

# Le maintien de l'intégrité de l'organisme quelques aspects de la réaction immunitaire

## Chapitre 12. La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

Programme :

### Thème 3-A-1 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

Connaissances

L'immunité innée ne nécessite pas d'apprentissage préalable, est génétiquement héritée et est présente dès la naissance. Elle repose sur des mécanismes de reconnaissance et d'action très conservés au cours de l'évolution. Très rapidement mise en œuvre, l'immunité innée est la première à intervenir lors de situations variées (atteintes des tissus, infection, cancer). C'est une première ligne de défense qui agit d'abord seule puis se prolonge pendant toute la réaction immunitaire. La réaction inflammatoire aiguë en est un mécanisme essentiel. Elle fait suite à l'infection ou à la lésion d'un tissu et met en jeu des molécules à l'origine de symptômes stéréotypés (rougeur, chaleur, gonflement, douleur). Elle prépare le déclenchement de l'immunité adaptative. **Objectif et mots-clés.** *Organes lymphoïdes, macrophages, monocytes, granulocytes, phagocytose, mastocytes, médiateurs chimiques de l'inflammation, réaction inflammatoire, médicaments anti-inflammatoires. Il s'agit sur un exemple de montrer le déclenchement d'une réaction immunitaire et l'importance de la réaction inflammatoire. (Collège. Les bases d'immunologie.) [Limites : la description exhaustive du CMH. La description des récepteurs de l'immunité innée (PRR), des signaux de dangers et les signatures des pathogènes (PAMP). La mise en perspective évolutive du système immunitaire est signalée et permet de rattacher la réflexion sur la santé à cette thématique de sciences fondamentales, mais elle ne fait pas l'objet d'une argumentation particulière.]*

Capacités, attitudes

Observer et comparer une coupe histologique ou des documents en microscopie avant et lors d'une réaction inflammatoire aiguë.  
Recenser, extraire et exploiter des informations, sur les cellules et les molécules impliquées dans la réaction inflammatoire aiguë.  
Recenser, extraire et exploiter des informations, y compris expérimentales, sur les effets de médicaments antalgiques et anti-inflammatoires.

**L'immunité** fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des éléments (molécules, cellules, organismes) susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie.

L'ensemble des organes, cellules ou molécules qui concourent à l'immunité constitue le système immunitaire.

**L'intégrité de notre organisme passe en premier lieu par une l'anté-immunité ou « défenses naturelles » :**

- mécaniques (revêtement cutanéomuqueux, flux d'air et de liquide, péristaltisme intestinal, mouvements ciliaires...),
- physico-chimiques (acidité gastrique, certaines enzymes comme la pepsine ou le lysozyme, peptides antibactériens)
- écologiques (flore microbienne commensale, par compétition et par excrétion de substances antimicrobiennes). Il existe même des stimulations du système immunitaire par notre microbiote (ensemble de nos résidents de surface).

**La bonne santé d'un individu résulte d'un équilibre dynamique entretenu par des réactions immunitaires en réponse à des dérèglements internes ou des agressions du milieu extérieur (physiques, chimiques ou biologiques).**

**En quoi la compréhension des mécanismes innés de défense de l'organisme contre les agressions permet-elle d'apporter des traitements adaptés lors de réponses immunitaires excessives ?**

### I Quelques caractéristiques de l'immunité innée.

**La réaction inflammatoire aiguë (RIA) en est un mécanisme essentiel de l'immunité innée.** Quatre **symptômes stéréotypés** accompagnent cette réaction : **rougeur, chaleur, gonflement, douleur.**

**Très rapidement mise en œuvre, La RIA est la première à intervenir lors de situations variées :** lors d'une **infection** par des micro-organismes, suite à une **lésion** (plaie, infarctus, cancer, coup de soleil, gelure...), lors de la présence dans l'organisme de substances étrangères (prothèse, poussières de silice, toxines, venins...).

**C'est une première ligne de défense qui agit d'abord seule puis se prolonge pendant toute la réaction immunitaire adaptative chez les vertébrés. Elle ne nécessite pas d'apprentissage préalable et est présente dès la naissance.**

## II Les étapes de la RIA.

La réponse inflammatoire s'articule en plusieurs phases :

- **1- La phase d'initiation**

Certaines cellules immunitaires (**cellules dendritiques, mastocytes ou macrophages**) sont capables de repérer des signaux de « danger » (*DAMPs= Danger Associated Molecular Pattern*), et/ou des motifs moléculaires associés à la présence de pathogènes (*PAMPs = Pathogen Associated Molecular Patterns, très communs aux micro-organismes car très conservés au cours de l'évolution car indispensable à leur survie*). Cette détection provient de la présence, en surface de ces cellules, de récepteurs (*PRR= Pattern Recognition Receptor*) reconnaissant les PAMPs/DAMPs.

En réponse à cette détection, les cellules immunitaires libèrent des **médiateurs de l'inflammation (histamine(vasodilatation), bradykinine(douleur), prostaglandine(temp corp et douleur et vasodilatation) ou certaines cytokines(chimioattractant) ...)**.

- Certains médiateurs entraînent une vasodilatation provoquant une augmentation locale du débit sanguin à l'origine de la rougeur et de la chaleur. Cette dernière a un effet inhibiteur sur la prolifération de la plupart des micro-organismes et augmente l'intensité des réponses immunes.

- D'autres provoquent l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules constituant les capillaires sanguins et leur contraction induisant une fuite du plasma. Celui-ci envahit les tissus, conduisant à un œdème (=gonflement) de la région à l'origine de la douleur ressentie. Ces deux phénomènes faciliteront la sortie des cellules de l'immunité innée des capillaires lors de la phase d'amplification.

- D'autres enfin sont des substances chimiotactiques qui attirent les cellules effectrices de l'immunité innée.

En + : Ce sont les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes qui produisent de nombreux médiateurs cellulaires pour déclencher et stimuler la réponse inflammatoire, comme l'histamine, les cytokines proinflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ...) et des éicosanoïdes (molécules dérivées de l'oxydation d'acides gras à 20 atomes de carbone, prostaglandines, thromboxane, prostacycline, leucotriènes).

Certains marqueurs biologiques sont utilisés en médecine pour détecter ou suivre une réaction inflammatoire chez un patient comme :

- la vitesse de sédimentation des hématies (VS) : cette vitesse est dépendante, entre autres, de charges négatives à la surface des globules rouges.

Certaines protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène, inhibent ces charges et favorisent l'agrégation des hématies, augmentant la VS.

- la protéine-C-réactive (CRP) : il s'agit d'une protéine de la réaction inflammatoire d'origine hépatique dont la synthèse est contrôlée par l'IL-6 ; C'est une opsonine (favorise la phagocytose en se fixant sur l'agent pathogène).. Lors d'une inflammation la CRP augmente de façon précoce. Sa demi-vie est courte, (8 à 12 h) ce qui permet, par comparaison de la cinétique de la VS et de la CRP, d'apprécier à quel moment de la réaction inflammatoire le patient se situe.

- **2- La phase d'amplification**

Suite à la libération des médiateurs de l'inflammation, de nombreux granulocytes, macrophages et autres cellules phagocytaires adhèrent aux cellules des capillaires, se glissent entre celles-ci et se dirigent vers la zone infectée/lésée. Arrivées au contact du micro-organisme, la cellule phagocytaire reconnaît sa cible grâce à son PRR qui se lie aux PAMPs du micro-organisme. Le micro-organisme est internalisé et se retrouve dans une vésicule de grande taille, le phagosome. La production de formes réactives de l'oxygène provoque la mort de l'agent pathogène. Des vésicules contenant des enzymes, les lysosomes, fusionnent avec le phagosome. Cela entraîne la dégradation enzymatique du micro-organisme. Ces différentes étapes constituent la **phagocytose**.

Ce mécanisme participe à l'activation de la réponse immunitaire adaptative (cf chapitre suivant).

- **3- La phase de résolution**

Elle correspond à la phase de réparation du tissu lésé. Puis de l'inhibition de production des médiateurs moléculaires de l'inflammation par d'autres médiateurs(des cytokines aussi).

**→ À l'issue de cette réaction, les phagocytes présentent, à leur surface des molécules antigéniques portés par des molécules propres : le CMH(Complexe majeur d'histocompatibilité).**

## III La défense innée dans le monde vivant.

L'étude des réactions immunitaires innées dans le monde vivant montre de grandes similitudes .

**L'étude des gènes impliqués dans cette immunité innée montre de grandes similitudes selon les espèces étudiées : végétaux, insectes, vertébrés, mammifères... Cette immunité est transmise génétiquement par les parents à leur descendance. Les mécanismes de l'immunité innée apparaissent très conservés au cours de l'évolution.**

## IV Traitements associés aux symptômes liés à la RIA

### TP 20

L'inflammation a pour but de reconnaître, détruire et éliminer les pathogènes. Mais parfois la réaction inflammatoire dépasse ses objectifs et produit des effets gênants voir mortels.

Prenons l'exemple de la prostaglandine, lors de l'inflammation, des réactions se mettent en place afin de la produire selon la chaîne suivante :

Afin de **réduire sa production et donc ses effets**, on dispose de deux familles de substances:

- **les corticoïdes** qui inhibent la plupart des phénomènes immunitaires dont la production d'éicosanoïdes par inhibition de la phospholipase A2, des cytokines proinflammatoires, des mastocytes et donc de l'histamine. Leur action passe par l'inhibition de transcription de certains gènes.

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** comme l'aspirine et l'ibuprofène (dans l'antiquité les infusion de feuilles du saule(acide salicylique) était déjà utilisées). Leur mode d'action commun repose sur l'inhibition des cyclo-oxygénases et empêchent la formation des prostaglandines. Ces dernières augmentent la sensibilité aux stimuli douloureux et la température de référence dans l'hypothalamus, ce qui explique l'action antalgique et antipyrétique des AINS.

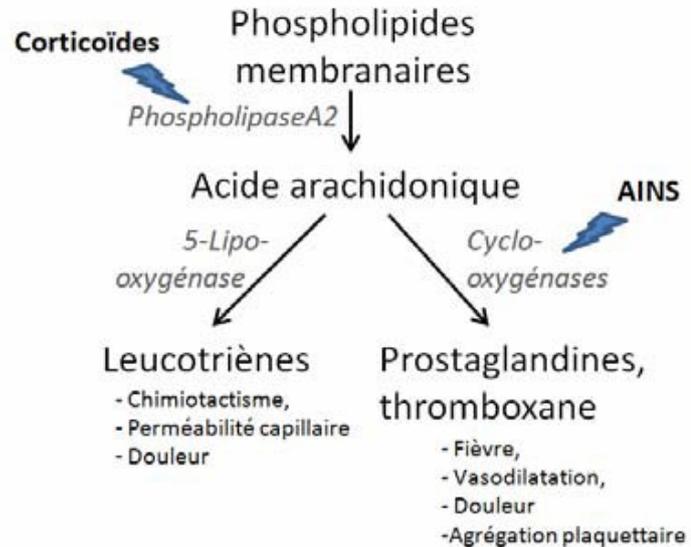


Figure 1 : Voies de synthèse des éicosanoïdes

ATTENTION : LE paracétamol est un antalgique qui agit sur le système nerveux, il n'inhibe pas la RIA.

En + : traduction schéma : Lors de l'inflammation, de l'acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires sous l'action des phospholipases A2. Deux types d'enzymes interviennent sur le métabolisme de l'acide arachidonique (figure 1) et permettent la formation d'éicosanoïdes :

- les lipo-oxygénases qui induisent la formation des leucotriènes.
- les cyclo-oxygénases (Cox 1 et 2) qui génèrent la formation des prostaglandines et des thromboxanes. Une de ces cyclo-oxygénases, la Cox2, est dite inductible et n'est active que lorsque les phagocytes sont exposés à un processus inflammatoire.

Des substances médicamenteuses ont été mises au point afin de limiter ces effets, ce sont les anti-inflammatoires.

Leurs actions permettent de bloquer le déclenchement de la réaction inflammatoire ou de stimuler les mécanismes de rétrocontrôles négatifs.

On distingue principalement :

- les corticoïdes qui inhibent la plupart des phénomènes immunitaires dont la production d'éicosanoïdes par inhibition de la phospholipase A2, des cytokines proinflammatoires, des mastocytes et donc de l'histamine. L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes a été démontrée pour la première fois en 1948 par R.S. Hench pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ce qui lui valut, avec le biochimiste E.C. Kendall, le prix Nobel de médecine en 1950. Leurs travaux sur les corticosurrénales a abouti à l'isolement de la cortisone. La corticothérapie repose aujourd'hui sur l'utilisation de dérivés de synthèse de l'hormone naturelle (prednisone, prednisolone, ...) permettant d'accroître l'action anti-inflammatoire et de réduire les actions métaboliques.

Les glucocorticoïdes traversent librement les membranes cellulaires et se fixent sur un récepteur cytoplasmique spécifique qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes.

Après fixation, le complexe glucocorticoïde-récepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l'ADN en se fixant sur des séquences spécifiques, dites GRE (Glucocorticoid Response Element), intervenant ainsi dans la régulation de la transcription de certains gènes.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine et l'ibuprofène mais aussi le naproxène, le ketoprofène, le diclofénac, l'acide niflumique, le tenoxicam... L'utilisation de substances anti-inflammatoires non stéroïdiennes est très ancienne et les grecs utilisaient déjà les feuilles du saule. L'acide salicylique fut utilisé pour la première fois en 1875 dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. D'autres molécules furent ensuite découvertes comme la phénylbutazone en 1946, l'indométacine et ibuprofène dans les années 1960. Leur mode d'action commun repose sur l'inhibition des cyclo-oxygénases et empêchent la formation des prostaglandines. Ces dernières augmentent la sensibilité aux stimuli douloureux et la température de référence dans l'hypothalamus, ce qui explique l'action antalgique et antipyrétique des AINS.

**On évitera l'exemple du paracétamol, celui-ci n'étant pas prescrit comme anti-inflammatoire mais uniquement comme antalgique.**

# Chapitre 13 L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée

## Thème 3-A-2 L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée

### Connaissances

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. Les cellules de l'immunité adaptative ne deviennent effectrices qu'après une première rencontre avec un antigène grâce aux phénomènes de sélection, d'amplification et de différenciation clonales. Les défenses adaptatives associées avec les défenses innées permettent normalement d'éliminer la cause du déclenchement de la réaction immunitaire. Le système immunitaire, normalement, ne se déclenche pas contre des molécules de l'organisme ou de ses symbiotes. Cela est vrai notamment pour la réponse adaptative. Pourtant, les cellules de l'immunité adaptative, d'une grande diversité, sont produites aléatoirement par des mécanismes génétiques complexes qui permettent potentiellement de répondre à une multitude de molécules. La maturation du système immunitaire résulte d'un équilibre dynamique entre la production de cellules et la répression ou l'élimination des cellules autoréactives.

*Objectif et mots-clés. Cellule présentatrice de l'antigène, lymphocytes B, plasmocytes, immunoglobulines (anticorps), séropositivité, lymphocytes T CD4, lymphocytes T auxiliaire, interleukine 2, lymphocytes T CD8, lymphocytes T cytotoxiques ; sélection, amplification, différenciation clonales. L'exemple d'une infection virale (grippe) fait comprendre la mise en place des défenses adaptatives et comment, en collaboration avec les défenses innées, elles parviennent à l'élimination du virus. On insistera sur la réponse adaptative à médiation humorale. On profitera de cette étude pour signaler le mode d'action du VIH et la survenue de maladies opportunistes dans le cas du Sida. L'existence d'une maturation du système immunitaire n'est présentée que de façon globale. [Limites : la description des mécanismes génétiques à l'origine de la diversité du répertoire immunologique. La présentation de l'antigène aux lymphocytes T, la description du cycle de développement du VIH.]*

Capacités, attitudes  
Recenser, extraire et exploiter des informations, y compris expérimentales, sur les cellules et les molécules intervenant dans l'immunité adaptative. Concevoir et réaliser une expérience permettant de caractériser la spécificité des molécules intervenant dans l'immunité adaptative. Concevoir et réaliser des expériences permettant de mettre en évidence les immunoglobulines lors de la réaction immunitaire.

**Alors que l'immunité innée est largement répandue chez les êtres vivants, l'immunité adaptative est propre aux Vertébrés. Elle complète l'immunité innée par une série de réactions plus spécifiques. En quoi consiste cette réaction adaptative ?**

### I. Le déclenchement de la réaction adaptative.

Par opposition à l'immunité innée, les récepteurs de l'immunité adaptative forment un répertoire immense qui est différent d'un individu à l'autre car il s'adapte à l'environnement infectieux de chaque individu. Chaque récepteur de l'immunité adaptative possède une spécificité très étroite vis-à-vis d'un antigène donné.

**Un antigène se définit comme toute structure moléculaire pouvant être reconnue par un récepteur de l'immunité adaptative : un anticorps, un TCR (récepteur du lymphocyte T), un BCR (récepteur du lymphocyte B).**

Alors que les cellules de l'immunité innée sont omniprésentes dans l'organisme et prêtes à agir de façon immédiate, les cellules de l'immunité adaptative, concentrées dans les organes lymphoïdes secondaires, ne sont activées qu'à la suite d'une rencontre avec l'antigène qui leur est spécifique.

**Les deux immunités sont complémentaires : l'innée prépare l'adaptative et ce sont les cellules dendritiques qui servent de relais en présentant aux lymphocytes les antigènes qu'elles ont captés sur le lieu de l'infection.**

3 grands types de **présence des antigènes dans l'organisme** :

Les présentatrices d'antigènes ont pour fonction d'internaliser le pathogène, de le découper et d'exprimer des fragments en **association avec les molécules du CMH.**

Une cellule infectée va aussi présenter des antigènes portés par d'autres molécules du CMH.

Il existe aussi des **antigènes libres.**

Alors que les lymphocytes B reconnaissent l'antigène sous sa forme native, les lymphocytes T reconnaissent des peptides antigéniques associés aux molécules du CMH.

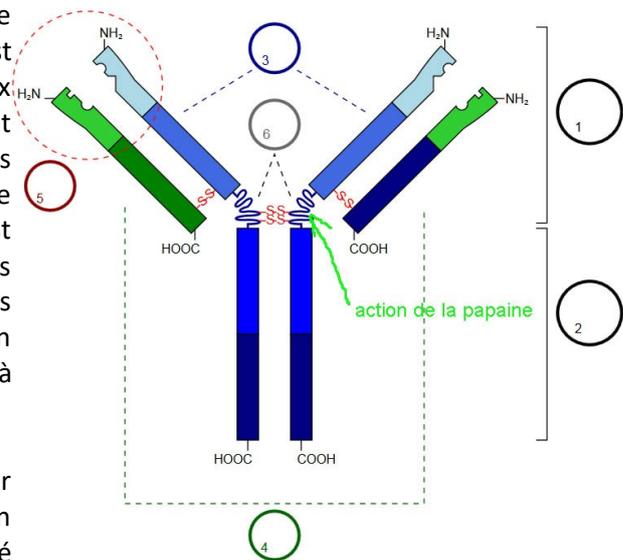
La reconnaissance d'un antigène par un lymphocyte donné conduit à activer ce lymphocyte et lui seul.

## II. Les anticorps, agents du maintien de l'intégrité du milieu extracellulaire

### TP21 Rôle, forme des anticorps./ ouchterlony

#### A. Les anticorps, effecteurs de l'immunité adaptative

Un **anticorps** (syn. immunoglobuline= IG) est une protéine qui se lie spécifiquement à un **antigène**. Elle est constituée de 4 chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : 2 chaînes lourdes (environ 400 acides aminés) et 2 chaînes légères (environ 200 acides aminés), reliées entre elles par des liaisons covalentes (pont disulfure entre des acides aminés cystéine). Chaque chaîne est formée d'une partie constante, identique d'un anticorps à l'autre, et d'une partie variable. Les parties variables d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde, situées en vis-à-vis, définissent le **site de fixation de l'antigène** à l'origine de sa **spécificité**.



Comme un anticorps possède deux sites, il peut se lier avec deux antigènes. Cela permet la formation d'un **complexe immun neutralisant** l'antigène. L'extrémité des parties constantes de l'anticorps peut se fixer sur des récepteurs portés par la membrane de cellules phagocytaires (macrophages et granulocytes). L'intervention de la phagocytose permet l'élimination du complexe immun. (c'est une opsonisation).

**1. Fragment Fab:** fragment antigen binding / partie qui a la capacité de se fixer à l'antigène

**2. Fragment Fc :** cristallisable/ partie qui a la capacité à être reconnu par des effecteurs de l'immunité ou à activer le complément

**3. Chaîne lourde (en bleu) avec une région variable ( $V_H$ ) suivie d'une région constante ( $C_H1$ ), une région charnière, et deux autres régions constantes ( $C_H2$  and  $C_H3$ ).**

**4. Chaîne légère (en vert) avec une région variable ( $V_L$ ) et une constante ( $C_L$ )**

**5. Paratope (site de fixation à l'antigène)**

**6. Régions charnières.**

**HP :** au fragment Fc est associé un N-glycane responsable de l'opsonisation ; On peut produire des Ac sans N Glycane qui peuvent servir à repérer ou neutraliser un antigène sans provoquer la phagocytose...

#### Sans TP

#### B. De la détection de l'antigène à la production d'anticorps

L'organisme contient des millions lymphocytes B (LB) différents. Chaque LB exprime à sa surface un récepteur B (=anticorps membranaire) **spécifique** capable de reconnaître qu'un seul type d'antigène (ou plus précisément un épitope). (production constante et aléatoire). Tant qu'ils n'ont pas reconnu d'antigène : on les nomme **NAÏFS**.

Lorsqu'un antigène apparaît pour la première fois dans l'organisme, quelques **lymphocytes B (LB) naïfs** sont capables de le détecter. Les autres LB ne détectent pas la présence de cet antigène. Il y a **sélection** de cellules immunocompétentes. En **présence de cytokine (IL-2 en particulier)**, cette **reconnaissance** active le LB ayant repéré l'antigène et induit une intense multiplication cellulaire.

Cette phase **d'amplification** est à l'origine d'un **clone** de lymphocytes possédant tous le même récepteur B. Cela prend 3 à 5 jours. Durant cette phase, une partie des LB activés se transforme en **plasmocytes (différenciation clonale)**, cellules sécrétrices d'anticorps. Les plasmocytes ont une durée de quelques heures à quelques jours. Une autre partie des LB se transforme en **LB mémoire**, cellules à durée de vie longue (quelques mois à quelques années → cf chapitre 14).

La phase de multiplication et de différenciation est fortement régulée par des cytokines pouvant à tout moment stopper le processus.

#### C. Le mode d'action des anticorps

Tous les modes d'actions sont en rapport avec leurs structures constantes ou variables.

- Neutralisation des antigènes par blocage des sites actifs grâce à l'association paratope/ épitope.(exemple des sites d'internalisation des virus, si ils sont « couverts », le virus ne peu contaminer la cellule.
- Neutralisation des antigènes par création de complexes immuns Antigènes-anticorps. Le regroupement des antigènes va empêcher leurs actions et leur propagations.
- Neutralisation des antigènes par l'aspect opsonisant des anticorps pour les cellules phagocytaires(grâce à la partie constante terminale des deux chaînes lourdes). Les associations antigènes/ anticorps vont ensuite être phagocytés(voir chapitre précédent)

### III. Les LT8 cytotoxiques, agents du maintien de l'intégrité des populations cellulaires

#### TP 22

#### A. Plusieurs populations de lymphocytes T

Outre les LB, l'organisme contient des lymphocytes T (LT) possédant des récepteurs T. Formés de deux chaînes polypeptidiques, les récepteurs T présentent une partie constante et une partie variable. C'est au niveau de cette dernière que se situe le site de reconnaissance de l'antigène. Une différence fondamentale avec les LB, c'est que l'antigène doit être « présenté » par une cellule grâce à une classe de molécules particulières, le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) pour être repéré par un LT.

Les LT possèdent d'autres récepteurs qui définissent deux populations : les LT8 possèdent des récepteurs CD8 permettant de reconnaître les molécules du CMH, les LT4 des récepteurs CD4.

#### B. La production de LT cytotoxiques

Comme pour les lymphocytes B, l'organisme contient des millions LT8 différents. Chaque LT8 n'est capable de reconnaître qu'un seul antigène lié au CMH. La rencontre entre un LT8 et une cellule portant l'antigène (CPA) spécifique de son récepteur T active le lymphocyte. Après cette sélection clonale, une phase de prolifération clonale aboutit à la différenciation de nombreux lymphocytes T cytotoxiques, ou LTc. Toute cellule présentant dans son CMH un antigène complémentaire à son récepteur sera alors une cible pour le LTc. Tout contact avec celle-ci déclenche la phase effectrice : la libération par le LTc de perforines entraînant l'éclatement de la cellule cible.

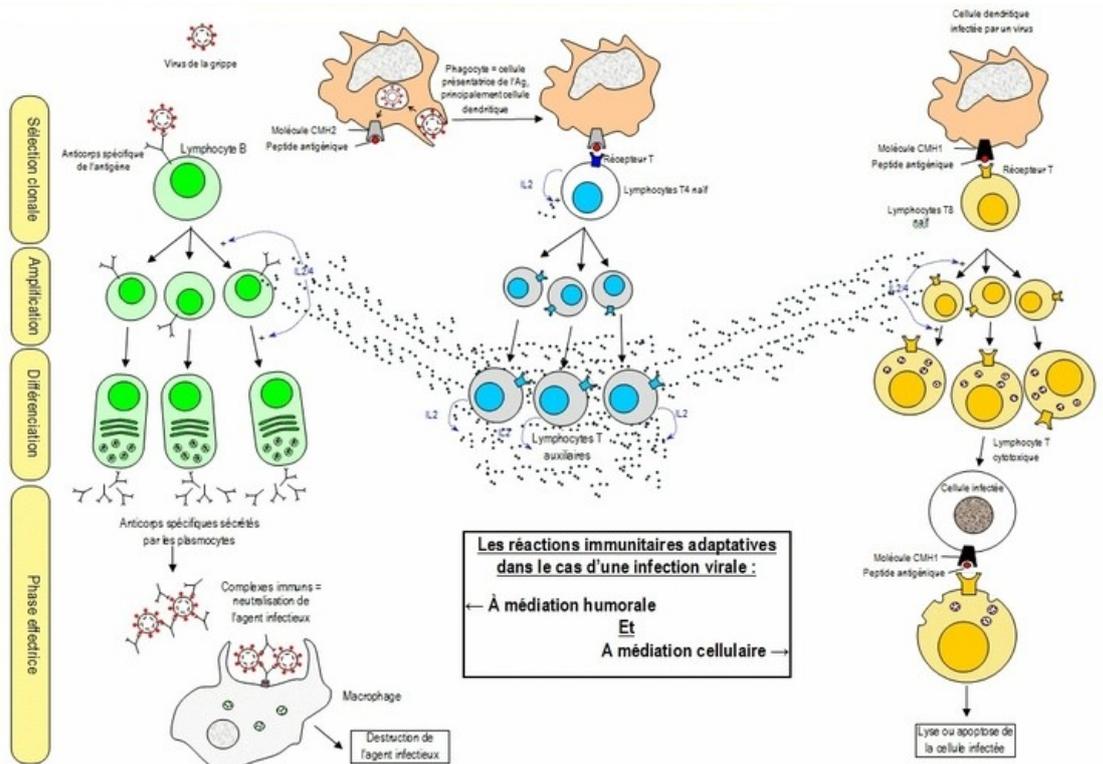
L'intervention de la phagocytose permet l'élimination des débris cellulaires.

#### C. Les LT4, pivots des réactions immunitaires acquises

Comme les LT8, les LT4 possèdent des récepteurs T et sont donc impliqués eux aussi dans la surveillance des membranes cellulaires. Lorsqu'un LT4 détecte un antigène, il « s'active ». Activé, le LT4 se multiplie et se différencie. Une partie des cellules formées donne des LT4 mémoires, cellules à durée de vie longue qui matérialisent dans l'organisme le « souvenir » de l'antigène. Les autres cellules se transforment en LT4helper sécrétant de messagers chimiques, les **interleukines (IL)**. Ces molécules stimulent la multiplication et la différenciation des LB et des LT8 activés par un contact avec un antigène. Cette stimulation est

indispensable. **Les LT4 jouent donc un rôle central dans l'ensemble des mécanismes immunitaires adaptatifs.**

**À l'inverse des cellules de l'immunité innée, les cellules de l'immunité adaptative ne deviennent effectrices qu'après une première rencontre avec un antigène grâce aux phénomènes de sélection, d'amplification et**



**de différenciation clonales. Les défenses adaptatives associées avec les défenses innées permettent d'éliminer la cause du déclenchement de la réaction immunitaire.**

En plus :

La stimulation des lymphocytes B sélectionnés par les LThelper est générée par les interleukines mais nécessite des interactions entre molécules de surfaces :

- sur le lymphocyte B : CMH associé à un peptide antigène(épitope)/ récepteur T de surface du Lth
- sur le lymphocyte T : récepteur membranaire cd40/ cd40ligand sur la membrane du récepteur T(qui n'apparaît qu'après reconnaissance par le LT4naïf d'un épitope présenté sur le CMH d'une CPA).

Pour les LT8, c'est plus simple : il faut reconnaissance de l'épitope associé au CMH d'une CPA et de l'interleukine sécrétée par un LT4(qui peut ne pas être spécifique du même épitope!!!)

#### IV Production de la diversité des lymphocytes B et T

▶ Les LB / LT sont produits dans la **moelle osseuse rouge (MOR)** par multiplication cellulaire de cellules souches hématopoïétiques. Les lymphocytes issus de cette multiplication sont immatures. Ils n'expriment pas de récepteurs membranaires.

▶ Une maturation conduit à l'expression de leur récepteur membranaire. Elle a lieu dans la **Moelle Osseuse Rouge** pour les lymphocytes B et dans le **thymus** pour les lymphocytes T(**ce sont les organes lymphoïdes primaires, les organes lymphoïdes secondaires sont les lieux de résidences des leucocytes**).

On estime à  $10^9$  clones de lymphocytes différents dans l'organisme à tout moment( et une possibilité de  $10^{18}$ !!!). Comment est-il possible de produire autant de molécules différentes avec 25000 gènes en tout?

Des études génétiques ont permis de déterminer que chaque chaîne des récepteurs B ou T était produite à partir d'un réarrangement génique. Par exemple, les chaînes lourdes des récepteurs B sont produites à partir de 4 fragments d'ADN : V, D, J et C(*certain auteurs qualifieront ces fragments de gènes mais je ne préfère pas le faire compte tenu qu'un fragment J seul ne peut être transcrit car ne possède pas de promoteur contrairement aux fragments V...*). Chaque fragment existe en de nombreux exemplaires (80V, 27D, 6J et 9C). Dans un lymphocyte en maturation, il y a une **recombinaison aléatoire(= réarrangement génique)** entre les différents fragments d'ADN(VJ ou VDJ) qui, associés aux fragments C, vont former les **différents gènes** à l'origine des deux chaînes peptidiques des récepteurs. Cette réassociation au hasard permet de produire une diversité quasi infinie de récepteurs membranaires B ou T.

**Les cellules de l'immunité adaptative, d'une grande diversité, sont produites aléatoirement par des mécanismes génétiques complexes qui permettent potentiellement de répondre à une multitude de molécules.**

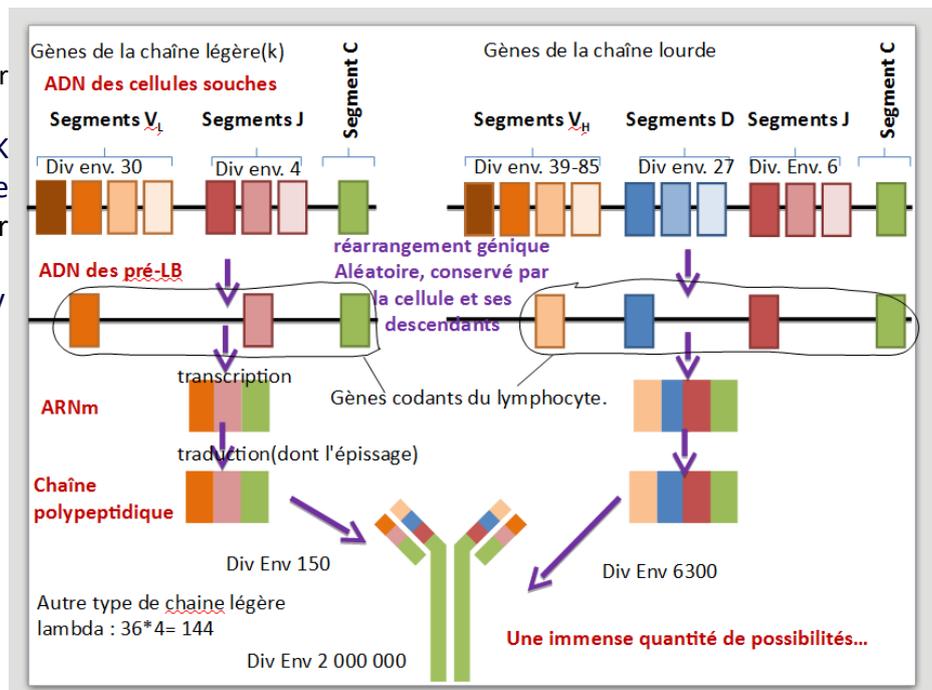
→ Compléments pour affiner sa compréhension :

Gènes ImmunoGlobuline K (kappa) sur le chromosome 2 (Igl sur le 22 et IgHeavy sur le 14)

- Multiples gènes IGKV pour la région variable V (environ 76 gènes, dont 31 à 35 sont fonctionnels); 5 gènes IGKJ pour la région jonctionnelle J; un seul gène IGKC

pour la région constante C; les gènes V, J et C sont séparés dans l'ADN génomique (configuration 'germline' des gènes des Ig).

- Il s'agit de familles multigéniques (voir aussi le paragraphe sur les familles de gènes, dans Gènes de la globine) .. des duplications du gène ancêtre se sont succédées, et des



mutations sur chacun des gènes ont assuré une certaine diversité. Parmi ces gènes dupliqués, beaucoup sont fonctionnels ...").

- Il y a d'abord **réarrangement(recombinaison) de l'ADN**: permet de joindre 1 segment(ou gène) V et 1segment J; les séquences intermédiaires sont délétées,
- Puis copie de l'ARN pré-messager (transcription) qui comporte des introns,
- Puis **épissage ('splicing')**: élimination des introns de l'ARN prémessager et obtention de l'ARN messenger mature,
- Il existe un épissage alternatif des ARNpm de la chaîne lourde pour déterminer si l' Ac est membranaire ou libre(région C de l'Ac).
- Puis synthèse protéique (traduction).
- Note: Il est capital de ne pas confondre **réarrangements(recombinaison) de l'ADN** et **épissage** de l'ARN.

► À l'issue de la maturation, les lymphocytes peuvent reconnaître une grande diversité d'antigènes, y compris des molécules appartenant à l'individu. Les lymphocytes sont testés dans le tissu de différenciation (MOR ou thymus) :

**Limite HP** Ce test consiste à les mettre en relation avec des molécules de surfaces propres aux cellules de l'individu : Les CMH(Complexes majeurs d'histocompatibilité) et les peptides propres à l'individu. Les récepteurs T doivent être en mesure d'interagir avec les CMH ET avoir une faible affinité(ou pas du tout) avec les peptides de l'individu, les lymphocytes T porteurs d'autres récepteurs sont éliminés. Les récepteurs B doivent avoir une faible affinité(ou pas du tout) avec les peptides de l'individu, les lymphocytes B porteurs de récepteurs à forte affinité sont éliminés.

→ Ce processus de sélection permet de réprimer ou d'éliminer les lymphocytes autoréactifs. **Il existe des mécanismes similaires pour empêcher une réponse immunitaire contre des molécules de l'organisme ou de ses symbiotes.**

À l'issue de ce processus, les lymphocytes conservés gagnent les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques, plaque de Peyer, amygdales, appendice iléo-cæcal) en attente d'un éventuel contact avec un antigène.

**La maturation du système immunitaire résulte d'un équilibre dynamique entre la production de cellules et la répression ou l'élimination des cellules autoréactives.**

**En plus :**

L'absence de réponse contre les symbiotes s'explique par le fait qu'ils ne déclenchent pas de réaction innée, donc pas de réaction adaptative !!

**Un exemple pour intégrer :**

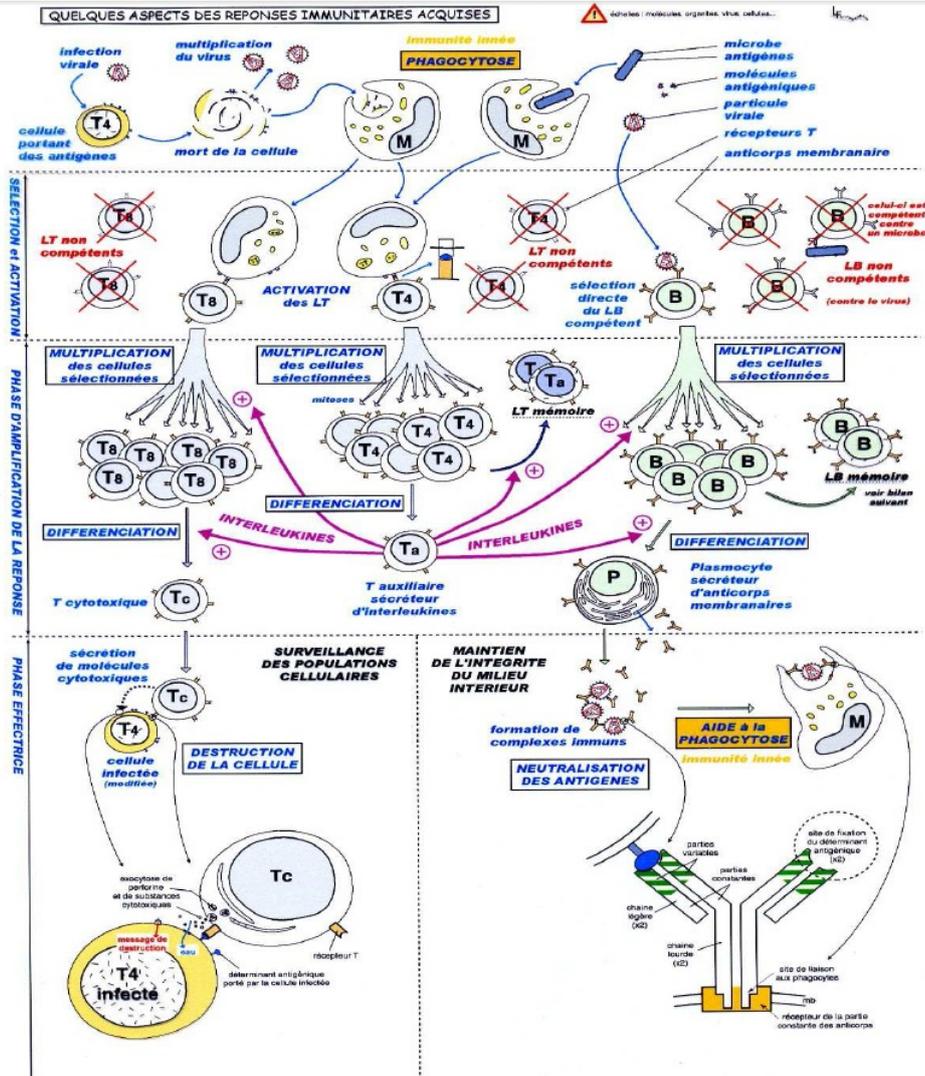
**Le virus de la grippe nous contamine...**

**Voici ce qu'il se passe :**

**Action de l'immunité innée : Cellule NK (pas au programme), complément(pas au programme) et diverses cellules phagocytaires dont dendrocytes --> présentent l'antigène sur leur molécules de surfaces(CMH2) aux LT naïfs.**

**Puis :**

Rq : les virus libérés grâce aux LT8psp sont neutralisés par Ac spécifiques et les complexes immuns phagocytés.



# Chapitre 14 Le phénotype immunitaire au cours de la vie

## Thème 3-A-3 Le phénotype immunitaire au cours de la vie

Connaissances

Capacités, attitudes

Une fois formés, certains effecteurs de l'immunité adaptative sont conservés grâce à des cellules-mémoires à longue durée de vie. Cette mémoire immunitaire permet une réponse secondaire à l'antigène plus rapide et quantitativement plus importante qui assure une protection de l'organisme vis-à-vis de cet antigène. La vaccination déclenche une telle mémorisation. L'injection de produits immunogènes mais non pathogènes (particules virales, virus atténués, etc.) provoque la formation d'un pool de cellules mémoires dirigées contre l'agent d'une maladie. L'adjuvant du vaccin déclenche la réaction innée indispensable à l'installation de la réaction adaptative. Le phénotype immunitaire d'un individu se forme au gré des expositions aux antigènes et permet son adaptation à l'environnement. La vaccination permet d'agir sur ce phénomène. La production aléatoire de lymphocytes naïfs est continue tout au long de la vie mais, au fil du temps, le pool des lymphocytes mémoires augmente. *Objectif et mots-clés. Mémoire immunitaire, vaccins. Il s'agit de faire comprendre la base biologique de la stratégie vaccinale qui permet la protection de l'individu vacciné et de la population. On indique que l'adjuvant du vaccin prépare l'organisme au déclenchement de la réaction adaptative liée au vaccin, un peu comme la réaction inflammatoire prépare la réaction adaptative naturelle. (Collège. Premières idées sur les vaccins.) [Limites : la description exhaustive des types de vaccins et des pratiques vaccinales.]*

### Comment évolue le phénotype immunitaire au cours de la vie ?

#### TP 23

#### I La vaccination, une activation de la mémoire immunitaire

##### A - La réponse de l'organisme à un second contact avec un antigène

Lorsque l'on injecte à un animal un antigène, on observe une réponse immunitaire primaire (*délai de qq jours pour la production d'anticorps, faible quantité d'anticorps produits*). Si l'on injecte le même antigène à l'animal quelques semaines plus tard, le taux d'anticorps augmente beaucoup plus rapidement, plus fortement et plus durablement que lors de la réponse primaire. L'organisme de l'animal a gardé la mémoire du premier contact et répond plus efficacement lors de cette réponse immunitaire secondaire. **Il est immunisé**

##### B- Le support de la mémoire immunitaire.

Lors de la rencontre primaire avec l'antigène, à l'issue de la sélection clonale, des clones spécifiques de l'agent infectieux, les **lymphocytes mémoires**, sont mis en réserve. Ces lymphocytes (B, T4 et 8) à **durée de vie très longue** (plusieurs années voire dizaines d'années) expriment **les mêmes récepteurs** que le lymphocyte naïf dont ils sont issus, mais en **densité beaucoup plus importante**. **De plus, les lymphocytes mémoires sont circulants ce qui augmente la probabilité de rencontre avec l'antigène**. Ces trois caractéristiques font que lors d'un deuxième contact avec le même antigène, **la réponse immunitaire est beaucoup plus rapide et importante**.

De plus, des **plasmocytes à longue durée de vie** présents dans la moelle osseuse continuent de produire des anticorps ce qui explique la persistance des anticorps longtemps après vaccination et donc nos **séropositivités** vis à vis des antigènes qui nous ont contaminés..

**Une fois formés, certains effecteurs de l'immunité adaptative sont conservés grâce à des cellules mémoires à longue durée de vie. Cette mémoire immunitaire permet une réponse secondaire à l'antigène plus rapide et quantitativement plus importante qui assure une protection de l'organisme vis-à-vis de cet antigène.**

##### C- Les caractéristiques de la vaccination

Les vaccins ont pour but d'induire chez un hôte, sans lui nuire, les réactions immunes protectrices qu'il développe normalement en réponse à une attaque par un agent pathogène.

Tout vaccin est constitué d'une partie antigénique de l'agent pathogène qui provoquera une **réponse immunitaire adaptative** et la production d'un pool de cellules mémoires B et/ou T8 et 4. Pour être efficace, le vaccin **doit stimuler les mécanismes de l'immunité innée** qui ont pour rôle d'activer les cellules qui produisent la réponse immune adaptative.

Lorsque le vaccin injecte un **virus ou une bactérie atténués** (manipulations génétiques permettent de faire perdre leur caractère pathogène à ces micro-organismes) **ou inactivés** (destruction du pathogène par la chaleur ou d'autres procédés), **l'immunité innée est stimulée efficacement**.

En revanche, cela n'est pas le cas lorsque l'on injecte des molécules issues de pathogènes. Pour induire une réponse immunitaire efficace, le vaccin doit donc stimuler le système de l'immunité innée par un premier signal, indispensable pour obtenir la réponse du système d'immunité adaptative. C'est le rôle de l'adjuvant.

On appelle adjuvant immunologique toute substance qui agit en accélérant, en prolongeant ou en renforçant la réponse immunitaire spécifique à un antigène lorsqu'elle est utilisée en association avec des antigènes vaccinaux spécifiques.

La vaccination est importante pour l'individu, mais aussi et surtout pour la population. Elle permet de limiter le risque de contagion et d'infections.

**L'injection de produits immunogènes (vaccination), mais non pathogènes (particules virales, virus atténués, etc.), provoque la formation d'un pool de cellules mémoires dirigées contre l'agent d'une maladie. L'adjuvant du vaccin déclenche la réaction innée indispensable à l'installation de la réaction adaptative.**

### Les maladies disparues avant vaccination

Certaines maladies ont disparu avant même qu'une vaccination des populations ne soit mise en œuvre. C'est le cas de la peste, dont les épidémies, particulièrement meurtrières, ont disparu en Europe au XVIII<sup>e</sup> siècle. Les individus dont le CMH permettait une meilleure réponse contre la peste ont été sélectionnés, ce qui est une démonstration de l'évolution génétique des populations.

## II Le phénotype immunitaire de l'individu

À la naissance, le jeune enfant possède une immunité adaptative naïve qui sera mise en contact avec une multitude d'antigènes lors de ses premières années. Au début de sa vie, l'allaitement (principalement le colostrum) apportant les anticorps de sa mère lui permettra de profiter de défenses adaptatives en attendant que son système forme des cellules mémoires. Les anticorps fournis par l'allaitement les trois premiers mois, survivent 4 à 5 jours dans le corps du nourrisson puis diminuent progressivement.

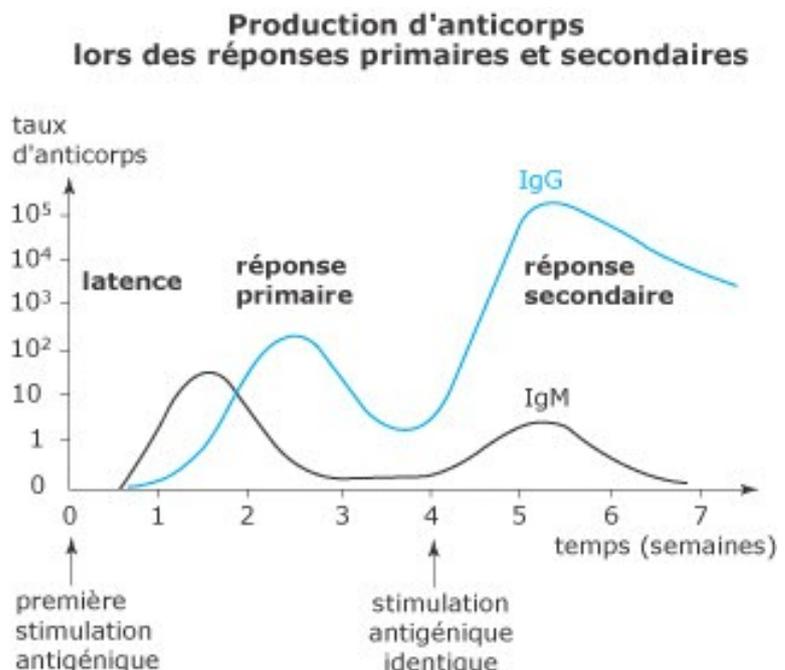
Le phénotype immunitaire correspond, au niveau cellulaire, aux différents clones de lymphocytes B et T et de lymphocytes mémoires de l'organisme, mais aussi aux cellules effectrices (plasmocytes, lymphocytes T auxiliaires, lymphocytes T cytotoxiques) et molécules effectrices spécifiques (anticorps) présentes à un instant précis.

Si de nouveaux antigènes s'introduisent dans l'organisme, le phénotype immunitaire cellulaire de l'individu évolue. Le phénotype immunitaire d'un individu se forme au gré des expositions aux antigènes et permet son adaptation à l'environnement. La modification du phénotype immunitaire à l'échelle cellulaire a une répercussion sur le phénotype de l'individu à l'échelle macroscopique. En effet, l'individu se trouve immunisé et peut alors résister à une nouvelle contamination par le même agent infectieux et rester ainsi en bonne santé.

La modification du phénotype immunitaire résulte des diverses infections que subit l'individu au cours de sa vie, mais aussi de la stratégie vaccinale mise en œuvre.

**Le phénotype immunitaire d'un individu se forme au gré des expositions aux antigènes et permet son adaptation à l'environnement. La vaccination permet d'agir sur ce phénomène. La production aléatoire de lymphocytes naïfs est continue tout au long de la vie, mais au fil du temps, le pool des lymphocytes mémoires augmente.**

Rebond sur la Grippe à faire



**Trucs en plus tardifs/ questionnement des élèves.**

→ En plus :

La stimulation des lymphocytes B sélectionnés par les LThelper est générée par les interleukines mais nécessite des interactions entre molécules de surfaces :

- sur le lymphocyte B : CMH associé à un peptide antigène(épitope)/ récepteur T de surface du Lth
- sur le lymphocyte B : récepteur membranaire cd40/ cd40ligand sur la membrane du récepteur T (qui n'apparaît qu'après reconnaissance par le LT4naïf d'un épitope présenté sur le CMH d'une CPA).

Pour les LT8, c'est plus simple : il faut reconnaissance de l'épitope associé au CMH d'une CPA et de l'interleukine sécrétée par un LT4 (qui peut ne pas être spécifique du même épitope!!!)

→ En plus :

L'absence de réponse contre les symbiotes s'explique par le fait qu'ils ne déclenchent pas de réaction innée, donc pas de réaction adaptative !!

→ De plus, les lymphocytes mémoires sont circulants ce qui augmente la probabilité de rencontre avec l'antigène.