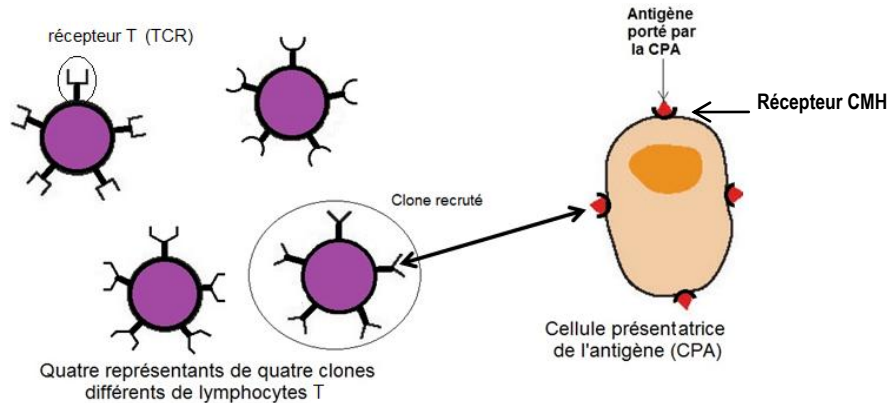


## Bilan 5-L'IMMUNITE ADAPTATIVE DEUXIEME LIGNE DE DEFENSE

La contamination de l'organisme par un agent infectieux ou par une molécule étrangère, constitue un signal de danger qui provoque en quelques heures, une réponse rapide du système immunitaire inné, à l'origine de la phagocytose.

Au bout de quelques jours, alors que la réaction inflammatoire aiguë se poursuit, les phagocytes qui présentent sur leur membrane des molécules antigéniques de cet agent infectieux, associées au **CMH**, migrent dans les ganglions lymphatiques, elles deviennent des **cellules présentatrices de l'antigène (CPA)**.

Là, parmi les dizaines de millions de clones de lymphocytes présents, **seuls les lymphocytes T spécifiques de l'antigène** interagissent avec les CPA et sont ainsi **recrutés**: l'immunité adaptative est **mise en jeu**.



### LA SELECTION CLONALE DES LYMPHOCYTES SPECIFIQUES DE L'ANTIGENE : Mise en jeu de l'immunité adaptative

Cette réponse immunitaire de mise en jeu plus tardive que la réaction inflammatoire, présente deux aspects: une **réponse adaptative humorale** qui implique des **anticorps** dans sa **phase effectrice** (*voir plus loin*), et une **réponse adaptative cellulaire** qui implique l'action directe de lymphocytes dans sa **phase effectrice** (*LTC voir plus loin*).

De fait, la **réponse adaptative** se traduit par la **multiplication** de nouvelles populations de cellules responsables de l'**immunité adaptative** : les **lymphocytes T et B** ainsi que par une forte augmentation de la concentration sanguine en **anticorps**. On se propose de déterminer les caractéristiques de la réponse immunitaire adaptative.

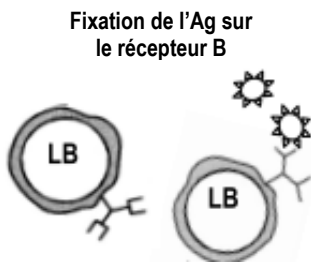
## I- L'ELIMINATION DES ANTIGENES CIRCULANT : LES ANTICORPS, ET LA REPONSE ADAPTATIVE HUMORALE

L'élimination des antigènes présents **dans le milieu circulant**, nécessite l'activation **d'un clone de lymphocytes B** spécifiques de cet antigène et déclenche à terme, une production massive **d'anticorps spécifiques de cet antigène**.

### 1-L'activation des LB, à l'origine des anticorps circulants

Les lymphocytes B reconnaissant l'antigène lorsque celui-ci circule dans le milieu intérieur grâce à leurs anticorps membranaires dits **récepteurs B**. L'antigène circulant peut être par exemple un virus avant qu'il ne pénètre une cellule hôte, une bactérie ou une toxine. L'activation d'un lymphocyte suit des étapes communes à tous les lymphocytes -T et B. **Elle réalise en effet en 3 étapes, qui précèdent la phase effectrice** (voir schéma bilan).

#### a-La sélection clonale :



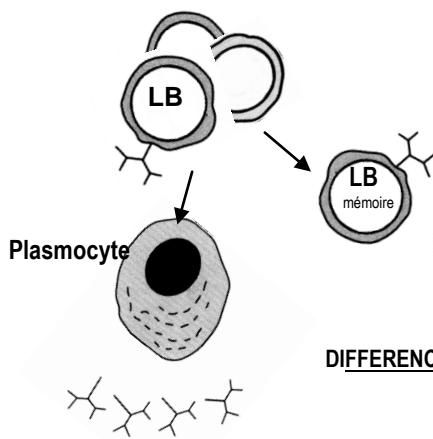
L'ensemble des LB, présents dans le sang, la lymphe ou stockés dans les organes lymphoïdes, assure une **surveillance permanente des liquides circulants**. Toute molécule antigénique a de grandes chances d'être détectée par les **anticorps membranaires des LB d'un clone** (un petit groupe de cellules **de mêmes spécificité** –même récepteur B-). La molécule antigénique fixée, provoque ainsi la sélection des LB du clone ou **sélection clonale**.

### SELECTION D'UN LB PAR UN ANTIGENE

#### b-L'amplification clonale :

Le clone de LB sélectionnés n'est **activé** efficacement, que s'il reçoit des molécules d'**interleukine** sécrétées par des **lymphocytes T auxiliaires** de même spécificité (=LT<sub>CD4</sub> sécréteurs d'interleukines, qui ont reconnu le même antigène fixé sur le CMH d'une cellule -voir rôle pivot des LT<sub>CD4</sub>). Les interleukines induisent la **prolifération** par **mitoses**, des LB du clone sélectionné.

### c- La différenciation en cellule effectrices :



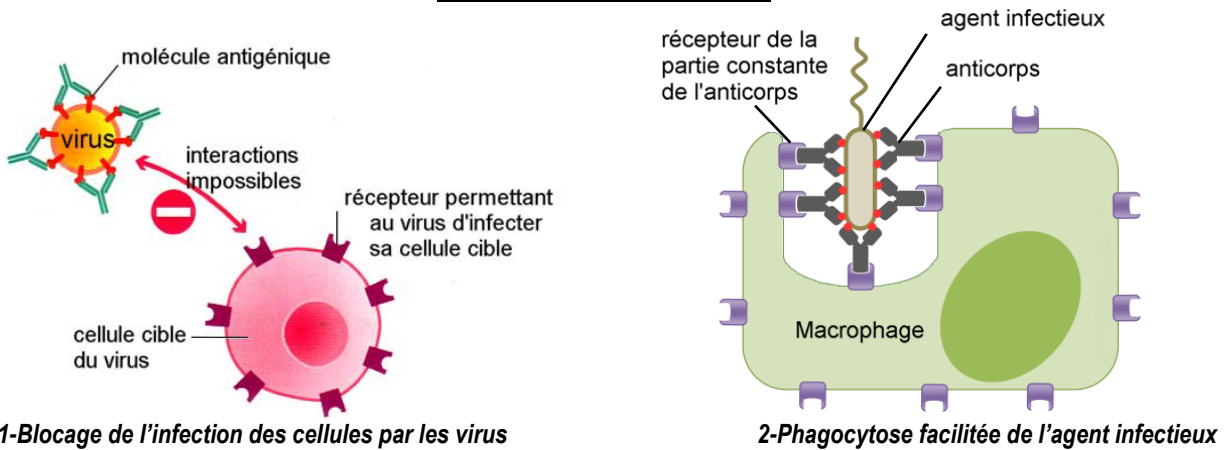
Une partie des lymphocytes B se différencie en **plasmocytes** sécrétant d'anticorps, une autre partie se différencie en **lymphocytes B mémoire**, cellules à durée de vie beaucoup plus longue (voir bilan 5).

#### DIFFERENCIATION DES LYMPHOCYTES B ACTIVES

### d- L'action effectrice des anticorps circulants

Les anticorps circulants, fixent les antigènes reconnus et les **neutralisent** en formant des **complexes immuns**. Dans le cas d'un virus par exemple, le complexe immun empêche la pénétration du virus dans ses cellules cibles et donc leur multiplication. De façon plus générale, le complexe immun, favorise l'intervention d'un mécanisme de l'**immunité innée** d'élimination : la **phagocytose**.

#### MODE D'ACTION D'UN ANTICORPS



1- Blocage de l'infection des cellules par les virus

2- Phagocytose facilitée de l'agent infectieux

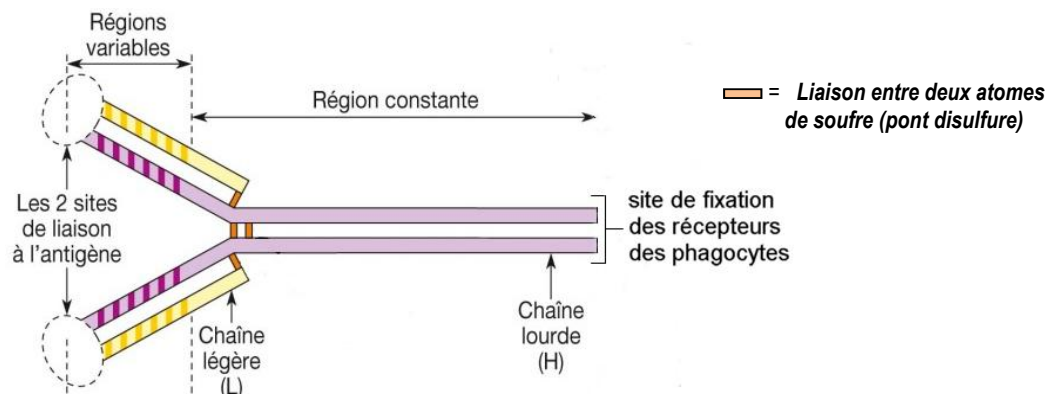
En effet, les cellules phagocytaires expriment à leur surface, des **récepteurs** de la partie constante des anticorps ce qui permet l'élimination des agents infectieux sur lesquels ils se sont fixés. **Les anticorps agissent ainsi en collaboration avec les agents de l'immunité innée.**

### 2- La nature des anticorps

Tous ces anticorps **circulants** et les anticorps **présents dans la membrane des lymphocytes B**, sont des **protéines** du groupe des gamma globulines. Ils sont constitués de **4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2**, -deux chaînes **lourdes** et deux chaînes **légères**- dont l'organisation est **commune à tous les anticorps**:

- Deux **régions variables symétriques**, formée par l'extrémité des chaînes lourdes et des chaînes légères. Elles constituent deux **sites de fixation** identiques, **spécifique d'un antigène**. En effet, les acides aminés de ces sites varient fortement d'un anticorps à un autre et leur structure tridimensionnelle est complémentaire à celle de l'antigène reconnu.
- Une **région constante** commune à tous les anticorps (base de la branche principale du Y voir Bordas p 312). La stabilité de cette région constante est nécessaire à la phagocytose des complexes immuns, car c'est le site de fixation des récepteurs des phagocytes.

#### RELATION ENTRE LA STRUCTURE ET LA FONCTION D'UN ANTICORPS (apprendre)



Remarque1 : La séropositivité pour un antigène correspond généralement à la présence d'anticorps, dirigés contre différentes molécules de l'antigène.

Remarque2 : les 4 chaînes polypeptidiques d'un Ac sont reliées par quelques ponts disulfures –entre deux acides aminés soufrés- et des liaisons hydrogènes très nombreuses, qui confèrent à la molécule une forme en Y.

## II- L'ELIMINATION DES CELLULES INFECTÉES : LA REPONSE ADAPTATIVE CELLULAIRE

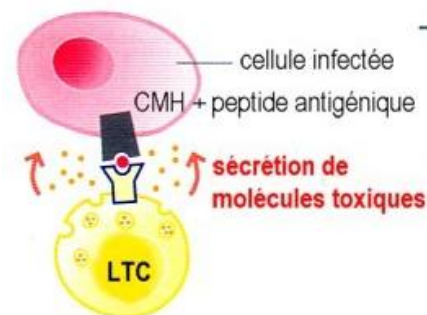
La production de **lymphocytes T cytotoxiques** (=toxiques pour les cellules de l'organisme) est un autre aspect de la réponse immunitaire adaptative, elle vise à **protéger les cellules de l'organisme**.

Les **lymphocytes T<sub>CD8</sub>**, comme les LT<sub>CD4</sub>, expriment à leur surface des **récepteurs T**, protéines susceptibles de reconnaître un unique **déterminant antigénique associé aux molécules du CMH**.

Lors d'une **infection virale** par exemple, les cellules infectées présentent à leur surface des fragments de protéines virales associées au CMH qui peuvent ainsi être reconnus par un **clone de LT<sub>CD8</sub>**.

Les interleukines produites par les LTA de même spécificité, permettent l'**amplification clonale** et la **différenciation clonale**. Les LT<sub>CD8</sub> sélectionnées se différencient en **LT cytotoxiques (=LTc)**.

Lors de la **phase effectrice**, la reconnaissance par le LTc du peptide viral associé à un **CMH** d'une cellule infectée, induit la **libération de molécules toxiques** par le LTc et la **mort de la cellule infectée** (schéma).



ACTION EFFECTRICE DES LTC

## II-LE ROLE PIVOT DES LT CD4

Les LT<sub>CD4</sub> activés par la reconnaissance d'un l'antigène, se différencient en lymphocytes T sécréteurs d'interleukines, ou **auxiliaires** les **LTA**. Ces interleukines vont permettre l'amplification clonale et la différenciation **des autres lymphocytes** (LB et LT<sub>CD8</sub>) **qui ont reconnu le même antigène**, ainsi que la production de **cellules mémoires**.

Les LT<sub>CD4</sub> jouent donc un rôle central dans l'**activation et le contrôle** de la réaction immunitaire adaptative.

Les LT<sub>CD4</sub>, sont par ailleurs les seuls capables de **s'autoactiver** directement à l'aide d'une cellule présentatrice de l'antigène. C'est cette autoactivation qui provoque leur propre amplification et leur différenciation en LTA et en cellules mémoires (**Voir schéma bilan pour une explication complète**).

## IV- LA MATURATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE : REPERTOIRE IMMUNITAIRE ET IMMUNOCOMPÉTENCE

### 1-Le répertoire immunitaire :

Dans la **moelle osseuses**, l'organisme **produit en permanence** des clones **lymphocytes B et T** qui expriment à leur surface des récepteurs protéiques à l'antigène **d'une très grande diversité**. Or, ces récepteurs sont codés par un **nombre limité de gènes**, comment cette diversité est-elle générée ?

En fait, les récepteurs T et les anticorps membranaires, résultent d'un **réarrangement au hasard, de plusieurs fragments** de ces gènes. C'est pourquoi l'organisme produit des clones de lymphocytes T et B susceptibles de reconnaître des milliards de déterminants antigéniques. Cette capacité à reconnaître des antigènes variés constitue le **répertoire immunitaire de l'individu**.

### 2-L'acquisition de l'immunocompétence

En raison de la production au hasard des récepteurs T et B, de nombreux lymphocytes sont **autoréactifs**, c'est-à-dire capables de se lier à des **molécules du soi** à savoir des molécules de l'organisme ou de ses symbiotes (bactéries symbiotiques de l'intestin par exemple). Un contrôle sévère leur permet d'acquérir leur **immunocompétence**. Il a lieu dans la moelle osseuse pour les LB et dans le thymus pour les LT. Les LB et les LT qui reconnaissent des molécules du soi (fixées au CMH pour le LT) sont **éliminés par apoptose** – suicide cellulaire- Les autres rejoignent la circulation sanguine et les ganglions lymphatiques.

La population de chaque clone immunocompétent est **restreinte**, mais on a vu que lors d'un **premier contact** avec un antigène les clones **sélectionnés** voient leur population augmenter, **et des cellules mémoire** sont fabriquées, ce qui amplifie la réponse immunitaire.

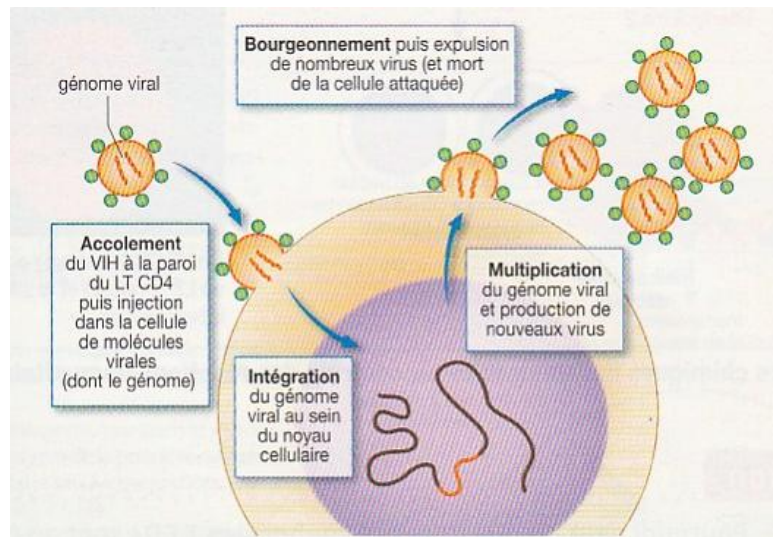
Les lymphocytes immunocompétents n'ayant jamais rencontré leur antigène sont dit **naïfs**, après quelques semaines dans l'organisme, et en l'absence de reconnaissance de cet Ag, ils meurent.

Remarque3 : Les réactions de l'immunité adaptative ne peuvent pas, en principe, se déclencher **contre l'organisme**, c'est pourtant ce qui se passe dans les cas des **maladies auto immunes**. C'est par exemple le cas du diabète de type I, où des **lymphocytes cytotoxiques autoréactifs**, détruisent les cellules du pancréas sécrétrices d'insuline.

## V- VIH ET SIDA

Le sida est une maladie causée par **un virus** (le VIH, virus de l'immunodéficience humaine) **qui infecte** en particulier **les lymphocytes T<sub>CD4</sub>**, ce qui entraîne leur destruction progressive (schéma)

**UNE CELLULE INFECTÉE PRODUIT ENVIRON  
1000 NOUVEAUX VIRUS AVANT DE MOURIR** (d'après  
Bordas 2012)



La diminution des **LTA sécréteurs d'interleukines** qui en découle, s'accompagne d'un affaiblissement de la réponse immunitaire adaptative (voir II-Rôle pivot des LT<sub>CD4</sub>) C'est la raison pour laquelle, ce virus est particulièrement dangereux pour l'organisme.

En l'absence de traitement, le SIDA se déroule en trois phases :

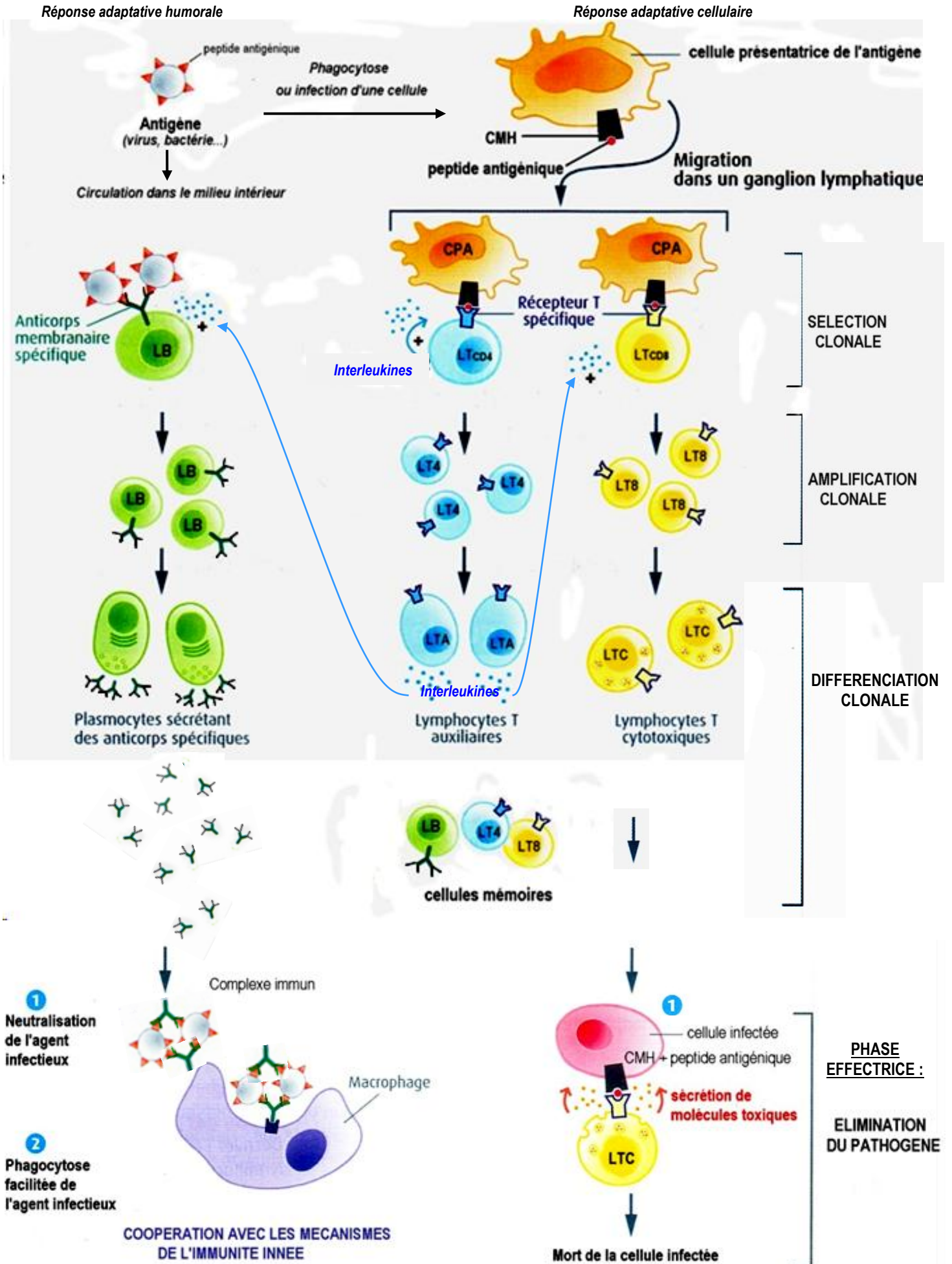
-Lors de la **primo-infection**, une réponse immunitaire permet une très forte diminution du nombre de virus circulant dans le sang, grâce à une **réponse humorale** dirigée contre le VIH circulant (fabrication d'anticorps anti VIH, responsable de la séropositivité de la personne au VIH) et une **réponse cellulaire** dirigée contre les cellules infectées (LT<sub>C</sub>)-.

-Durant la phase **d'infection chronique**, le virus se multiplie dans les LT<sub>CD4</sub> en les détruisant.

-Lorsque le nombre de LT<sub>CD4</sub> passe au dessous d'un certain seuil, **l'activation des autres lymphocytes par les interleukines, devient insuffisante**, le malade entre dans la phase **sida déclaré**. La faiblesse de la réaction immunitaire adaptative, favorise alors le développement des **maladies opportunistes** qui conduisent au décès du malade.

Les thérapies actuelles permettent de ralentir l'évolution de la maladie et d'augmenter considérablement l'espérance de vie des patients. Elles ne permettent toutefois pas d'éliminer le virus de l'organisme.

# LA REACTION IMMUNITAIRE ADAPTATIVE



**Remarque :** Attention bien représenter deux sites de fixation pour les anticorps libres et membranaires (récepteurs B) et un seul site pour les récepteurs T. Pour simplifier le schéma, on a remplacé LT<sub>CD4</sub> et LT<sub>CD8</sub> par LT<sub>4</sub> et LT<sub>8</sub>