C | Injection des lymphocytes de la souris B après le rejet du greffon | Souris C | Souris C | Rejet du greffon après 2 à 3 jours |

La souris A et B ne possèdent pas le même CMH.

La souris B et C possèdent le même CMH.

- Expliquez les résultats des expériences de greffe présenté par ce document. Que déduit-on ?

Document 10 (Suite):

★ Un groupe de souris reçoit une première injection de globules rouges de mouton (GRM) au jour zéro. Les GRM, cellules étrangères à l'organisme de la souris constituent l'antigène. Après injection à une souris, on constate une hypertrophie de la rate, due à une augmentation du nombre de lymphocytes.

Parmi toutes les souris du groupe, la moitié subit des prélèvements de rate: une première souris le jour de l'injection, une seconde deux jours après l'injection, une troisième quatre jours après, etc.

Les souris restantes reçoivent une seconde injection de GRM, le 30^{ème} jour après la première injection. Des prélèvements de rate sont ensuite réalisés successivement tous les deux jours chez les différentes souris de ce deuxième lot.

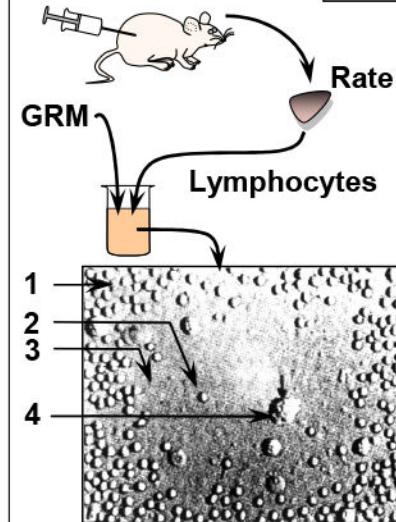
Les lymphocytes provenant de chaque prélèvement sont mis en culture en présence de GRM et le nombre de plasmocytes sécréteurs d'anticorps anti-GRM est apprécié à l'aide de la technique des plages de lyse. (La figure 1: 1=Hématies de mouton, 2= Hématies de souris, 3= Plage d'hémolyse, 4= plasmocytes).

Le traitement des résultats aboutit au graphique de la figure 2.

- 2) Par l'exploitation des données de ce document montrez que cette expérience met en évidence l'existence d'une mémoire immunitaire.

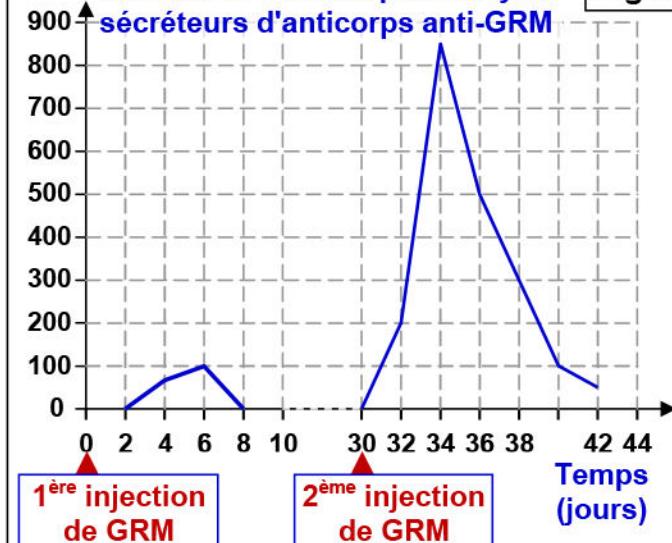
Injection de GRM

Fig 1



Nombre en mille de plasmocytes sécréteurs d'anticorps anti-GRM

Fig 2



1) Explication des résultats des expériences de greffe:

- ★ Dans l'expérience 1, on greffe un fragment de peau entre deux souris différentes A et B. Le rejet de greffe se fait après 10 à 12 jours. Le rejet d'un greffon est dû à l'action de cellules immunitaires qui reconnaissent les cellules de ce greffon comme différentes de celles de l'organisme receveur.
- ★ Dans l'expérience 2, on greffe à nouveau un fragment de peau de la souris A à la souris B. Le rejet de greffe se fait après 2 à 3 jours. Donc un rejet plus rapide. Cela s'explique par le fait que les cellules immunitaires multipliées lors du premier contact avec les antigènes de ce greffon, ont été gardées en réserve.

La propriété mise en évidence est la mémoire immunitaire: le système immunitaire garde en mémoire les antigènes auquel il a été confronté.

- ★ Dans l'expérience 3, on greffe un fragment de peau de la souris A à une souris C ayant reçu les lymphocytes de la souris B. Le rejet de greffe est rapide. Cela s'explique par le fait que les lymphocytes de la souris B ont pu reconnaître directement le CMH de la souris donneuse A, précédemment identifiée.

Les lymphocytes prélevés sur une souris B après sa rencontre avec le greffon de la souris A permettent à une souris receveuse C de reconnaître le greffon comme non soi.

2) Mise en évidence de l'existence d'une mémoire immunitaire :

L'apparition des plages de lyse après injection de GRM aux souris indique que les GRM ont été détruits autour des cellules présentes dans les plages de lyse. Ces cellules sont des plasmocytes, cellules sécrétrices d'anticorps.

Lors de la première injection de GRM, on observe que le nombre de plasmocytes anti GRM dans la rate passe de 0 à 100 000 six jours après l'injection de GRM. Après cette date, le nombre de plasmocytes spécifiques diminue.

Si, 30 jours après la première injection, l'on procède à une deuxième injection, on observe également une augmentation du nombre de plasmocytes anti GRM au cours des jours suivants mais la réponse obtenue présente des caractéristiques différentes par rapport à la précédente: Le taux de 100 000 plasmocytes anti GRM est atteint après seulement une journée, et, au bout de 4 jours seulement, on compte plus que 800 000 plasmocytes anti GRM.

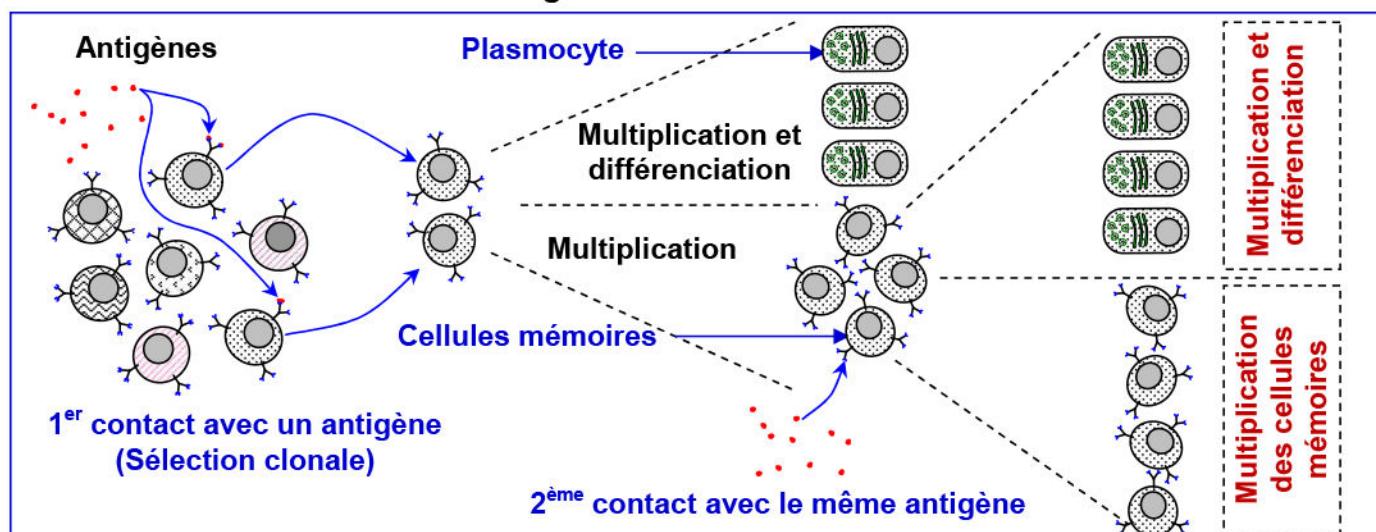
La réponse observée est donc beaucoup plus rapide et considérablement plus importante après une deuxième injection du même antigène. On parle de réponse primaire, à la suite d'un premier contact avec l'antigène, et de réponse secondaire, à la suite d'un second contact. Ceci suppose que le système immunitaire entretient une " mémoire " capable de reconnaître rapidement un antigène déjà répertorié et apte à déclencher une réponse rapide et intense lors d'un deuxième contact.

c) La signification de la mémoire immunitaire : (Voir document 11)

Document 11: La signification de la mémoire immunitaire.

La mémoire immunitaire est due à la persistance pendant de nombreuses années de certains lymphocytes spécifiques de l'antigène.

Le schéma ci-dessous montre la signification de la mémoire immunitaire:



En exploitant les données de ce document faire une synthèse sur la signification de la mémoire immunitaire.

L'activation d'un clone de lymphocytes par un antigène donné se traduisait par une prolifération clonale puis une différentiation conduisant à des cellules effectrices qui ont une durée de vie très courte (quelques jours à quelques dizaines de jours) puis elles meurent par apoptose.

Certains lymphocytes résultant de la prolifération peuvent en revanche persister longtemps sous forme de cellules mémoires. Leurs durée de vie peut être très longue (des dizaines d'années).

Les cellules mémoires formées lors de la première rencontre avec l'antigène sont activées lors de la deuxième rencontre avec le même antigène. Elles se multiplient d'une part pour se différencier en cellules effectrices, d'autre part pour augmenter le pool de cellules mémoires.

② Les voies de la réponse immunitaire spécifique: (Voir document 12)

Document 12: Les voies de la réponse immunitaire spécifique.

Les figures ci-dessous, présentent les résultats d'expériences mettant en évidence les différentes voies de la réponse immunitaire spécifique.

Figure 1

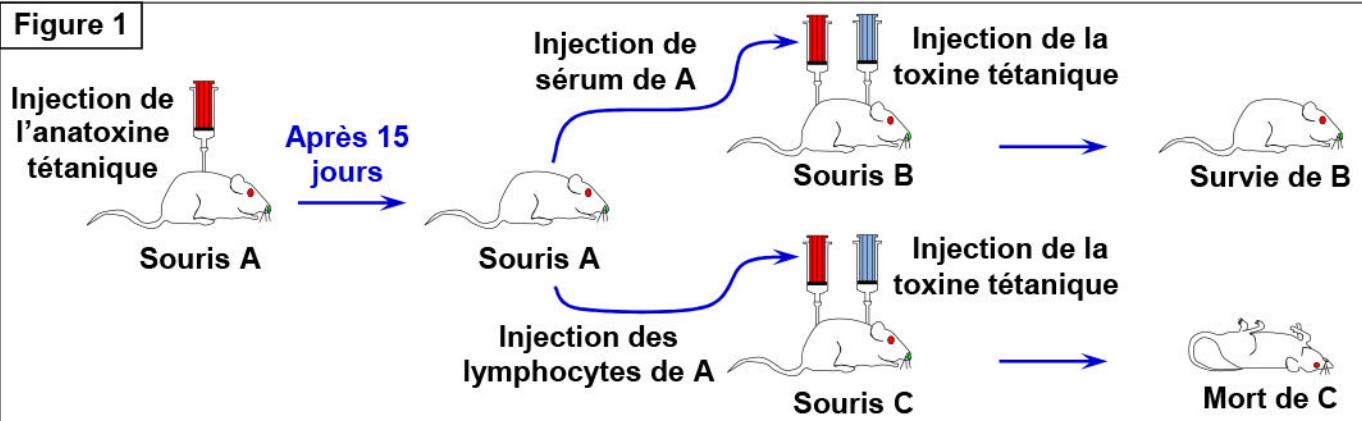
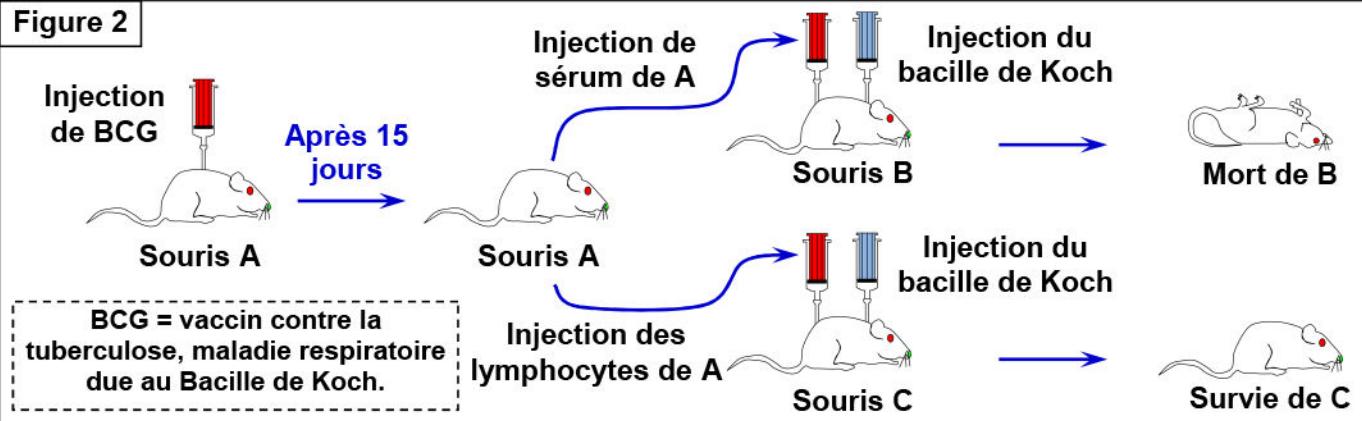


Figure 2



A partir de l'exploitation de ces données déduire les deux voies de la réponse immunitaire spécifique.

★ Figure 1:

Le sérum de la souris A immunisée contre le tétanos protège la souris B contre la toxine tétanique par contre les lymphocytes de la souris A sont incapables de protéger la souris C contre la toxine tétanique: On a un transfert de l'immunité de la souris A à la souris B par l'intermédiaire du sérum qui contient des anticorps il s'agit donc d'une réponse immunitaire à médiation humorale : **RIMH**

★ **Figure 2:**

Les lymphocytes de la souris A immunisée contre la tuberculose protège la souris C contre la bactérie de Koch par contre le sérum de la souris A est incapable de protéger la souris B contre la bactérie de Koch: On a un transfert de l'immunité de la souris A à la souris C par l'intermédiaire des lymphocytes (cellules) il s'agit d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire: **RIMC**

③ Cellules et organes intervenant dans les réponses immunitaires spécifiques: (Voir document 13)

Document 13: Cellules et organes intervenant dans les réponses spécifiques:

★ Des cellules de thymus et de moelle osseuse sont prélevées chez une Souris normale et mises en suspension dans un milieu physiologique approprié. Elles sont ensuite injectées par voie sanguine à trois lots de Souris receveuses ayant subi, après la naissance, l'ablation du thymus puis une irradiation par les rayons X. L'importance de la réponse immunitaire (qui se manifeste par la production d'anticorps anti-GRM) est évaluée par un test d'agglutination. Pour cela le sérum des Souris de chacun des lots est prélevé et mis en présence de globules rouges de Mouton (GRM).

Les résultats de ces expériences sont présentés par le tableau ci-dessous :

| Lots de Souris Traitements | Premier lot | Deuxième lot | Troisième lot |
|---|---|------------------------------|------------------------------|
| Souris irradiées et thymectomisées | Elimination de toutes les réponses immunitaires par diminution de prolifération des lymphocytes B et T. | | |
| temps t_1 injection intraveineuse | de cellules de lymphocytes B et T | de cellules de lymphocytes T | de cellules de lymphocytes B |
| temps t_2 (une semaine) injection intraveineuse | Injection de globules rouges de mouton (GRM) | | |
| temps t_3 (une semaine) injection intraveineuse | Prélèvement de sérum qu'on place en présence de GRM | | |
| Résultats | Agglutination | Pas d'agglutination | Pas d'agglutination |

1) Décrire les résultats de ces expériences. Que déduit-on de ces résultats ?

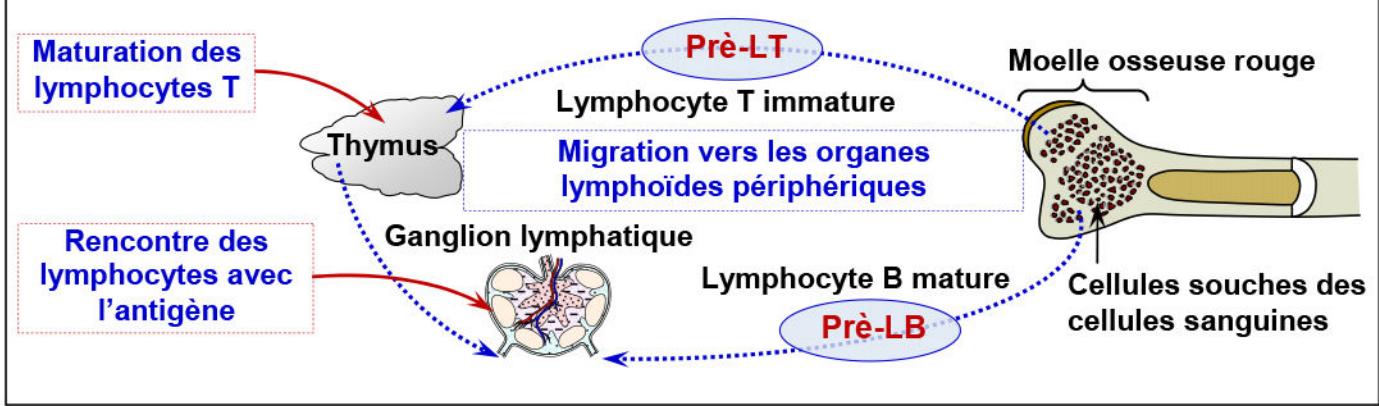
★ On soumet des souris à une irradiation. (Les rayons détruisent les cellules souches du à l'origine des cellules du système immunitaire).

On réalise les expériences présentées par le tableau ci-dessous.

| Lots | Expériences | Résultats |
|------|---|---|
| 1 | Témoin | Présence de lymphocyte T et B dans le sang |
| 2 | Irradiation des souris | Absence de lymphocyte T et B dans le sang |
| 3 | Irradiation des souris puis greffe de la moelle osseuse | Présence de lymphocyte T et B dans le sang |
| 4 | Ablation du thymus puis irradiation des souris puis greffe de la moelle osseuse | Présence de lymphocyte B seulement dans le sang |
| 5 | Ablation du thymus puis irradiation des souris puis greffe du thymus | Aucun lymphocyte, ni T ni B dans le sang |

2) En exploitant les résultats de ces expériences et les données de la figure ci-dessous, dégagiez les éléments responsables de la formation et de la maturation des cellules immunitaires.

Document 13 (Suite):



1) Décrire les résultats des expériences puis déduction:

Premier lot: Injection de lymphocytes B et T + GRM puis le sérum obtenu mis en présence de GRM, 8 jours plus tard, produit une agglutination.

Déduction: présence d'anticorps anti-GRM dans le sérum des souris ayant reçu des injections de lymphocytes T et B.

Deuxième lot: Injection de lymphocytes T + GRM puis le sérum obtenu mis en contact avec des GRM, 8 jours plus tard, ne produit pas d'agglutination.

Déduction: pas d'anticorps anti-GRM dans le sérum des souris ayant reçu des injections de lymphocytes T.

Troisième lot: Injection de lymphocytes B + GRM puis le sérum obtenu mis en contact avec des GRM, 8 jours plus tard, ne produit pas d'agglutination.

Déduction: pas d'anticorps anti-GRM dans le sérum des souris ayant reçu des injections de lymphocytes B.

La réponse immunitaire spécifique est assurée par des cellules immunitaires: des leucocytes (des globules blancs) on distingue des lymphocytes B et des lymphocytes T.

2) D'après les données du document, on constate que seules les souris qui ont subi la greffe de moelle osseuse produisent des lymphocytes. Ce tissu est donc bien le lieu de production des cellules immunitaires.

Le thymus intervient dans la maturation des lymphocytes T. C'est à son niveau que s'effectue en effet l'acquisition de l'immunocompétence.

Les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT) sont nés au niveau de la moelle osseuse rouge (localisé dans les têtes des os longs et dans les os plats) à partir des cellules souches qui se multiplient activement et qui produisent en permanence les différentes catégories de cellules sanguines.

La cellule souche produit des lymphocytes non immunocompétents: des pré-B et des pré-T incapables de reconnaître l'antigène et de déclencher une réponse immunitaire. Les pré-B restent dans la moelle osseuse et complètent leur maturation pour donner des LB immunocompétents par contre les pré-T migrent vers le thymus où ils terminent leur maturation pour donner des LT immunocompétents.

Conclusion: Le système immunitaire est fait d'un système d'interactions complexes mettant en œuvre de nombreux organes, cellules et substances différentes. Les cellules du système immunitaire sont les leucocytes (Globules blancs). La majorité de ces cellules ne se trouvent pas dans le sang, mais plutôt dans un ensemble d'organes, appelés organes lymphoïdes (Voir document 14) :

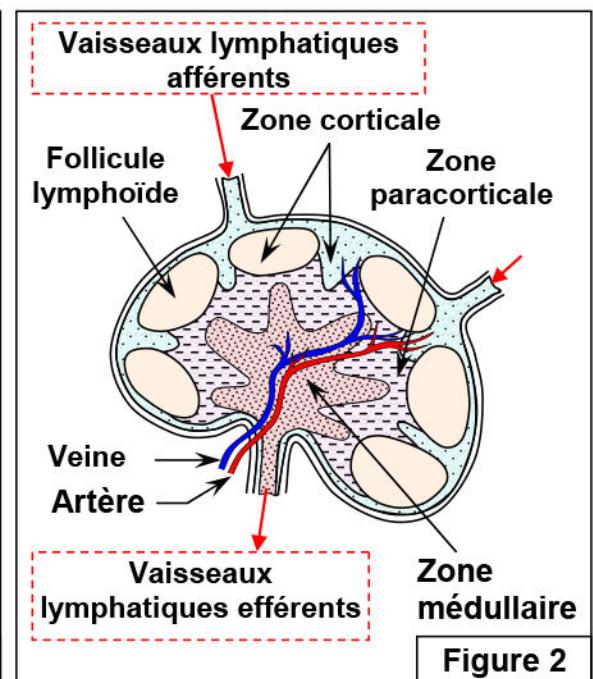
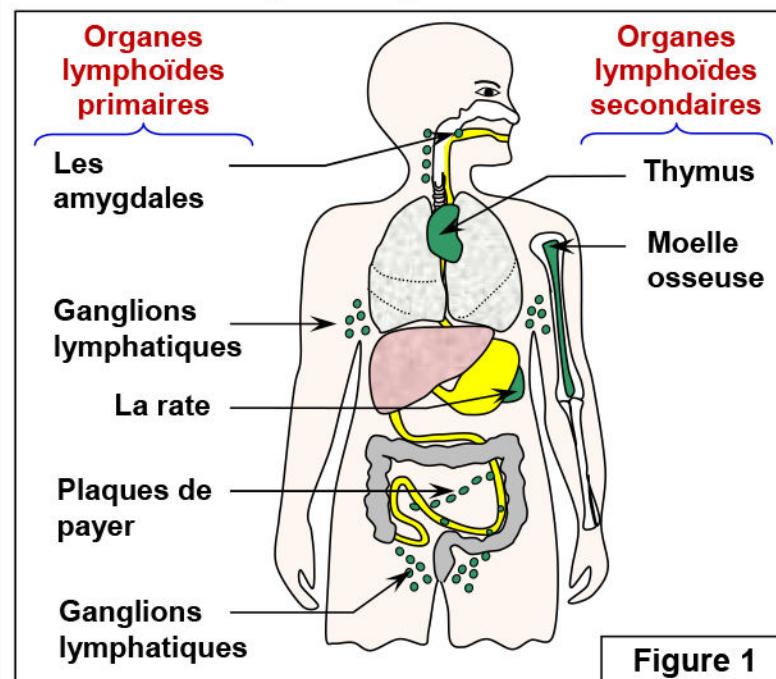
Document 14: Les organes lymphatiques.

Le système immunitaire est constitué d'un système d'interactions complexes mettant en œuvre des cellules et des organes dits lymphoïdes.

Un organe lymphoïde est un organe dans lequel les cellules du système immunitaire naissent, mûrissent ou agissent.

La lymphe est un liquide biologique blanchâtre qui provient d'une filtration d'une partie des éléments du sang. Sa composition est analogue à celle du plasma sanguin, elle contient des globules blancs, notamment des lymphocytes, mais dépourvue de globules rouges. La lymphe est transportée par des capillaires lymphatiques et traverse des ganglions lymphatiques, organes de stockage des cellules immunitaires.

- ★ La figure 1 représente un schéma des principaux organes du système immunitaire.
- ★ La figure 2 représente une coupe transversale d'un ganglion lymphatique:
 - ✓ La zone corticale est composée de follicules formés essentiellement de lymphocytes B.
 - ✓ La zone paracorticale moins dense, dépourvue de follicules lymphoïdes et peuplée de lymphocytes T.
 - ✓ La zone médullaire est formée de cellules lymphoïdes ou prédominent de nombreux plasmocytes.



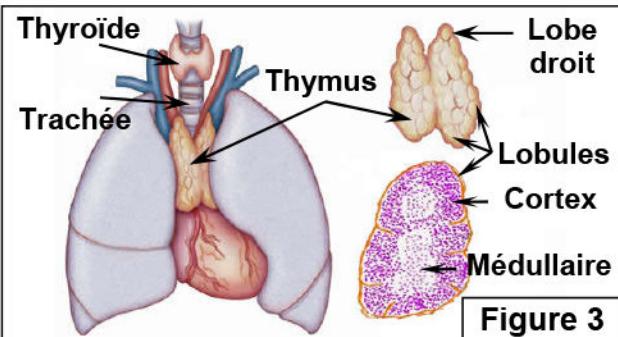
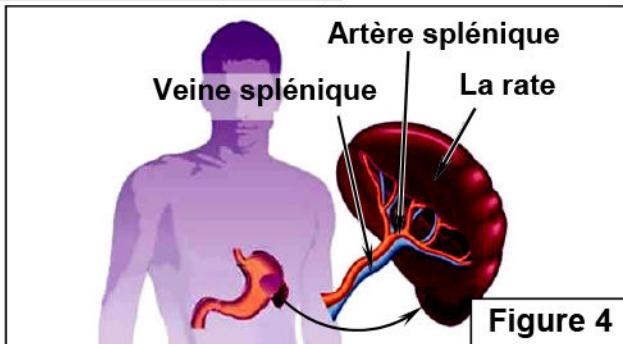
- ★ La figure 3 représente un schéma montrant la structure du thymus:

Le thymus situé devant la trachée, est formé de lobules regroupés en lobes. Le lobule, unité histologique du thymus, présente une région périphérique: la corticale, d'aspect dense et très colore, faite par un entassement des lymphocytes et de macrophages. Une région centrale: la médullaire, plus claire, moins riche en lymphocytes et contient de nombreux cellules dendritiques et macrophages.

- ★ La figure 4 représente un schéma montrant la structure du thymus:

La rate est un organe du système lymphatique. Son rôle est de filtrer le sang et de le purifier, c'est le lieu de capture des antigènes et la destruction et le recyclage des globules rouges usés.

Document 14 (Suite):



- ✓ Les organes lymphoïdes primaires (Centraux): la moelle osseuse et le thymus qui assurent la production des cellules du système immunitaire (les lymphocytes) et l'acquisition de leur immunocompétence.
- ✓ Les organes lymphoïdes secondaires (Périphériques): la rate, les ganglions lymphatiques, les amygdales et les amas de cellules lymphoïdes, situés sur les muqueuses des voies digestives, respiratoires, génitales et urinaires. Dans ces organes se rencontrent les diverses cellules du système immunitaire et se déroulent les premières phases des réactions immunitaires acquises.

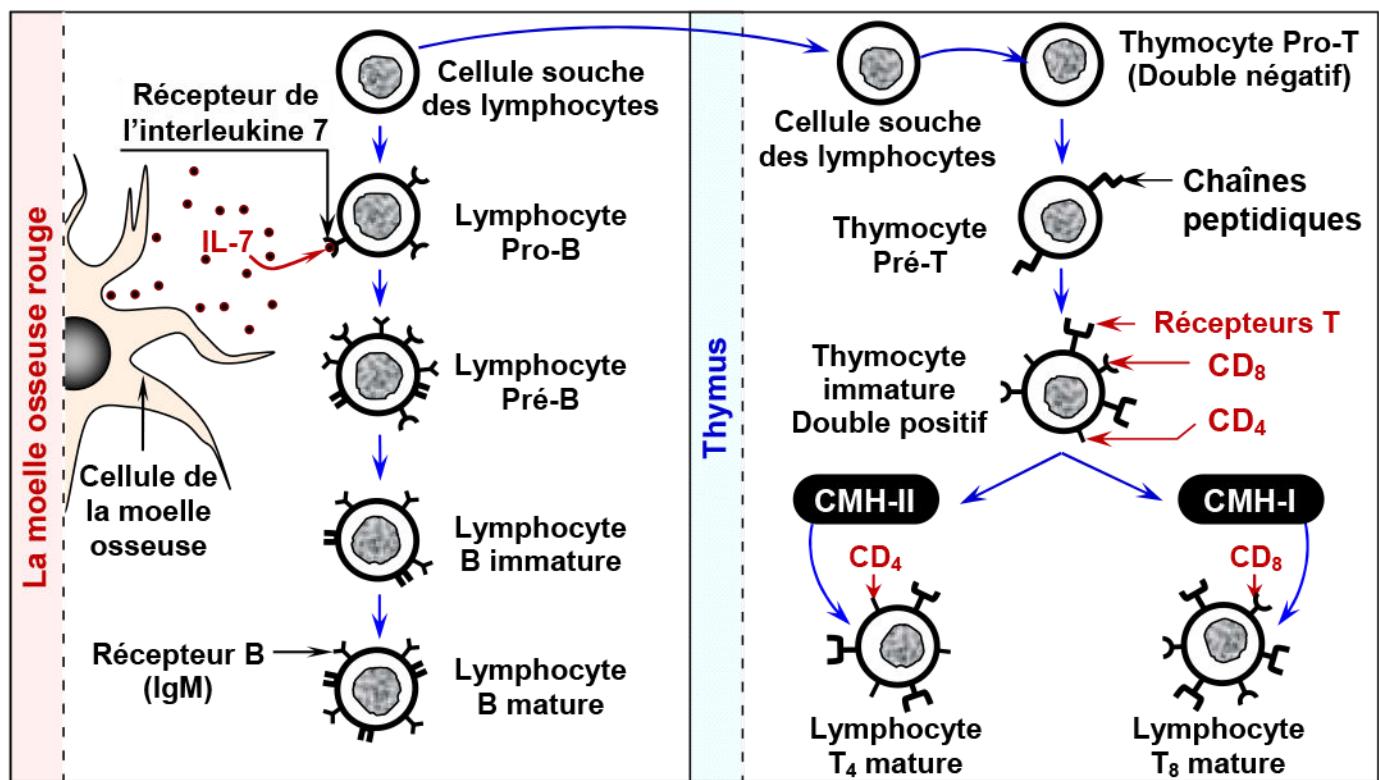
④ Acquisition de la compétence immunitaire des lymphocytes:

(Voir document 15)

Document 15: L'acquisition de l'immunocompétence par les lymphocytes.

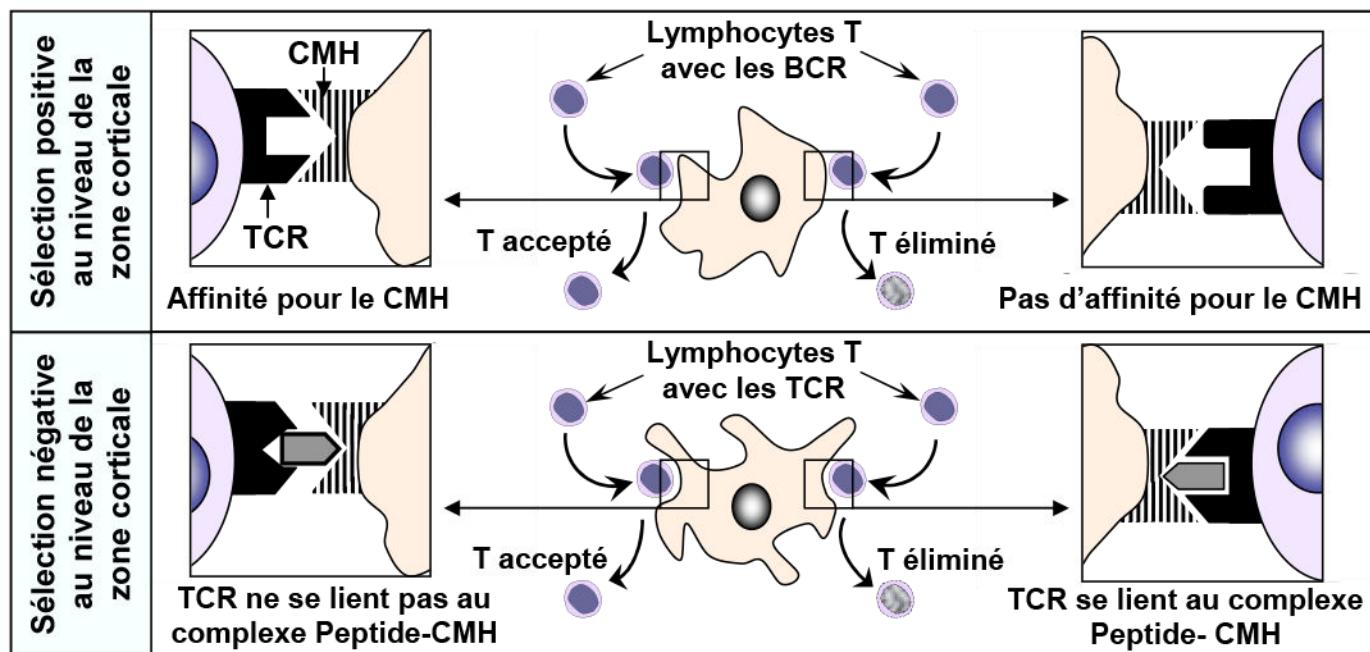
La reconnaissance du «soi» et du «non soi» est une des propriétés fondamentales du système immunitaire. L'acquisition de cette tolérance du soi est atteinte essentiellement au cours de la maturation des lymphocytes.

Afin d'identifier les divers changements que subit les lymphocytes et comment acquérir leur immunocompétence dans les organes lymphatiques centraux, nous suggérons les données représentées par les figures suivant :



Document 15 (Suite):

Les progéniteurs des lymphocytes T, provenant de la moelle osseuse, se différencient selon un gradient dans le thymus, du cortex vers la zone médullaire.



En exploitant les données de ce document, montrez le rôle des organes lymphatiques centraux dans la maturation des lymphocytes B et T.

L'immunocompétence est la capacité de distinguer le soi du non soi. Elle est acquise lorsque les cellules immunitaires présentent sur leur membrane plasmique des récepteurs spécifiques nécessaires à la reconnaissance du non soi.
Les lymphocytes B acquièrent leur immunocompétence dans la moelle osseuse pendant que les lymphocytes T l'acquièrent dans le thymus.

⇒ L'acquisition de l'immunocompétence par les lymphocytes B:

La différenciation des lymphocytes B a lieu, en absence des antigènes, dès l'embryon (Dans le sac vitellin, le foie fœtal et la moelle osseuse) et se poursuit tout au long de la vie (dans la moelle osseuse).

Dans la moelle osseuse, la différenciation des cellules souches des lymphocytes en cellules B matures immunocompétentes, implique un réarrangement des gènes responsables de la synthèse des immunoglobulines:

- ★ Les cellules progéniteurs pro-B: Expriment à leur surface un marqueur spécifique le CD45.
- ★ Les cellules stromales de la moelle osseuse sécrètent des cytokines variées, en particulier IL7. Sous l'effet de «IL7» les pro-B subissent une différenciation en des cellules précurseur pré-B, qui ont déjà formées des récepteurs pour IL7.
- ★ Les cellules pré-B se détachent des cellules stromales, puis expriment des chaînes peptidiques, pour se transformer en cellules B immatures qui n'ont que des IgM (immunoglobulines) comme récepteurs membranaires.
- ★ La différenciation des lymphocytes B immatures se poursuit. La coexpression des anticorps IgD et IgM membranaires caractérise les lymphocytes B matures.

- ★ Les lymphocytes B subissent un processus de sélection négative où les lymphocytes B possédant des immunoglobulines membranaires spécifiques pour les antigènes du soi sont éliminés par apoptose. Les autres quittent la moelle osseuse en direction des organes lymphatiques périphériques à travers la circulation sanguine.

⇒ L'acquisition de l'immunocompétence par les lymphocytes T:

La maturation des lymphocytes T se déroule dans le thymus par étapes successives, souvent définies par l'expression des marqueurs CD₄ ou CD₈ ainsi que les TCR :

- ★ A partir des cellules souches hématopoïétiques ayant migré de la moelle osseuse vers le thymus, sont générés les lymphocytes pro-T, dits double négatifs car n'exprimant pas encore ni CD₄, ni CD₈.
- ★ La suite de la maturation des lymphocytes T passe par l'étape du lymphocyte double positif exprimant à la fois CD₄ et CD₈.
- ★ Sélection thymique des lymphocytes T :

✓ Sélection Positive au niveau de la zone corticale du thymus :

Cette sélection se fait par présentation du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux récepteurs TCR:

- Les lymphocytes T ayant plus d'affinité pour les molécules de CMH-I conservent l'expression du CD₈, et perdent l'expression du CD₄, devenant des lymphocytes T₈.
- Les lymphocytes T ayant plus d'affinité pour les molécules de CMH-II conservent l'expression du CD₄, et perdent l'expression du CD₈, devenant des lymphocytes T₄.
- Les lymphocytes T qui ne reconnaissent pas le CMH meurent par apoptose. et sont éliminées par les macrophages.

✓ Sélection négative au niveau de la zone médullaire du thymus :

La sélection négative, permet d'éliminer les lymphocytes T susceptibles de réagir de manière nocive contre les protéines du soi.

- Les lymphocytes, dont les récepteurs TCR interagissent trop fortement avec des antigènes de Soi liés aux molécules de CMH, meurent par apoptose.
- Les lymphocytes, dont les récepteurs TCR ne se lient pas à des peptides de Soi liés aux molécules de CMH, seront gardés.

Ce n'est qu'une fois ces deux sélections terminées avec succès que les lymphocytes T deviendront des cellules immunocompétentes circulant dans le sang et colonisant les organes lymphatiques secondaires.

⇒ Les récepteurs membranaires des lymphocytes:

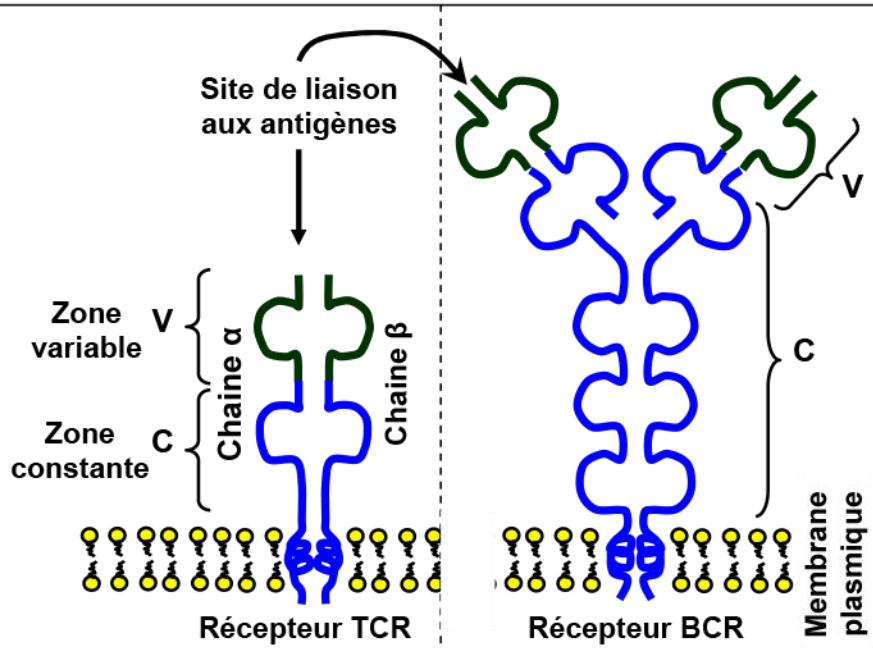
L'immunocompétence est liée à la capacité de présenter des récepteurs spécifiques nécessaires à la reconnaissance du non soi. (Voir document 16)

Document 16: Les récepteurs membranaires des lymphocytes.

Les lymphocytes portent sur leur membrane plasmique des récepteurs, responsables de la reconnaissance spécifique d'un antigène étranger. Ce sont des molécules protéiques formées de deux chaînes α et β . Chaque chaîne possède une partie constante (C) et une partie variable (V).

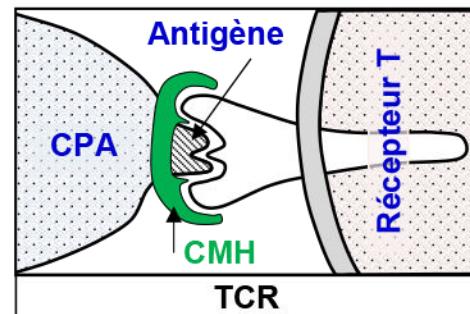
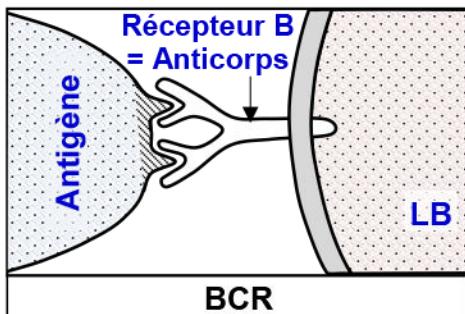
Les figures ci-contre sont des schémas de récepteurs des lymphocytes B et T

Dégager de ce document, les caractéristiques des récepteurs membranaires des lymphocytes.



Les lymphocytes T et B sont le support de l'immunité spécifique. Ils reconnaissent l'antigène grâce à des molécules de reconnaissance spécifiques situés à leurs surfaces :

- ✓ Le récepteur des lymphocytes T est appelé: TCR (T cell receptor).
- ✓ Le récepteur des lymphocytes B: est appelé: BCR (B cell receptor).



Le TCR et le BCR appartiennent à la famille des immunoglobulines de surface, dont la structure de base est caractérisée par la présence de chaînes polypeptidiques.

- ✓ Les TCR sont des hétérodimères composés d'une chaîne α et d'une chaîne β . Chaque chaîne possède un domaine variable (V), un domaine constant (C), un domaine transmembranaire et un court domaine cytoplasmique. Le domaine variable du TCR est le site responsable de la reconnaissance des complexes CMH-peptide.
- ✓ Les BCR sont constitués de deux chaînes lourdes H (pour Heavy) et deux chaînes légères L (pour Light) liées entre elles de manière covalente par des ponts disulfures. Les deux chaînes H et les deux chaînes L sont respectivement identiques entre elles. Chacune de ces quatre chaînes sera caractérisée par une région variable (V) qui est le site de liaison à l'antigène, et par une région constante (C).

⑤ Réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire (RIMC):

L'immunité adaptative à médiation cellulaire se dit d'une réaction immunitaire acquise dont les effecteurs sont des cellules, en particulier les lymphocytes T qui déclenchent des attaques directes contre l'agent étranger. Pour ce faire, ils ont besoin de l'intervention des macrophages qui leur présentent l'ennemi et leur permettent ainsi de le reconnaître.

Quels sont donc les acteurs de la réponse immunitaire cellulaire ?

a) Les cellules cibles et les lymphocytes intervenant: (Voir document 17)

Document 17:Les cellules cibles et les lymphocytes intervenant.

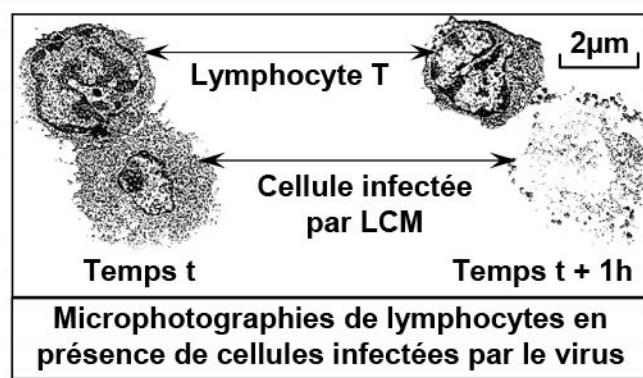
Pour déterminer quelles sont les cellules immunitaires impliquées dans la destruction d'une cellule infectée par un virus ainsi que leur mode d'action, on exploite les données présentées par ce document :

★ Des rats appartenant à la même souche A ont été contaminés par le virus LCM de la chorioméningite (Virus pathogènes non mortels qui attaque les cellules nerveuses). Sept jours plus tard, on teste les lymphocytes T (LT) prélevés dans la rate de ces souris immunisées en les transférant dans 4 milieux de culture différents. Les résultats sont fournis ci-dessous:

| Expériences | Résultats |
|---|------------------------------|
| Milieu 1: Culture de cellules nerveuses de souris de souche A, infectées par le virus LCM. | 90% des cellules sont lysées |
| Milieu 2: Culture de cellules nerveuses de souris de souche A, non infectées. | Aucune cellule lysée |
| Milieu 3: Culture de cellules nerveuses de souris de souche A, infectées par un virus voisin de LCM, attaquant les mêmes cellules-cibles. | Aucune cellule lysée |
| Milieu 4: Culture de cellules nerveuses de souris de souche B, infectées par LCM. | Aucune cellule lysée |

★ Les observations microscopiques ci-contre n'ont pu être réalisées que dans le milieu 1. Elles correspondent à la destruction des cellules infectées.

À partir des informations extraites de ce document, mises en relation avec vos connaissances, déterminez quelles sont les cellules immunitaires impliquées dans la destruction d'une cellule infectée par un virus ainsi que leur mode d'action.



On constate que seulement dans le milieu 1, les cellules nerveuses issus de la même souche de souris A et infectées par le même virus LCM, sont lysées (détruites). Dans ce milieu 1, les lymphocytes T (LT) isolés en culture reconnaissent les cellules de même souche infectées par des antigènes viraux.

Les cellules ne sont donc lysées que lorsque qu'il s'agit d'une cellule de même souche (même marqueur d'identité cellulaire (CMH)) et le même virus.

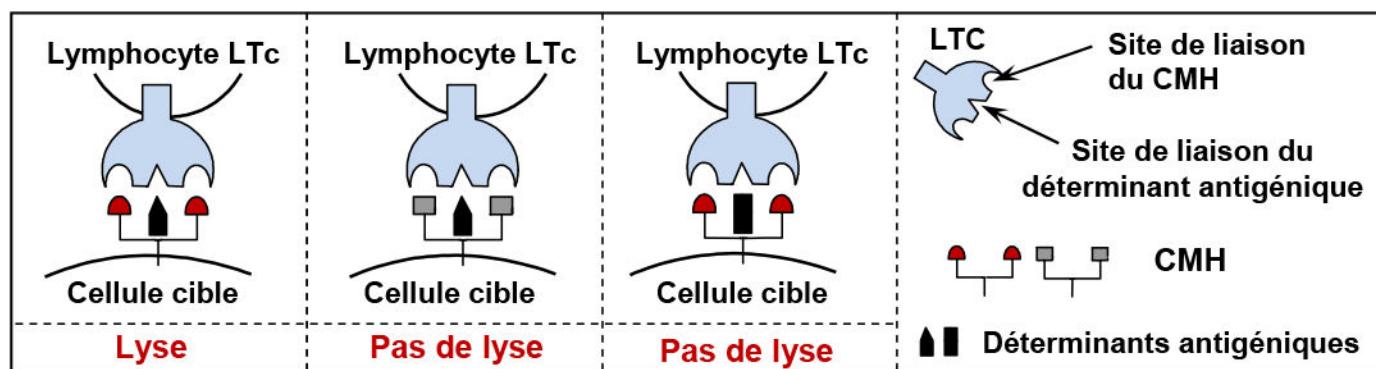
Les cellules infectées expriment à leur surface des fragments peptidiques (déterminants antigéniques) issus des protéines de l'antigène, présentés par des molécules du CMH-I.

Les microphotographies de lymphocytes en présence de cellules infectées par le virus, montrent que la cellule infectée est détruite par un lymphocyte T. de ce fait on parle de lymphocyte T cytotoxique (LTc).

Les cellules infectées vont être reconnues et détruites spécifiquement par les LTc. Cette reconnaissance nécessite un contact entre le Lymphocyte et la cellule infectée. Ce contact est réalisé par les TCR, qui vont reconnaître spécifiquement les antigènes présents sur la cellule infectée par le CMH-I. Ce contact induit la destruction de la cellule infectée (Voir document 18).

Document 18: Le mécanisme des la double reconnaissance des lymphocytes T.

La stimulation des lymphocytes T lors de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, requiert un signal généré par la reconnaissance du CMH-I présentant un peptide étranger, par les récepteurs T. Les figures ci-dessous présentent des schémas montrant le mécanisme de la double reconnaissance des récepteurs des lymphocytes T.



Déterminez dans quel cas se produit la lyse de la cellule cible.

A partir de ces données on déduit que les récepteurs membranaires des lymphocytes T présentent deux sites de liaison :

- ✓ Un site de liaison au déterminant antigénique.
- ✓ Un site de liaison au CMH de la cellule présentant l'antigène.

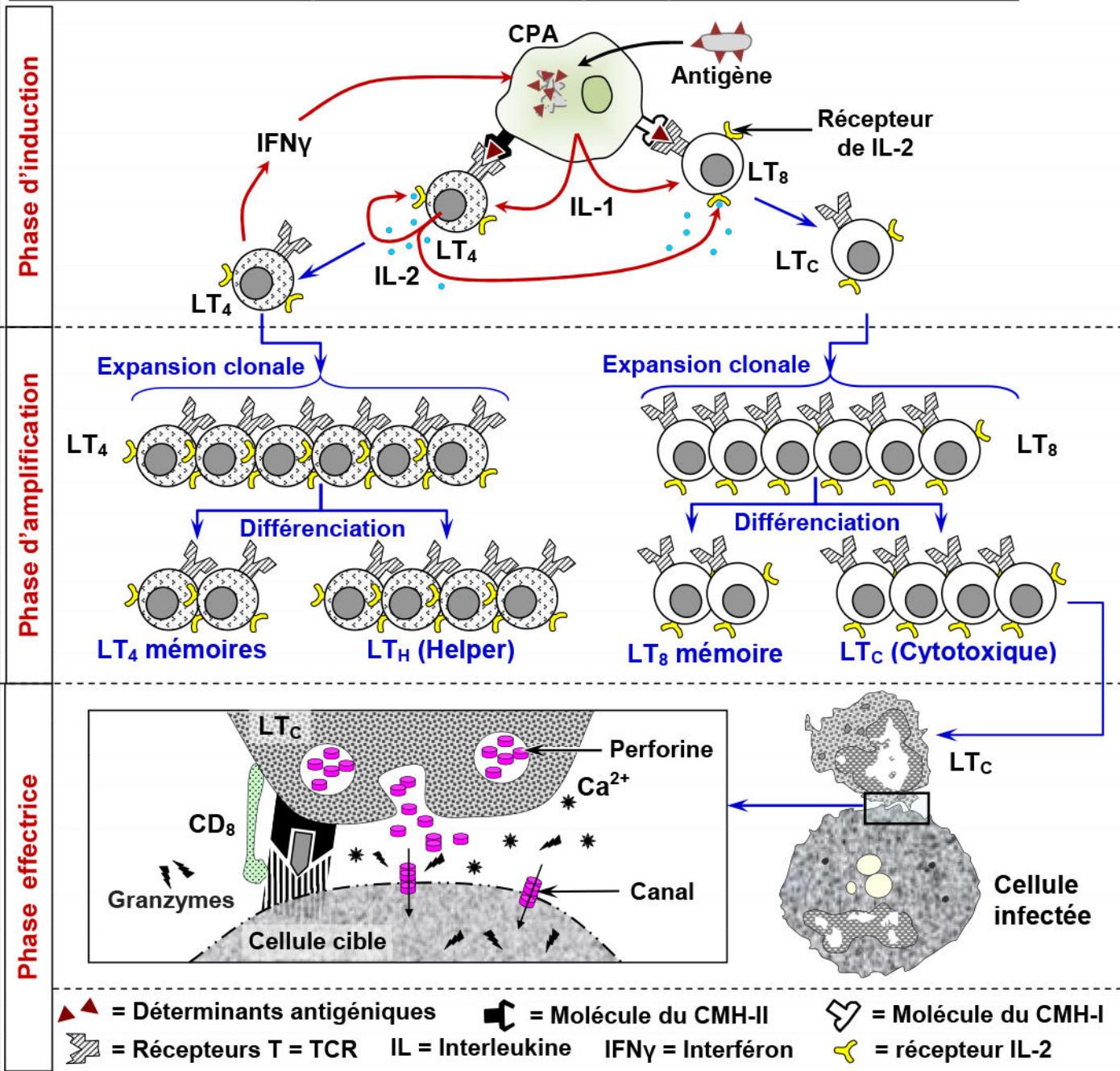
Si cette double liaison se produit entre le lymphocyte T et la cellule cible, le lymphocyte a donc identifié la cellule cible et le processus d'attaque commence.

b) Les étapes de la réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire:

La réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire a pour point de départ des lymphocytes T₈ précytotoxiques (ou LT₈) et les effecteurs en sont des lymphocytes T cytotoxiques (ou LTc). Elle vise les cellules infectées par des agents étrangers (virus, bactéries, parasites), les cellules cancéreuses ou les cellules d'un greffon étranger.

La réponse immunitaire à médiation cellulaire présente trois phases: (Voir document 19)

Document 19: Les étapes de l'immunité spécifique à médiation cellulaire.



★ Phase d'induction :

- ✓ **La présentation de l'antigène:** le macrophage phagocyte l'antigène, puis fixe les déterminants antigéniques associés aux molécules de CMH à sa surface. Ainsi, l'antigène est présenté aux lymphocytes par le macrophage appelé dans ce cas cellule présentatrice de l'antigène (CPA).
- ✓ **La sélection clonale:** lorsque l'antigène est présenté par la CPA, les lymphocytes capables de réagir d'une manière spécifique contre cet antigène sont sélectionnés. On parle de la sélection clonale.
- ✓ **Activation des lymphocytes:** Les Lymphocytes, organisés en clones, sont activés lorsqu'ils reconnaissent, grâce à leurs récepteurs membranaires (TCR), un déterminant antigénique présenté par la molécule du CMH:
 - ⇒ Les lymphocytes T₈ reconnaissent l'antigène présenté par le CMH-I.
 - ⇒ Les lymphocytes T₄ reconnaissent l'antigène présenté par le CMH-II.

L'activation des lymphocytes sélectionnés, nécessite une coopération entre le macrophage, LT₄ et LT₈:

- ⇒ Une coopération directe par contacte directe entre la CPA et les LT₄ et LT₈.
- ⇒ Une coopération indirecte par des interleukines (IL₁ et IL₂).

IL₁ est sécrété par la CPA pour activer les lymphocytes T₄ et T₈.

Une fois stimulés par IL₁, les LT₄ et LT₈ spécifiques expriment à leurs surfaces membranaires des récepteurs pour IL₂.

Une fois activés, les lymphocytes T₄ secrètent IL₂ pour une auto-activation et l'activation des lymphocytes T₈.

★ Phase d'amplification:

L'expansion clonale: Stimulés par l'IL-2, les LT₄ et Les LT₈ activés se multiplient activement par mitoses successives.

La différenciation: Les lymphocytes T₄ devenus nombreuses se partagent en deux groupes : l'un va former les LT₄ mémoires et l'autre se différencie en LT auxiliaires ou Helper (LT_A ou LT_H), cellules sécrétrices d'IL-2.

Les lymphocytes T₈ devenus nombreuses se partagent en deux groupes: l'un va former les LT₈ mémoires et l'autre se différencie en cellules tueuses, ce sont les lymphocytes T cytotoxiques ou LT_C.

★ Phase effectrice:

L'action des lymphocytes cytotoxiques se fait par fixation sur la cellule cible. Cette réponse cellulaire s'exerce sur les cellules d'allogreffe, les cellules infectées ou des bactéries endocellulaires (ex : BK) et les cellules cancéreuses

Grâce à leurs récepteurs, le TCR, les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent le déterminant antigénique associé à une molécule CMH-I, exposé à la surface de la cellule cible. Cette reconnaissance déclenche chez le lymphocyte T_C la libération, en plus de la perforine, des protéases appelées granzymes.

En présence du Ca²⁺, les monomères de perforine subissent une polymérisation pour former des canaux de poly-perforine dans la membrane des cellules cibles. Ces canaux favorisant chez la cellule cible:

- ✓ L'entrée de l'eau d'où le gonflement puis la lyse des cellules infectées.
- ✓ La pénétration des protéases granzymes entraînant la destruction de l'ADN et la mort de la cellule cible par apoptose.

La phagocytose par des macrophages assure l'élimination des débris cellulaires.

⑥ Réponse immunitaire spécifique à médiation humorale (RIMH):

La réponse immunitaire à médiation humorale est une réponse immunitaire faisant intervenir des substances actives dans le sérum, dirigées contre un antigène spécifique.

Quelle est donc la nature de la substance immunisante dans ce cas ?

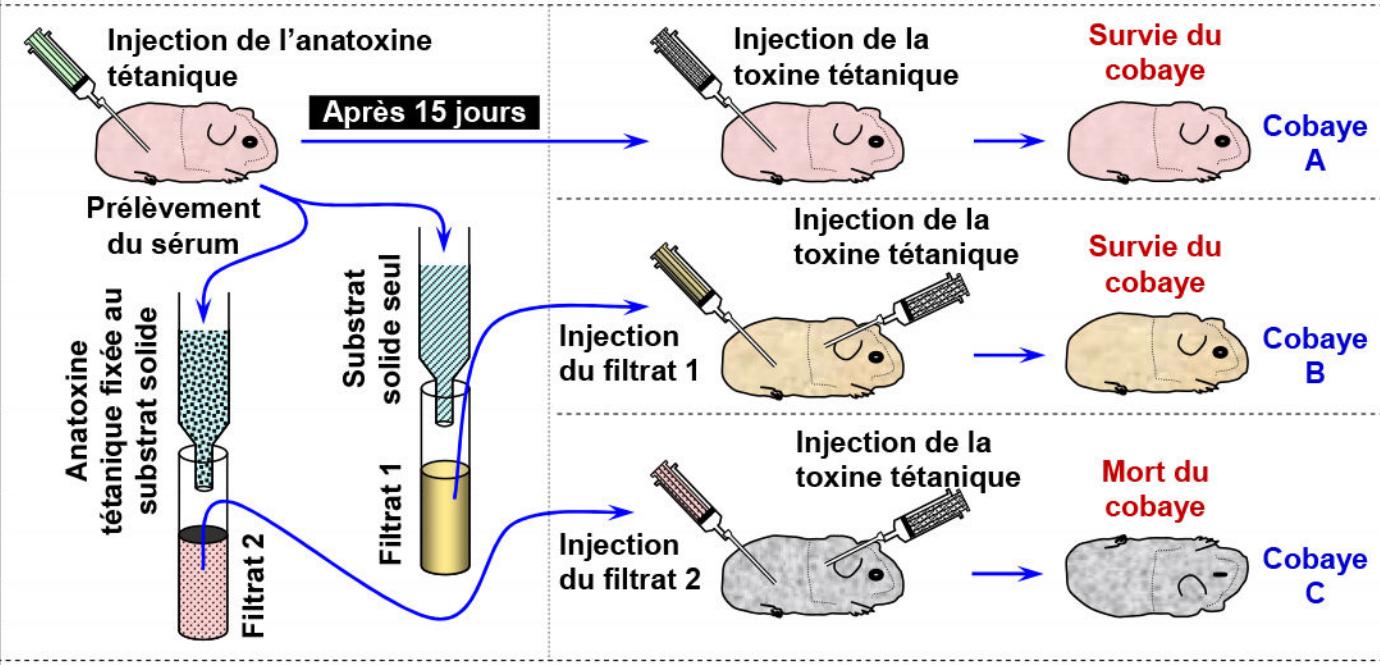
a) La nature de la substance immunisante dans le cas de la RIMH:

⇒ **Données expérimentales :** (Voir document 20)

Document 20: La nature de la substance immunisante dans le cas de la RIMH.

Un organisme atteint par le téтанos et qui n'est pas vacciné contre cette maladie, ne possède aucun moyen de défense spécifique antitétanique. Dans ce cas, on a recours à l'emploi de sérum pour le guérir. Que contient le sérum?

Pour déterminer la nature des effecteurs de l'immunité humorale, on réalise des expériences de transfert de sérum d'animaux préalablement immunisés contre le tétanos à des animaux qui ne le sont pas. On utilise des cobayes histocompatibles (même CMH). Les résultats de ces expériences sont présentés par les figures ci-dessous:



A partir de l'analyse de ces résultats, précisez la nature de l'effecteur de l'immunité humorale.

⇒ Exploitation des données expérimentales:

- ★ Après injection de l'anatoxine tétanique au cobaye A, ce dernier devient immunisé contre le tétanos.
- ★ Le cobaye B survit après injection de la toxine tétanique. Ce cobaye est protégé par le filtrat 1, provenant du sérum de la souris A immunisée contre le tétanos. On a donc un transfert de l'élément responsable l'immunité dans le filtrat 1 (N'est pas fixé par le substrat solide dépourvu d'anatoxine tétanique).
- ★ Le cobaye C meurt après injection de la toxine tétanique. Ce cobaye n'est plus protégé par le filtrat 2, qui devient dépourvu de l'élément responsable l'immunité (fixé par le substrat solide contenant l'anatoxine tétanique).

La réponse adaptative humorale contre un antigène met en jeu des molécules spécifiques circulant dans le sérum: les anticorps, qui apparaissent suite à l'infection de l'organisme et qui sont capables de se lier spécifiquement aux antigènes préalablement rencontrés, pour former le complexe immun, permettant de neutraliser l'antigène.

Document 21: La nature chimique des anticorps.

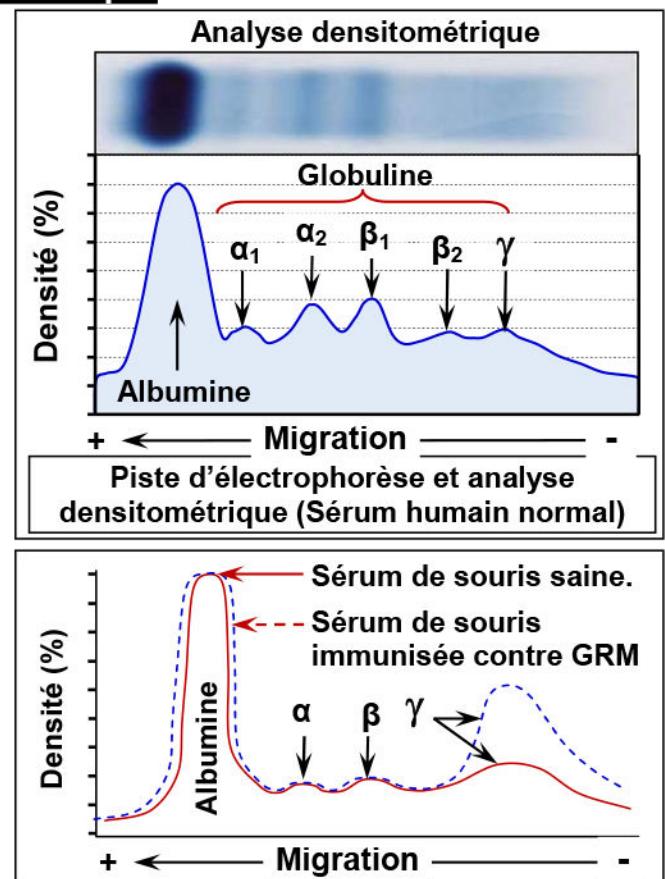
Les globulines sériques ont été nommées par Tiselius en 1950 d'après leur vitesse de migration électrophorétique par rapport à l'albumine qui migre le plus rapidement et présente la concentration la plus élevée. On distingue ainsi l'alpha (1 et 2), bêta (1 et 2) et gamma globulines dans l'ordre des vitesses de migration décroissantes.

La figure ci-contre présente le profil électrophorétique du sérum humain normal et son analyse densitométrique.

L'analyse des profils électrophorétiques complété par l'analyse densitométrique permet donc d'identifier la nature chimique des anticorps.

La figure ci-contre présente les résultats de l'analyse d'électrophorèses de protéines sériques chez deux souris.

A partir de l'exploitation des données de ce document, déterminez à quels types de protéines appartiennent les anticorps.



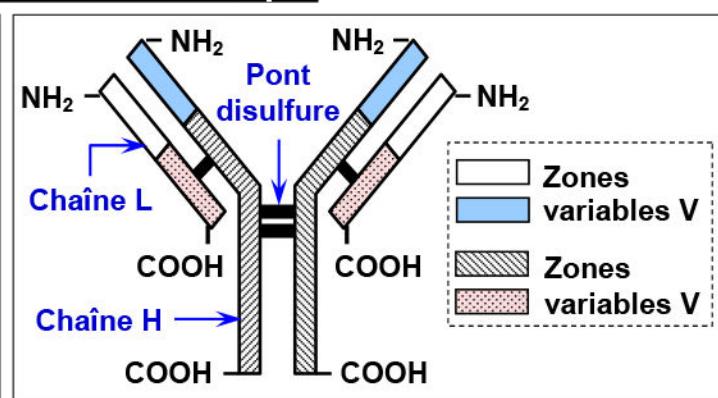
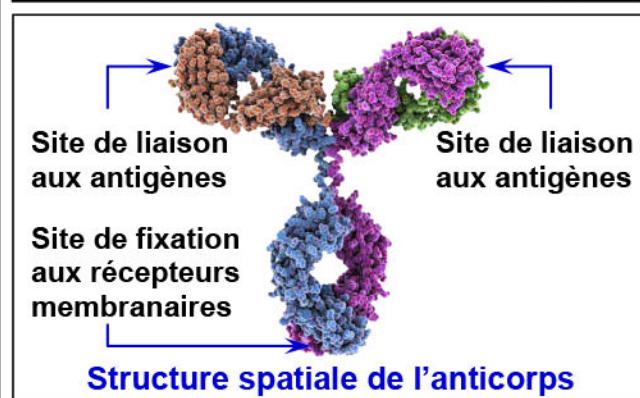
On constate que le sérum des deux souris comporte 4 fractions principales, l'albumine et les globulines α , β et γ . Toutefois, le sérum de la souris immunisée contre les GRM comporte une quantité beaucoup plus importante de γ - globulines qui correspondent aux anticorps anti-GRM (immunoglobulines) produits spécifiquement en réponse à l'immunisation par les GRM.

Les anticorps sont donc des immunoglobulines appartenant à la fraction γ des protéines sériques. Ce sont des glycoprotéines qui sont présentes :

- ✓ Sous forme soluble dans le plasma et dans de nombreuses sécrétions.
- ✓ Sous forme membranaire comme élément du récepteur de l'antigène à la surface des cellules B (BCR).

b) La structure moléculaire des anticorps: (Voir document 22)

Document 22: La structure moléculaire des anticorps.



Document 22: (Suite).

Une immunoglobuline est composée de 2 chaînes peptidiques légères et de 2 chaînes lourdes (figure ci-dessous). Chaque chaîne est composée d'un domaine constant (C) et d'un domaine variable (V). La partie variable est constituée de régions hypervariables qui participent à la structure du paratope, qui interagit avec l'épitope. Une molécule d'immunoglobuline possède ainsi 2 paratopes identiques, d'où la possibilité de lier 2 structures antigéniques identiques par anticorps. La partie constante permet d'activer le complément et d'être reconnu par le récepteur des fragments constants (FcR) des cellules immunitaires telles que les macrophages.

A partir des données de ce document décrire la structure moléculaire des anticorps.

Les immunoglobulines ou anticorps sont formés de deux chaînes polypeptidiques lourdes H (Heavy) et de deux chaînes polypeptidiques légères L (Light), assemblées sous forme d'un Y par des ponts disulfures.

L'anticorps présente schématiquement deux structures fonctionnelles, l'une pour la fixation de l'antigène ou Fab (fragment antigen binding), l'autre Fc ou fragment cristallisable qui interagit, soit avec des récepteurs appelés FcR situés à la surface de certaines cellules, soit avec le complément qui désigne une cascade de protéines présentes dans le plasma.

c) Les différentes classes d'anticorps: (Voir document 23)

Document 23: Les différentes classes d'anticorps.

Les anticorps sont subdivisés en classes. Le tableau ci-dessous présente les différents types d'anticorps, leurs caractéristiques et leurs rôles essentiels:

| Types d'anticorps | IgG | IgA | IgM | IgD | IgE |
|---------------------------------|---|--|--|---|--|
| Concentration dans le sérum g/l | 8 à 16 (75%) | 2 à 4 (20%) | 0.5 à 2 (10%) | 0.05 à 0.4 | 0.0001 à 0.001 |
| Structure générale | Monomère | Monomère dans le plasma ou dimère dans les sécrétions | Monomère sur les LB ou pentamère dans le sérum | Monomère | Monomère |
| Caractéristiques biologiques | la plus abondante. Fixe et active le complément, traverser le placenta entre mère et fœtus. | Principale (Ig) dans les sécrétions du corps (larmes, salive et mucus) | Récepteur antigénique des LB. Première (Ig) libérée lors de la réponse. Fixe le complément | Récepteur du LB. Intervient dans l'activation des LB. | Participe à la réaction d'inflammation et aux allergies. Intervient dans la lutte contre les parasites |

En exploitant les données de ce document, Comparez les formes des divers types d'anticorps et indiquez les principales caractéristiques de ces types d'anticorps.

Les immunoglobulines existent sous forme de monomères, de dimères ou de pentamères. On distingue les immunoglobulines, de classe G (IgG), A (IgA), M (IgM), D (IgD) et E (IgE). Selon la classe à laquelle elles appartiennent, elles sont présentes à la surface des cellules ou sécrétées dans les liquides biologiques.

⇒ **L'immunoglobuline G (IgG):** Se lie à de nombreux types de leucocytes et active le complément. L'IgG peut traverser la barrière placentaire entre la mère et le fœtus.

⇒ **L'immunoglobuline A (IgA):** Est la principale immunoglobuline dans les sécrétions du corps, la première décharge des seins de la mère après l'accouchement.

⇒ **L'immunoglobuline M (IgM):** Le premier contact avec un antigène provoque la production d'IgM par un lymphocyte B. Les anticorps IgM aident à recueillir les débris cellulaires pour une phagocytose plus efficace.

⇒ **L'immunoglobuline D (IgD):** réside à la surface de la membrane cellulaire des lymphocytes B. Son rôle principal est de se lier aux antigènes.

⇒ **L'immunoglobuline E (IgE):** La moins abondante des anticorps dans la circulation sanguine. Les taux sanguins d'IgE augmentent avec des réactions d'hypersensibilité.

d) Base génétique de la diversité des anticorps: (Voir document 24)

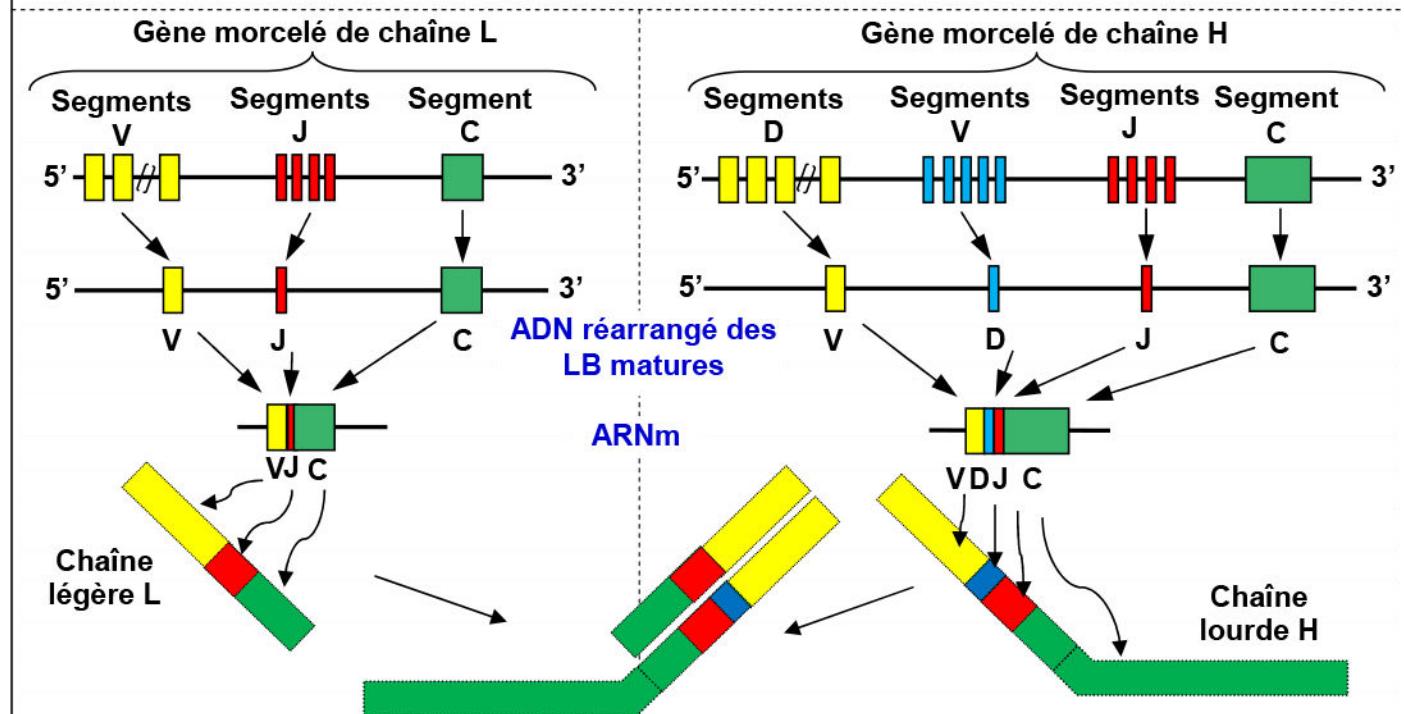
Document 24: Base génétique de la diversité des anticorps.

La diversité des antigènes est extrême; pour y répondre, il faut une même diversité des immunoglobulines, qui correspond à la diversité des domaines variables.

On estime que le système immunitaire des mammifères peut générer plus que 10^{10} d'anticorps différents. Cette énorme diversité de la structure des Ig doit nécessairement dériver d'un système génétique capable de créer cette innombrable diversité.

Les chaînes légères et lourdes sont codées par trois familles multigéniques distinctes localisées sur des chromosomes différents:

- ✓ Chaînes lourdes, gènes localisés sur le chromosome 14.
- ✓ Chaînes légères kappa (κ), gènes localisés sur le chromosome 2.
- ✓ Chaînes légères lambda (λ), gènes localisés sur le chromosome 22.



V = segment variable, D = segment de diversité, J = segment de jonction, C = segment constant

En exploitant ces données, expliquez l'origine de la diversité des anticorps.

Les gènes fonctionnels des chaînes légères sont créées par le réarrangement au hasard des segments géniques de l'ADN de la lignée germinale survenant lors de la maturation des lymphocytes B.

Au cours de ce réarrangement, l'un des exons V s'accorde à l'un des exons J formant une combinaison V-J. Ce gène est transcrit en ARN primaire. Cet ARN donne naissance à un ARNm après excision et épissage des introns. L'ARNm est ensuite traduit en chaîne légère.

Dans le cas des chaînes lourdes, la création d'un gène fonctionnel nécessite deux réarrangements successifs :

Un exon D se joint au hasard à l'un des exons J formant une combinaison D-J.

Le segment D-J se joint à l'un des exons V pour créer un gène fonctionnel.

Au cours de la maturation des LB (en dehors de toute stimulation antigénique) : les réarrangements des gènes des Ig (chaînes lourdes et légères) surviennent, aboutissant à des gènes fonctionnels codant les Ig de surface.

Après stimulation antigénique, le lymphocyte B mature subit une différenciation en plasmocyte qui sécrète des anticorps.

e) Les mécanismes d'action des anticorps:

e₁) Rôle des anticorps dans l'activation du complément: (Document 25)

Document 25: Rôle des anticorps dans l'activation du complément.

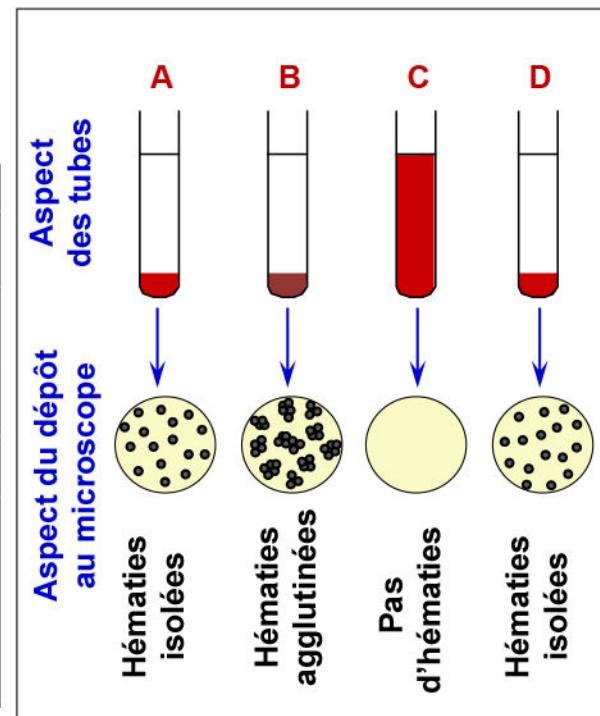
Certaines réactions immunitaires peuvent être réalisées *in vitro* ce qui permet d'identifier les éléments nécessaires à leur bon déroulement. C'est notamment le cas de l'hémolyse immune décrite dans les données expérimentales ci-dessous:

Pour déterminer les conditions d'activation du complément lors de l'immunité humorale, on prépare quatre tubes à hémolyse selon le tableau suivant: (Voir la figure ci-contre)

| Tube | A | B | C | D |
|---|-----|-----|-----|-----|
| Solution de globules rouges de mouton (GRM) à 2% (ml) | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Sérum de souris immunisée contre les GRM (ml) | - | 1 | 1 | - |
| Solution tampon contenant du complément (ml) | - | - | 0.5 | 0.5 |
| Solution tampon (ml) | 1.5 | 0.5 | - | 1 |

N.B: • La solution tampon est de même composition que le milieu intérieur mais ne contient ni protéines, ni cellules.

• Les quatre tubes sont placés à l'étuve à 37°C pendant 30 minutes.



Que peut-on déduire de l'analyse de ces données expérimentales sur le rôle du facteur de complément et des anticorps au cours de l'immunité humorale ?

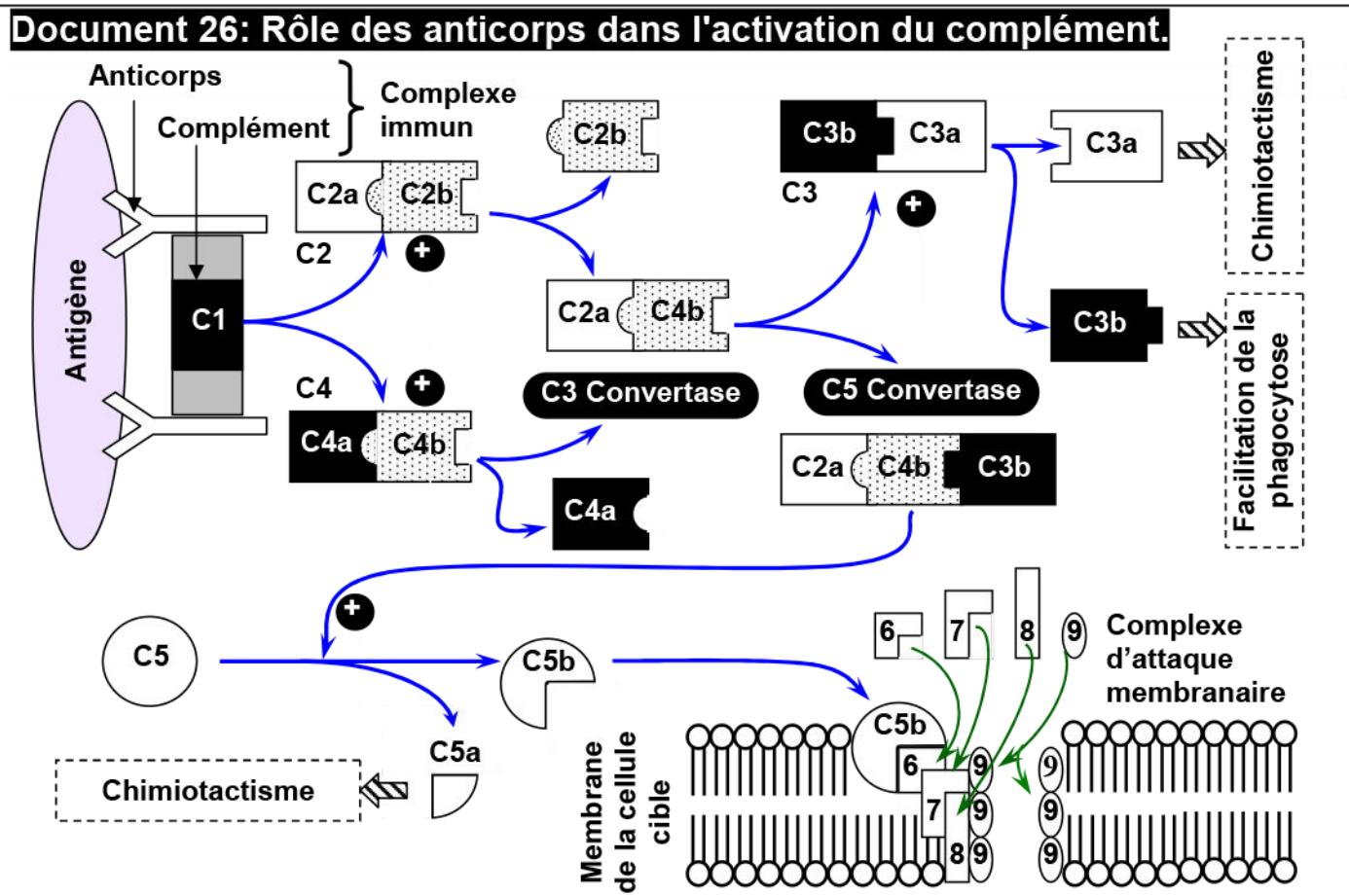
★ Résultats expérimentaux:

- ✓ Dans le tube A et D, les globules rouges de mouton (GRM) tombent au fond du tube et forment un culot de sédimentation rouge. L'observation microscopique d'une goutte de ce culot montre les globules rouges de mouton non agglutinés.
- ✓ Dans le tube B, les globules rouges de mouton (GRM), tombent au fond du tube et forment un culot de sédimentation homogène. L'observation microscopique montre une agglutination des GRM.
- ✓ Dans le tube C, aucun GRM n'est visible ce qui signifie que les GRM ont été détruits par hémolyse. Ainsi, l'addition de complément au contenu du tube B permet d'obtenir l'hémolyse des GRM.

★ Explication :

- ✓ Dans le tube A et D, en absence d'anticorps anti-GRM dans le milieu, il ne se passe rien.
- ✓ Dans le tube B, la présence d'anticorps anti-GRM dans le sérum de souris immunisée permet l'agglutination des GRM : les molécules d'anticorps comportant deux sites de reconnaissance d'un même antigène agglutinent les GRM en les liants les uns aux autres. Les complexes immuns ainsi formés sédimentent au fond du tube en formant un dépôt homogène.
- ✓ Dans le tube C, la présence de complément aboutit à l'hémolyse des GRM engagés dans les complexes immuns. En effet, le complément a pour propriété de provoquer la lyse des antigènes lorsqu'il se lie simultanément aux anticorps et aux antigènes des complexes immuns.

★ Conclusion: (Voir document 26).



Ces expériences illustrent les rôles respectifs des anticorps et du complément lors de la phase effectrice d'une réaction immunitaire à médiation humorale: les anticorps, formés spécifiquement en réponse à l'introduction d'un antigène, immobilisent les antigènes au sein des complexes immuns par agglutination. Le complément, non spécifique, intervient alors pour provoquer la lyse de l'antigène.

e₂) Rôle des anticorps dans la neutralisation de l'antigène:

Lorsqu'un anticorps est en contact avec un antigène qui lui est spécifique, il y a une reconnaissance spécifique et formation d'un complexe immun. Cette interaction se fait au travers des liaisons de faible énergie.

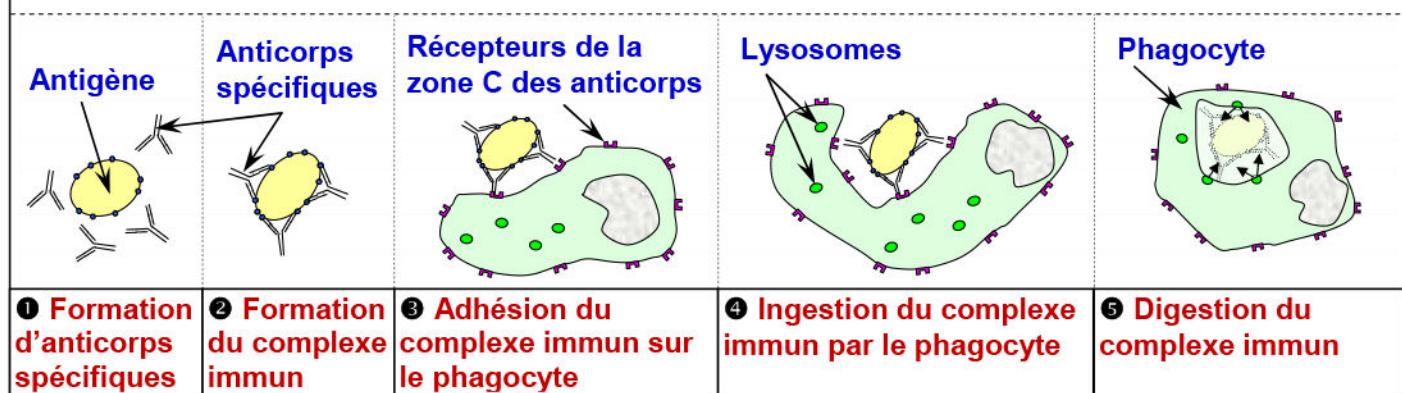
En formant le complexe immun, l'anticorps permet de neutraliser l'antigène tels que les bactéries, les virus, les toxiques.

Cette neutralisation permet de bloquer les fonctions biologiques de l'antigène puis de faciliter son élimination par des mécanismes effecteurs.

e₃) Rôle des anticorps dans la facilitation de la phagocytose:

Document 27: Rôle des anticorps dans la facilitation de la phagocytose.

La figure ci-dessous fournit un schéma explicatif montrant l'intervention des anticorps dans la facilitation de la phagocytose.



En exploitant les données de ce document, indiquez comment les anticorps interviennent dans la facilitation de la phagocytose.

Les cellules phagocytaires, notamment les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, possèdent à leur surface des récepteurs à la partie constante (Fc) des immunoglobulines du type G. C'est à dire que les cellules phagocytaires peuvent fixer des IgG uniquement lorsque l'IgG a formé un complexe immun. La reconnaissance du complexe Ac/Ag favorise la phagocytose de celui-ci.

e₄) Rôle des anticorps dans l'activation des mastocytes:

Les mastocytes (aussi l'éosinophiles et basophiles) présentent des récepteurs spécifiques au Fc de l'anticorps IgE. La fixation de l'IgE provoque une dégranulation des cellules effectrices libérant des médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine qui participe à la réponse inflammatoire.

f) Les conditions de la production des anticorps:

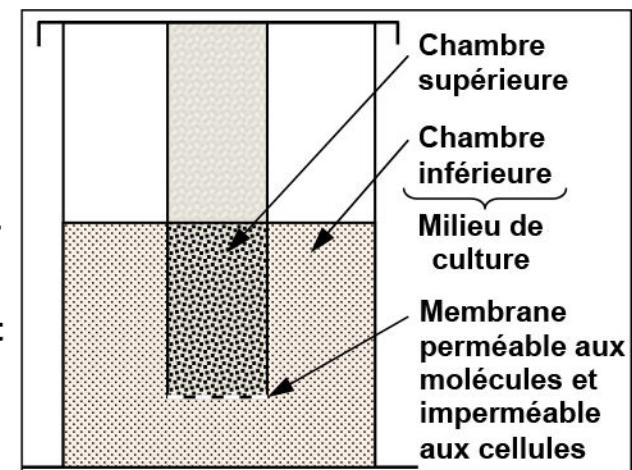
Document 28: Les conditions de production des anticorps.

Pour déterminer les conditions de production des anticorps et les cellules immunitaires qui les produisent ainsi que les modalités de coopération entre ces cellules, on exploite les données suivantes :

★ **Donnée 1:** Des souris subissent une ablation du thymus suivie d'une irradiation qui détruit toutes les cellules du système immunitaire. Elles sont réparties en 4 lots et reçoivent une injection de cellules immunitaires. D'autres souris (lot 5) ne subissent aucune préparation, ni ablation, ni injection. Les souris des lots 1, 2, 3 et 5 reçoivent ensuite une injection de globules rouges de mouton (GRM) qui jouent le rôle d'antigène. Une semaine plus tard, on mélange une goutte de sérum de souris de chaque lot avec des GRM. Le document retrace les étapes de l'expérience et montre les résultats obtenus.

| Préparation des animaux | Ablation du thymus puis irradiation | | | | Lot 5 Aucune préparation |
|--|---|---|---|---|---|
| | Lot 1 : injection de lymphocyte B | Lot 2 : injection de lymphocyte T | Lot 3 : injection de lymphocyte B et T | Lot 4 : injection de lymphocyte B et T | |
| Injection de GRM | Oui | Oui | Oui | Non | Oui |
| Une semaine plus tard, recherche de l'immunisation | 1 goutte de sérum + GRM ↓ Pas d'agglutination des GRM | 1 goutte de sérum + GRM ↓ Pas d'agglutination des GRM | 1 goutte de sérum + GRM ↓ Agglutination des GRM | 1 goutte de sérum + GRM ↓ Pas d'agglutination des GRM | 1 goutte de sérum + GRM ↓ Agglutination des GRM |

★ **Donnée 2:** Une souris reçoit une injection de globules rouges de mouton (GRM). Trois jours plus tard, on prélève des lymphocytes dans sa rate. Les lymphocytes sont mis en culture dans une chambre de Marbrook (Figure ci-contre) selon le protocole décrit dans le tableau suivant. On précise que le nombre de lymphocytes mis en culture est toujours le même. Quelques jours plus tard, le milieu de culture est filtré et le liquide recueilli est mis en présence de GRM. On mesure l'importance de l'agglutination de ces derniers.

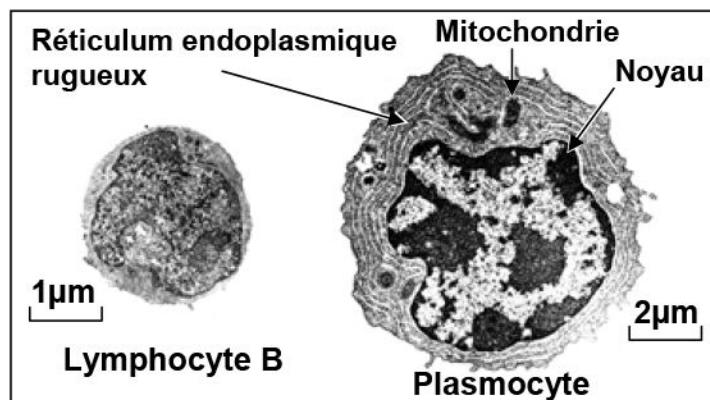


| Expériences | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------------------|--------|--------|-------|-------|
| Lymphocytes dans chambre supérieure | Aucun | Aucun | T | Aucun |
| Lymphocytes dans chambre inférieure | T et B | B | B | T |
| Agglutination des GRM | Forte | Faible | Forte | Nulle |

★ **Donnée 3:**

La figure ci-contre présente une électronographie d'une cellule présente en grande quantité dans les expériences 1 et 3 du tableau ci-dessus, rare dans l'expérience 2 et absente dans l'expérience 4.

Le réticulum endoplasmique est l'organite cellulaire où se réalise la synthèse des protéines sécrétées hors de la cellule.



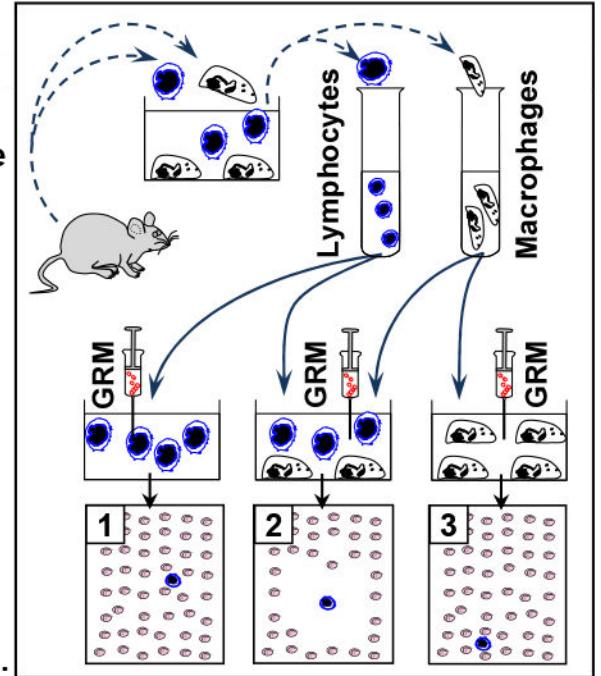
Document 28: (Suite).

★ Donnée 4 (Expérience de Mosier 1967):

Des cellules de la rate d'une Souris normale sont incubées, en présence de sérum, dans une boîte de Pétri. Certaines cellules adhèrent au fond de la boîte; ce sont en majorité des macrophages.

D'autres restent libres en suspension; ce sont en majorité des lymphocytes. Les deux types de cellules sont ensuite cultivés *in vitro* ensemble ou séparément en présence de globules rouges de Mouton (GRM). On étudie alors le développement de plages de lyse à partir des différentes cultures. Les résultats de cette expérience sont présentés par la figure ci-contre.

En exploitant les données de ce document, déterminez les conditions de production des anticorps et les modalités de coopération cellulaire.



★ Données 1:

- Chez les souris témoins (lot 5) le sérum prélevé 8 jours après injection des GRM, qui représentent un corps étranger ou antigène, entraîne une agglutination de ces GRM, on en déduit que le sérum des souris immunisées contient des molécules capables de se fixer sur les GRM et de les agglutiner : il s'agit d'anticorps anti-GRM.
- On obtient le même résultat chez les souris du lot 3 sans système immunitaire ayant ensuite reçu des lymphocytes B et T, il y a donc production d'anticorps anti GRM, chez ces souris.
- Quand on supprime l'introduction des GRM, dans le lot 4, il n'y a pas d'agglutination donc pas d'anticorps anti-GRM, on en déduit que la production d'anticorps nécessite la présence de l'antigène dans l'organisme.
- Quand on supprime les lymphocytes B, dans le lot 2, il n'y a pas d'agglutination et pas d'anticorps, donc les lymphocytes B interviennent dans la production des anticorps.
- Quand on supprime les lymphocytes T, dans le lot 1, il n'y a pas d'agglutination et pas d'anticorps, donc les lymphocytes T interviennent dans la production des anticorps.

La production d'anticorps nécessite donc un contact avec l'antigène ainsi que la présence de lymphocytes B et de lymphocytes T.

★ Données 2:

Après contact avec l'antigène, les lymphocytes prélevés sont placés dans différentes conditions de culture:

- Expérience 1:

C'est le témoin car les lymphocytes sont placés ensemble comme dans un organe lymphoïde secondaire (rate ou ganglion). Il y a agglutination des GRM après mise en

présence du milieu de culture et des GRM donc production d'anticorps anti-GRM dans le milieu.

- Expérience 2:

Quand on supprime les lymphocytes T l'agglutination est faible donc il y a peu d'anticorps produits. On en déduit que les lymphocytes B sont capables de produire des anticorps mais que cette production est faible quand ils sont seuls.

- Expérience 3:

Les lymphocytes T seuls ne produisent pas d'anticorps car il n'y a pas d'agglutination. Par comparaison avec les 2 résultats précédents, on en déduit que ce sont les lymphocytes B qui produisent des anticorps et que la présence des lymphocytes T augmente la quantité d'anticorps produits par les lymphocytes B.

- Expérience 4:

Quand on supprime le contact entre les lymphocytes B et les lymphocytes T par une membrane uniquement perméable aux molécules, il y a toujours agglutination donc production d'anticorps. On en déduit que les lymphocytes T agissent sur les lymphocytes B par l'intermédiaire de molécules solubles libérées dans le milieu et que le contact entre les cellules n'est pas nécessaire. La production d'anticorps par les lymphocytes B est possible grâce à une coopération cellulaire avec les lymphocytes T qui sécrètent des molécules solubles.

★ Données 3:

L'électronographie proposée montre une cellule qui présente un gros noyau rond et un réticulum endoplasmique très développé. Il s'agit donc d'une cellule qui synthétise et exporte des protéines en grande quantité.

Ce type de cellule est présent dans les expériences 1, 2 et 3 où il y a des lymphocytes B, mais est absent de l'expérience 4 où il n'y a pas de lymphocytes B. Par ailleurs, ces cellules sont nombreuses dans les expériences 1 et 3 où il y a beaucoup d'anticorps produits et rares dans l'expérience 2 où la quantité d'anticorps libérés est faible. On peut donc penser que ces cellules sont des cellules sécrétrices d'anticorps, c'est-à-dire des plasmocytes, issus de la différenciation des lymphocytes B.

★ Données 4:

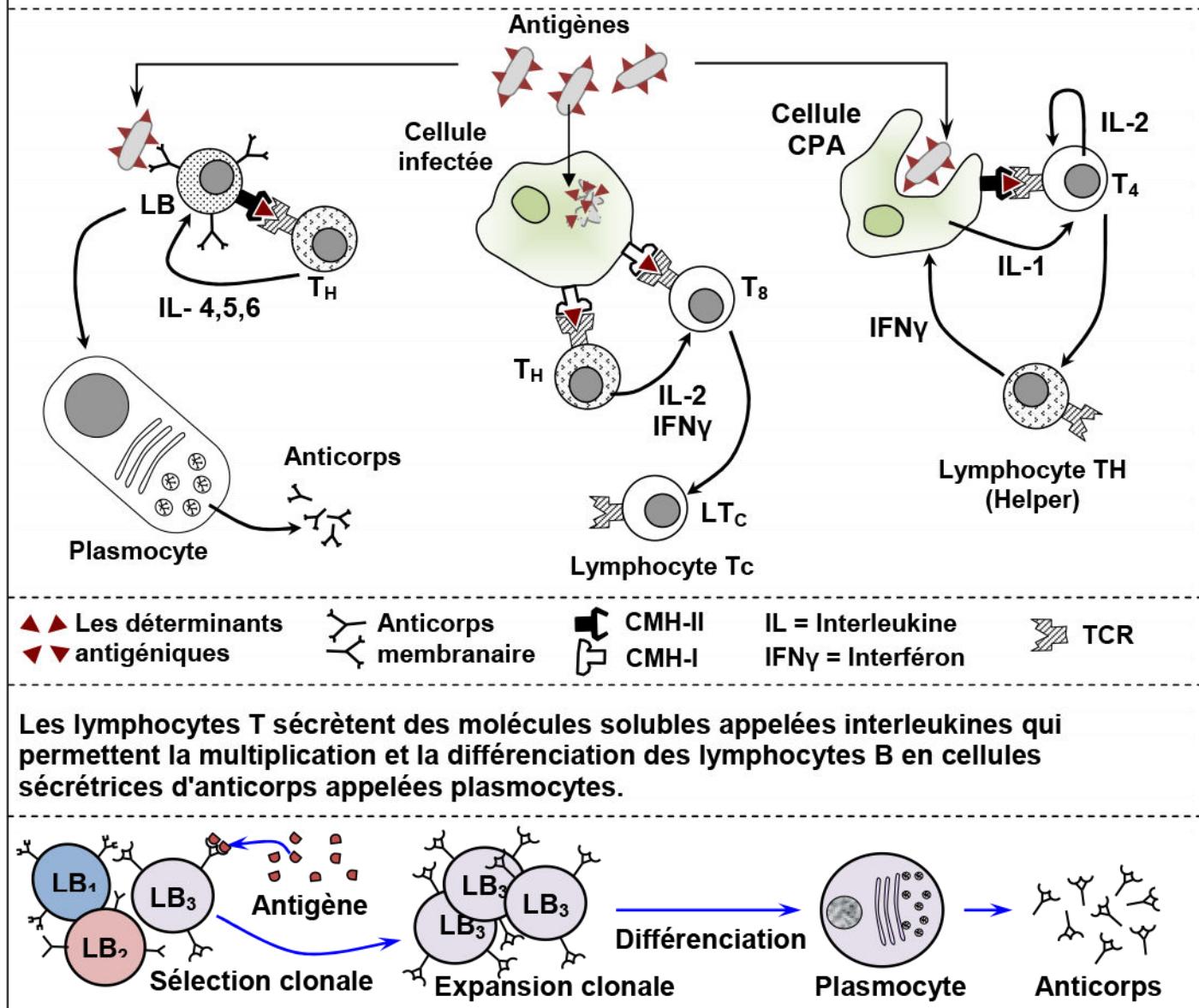
La formation de plages de lyse sur un tapis GRM met en évidence la sécrétion d'anticorps anti GRM qui, en présence de complément, provoquent la lyse des GRM.

- Dans le milieu 1 : l'absence de plages de lyse signifie que les lymphocytes seuls ne rendent pas possible la lyse des GRM.
- Dans le milieu 3 : l'absence de plages de lyse signifie que les macrophages seuls ne rendent pas possible la lyse des GRM.
- Dans le milieu 2 : apparition des plages de lyse qui signifie que l'association des lymphocytes et des macrophages permet une réaction qui aboutit à la lyse des GRM.

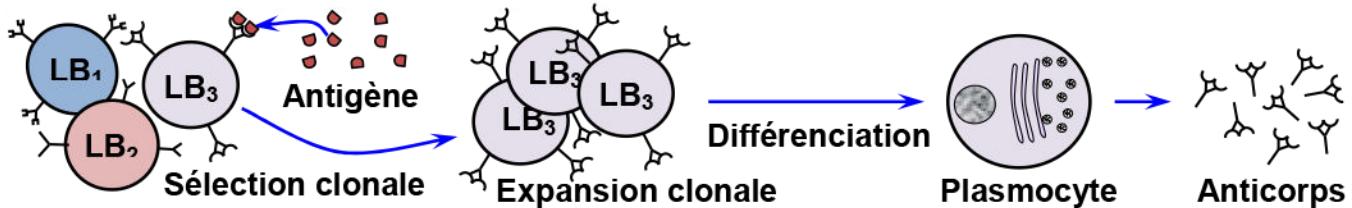
Ces résultats montrent la nécessité d'une coopération fonctionnelle entre macrophages et lymphocytes pour qu'une réponse humorale ait lieu.

Document 29: Schéma explicatif du mécanisme de coopération cellulaire.

La production d'anticorps nécessite un contact avec l'antigène et la présence simultanée de lymphocytes B et T qui met en évidence l'existence d'une coopération cellulaire.



Les lymphocytes T sécrètent des molécules solubles appelées interleukines qui permettent la multiplication et la différenciation des lymphocytes B en cellules sécrétrices d'anticorps appelées plasmocytes.



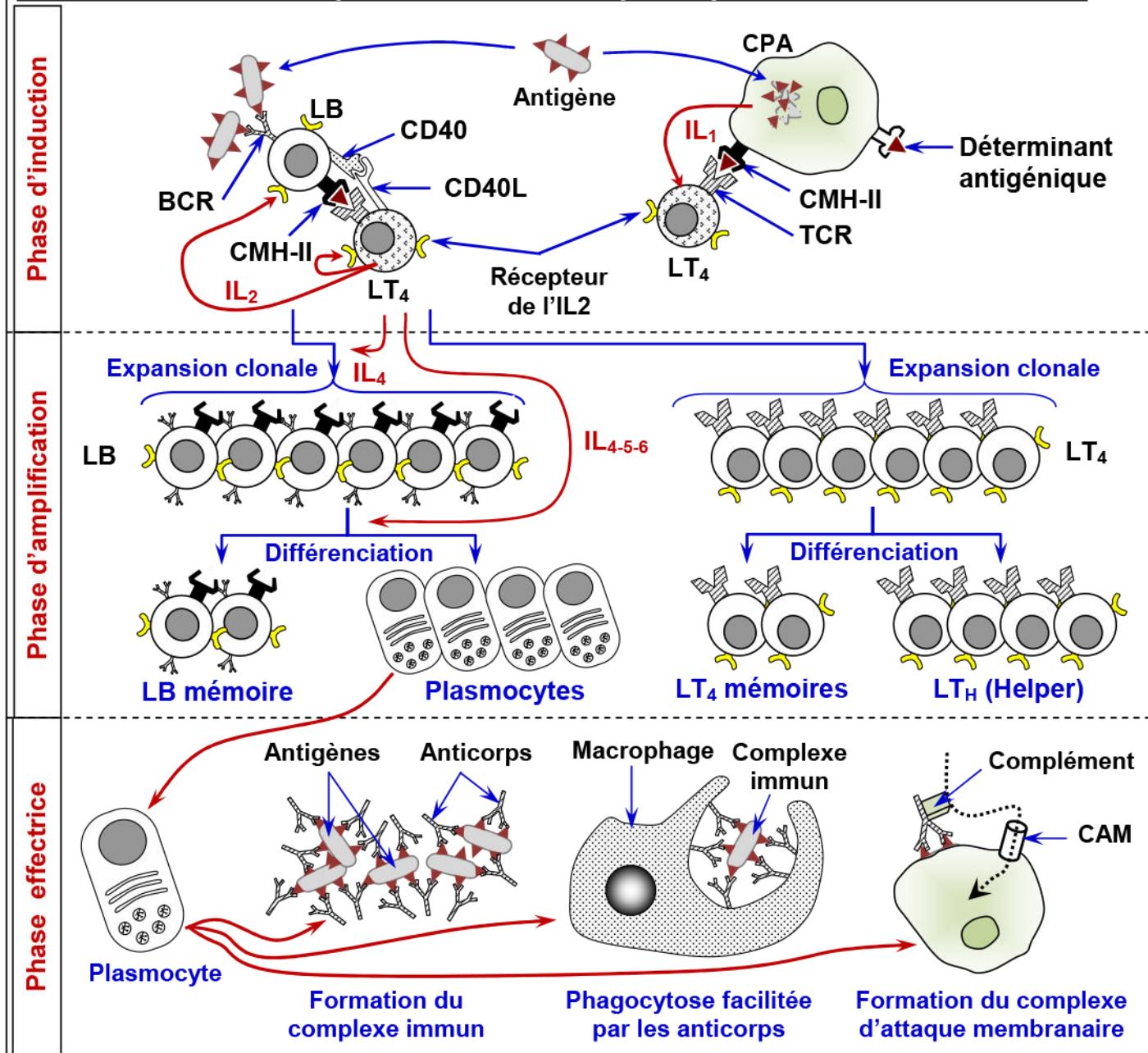
Une réponse immunitaire à médiation humorale, comme toute réponse immunitaire spécifique, nécessite la coopération fonctionnelle de différentes populations cellulaires. La coopération de macrophages et de lymphocytes T d'une part, et de lymphocytes T et de lymphocytes B, d'autre part, ainsi que la coopération de deux types de molécules: les anticorps et les protéines du complément.

g) Les étapes de la réponse immunitaire à médiation humorale:

La réponse immunitaire spécifique à médiation humorale est une des voies de la réponse adaptative. Cette immunité s'opère par la voie sanguine par l'intermédiaire de l'action des globules blancs, parmi lesquels figurent essentiellement les lymphocytes B. Ces derniers ont pour fonction de se transformer en plasmocytes afin de produire des anticorps.

La réponse immunitaire à médiation humorale présente trois phases:
(Voir document 30)

Document 30: Les étapes de l'immunité spécifique à médiation humorale.



★ Phase d'induction :

✓ La présentation de l'antigène:

Le macrophage phagocyte l'antigène, puis fixe les déterminants antigéniques associés aux molécules de CMH à sa surface. Ainsi, l'antigène est présenté aux lymphocytes par le macrophage appelé dans ce cas cellule présentatrice de l'antigène (CPA).

✓ La sélection clonale:

Lorsque l'antigène est présenté par la CPA, les lymphocytes capables de réagir d'une manière spécifique contre cet antigène sont sélectionnés. On parle de la sélection clonale.

✓ Activation des lymphocytes:

Les Lymphocytes, organisés en clones, sont activés lorsqu'ils reconnaissent l'antigène, grâce à leurs récepteurs membranaires:

⇒ Les lymphocytes T₄:

- Reconnaissance de l'antigène présenté par la CPA sur les molécules du CMH-II, par le récepteur spécifique (TCR).
- Une fois stimulés par IL₁ secrété par la CPA, les LT₄ spécifiques, expriment à leurs surfaces membranaires des récepteurs pour IL₂, et l'IL₂ pour une auto-activation et l'activation des lymphocytes B.

⇒ Les lymphocytes B:

- Grâce à leurs récepteurs (BCR) qui sont des anticorps membranaires, les lymphocytes B reconnaissent directement les antigènes solubles et particulaires (parasite, bactérie, virus ou cellule).
- Les LB intérieurisent l'antigène à travers leurs membranes plasmiques pour l'exposer sous forme de déterminants antigéniques par la molécule du CMH-II.
- Les LB mettent en place des récepteurs CD40 et aux interleukines sur leurs membranes externes.

Les LB se lient à des LT₄, une communication sera déclenchée entre les deux types de cellules par IL₂ et le récepteur CD40L, entraînant l'activation des lymphocytes B.

★ Phase d'amplification:

L'expansion clonale:

Stimulés par l'IL₂, les LT₄ et Les B activés se multiplient activement par mitoses successives.

La différenciation:

Les lymphocytes T₄ devenus nombreuses se partagent en deux groupes : l'un va former les LT₄ mémoires et l'autre se différencie en LT auxiliaires ou Helper (LT_A ou LT_H).

Les lymphocytes B devenus nombreuses se partagent en deux groupes: l'un va se différencier en plasmocytes, cellules sécrétrices d'anticorps. L'autre partie se transforme en LB mémoire, cellules non sécrétrices d'anticorps mais à longue durée de vie.

★ Phase effectrice:

Les plasmocytes produisent des immunoglobulines ou anticorps spécifiques de l'antigène qui a servi à leur sélection. Les anticorps sont libérés dans le milieu extérieur et neutralisent les antigènes en formant des complexes immuns (complexe antigène-anticorps) éliminés par phagocytose.

Les complexes immuns provoquent l'activation des protéines sériques du complément. Le complément est à l'origine de la formation d'un complexe membranaire qui entraîne la lyse des cellules portant les déterminants antigéniques ayant réagi avec les anticorps spécifiques.