

**Enseignement d'Immunologie
Septembre 2009**

ED02

**Systeme immunitaire en action contre les agents
pathogènes à développement extra-cellulaire :
la réponse adaptative à médiation humorale**

DES de Biologie Médicale



**Universités des Sciences de la Santé
CAMBODGE – LAOS**

Avec la participation de l'Université Pierre et Marie Curie



Soutenu par :

Projet d'Appui à l'Enseignement Supérieur Médical en R.D.P. Lao
Projet d'Appui à l'Université des Sciences de la Santé au Cambodge
Fondation Mérieux au Cambodge et au Laos (Centre Christophe Mérieux)

N.B. : Le présent document est tiré du cours DCEM1 de l'UPMC.

Tous les documents du cours sont disponibles à l'adresse suivante :
<http://adrien.six.online.fr/DESCLI2009/>

D.C.E.M. 1 Année 2009
Enseignement Interactif n°2 - *Questions*

Thème :

Le système immunitaire en action: la réponse adaptative à médiation humorale.

Objectifs : raisonner sur le rôle du système immunitaire dans la défense contre les agents infectieux extracellulaires et l'importance de la réponse immunitaire humorale.

Assimilation des connaissances concernant :

- 1 - Mécanisme de déclenchement de la réponse immunitaire humorale
- 2 - Mode d'action des anticorps
- 3 - Défaut de production d'anticorps et immunopathologie
- 4 - Applications cliniques des anticorps: sérothérapie, immunothérapie et vaccination

À travers les exemples suivants :

Sérothérapie

Anticorps monoclonaux : Rituximab

Vaccination

I. Les Anticorps : reconnaissance de l'antigène

Les anticorps sont des glycoprotéines ('immunoglobulines', Ig) de la superfamille des immunoglobulines. Les Ig sont présentes à la membrane des lymphocytes B (Ig de membrane) et constituent le récepteur aux antigènes ou sous forme soluble, dans le sérum, après sécrétion par les plasmocytes.

1. Quelle partie de la région variable des anticorps définit leur spécificité antigénique ?

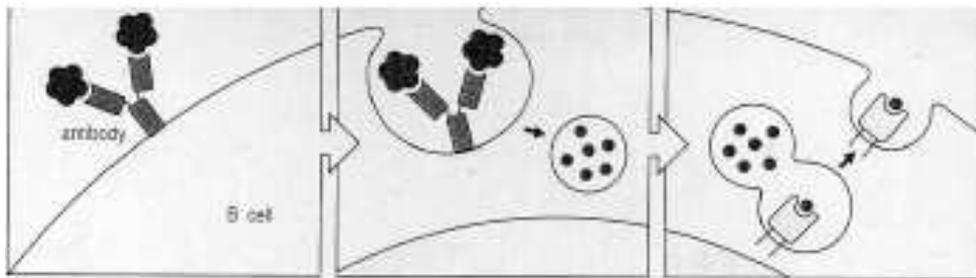
2 . Quelle est la nature des épitopes reconnus ?

3. Quelle différence existe-t-il entre les Ig membranaires des lymphocytes B et les anticorps sécrétés par les plasmocytes ? Existe-t-il une différence de spécificité antigénique ?

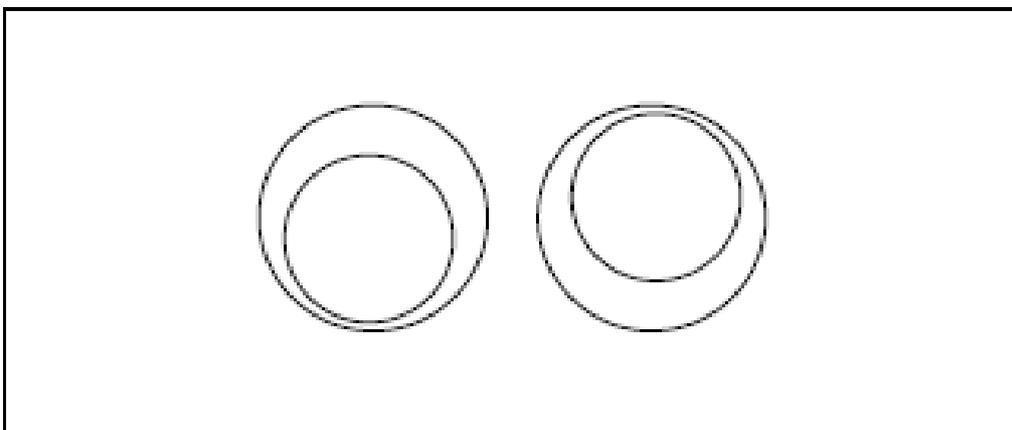
II. Coopération cellulaire dans l'initiation de la réponse anticorps

L'initiation de la réponse humorale dirigée contre des antigènes protéiques requiert la coopération des lymphocytes T CD4⁺ dits « helper ».

1. Décrire la séquence des événements reproduits dans cette suite de trois schémas. Quel est le type cellulaire représenté ici, quelle molécule est présente à la surface de cette molécule ?



2. Représentez schématiquement les interactions cellulaires mises en place entre le lymphocyte B et le lymphocyte T CD4 lors de la phase d'initiation de la réponse humorale ?

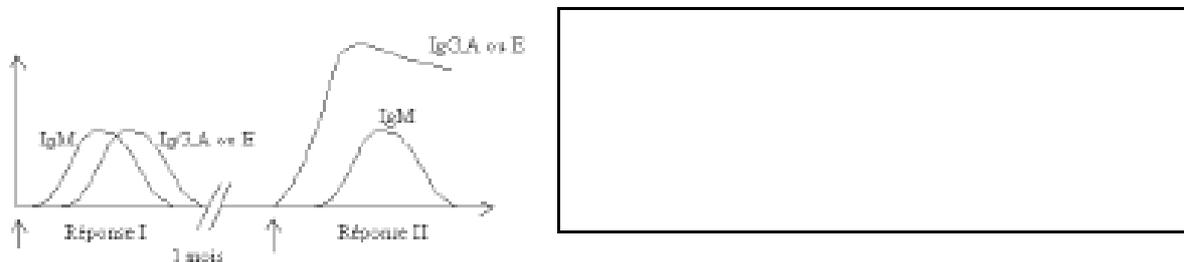


3. Quelles sont les conséquences de l'engagement des molécules CD40-CD40L sur le développement de la réponse humorale primaire ?

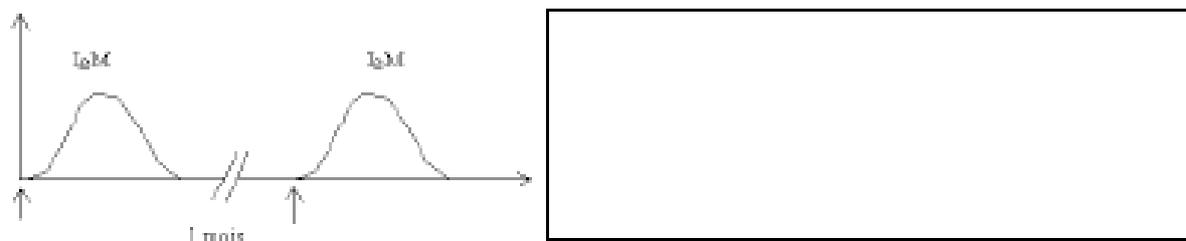
4. Définissez la notion d'antigènes thymo-indépendants et thymo-dépendants.

5. Expliquez les différences qualitatives et quantitatives des réponses humorales primaires et secondaires observées après injection des antigènes vaccinaux suivants :

a) Anatoxine diphtérique ; Anatoxine tétanique, antigènes HBs de HBV,... :



b) Le polysaccharide de type b ou polyribosyl ribitol phosphate (PRP) de *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)



c) vaccins polysaccharidiques conjugués :

*En situation : **Vaccination contre les infections à Hib***

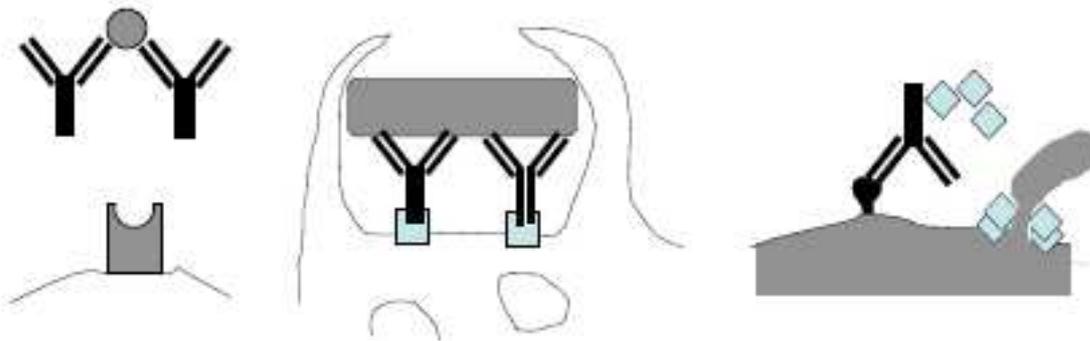
Un progrès considérable a été réalisé par le couplage du PRP à une protéine, anatoxine tétanique (PRP-T) ou diphtérique PRP D), toxine diphtérique mutante non toxique (HbOC) ou protéine de la membrane externe de Neisseria meningitidis (PRP-OMP). Ces nouveaux vaccins conjugués, suscitant une réponse immunitaire thymo-dépendante, se sont avérés très immunogènes chez l'enfant et chez le nourrisson.

6. Justifiez ainsi la meilleure efficacité des vaccins polysaccharidiques conjugués (chez les jeunes enfants) comparativement aux vaccins polysaccharidiques simples. Décrire leur mécanisme d'action.

Action des anticorps

Modes d'actions des anticorps

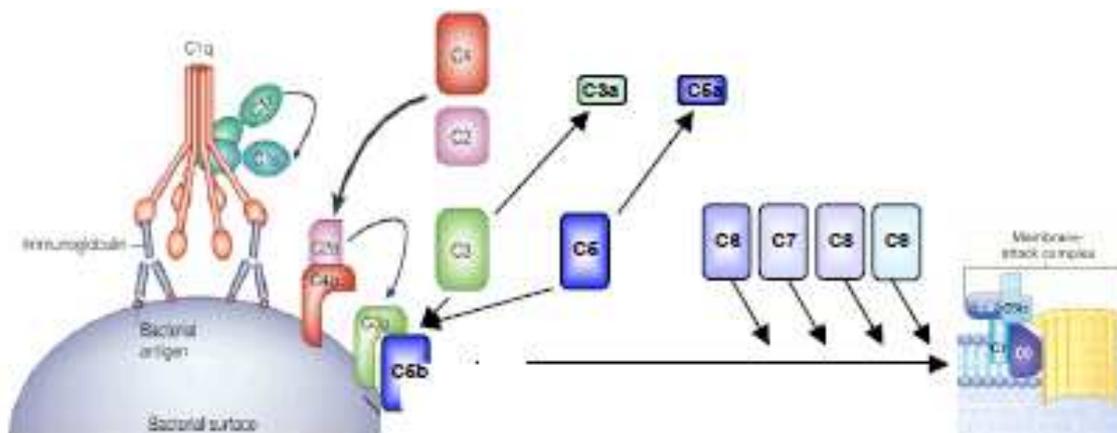
1. Définir les modes d'action des anticorps représentés ci-dessous



2. Indiquez dans quels cas ces mécanismes d'actions sont principalement mis en jeu ?

3. Définissez et représentez schématiquement l'ADCC

B. Activation de la voie classique du complément



1. Quelles sont les principaux activateurs de la voie classique du complément ?
2. Quelles sont les molécules à l'origine de la cascade d'activation du complément et quelles sont les molécules effectrices ?
3. Quelles sont les principales conséquences biologiques de l'activation du complément ?

Applications cliniques: Sérothérapie, Immunothérapie et Vaccination

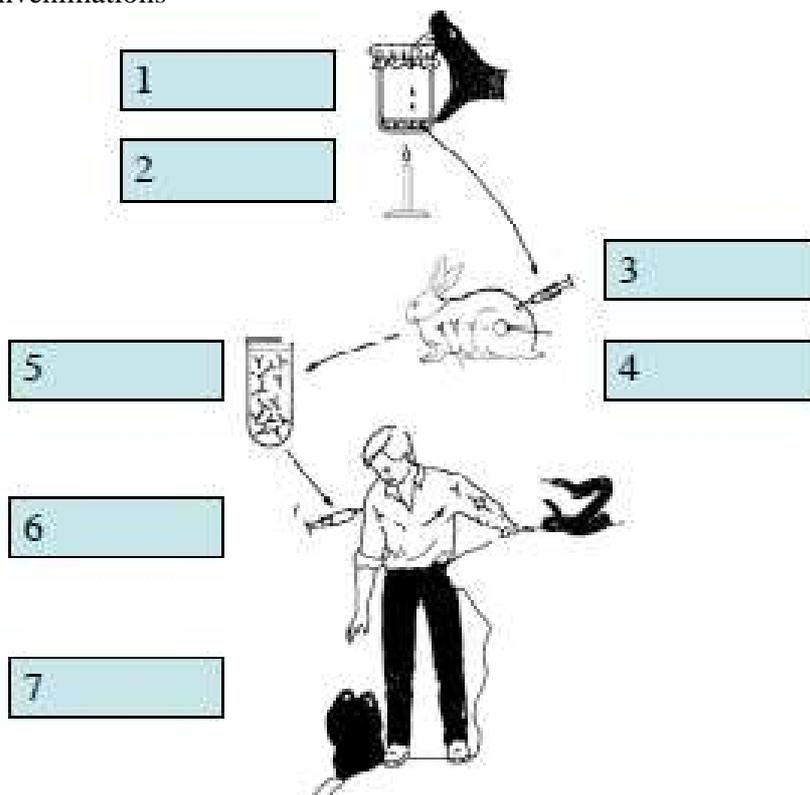
A. Sérothérapie

L'efficacité d'action des anticorps et notamment la neutralisation des pathogènes est illustrée par la sérothérapie.

1. Définissez la sérothérapie

2. En quoi la sérothérapie est une « immunisation passive »

3. Complétez le schéma résumant les principales étapes de la sérothérapie pour le traitement des envenimements



4. Expliquez l'origine de la maladie sérique qui peut être observée après sérothérapie

En situation : *La sérothérapie est utilisée :*

*Contre la toxine tétanique chez les personnes présentant une plaie supposée tétanigène et n'ayant pas fait de rappel tétanique récent (>10 ans). Le sérum est dit préventif. L'administration d'[HYPERLINK "http://fr.wikipedia.org/wiki/Immunoglobuline"](http://fr.wikipedia.org/wiki/Immunoglobuline) \o "Immunoglobuline" immunoglobuline anti-toxine tétanique permet de neutraliser la tétanospasme responsable des symptômes cliniques liés à l'infection par *Clostridium tetani*. En l'absence de traitement, la toxine rejoint le système nerveux central et entraîne un blocage nerveux en rendant impossible l'émission de signaux inhibiteurs par les neurones : les neurones moteurs deviennent hyperactifs ce qui explique la dangereuse paralysie caractéristique du tétanos. La mortalité globale est estimée à 30% des cas (le plus souvent par arrêt cardiaque ou suite à une paralysie des muscles respiratoires).*

Après une morsure de serpent venimeux. Le sérum est dit curatif.

Immunothérapie et Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont aujourd'hui utilisés en clinique.

L'expérience la plus large concerne le **rituximab (anticorps monoclonal, dirigé contre le récepteur CD20, composé de régions constantes d'une portion IgG-Fc humaines et de régions variables d'origine murine)** dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens.

1. Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal. Comment les premiers anticorps monoclonaux ont-ils été produits ?

2. D'après la description de la structure de l'anticorps Rituximab, indiquez si l'anticorps est xénogénique, chimérique, humanisé ou humain ?

3. Quelles sont les différences entre les anticorps xénogéniques, chimériques, humanisés ou humains ?

4. Justifiez la nécessité de développer des anticorps monoclonaux chimères ou humanisés ?

En situation :

La terminologie de l'anticorps renseigne sur sa nature

« **momab** » désigne les anticorps monoclonaux construits à partir de la souris (1975)

« **ximab** » dénomme les anticorps chimériques – homme/souris (1984)

« **zumab** » est appliqué aux anticorps monoclonaux « humanisés » (1988)

« **mumab** » concerne les anticorps monoclonaux « humains » (1994).

Vaccination et anticorps neutralisants

La protection vaccinale contre certaines infections dépend directement de l'induction d'anticorps neutralisants, capables de neutraliser les virus ou toxines avant qu'ils ne puissent établir une infection et/ou exercer leur pouvoir infectieux.

Les vaccins sous-unitaires sont en général très efficaces pour induire une immunité humorale.

1. Par quel(s) mécanisme(s) la vaccination permet-elle l'établissement d'une immunité humorale à long terme ? Quelles sont les qualités qui justifient l'induction d'une 'immunité protectrice' ?

On distingue classiquement trois catégories de vaccins « conventionnels » : les vaccins vivants atténués ; les vaccins inactivés et les vaccins sous unitaires.

2. Quels sont les principaux vaccins vivants atténués et leurs contre-indications ?

3. Définir les vaccins sous-unitaires ? Quels sont les principaux vaccins sous-unitaires utilisés en clinique ?

4. Justifiez la capacité des vaccins sous-unitaires à induire une bonne réponse anticorps.

5. Quelles sont les limites de ces vaccins ?

6. Quelle est la nature des antigènes utilisés dans les vaccins anti-tétanique, anti-diphtérique ?

En situation :

Les connaissances en Immunologie, Virologie ainsi que l'apparition d'une très grande variété de technologies issues du génie génétique permettent désormais de concevoir des vaccins totalement nouveaux : vaccins sous-unitaires ou conjugués, vaccins ADN ou ARN nu, vecteurs viraux recombinants, vaccins cellulaires (dendritiques)... Les recherches portent également sur les adjuvants, la conjugaison, qui augmentent l'immunogénicité des vaccins existants. Différentes voies d'administration des vaccins - orale, nasale ou transcutané par exemple - sont également à l'étude.