

Thème : Maintien de l'intégrité de l'organisme : quelques aspects de la réaction immunitaire.

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

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. La réponse adaptative, 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 CD 4** 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 molécules solubles dans le plasma (partie liquide du sang) et la lymphe, les anticorps, 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)

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

Un antigène est une molécule étrangère à l'organisme.

A. La sélection des lymphocytes spécifiques de l'antigène.

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 disulfure.

Chaque chaîne comporte une **partie constante** (identique pour tous les Ac produits par un même individu) 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 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). *Ex : cellules dendritiques.*
Les récepteurs T, sont formés de 2 chaînes polypeptidiques 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 au CMH**.

Grâce au LT et aux LB, l'organisme est capable de reconnaître des millions d'antigènes différents. Il contient autant de clones différents de LB et LT que d'antigènes susceptibles d'être reconnus. Les différents clones diffèrent par leur récepteur membranaire (anticorps ou récepteur T)

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 spécifiques de l'antigène qui a été identifié.

2. Différenciation des cellules issues de la prolifération.

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

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). *Ces cellules sont caractérisées par l'abondance dans leur cytoplasme des organites indispensables à la synthèse des protéines (réticulum endoplasmique granuleux, mitochondries, appareil de golgi).*

- Une autre partie des LB produits se transforme en **LB mémoires**, cellules non sécrétrices d'anticorps mais à longue durée de vie.

Différenciation des LT:

- Les LTCD8 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 cytotoxiques mémoires

- Les LT CD4 se différencient en **LT auxiliaires**, lymphocytes sécréteurs d'interleukine 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.

Rq : Dans le cas du SIDA, 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. L'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 lymph), ce sont les anticorps solubles 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 LTc

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 par leurs sites anticorps sur les antigènes membranaires et exposent donc vers l'extérieur leur partie constante.
- 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 et lymph).

B. La destruction des cellules « indésirables » par les LTc

Les LTc peuvent identifier les cellules « indésirables » (cellules cancéreuse, cellules infectées par un virus) car elles expriment à leur surface des antigènes associés au CMH

La destruction de ces cellules « indésirables » par les LTc peut se faire :

- par **cytolysse** (création de pore dans la membrane de la cellule cible grâce à des protéines libérées par le LTc)
- par **apoptose** (libération de signaux par le LTc induisant le « suicide », c'est-à-dire la mort programmée de la cellule cible).

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

IV. L'acquisition du répertoire immunitaire.

L'ensemble des clones de LB, de LT CD4 et de LT CD8 présents dans l'organisme constitue le **répertoire immunitaire**.

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 LB et des pré LT dans la moelle osseuse pour les LB et dans le thymus pour les LT. Au cours de cette maturation, les lymphocytes **autoréactifs** (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