

Les réactions du système immunitaire (SI) inné ne suffisent parfois pas : lorsque la phagocytose ne règle pas le problème de l'élimination des épitopes des antigènes des pathogènes ayant pénétré les barrières physico-chimiques et biologiques (1ères couches protectrices cutanées), le relais est pris, au bout de quelques dizaines d'heures, par les lymphocytes. Après avoir rappelé les différences des réactions innées et adaptatives dont les secondes sont parfois ultérieurement synergiques des premières, nous montrerons comment les phagocytes mobilisent les lymphocytes 2 grands types de réactions plus spécifiques, une impliquant les anticorps circulants de cellules sécrétrices d'anticorps (les immunoglobulines des CSA) depuis des lymphocytes B naïfs activés, sélectionnés, multipliés et différenciés spécifiques des épitopes, l'autre les lymphocytes T cd8 activés par par des lymphocytes cd4, perforant les cellules anormales (tumorales par exemple) ou envahies par des virus ou autres qui permettent ensuite la neutralisation des antigènes et leur élimination par une phagocytose alors plus efficace. Nous focaliserons sur 3 échelles intégratives : tissulaire, cellulaire et moléculaire

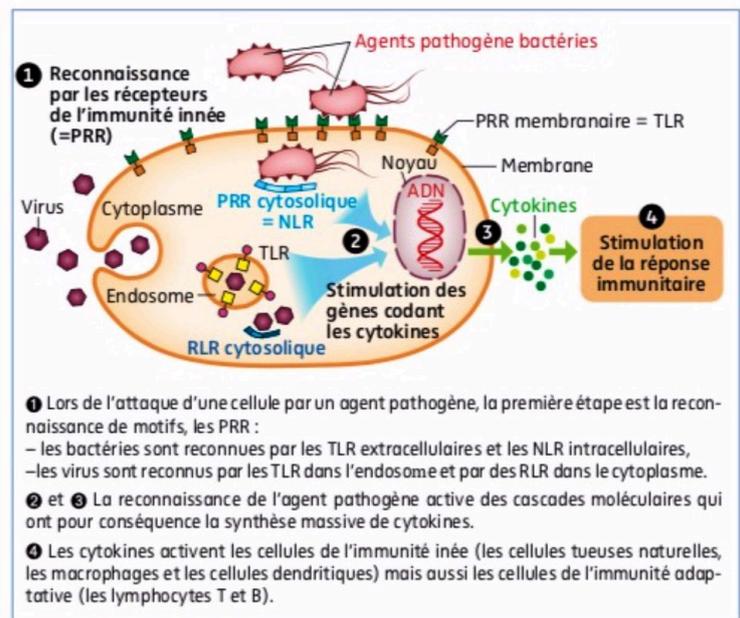
I/ L'INITIATION DE LA RÉPONSE ADAPTATIVE PAR COOPERATION / DIALOGUE ENTRE CPA ET LYMPHOCYTES

A/ LA RIA (RÉACTION INFLAMMATOIRE AIGÛE) PRÉPARE LE DÉCLENCHEMENT DE LA RÉPONSE ADAPTATIVE APRÈS 4 JOURS

Le système immunitaire met en place une défense non-spécifique, la seule pour de nombreux êtres vivants terrestres pluricellulaires, et donc essentielle, avec des mécanismes de reconnaissance et d'action très conservés au cours de l'évolution. Elle se prolonge pendant toute la durée des réactions immunitaires : la réaction inflammatoire aiguë (RIA) immédiate qui l'accompagne mobilise l'ensemble des acteurs des actions innées, comportant 4 grandes étapes : vasculaire et musculaire, cellulaire, cytokinique et cicatricielle

les 4 symptômes stéréotypés de la RIA sont :

- 1/ la rougeur du à la vasodilatation des capillaires et un afflux augmenté de globules blancs et rouges d'où la couleur par transparence (rubor)
- 2/ la chaleur liée à la remontée de sang plus profond donc plus chaud en surface dans les vaisseaux dilatés (calor)
- 3/ le gonflement du à l'œdème formé par fuite de plasma sanguin dans le tissu lésé puis aux globules blancs : le durcissement éventuel consécutif est dû (induration) aux dépôts de fibronectine et fibrine (tumor) avec parfois démangeaisons (le prurit)
- 4/ la douleur véhiculée par les terminaisons nerveuses présentes stimulées par le gonflement tissulaire (dolor)
- 5/ certains considèrent comme un 5è symptôme l'altération fonctionnelle (exemple : un bras qui perd transitoirement sa capacité de flexion s'il a une inflammation élevée ...)



B/ LE CONTACT CPA / LYMPHOCYTE NAÏF PROPREMENT DIT INITIE L'ACTIVATION DU SI ADAPTATIF

1/ la reconnaissance des PAMP par les PRR des CPA

Ces cellules, activées par la reconnaissance des pathogènes, sont des CPA à plusieurs propriétés :

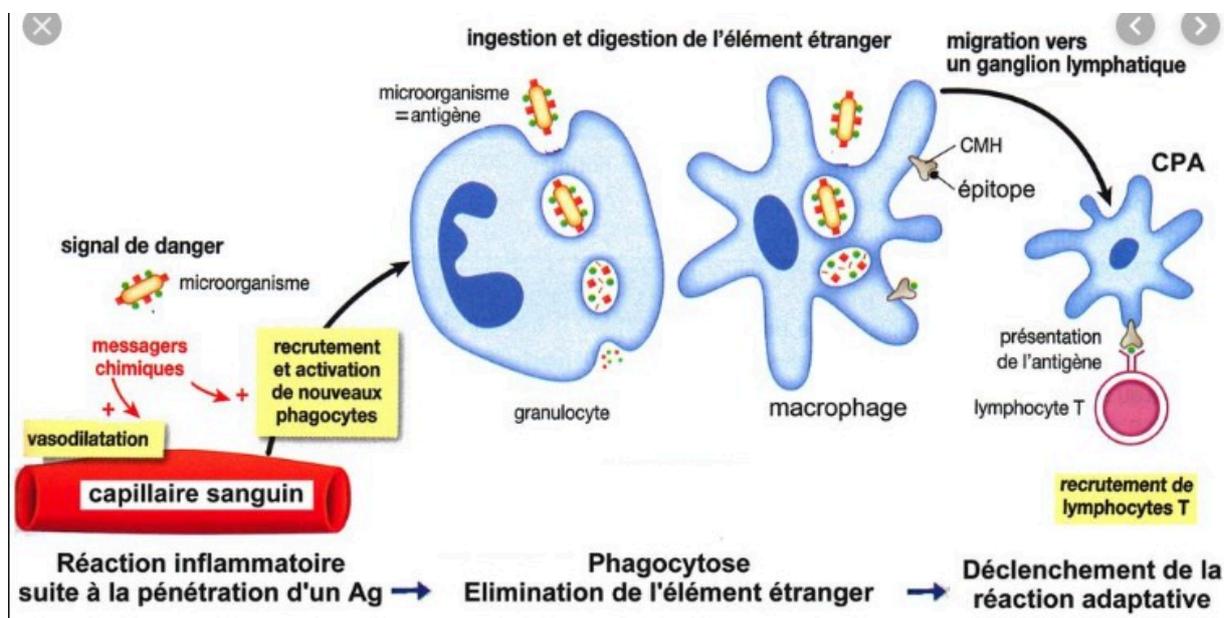
- a/ à récepteurs leur permettant l'internalisation de l'agent infectieux, sentinelles du système immunitaire
- b/ ne mourant pas après phagocytose
- c/ leur phagocytose se fait en tuant les micro-organismes mais leur digestion conduit à la production de peptides antigéniques (= épitopes) présentés à leur surface par les molécules membranaires du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)

2/ la présentation du complexe peptide antigénique + CMH & molécules costimulatrices

3/ la migration des CPA vers les lymphocytes dans les ganglions

4/ l'interaction entre lymphocyte T naïf et CPA

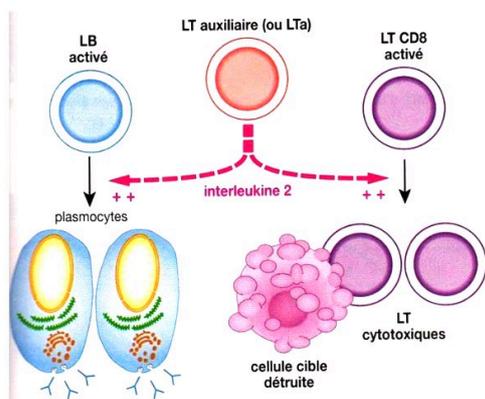
- au lieu de détruire les micro-organismes ingérés, les CPA (cellule dendritique ou macrophage par exemple) transportent avec leur CMH (HLA I chez l'humain) des épitopes jusque dans les organes lymphoïdes où sont



présents les lymphocytes, acteurs de la réponse immune adaptative : des fragments de l'agent infectieux leur sont présentés (reconnaissance des PAMP par les PRR de la CPA, ce qui déclenche son activation en synthétisant des cytokines, mais aussi des protéines membranaires (molécules costimulatrices), indispensables à l'activation du lymphocyte T spécifique qui va subir une sélection clonale (seuls ceux capables de reconnaître l'épitope X se multiplie par de nombreuses divisions conformes ou mitoses). Les clones de LT sélectionnés permettent donc une intime spécificité moléculaire vis-à-vis des antigènes reconnus. Par ce processus, l'organisme peut se défendre efficacement, y compris contre les microorganismes qui ont développé des stratégies pour échapper à la phagocytose.

II / LES ACTIONS LYMPHOCYTAIRES PERMETTANT UNE PHAGOCYTOSE PLUS EFFICACE DEFINITIVE POUR ELIMINER LES PATHOGENES

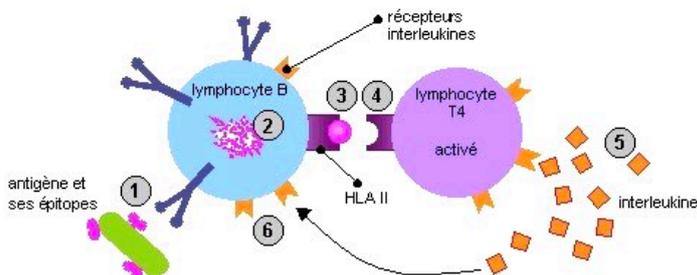
4/ LA RÉPONSE HUMORALE ANTICORPS-CIRCULANTS DÉPENDANTE



Les anticorps (Ac) solubles

A l'origine de l'activation des lymphocytes B, il y a :

1. Reconnaissance entre l'épitope de l'antigène et les Ig membranaires du LB. Le LB met en place des récepteurs aux interleukines sur sa membrane externe
2. L'antigène est phagocyté puis dégradé dans le LB
3. Le LB présente un peptide du non soi issu de l'antigène avec le HLA de classe II
4. Le peptide du non soi peut alors être reconnu par le récepteur spécifique du LT4
5. Le LT4 est enfin activé et produit des interleukines et des récepteurs aux interleukines. Cela permet l'autoactivation du LT4
6. Les interleukines permettent l'activation du LB qui possède des récepteurs aux interleukines depuis la reconnaissance entre anticorps membranaire et épitope



circulants (appelées immunoglobulines IgG) ne sont présents dans le plasma sanguin que si et seulement si il y a existence d'une intervention de LB et de LT cd4 : c'est la réaction immunitaire adaptative à médiation humorale, appelée ainsi car les IgG produits sont libérés dans le milieu intérieur (plasma, lymphe interstitielle, sang ..) = « les humeurs » de l'ancienne médecine (liquides extracellulaires du corps)

Comment est-elle activée ?

Rappelons qu'il y a réaction immunitaire si et seulement si :

- 1/ reconnaissance / contact / adhérence entre cellules ou molécules SI / Non Soi ou Soi modifié
- 2/ sélection / amplification
- 3/ phase effectrice (action !)

1/ la reconnaissance directe des antigènes par les LB

NB : distinction fondamentale nécessaire organisme pathogène / Ag / épitope

Ag ici : somme de molécules immunogènes (déclenchant une réponse) du Non-Soi pour le SI, portée par un organisme

2/ activation, recrutement, amplification/clonage et différenciation des LB sélectionnés

a/ l'activation par reconnaissance/contact

constat expérimental : chez les Souris, la reconnaissance directe par les LB sans CPA des Ag (bactérie, Virus, toxine, ...)

se fait dans les ganglions lymphatiques donc l'implication de LB + Ac montrent qu'il y a réponse immunitaire

En parallèle de cette reconnaissance directe, des CPA (qui peuvent être des LB sélectionnés !) présentent par l'intermédiaire de leur CMH des épitopes d'un antigène à des LT cd4 dont seuls ceux les reconnaissant et sensibles aux molécules de co-stimulation sont ensuite activés : ainsi, des clones de LB et LT cd4 bien spécifiques des antigènes du pathogène sont recrutés. Les épitopes reconnus par les LT cd4 et LB recrutés ne sont pas les mêmes mais sont issus du même pathogène et des mêmes antigènes qu'il porte

b/ la sélection et l'amplification clonale par mitoses

Parmi les clones de LB, seuls sont sélectionnés ceux à anticorps membranaires spécifiques des épitopes de

l'antigène parmi les 10^7 : c'est la sélection clonale : il existerait environ 10^{12} LB chez un humain en 10^7 clones à anticorps membranaires « épitope spécifique » en pool de 10^5 représentant chacun (idem pour les LT) 10^7 anticorps différents sont donc envisagés (voire 10^{12} à 10^{16} selon les chercheurs !). 1 antigène a des épitopes différents et peut avoir plusieurs fois le même => cela implique donc différents clones de LB à BCR (récepteur anticorps-membranaire) différent : cela veut dire plusieurs sélections clonales synchrones en parallèle

L'amplification clonale fait suite à la sélection clonale : des messages moléculaires captés par les cellules recrutées entraînent de nombreuses mitoses dupliquant ces clones sélectionnés : c'est l'aspect quantitatif local pris par la réponse du SI aux antigènes des pathogènes à éliminer qui augmente l'ampleur de cette réponse certes différée mais ciblée et efficace car quantitative !

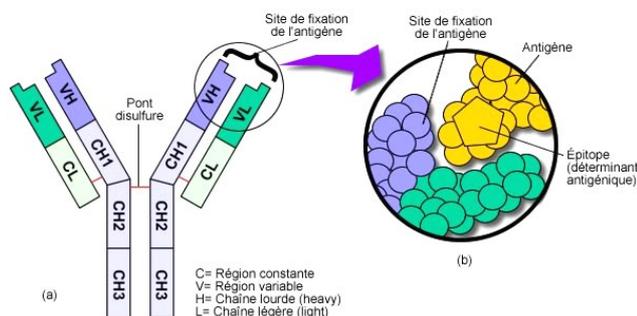
c/ la différenciation en CSA

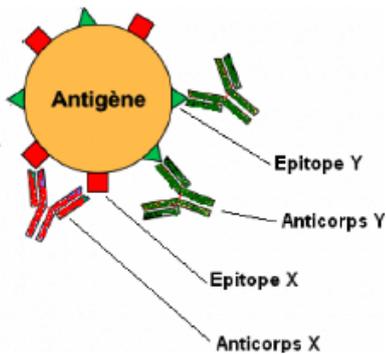
où ? dans les ganglions

qui ? certaines cellules du pool développé deviennent des LT cd4 effecteurs par différenciation => ils produisent alors des IL (molécules immunitaires messagères de coopération inter-globules blanc, notamment IL2) à destination des LB sélectionnés les activent à leur tour : ils acquièrent alors des récepteurs aux IL plus nombreux et leur multiplication / clonage par mitoses a lieu (1 LB donne par expansion environ 10 000 à 15 000 cellules filles soit 5000 à 7500 mitoses) => puis on a une différenciation cellulaire de ces LB en CSA (= plasmocytes) très riches en ribosomes utiles à de nombreuses expressions géniques dont certaines correspondent à la sécrétion d'anticorps circulants identiques en masse (v = environ 2000 à 5000.s-1)

3/ action effectrice des Ac circulants

=> ces Ac vont alors former des complexes immuns avec les épitopes dont ils sont spécifiques par leurs 2 paratopes identiques : encadrant alors les antigènes qu'ils neutralisent, ils facilitent une





coopération avec la réaction innée puisqu'ils permettent alors aux phagocytes de finir le travail.

B/ LA RÉPONSE CYTOTOXIQUE ANTI-VIRALE

1/ la reconnaissance / contact / adhérence des Ag par les LT

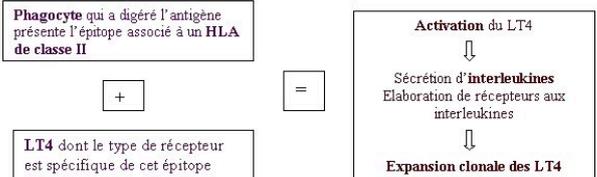
dans les ganglions lymphatiques : présence de CPA + Lt cd4 + Lt cd8 : la même CPA (monocyte ou macrophage ou LB ou cellule dendritique) peut présenter ses molécules de CMH avec peptide antigénique aux LTcd4 et LTcd8

2/ activation, recrutement/ sélection, amplification/ clonage et différenciation des LT sélectionnés en LTc

a/ contact / adhérence / reconnaissance : la présentation CMH de classe II + peptides antigéniques viraux par les cellules infectées par les Virus aux récepteurs T spécifiques de ceux-ci entraînent une fixation qui stimule le LT sélectionné : c'est l'IL2 des LT cd4 activés qui rend possible le passage sélection => expansion clonage par mitoses ($\times 5 \times 10^4$) : ainsi, les LT cd4 sont indispensables à l'expansion clonage des LT cd8 comme ils l'étaient pour les LB sélectionnés.

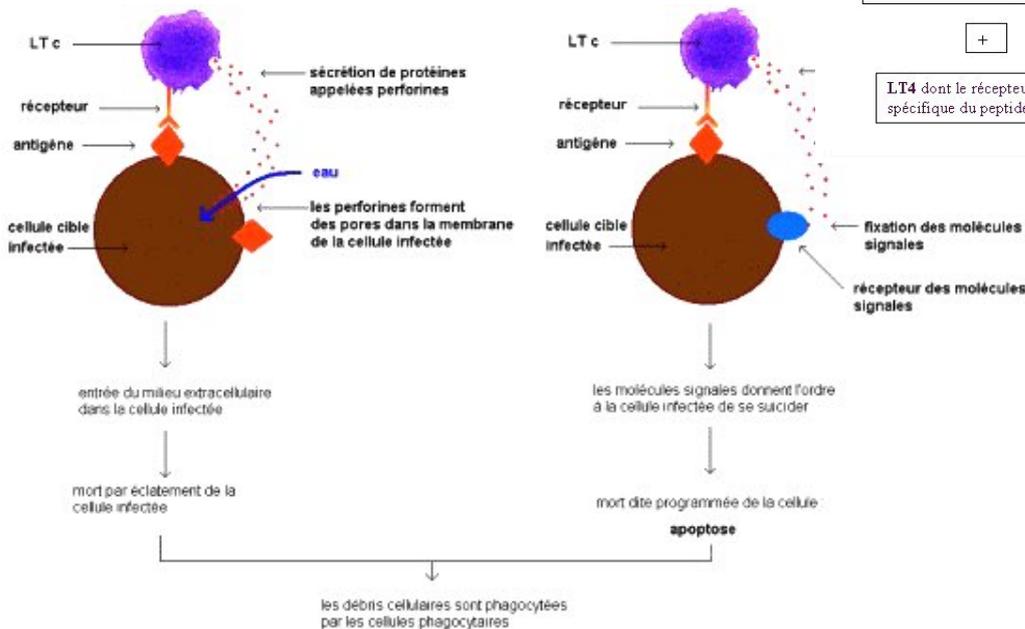
Les lymphocytes T sont induits dans les organes lymphatiques.

Pour les lymphocytes T4 : Résumé des différentes étapes de l'induction menant à la sécrétion d'interleukines (messagers chimiques activateurs) et à l'expansion clonale des LT4.



Les lymphocytes T4 différenciés sont appelés helpers ou auxiliaires car ils vont coopérer avec les LB et les LT8.

Pour les lymphocytes T8 : Les LT4 activés produisent des interleukines les auto-activant (mitoses) et activent les LT8 lorsqu'ils ont été induits par la reconnaissance d'un épitope présenté par un HLA de type I. Les LT8 se différencient alors en lymphocytes T cytotoxiques.



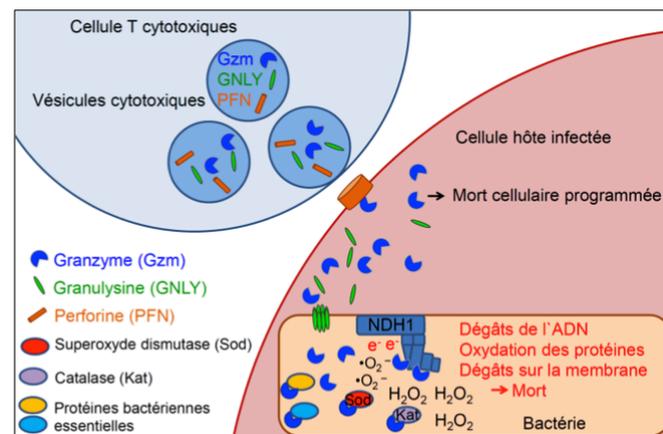
b/ sélection & amplification clonale / différenciation / activation

Les Lt cd8 fils se différencient alors en LTc (Lymphocytes T cytotoxiques) pouvant quitter le ganglion et circuler dans le sang puis gagner les lieux d'infection où persistance d'inflammation et production de cytokines attractives : par extravasation, ils passent donc des capillaires au foyer infectieux.

c/ action effectrice des LTc

1/ stimulé, le LT sécrète alors une protéine, la perforine, qui s'insère en plusieurs exemplaires sous forme de complexes membranaires formant un canal/pore dans la membrane plasmique de la cellule-cible, forme des pores et emprunte des canaux pour pénétrer et favorise la pénétration d'autres protéines enzymatiques, qu'elle sécrète, les granzymes A et B : c'est le « baiser de la mort »

2/ perforine + granzymes A & B déclenchent ensemble un signal à l'origine de la destruction de la cellule infectée par un virus



(déclenchement d'une apoptose, programme de mort cellulaire)

3/ mort de la cellule infectée par le virus ou tumorale

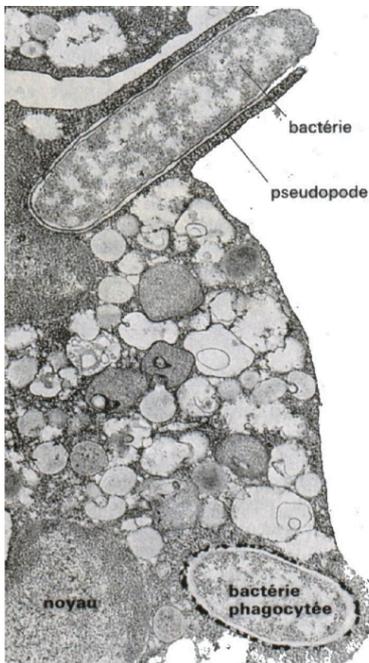
Un LTc peut tuer plusieurs cellules, ce qui limite le taux de virions (particules virales intracellulaires puis donc de virus extracellulaires), ce qui limite l'infection virale puisque ces virus doivent de manière obligatoire se répliquer dans une cellule-hôte dont le métabolisme et l'expression génétique détournée par le parasitisme du génome viral permettent sa réplication et donc sa multiplication.

Nous retrouvons encore le tryptique chronologique : 1/ reconnaissance/contact puis 2/ sélection et expansion clonales et enfin 3/ différenciation puis phase effectrice avec molécules effectrices (ici en particulier granzymes et perforines),

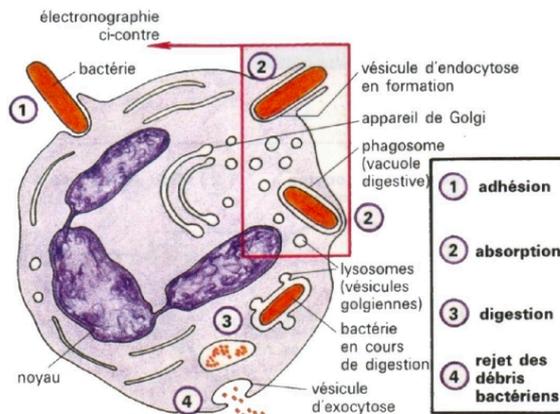
C/ LA MÉMOIRE ACCOMPAGNE LA SPÉCIFICITÉ DES 2 RÉPONSES ADAPTATIVES HUMORALE ET CYTOTOXIQUE

Elle correspond à une partie du répertoire mobilisable en cas de second contact et amplifiant la réponse quantitativement lors de celui-ci : plasmocytes à longue durée de vie, lymphocytes B, Tcd4, Tc mémoire et anticorps mémoire. Elle rend asymptomatique ces pathogènes lors d'un 2è contact

III / UNE PHAGOCYTOSE TRÈS EFFICACE ÉLIMINE LES RESTES DE L'ACTION DES LTc ET EST FACILITÉE PAR LES COMPLEXES IMMUNS



Phagocytose : mécanisme



2 = absorption = endocytose
4 = rejet = exocytose

L'élimination des épitopes antigéniques est alors définitive selon un processus plus efficient et radical qu'au moment du relais par le système adaptatif après quelques jours. Les complexes immuns provoquent l'activation des protéines du sérum sanguin qui permettent la formation d'un complexe membranaire entraînant la lyse des cellules portant les déterminants antigéniques ayant réagi avec les anticorps spécifiques. Après capture par prospection des pseudopodes, l'internalisation par absorption des éléments est dégradé par les enzymes du phagolysosome avant rejet des débris. Les antigènes des microbes ayant stimulé le SI sont éliminés.

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. Les macrophages et les granulocytes interviennent à tous les stades de la réponse immunitaire. A un stade précoce, par phagocytose des antigènes, mais également au cours de l'immunité spécifique (stade tardif) avec la phagocytose des complexes immuns et des cellules lysées par les LT8 cytotoxiques. Les LB sont eux-mêmes

capables de phagocytose après reconnaissance spécifique de l'antigène.

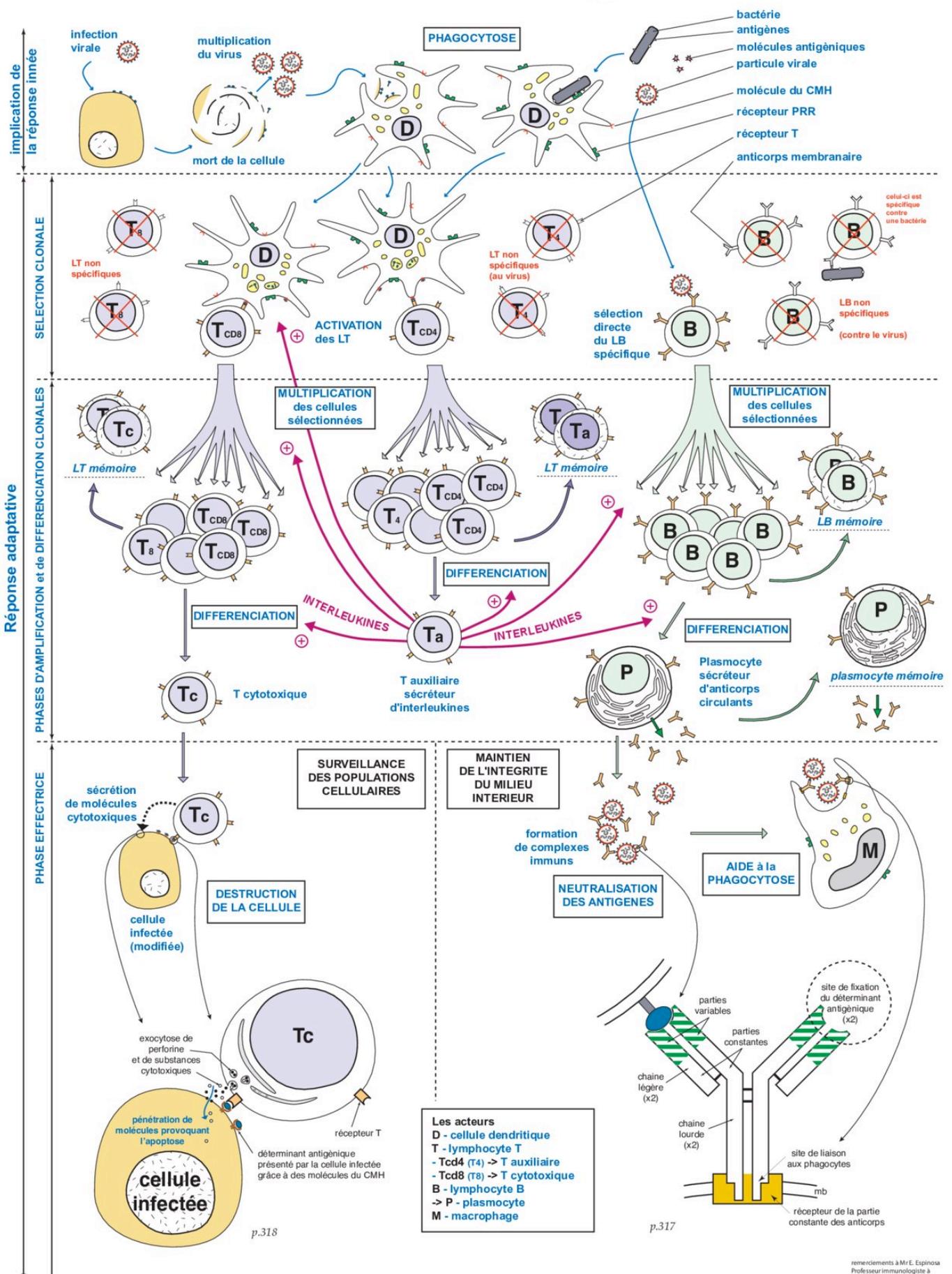
BILAN : Ainsi, par la mémoire acquise après 1er contact via des lymphocytes Tcd4, T cd8, CSA à longue durée de vie et anticorps spécifiques et une spécificité de reconnaissance des épitopes, la réponse spécifique seconde apparaissant plus tard, permet une meilleure phagocytose en cas d'échec premier de l'immunité innée seule, avec laquelle le dialogue s'opère par présentation des épitopes par les CPA aux lymphocytes B (qui peuvent le devenir),

aux Tcd4 et cd8 ensuite sélectionnés, dupliqués et effecteurs de réponses potentialisant une phagocytose définitive (débris de l'action des Tc et milliers de complexes immuns formés par les paratopes des IgG) contre les antigènes du pathogène ou les cellules anormales détectées (infectées, tumorales)

Annexe 2 : QUELQUES ASPECTS DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

échelles : molécules, organites, virus, cellules...

LE...



QUESTIONS QCM : 2 / 2

EXERCICE 3 : PRS / 8 : SUJET BAC TS 2018 MÉTROPOLE SESSION DE SEPTEMBRE

COMMENT ET EN QUOI UNE INFECTION VIRALE COMME CELLE PAR UN SOUS-TYPE DE VIRUS HERPES SIMPLEX (HSV) PEUT-ELLE CONDUIRE À LA DESTRUCTION DES CELLULES FOETALES EN CAS DE GROSSESSE ET PROVOQUER UN AVORTEMENT SPONTANÉ ?

Le fœtus a un génome d'ADN propre (+ quelques gènes mitochondriaux d'origine maternelle) (document 1), à part maternelle issu d'un ovocyte à 50%, l'autre moitié étant issu du spermatozoïde lors de la conception de la cellule-œuf (zygote), dont il provient par mitoses, différenciations, migrations et pertes cellulaires. Ses cellules portent donc des antigènes de surface du Soi, HLA, d'origine paternelle, et d'autres d'origine maternelle. Sa carte d'identité cellulaire est donc différente de celle de sa mère et il pourrait être reconnu par le SI maternel comme étranger (du Non-Soi), s'il n'y avait le trophoblaste, les cellules NK, les « Natural Killers », d'après l'exercice, pouvant agir, et des anticorps maternels anti-HLA du fœtus pouvant former des complexes immuns (et favoriser sa destruction par phagocytose ?).

Or il n'en est rien. **EN QUOI ?**

A/ LE NON-REJET DU FOETUS SANS LE VIRUS DE L'HERPES

Le fœtus est isolé du système immunitaire maternel par ce tissu trophoblastique, dont les cellules portent à leur surface des protéines transmembranaires du Soi particulières, les HLA-G. En culture in vitro, les cellules fœtales mises en présence des cellules du SI maternel sont détruites, à l'inverse des trophoblastiques à HLA-G par les cellules immunitaires NK de la mère : le trophoblaste est donc « fœtus-protecteur » via ses protéines antigènes du Soi membranaires HLA-G. Comment ?

Le Document 2 le précise. En culture in vitro, les cellules de type 2 à HLA-G et les cellules de trophoblaste ne sont pas détruites par les cellules NK au contraire des cellules de type 1 qui en sont dépourvus, ainsi que celles où les HLA-G sont masqués / neutralisés par des anticorps anti-HLA-G, qui sont détruites par les cellules NK (constats / résultats). ⇒ interprétation (I) : les marqueurs HLA-G sont reconnus comme du Soi moléculaire par interaction avec les marqueurs KIR des cellules NK (mode d'action : document 3), protégeant donc les cellules qui les possèdent de leur action destructrice.

⇒ ainsi, le trophoblaste protège l'embryon / fœtus de l'action des NK et des anticorps maternels en absence de Virus de l'Herpes, les cellules sans HLA-G, en l'absence de reconnaissance / contact / adhésion / interaction KIR de la cellule NK / HLA-G membranaire de ces cellules, étant elles cibles pour les NK, détruites via l'entrée d'eau et la perforation membranaire par exocytose de cette enzyme libérée depuis des vésicules de sécrétions intra-cellule NK, passant par un canal transmembranaire de la cellule sans HLA-G : c'est une phase effectrice avec destruction de cette dernière par éclatement.

B/ MODE D'ACTION DESTRUCTEUR DE FOETUS DU VIRUS DE L'HERPES

Le document 4 (a + b) indique le mode d'action d'une infection intracellulaire par HSV. Il inhibe :

- a/ d'un facteur 3,3 la transcription du gène de la protéine HLA-G (son « ARNm », voir plus tard dans l'année) donc sa quantité exprimée dans la cellule avant migration vers la membrane pour y être « enchassé »
- b/ le transport à l'origine de l'exocytose des protéines HLA-G qui s'insèrent dans l'espace transmembranaire

BILAN

Une infection virale maternelle gestationnelle par un HSV agit sur les cellules du trophoblaste entourant le fœtus. Empêchant ces cellules d'exprimer leur gène HLA-G en protéines membranaires HLA-G, les cellules trophoblastiques sont alors reconnues par les cellules tueuses NK de son SI qui détruisent le trophoblaste par action répétée (documents 2 et 3). Le fœtus n'est donc plus protégé et se trouve alors vulnérable puisqu'en contact anormal avec les NK qui les reconnaissent alors comme étrangères (carte d'identité cellulaire différente de la mère par le HLA paternel), et les détruisent puisque non-inhibées via KIR puisque le fœtus n'exprime pas HLA-G : il y a alors avortement spontané. On peut aussi penser que HSV détruit aussi la cellule-cible trophoblastique puis fœtale ensuite par incorporation de son génome qui fait de la cellule infectée la néo-usine à virus qui éclate ensuite.