



TD N°= 3 : Corrigé type

Corrigé de l'exercice 1 :

1-Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire inné

- Les récepteurs de l'immunité innée et les structures reconnues par ces récepteurs ont été identifiés beaucoup plus tardivement que les récepteurs de l'immunité adaptative. En 1989, Charles Janeway a proposé que la discrimination entre soi et non-soi pourrait être largement opérée par le système immunitaire inné, distinguant le « non-soi infectieux » grâce à des récepteurs qu'il a appelés **PRRs (Pattern Recognition Receptors)**. Janeway a proposé que ces PRRs reconnaissent des molécules exprimées par des micro-organismes, qu'il a appelées **PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns)**. Ces motifs moléculaires, caractérisés par la suite, n'étant pas exclusivement exprimés par des pathogènes, mais par tous les micro-organismes, le terme **MAMPs (Microbe Associated Molecular Patterns)** est donc aujourd'hui plus approprié que le terme PAMPs (figure 1).

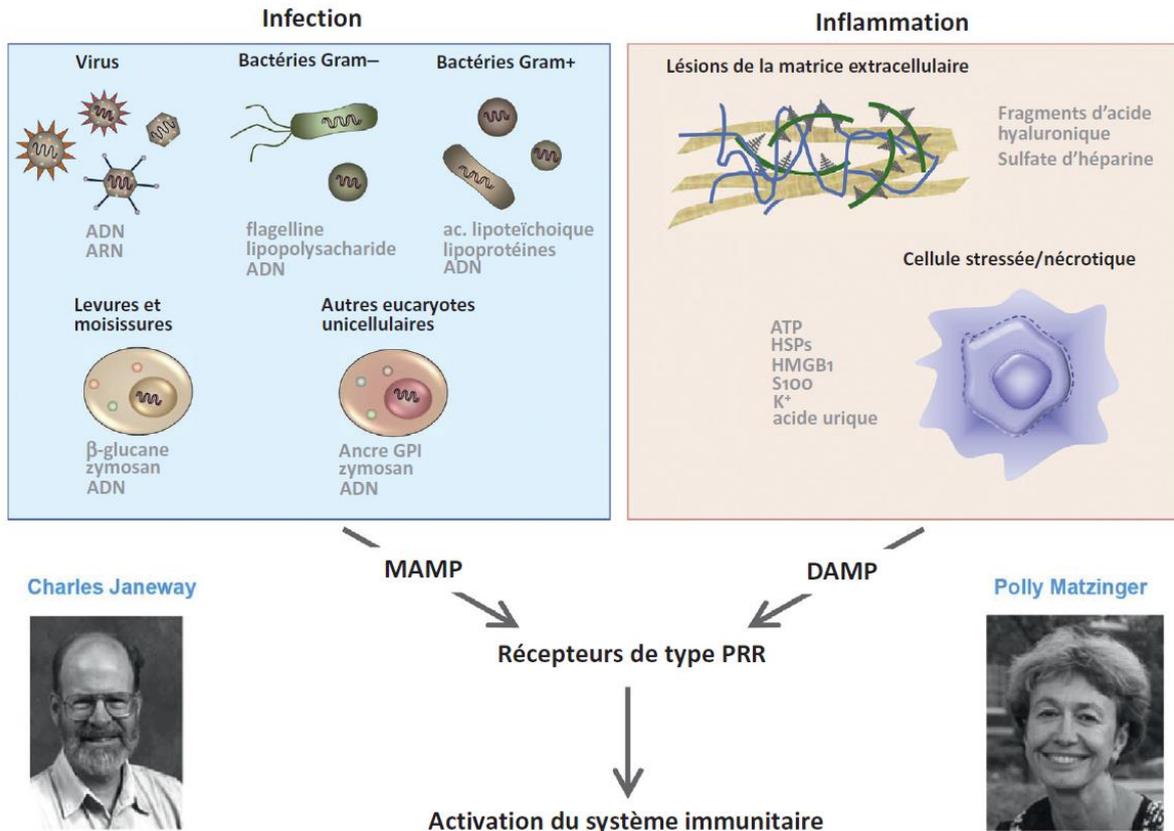


Figure 1 : Les structures reconnues par l'immunité innée sont des MAMPs ou des DAMPs.

- En 1994, Polly Matzinger a quant à elle introduit le concept de « **signal de danger** », qui propose que le système immunitaire ne reconnaisse pas uniquement des produits issus de micro-organismes, mais également des produits issus de l'hôte en situation de stress. Ces derniers composés ont été appelés **DAMPs** (Damage Associated Molecular Patterns) ou « **alarmines** » (figure 1). Cette « **hypothèse de danger** » a permis d'expliquer pourquoi la réponse immunitaire observée suite à une infection pouvait être similaire à celle qui apparaît suite à des lésions tissulaires stériles. En effet, il a été montré que la reconnaissance des MAMPs ou des DAMPs par les PRRs peuvent entraîner l'activation des mêmes voies de signalisation. Il est important de noter que la détection des MAMPs et des DAMPs est la première étape de l'activation de toute réponse immunitaire, qu'elle soit innée ou adaptative.

2- Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire acquise

- Les récepteurs de l'immunité innée sont conservés au fil de l'évolution, **invariants** au sein d'un même individu. Ces récepteurs ont été sélectionnés au cours de l'évolution sur la reconnaissance de motifs moléculaires conservés au sein des micro-organismes. Les récepteurs de l'immunité acquise, c'est-à-dire les **récepteurs des lymphocytes B et T**, ne sont pas encore déterminés à reconnaître un signal donné lors de leur génération (au début de la différenciation lymphocytaire). La partie dite constante de ces récepteurs est conservée entre les espèces et très similaire entre individus, alors que la partie dite variable est générée aléatoirement, ce qui confère aux lymphocytes, dans leur ensemble, la capacité à reconnaître une infinité de structures moléculaires, appelées antigènes.

↳ **Récepteurs des cellules de l'immunité acquise pour les pathogènes** : récepteurs des lymphocytes T et B.

➔ **Le récepteur de la cellule B** pour l'antigène, **B Cell Receptor (BCR)** : ce sont des immunoglobulines (des glycoprotéines) de type :

- ✓ IgM et IgD à la surface des cellules B naïves (n'ont pas encore rencontré l'Ag spécifique)
- ✓ Autres que des IgM à la surface des cellules B non naïves (cellules mémoires)

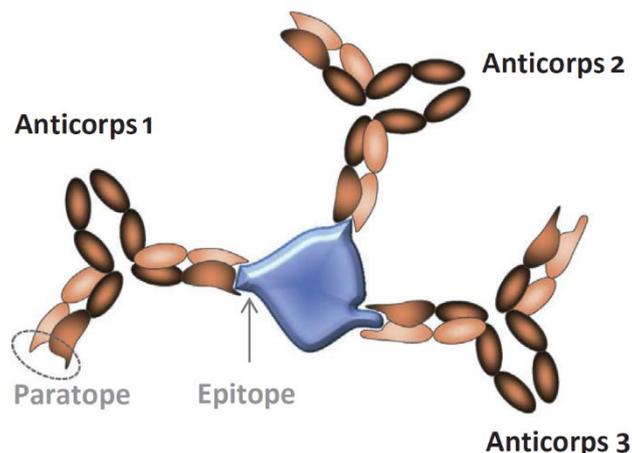
➔ **Le récepteur de la cellule T** pour l'antigène, **T Cell Receptor (TCR)** est une glycoprotéine formée de 2 types de chaînes :

- ✓ **TCR α/β (TCR-2)** (95% de lymphocytes T)
- ✓ **TCR γ/δ (TCR-1)** (05% de lymphocytes T)

3- Un antigène est une molécule de toute nature (organique ou non) pouvant être reconnue par un récepteur à l'antigène de l'immunité adaptative. Ces récepteurs sont de deux types : le récepteur à l'antigène des lymphocytes B (**BCR**, pour *B-Cell Receptor*), et le récepteur à l'antigène des lymphocytes T (**TCR**, pour *T-Cell Receptor*). Nous produisons en réalité plusieurs millions de molécules différentes de chacun de ces deux types. La propriété de liaison de l'antigène aux différents récepteurs lui confère son antigénicité. Alors que les BCR reconnaissent toutes formes d'antigènes, à l'état natif, les TCR ne reconnaissent que des antigènes protéiques sous forme peptidique, et lorsqu'ils sont associés aux molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Seuls les antigènes qui provoquent une réponse immunitaire adaptative sont qualifiés **d'immunogènes**.

Remarque : Les **haptènes** sont des antigènes non immunogènes, ils sont des sels de métaux lourds (nickel, chrome, mercure), des quinones végétales, des molécules de synthèse (médicaments, colorants, etc.), ou encore des molécules naturelles (hormones peptidiques ou stéroïdes). Ces substances, d'un poids moléculaire **inférieur à 1 kDa**, ont des propriétés antigéniques, mais ne sont pas immunogènes. Elles deviennent immunogènes lorsqu'elles sont couplées de manière stable à une **molécule porteuse** qui est immunogène. Le développement d'allergies aux haptènes nécessite un tel couplage.

4- Un épitope : Les anticorps, les BCR et les TCR ne reconnaissent pas les antigènes dans leur globalité. Ils reconnaissent une petite région de l'antigène qualifiée de **site antigénique**, **déterminant antigénique** ou encore **épitope**. La région de l'anticorps, du BCR ou du TCR reconnaissant l'épitope est appelée le **paratope**. Les antigènes portent généralement plusieurs épitopes différents. Le nombre d'épitopes identiques dans un antigène détermine la valence de cet antigène. Si le même épitope est représenté plusieurs fois, l'antigène est dit multivalent. On appelle « épitopes B » les épitopes reconnus par les anticorps ou les BCR, et « épitopes T » les épitopes reconnus par les TCR.



5- Les facteurs influençant l'immunogénicité :

1. La nature chimique des molécules

Les biomolécules d'une **masse moléculaire** supérieure à 1 kDa sont généralement immunogènes. Les antigènes **protéiques et peptidiques** qui sont nombreux et variés, et qui peuvent provoquer une réponse des lymphocytes T en plus de l'activation des lymphocytes B, sont souvent immunogènes. Les **polyosides** sont assez immunogènes du fait de leur taille et de leurs structures également variées. Cependant, contrairement aux protéines, les épitopes retrouvés sur les polyosides sont séquentiels, répétitifs et composés chacun de la même séquence de cinq à six oses. Les **lipides**, comme les **acides nucléiques**, sont faiblement immunogènes.

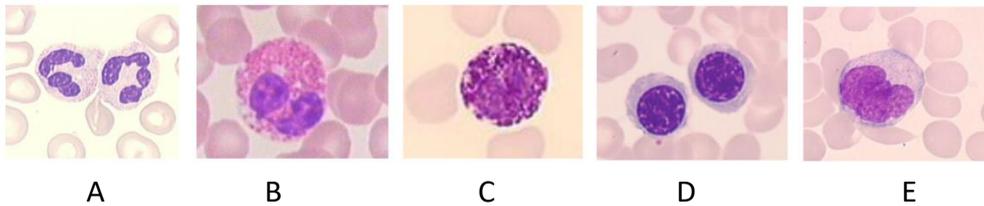
2. Des facteurs extrinsèques à l'antigène

Le site anatomique de rencontre avec l'antigène et sa quantité sont également importants. Ainsi, dans le cas d'une immunisation artificielle, la **dose** d'antigène, la **voie d'injection** utilisée, ou encore la fréquence d'administration peuvent augmenter l'immunogénicité. La **présence de signaux de danger** détectés par l'immunité innée va également favoriser l'immunogénicité. Dans le cas de beaucoup de vaccins, l'addition de molécules exogènes, appelées **adjuvants**, est primordiale pour augmenter l'immunogénicité d'un antigène. Les adjuvants agissent sur le mode de diffusion de l'antigène ou sur l'immunité innée, en favorisant respectivement la capture de l'antigène par les cellules dendritiques ou la maturation de ces cellules.

Paramètre	↗ immunogénicité	↘ immunogénicité
Taille	Gros	Petit
Dose	Intermédiaire	Élevée ou faible
Mode d'administration	sous-cutané > intrapéritonéal	Intraveineux ou intragastrique
Composition	Complexe	Simple
Forme	Particule Dénaturée	Soluble Native
Différences // soi	Différences	Similarités
Adjuvants	Relargage lent MAMP	Relargage rapide Pas de MAMP
Interaction avec le CMH de l'hôte	Oui	Non

Corrigé de l'exercice 2 :

Dans le déroulement de la réponse immunitaire participent plusieurs organes, cellules et substances. Soient les cellules immunitaires suivantes :



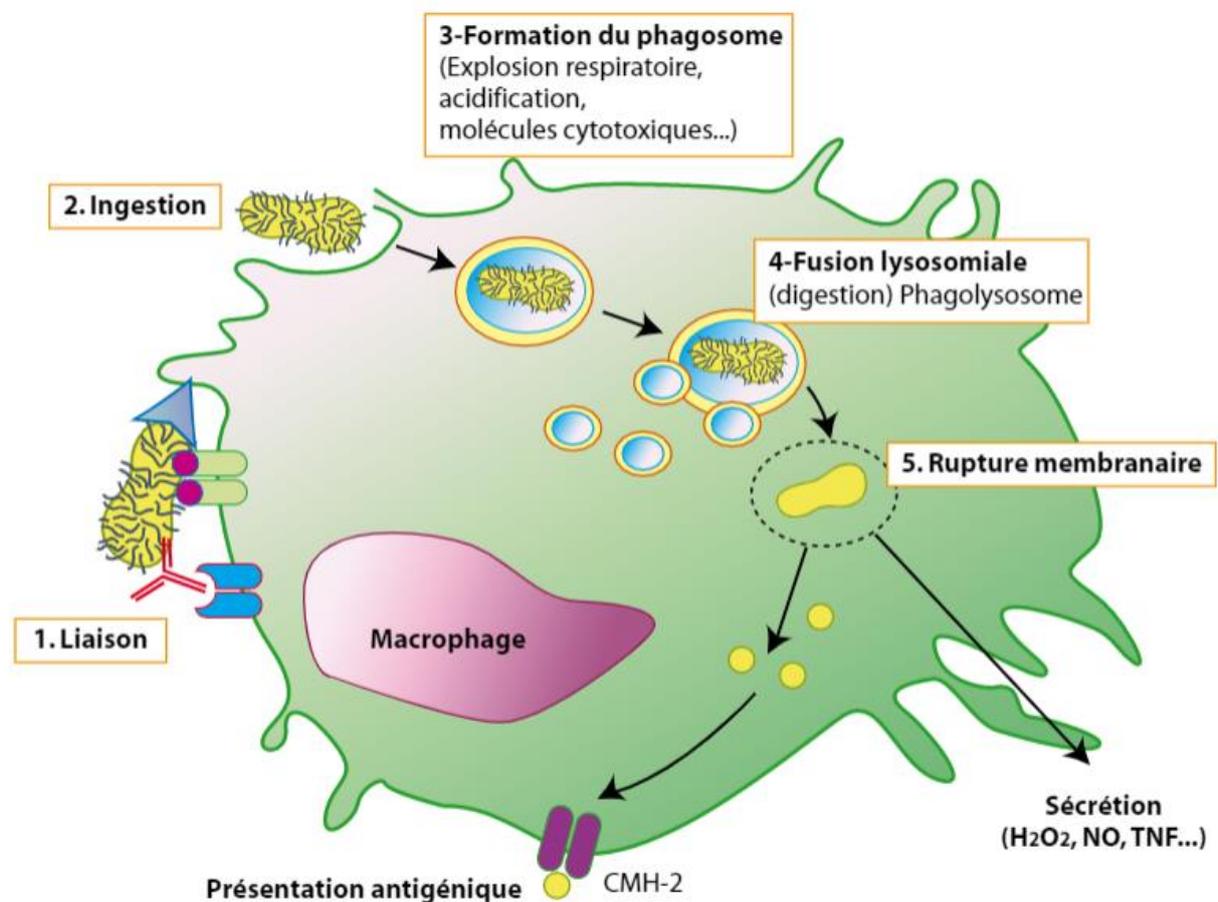
- D'après les figures ci-dessus complétez le tableau suivant et indiquez les rôles essentiels de chacune des cellules dans la réponse immunitaire innée

Cellule identifiée	Origine	Rôles cellulaires
A : Polynucléaires neutrophiles	CSH de la Moelle osseuse	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ce sont des phagocytes, ✓ Sont des marqueurs précoces de l'inflammation.
B : Polynucléaires éosinophiles	CSH de la Moelle osseuse	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sont des cellules pro-inflammatoires ✓ Jouent un rôle important dans la réponse antiparasitaire ✓ Contribuent également à des pathologies allergiques chroniques
C : Polynucléaires basophiles	CSH de la Moelle osseuse	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ils jouent un rôle central dans certaines conditions pathologiques comme les allergies et les parasitoses
D : Lymphocytes	CSH de la Moelle osseuse	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Les lymphocytes B produisent les anticorps afin de neutraliser les microbes et les toxines ✓ Les lymphocytes T détruisent les cellules infectées par contact direct.
E : Macrophage	CSH de la Moelle osseuse	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Assure la phagocytose

Corrigé de l'exercice 3 :

1- La blessure au doigt a entraîné une ouverture permettant ainsi aux bactéries de franchir la peau ; une des barrières naturelles de l'organisme. De plus, une température interne d'environ 37°C et un milieu assez humide restent très favorables à leur développement rapide. C'est donc ce qui explique la présence et l'abondance des bactéries sur la plaie.

2- La présence des bactéries dans la plaie alerte les polynucléaires neutrophiles qui les attaquent afin de les capturer et de les tuer (grâce à leurs activités microbicides). Pour cela, ils s'accrochent aux bactéries, les enveloppent et les enferment dans une poche cytoplasmique. C'est donc ce qui explique la présence des bactéries à l'intérieur des polynucléaires neutrophiles. Ce phénomène est appelé phagocytose.



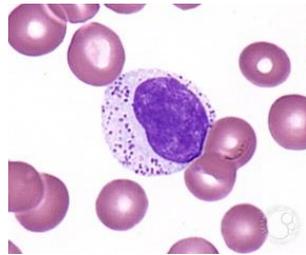
Exercice 4 :

Les lymphocytes tueurs naturels (NK: natural killer) détruisent les cellules tumorales et les cellules infectées par un virus de manière non spécifique

- Expliquez comment, à la suite d'une infection virale ces lymphocytes **reconnaissent les cellules cibles dans l'organisme.**
- Expliquez les mécanismes d'attaque.

Corrigé de l'exercice 4 :

Les lymphocytes **Natural Killer** (NK) reconnaissent les **cellules infectées** (en particulier par les virus) ou les **cellules modifiées** (par exemple les cellules tumorales). Ces lymphocytes font partie de **l'immunité innée** car ils n'expriment pas de récepteur à l'antigène comme le TCR ou le BCR. Ils expriment cependant des récepteurs **activateurs** ou **inhibiteurs** qui leur sont propres et libèrent des cytokines comme **l'IFN γ** ou des **protéines cytotoxiques** contenues dans leurs granulations.



Les caractéristiques générales des cellules NK

- ✓ Les cellules NK ont une morphologie de grands **lymphocytes granuleux**, avec un cytoplasme riche en **granules lytiques**.
- ✓ Elles sont caractérisées par l'expression des molécules **CD56**, **CD16** (Fc γ RIIIA) et **NKp46**, et par **l'absence d'expression de la molécule CD3**, ce qui les distingue des lymphocytes T.
- ✓ Les cellules NK sont présentes :
 - ↪ Dans la **circulation sanguine**, où elles représentent 5 à 15 % des lymphocytes ;
 - ↪ Dans les **organes lymphoïdes** (rate, amygdales, ganglions périphériques) ;
 - ↪ Dans **certains tissus** (foie, poumon, placenta...) où elles exercent un **rôle de sentinelle**.
- ✓ Leur renouvellement dans le sang est d'environ deux semaines.

1. La reconnaissance des cellules cibles

Les cellules NK sont capables d'éliminer rapidement les cellules anormales (ex : tumorales ou infectées par un pathogène intra-cellulaire), tout en respectant les cellules saines. Cette capacité résulte d'un équilibre dynamique entre différents **signaux activateurs** et **inhibiteurs** transmis par des récepteurs membranaires (Figure 2). Les gènes des récepteurs NK sont en configuration germinale et n'effectuent pas de réarrangements géniques à la différence des gènes codant le TCR ou le BCR.

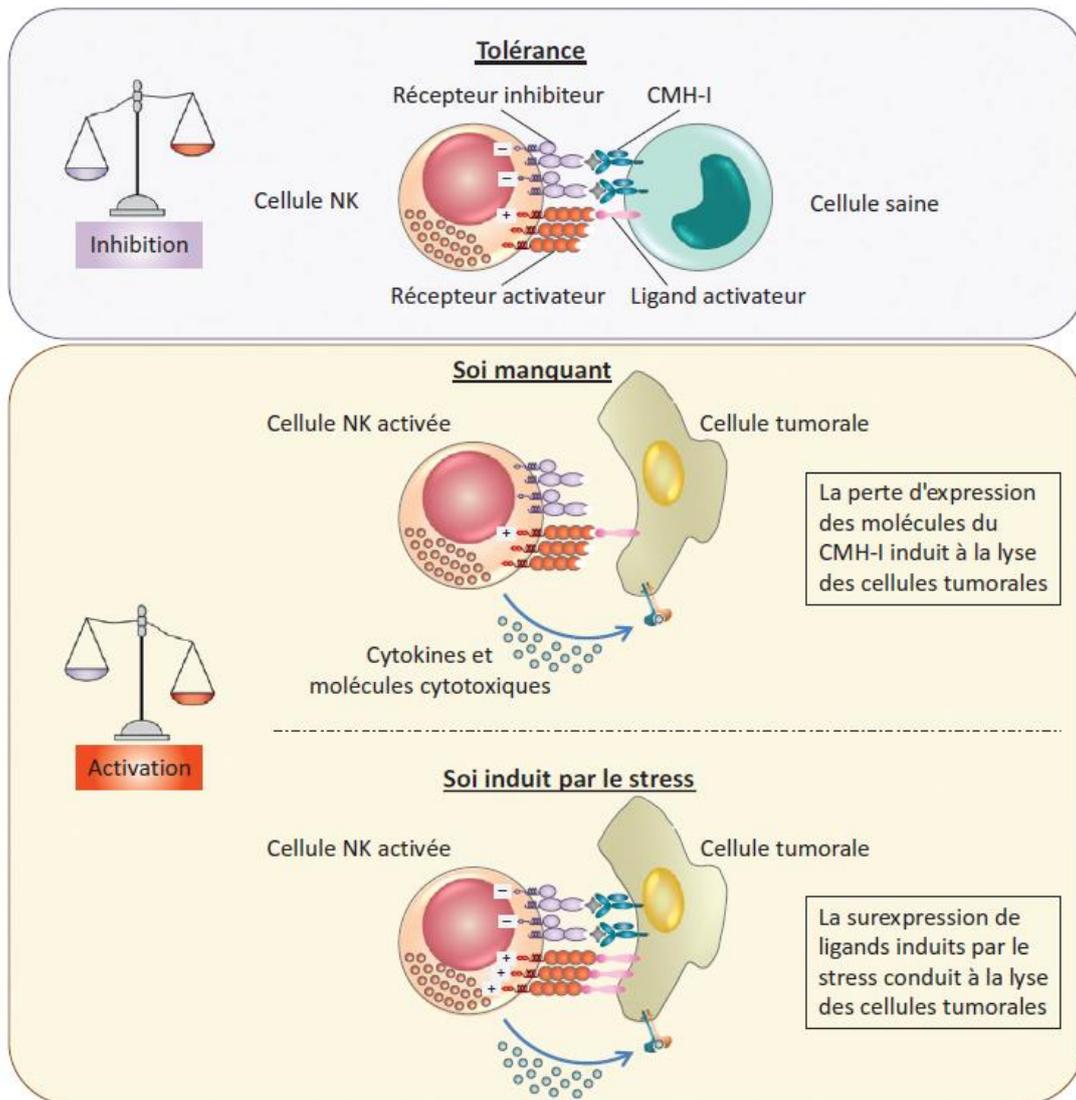


Figure 2 : Reconnaissance des cellules cibles.

Ce schéma représente dans le panel du haut comment les cellules saines exprimant des molécules CMH de classe I sont protégées de la lyse NK grâce à l'engagement des récepteurs inhibiteurs spécifiques de ces molécules. Dans les deux panels du bas, on voit qu'une cellule « stressée » active les cellules NK en raison d'un déséquilibre lié à une perte des signaux inhibiteurs (soi-manquant) ou un excès de signaux activateurs (soi induit par le stress).

Les cellules NK reconnaissent :

- ↳ le soi manquant (absence de molécules CMH de classe I) grâce à des récepteurs inhibiteurs
- ↳ des molécules de « stress » sur les cellules anormales grâce à des récepteurs activateurs.

Ces récepteurs exercent leur fonction (inhibitrice ou activatrice) lorsqu'ils reconnaissent leurs ligands sur les cellules cibles. L'intégration de la somme des signaux activateurs et inhibiteurs transmis par les récepteurs régule l'activation de la cellule NK suite à son interaction avec une cellule cible. La résultante de ces signaux détermine si la cellule NK va exercer ou non ses fonctions de cytotoxicité et/ou de sécrétion de cytokines vis-à-vis de la cellule cible.

2. Les fonctions des cellules NK

Les cellules NK sont des cellules « **sentinelles** » ayant pour vocation **d'éliminer rapidement les cellules anormales** (tumorales ou infectées), tout en respectant les cellules saines. La mise en place des fonctions NK est **rapide** car contrairement à celle des lymphocytes T et B elle ne nécessite pas d'étape de prolifération ni de différenciation.

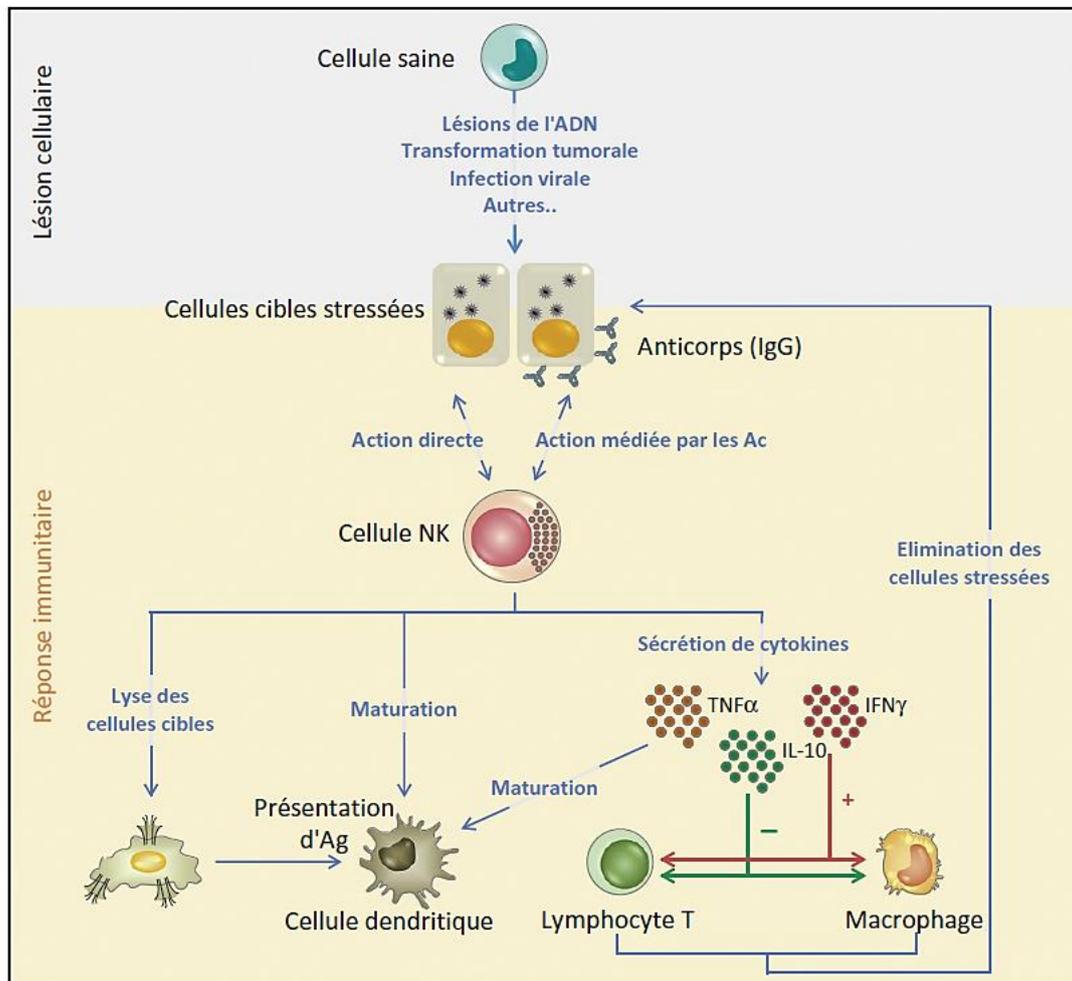


Figure 3 : Fonctions effectrices des cellules NK.

Les cellules NK permettent l'élimination rapide de cellules anormales (« stressées ») grâce à la production d'effecteurs cytotoxiques et de cytokines. Par ailleurs, en favorisant la maturation des cellules dendritiques et l'activation des macrophages, elles participent à la mise en place de la réponse adaptative médiée par les lymphocytes T.

A. La cytotoxicité

La cytotoxicité directe des cellules NK vis-à-vis des cellules anormales est leur fonction la mieux connue. Elle peut s'exercer par différents mécanismes, en général similaires à ceux employés par les lymphocytes T CD8 comme la **cytotoxicité dépendante de la perforine**. Suite à la reconnaissance de la cellule cible, la cellule NK dégranule : elle libère à la synapse le contenu de ses granules cytoplasmiques, en particulier la **perforine** qui forme des pores de taille nanométrique dans la membrane de la cellule cible, favorisant l'entrée des molécules de **granzyme**. Les protéines de la famille des **granzymes** sont quant à elles des enzymes capables

d'induire la mort cellulaire, en clivant des molécules régulatrices de l'apoptose comme les caspases (processus de mort cellulaire programmée).

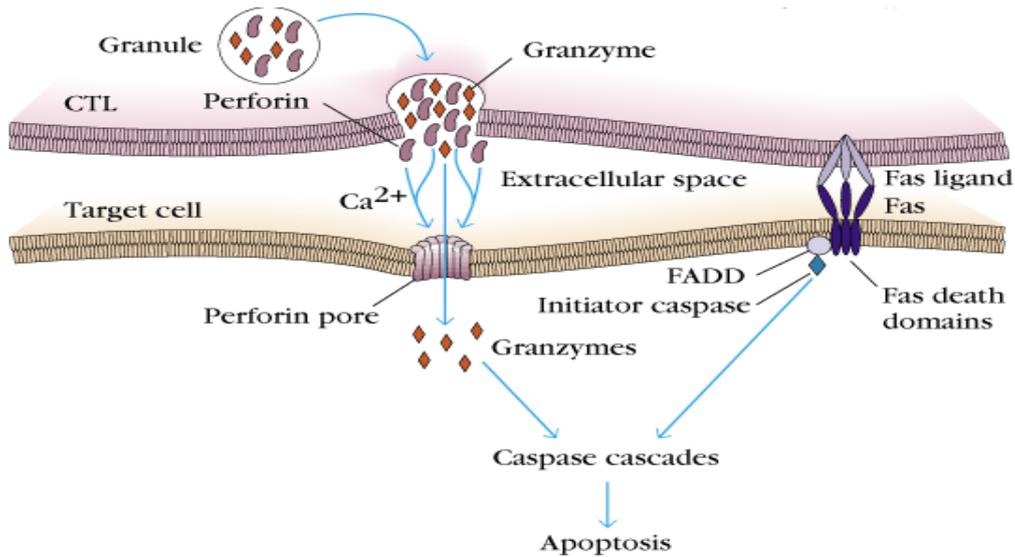
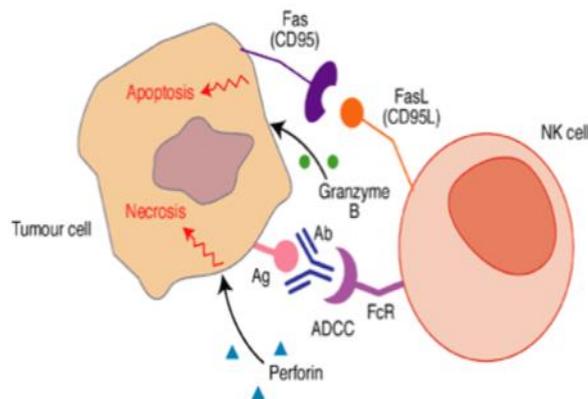


Figure 4 : Mécanisme d'attaque des NK : voie des perforines/granzymes

D'autres mécanismes cytotoxiques conduisant à la mort de la cellule cible par apoptose sont possibles :

- ✓ Récepteurs pour le fragment Fc des IgG : Les lymphocytes NK possèdent à leur surface d'autres récepteurs qui reconnaissent le fragment Fc des IgG. L'interaction de ces récepteurs avec des IgG combinées spécifiquement à une cellule active les lymphocytes NK
- ✓ Interactions CD95 (Fas) sur la cible - CD95L (*Fas ligand*) sur la cellule NK ;



B. La production de cytokines

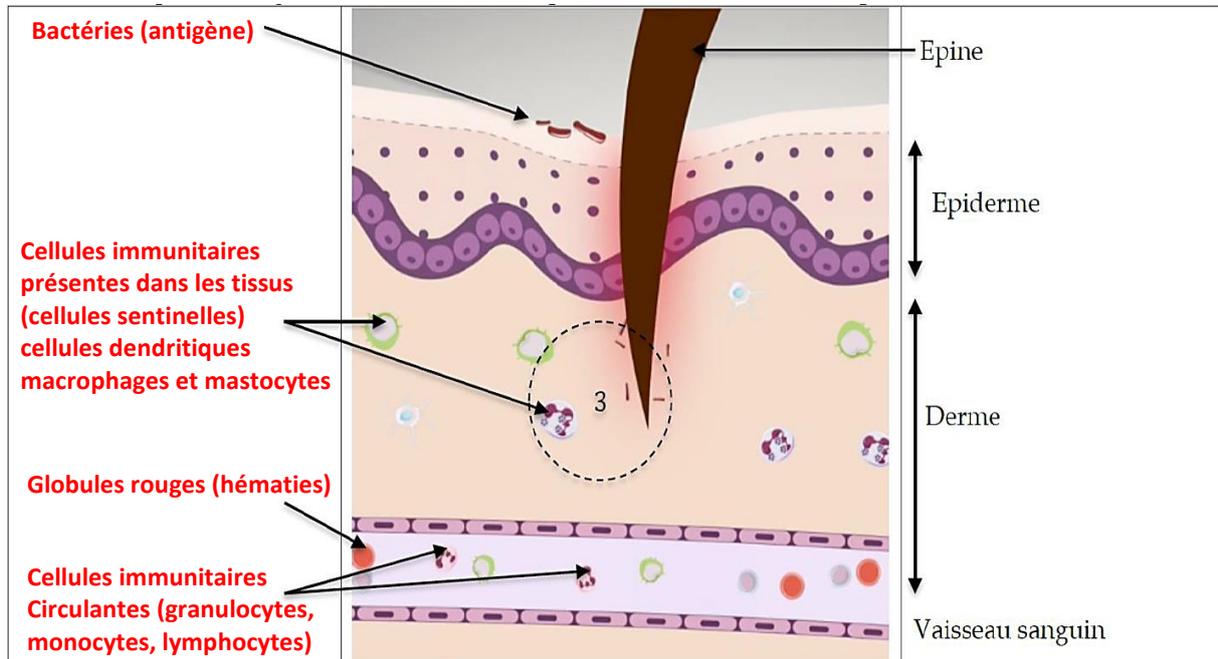
Les cellules NK produisent en particulier de l'IFN- γ , mais aussi du TNF- α , de l'IL-10, et les chimiokines. Ces cytokines participent :

- ✓ à la régulation de la réponse inflammatoire, par exemple par le recrutement et l'activation de macrophages et de cellules dendritiques ;
- ✓ au contrôle direct de la réplication virale par la production d'IFN- γ ;

- ✓ au contrôle du type de réponse adaptative (orientation Th1/Th2/Treg). Plutôt que de les confiner à l'immunité innée, on considère maintenant que les cellules NK occupent une position clé à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative.

Exercice 5 :

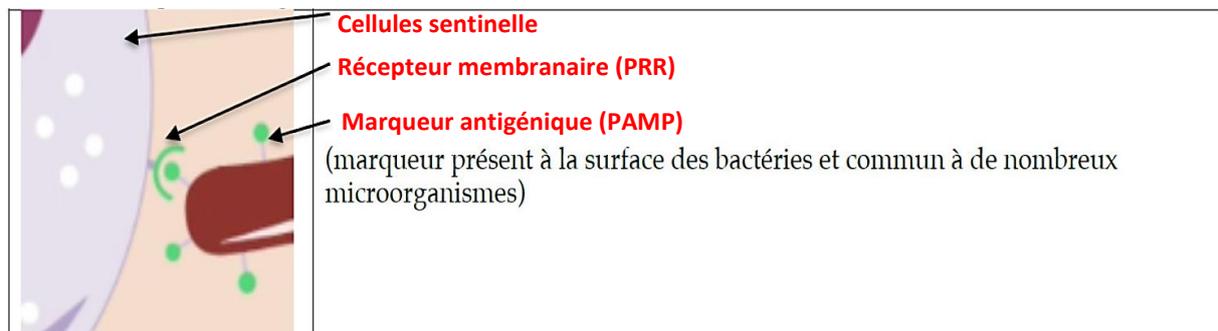
1. Complétez les légendes : Une blessure rompt la barrière naturelle de la peau



2. Quel est le rôle des cellules sentinelles, qui sont les premières à rentrer en action ?

Les cellules sentinelles, résidentes dans les tissus ou circulantes, surveillent l'intégrité de l'organisme. Mastocytes, cellules dendritiques et macrophages possèdent à leur surface des récepteurs capables de reconnaître les motifs antigéniques des éléments étrangers ayant pénétrés dans l'organisme. Ce sont elles qui vont initier la réponse immunitaire.

3. Complétez les légendes : La fixation d'une cellule sentinelle sur une bactérie.



4. Quelle est la conséquence de cette fixation ? donnez un exemple

Les cellules après reconnaissance produisent des médiateurs chimiques dont
 - exemple : **l'histamine** → (vasodilatation + perméabilité des vaisseaux qui permet le passage de cellules circulantes vers les tissus)

Cytokines → attirent les macrophages

Prostaglandines → stimulation des fibres nerveuses → *douleur*

5. Quels sont les signes cliniques caractéristiques de la réaction inflammatoire et ses causes?

Les signes cliniques caractéristiques de la réaction inflammatoire et leurs causes sont résumés dans le tableau suivant :

Manifestations	Causes
• Rougeur	○ Une dilatation des capillaires (vasodilatation : dilatation du vaisseau sanguin), le vaisseau est tellement dilaté qu'il devient transparent
• Chaleur	○ Ralentissement du flux sanguin et activité des différents types cellulaires intervenants
• Œdème (gonflement)	○ Une exsudation plasmatique (passage du liquide de plasma) et une diapédèse (passage des leucocytes) dans le tissu
• Douleur	○ Excitation des terminaisons nerveuses à cause de : ✓ La pression mécanique due à l'œdème. ✓ Médiateurs : prostaglandines et leucotriènes...etc

6. Quelles sont les cellules qui interviennent ensuite ? comment ?

Les cellules qui interviennent ensuite sont les phagocytes (macrophages résidents, polynucléaires neutrophiles et cellules dendritiques) attirés par les chimiokines libérées. Elles vont phagocytter les antigènes et présenter des déterminants antigéniques associés au CMH, ce qui va avoir pour conséquence de recruter les acteurs de la réponse adaptative : les lymphocytes.