

## Chapitre 2 : L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée

Livre p 394 à 411

Comment la réaction immunitaire adaptative permet-elle de lutter contre les agents infectieux ?

Alors que l'immunité innée est très répandue chez les êtres vivants, l'immunité adaptative n'est présente que chez les **vertébrés** où elle s'ajoute à l'immunité innée.

### I. Une immunité spécifique assurée par des cellules spécialisées

Elle nécessite une **adaptation préalable** de l'organisme (elle va être beaucoup plus **lente** que la réaction innée) et est beaucoup plus **spécifique** car **dirigée contre un seul agent pathogène**.

Elle est assurée par des **lymphocytes** qui sont de 2 types :

- les lymphocytes **B** (LB)
- Les lymphocytes **T** (LT) qui sont de 2 types : les **LT CD4** et les **LT CD8** qui diffèrent par des marqueurs membranaires CD4 ou CD8.

Dans le cas de la réponse adaptative la protection contre cet agent pathogène peut se faire :

- soit grâce à des **substances solubles** dans le plasma (partie liquide du sang) et la lymphe, les **anticorps** ou **immunoglobulines**, on parle alors de **réponse adaptative à médiation humorale**. Cette réponse immunitaire à médiation humorale permet de protéger l'organisme contre les agents pathogènes présents dans les **liquides de l'organisme** (sang et lymphe).
- soit directement par certains lymphocytes T : on parle de **réponse adaptative à médiation cellulaire**. Cette réponse immunitaire à médiation cellulaire permet de détruire les **cellules anormales** (cellules infectées par un virus, cellules cancéreuses)

*\*\* La spécificité des anticorps a été démontrée en TP par le test d'Ouchterlony : si on met en contact plusieurs antigènes avec un même anticorps, on observe un **complexe immun** avec un seul antigène (celui qui est spécifique de cet antigène)*

*\*\* Cette spécificité de l'immunité adaptative peut également être mise en évidence par une expérience réalisée chez le cobaye : lorsqu'on immunise des cobayes contre la bactérie responsable du tétanos, ces cobayes sont seulement protégés contre le tétanos, ils meurent si on leur injecte une toxine responsable de la diphtérie*

### II. De la détection de l'antigène à la production de cellules effectrices

Un antigène est une **molécule reconnue comme étrangère à l'organisme et qui déclenche la production d'anticorps**.

#### A. La sélection des lymphocytes spécifiques de l'antigène=sélection clonale

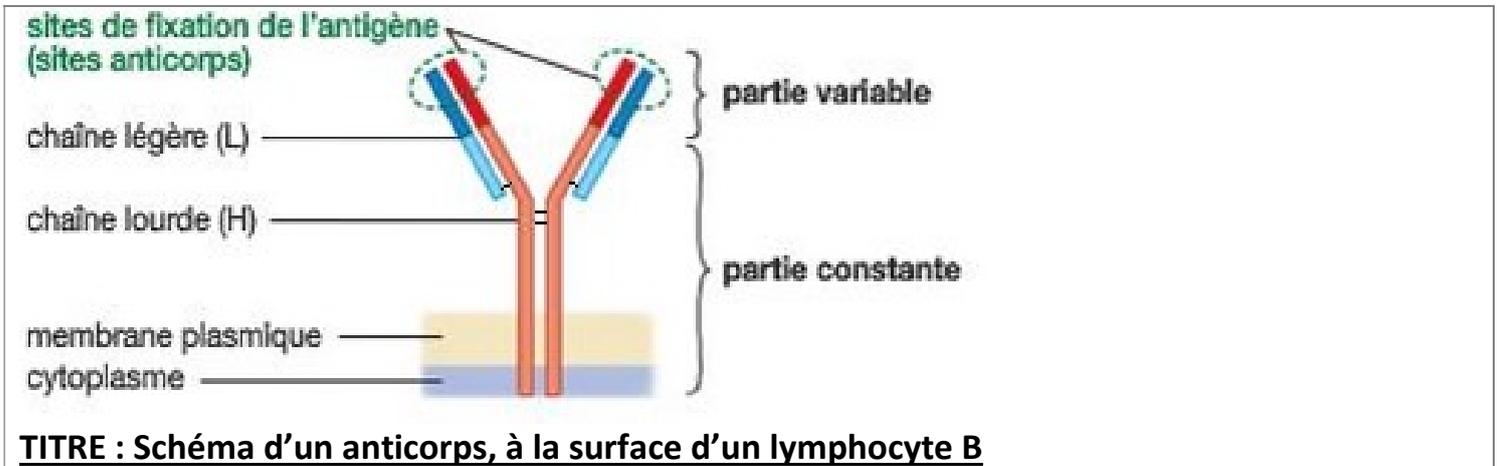
La reconnaissance des antigènes par les LB et les LT est assurée par des molécules membranaires appelées immunoglobulines : **anticorps** de surface pour les lymphocytes B et **récepteurs T** pour les lymphocytes T.

**Reconnaissance de l'antigène par les LB :**

La reconnaissance est assurée par des anticorps membranaires. Les anticorps ont une forme de Y et sont constitués de 4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2 :

- 2 chaînes lourdes identiques
- 2 chaînes légères identiques

Les différentes chaînes sont liées entre elles par des ponts disulfures (liaison covalente entre 2 soufres).



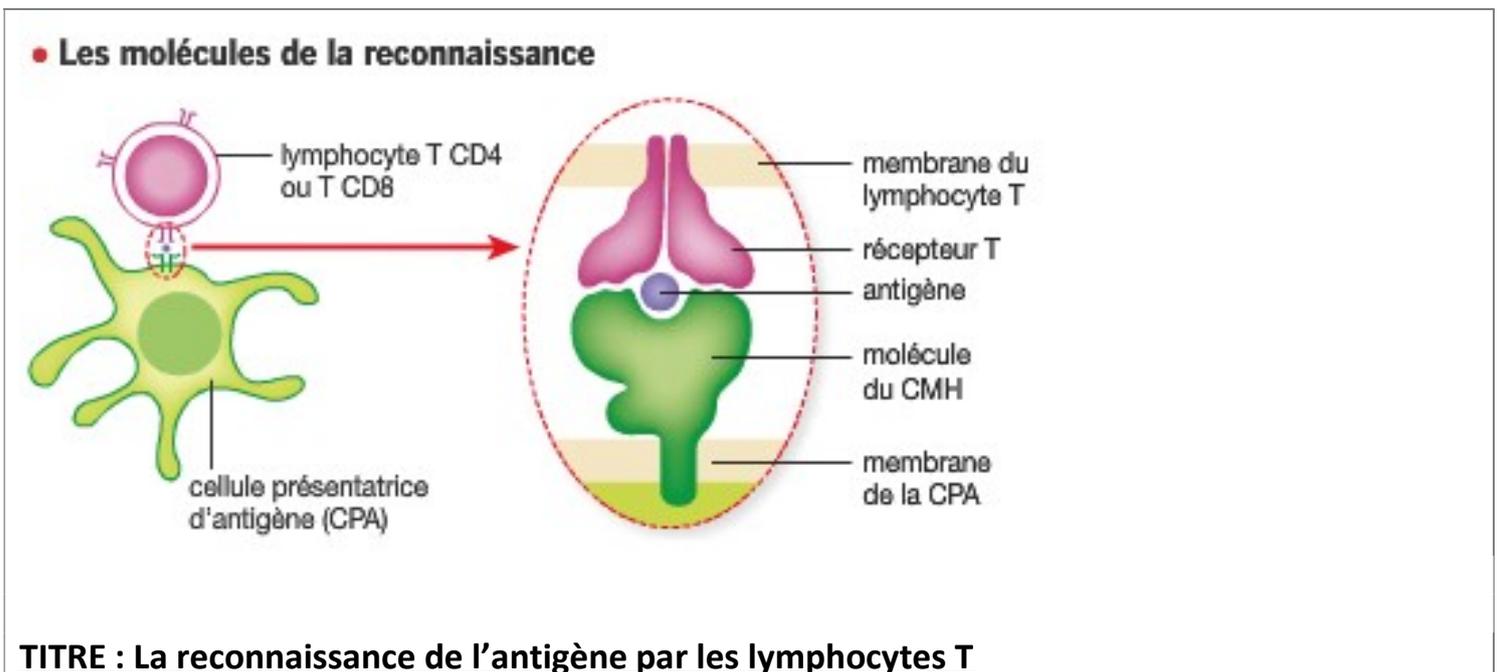
Chaque chaîne comporte une **partie constante** (identique pour tous les anticorps) et une **partie variable** qui diffère d'un anticorps à un autre. Les parties variables de chaque chaîne sont situées à l'extrémité des bras courts du Y. C'est au niveau de ces parties variables que se fait la **reconnaissance de l'antigène par complémentarité de forme entre l'anticorps et une partie de l'antigène.**

Les 2 extrémités du Y constituent donc 2 **sites de fixation à l'antigène** identiques (capables de fixer le même antigène)

**Reconnaissance de l'antigène par les LT :**

Les lymphocytes T ne peuvent pas reconnaître directement l'antigène, celui-ci doit leur être présenté associé à une molécule du **CMH**. Cette présentation est assurée par une cellule spécialisée nommée **CPA** (cellule présentatrice d'antigène, *telles que les cellules dendritiques, macrophages*).

Les récepteurs T, sont formés de 2 chaînes polypeptidiques (différentes) comportant chacune une **partie constante** et une **partie variable**. C'est au niveau de la partie variable que se fait la **reconnaissance de l'antigène associé une molécule du CMH.**



**La notion de sélection clonale :**

Un **clone** est un ensemble de lymphocytes de même spécificité, caractérisé par leur récepteur membranaire (anticorps ou récepteur T).

L'organisme contient une très grande diversité de clones différents de LB et LT susceptibles de reconnaître une grande diversité d'antigène différents. La reconnaissance de l'antigène par un clone de lymphocytes provoque la sélection du clone portant le récepteur membranaire le plus spécifique de l'antigène rencontré : c'est la sélection clonale.

**B. Amplification clonale et différenciation en cellules effectrices****1. L'amplification clonale**

Les lymphocytes B et T activés par la rencontre avec l'antigène se **multiplient** activement par mitoses successives : c'est l'amplification clonale.

L'amplification clonale permet de produire un grand nombre de LB, LT CD4 et LT CD8 **de même spécificité (reconnaissant le même antigène)**.

**2. La différenciation des cellules issues de la prolifération**

Une partie des lymphocytes issus de la prolifération vont se différencier en cellules **mémoires**.

**Différenciation des LB :**

- Une partie des LB obtenus vont se différencier en **plasmocytes**, cellules sécrétrices **d'anticorps** solubles dans le plasma. Ces plasmocytes produisent et libèrent de grandes quantités d'anticorps spécifiques de l'antigène qui a été identifié (jusqu'à 5000 par secondes).
- Une autre partie des LB produits se transforme en **LB mémoires**, cellules non sécrétrices d'anticorps mais à longue durée de vie.

*\*\* L'observation de plasmocytes au MET montre que ce sont des cellules qui possèdent tous les organites qui permettent de produire (noyau, réticulum endoplasmique, ribosomes) et de sécréter (appareil de Golgi) des protéines (anticorps dans ce cas).*

*\*\* La présence d'anticorps solubles spécifiques d'un antigène qui a contaminé l'organisme (séropositivité) peut être détectée dans le sérum d'un individu grâce à un test ELISA (cf TP).*

**Différenciation des LT:**

- Les LT CD8 se différencient en :
  - **LT cytotoxiques** capables de détruire toutes cellules exposant en surface le même antigène que celui qui a sélectionné le clone préexistant de LT CD8.
  - **LT mémoires**
- Les LT CD4 se différencient en **LT auxiliaires**, lymphocytes sécréteurs d'**interleukines 2** et en lymphocytes T auxiliaires **mémoires**. Les interleukines 2 stimulent à la fois l'amplification clonale et la différenciation des LB et LT CD8 ayant été activés par le même antigène.

Les **LT CD4 sont au centre de toutes les réactions immunitaires adaptatives**, en leur absence, les LB sont incapables de se transformer en plasmocytes et les LT CD8 sont incapables de se transformer en LTc.

*\*\* L'exemple du SIDA permet de mettre en évidence le rôle des LT CD4 : la destruction des LT CD4 par le VIH entraîne un effondrement des défenses immunitaires et l'apparition de maladies opportunistes qui à terme peuvent provoquer la mort.*

### III. Élimination de l'antigène

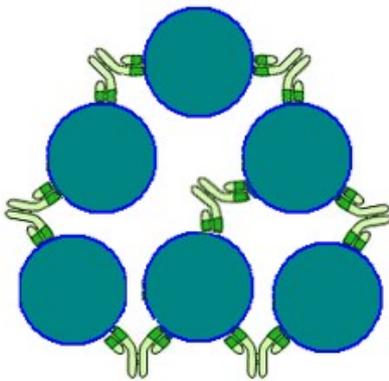
La protection contre les antigènes peut se faire de 2 manières :

- Si l'agent pathogène se trouve dans les liquides de l'organisme (sang ou lymphe), ce sont les **anticorps** solubles (= libres) libérés par les **plasmocytes** qui vont agir
- Si l'agent pathogène a contaminé une cellule de l'organisme ou s'il s'agit de cellules cancéreuses, la cellule « anormale » sera éliminée par les **lymphocytes cytotoxiques**

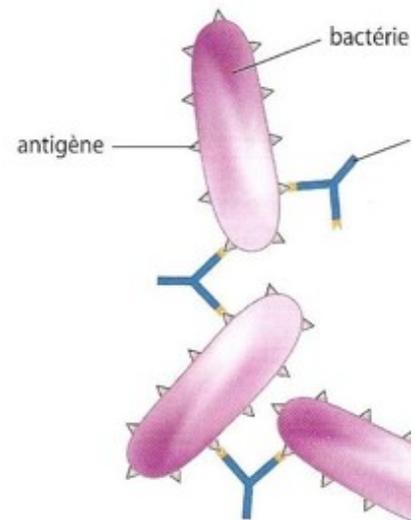
#### A. Action des anticorps

L'élimination d'un antigène par l'action des anticorps se fait en deux étapes :

- **neutralisation** des antigènes par les anticorps. Les anticorps se fixent sur l'antigène grâce à leur partie **variable**, comme chaque anticorps possède 2 sites de fixation, il peut se lier à 2 antigènes différents.
  - s'il s'agit d'antigènes solubles, la réaction produit des **complexes immuns insolubles** = complexes antigène-anticorps qui provoquent l'agglutination des antigènes ;
  - s'il s'agit de microorganismes, les anticorps se fixent sur les antigènes membranaires et exposent donc vers l'extérieur leur partie constante.



→ Formation d'un complexe immun



TITRE : Neutralisation des antigènes

*\*\* Les complexes immuns peuvent être observés au microscope électronique à transmission (MET). On peut alors observer des anticorps liés chacun à 2 antigènes.*

- L'élimination des complexes immuns et des micro-organismes recouverts d'anticorps se fait grâce à la **phagocytose**. Les phagocytes possèdent un site de fixation de la partie **constante** des anticorps => fixation et dégradation des complexes immuns.

Les anticorps (et la phagocytose des complexes immuns) permettent **d'éliminer les antigènes présents dans les liquides de l'organisme (sang ou lymphe)**

## B. Destruction des cellules indésirables par les LTc

Les LTc peuvent identifier les cellules « indésirables » (cellules cancéreuses, cellules infectées par un micro-organisme pathogène) car elles expriment à leur surface des antigènes associés au CMH.

La destruction de ces cellules « indésirables » par les LTc se fait par **cytolyse**. (perforation de la membrane de la cellule) ou par **apoptose** (libération de signaux par le LTc induisant le « suicide », c'est-à-dire la mort programmée de la cellule cible).

Les LT cytotoxiques **permettent d'éliminer les cellules indésirables** (infectée par un virus ou cancéreuse)

*\*\* La destruction d'une cellule par un LTc peut être observée au MET.*

## C. La mise en mémoire

Lorsque l'antigène a disparu, des clones de LB (non sécréteurs d'anticorps), de LTc et de LTaux persistent dans l'organisme : ce sont les cellules **mémoire** à longue durée de vie qui permettent à l'organisme de réagir rapidement lors d'un deuxième contact avec le même antigène. Ces cellules mémoires sont beaucoup plus nombreuses que les LB et LT initialement présents dans l'organisme et spécifiques de l'antigène.

## **IV. Acquisition du répertoire immunitaire**

Le **répertoire immunitaire** est l'ensemble des clones de LB, de LT CD4 et de LT CD8 présents dans l'organisme. Chaque clone est constitué de quelques centaines de Lymphocytes (B, TCD4 ou TCD8) qui portent les mêmes récepteurs membranaires. Chaque clone diffère par son récepteur de surface.

L'organisme est capable de produire des milliards de clones de lymphocytes B et T différents capables chacun de reconnaître un antigène donné.

Cette production se fait grâce à deux mécanismes complémentaires :

- La production dans la **moelle osseuse**, par des mécanismes génétiques aléatoires et complexes, de pré-lymphocytes B ou T qui diffèrent par leur récepteurs membranaires ;
- Une **maturation** des pré lymphocytes (dans la moelle osseuse pour les LB et dans le **thymus** pour les LT). Au cours de cette maturation, les lymphocytes **auto réactifs** (susceptibles de déclencher une réaction immunitaire contre les molécules de l'organisme) sont éliminés alors que les autres deviennent **immunocompétents** c'est-à-dire capables de déclencher une réaction immunitaire contre un antigène.

Les clones de lymphocytes B ou T qui n'ont pas encore été en contact avec un antigène sont qualifiés de clone de lymphocytes B ou T **naïfs**.