

La réponse immunitaire à la bactérie de la peste (exercice type 1)

La bactérie Yersinia pestis, découverte en 1894 par le Français Alexandre Yersin, est responsable de plusieurs pandémies historiques de peste bubonique, dont les répercussions démographiques et économiques ont été profondes et durables, comme ce fut le cas lors de l'épisode de la grande peste du Moyen Âge ou peste noire (de 1346 à 1353), au cours duquel on estime que plus d'un tiers de la population totale européenne a été décimée, soit à peu près 25 millions de personnes. La peste demeure une maladie infectieuse contemporaine qui touche essentiellement l'Afrique subsaharienne, l'Amérique et l'Asie.

Question

» Présentez sous la forme d'un schéma les différentes étapes de la réponse du système immunitaire qui, depuis son infection jusqu'à l'élimination de l'agent pathogène, font suite à la contamination de l'individu par la bactérie de la peste.

Votre exposé comportera une introduction, le schéma demandé contenant des éléments d'explication au niveau cellulaire et moléculaire et une conclusion.

Les interventions de la réaction inflammatoire et des lymphocytes T ne sont pas attendues.

Corrigé La réponse immunitaire à la bactérie de la peste (1/2)

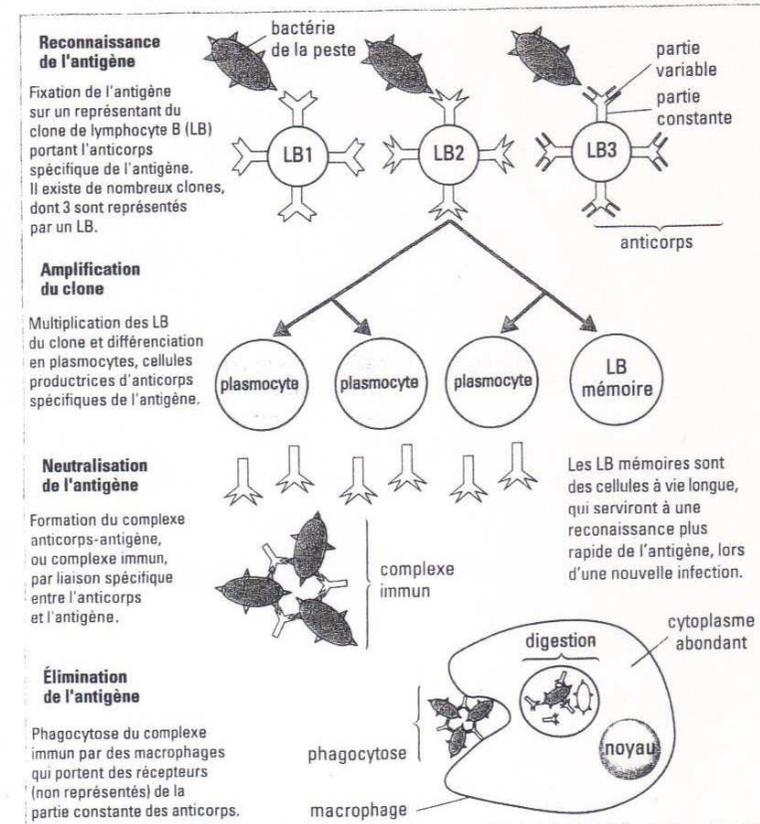
Introduction

La peste est une maladie infectieuse mortelle encore très présente actuellement dans certaines régions d'Afrique. Elle est due à une bactérie, contre laquelle la réponse immunitaire n'est pas toujours assez intense. Nous étudierons les différentes étapes de cette réponse immunitaire, depuis l'infection par la bactérie et jusqu'à son élimination. Comme le rôle des lymphocytes T n'est pas attendu, nous ne considérerons que la réponse immunitaire à médiation humorale, la plus courante dans le cas des bactéries. Les rôles des lymphocytes T4 et de la réaction inflammatoire ne seront pas non plus développés.

Corrigé La réponse immunitaire à la bactérie de la peste (2/2)

Schéma des différentes étapes de la réponse immunitaire à l'infection par la bactérie de la peste

Les trois premières étapes appartiennent à l'immunité adaptative. La dernière étape appartient à l'immunité innée.



Conclusion

Nous venons d'exposer par un schéma la réponse immunitaire à médiation humorale contre la bactérie de la peste. Les effecteurs de cette réponse, les anticorps sont en effet des molécules. Cette réponse fait partie de l'immunité dite adaptative car c'est à la suite de la première rencontre avec l'antigène qu'elle va se mettre en place. En particulier, elle sera beaucoup plus efficace lors d'une deuxième rencontre avec l'antigène, grâce aux cellules mémoire, qui reconnaîtront plus rapidement l'antigène. Les éléments de la réponse innée, comme les cellules phagocytaires, préexistent à la première rencontre.

Réaction inflammatoire et médicaments anti-inflammatoires (exercice type 1)

► Un camarade s'est blessé lors d'une chute. Quelques jours plus tard, il a mal, sa plaie est gonflée, rouge et purulente. Il consulte un médecin qui, après avoir bien nettoyé sa plaie, lui donne un médicament anti-inflammatoire. Votre camarade ne comprend pas la prescription du médecin : « Pourquoi dois-je prendre un médicament, puisque je ne suis pas malade ! », vous dit-il.

Expliquez à votre camarade les mécanismes immunitaires mis en jeu et l'intérêt, dans son cas, de prendre un anti-inflammatoire.

Des schémas explicatifs sont attendus.

Corrigé Réaction inflammatoire et médicaments anti-inflammatoires (1/3)

Après une chute ayant entraîné une lésion des tissus, une réaction inflammatoire se développe au bout de quelques heures. Elle se traduit par un gonflement (œdème), une rougeur et une douleur au niveau de la blessure qui devient purulente.

Nous allons envisager les mécanismes responsables de cette inflammation et son intérêt.

La présence de pus atteste que des micro-organismes pathogènes ont été introduits suite à la blessure. La réaction inflammatoire, dans ce cas, est une réponse à une infection microbienne.

Cependant, le médecin a prescrit un anti-inflammatoire. Quel est le but de cette prescription ?

I. La reconnaissance des micro-organismes pathogènes

- Dans les tissus où débute l'infection, existent en permanence des cellules appelées macrophages et des cellules dendritiques, dont l'une des propriétés est la capacité de reconnaître le non-soi infectieux.
- Les macrophages et les cellules dendritiques reconnaissent des molécules portées par la paroi des micro-organismes, molécules appelées PAMP, communes à de nombreuses familles de micro-organismes. Ces PAMP sont uniquement produits par les micro-organismes et non par les cellules du soi, permettant ainsi une distinction nette entre soi et non-soi.
- Ces différents PAMP sont reconnus par des récepteurs PRR présents chez les macrophages et les cellules dendritiques, notamment dans leur membrane (figure 1).
- Cette reconnaissance provoque l'activation des macrophages et des cellules dendritiques immatures, ce qui se traduit par la production et la sécrétion de messagers chimiques désignés globalement sous le terme de cytokines.

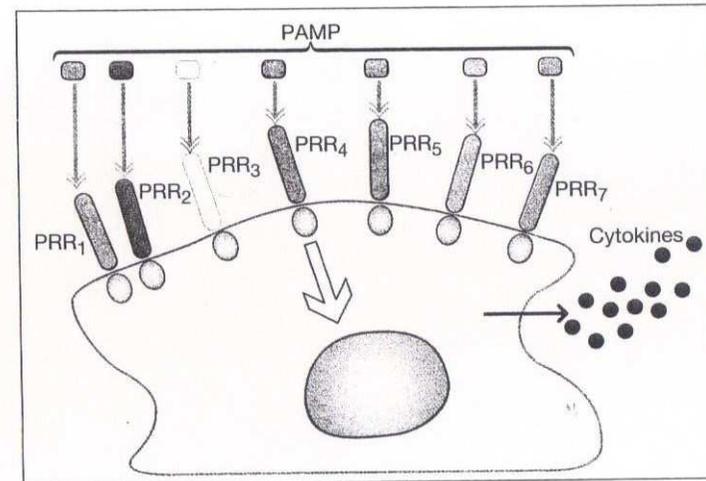


Figure 1 Reconnaissance des antigènes (PAMP) par les récepteurs (PRR) des macrophages et des cellules dendritiques

II. Le déroulement de la réaction inflammatoire

A. Le rôle des cytokines

- Libérées à la suite de l'activation des macrophages et des cellules dendritiques, les cytokines déclenchent la réaction inflammatoire (cytokines pro-inflammatoires).
- Elles agissent sur la paroi des capillaires sanguins, entraînant leur dilatation (vasodilatation), avec comme conséquences l'augmentation locale du volume du flux sanguin et la diminution de sa vitesse. Cela explique la rougeur et la chaleur, caractères macroscopiques de l'inflammation.
- Les cytokines provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire, entraînant une fuite de plasma sanguin dans le tissu infecté, d'où l'œdème (tuméfaction).
- Les cytokines agissent sur la paroi des capillaires et sur des leucocytes (polynucléaires et monocytes) provoquant l'adhésion de ceux-ci à la paroi puis leur passage entre les cellules de la paroi : c'est la diapédèse.
- L'ensemble de ces actions a pour effet de recruter et de regrouper des cellules phagocytaires (macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires) au niveau du site infectieux (figure 2).

Corrigé Réaction inflammatoire et médicaments anti-inflammatoires (2/3)

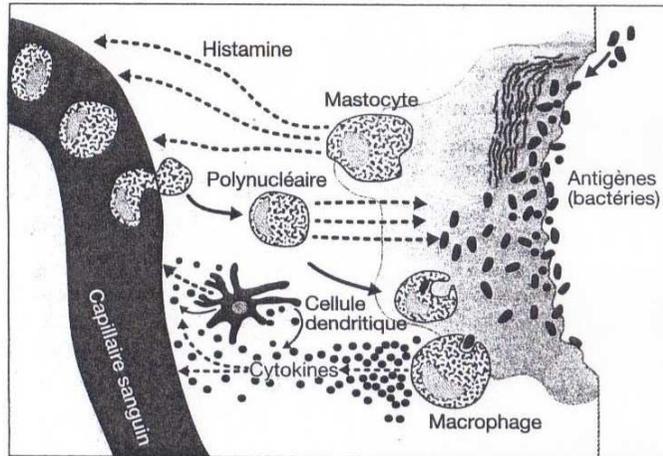


Figure 2 Les acteurs de l'inflammation

B. La phagocytose et le pus

- La phagocytose est exercée par des cellules spécialisées : macrophages résidents polynucléaires et cellules dendritiques.
- Toutes ces cellules possèdent des récepteurs capables de reconnaître des molécules microbiennes antigéniques (déterminants antigéniques), reconnaissance qui déclenche la phagocytose (figure 3) : le pathogène est d'abord entouré par la membrane du phagocyte puis enfermé dans une vésicule (vésicule de phagocytose = phagosome). Cette vésicule fusionne avec des lysosomes (phagolysosomes), dont des substances tuent les micro-organismes avant de les digérer grâce à leurs enzymes.
- Le pus, liquide plus ou moins épais, est formé par une accumulation de phagocytes morts (polynucléaires), de microbes et de débris cellulaires provenant de la nécrose des cellules du tissu lésé.

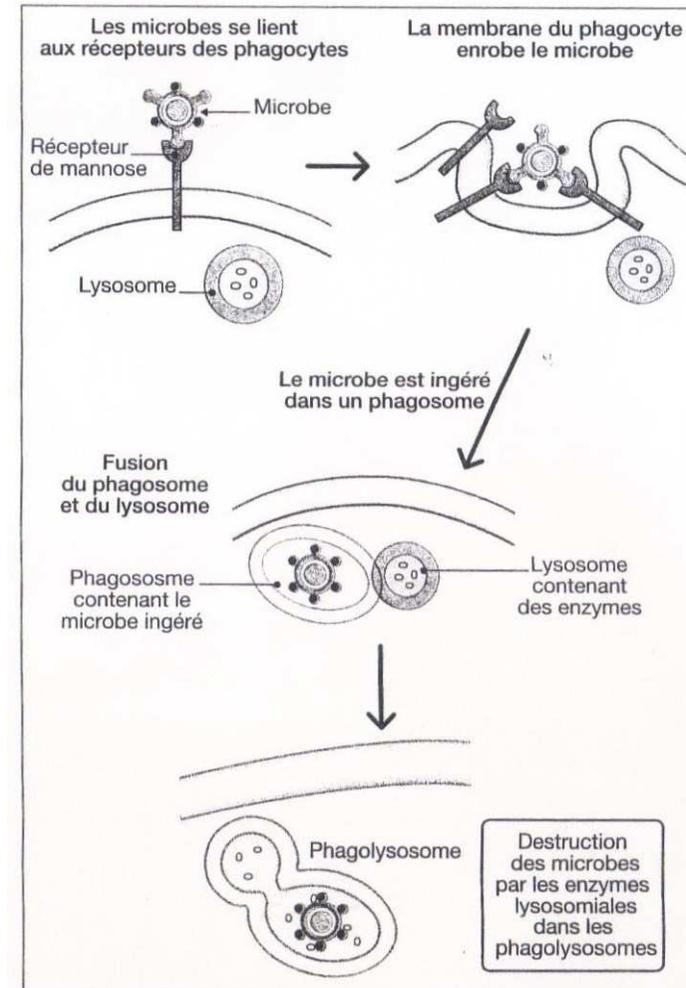


Figure 3 La phagocytose

Corrigé Réaction inflammatoire et médicaments anti-inflammatoires (3/3)

III. Bilan : les actes médicaux

- **Nettoyage de la plaie**

Par cet acte, le médecin supprime le pus, débarrassant ainsi en grande partie la blessure des microbes et limitant donc les risques de généralisation de l'infection.

- **Prescription d'un anti-inflammatoire**

Celui-ci agit en limitant la sécrétion de cytokines inflammatoires diminuant ainsi les symptômes : œdème, douleur et altération fonctionnelle.

Cet anti-inflammatoire ne doit cependant pas stopper totalement la réaction inflammatoire. En effet, ces processus de la réaction inflammatoire peuvent souvent conduire à l'élimination des micro-organismes pathogènes ou à la limitation de leur action. Toutefois, certains de ces microbes résistent à la phagocytose, et c'est l'immunité adaptative qui va conduire à la naissance d'effecteurs contribuant à leur élimination. Or, l'inflammation, réaction immunitaire innée, est absolument indispensable à la mise en route de la réaction immunitaire adaptative.

Le maintien de l'intégrité de l'organisme (exercice type 1)

La réponse immunitaire adaptative est basée sur une spécificité de reconnaissance d'un antigène donné. Les anticorps sont des molécules qui participent à cette réponse.

Question

Expliquez comment l'introduction d'un antigène dans l'organisme conduit à la production d'anticorps spécifiques, puis à la formation d'un complexe immun éliminé ensuite par phagocytose.

La réponse, qui inclura une introduction, un développement structuré et une conclusion, sera illustrée de schéma(s).

Corrigé Le maintien de l'intégrité de l'organisme (1/2)

Introduction

Les anticorps sont des molécules produites par une catégorie de cellules immunitaires, les plasmocytes issus de la différenciation des lymphocytes B. Ils interviennent lors de la réponse immunitaire adaptative suite à l'introduction d'un antigène dans l'organisme. Une succession de phases est nécessaire à la production d'anticorps spécifiques. Cette spécificité est liée à la nature des anticorps, c'est-à-dire à leur composition en acides aminés. Par la formation de complexes immuns, l'anticorps neutralise l'antigène. Une dernière phase permet d'éliminer l'antigène par l'intervention des phagocytes.

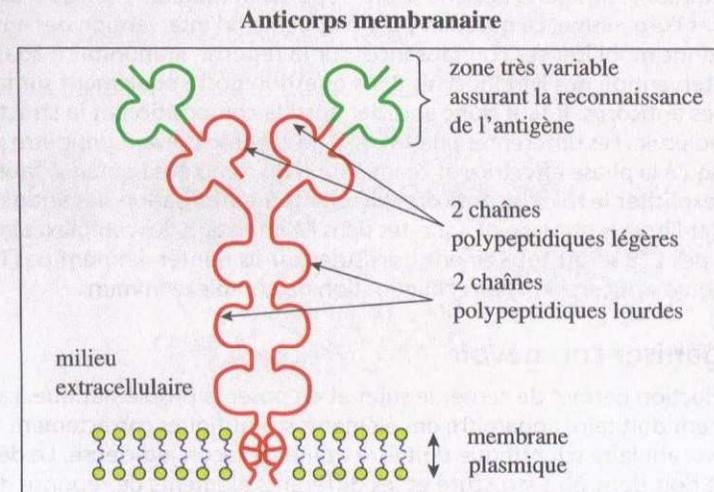
I De l'initiation de la réponse immunitaire à la production d'AC

La réponse immunitaire adaptative débute par une phase dite de sélection clonale ou d'induction. En effet, dans l'organisme, existent différents clones de lymphocytes B.

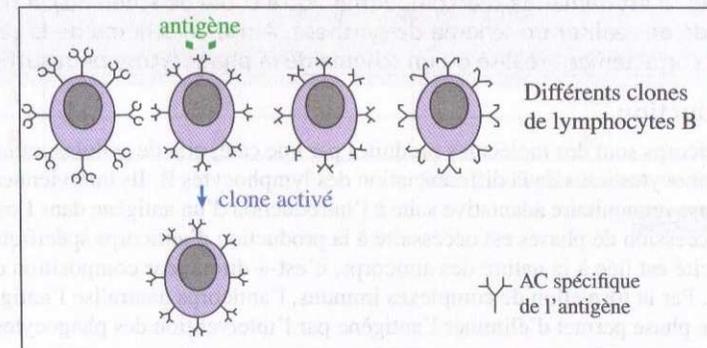
Chaque clone comprend des lymphocytes B caractérisés par un type d'anticorps (AC) membranaire.

De nature protéique, ces anticorps membranaires sont constitués de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux (deux chaînes lourdes et deux chaînes légères), reliées par des ponts disulfure. Chaque molécule, en forme de Y, possède une partie constante dont la base est enchâssée dans la membrane cellulaire et une partie variable aux deux extrémités des branches du Y qui présente deux sites de reconnaissance identiques, spécifiques d'un déterminant antigénique donné.

Grâce à leurs AC, les lymphocytes B reconnaissent directement le non-soi : antigènes libres ou antigènes membranaires introduits dans l'organisme.



Sélection clonale



Les lymphocytes B sont ainsi sélectionnés directement par un déterminant antigénique d'un antigène libre ou cellulaire (non-soi), reconnu spécifiquement par l'anticorps

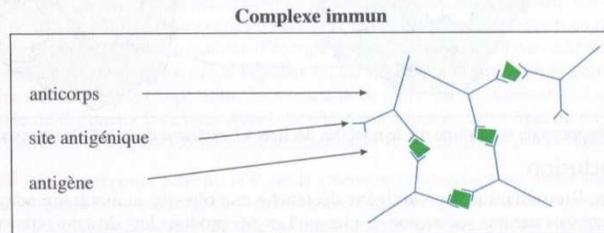
Corrigé Le maintien de l'intégrité de l'organisme (2/2)

membranaire des LB. Ces derniers affichent alors des récepteurs à l'interleukine et peuvent être activés par l'interleukine sécrétée par les lymphocytes T auxiliaires (LTa) provenant de la différenciation des LT4 (qui ont aussi été sélectionnés par le même déterminant antigénique).

La phase d'expansion clonale suit la phase de sélection. Sous l'effet de l'interleukine, les lymphocytes B sélectionnés se multiplient par mitoses successives. Suite à cette phase de multiplication intensive, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes. Cette phase de différenciation des LB, aboutissant à la formation des plasmocytes, permet de produire des anticorps circulants. En effet, les plasmocytes sont des cellules spécialisées dans la synthèse des chaînes polypeptidiques composant ces anticorps. Ces anticorps sont identiques aux anticorps membranaires présents à la surface des LB sélectionnés par l'antigène. Ils sont donc spécifiques du même antigène. Toutefois, les anticorps circulants possèdent un site de fixation aux récepteurs membranaires des cellules phagocytaires. Ce site de fixation est situé sur la partie constante de l'anticorps.

II La phase effectrice de la réponse et l'élimination de l'antigène

Les AC circulants permettent d'inspecter les milieux extra-cellulaires. Avec la fixation de AC sur leurs antigènes spécifiques débute la phase effectrice. La reconnaissance AC/AG entraîne la formation d'un complexe immun.



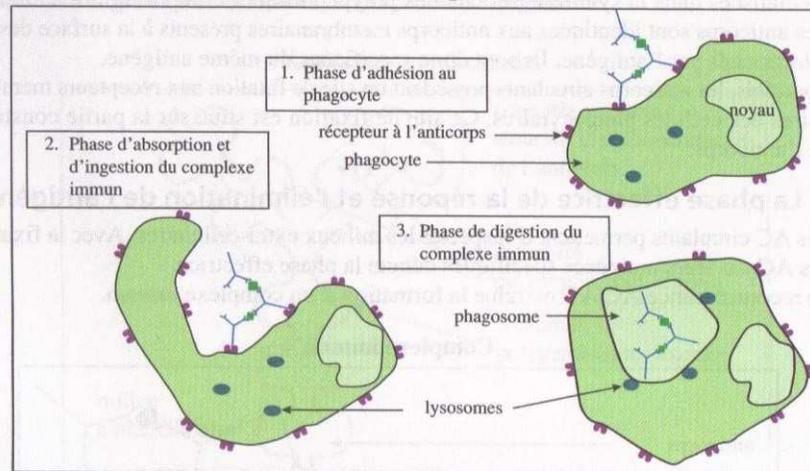
Le complexe immun neutralise l'antigène. Par exemple, si l'antigène correspond à une molécule toxique, le complexe immun permet de neutraliser les effets toxiques. Si l'antigène est fixé à la surface d'un organisme pathogène, il neutralise la prolifération de l'organisme.

Toutefois, les AC ne font que neutraliser l'antigène. La destruction de l'antigène est assurée par d'autres agents effecteurs comme les phagocytes. Ainsi, la formation du complexe immun facilite la phagocytose par fixation de la partie constante de l'anticorps sur le récepteur membranaire du phagocyte. La réponse immunitaire innée va donc parachever la réponse immunitaire adaptative.

La phagocytose comprend plusieurs étapes :

- attraction du phagocyte par chimiotactisme ;
- adhésion de l'antigène grâce à la partie constante de l'anticorps fixé à un récepteur de la membrane du phagocyte ;
- ingestion par endocytose et formation d'une vacuole renfermant le complexe immun (le phagosome) ;
- digestion par des enzymes lytiques contenues dans des vésicules (lysosomes) qui fusionnent avec le phagosome.

Élimination des complexes immuns



La phagocytose se termine par le rejet des déchets à l'extérieur de la cellule par exocytose.

Conclusion

Ainsi, l'introduction d'un antigène déclenche une réponse immunitaire adaptative caractérisée par une succession de phases. Les AC produits lors de cette réponse sont spécifiques d'un antigène et ils permettent la neutralisation de l'antigène. Les phagocytes, acteurs de la réponse innée, parachèvent la réponse en permettant l'élimination de l'antigène.

Quelques aspects de la réaction immunitaire (exercice type 1)

(1/2)

QCM (3 points)

Cochez la proposition exacte pour chaque question.

Question 1. Le système immunitaire est composé d'organes lymphoïdes et de tissus lymphoïdes parmi lesquels la moelle osseuse et :

- a) la rate sont responsables de la formation des cellules immunitaires ;
- b) le thymus sont responsables uniquement de la formation des lymphocytes ;
- c) les ganglions sont responsables de la maturation des cellules immunitaires ;
- d) le thymus sont responsables de l'acquisition de l'immunocompétence des lymphocytes.

Question 2. La réponse immunitaire innée, commune à tous les animaux, fait intervenir :

- a) l'ensemble des leucocytes du système immunitaire ;
- b) les phagocytes comme les monocytes et les lymphocytes B ;
- c) la phagocytose grâce à l'intervention de granulocytes et de monocytes ;
- d) des macrophages issus de la différenciation des granulocytes.

Quelques aspects de la réaction immunitaire (exercice type 1)

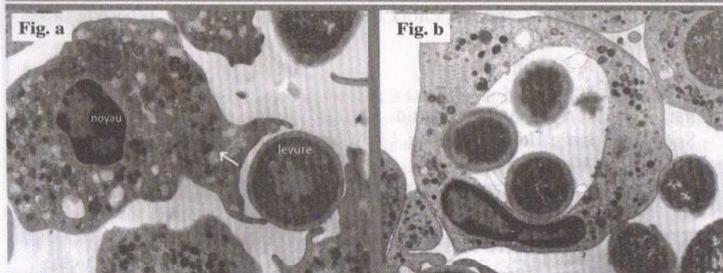
(2/2)

Question 3. Au cours de la réaction inflammatoire, les mastocytes participent à la réponse immunitaire innée en :

- a) libérant des médiateurs chimiques responsables de l'attraction des phagocytes ;
- b) phagocytant les micro-organismes étrangers ;
- c) libérant directement dans la circulation sanguine des anticorps ;
- d) synthétisant de l'interleukine qui stimule la multiplication des lymphocytes.

DOCUMENT 1. Phagocytose de levures

Phagocytose de levures opsonisées (par anticorps et complément) par des granulocytes humains



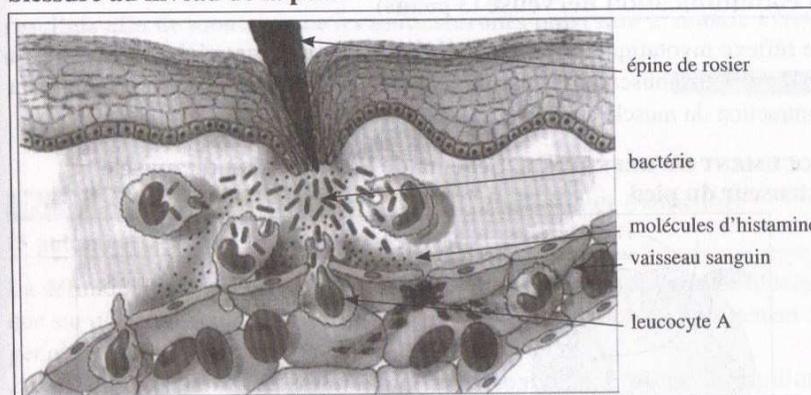
Question 4. (Doc. 1) Les figures a et b montrent respectivement :

- a) une phase d'adhésion de la levure sur un phagosome et la digestion de la levure par des enzymes ;
- b) une phase d'ingestion de la levure par endocytose et la digestion de la levure dans un lysosome ;
- c) une phase d'ingestion de la levure par le phagocyte et la digestion dans un phagosome ;
- d) une phase d'adhésion de la levure par le lysosome et la digestion dans un phagosome.

Question 5. Au cours de la réponse immunitaire innée, certaines cellules immunitaires exposent des antigènes étrangers à la surface de leur membrane après phagocytose. Ces cellules sont, par exemple :

- a) des macrophages qui présentent des fragments de l'antigène associés au CMH ;
- b) des macrophages qui présentent des fragments de l'antigène associé à un anticorps ;
- c) des monocytes qui présentent l'antigène associé au CMH ;
- d) des lymphocytes T qui présentent l'antigène associé à leur récepteur.

DOCUMENT 2. Schéma d'une réaction inflammatoire suite à une blessure au niveau de la peau



Question 6. (Doc. 2) Au cours de la réaction inflammatoire, le leucocyte A est un :

- a) lymphocyte traversant par chimiotactisme la paroi des vaisseaux sanguins ;
- b) phagocyte traversant par diapédèse la paroi des vaisseaux sanguins ;
- c) granulocyte traversant la paroi des vaisseaux sanguins par phagocytose ;
- d) lymphocyte producteur d'anticorps.

QUESTION DE SYNTHÈSE (5 points)

Une personne se blesse en coupant des tiges de rosier. Une épine s'est profondément enfoncée dans la peau mais la personne n'a pas fait de cas de cette blessure. Cependant, quelque temps plus tard, elle ressent au niveau de la zone lésée une douleur et, autour de l'épine, elle observe un gonflement, une rougeur et une sensation de chaleur.

Question

Après avoir présenté les processus de reconnaissance mis en jeu au cours de la réponse immunitaire innée, vous donnerez l'origine des différents symptômes dus à la réaction inflammatoire. Vous expliquerez ensuite à l'aide d'un schéma comment les bactéries peuvent être détruites au cours de cette réponse innée.

Corrigé Quelques aspects de la réaction immunitaire (1/2)

QCM

Question 1. La réponse juste est la **d**. Les **réponses a** et **c** sont fausses car la rate et les ganglions sont des organes lymphoïdes secondaires dans lesquels les cellules immunitaires se multiplient. La **réponse b** est fausse car le thymus, bien qu'étant un organe lymphoïde central comme la moelle osseuse, ne fait que participer à la maturation des lymphocytes T. Seule la moelle osseuse est le lieu de production et de formation des cellules immunitaires.

Question 2. La réponse juste est la **c**. La **réponse a** est fausse car, parmi les leucocytes, les lymphocytes ne participent pas à la réponse innée. La **réponse b** est fausse car les lymphocytes B ne sont pas des phagocytes. La **réponse d** est fausse car les macrophages sont issus de la différenciation des monocytes.

Question 3. La réponse juste est la **a**. La **réponse b** est fausse car ce sont les macrophages et les granulocytes qui sont responsables de la phagocytose. La **réponse c** est fausse car ce sont les plasmocytes qui produisent les anticorps. Ces cellules, issues de la différenciation des lymphocytes B, ne participent pas à la réponse innée. La **réponse d** est fausse car ce sont les lymphocytes T4 qui produisent de l'interleukine et ils n'interviennent pas dans la réponse innée. Les macrophages libèrent également de l'interleukine lors de la réponse inflammatoire, mais pas les mastocytes.

Question 4. La réponse juste est la **c**. La **réponse a** est fausse car le phagosome n'est pas une cellule phagocytaire mais une vacuole digestive présente dans un phagocyte. Les **réponses b** et **d** sont fausses car le lysosome est une petite vésicule contenant des enzymes digestives qui sont ensuite déversées dans le phagosome. Ainsi, la figure **a** montre bien une phase d'ingestion et la figure **b** une phase de digestion dans le phagosome d'un phagocyte.

Question 5. La réponse juste est la **a**. La réponse **b** est fausse car le macrophage, après phagocytose de l'antigène, expose des fragments de cet antigène associés à des protéines du CMH ou Complexe Majeur d'Histocompatibilité. Quant aux anticorps membranaires, ils ne sont présents qu'à la surface des lymphocytes B. La réponse **c** est inexacte car les monocytes sont des cellules indifférenciées. Pour que ces cellules exposent des antigènes étrangers à leur surface, il faut d'abord une différenciation des monocytes en macrophages. La réponse **d** est fausse car les lymphocytes T ne participent pas à la réponse innée.

Question 6. La réponse juste est la **b**. Les **réponses a** et **d** sont fausses car les lymphocytes ne participent pas à la réaction inflammatoire. La réponse **c** est fausse car la phagocytose effectuée par un granulocyte correspond à l'ingestion, puis la digestion d'un antigène.

Question de synthèse

Le système immunitaire inné, commun à tous les animaux, permet de détecter des micro-organismes. L'immunité innée est polyvalente, existe avant tout contact avec l'agent infectieux et sa mise en œuvre est immédiate. Cette immunité fait intervenir dans tous les cas la phagocytose qui est initiée par la réponse inflammatoire.

Ainsi, les symptômes observés chez une personne qui se blesse avec une épine de rosier sont dus à la pénétration dans l'organisme de micro-organismes comme des bactéries. La présence de ces bactéries déclenche une succession de réactions caractéristiques de la réponse inflammatoire.

I La reconnaissance des bactéries

Les bactéries sont reconnues par des récepteurs présents à la surface des cellules de l'immunité de l'organisme. Ces récepteurs appartiennent à une famille de récepteurs, nommée PRR. Ces molécules interviennent donc dans la reconnaissance des micro-organismes (non-soi). Les PRR ont pour principale fonction de discriminer le soi du non-soi (origine exogène) via la reconnaissance de motifs moléculaires exprimés sélectivement par les micro-organismes.

Ainsi, les PRR sont capables d'interagir avec des molécules exprimées par les bactéries. Cette interaction déclenche la réponse inflammatoire.

II L'origine des symptômes de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire, caractérisée par les quatre symptômes : douleur, chaleur, rougeur et gonflement, est la conséquence de la libération de substances chimiques. Celles-ci facilitent la venue sur le site de l'infection des éléments actifs du système immunitaire, en particulier les cellules phagocytaires (granulocytes, macrophages) qui franchissent la paroi des vaisseaux sanguins par diapédèse.

- La douleur ressentie par la personne qui s'est piquée avec une épine de rosier provient d'une stimulation de fibres nerveuses sensibles présentes dans la peau. Cette sensation de douleur présente un intérêt car elle agit comme un signal d'alarme pour la personne qui s'est blessée.
- La sensation de chaleur provient de la libération d'interleukine par les macrophages. L'interleukine a un effet pyrogène et engendre ainsi une hyperthermie, qui inhibe la croissance des bactéries et augmente la mobilité des granulocytes.
- La sensation de rougeur et le gonflement de la zone blessée proviennent de l'histamine libérée par les mastocytes. L'histamine provoque une vasodilatation des vaisseaux sanguins (responsable de la rougeur) et une attraction des granulocytes sur le lieu de l'infection (responsable d'un gonflement).

III La phagocytose au cours de la réaction inflammatoire

Les phagocytes, comme par exemple les granulocytes, interviennent dans la phagocytose des micro-organismes reconnus.

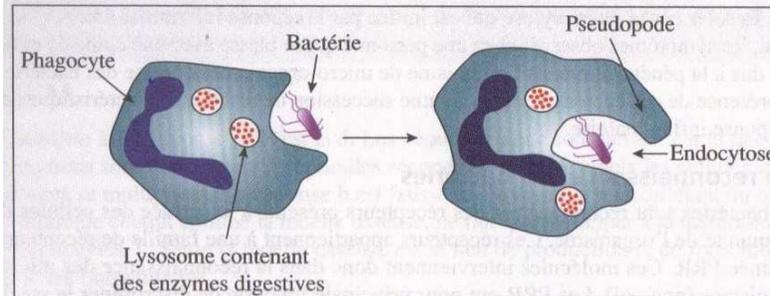
Le phagocyte se déplace à la rencontre des bactéries. Ce déplacement est facilité par un phénomène de chimiotactisme induit par la libération de médiateurs chimiques produits par les mastocytes.

Corrigé Quelques aspects de la réaction immunitaire (2/2)

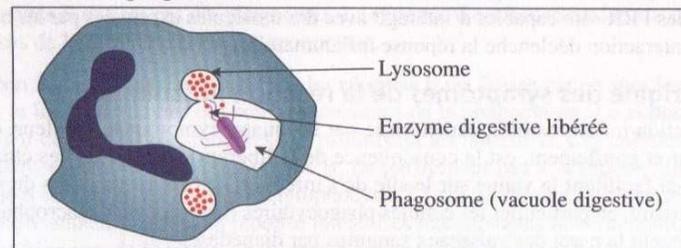
On distingue classiquement trois phases dans la phagocytose :

1°) **adhésion** de l'antigène à la membrane du phagocyte ;

2°) **ingestion** par endocytose et formation d'une vacuole renfermant l'antigène (le phagosome) ;



3°) **digestion** par des enzymes lytiques contenues dans des vésicules (lysosomes) qui fusionnent avec le phagosome.



Les déchets sont ensuite rejetés à l'extérieur de la cellule par exocytose.

Conclusion

Ainsi, une personne qui se blesse avec une épine de rosier présente des symptômes caractéristiques de la réaction inflammatoire. Les principaux acteurs de cette réponse sont les mastocytes et les phagocytes. Les symptômes sont le signe que l'organisme a reconnu les bactéries comme des éléments étrangers à l'organisme.