

**Le maintien de l'intégrité de l'organisme: quelques caractéristiques de la réaction immunitaire**

- ⇒ *Rappel: pour assurer sa protection, l'organisme possède 2 types de mécanismes de défense : l'immunité innée, qui entre en action rapidement, mais qui n'est pas spécifique à un agresseur en particulier et l'immunité adaptative, une défense acquise qui, bien qu'elle soit moins rapide, est spécifique et dotée d'une mémoire.*

## Chap.II La réponse immunitaire adaptative, prolongement de l'immunité innée

Alors que l'immunité innée est largement répandue chez les êtres vivants, l'immunité adaptative est propre aux vertébrés. Elle s'ajoute à l'immunité innée et assure une action plus spécifique contre des molécules ou partie de molécules. L'immunité adaptative fait intervenir les lymphocytes, cellules immunitaires issues d'une lignée cellulaire différente de celle des granulocytes et des monocytes. La mise en œuvre de cette immunité résulte de l'acquisition d'une immunocompétence et se déroule en plusieurs étapes.

**Comment les cellules de l'immunité adaptative reconnaissent-elles les antigènes étrangers?**

### I L'immunocompétence des lymphocytes

Il existe deux catégories de lymphocytes qui se distinguent par la nature de leurs récepteurs membranaires.

#### ➤ Les lymphocytes B

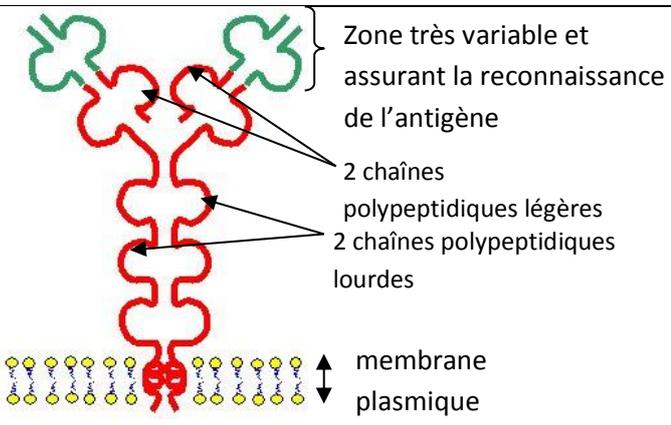
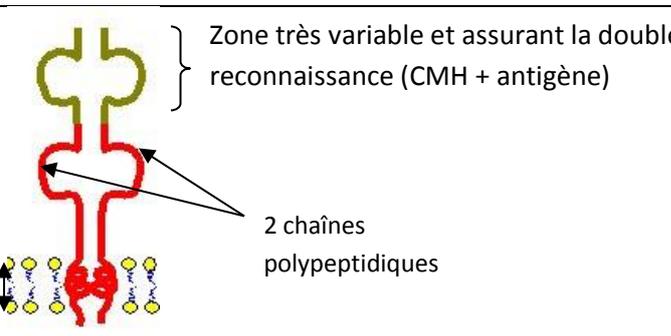
Les récepteurs des lymphocytes B sont des **anticorps membranaires**. De nature protéique, ils sont constitués de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux (deux chaînes lourdes et deux chaînes légères), reliées par des ponts disulfure. Chaque molécule, en forme de Y, possède une partie constante dont la base est enchâssée dans la membrane cellulaire et une partie variable aux deux extrémités des branches du Y qui présente deux **sites de reconnaissance** identiques, spécifiques d'un **déterminant antigénique** donné.

Grâce à leurs récepteurs, **les lymphocytes B reconnaissent directement l'antigène** : antigènes libres ou antigènes membranaires introduits dans l'organisme.

#### ➤ Les lymphocytes T

Les **récepteurs T** des lymphocytes T, de nature protéique, sont constitués de deux chaînes polypeptidiques différentes présentant une partie constante dont la base est enchâssée dans la membrane et une partie variable tournée vers l'extérieur qui possède un **site de reconnaissance** spécifique **d'un déterminant antigénique associé à une molécule CMH**. Grâce à leurs récepteurs, **les lymphocytes T reconnaissent un antigène présenté par une cellule présentatrice de l'antigène**.

#### Les récepteurs membranaires des lymphocytes

Récepteur membranaire de LB: les anticorps membranaires	Récepteur membranaire des LT: les récepteurs T
 <p>Zone très variable et assurant la reconnaissance de l'antigène</p> <p>2 chaînes polypeptidiques légères 2 chaînes polypeptidiques lourdes</p> <p>membrane plasmique</p>	 <p>Zone très variable et assurant la double reconnaissance (CMH + antigène)</p> <p>2 chaînes polypeptidiques</p>

- **La diversité des récepteurs** : cette diversité, exprimée par l'ensemble des lymphocytes, due à la grande variabilité génétique qui la gouverne, permet la reconnaissance de plusieurs centaines de millions d'antigènes différents : elle constitue le **répertoire immunologique**.
- **L'acquisition de l'immunocompétence (pour aller plus loin)**

La diversité du répertoire immunologique est telle que certaines cellules immunitaires possèdent des récepteurs reconnaissant les molécules de l'organisme. Cependant, lors de leur maturation, les lymphocytes subissent une sélection : les lymphocytes qui reconnaissent les molécules de l'organisme sont éliminés, les autres sont conservés. (Cette sélection s'effectue dans la moelle osseuse pour les LB et dans le thymus pour les LT). La tolérance au soi est donc acquise par une élimination permanente des LB et LT autoréactifs. Seules subsistent les cellules capables de reconnaître le non soi et le soi modifié. Ces cellules sont dites immunocompétentes et sont à l'origine des clones immunocompétents.

Un dérèglement de cette tolérance au soi provoque l'apparition de maladie auto-immune.

Quelles sont les étapes de la réponse immunitaire adaptative? Quelles sont les cellules qui interviennent?

## II Les étapes de la réponse immunitaire adaptative

Elle comporte trois étapes principales et nécessite une **coopération entre les cellules immunitaires**. Elle est induite **dans les organes lymphoïdes périphériques** (rate, ganglions lymphatiques...) colonisés par les cellules immunocompétentes. Plusieurs catégories de lymphocytes interviennent: les lymphocytes T4 (ou lymphocytes T CD4), les lymphocytes T8 (ou lymphocytes T CD8), les lymphocytes B.

### 1. La phase d'induction et la sélection clonale des lymphocytes

#### Sélection clonale des LT4: rôle central des LT4

- La phagocytose initie la réponse spécifique. Des macrophages ou des cellules dendritiques, jouant le rôle de **CPA** ou **cellules présentatrices de l'antigène**, expriment à la surface de leur membrane des fragments de l'antigène phagocyté (déterminants antigéniques) associés à des molécules CMH (revoir chap.01).

Ce complexe CMH-déterminant antigénique est **reconnu par le seul clone de lymphocytes T4** (LT4) possédant le **récepteur T spécifique** de l'antigène : ces LT4 sont ainsi sélectionnés, c'est la **sélection clonale**.

- Les LT4 sécrètent alors un messager chimique, une interleukine, et expriment à leur surface des récepteurs à l'interleukine. La fixation de l'interleukine sur ces récepteurs provoque l'**activation des LT4**.

#### Sélection clonale des LB:

- Les lymphocytes B (LB) sont sélectionnés directement par un déterminant antigénique d'un antigène libre ou cellulaire, reconnu spécifiquement par les anticorps membranaires du LB. Ils affichent alors des récepteurs à l'interleukine.

#### Sélection clonale des LT8

- Les lymphocytes T8 (LT8) sont sélectionnés par des cellules présentant des molécules CMH associées à des antigènes (cellules infectées par un virus, cellules cancéreuses ou CPA...). Les récepteurs du LT8 reconnaissent spécifiquement un type d'antigène associé au CMH. Ils affichent alors des récepteurs à l'interleukine et peuvent être activés par l'interleukine sécrétée par les LT4.

### 2. La phase d'amplification et de différenciation des cellules immunitaires

L'activation des divers lymphocytes déclenche leur multiplication par mitoses successives (phase d'expansion clonale) puis leur différenciation en cellules effectrices ou en cellules mémoires.

- Les **LT4 activés se multiplient** et se différencient en lymphocytes auxiliaires (LTa) qui produisent de l'**interleukine**. Parmi les LT4 activés, certains se différencient en LT4 mémoire.(chap.03)
- Les **LB sélectionnés sont activés par l'interleukine** des LT4 et se multiplient puis se différencient en volumineuses cellules sécrétrices, les **plasmocytes, qui produisent les anticorps**. Parmi les LB sélectionnés, certains se différencient en LB mémoire.(chap.03)
- Les LT8 sélectionnés se multiplient sous l'effet de l'interleukine et se différencient en **lymphocytes T cytotoxiques (LTc)**.

### 3. La phase effectrice

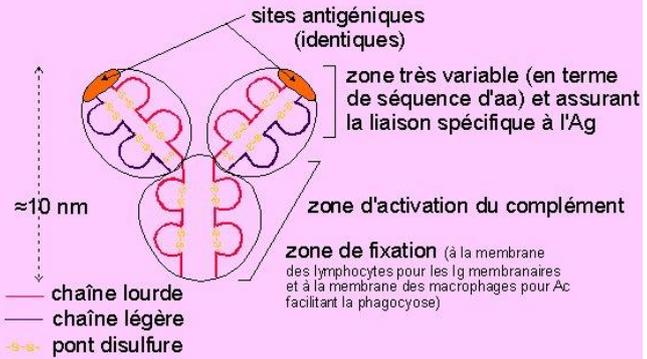
La phase effectrice fait intervenir les **plasmocytes** issus de la différenciation des LB sélectionnés et les **lymphocytes T cytotoxiques** issus de la différenciation des LT8 sélectionnés.

**Comment agissent les plasmocytes et les LTc dans la neutralisation ou l'élimination des antigènes?**

- **Production des anticorps libres par les plasmocytes**

Les plasmocytes produisent des protéines circulantes, les **anticorps ou immunoglobulines**.

#### Molécule d'anticorps libre

 <p>sites antigéniques (identiques)</p> <p>zone très variable (en terme de séquence d'aa) et assurant la liaison spécifique à l'Ag</p> <p>zone d'activation du complément</p> <p>zone de fixation (à la membrane des lymphocytes pour les Ig membranaires et à la membrane des macrophages pour Ac facilitant la phagocytose)</p> <p>≈10 nm</p> <p>— chaîne lourde</p> <p>— chaîne légère</p> <p>— pont disulfure</p>	<p>Une molécule d'anticorps est constituée de 4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2, 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères, reliées par des ponts disulfures. Elle comporte une <b>partie constante</b> qui possède un <b>site de fixation aux récepteurs membranaires des cellules phagocytaires</b>, et deux parties variables symétriques qui constituent les deux sites de reconnaissance spécifique du déterminant antigénique. Ces sites de liaison à l'antigène sont identiques à ceux des anticorps membranaires des LB qui ont reconnu l'antigène et se sont différenciés en plasmocytes.</p>
---	--

L'association de l'anticorps et de l'antigène correspondant forme un **complexe immun**. Cette association a pour conséquences:

- agglutination et immobilisation des antigènes ;
- neutralisation des antigènes, empêchant la multiplication par exemple des agents pathogènes ou leur action ;
- facilitation de la phagocytose des antigènes par fixation de l'anticorps sur le récepteur membranaire du phagocyte;

**Ainsi, la réponse immunitaire non spécifique parachève donc la réponse immunitaire.**

➤ **Intervention des LTc dans l'élimination des antigènes**

Les **LTc** sont spécialisés dans la destruction des cellules parasitées par un virus, une bactérie... ou encore des cellules cancéreuses. Ces cellules sont aussi responsables des rejets de greffes.

Lorsqu'un **LTc activé** rencontre une cellule présentant un peptide étranger reconnu par son récepteur T, elle relâche des substances cytotoxiques par exocytose qui vont lyser et tuer cette cellule. Parmi ces substances, la perforine agit en perforant la membrane des cellules cibles.

## **Lexique chap.02**

**Antigène:** molécule libre ou fixée sur une cellule ou un virus et capable de déclencher une réponse immunitaire adaptative.

**Anticorps (immunoglobuline ou gammaglobuline) :** protéine du sérum, sécrétée par les plasmocytes, capable de se lier à un antigène grâce à des sites spécifiques de reconnaissance.

**Cellule dendritique:** cellule immunitaire présente principalement dans différents tissus qui assure le rôle de phagocytose et de cellule présentatrice de l'antigène.

**Cellules mémoires :** population de lymphocytes (LB et LT4) spécifiques d'un déterminant antigénique donné, formés à la suite d'un premier contact avec un antigène et susceptibles d'être activés lors du deuxième contact avec ce même antigène.

**CMH:** Complexe majeur d'histocompatibilité (appelé aussi dans l'espèce humaine, HLA); protéines présentes sur les cellules de l'organisme. Ces protéines sont spécifiques à chaque individu.

**Complexe immun :** complexe formé par la fixation d'un anticorps sur l'antigène correspondant.

**Ganglion lymphatique :** organe situé sur la circulation lymphatique contenant de nombreuses cellules immunitaires et où se déroulent des réactions immunitaires.

**Interleukine :** messenger chimique sécrété par les lymphocytes T4 induisant la prolifération des lymphocytes B ou T sélectionnés. (*remarque: il existe plusieurs catégories d'interleukine, qui chacune joue des rôles particuliers*).

**Lymphocyte :** leucocyte de petite taille à noyau volumineux, responsable de la réponse immunitaire spécifique. On distingue les lymphocytes B et les lymphocytes T.

**Lymphocyte B (LB) :** lymphocyte ayant acquis son immunocompétence dans la moelle osseuse, qui se différencie en plasmocyte producteur d'anticorps.

**Lymphocyte T :** lymphocyte ayant acquis son immunocompétence dans le thymus, présentant un récepteur membranaire T, susceptible de reconnaître les fragments protidiques présents sur la surface des cellules infectées.

**Lymphocyte T cytotoxique (LTc) :** lymphocyte T provenant de la différenciation des LT8, qui lyse les cellules-cibles présentant des fragments peptidiques spécifiques de son récepteur T.

**Macrophage (MΦ) :** leucocyte de grande taille à noyau en croissant, dérivant du monocyte circulant, responsable de la phagocytose d'éléments étrangers. Cellule présentatrice d'antigène.

**Pathogène:** se dit d'une cellule, d'une molécule qui provoque une maladie.

**Phagocyte:** ou cellule phagocytaire c'est-à-dire cellule immunitaire capable d'effectuer la phagocytose.

**Peptide:** séquence en acides aminés

**Plasma sanguin:** Le **plasma sanguin** est le composant liquide du **sang**, dans lequel les cellules sanguines sont en suspension. Il constitue 55 % du volume total du **sang**. Il sert à transporter les cellules sanguines et les hormones à travers le corps.

**Plasmocyte :** volumineuse cellule sécrétrice d'anticorps, issue de la différenciation d'un lymphocyte B sélectionné.

**Sélection clonale :** sélection d'un clone de lymphocytes B ou T spécifique d'un déterminant antigénique par reconnaissance de ce déterminant antigénique par des récepteurs membranaires spécifiques.

**Sérum sanguin:** le **sérum** est le liquide **sanguin** débarrassé de ses cellules et des protéines de la coagulation.