

# Thème 3 Corps humain et santé

## Thème 3-A Immunologie

### Chapitre II

## L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée

### II- La coopération cellulaire

#### T3A CII II TD Le rôle des LTcd<sub>4</sub>

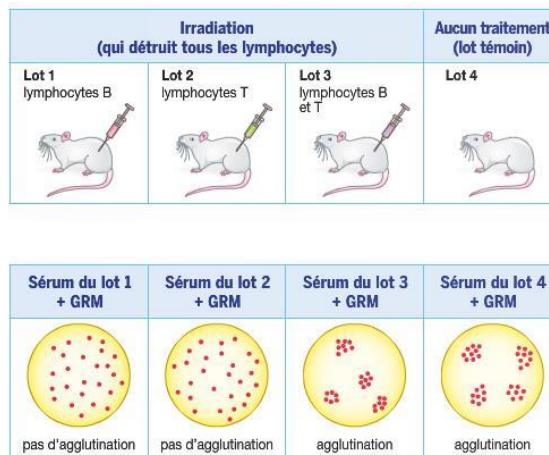
**Acquis :** suite à la reconnaissance d'un antigène, différents clones de lymphocytes sont activés : des LB à l'origine des anticorps circulants, des LTcd<sub>8</sub>, qui donnent naissance à des cellules tueuses, et des LTcd<sub>4</sub>. Ce dernier type de lymphocytes joue un rôle fondamental dans l'ensemble des réactions immunitaires adaptatives.

#### ■ PRÉPARATION DES ANIMAUX

- Des lymphocytes, prélevés chez des souris normales, sont placés dans un milieu de culture afin d'être maintenus en vie.
- Chez d'autres souris, appartenant à la même souche que les précédentes, on détruit à la naissance tous les lymphocytes par irradiation.
- Ces souris sont alors réparties en trois lots et reçoivent des injections de cellules immunitaires en culture.

#### ■ CONTRÔLE D'IMMUNISATION

- Les trois lots de souris, ainsi qu'un lot témoin, reçoivent une injection de globules rouges de mouton (GRM) qui jouent ici le rôle d'antigènes.
- Une semaine plus tard, on prélève du **sérum** chez des souris de chacun des lots et on recherche la présence d'anticorps anti-GRM, donc capables d'agglutiner les GRM.

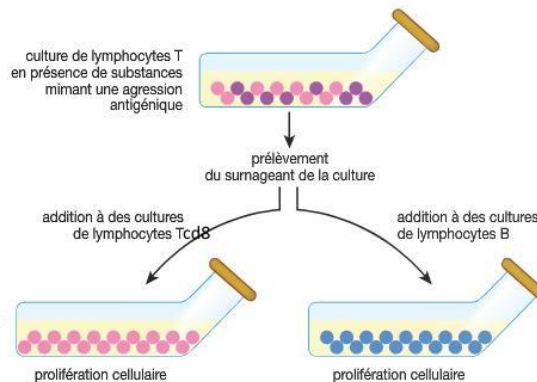


Document 1 : L'expérience de Claman (1996) révèle une condition nécessaire à la production d'anticorps

Des lymphocytes T, prélevés chez un sujet sain, sont cultivés en présence de produits stimulants qui, jouant le rôle d'antigènes, provoquent leur activation. Le surnageant de la culture (liquide dépourvu de cellules) est introduit dans des cultures de lymphocytes B et dans des cultures de lymphocytes T.

#### Remarques :

- L'analyse biochimique du surnageant révèle, entre autres, la présence d'une substance nommée interleukine 2.
- Avant prélèvement du surnageant, une analyse cytologique précise des lymphocytes de la première culture cellulaire révèle que les cellules productrices d'interleukine 2 sont des lymphocytes T CD4.
- Des cultures de lymphocytes B ou de lymphocytes Tcd<sub>8</sub> ne prolifèrent pas en l'absence de surnageant.



Document 2 : L'expérience de Morgan et Ruscetti (1975) permet une interprétation de l'expérience de Claman

**Consigne :** Par un raisonnement rigoureux, **précisez** ce que montre chacune de ces expériences et conclure sur le rôle des LTcd<sub>4</sub>

Il est attendu une analyse rigoureuse des résultats d'expériences selon la méthode « j'observe que... je sais... j'en déduis que... »

#### Expérience de Claman

L'expérience de Claman consiste à détruire toutes les cellules immunitaires de souris puis de leur injecter des Lymphocytes de différentes catégories pour connaître leur action.

Le lot témoin n'a subi aucun traitement et a reçu une injection de GRM. On observe alors qu'en présence des GRM (L'antigène), le sérum de la souris témoin contient des anticorps qui vont se lier à l'antigène pour former un complexe immun d'où l'agglutination des GRM.

Le lot 1 ne possède que des Lymphocytes B : on n'observe aucune agglutination. Or, on sait que les lymphocytes B sont à l'origine de la production des anticorps. On peut donc en déduire que la différenciation en plasmocytes n'a pas eu lieu et qu'un élément essentiel du système immunitaire a été détruit pour que les LB fonctionnent.

Le lot 2 ne possède que des Lymphocytes T : on n'observe aucune agglutination. Or, on sait que les lymphocytes T ne produisent pas d'anticorps mais détruisent les cellules infectées par reconnaissance de l'antigène avec une molécule de CMH. Les GRM n'ont pas de molécules de CMH à leur surface permettant la reconnaissance par les LTc. Le lot 3 possède des Lymphocytes B et T : on observe une agglutination. On peut en déduire que pour qu'il y ait production d'anticorps, les LB ont besoin des LT. Il y a donc une interaction entre ces 2 types de cellules.

### Expérience de Morgan et Ruscetti

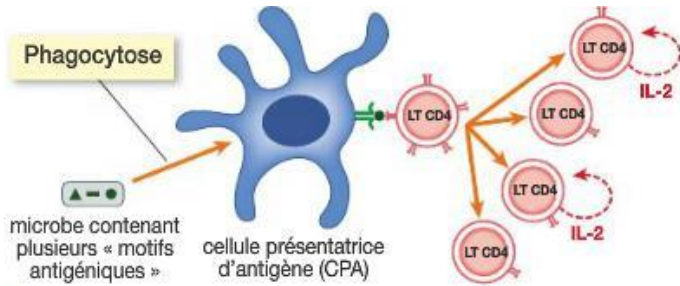
L'expérience de Morgan et Ruscetti consiste à cultiver des LT et à les activer pour comprendre comment ils interagissent avec les autres types de lymphocytes.

Dans la culture de Lymphocytes T, on observe que l'ajout d'antigène permet l'activation de LTcd4. Ces LT4 produisent un médiateur chimique que l'on retrouve dans le surnageant : l'interleukine 2 (IL-2).

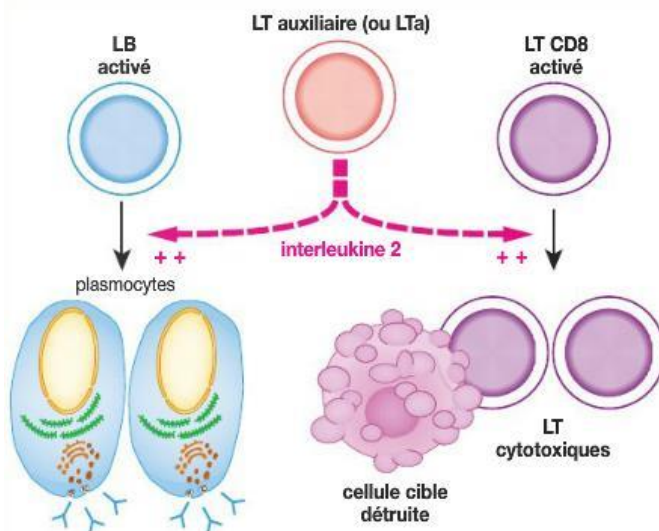
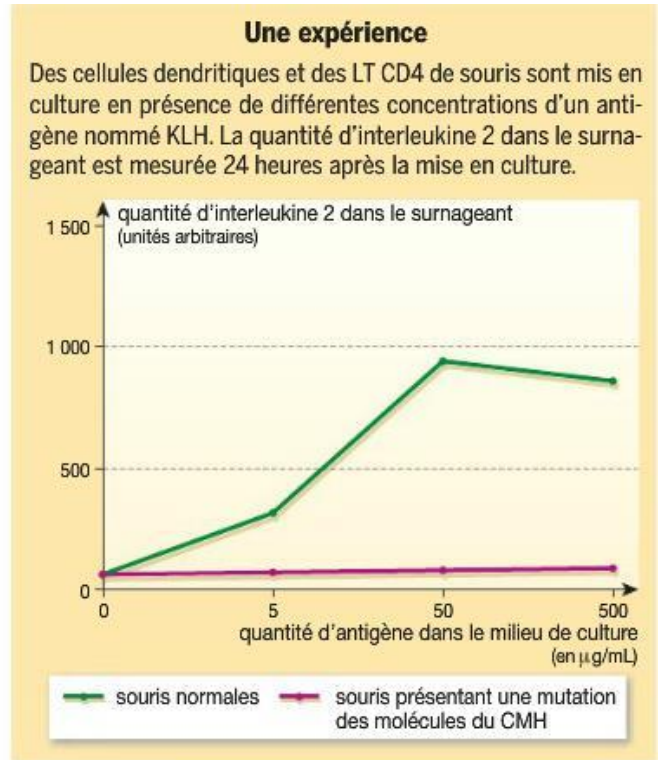
Lorsque l'on met des LB et des LT en culture, on observe aucune prolifération cellulaire et donc aucune différenciation des LB et des LT8.

Lorsque l'on injecte le surnageant contenant de l'IL-2, on observe que les LB et les LT prolifèrent. On peut donc en déduire que les LT4 ont un rôle central dans la réponse adaptative puisque leur production d'IL-2 va permettre l'activation des LB et LT8.

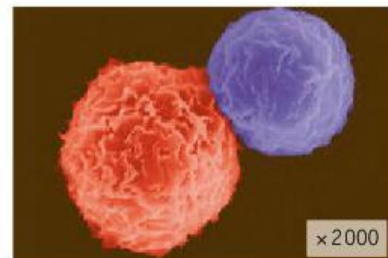
### Doc classe : différenciation LTcd4 + IL2 rôles



- Les LT CD4 sont sélectionnés par une CPA, de la même façon que les LT CD8. Les LT CD4 ainsi activés se multiplient par mitoses et se différencient en LT auxiliaires (LTa) sécréteurs d'interleukine 2 (IL-2).
- L'interleukine 2 sécrétée par les LTa, d'une part « rétroagit » sur les propres cellules qui l'ont sécrétée (induisant une amplification clonale pouvant atteindre un million de cellules), d'autre part va contrôler les deux types de réponses immunitaires adaptatives (voir doc. 4).
- Lorsque l'antigène disparaît, les LTa meurent progressivement par apoptose, sauf certains qui se transforment en cellules à longue durée de vie, prêts à intervenir en cas de nouvelle agression par le même antigène : ce sont des LTa mémoire.



Les interleukines sécrétées par les LTa stimulent la multiplication et la différenciation des lymphocytes B et T CD8 activés (c'est-à-dire ayant reconnu un antigène). En l'absence d'une telle stimulation, les réactions immunitaires adaptatives sont très faibles voire inexistantes.



Un LT CD4 (mauve) entre en contact avec un LB (orangé) et le stimule en libérant des interleukines.

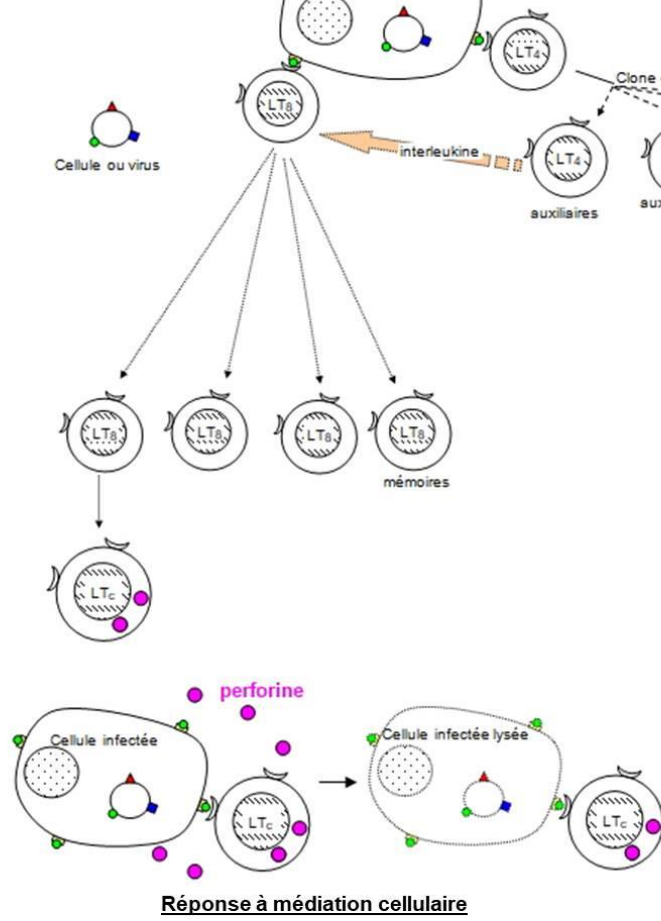
### Conclusion :

**Les LTcd4 sont les pivots de la réponse immunitaire adaptative. Ils entraînent via la sécrétion d'interleukines (IL-2), la multiplication et la différenciation des LB en plasmocytes sécréteurs d'anticorps et des LTcd8 en LT cytotoxiques, tous deux effecteurs de l'immunité adaptative.**

Sélection clonale  
multiplication  
différenciation  
Phase effectrice

Réponse immunitaire innée insuffisante → CPA migrent dans les ganglions lymphatiques

Macrophages, cellules dendritiques...  
= Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA)



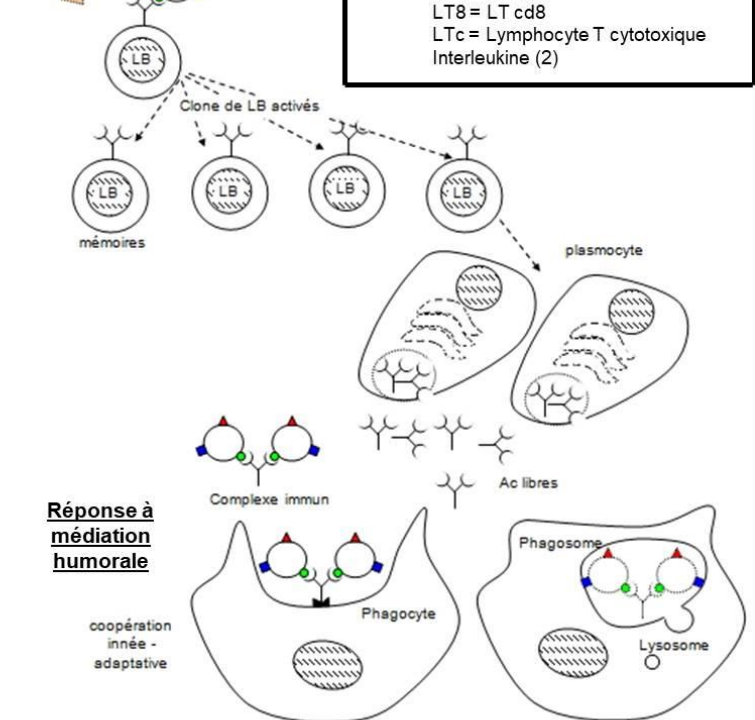
**Légendes**

- ● ▲ Anticorps
- ) Récepteur T (TRC)
- Y Ac membranaire et sérique (Acm et BCR)
- CMH + Ag

LT4 = LT cd4  
LT8 = LT cd8  
LTc = Lymphocyte T cytotoxique  
Interleukine (2)

**Réponse à médiation humorale**

coopération innée - adaptative



**Schéma bilan de l'immunité innée (médiation humorale et cellulaire)**



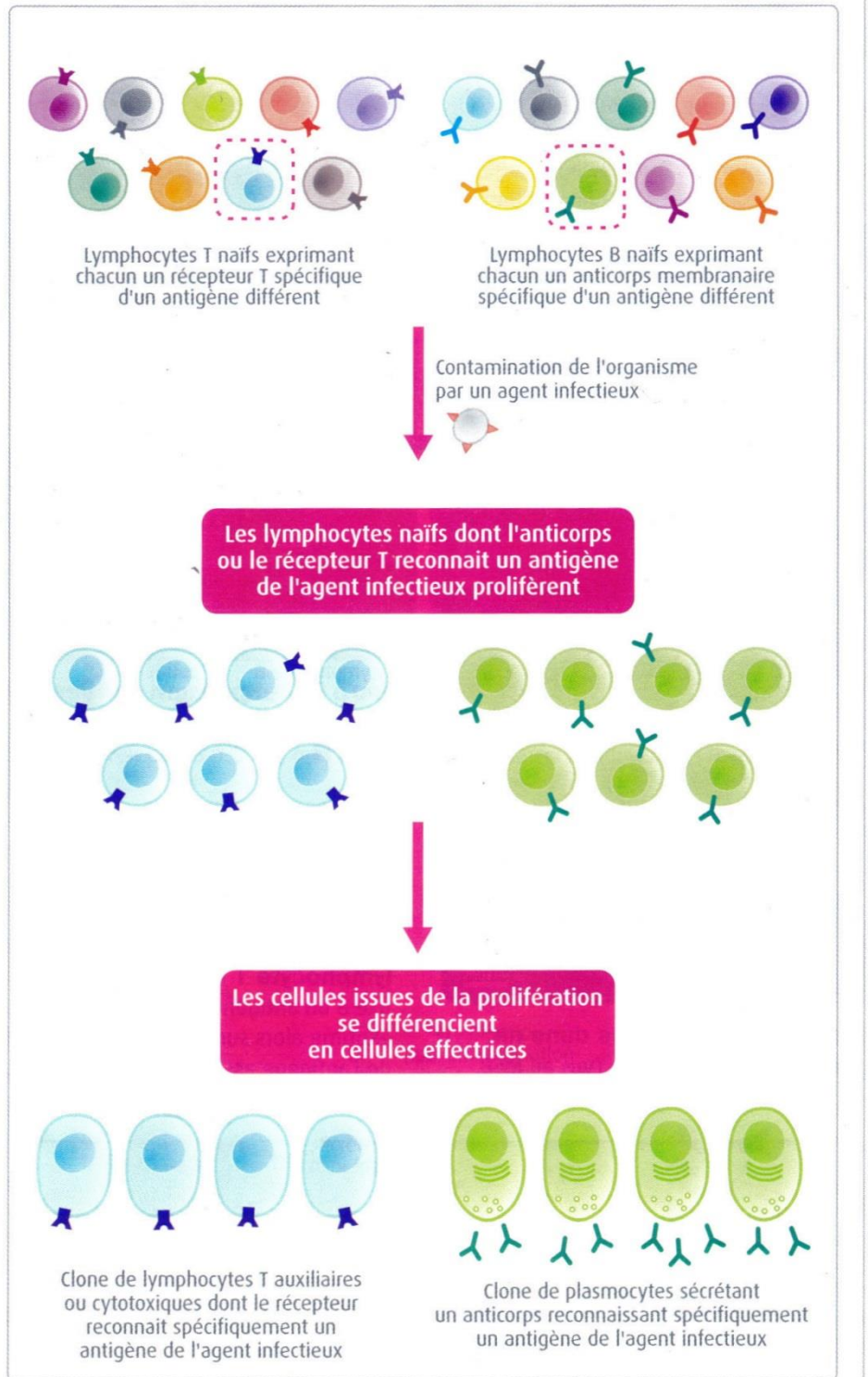
### III- La maturation du système immunitaire



Interview de Françoise Salvadori, chercheuse en immunologie

#### Chaque jour, les organes lymphoïdes

**primaires d'un individu** (voir rabat de couverture) produisent plusieurs dizaines de millions de lymphocytes B et T dits naïfs. Chacun d'eux porte des anticorps membranaires ou des récepteurs T qui reconnaissent un antigène particulier, différent pour chaque lymphocyte. Cette diversité résulte de mécanismes génétiques originaux qui se déroulent pendant le développement des lymphocytes et permettent la production aléatoire de millions de variants différents des gènes codant les anticorps ou les récepteurs T. Ainsi, avant tout contact avec un antigène, l'organisme possède des millions de **lymphocytes naïfs** et donc d'anticorps membranaires et de récepteurs T différents qui, collectivement, peuvent reconnaître potentiellement tous les antigènes. Lors d'une infection, seuls les lymphocytes naïfs rencontrant un antigène auquel se lie leur anticorps membranaire ou leur récepteur T prolifèrent puis se différencient en un clone de cellules effectrices: les lymphocyte B en plasmocytes, les lymphocytes T CD4 en lymphocytes T auxiliaires et les **lymphocytes T CD8** en lymphocytes T cytotoxiques. On parle de sélection clonale. Les lymphocytes naïfs qui ne rencontrent pas «leur» antigène meurent au bout de quelques semaines.



1 Qu'est-ce que la sélection clonale ?



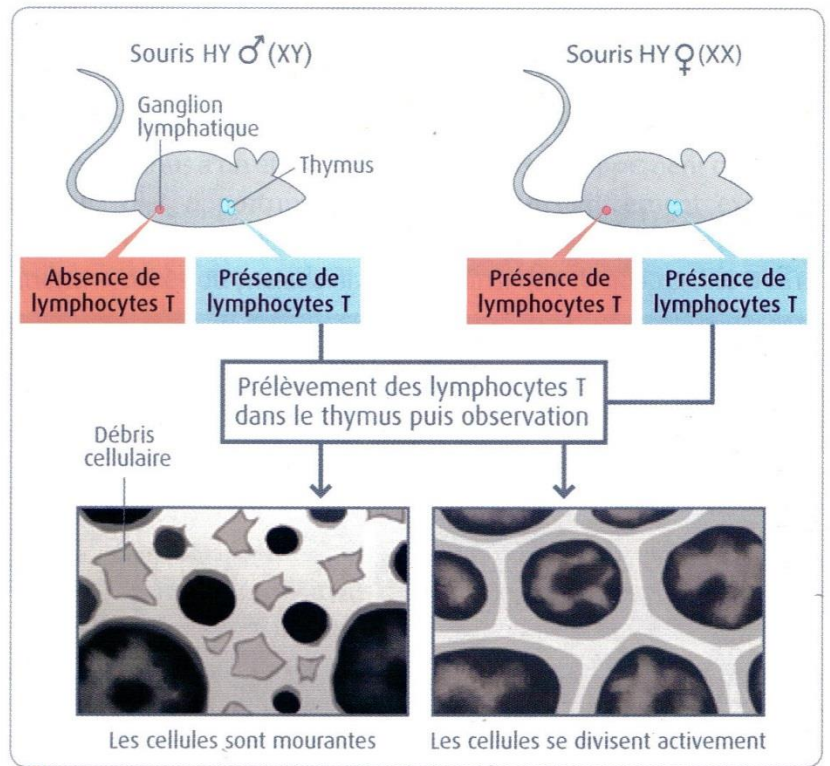


Interview de Françoise Salvadori, chercheuse en immunologie

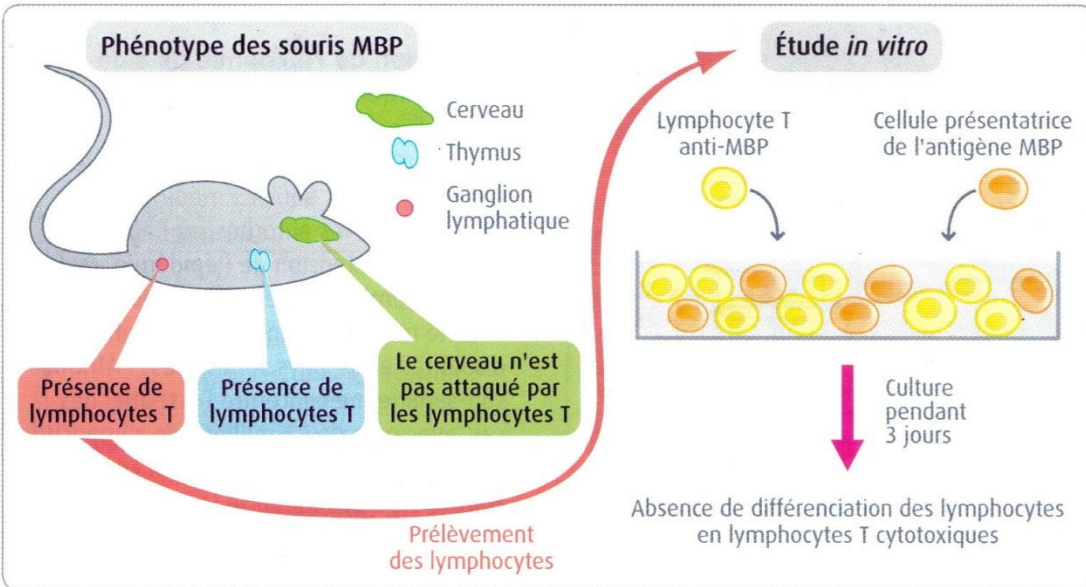
## Des millions d'anticorps membranaires et de récepteurs T

de spécificités différentes sont produits au hasard dans les organes lymphoïdes primaires: pourquoi ne s'en trouverait-il pas quelques-uns pour reconnaître des molécules de l'organisme? Nous savons que des lymphocytes portant de tels récepteurs T ou de tels anticorps, dits autoréactifs, existent chez tous les individus. Pourtant, la plupart du temps, notre organisme n'est pas détruit par le biais de ces anticorps et les lymphocytes T cytotoxiques ne lysent nos cellules que si elles sont modifiées (par une infection virale ou par un cancer). Il existe donc des mécanismes variés et complexes qui contrôlent ces lymphocytes autoréactifs, évitant les dommages à l'organisme (sauf dans le cas des maladies dites auto-immunes).

### 2 Qu'est-ce qu'une cellule autoréactive?



**3 Les souris HY.** Ces souris transgéniques ne produisent qu'un seul type de lymphocytes T CD8 naïfs qui expriment tous un récepteur T spécifique de la protéine HY, codée par un gène du chromosome Y et exprimée dans toutes les cellules. Le thymus est l'organe dans lequel sont produits les lymphocytes T naïfs.



**4 Les souris MBP.** Ces souris transgéniques ne produisent qu'un seul type de lymphocytes T CD8 naïfs. Ils expriment tous un récepteur T spécifique d'une protéine du cerveau (MBP), codée par un autosome. Dans les conditions de l'expérience, la cellule présentatrice de l'antigène est normalement capable d'induire la différenciation des lymphocytes T CD8.

**Expliquer** comment se fait la maturation du système immunitaire.

Souris HY mâle (XY) produit des LTcd8 spé à la protéine HY dans son thymus et toutes ses cellules produisent la protéine HY. Ceci provoque la destruction immédiate des cellules qui présentent la protéine HY dans le thymus. Les LTcd8 ne vont donc même pas dans les ganglions pour devenir mature.

Ce n'est pas le cas pour la souris femelle car elle ne produit pas la protéine HY (car le gène se trouve sur le chromosome Y).

Pour les souris MBP, les LTcd8 sont présent dans le thymus et les ganglions mais il n'y a pas de différenciation des LTcd8 en LTcytotoxique pour éviter la réaction auto-immune (il existe donc des mécanismes de contrôle empêchant cette réaction).

**Remarque :** la conclusion fait aussi office de réponse.

### **Conclusion :**

**Le répertoire très diversifié des LT et des LB s'élabore dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse pour les LB et thymus pour les LT).**

**Les lymphocytes sont produits de façon continue aléatoirement selon des mécanismes génétiques complexes. Cette très grande variété de lymphocytes produits (de l'ordre du milliard) est potentiellement capable de reconnaître l'immense diversité des pathogènes possibles : c'est le répertoire immunitaire.**

**Les lymphocytes n'ayant jamais rencontré l'Ag leur correspondant sont appelés lymphocytes naïfs.**

**Lors de la maturation, les lymphocytes naïfs qui reconnaissent le soi, nommées cellules auto-réactives, sont éliminés pour éviter toute attaque contre le soi.**

**Les lymphocytes naïfs qui survivent vont se répartir dans les différents organes lymphoïdes primaires et secondaires dans l'attente d'une sollicitation par un antigène.**

**Leur multiplication se fait au gré des rencontres avec les antigènes : c'est la sélection clonale.**

**Ainsi, le système immunitaire adaptatif se construit au cours de la vie de l'individu en fonction des micro-organismes rencontrés.**