

Corrigé d'examen D.C.E.M.1 " Immunologie "
Année 2005-2006

1 - Question rédactionnelle de 30 minutes :

Un patient présente une plaie infectée à staphylocoques dorés (bactéries à développement extra-cellulaires) : décrivez succinctement les mécanismes de l'immunité innée et adaptative qui permettent de circonscrire cette infection.

Corrigé :

Les mécanismes de l'immunité innée vont apparaître dès les premières heures. Il s'agit d'une réponse rapide, non spécifique mais très efficace, permettant de contrôler à plus de 99 % l'infection.

Les neutrophiles et les macrophages reconnaissent les microbes grâce à des récepteurs tels Toll (TLR). Ces cellules vont s'activer, phagocyter et détruire les microbes. Au sein du foyer infectieux, il existe des réactions inflammatoires et la sécrétion de cytokines et de chimiokines qui vont attirer sur le site d'autres cellules, favoriser l'activation du complément notamment par la voie alterne. Les neutrophiles et les macrophages vont phagocyter les bactéries, les détruire, apprêter les antigènes bactériens et présenter via le CMH de classe II les peptides antigéniques .

Les mécanismes chimiotactiques vont attirer sur le site les cellules dendritiques qui vont également s'activer et ingérer par pinocytose et macropinocytose des débris et antigènes bactériens.

Les cellules Natural Killer, dans le cadre d'une infection microbienne extracellulaire n'interviennent pas.

Les mécanismes d'inflammation, la libération de motifs associés aux pathogènes (PAMPs) génèrent un signal " danger " qui entraîne l'activation du système immunitaire inné. Le système immunitaire adaptatif va prendre le relais entre la 4^{ème} et la 96^{ème} heure.

La réponse immunitaire adaptative est une réponse spécifique permettant d'éliminer le pathogène à 99,99 %, ainsi qu'à générer une mémoire immunitaire. Dans le cadre d'une infection à bactéries extra-cellulaires, la réponse immunitaire est avant tout humorale.

Les lymphocytes B via le récepteur Bcr peuvent reconnaître des antigènes bactériens et leurs toxines. Ces lymphocytes B seront donc activés et se transformeront en plasmocytes capables de fabriquer et de sécréter des immunoglobulines.

Les cellules présentatrices d'antigènes macrophages, cellules dendritiques, mais également les lymphocytes B ayant internalisé les antigènes solubles sont capables d'apprêter les antigènes et de les coupler aux molécules du CMH de classe II de façon à présenter un complexe CMH II/ peptides aux lymphocytes T CD4 ; ceci se transforme en lymphocytes T auxiliaires de type Th2 capables de sécréter des cytokines telles IL4, IL6, IL10, ce qui permet d'amplifier la réponse B, de favoriser la commutation de classe et d'aboutir à une réponse humorale plus efficace. Ces réactions se déroulent dans les organes lymphoïdes secondaires.

Ainsi, il existe une coopération entre d'une part cellules dendritiques et lymphocytes T CD4 et d'autre part lymphocytes B et lymphocytes T de type Th2. Les lymphocytes B vont produire des anticorps qui pourront recouvrir les microbes et favoriser leur ingestion par les phagocytes : il s'agit de l'opsonisation. Des anticorps pourront également se lier aux microbes et aux toxines en les bloquant ou en les neutralisant : il s'agit d'anticorps neutralisants. Certains anticorps sont capables

d'activer le complément notamment par la voie classique. L'activation du complément va aboutir au complexe d'attaque membranaire (CAM) et la lyse des bactéries. L'activation du complément par la voie des lectines est également possible.

Au total, la succession des réponses innées suivie d'une réponse adaptative humorale permettra de circonscrire cette infection à staphylocoques dorés.

2 - Question rédactionnelle de 10 minutes :

Donnez des réponses concises aux 4 questions suivantes :

1) Qu'est-ce qu'un vaccin sous-unitaire ?

Préparation antigénique composée d'un nombre limité de protéines isolées à partir de l'agent pathogène.

Le vaccin est dit recombinant dans la mesure où les protéines sont produites par génie génétique : levure ou cellules de mammifère.

2) Qu'est-ce qu'un adjuvant ?

Un adjuvant est une substance qui facilite et amplifie la réponse à un antigène auquel elle est adjointe.

3) Quels sont les avantages et limites des vaccins sous-unitaires ?

Avantages	Limites
<i>Sécurité et effets secondaires réduits</i>	<i>Faible immunogénicité</i>
<i>Réponse humorale forte</i>	<i>Réponse cellulaire faible</i>

4) Quelles sont les caractéristiques propres à la personne vaccinée qui interviennent dans la qualité de la réponse obtenue après l'administration du vaccin sous-unitaire ?

- Variabilité du système HLA

Responsable de la variabilité des peptides présentés par les molécules CMH de classe I et II.

- Ce qui explique la variabilité individuelle de la réponse vaccinale.

3 - Question rédactionnelle de 10 minutes :

Décrire la structure et la fonction des antigènes d'histocompatibilité de classe II (HLA-DR).

Corrigé :

Structure des antigènes de classe II

Produits moléculaires des gènes de classe II

⊙DR, DQ et DP structure biochimique comparable

⊙ sous-unités associées de façon non covalentes

⊙ Une chaîne α 33 à 34 kD } 55kD

β 27 à 29 kD

⊙ Ponts disulfures intrachânes

⊙ α et β fortement glycosylés (lectines)

oligo-saccharides + acides sialiques

⊙ Le polymorphisme dépend :

- Des chaînes polymorphiques (variabilité localisée au 1er domaine)
- De leur nombre
(exemple : DP, DQ = α et β polymorphiques DR = β polymorphique)
- De leur association

Expression cellulaire et tissulaire des produits d'histocompatibilité

- Les antigènes de classe II ont une distribution tissulaire restreinte :
 - Cellules B et macrophages expriment le CMH classe II
 - Cellules T activées
 - Cellules dendritiques, Langherans, endothélium vasculaire, épithéliales thymiques

Fonctions

- Le CMH de classe II lie des peptides d'au moins 13 acides aminés. Les peptides qui se lient aux molécules de classe II sont variables en longueur et leurs résidus d'encrage sont à différentes distances de l'extrémité du peptide.
Les peptides présentés par le CMH de classe II sont des peptides qui ont pénétré dans les cellules par voie exogène. La chaîne invariante empêche la fixation des peptides produits par voie endogène.
Les CMH de classe II exprimés par les cellules présentatrices présentent les peptides aux lymphocytes CD4 pour induire une réponse auxiliaire. Ainsi, le récepteur des cellules T interagit ainsi avec un peptide associé à une molécule codée par un gène du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.
- Les superantigènes.
Ce sont des molécules susceptibles de se lier à des molécules de classe II du CMH et à des séquences peptidiques caractéristiques de certaines familles des chaînes V β des TCR.

4 - Question rédactionnelle de 10 minutes :

Décrire la structure d'un ganglion lymphatique et très schématiquement les principales étapes de la mise en place d'une réponse immune dans cet organe lymphoïde secondaire.

Corrigé :

Le ganglion lymphoïde est un petit organe capsulé (1 à 15 mm de diamètre) ; il est situé sur le réseau lymphatique : capillaire lymphatique afférent, capillaire lymphatique efférent ; il est vascularisé par un réseau artério-veineux. Trois zones internes sont décrites : la zone corticale : aire des lymphocytes B, follicule primaire ou secondaire ; une zone paracorticale : aire des lymphocytes T ; une zone médullaire : cellules T et B, plasmocytes, macrophages...

Lors d'une réponse immune l'antigène arrive dans le ganglion par le lymphatique afférent, rencontre les cellules T ou B qui lui sont spécifiques dans les zones correspondant ; il y a prolifération et maturation des cellules effectrices concernées (le ganglion augmente de volume sous l'effet de cette prolifération clonale) ; puis ces effecteurs immuns migrent vers le site de l'agression par le lymphatique afférent et un passage sanguin via le canal thoracique.