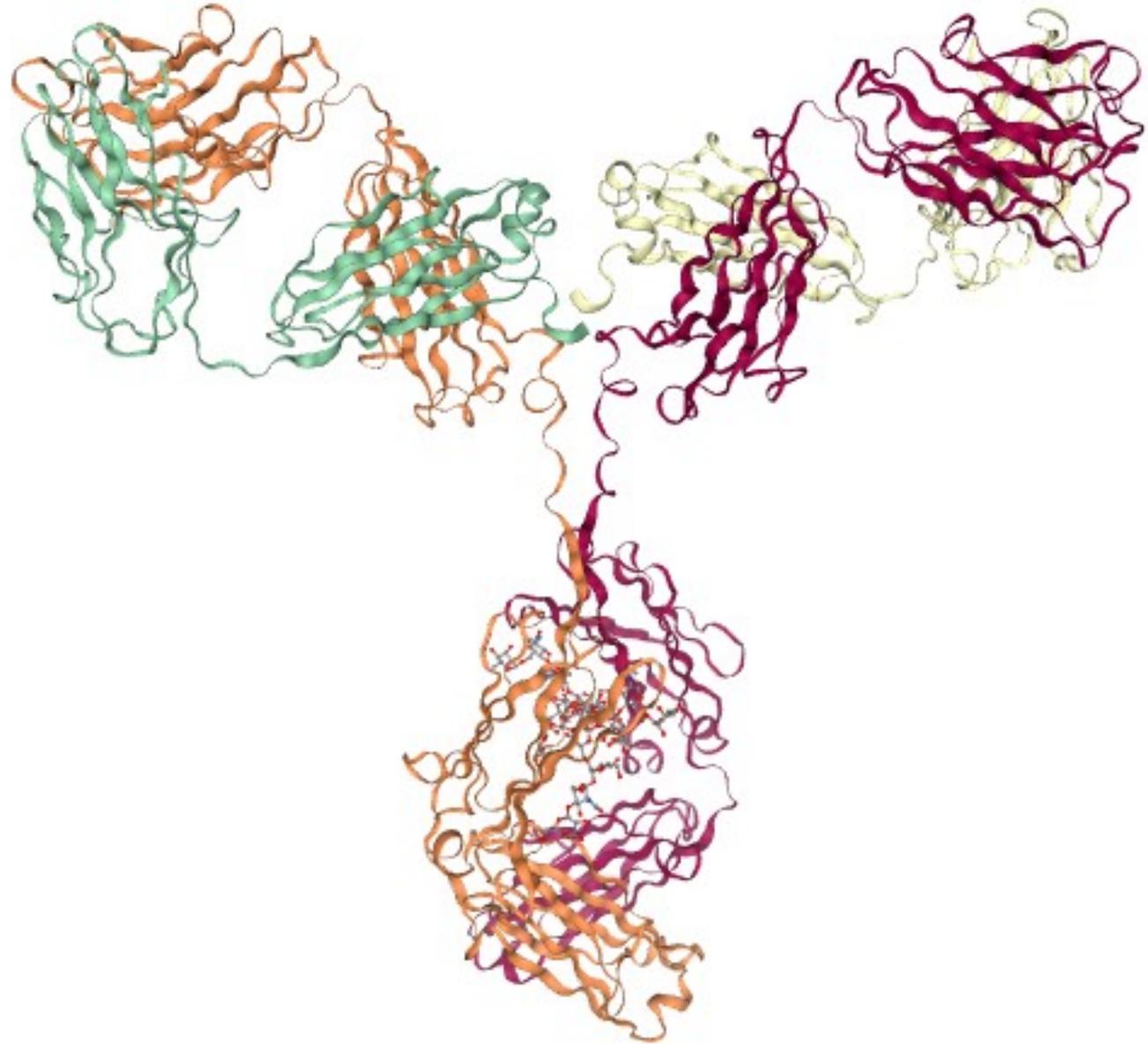


Thème 3 - Corps humain et santé T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain

T3B1 L'immunité adaptative



Thème 3 - Corps humain et santé T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B1 L'immunité adaptative

Avertissements :

1- Le présent document est destiné aux élèves de première SVT du lycée J H FABRE et a donc un but pédagogique. Il peut être distribué librement.

2- Certains éléments peuvent ne pas être libres de droits, l'auteur n'est pas responsable de l'usage qui peut en être fait

3-

[...

P. Mueller et D. Oppenheimer ont évalué les deux groupes de participants une semaine après le cours. Là encore, ceux qui avaient pris des notes à la main ont obtenu les meilleures performances. Ces notes, qui incluent les propres mots et l'écriture des étudiants, semblent rappeler plus efficacement les souvenirs, en recréant aussi bien le contexte (les processus de pensée, les émotions, les conclusions) que le contenu (notamment les données factuelles) de la session d'apprentissage.

Ces résultats ont des implications importantes pour les étudiants qui se fondent sur du contenu mis en ligne par les enseignants. Quand ils ne prennent aucune note, ils n'organisent pas les informations et ne les synthétisent pas dans leurs propres mots. Ainsi, ils ne s'engagent pas dans le travail mental qui favorise l'apprentissage.

...]

Pam Mueller, de l'Université de Princeton, et Daniel Oppenheimer, de l'Université de Californie à Los Angeles, 2014

Thème 3 - Corps humain et santé

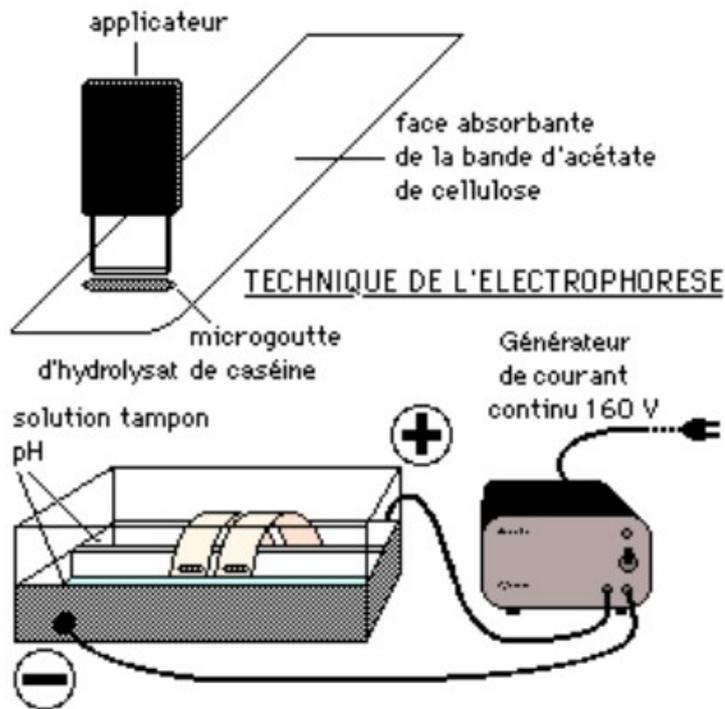
T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain

T3B2 L'immunité adaptative

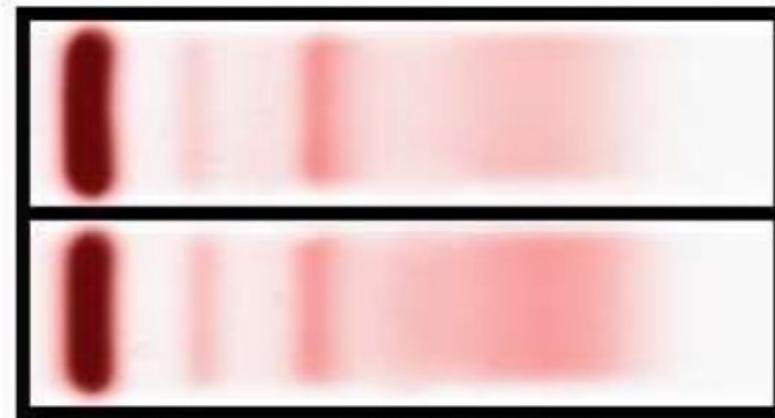
Suivant le milieu, les radicaux des acides aminés constituant les protéines peuvent être ionisés. Le plus souvent, les protéines sont globalement chargées négativement.

Elles se déplacent donc vers l'anode (pôle +).

La distance de migration dépend de leur charge et de leur masse.



La technique de l'électrophorèse permet de comparer la composition protéique du sérum d'un lapin ayant reçu par injection une molécule étrangère, l'albumine de boeuf (lapin immunisé) et celle d'un lapin témoin non immunisé.



← Sens de migration

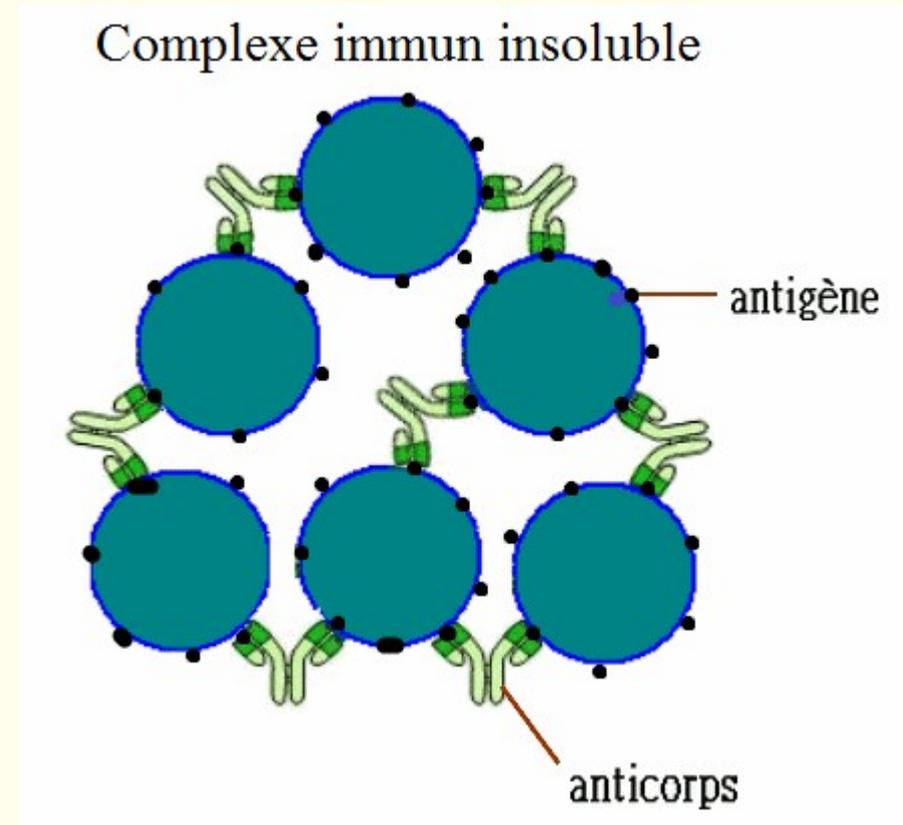
ELECTROPHOREGRAMMES D'UN LAPIN NON IMMUNISE (en haut) ET D'UN LAPIN IMMUNISE (en bas) CONTRE L'ALBUMINE SERIQUE DE BOEUF

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative



Test d'immunodiffusion d'Ouchterlony



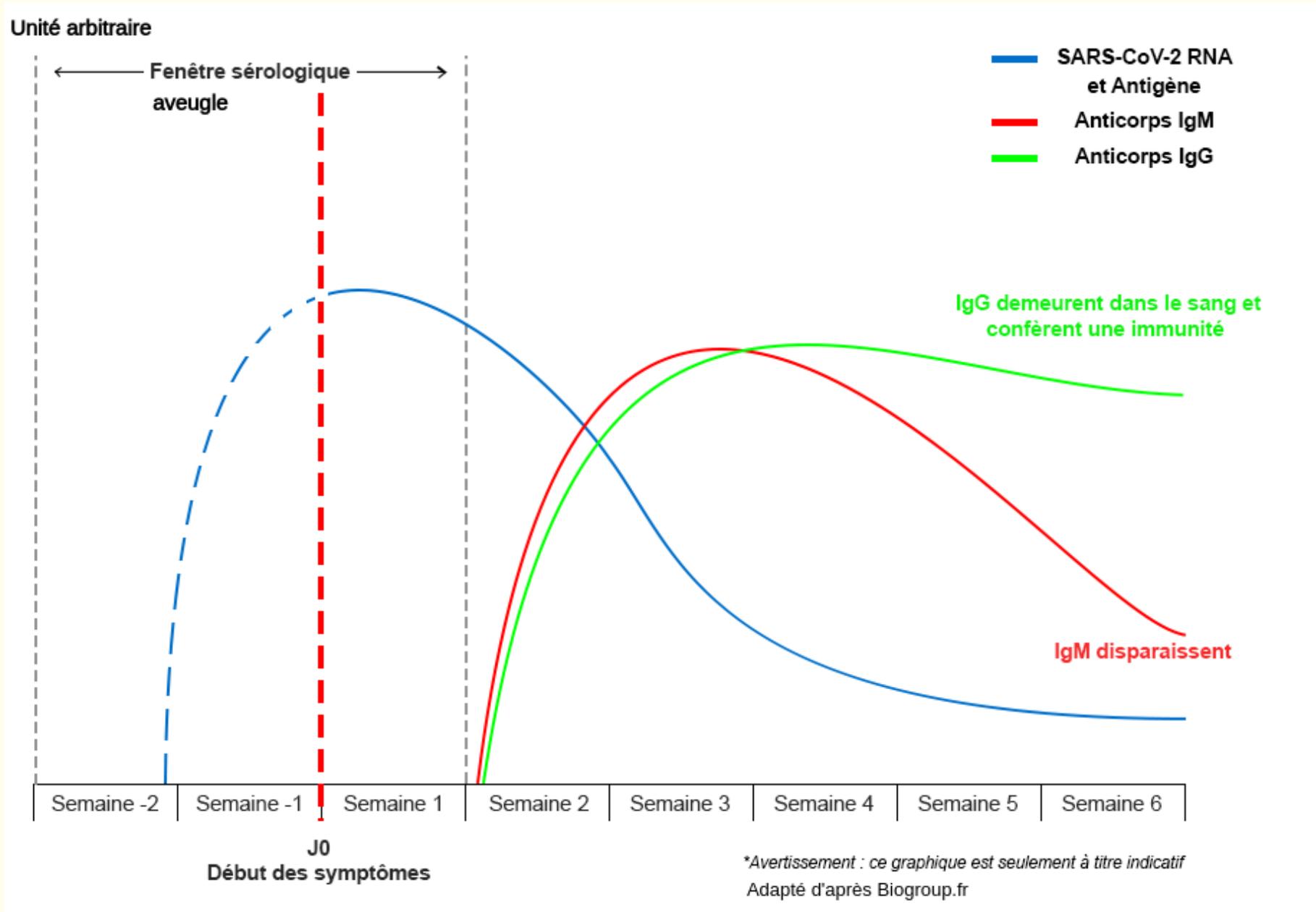
Opsonisation facilitée

Un individu est séropositif quand on peut détecter des anticorps spécifiques d'un pathogène dans son sérum.

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

+ notion de porteur sain : porter et transmettre l'agent infectieux sans être soi-même malade

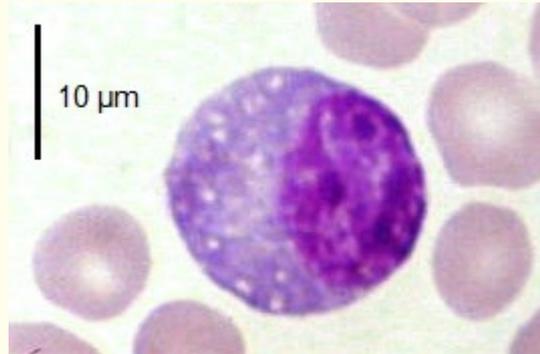


Thème 3 - Corps humain et santé

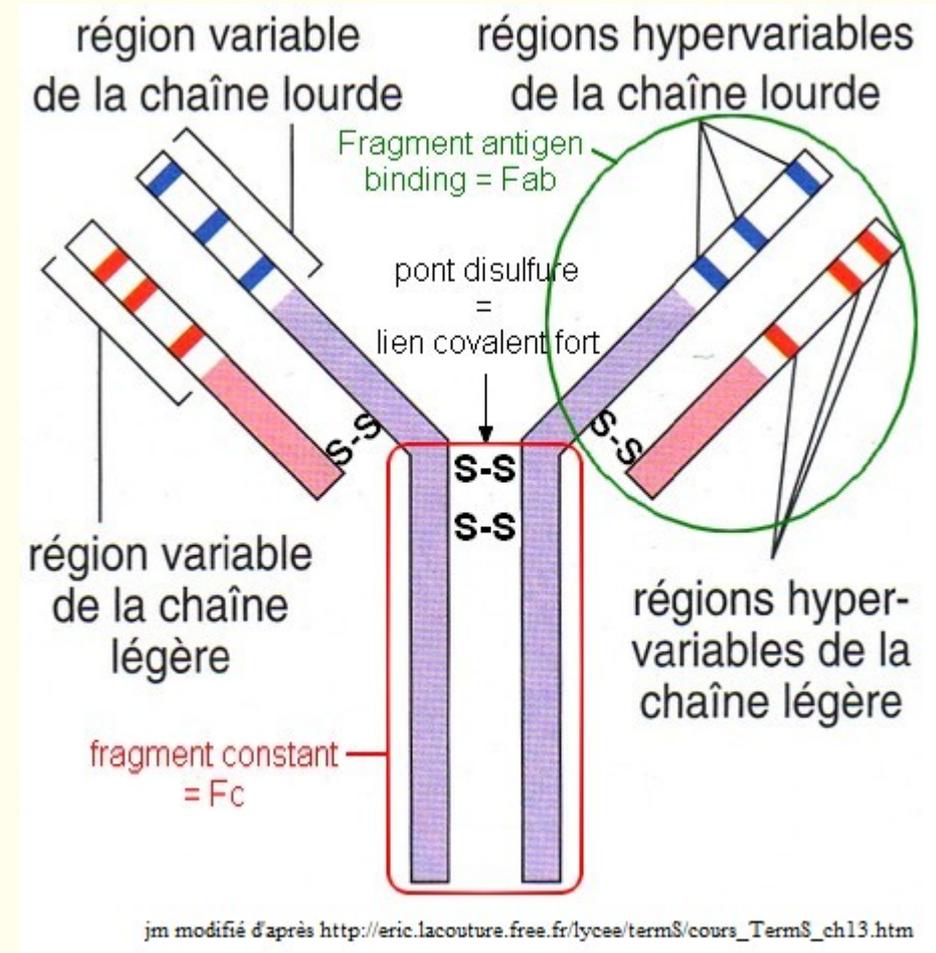
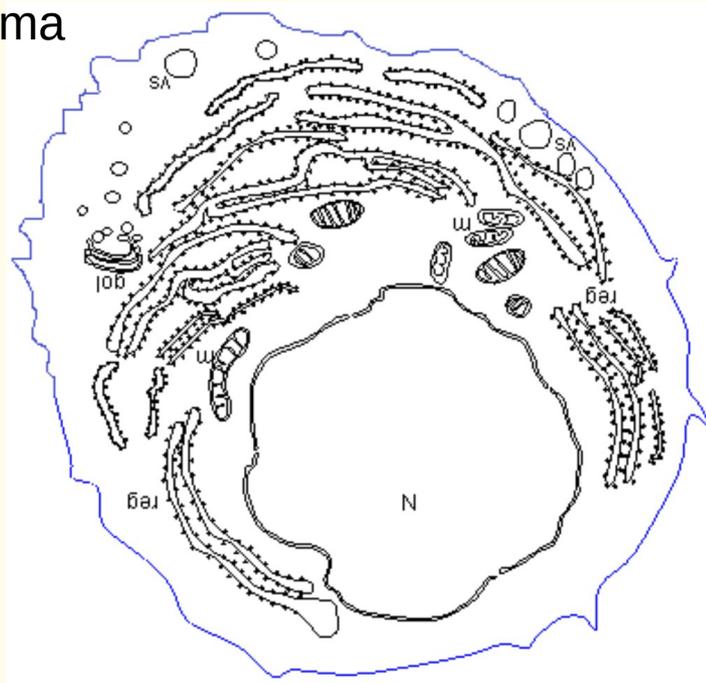
T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

Les lymphocytes B

Les plasmocytes
(cell. Polarisées)



Schéma



Comment est réalisée la spécificité des anticorps?

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

On observe que les chaînes légères sont très variables d'un anticorps à un autre produit par le même organisme.

Or ce sont des protéines et nous savons que la séquence d'acides aminés d'une protéine est la traduction de l'information génétique.

Néanmoins il est impossible que nos cellules possèdent une inf. Gén. qui adapte l'Ac à tous les antigènes possibles.

Nous connaissons 2 mécanismes pouvant conduire à une diversification de la structure primaire des protéines (séquence d'acides aminés).

1- épissage alternatif

2- mutations au niveau de l'ADN

Problème: épissage est prédéterminé et les mutations sont aléatoires et de fréquence constante.

Les mutations produisent dans les LB-souche de très nombreuses variations (Mutations hyperfréquentes) dont un très grand nombre sont inutiles.

Les chaînes de protéines produites par hasard doivent donc être sélectionnées en fonction de l'antigène.

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

Activation du système immunitaire adaptatif par les CPA

Origine des Anticorps:

1ère étape

- Cellule sentinelle CPA
 - +
- Lymphocyte auxiliaire LT4 **naïf** (IL2)
- =>

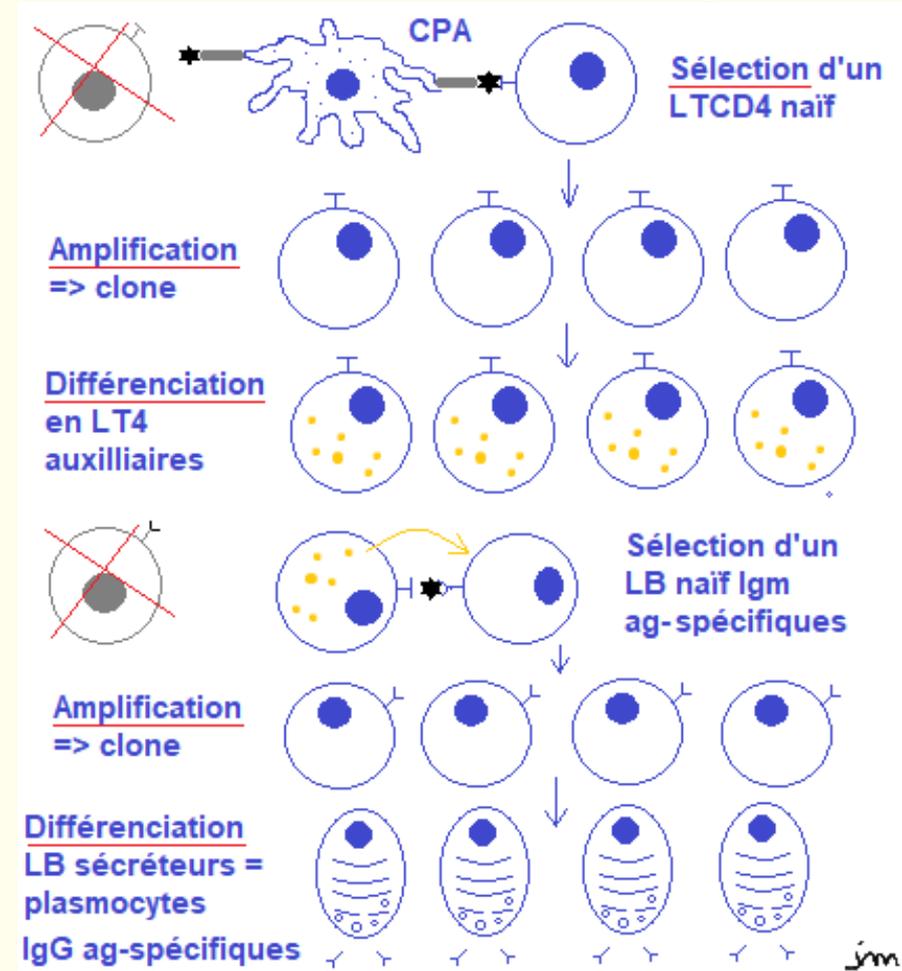
Prolifération et différenciation LT4 activés

2ième étape

- Lymphocyte B **naïf**
anticorps membranaires + antigènes
 - +
- LT4 activé
- =>

Prolifération + différenciation
Plasmocytes (LB sécréteurs d'anticorps)
Cellules polarisées + *LB mémoire*

Construire un schéma simplifié



**3 conséquences = sélection, prolifération, différenciation
=> un clone de plasmocytes => anticorps monoclonaux**

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

Activation du système immunitaire adaptatif par les CPA

Après la phagocytose, les cellules dendritiques portent des antigènes sur leur membrane et il existe des Ag libres circulant dans l'organisme.

Les cell. dendritiques migrent vers les ganglions lymphatiques.

Elles présentent les Ag (cellules présentatrices d'Ag) aux LT4 mutés au hasard (LT4 naïfs).

- si pas de reconnaissance => élimination du LT4

- si reconnaissance =>

* Amplification clonale

* Différenciation en LT4 auxiliaires

- Le LT4_{aux.} sélectionne et active à son tour les LB qui présentent par hasard des IgM adaptés à l'Ag.

3 conséquences = sélection, prolifération, différenciation => un clone de plasmocytes => anticorps monoclonaux + cellules mémoire

Thème 3 - Corps humain et santé

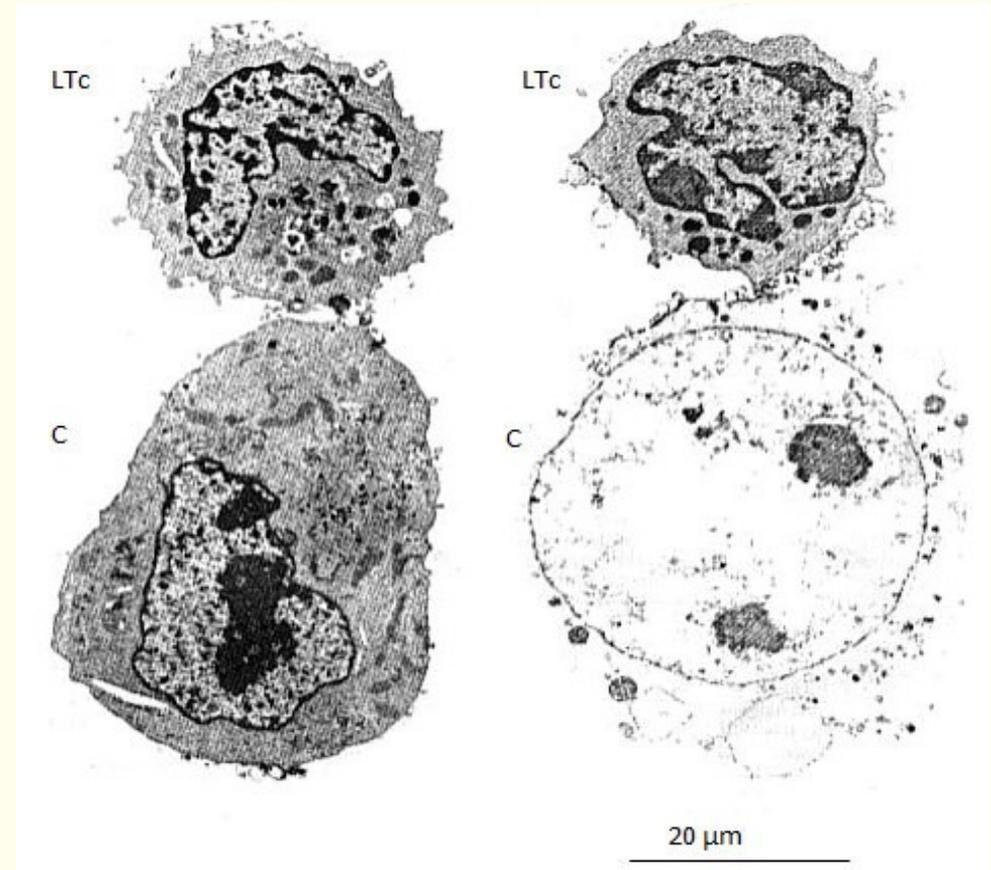
T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

Les lymphocytes T cytotoxiques (LTc)

- Même mode d'activation par les LTCD4 que les LB
- Mode d'action => déclenchement de l'apoptose des cellules infectées (CMH modifié par présence d'antigène)

Apoptose = **destruction cellulaire programmée** par formation de vésicules qui seront phagocytées => destruction cellulaire sans signal de danger

Différence apoptose vs nécrose (cytololyse)



Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

Bilan de la réaction adaptative

Cellules de l'immunité adaptative ne **deviennent effectrices** qu'**après une première rencontre** avec un antigène grâce aux phénomènes:

**de sélection,
d'amplification et
de différenciation clonales.**

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

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

Bilan de la réaction adaptative

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

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

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

Normalement les cellules autoréactives sont éliminées dès leur formation.
Pour les cellules à l'origine des LB et LTC les marqueurs du CMH déclenchent l'**apoptose**.

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative Bilan de la réaction adaptative

Objectif et mots-clés.

Cellule présentatrice de l'antigène, lymphocytes B, plasmocytes,

immunoglobulines (anticorps), séropositivité, lymphocytes T CD4, lymphocytes T auxiliaire, interleukine 2, lymphocytes T CD8, lymphocytes T cytotoxiques ;

sélection, amplification, différenciation clonales.

Exemple d'une infection virale (grippe) pour illustrer

- la mise en place des défenses adaptatives et**
- la collaboration avec les défenses innées.**

On insistera sur la réponse adaptative à médiation humorale.

On profitera de cette étude pour signaler le mode d'action du VIH et la survenue de maladies opportunistes dans le cas du Sida. L'existence d'une maturation du système immunitaire n'est présentée que de façon globale.

[Limites : la description des mécanismes génétiques à l'origine de la diversité du répertoire immunologique. La présentation de l'antigène aux lymphocytes T, la description du cycle de développement du VIH.]

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

La mémoire immunitaire

Une fois formés, certains **effecteurs cellulaires** de l'immunité adaptative sont **conservés grâce à des cellules-mémoires à longue durée de vie.**

LT4aux. mémoire

LB mémoire

LTC mémoire

Cette **mémoire immunitaire** permet **une réponse secondaire** à l'antigène **plus rapide et quantitativement plus importante.** Elle est **spécifique de l'antigène.**

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative
L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine

La vaccination est possible grâce à la mémoire immunitaire

Vaccin = protéines de l'agent pathogène + adjuvant

* Les protéines de l'agent pathogène peuvent être :

- Agents atténués (virus (polio), bactéries (BCG)...) immunogènes mais non pathogènes

- Agents non-réplicatifs (inactivés (grippe), sous-unitaires (VHB), particules virales libres (HPV)) **mais immunogènes**

* Les adjuvants....

P. Blancou, Université de Nice,
Institut de Pharmacologie Moléculaire et
cellulaire, Sophia-Antipolis

- **Anatoxine**

Anatoxine = toxine modifiée; non toxique mais encore antigénique

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine

La vaccination est possible grâce à la mémoire immunitaire

Rôle et importance des adjuvants



Gaston Ramon

1923 : purification de la toxine diphtérique => pouvoir vaccinal limité !

1925 : si addition de pus au moment de la vaccination => augmentation de la production d'anticorps

1931 : premiers essais avec l'alun ($KAl(SO_4)_2 \cdot 12 H_2O$)

1937 : Adjuvant complet de Freund (CFA)

P. Blancou, Université de Nice, Institut de Pharmacologie Moléculaire et cellulaire, Sophia-Antipolis

Adjuvant = substance qui, utilisée en combinaison avec un antigène particulier produit plus d'immunité que l'antigène seul.

Ramon G. Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtériques. Ann Inst Pasteur 1924;38:1-10.

Anatoxine = toxine modifiée; non toxique mais encore antigénique

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine

La vaccination est possible grâce à la mémoire immunitaire

Rôle et importance des adjuvants

- * Immunisation avec des protéines purifiées -> réponse **anticorps modeste** et **réponse cellulaire nulle.**
- * Adjuvants => - Les 2 réponses (humorale et cellulaire) maximales
 - Diminution de la quantité d'antigènes utilisée,
 - Diminution du nombre de rappels, [...]

Jm adapté d'après Blancou, Université de Nice, Institut de Pharmacologie Moléculaire et cellulaire, Sophia-Antipolis

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative
L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine

La vaccination est possible grâce à la mémoire immunitaire

Vaccination = injection de produits immunogènes non pathogènes (particules virales, virus atténués, etc.)

Vaccination => formation d'une réserve de cellules mémoires dirigées contre l'agent d'une maladie.

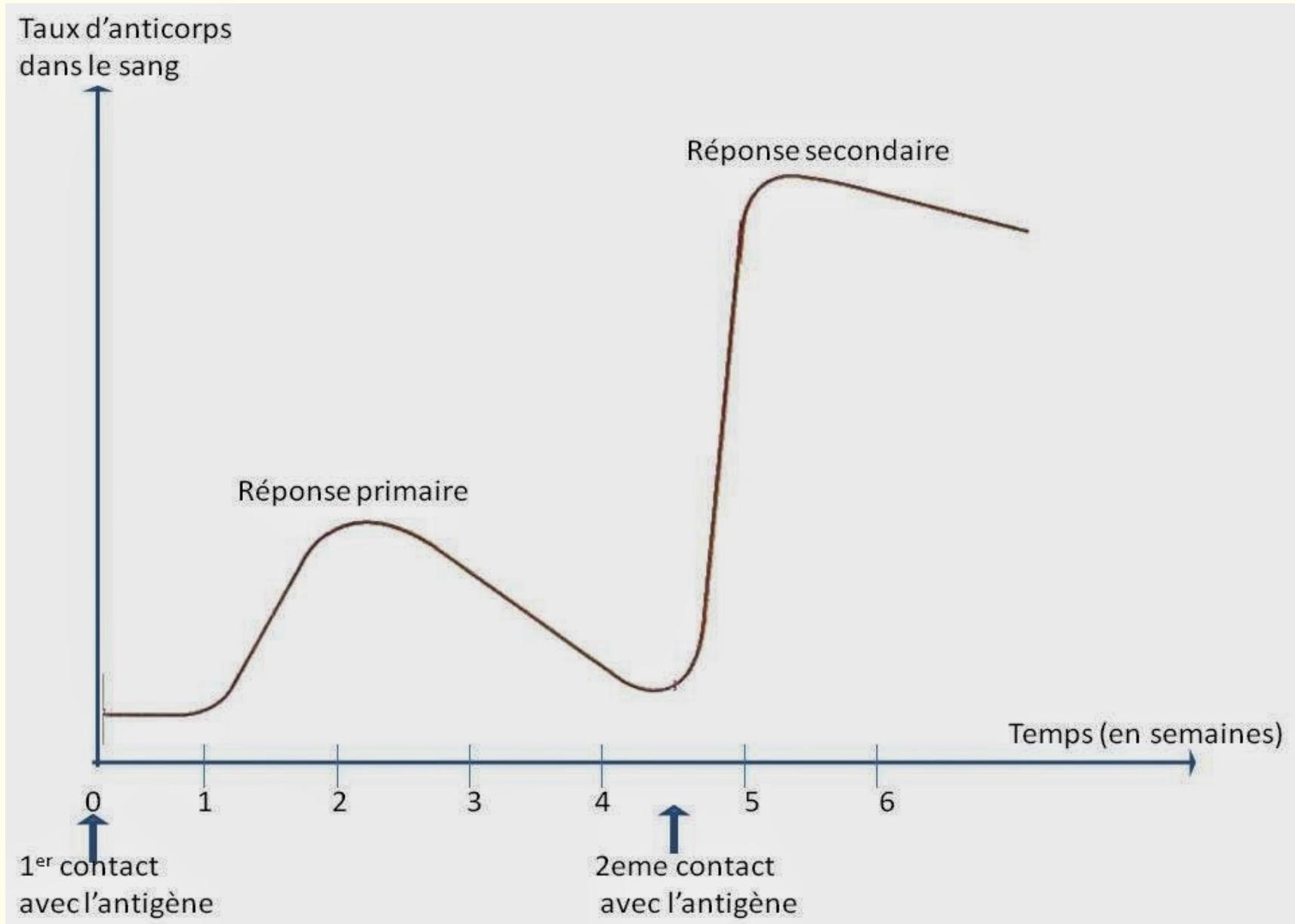
L'adjuvant du vaccin déclenche la réaction innée indispensable à l'installation de la réaction adaptative.

Objectif et mots-clés. Mémoire immunitaire, vaccins.

L'adjuvant du vaccin prépare l'organisme au déclenchement de la réaction adaptative liée au vaccin comme la réaction inflammatoire prépare la réaction adaptative naturelle.

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative
L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine
La vaccination est possible grâce à la mémoire immunitaire



Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine

Le phénotype immunitaire est individuel et évolue constamment

Le phénotype immunitaire d'un individu

- se forme lors des expositions aux antigènes
- permet son adaptation à l'environnement.
- Production aléatoire de lymphocytes naïfs est continue.
- Au cours la vie le pool (réservoir) de lymphocytes mémoires augmente.

Objectif et mots-clés. Mémoire immunitaire, vaccins.

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative
L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine
La vaccination; entre santé publique et risque individuel

La vaccination permet d'adapter le phénotype immunitaire à l'environnement prévisible.

Comprendre la base biologique de la stratégie vaccinale qui permet la protection de l'individu vacciné et de la population.

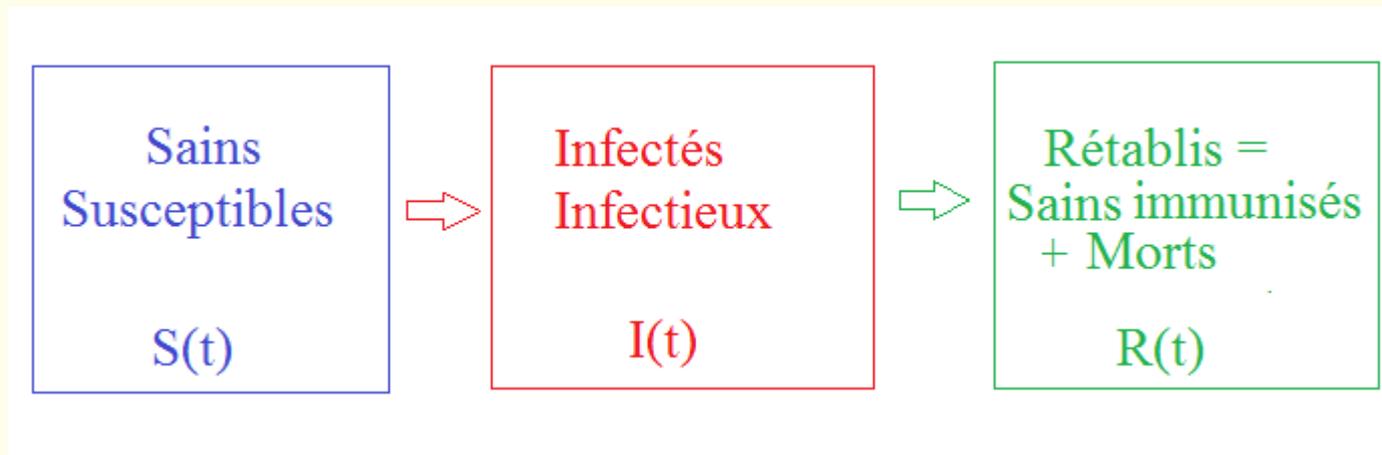
Base biologique individuelle?

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative
L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine
La vaccination; entre santé publique et risque individuel

Comprendre la base biologique de la stratégie vaccinale qui permet la protection de l'individu vacciné et de la population.

Protection de la population? **Le modèle SIR** – un modèle à compartiment



Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative
L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine
La vaccination; entre santé publique et risque individuel

Comprendre la base biologique de la stratégie vaccinale qui permet la protection de l'individu vacciné et de la population.

Protection de la population - Le modèle SIR – Théorème du seuil

Théorème du seuil: Pour qu'il y ait une épidémie il faut et il suffit que la proportion d'individus susceptibles dépasse une valeur seuil qui dépend du taux de contagion et du taux de récupération.

Quelles stratégies réalistes?

Intérêt de la vaccination individuelle comme protection de la population?

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine

Intérêt de la vaccination individuelle comme protection de la population?

Pour une maladie contagieuse donnée (en particulier virale) le risque d'épidémie dépend surtout de la proportion d'individus susceptibles dans la population.

Taux de reproduction de base: R_0

Pour ne pas avoir d'épidémie : Taux limite de vaccination (v): $v > 100 - (100 / R_0)$

Maladie	R_0	Surmortalité – létalité - séquelles
Rougeole	16	135.10 ³ morts / monde – complications graves
Coqueluche	15	1ère cause de mortalité < -3 mois, adultes contaminants
Varicelle	12	Virus persistant => Zona
Diphthérie	6	
Poliomyélite	5	Séquelles irréversibles - paralysie – mort – éradication en cours
Grippe	3	En France entre 2000 et 20 000 morts/an (6 à 10/1000)
Variolle	3	Éradiquée

Tétanos: non contagieux mais mortel! Contamination par petites plaies (éraflures, griffures...), **Vaccin obligatoire mais rappels négligés.**

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine

Bien mesurer le risque:

- Comparaison par un test statistique approprié, seuil de signification
- Comparer les bons groupes !

Seuls liens statistiquement significatifs (Blancou, 2015) :

Années 70 Grippe porcine Type A (H1N1)	Effet néfaste
Vaccinés	1/ 100 000 syndrome Guillain-Baré
Non vaccinés atteints par la grippe	1/ 1000 Mortalité (léthalité due à la grippe)
Non vaccinés atteints + non atteints	2/10 000 syndrome de Guillain-Baré dont 50% après atteinte par la grippe

Remarque: Dans les pays touchés par l'infection à virus Zika (pas de vaccin disponible en 2016 jm), on a observé une augmentation inattendue du nombre de cas de syndrome de Guillain-Barré... Léthalité due au GB 4% OMS 2017

Lien suspect statistiquement non significatif: Vaccin anti-HBV / Sclérose en plaque (Blancou, 2015)

Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative

L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine

Les motifs d'une réticence

Naturalisme: *Ce qui est naturel est bon (pour la santé), la pureté (de l'enfant) doit être préservée pour le protéger des maladies.*

2 pensées contradictoires et fausses!

Affectivité: hésitation parentale à contaminer volontairement l'enfant → excès de protection devient nuisible

Incompréhension des mécanismes: On se protège mieux en anticipant.

Complotisme: Croire que les décisions de santé publique servent exclusivement des intérêts privés et principalement financiers.

Mal mesure du risque: Les antigènes vaccinaux et les adjuvants sont moins dangereux que les pathogènes. Voir plus haut [choisir les bons groupes]

Égoïsme: *Tant que les autres sont vaccinés, je suis protégé!*

Tricherie et médiatisation: →

Wakefield



MacCarthy

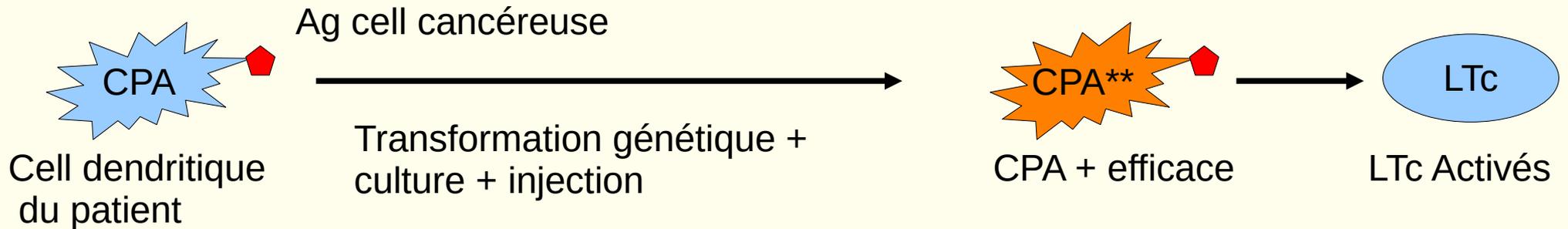
Thème 3 - Corps humain et santé

T3B Le fonctionnement du système immunitaire humain T3B2 L'immunité adaptative L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine

Procédés d'immunothérapie pour lutter contre certains types de cancer

- vaccins thérapeutiques

But de la vaccination thérapeutique = stimuler et diriger le système immunitaire spécifiquement contre les cellules cancéreuses



Ces vaccins anticancers sont personnalisés et adaptés à la tumeur du patient, selon son profil moléculaire. Commercialisé : le Sipuleucel-T, contre le cancer de la prostate. (INSERM)

- anticorps monoclonaux

nombreux procédés sont en cours de développement.

C'est un champ de recherche aux implications sociétales importantes.