

CHAPITRE 2 - L'IMMUNITE ADAPTATIVE

Prérequis

Lors d'une inflammation au niveau de la gorge, un gonflement des ganglions au niveau du cou peut être décelé par palpation. Ce symptôme marque le développement d'un autre type de réponse immunitaire, dite **adaptative (ou acquise)**.

Contrairement à l'immunité innée qui est immédiatement efficace contre de nombreux agresseurs, l'immunité adaptative est une **immunité spécifique** (dirigée contre un seul antigène) et elle ne devient performante qu'après un 1^{er} contact avec l'antigène.

I - LA REPOSE ADAPTATIVE HUMORALE

1 - La production et le mode d'action des anticorps lors d'une infection

La contamination de l'organisme par un agent infectieux ou par une molécule étrangère entraîne l'apparition dans le sérum d'anticorps ou immunoglobulines (IG) : on parle de **réponse adaptative humorale (ou immunité à médiation humorale)**.

Les premiers anticorps (AC) apparaissent environ 5 jours après le contact avec l'agent infectieux alors que les manifestations de la réaction inflammatoire se poursuivent.

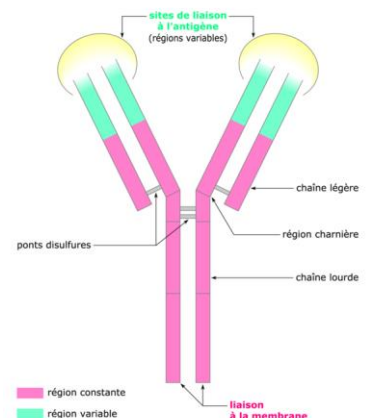
Un anticorps est une protéine soluble, libérée dans les liquides extracellulaires (sang ou lymphe). Ils sont capables de se lier à des molécules étrangères à l'organisme qualifiées d'**antigènes (Ag)**.

Un anticorps est une protéine complexe formée de 4 **chaînes polypeptidiques**, identiques deux à deux : deux chaînes **lourdes (H)** (environ 440 aa chacune) et deux chaînes **légères (L)** (environ 215 aa chacune). L'ensemble constitue une molécule en forme de Y.

Chaque chaîne possède une **région constante**, identique entre anticorps différents, et une **région variable**, qui diffère d'un anticorps à l'autre.

Chaque région variable se compose de 3 régions **hypervariables** (situées sur les 100 1^{ers} aa) des chaînes H et L.

Représentation schématique d'une immunoglobuline

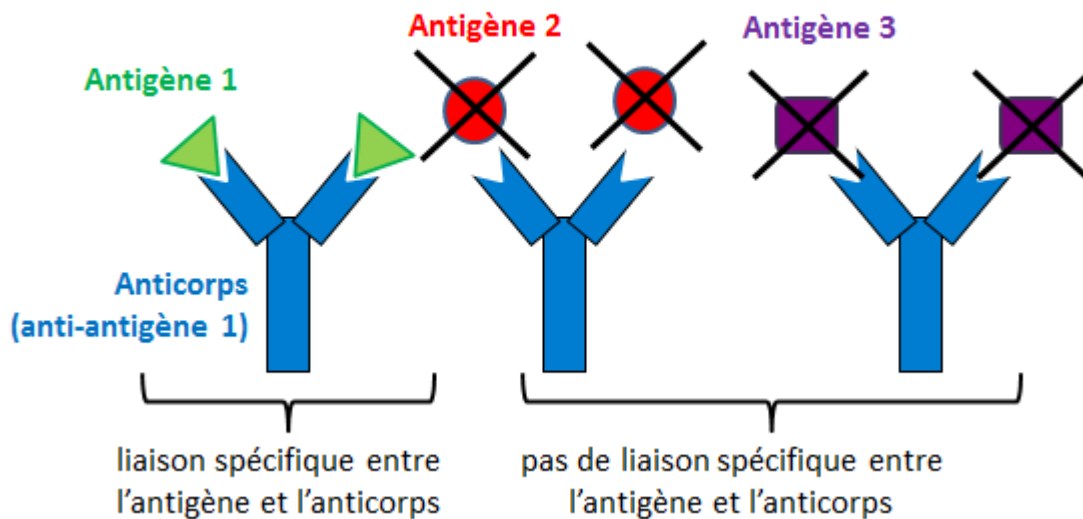


De par sa forme en Y, un anticorps possède 2 sites de fixation de l'antigène. Ces sites sont constitués par des acides aminés dont la nature varie fortement d'un anticorps à un autre.

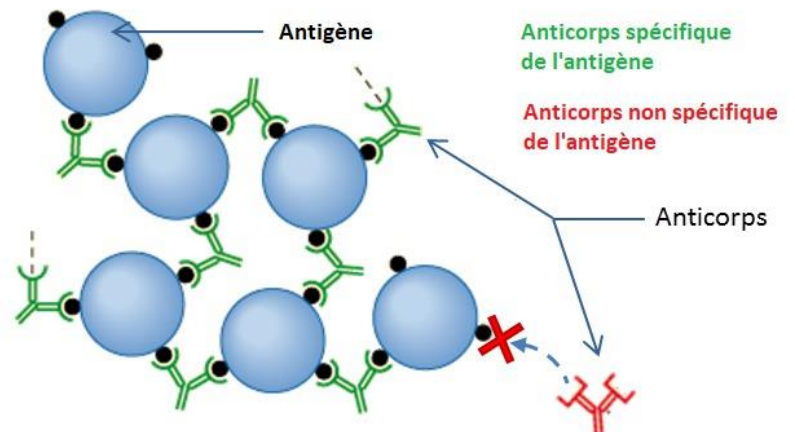
La **structure tridimensionnelle** de chaque site de fixation peut ainsi être complémentaire de celle d'un antigène donné. Cela explique la **spécificité d'un anticorps** (un anticorps pour un antigène donné).

La réponse humorale est donc plus spécifique que la réponse innée.

anticorps : une reconnaissance spécifique de l'antigène



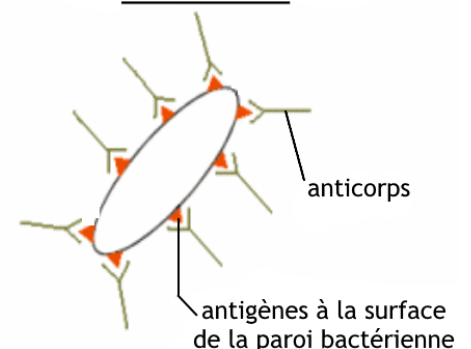
→ Si l'antigène est une molécule soluble (toxine microbienne), le **résultat est la formation de complexes immuns insolubles qui précipitent** (mis en évidence avec le test d'Ouchterlony).



La formation du complexe immunitaire à partir des anticorps sériques spécifiques de l'antigène

→ Si les molécules d'antigènes sont fixées sur la membrane d'une cellule (protéine de l'enveloppe d'un virus ou de la paroi d'une bactérie), **cette dernière est alors recouverte d'anticorps.**

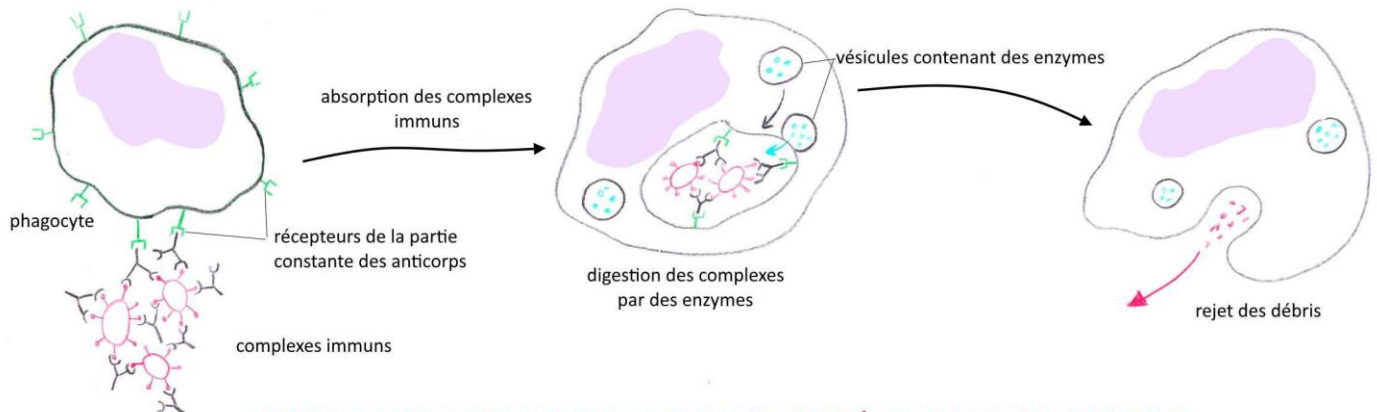
liaisons antigènes-anticorps à la surface d'une bactérie



Là-aussi, la liaison antigène-anticorps entraîne une agglutination de l'antigène et la formation d'un complexe immun.

Après leur formation, les complexes immuns sont éliminés.

Les cellules phagocytaires possèdent des récepteurs à la partie constante des anticorps. Cela favorise la phagocytose des complexes immuns d'une part et des complexes bactéries-AC ou virus-AC fixés sur une cellule phagocytaire d'autre part. **Les AC agissent donc en collaboration avec les acteurs de l'immunité innée.**

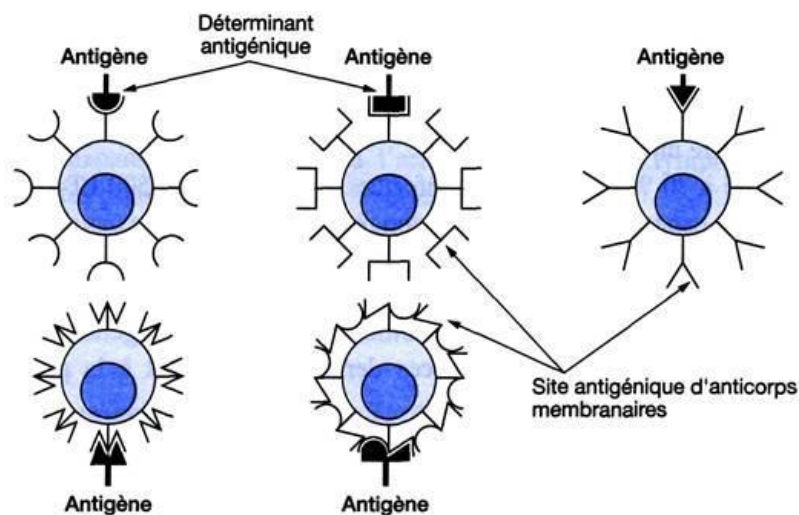


FIXATION DES COMPLEXES IMMUNS SUR LES PHAGOCYTES ET ÉLIMINATION PAR PHAGOCYTOSE

2 - L'origine des anticorps

Les anticorps sont produits par les **plasmocytes**. Les plasmocytes proviennent de la transformation de lymphocytes B (LB), qui sont formés dans la moelle rouge des os. Un LB repère un antigène grâce à des anticorps (immunoglobulines = IG) fixés sur sa membrane plasmique (= récepteurs B).

Un LB n'est capable d'exprimer qu'un seul type d'anticorps à sa surface membranaire (tous les AC d'un même LB sont identiques) et donc n'est capable de reconnaître qu'un seul type d'antigène. Il est présent en quelques milliers d'exemplaires : **cet ensemble constitue un clone.**



antigènes et lymphocytes B

L'organisme contient des milliers de clones de LB différents qui peuvent détecter une collection variée d'antigènes. Ils sont spécialisés dans la reconnaissance des antigènes circulant dans le sang et la lymphe.

Les plasmocytes sont de gros lymphocytes spécialisés dans la synthèse des protéines (nombreux ribosomes dans leur cytoplasme) pouvant sécréter 5000 molécules d'AC identiques par seconde.

3 - De la détection de l'antigène à la production d'anticorps

La production d'AC en réponse à l'entrée d'un Ag est le résultat d'un processus se déroulant en 3 étapes :

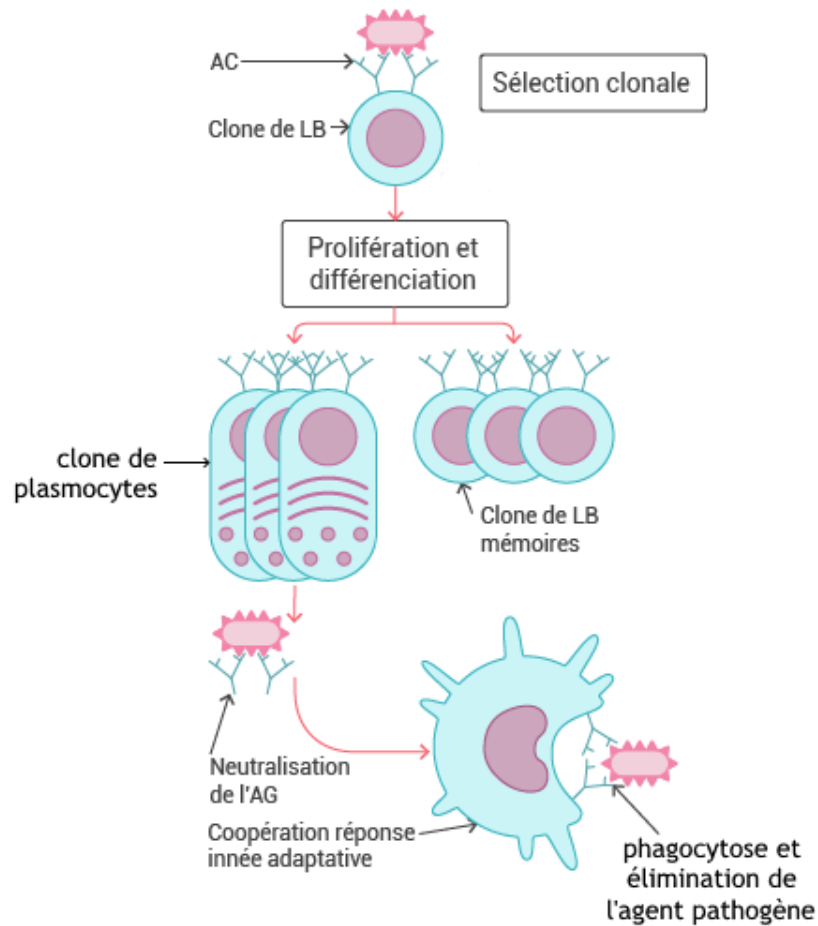
- **La reconnaissance de l'antigène** : un lymphocyte B reconnaît un antigène par ses récepteurs B membranaires (= AC membranaires). Le clone auquel appartient ce LB est donc sélectionné : **on parle de sélection clonale.**
- **L'activation du clone de LB** : la fixation d'un Ag sur les AC d'un LB provoque l'**activation** de ce dernier. Cette activation est suivie d'une multiplication intense (mitoses) produisant un clone (10^5 à 10^6 cellules) : **on parle d'amplification clonale des LB activés.**
- **La différenciation clonale des LB** : une partie des LB se différencient en **plasmocytes, cellules sécrétrices d'AC solubles dans le plasma**. Ces AC peuvent neutraliser les Ag solubles (formation de complexes immuns), marquer les parois bactériennes (complexes bactéries-AC fixés sur une cellule phagocytaire) pour faciliter la phagocytose ou se fixer sur des particules virales et bloquer leur entrée dans les cellules.

Les AC libérés dans le plasma reconnaissent le même Ag que les AC membranaires du LB à l'origine de ce plasmocyte.

Une autre partie des LB produits se différencient en **LB mémoires** : cellules non sécrétrices d'AC mais à longue durée de vie, spécifiques d'un antigène.

Chaque LB est donc à l'origine d'un clone (mêmes caractéristiques génétiques donc même ADN donc mêmes protéines donc mêmes immunoglobulines).

On verra que d'autres lymphocytes, les **lymphocytes T_{CD4}**, **amplifient cette phase de prolifération clonale.**



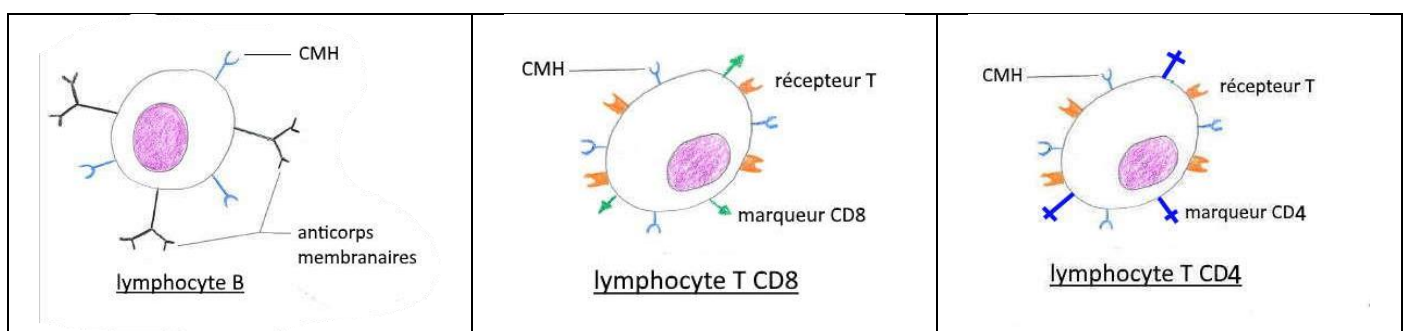
II - LA REPONSE ADAPTATIVE CELLULAIRE

Les virus, lorsqu'ils infectent les cellules, ne peuvent être neutralisés par les anticorps. Leur élimination fait appel à une autre population de lymphocytes : les **lymphocytes T**.

De même, ces lymphocytes T permettent l'élimination des cellules anormales (cancéreuses par exemple).

1 - Plusieurs populations de lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT), issus de la moelle rouge des os, finissent leur maturation dans le thymus où ils acquièrent leurs **marqueurs membranaires spécifiques**. On distingue ainsi 2 types de LT : les **LT_{CD4}** et les **LT_{CD8}** caractérisés par des marqueurs membranaires appelés respectivement **CD4** et **CD8**.



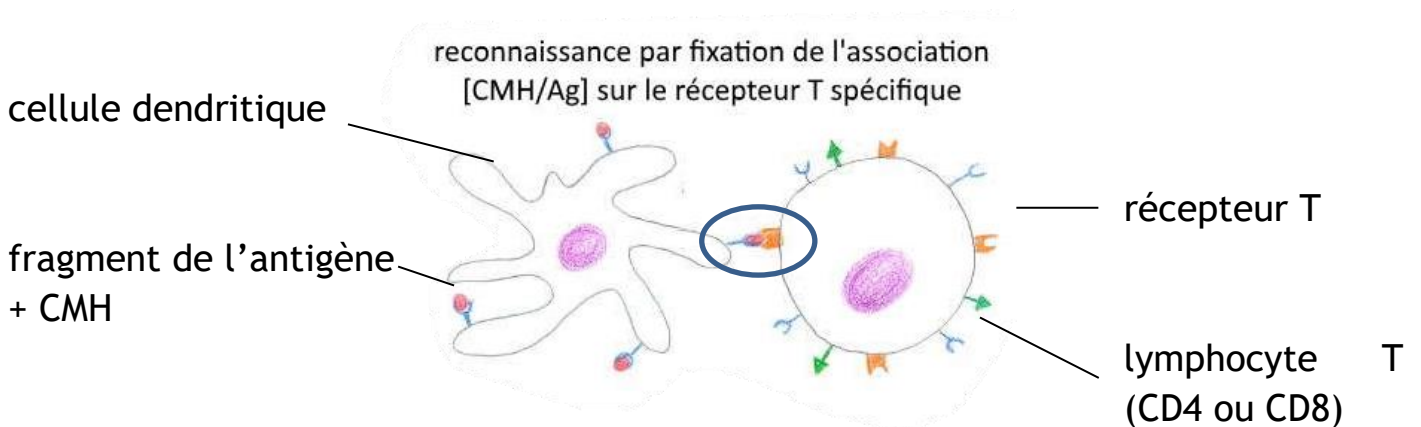
Différentes catégories de lymphocytes

Les LT sont spécialisés dans la surveillance des membranes des cellules de l'organisme. Ils reconnaissent l'élément étranger grâce à un récepteur = le récepteur T.

Un LT est incapable de reconnaître directement un antigène : l'antigène doit lui être présenté, associé à une molécule du CMH, par une cellule spécialisée ou CPA = cellule présentatrice de l'antigène (cellule dendritique ayant rencontré l'antigène lors de la contamination - chap1).

Après reconnaissance de l'antigène, la cellule présentatrice de l'antigène migre ensuite vers les ganglions lymphatiques où elle va rencontrer de très nombreux lymphocytes TCD4 et TCD8.

Chaque LT ne possède qu'un **seul type de récepteur T** et ne peut donc reconnaître qu'un **seul type d'antigène**. Il existe cependant une grande variabilité de récepteurs T dans l'organisme car il existe des milliers de clones différents de LT.



2 - Un LT_{CD8} reconnaît une cellule « anormale » et la détruit

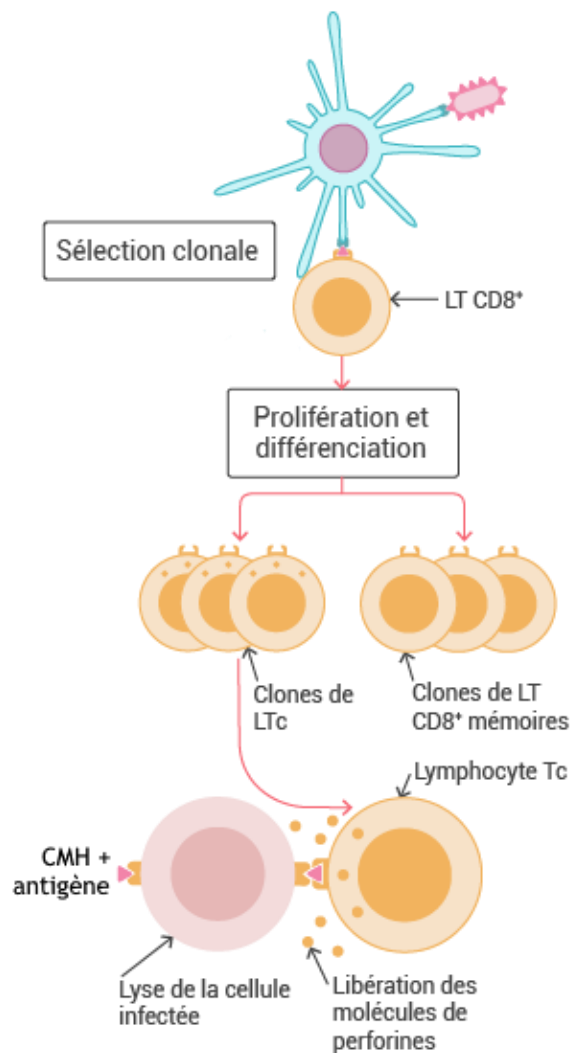
Comme pour les LB, l'organisme contient des **millions de clones différents de LT_{CD8}** , chacun constitué de quelques milliers de cellules, toutes capables de reconnaître le même antigène membranaire étranger à l'organisme.

Toute cellule de l'organisme exprimant un antigène anormal sur sa membrane sera donc détectée : cette cellule sera la cible des LT_{CD8} possédant des récepteurs spécifiques à cet antigène.

La rencontre entre un LT_{CD8} et une cellule cible provoque :

- **une sélection clonale** de tous les LT_{CD8} ayant les mêmes récepteurs T capables de se fixer à l'Ag exposé par la CPA
- **une prolifération clonale** : les LT_{CD8} du clone activé se multiplient intensément par mitoses.

- une différenciation de tous les LT_{CD8} en LT cytotoxiques : cellules à durée de vie courte (Les LT cytotoxiques meurent au fur et à mesure que l'infection régresse).

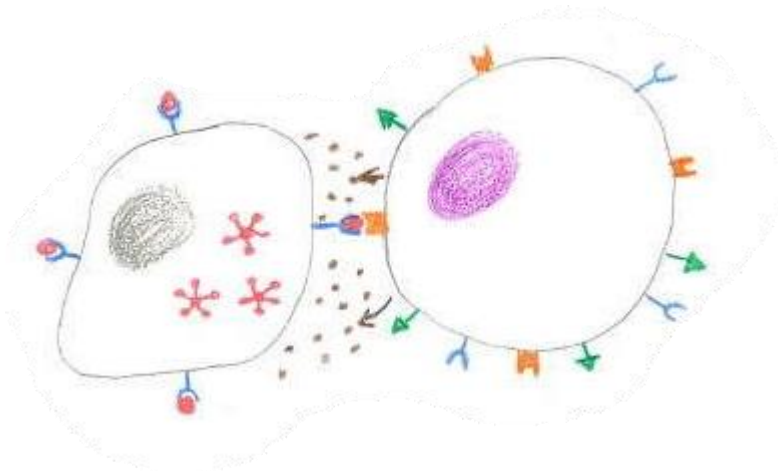


Les LT_c quittent les ganglions lymphatiques pour rejoindre les tissus infectés. Là, ils détruisent toute cellule exposant à sa surface le même antigène que celui qui a sélectionné le clone préexistant de LT_{CD8} .

Les LT_c sont ainsi capables de détecter les cellules présentant sur leur CMH des antigènes différents des marqueurs normaux de l'organisme (cellules cancéreuses, cellules infectées par un virus).

Lorsqu'un LT_c détecte une telle cellule anormale, il met immédiatement en route des mécanismes pour la détruire qui nécessitent un simple contact entre le LT_c et la cellule cible.

Cette étape déclenche la **libération de substances chimiques** comme la perforine par le LT_c . Ces molécules forment des pores dans la membrane de la cellule infectée qui est alors lysée : on parle de **cytolysse**. La phagocytose élimine ensuite les débris cellulaires.



Reconnaissance de la cellule infectée –
libération de molécules cytolytiques par le
LT cytotoxique

Un LTc peut aussi libérer des signaux chimiques induisant le suicide de la cellule cible : **on parle alors d'apoptose** (boursoufflures de la membrane plasmique de la cible qui sera éliminée par les phagocytes).

Certains LT_{CD8} persistent dans l'organisme et ont une durée de vie plus longue (plusieurs années) avec la capacité de se multiplier pour maintenir leur nombre : ce sont des LT_{CD8} **mémoire**.

3 - Les LT_{CD4} , au centre des réactions adaptatives (voir schéma bilan)

Dans les ganglions, les cellules présentatrices de l'antigène activent une deuxième population de lymphocytes T : les LT_{CD4} par le même mécanisme que pour les LT_{CD8} : reconnaissance entre le récepteur T et l'association [CMH/Ag] de la cellule présentatrice de l'antigène.

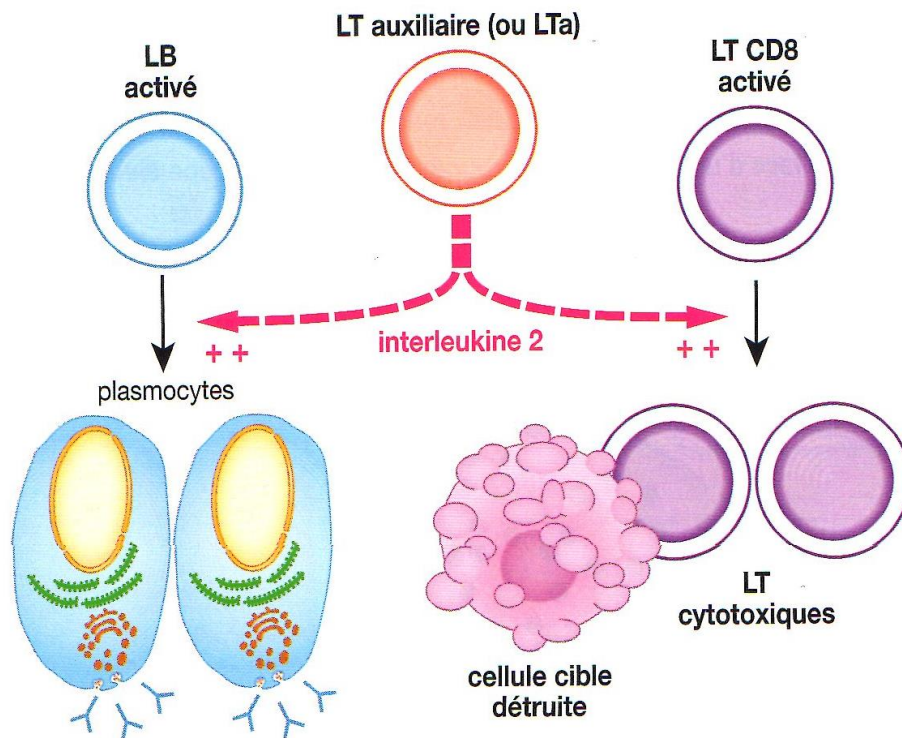
Les LT_{CD4} , sont alors activés et se multiplient. Ils deviennent des **LT auxiliaires (LTa)** et produisent une molécule : **l'interleukine 2**.

Cette molécule a un rôle déterminant :

- elle stimule la **multiplication des LT_{CD4}**
- elle **stimule la multiplication des LB et des LT_{CD8} activés** (c'est à dire ayant reconnu l'AG)
- elle **induit la différenciation des LB en plasmocytes sécréteurs d'anticorps et des LT_{CD8} en LTc.**

[Remarque : En l'absence d'interleukine 2, les lymphocytes B se multiplient très peu et ne deviennent pas capables de sécréter des anticorps - de même, les LT_{CD8} ne se multiplient pas et ne deviennent pas cytotoxiques.]

Ainsi, les LT_{CD4} ont un **rôle central** car, sans la stimulation qu'ils induisent, les réactions immunitaires adaptatives sont très faibles voire inexistantes.



Des messagers chimiques indispensables au contrôle des réactions adaptatives

Remarque : Lorsque l'Ag disparaît, les LTa meurent progressivement par apoptose sauf certains qui se transforment en cellules à longue durée de vie : **LTa mémoire**, prêts à intervenir en cas de nouvelle agression par le même Ag.

→ Comment s'acquiert le « répertoire immunitaire » d'un individu c'est à dire sa capacité à réagir à des milliards d'antigènes différents ?

III - L'ACQUISITION DU REPERTOIRE IMMUNITAIRE

Notre organisme est capable de reconnaître une multitude d'antigènes différents. Cela suppose la création au préalable d'une **énorme diversité de récepteurs B et T** capables de se lier à ces antigènes. Ce sont des mécanismes génétiques complexes qui assurent **cette production aléatoire**.

1/ Les mécanismes à l'origine de la diversité des récepteurs

Chaque jour, les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse pour les lymphocytes B et thymus pour les lymphocytes T) produisent des dizaines de millions de lymphocytes, dits naïfs : ils possèdent un récepteur spécifique d'un antigène donné mais n'ont encore jamais rencontré cet antigène.

La diversité de ces protéines est assurée grâce à des mécanismes génétiques complexes.

Par exemple, lors de leur maturation, les lymphocytes B subissent des **réarrangements de leur ADN** et un **épissage** alternatif des introns lors de la maturation de l'ARN pré-messager. Il s'agit de **recombinaisons** des segments de gènes exprimant les parties constantes et variables des chaînes lourdes et légères des anticorps. Ceci crée une multitude de combinaisons possibles de chaînes lourdes et de chaînes légères. Ces mécanismes sont amplifiés par l'association au hasard des chaînes lourdes et légères.

Ainsi, chaque LB est **original** et ne produit qu'un seul type d'AC, mais l'ensemble des lymphocytes B d'un individu produira une diversité **quasi infinie** d'anticorps.

Les protéines constituant les récepteurs T sont issues de mécanismes semblables.

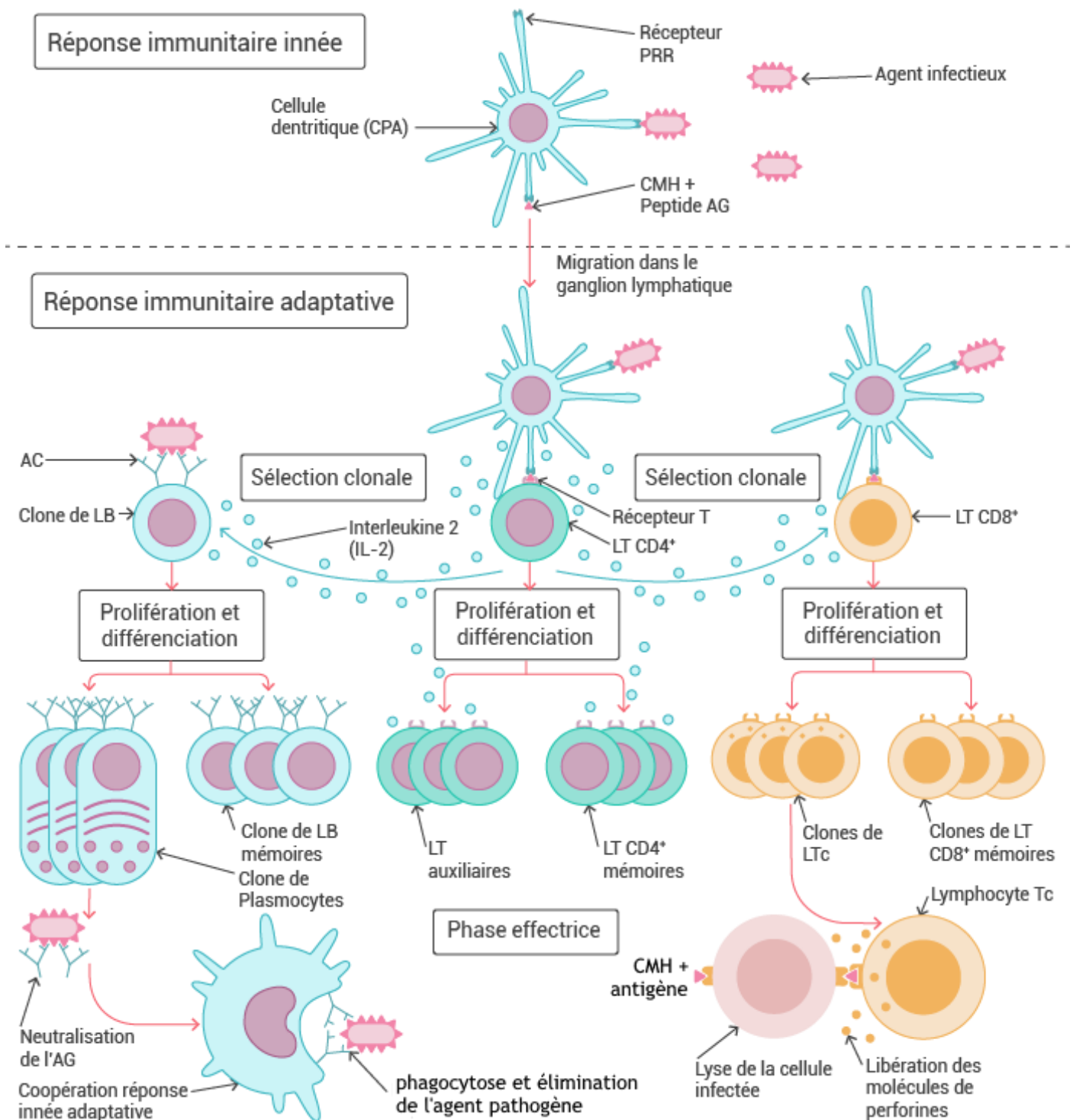
2/ L'éducation des lymphocytes : la maturation du système immunitaire

Cette production aléatoire de lymphocytes génère obligatoirement des lymphocytes qui reconnaissent des structures du soi.

Afin d'éviter des réactions immunitaires qui se déclencheraient contre l'organisme lui-même, les lymphocytes B reconnaissant des molécules propres à l'organisme (SOI) sont éliminés avant leur départ de la moelle osseuse. Ainsi, seuls les LB pouvant réagir avec des éléments étrangers circulent dans le sang et la lymphe, où ils attendent leur activation par un antigène. Lors de leur passage dans le thymus, les lymphocytes T sont sélectionnés de la même façon.

En revanche, grâce à ce processus de sélection clonale, le système immunitaire peut reconnaître de façon spécifique une grande diversité d'agents infectieux.

L'ensemble des clones immunocompétents (LB et LT) constitue le répertoire immunitaire



Conclusion

Les mécanismes immunitaires se répartissent en 2 ensembles :

- **L'immunité innée** assurée par les cellules phagocytaires, immédiatement mobilisées lorsqu'une molécule ou une cellule étrangère à l'organisme est détectée
- **L'immunité acquise** : sécrétion d'anticorps, intervention des LT qui ne deviennent efficaces qu'après un contact avec l'antigène et mise en mémoire de ce contact.

Les cellules dendritiques issues de la réaction inflammatoire jouent un rôle clé dans le processus de sélection clonale.