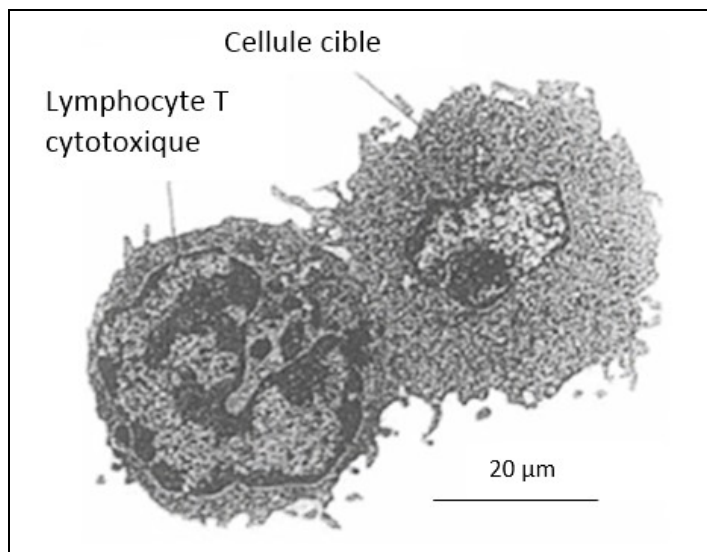


Partie 1 (8 points)

Défense de l'organisme face à une infection virale

Chez un malade, des lymphocytes T cytotoxiques (LTc) (*lutte contre les Ag cellulaires*) sont prélevés et mis en culture avec des cellules infectées (CMH modifié) par un virus. L'image ci-contre est alors observée.

*Fixation LTct sur cellule infectée grâce au récepteur T = X2 reconnaissance = CMH + déterminant Ag*



QCM (3 points)

QCM : à partir de la lecture du document et de vos connaissances, cocher la bonne réponse, pour chaque série de propositions

1- Le lymphocyte T cytotoxique est :

- une cellule différenciée qui intervient lors des réactions de l'immunité adaptative
- une cellule différenciée qui intervient lors des réactions de l'immunité innée
- une cellule indifférenciée qui intervient lors des réactions de l'immunité adaptative
- une cellule indifférenciée qui intervient lors des réactions de l'immunité innée.

2- Le lymphocyte T cytotoxique est une cellule effectrice provenant de :

- la différenciation d'un lymphocyte B
- la différenciation d'un lymphocyte T CD4
- la différenciation d'un lymphocyte T CD8
- la différenciation d'un plasmocyte.

3- A la suite du contact cellulaire présenté sur le document le lymphocyte T cytotoxique détruit la cellule cible :

- en la phagocytant
- en formant des complexes immuns
- en libérant des molécules (→ perforines ou molécules provoquant l'apoptose)
- en attirant des plasmocytes

Question de synthèse (5 points)

Les lymphocytes T cytotoxiques détruisent les cellules infectées par un virus de manière spécifique

Expliquez comment, à la suite d'une infection virale, (modification du CMH auquel s'associe des déterminants antigéniques viraux) ces lymphocytes T cytotoxiques spécifiques apparaissent dans l'organisme.

Votre exposé sera composé d'un introduction, d'un développement sous forme d'un schéma de synthèse accompagné d'un petit texte expliquant les différentes étapes et d'une conclusion.

Un virus est un parasite cellulaire obligatoire, pour se reproduire il doit parasiter une cellule hôte, qui produit alors de nouveaux virus. Lors de cette production des protéines virales (déterminants Ag) s'intègrent à la membrane de la cellule, associées au CMH de la cellule.

Ce CMH modifié peut être reconnu par les Lymphocytes T CD8 (LT8) grâce à leurs récepteurs T spécifiques qui vont, après activation, se multiplier, se différencier en Cytotoxiques aptes à se fixer sur ces cellules infectées et à les détruire.

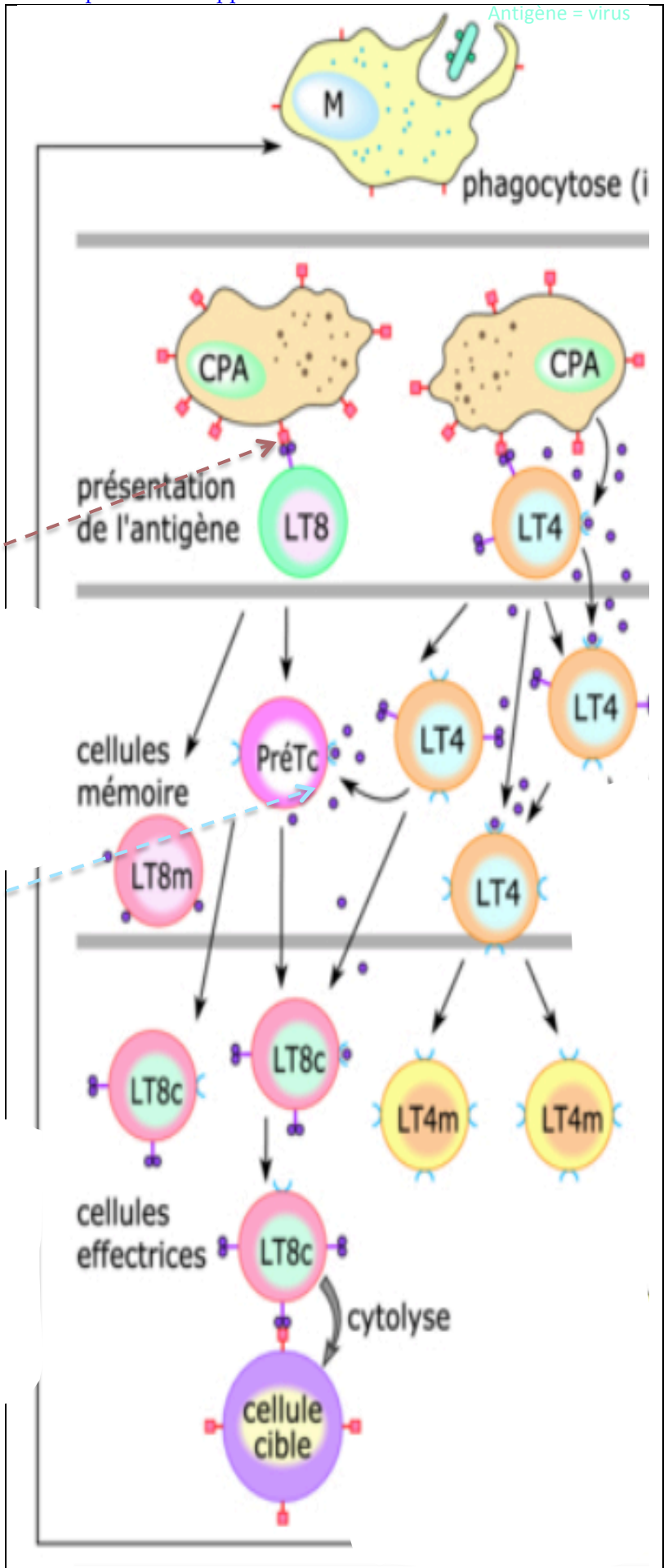
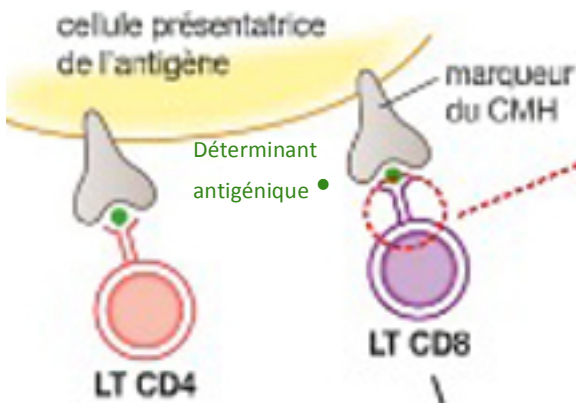
On se demande comment ces LTct spécifiques apparaissent dans l'organisme. Les LT se forment dans la moelle

osseuse et acquièrent leur immunocompétence (récepteur spécifique) dans le thymus  
 Nous verrons comment les LT8 spécifiques sont sélectionnés et activés puis comment ils se différencient puis agissent sur les cellules infectées  
 Schéma présentant l'apparition des LTct lors d'une infection virale

**I/ La réponse innée : une préparation de la réponse adaptative.**

La pénétration du virus dans l'organisme se traduit par une réponse innée. Les antigènes (virus) sont phagocytés par des macrophages, ils présentent les **déterminants antigéniques viraux** associés au **CMH** : le macrophage devient une Cellule présentatrice d'antigène (CPA)

Ce CMH modifié est reconnu par les récepteurs T des lymphocytes T qui ont une double reconnaissance : **CMH** + **déterminants antigéniques**



**II/ La fixation aux CPA entraîne une sélection et une activation des LT8 spécifiques...**

Les LT spécifiques sont activés par la fixation et produisent des **récepteurs (C)** aux lymphokines • produites par les LT CD4 (LT4)

**III/ ...Qui se multiplient...**

Les LT8 activés, sensibles aux lymphokines se multiplient par mitose.

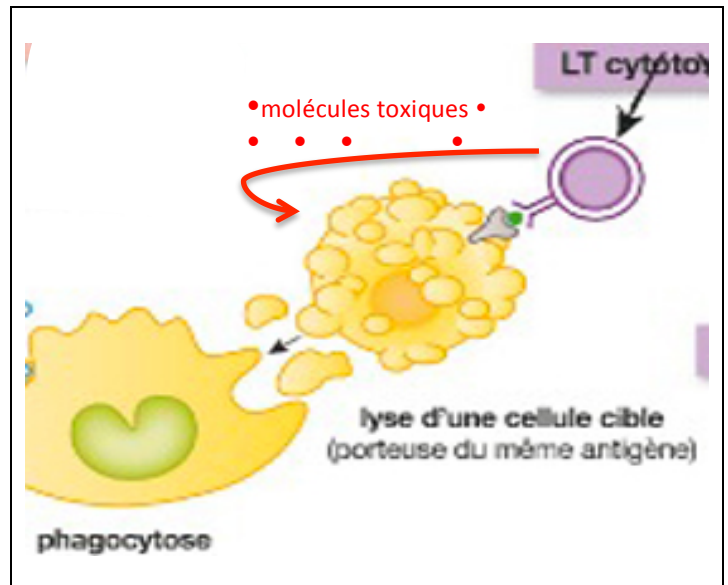
**IV ...puis se différencient...**

Ils se différencient en LT cytot producteurs de molécules to mémoire

Les LTct se fixent sur le (CMH modifié) et libèrent... entraînent une cytolys (ou des molécules déclenchant un suicide cellulaire = apoptose)

Les débris de la cytolys seront phagocytés

LT8 spécifiques au virus sont sélectionnés par la reconnaissance du CMH modifié présenté par les CPA. Ils se multiplient et se différencient en cellules effectrices (LTct) qui éliminent les cellules infectées.



CPA : cellule présentatrice d'antigène

LT8 : lymphocyte T CD8

LT4 : lymphocyte T CD4

• lymphokines

PréTc : lymphocyte T précytotoxique

LTPC : lymphocyte T cytotoxique

m : mémoire

M : macrophage

antigènes = virus

## Partie 2 (8 points)

### Exercice 2.1 (3points)

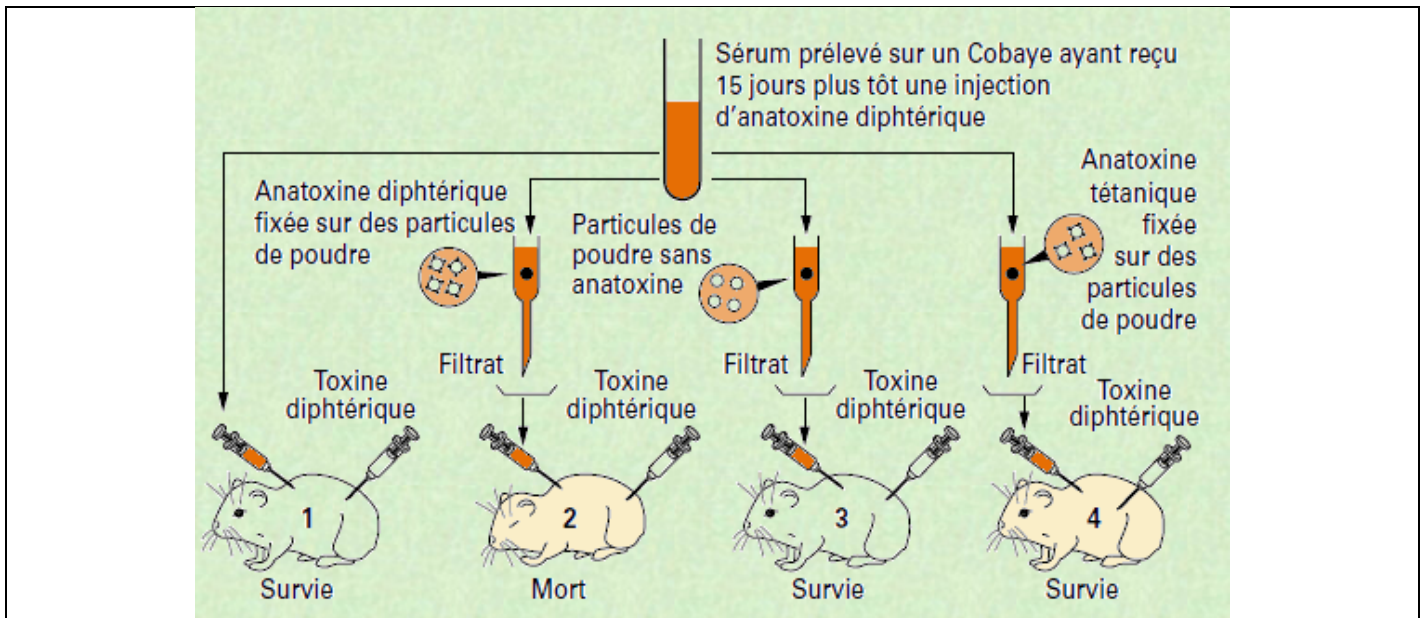
Chez un sujet immunisé (a déjà rencontré l'Ag, mémorisation) contre une toxine bactérienne (molécule toxique, Ag circulant) on constate la production d'anticorps spécifiques (sites de fixation spécifiques de l'Ag) contre cette toxine. Ceux-ci peuvent neutraliser la toxine (complexe immun) et ainsi éviter son action. Des expériences sont réalisées pour déterminer le mode d'action des anticorps au cours de cette neutralisation. = PB

QCM : A partir des informations extraites du document, cocher la bonne réponse pour chaque série de proposition.

### Document : Expérience réalisée et résultats

#### Décryptage expérience :

Anatoxine diphtérique	Toxine non pathogène mais ayant la même forme.
Sérum prélevé	Contient des Ac anti anatoxine diphtérique
Anatoxine fixée sur des particules de poudre	Permet de retenir les Ac spécifiques qui s'y fixent
Particule de poudre sans anatoxine	Ne fixent aucun Ac
Filtrat	Liquide récupéré après filtration
Toxine diphtérique	Molécule toxique produite par la bactérie diphtérique
Toxine tétanique	Molécule toxique produite par la bactérie tétanique



Sérum = la fraction liquide du sang + molécules dissoutes, débarrassé des cellules

**QCM :**

<p><b>1- Le sérum prélevé sur le cobaye contient :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> des anticorps antidiphtériques</li> <li><input type="checkbox"/> des lymphocytes (pas de cellules)</li> <li><input type="checkbox"/> des anticorps antidiphtériques et des lymphocytes</li> </ul>	<p><b>3- Le filtrat injecté au cobaye 2 contient :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> des anticorps antidiphtériques (sont restés fixés sur les particules)</li> <li><input type="checkbox"/> des particules de poudre avec de l'anatoxine diphtérique</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> ni particule de poudre, ni anticorps antidiphtérique.</li> </ul>
<p><b>2- La spécificité des anticorps est montrée par les expériences sur :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> le cobaye 1</li> <li><input type="checkbox"/> le cobaye 2</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> les cobayes 2 et 4</li> </ul>	<p><b>4- Le cobaye 3 survit grâce à :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> l'injection de toxine diphtérique</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> la présence dans le filtrat d'anticorps antidiphtériques</li> <li><input type="checkbox"/> la présence dans le filtrat de particules de poudre</li> </ul>

**Exercice 2.2** (5 points) Mme T présente une grosseur au niveau du cou et souffre de nombreux maux d'origine métabolique : fatigue, cheveux et ongles cassants, peau sèche, frilosité, rythme cardiaque ralenti. Son médecin lui prescrit des examens approfondis.

À partir de l'exploitation des données et de l'utilisation des connaissances, expliquer les causes de l'affection de Mme T. = PB

**Infos, connaissances, déductions**

On cherche à comprendre les causes des problèmes de santé de Mme T.

**Document 1 : Analyse sanguine de Mme T**  
 Mme T manifeste un œdème (gonflement) (réaction inflammatoire) de la glande thyroïde.  
 La thyroïde est une glande hormonale située à la base du cou. Elle sécrète des hormones thyroïdiennes dont les actions sont multiples (croissance, métabolisme, température interne...).

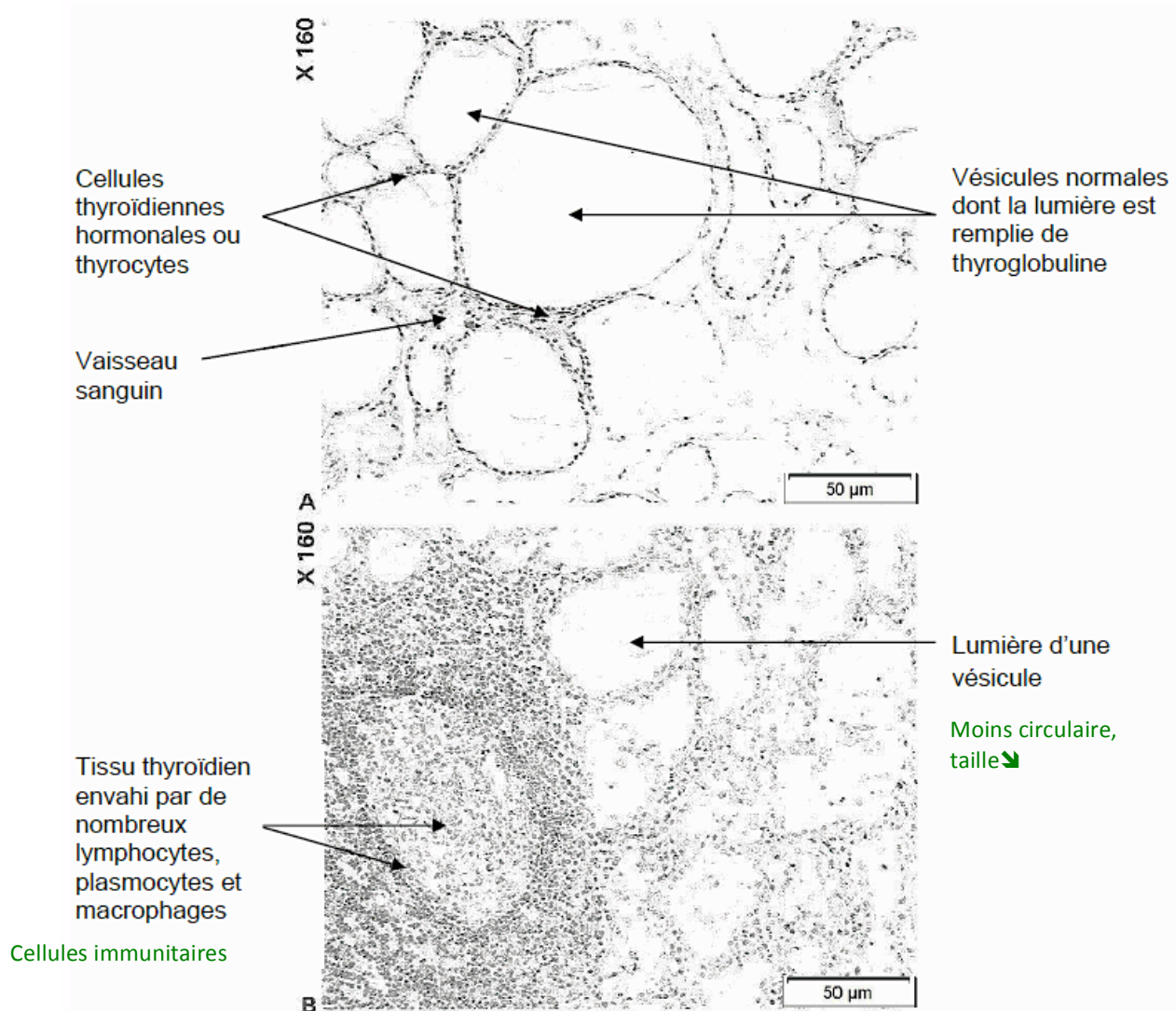
Résultats de dosages hormonaux.		
Hormones thyroïdiennes	Individu sain	Mme T
Triiodothyronine	0,8 à $2,7 \cdot 10^{-9} \text{ mol.l}^{-1}$	$0,6 \cdot 10^{-9} \text{ mol.l}^{-1}$ ↓
Thyroxine	11 à $27 \cdot 10^{-12} \text{ mol.l}^{-1}$	$8 \cdot 10^{-12} \text{ mol.l}^{-1}$ ↓

Les analyses sanguines montrent que les taux des hormones thyroïdiennes de Mme T sont inférieurs à la normale, sachant qu'elles sont responsables de nombreuses régulations métaboliques, on en déduit que c'est le déficit en hormones thyroïdiennes qui est responsable des troubles de Mme T.

On note un gonflement de la thyroïde, qui est un symptôme d'une réaction inflammatoire, une diffusion de plasma hors des vaisseaux sanguins vers les tissus infectés, Mme T souffrirait-elle d'une inflammation de la thyroïde qui expliquerai ce déficit en hormone ?

## Document 2 : Structure histologique d'une glande thyroïde normale (en A) et de la glande thyroïde de Mme T (en B)

L'observation au microscope de la glande thyroïde montre des cellules sécrétrices ou **thyrocytes**, organisées en vésicules, qui en coupe, **apparaissent circulaires**.



L'étude histologique de la thyroïde de Mme T montre que les vésicules thyroïdiennes sont moins circulaires et de plus petite taille, sachant qu'elles sont bordées de cellules sécrétrices, et remplies de thyroglobuline, on peut faire l'hypothèse que cette molécule est moins produite ce qui jouerait un rôle dans le faible taux des hormones thyroïdiennes.

Le tissu est envahi de cellules immunitaires, ce qui confirme la mise en place d'une réaction immunitaire

- Innée : macrophage → phagocytose
- Adaptative : lymphocytes (LT4, LT8, LB) et plasmocytes (LB sélectionnés, différenciés en cellules productrices d'anticorps)

Une réaction immunitaire innée, se traduit par une réaction inflammatoire et l'attraction sur place de cellules immunitaires circulantes qui gagnent les tissus, macrophages mais aussi lymphocytes responsables d'une réponse adaptative et la production d'Ac spécifiques.

Les troubles de Mme T seraient-ils dus à une infection de la thyroïde ?

## Document 3 : Résultats de cultures cellulaires

On prélève dans la thyroïde de Mme T, diverses cellules avec lesquelles sont réalisées des cultures. On recherche la présence de plasmocytes, cellules sécrétrices d'immunoglobulines. (=anticorps)

	Cellules cultivées en présence de thyrocytes	Plasmocytes présents	Immunoglobulines	
Culture 1	Lymphocytes B	aucun	Pas d'Immunoglobulines « anti-thyroglobuline »	la différenciation en plasmocytes producteurs d'Ac spécifiques anti-thyroglobuline nécessite la présence de LT4
Culture 2	Lymphocytes B + Macrophages	aucun	Pas d'Immunoglobulines « anti-thyroglobuline »	
Culture 3	Lymphocytes B + Macrophages + Lymphocytes T CD4	nombreux	immunoglobulines « anti-thyroglobuline » nombreuses	

Les cultures des LB prélevés dans la thyroïde de Mme T, montre qu'en présence de ses LT4 on observe une différenciation des LB en plasmocytes producteurs d'Ac spécifiques anti thyroglobuline.

Je sais que les cellules immunitaires doivent coopérer pour assurer une réponse immunitaire efficace.

Les macrophages phagocytent les Ag en présentent à leur surface des déterminants antigéniques associés au CMH, elles deviennent des cellules présentatrices d'AG qui peuvent sélectionner des lymphocytes spécifiques aptes à se fixer sur le CMH modifié grâce à leur récepteur T

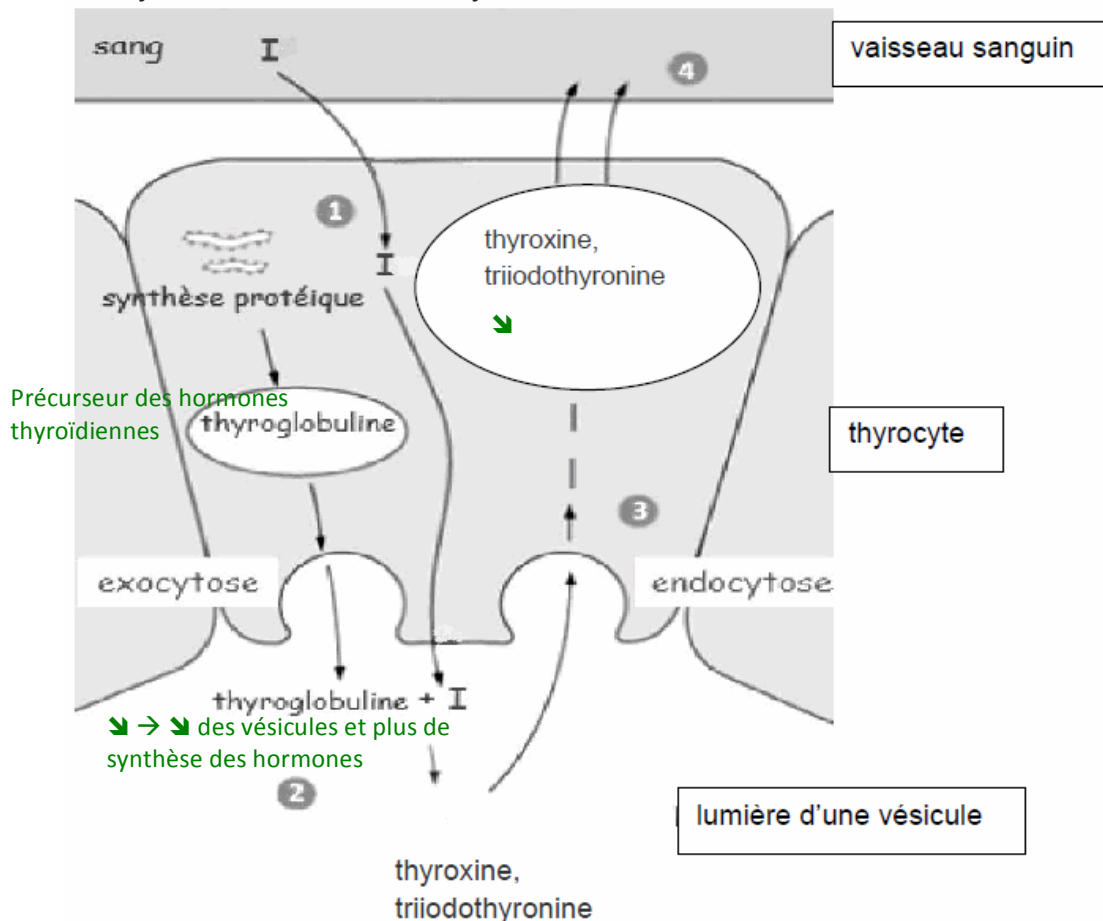
Cette fixation produit une activation des LT4 qui produisent des lymphokines, molécules immunostimulantes.

Les LB spécifiques du même déterminant antigénique (thyroglobuline), sont activés par la fixation sur ce déterminant grâce à leur Ac de surface, ils produisent des récepteurs à lymphokines, deviennent sensibles à ces molécules, se multiplient et se différencient en plasmocytes producteurs d'Ac spécifiques anti-thyroglobuline.

La thyroïde de Mme T est le siège d'une réaction immunitaire adaptative mais dirigée contre ses propres molécules (thyroglobuline), celle-ci va être reconnue comme étrangère, neutralisée par les Ac par la formation de complexes immuns qui seront éliminés par les macrophages.

Il s'agit d'une maladie auto-immune.

#### Document 4 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes



**Étape 1 :** Le thyrocyte fabrique une protéine, la thyroglobuline (**molécule précurseur**), qui est expulsée par exocytose vers la lumière de la vésicule où elle s'accumule. Le thyrocyte prélève l'iode (I) apporté par l'alimentation dans le sang et le transfère dans la lumière de la vésicule.

**Étape 2 :** Il y a ioduration de la thyroglobuline. Le couplage de la thyroglobuline et de l'iode (I) **conduit à la thyroxine et la triiodothyronine.**

**Étape 3 :** Il y a endocytose de la thyroxine et triiodothyronine de la part des thyrocytes.

**Étape 4 :** Les hormones thyroïdiennes sont libérées dans le sang.

L'étude de la synthèse des hormones thyroïdiennes montre qu'elles sont le résultats d'une chaîne de biosynthèse à partir de thyroglobuline, produite par les thyrocytes et donc précurseur de la synthèse.

Si la thyroglobuline est éliminée par la réaction auto-immune, la synthèse des hormones ne peut se dérouler normalement, expliquant les faibles taux d'hormones thyroïdiennes de Mme T.

### Mise en relation :

Mme T présente une grosseur au niveau du cou et souffre de nombreux maux d'origine métabolique : fatigue, cheveux et ongles cassants, peau sèche, frilosité, rythme cardiaque ralenti. Ces symptômes sont directement liés à un **déficit** en hormones thyroïdiennes (Doc 1).

En effet ces hormones thyroïdiennes ont un rôle métabolique clé, notamment dans la croissance, le métabolisme et la régulation de la température. Mais quelle est l'origine de ce déficit en hormones thyroïdiennes ?

Une observation de la thyroïde de Mme T montre la présence de nombreuses cellules **immunitaires** dans les vésicules normalement remplies de thyroglobuline. Parmi ces cellules immunitaires on retrouve notamment des **lymphocytes B**, des **lymphocytes T4**, des **macrophages** et des **plasmocytes**. (Document 2)

Les plasmocytes sont des cellules provenant de la **différenciation** des lymphocytes B suite à une stimulation par les lymphocytes T4. On y trouve aussi des **immunoglobulines** (anticorps) anti thyroglobuline. (Document 3)

Ainsi chez Mme T une réaction immunitaire s'est déclenchée contre une molécule normalement fabriquée par l'organisme, **la thyroglobuline**. Cette protéine a été reconnue par l'organisme de Mme T comme un **antigène**.

La population de lymphocytes B reconnaissant cet antigène a été activée ainsi que la population de lymphocytes T4 spécifique. Les lymphocytes T4 vont alors fabriquer des interleukines afin de stimuler la sélection clonale et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps dirigés contre cet antigène. Les anticorps se fixent sur la thyroglobuline et les macrophages se chargent alors de la destruction du complexe **immun** formé.

La thyroglobuline étant la molécule précurseur de la fabrication des hormones thyroïdiennes (document 4), on peut ainsi expliquer le déficit en hormones thyroïdiennes de Mme T.

Elle est atteinte d'une maladie dite **auto-immune**, c'est-à-dire quand une réaction immunitaire se déclenche contre un élément de l'organisme.

### Rappels méthode :

Identifier le problème

Analyser les documents (informations pertinentes) puis les interpréter, si nécessaire, en utilisant vos connaissances

Rédiger une mise en relation = réponse au problème posé en mettant en relation les documents et en citant (les documents)