

ATTENTION : EN ENCADRE ROUGE = CE QUI EST A SAVOIR ABSOLUMENT

Pb. Scientifique général du CHAP. 12 :

Quelles sont les caractéristiques de la réponse immunitaire adaptative ?

- CHAPITRE 12 - **L'IMMUNITE ADAPTATIVE, PROLONGEMENT DE L'IMMUNITE INNEE**

Acquis à mobiliser :

- **Revoir en 3^{ème} :** Voir fiche « RAPPEL DES PREACQUIS »

Introduction :

Constat (voir polycopié d'introduction) : L'infection par le virus de la grippe entraîne l'apparition d'une **réponse immunitaire rapide (réponse immunitaire innée)**, suivie d'une **réponse immunitaire plus tardive**, [la réponse immunitaire adaptative], mettant en jeu des mécanismes impliquant *des molécules circulant* dans le milieu intérieur, *les anticorps* et *des cellules, les lymphocytes*.

Alors que l'immunité innée est largement répandue chez les êtres vivants, **l'immunité adaptative est propre aux vertébrés** : elle est apparue il y a – **450 Ma**. Elle s'ajoute à l'immunité innée et assure **une protection plus spécifique** contre des molécules ou des parties de molécules.

Problèmes : - *Quelles sont les caractéristiques de la réponse adaptative ?*

- *Comment les anticorps participent ils à la réponse adaptative ? Quelle est leur origine ?*

- *Quel sera le rôle des différents types de lymphocytes dans la réponse immunitaire adaptative ?*

Deux types de problèmes se posent ; il faut éliminer :

- soit des **particules étrangères** (bactéries, virus, toxines...) : on parle de **réponse humorale**
- soit des **cellules de l'organisme** infectées ou lésées: on parle de **réponse cellulaire**

Rappel : Toute **molécule ou partie de molécule** qui déclenche une réponse immunitaire adaptative lorsqu'elle est introduite dans l'organisme est un **antigène**

Problème : *Quelles sont les caractéristiques de la réponse adaptative HUMORALE ?*

I. Les anticorps, des molécules agissant dans le milieu extracellulaire à l'origine de la réponse adaptative humorale

La **contamination de l'organisme par un agent infectieux** (ou par une molécule étrangère) entraîne l'apparition d'**anticorps** dans le sérum. On parle de **réponse humorale**.

A- La réponse adaptative humorale

- **ACTIVITE 1: LES CARACTERISTIQUES DE LA REPOSE ADAPTATIVE HUMORALE**

Objectif : - Déterminer les caractéristiques de la réponse immunitaire adaptative HUMORALE

- **Les anticorps**, protéines (donc molécules !) de la classe des gammaglobulines, encore appelées **immunoglobulines**, sont des protéines **circulantes** du milieu extracellulaire.

Des anticorps différents présentent des sites de fixation de forme différente et donc une complémentarité à des antigènes différents.

On peut vérifier **la spécificité des anticorps** par la méthode d'Ouchterlony en identifiant l'antigène contre lequel ils sont dirigés.

TP 17 : LA SPECIFICITE DES ANTICORPS
TP MANIPULATOIRE - TEST D' « OUCHTERLONY »

• **ACTIVITE 2 : LA MISE EN EVIDENCE DE LA SPECIFICITE DES ANTICORPS**

Objectifs : - Concevoir et réaliser une expérience permettant de caractériser la spécificité des molécules intervenant dans l'immunité adaptative

Spécificité d'un anticorps : Séquence d'acides aminés de la partie variable (voir B ci-dessous) → Forme dans l'espace (= structure tridimensionnelle) → reconnaissance d'un antigène spécifique complémentaire

Pb. : Comment expliquer la spécificité des anticorps ?

B- La structure moléculaire des anticorps explique leur spécificité

TP 18 : L'ORGANISATION MOLECULAIRE DES ANTICORPS
TP RASMOL

• **ACTIVITE 3 : LES CARACTERISTIQUES STRUCTURALES DES ANTICORPS**

Objectif : - Concevoir et réaliser des expériences permettant de mettre en évidence les immunoglobulines lors de la réaction immunitaire.

• **Les anticorps**, protéines (donc molécules !) de la classe des gammaglobulines, encore appelées **immunoglobulines**, sont des protéines **circulantes** du milieu extracellulaire (dans le **plasma**, la **lymphe**, les **sécrétions** des muqueuses, le **lait maternel**....)

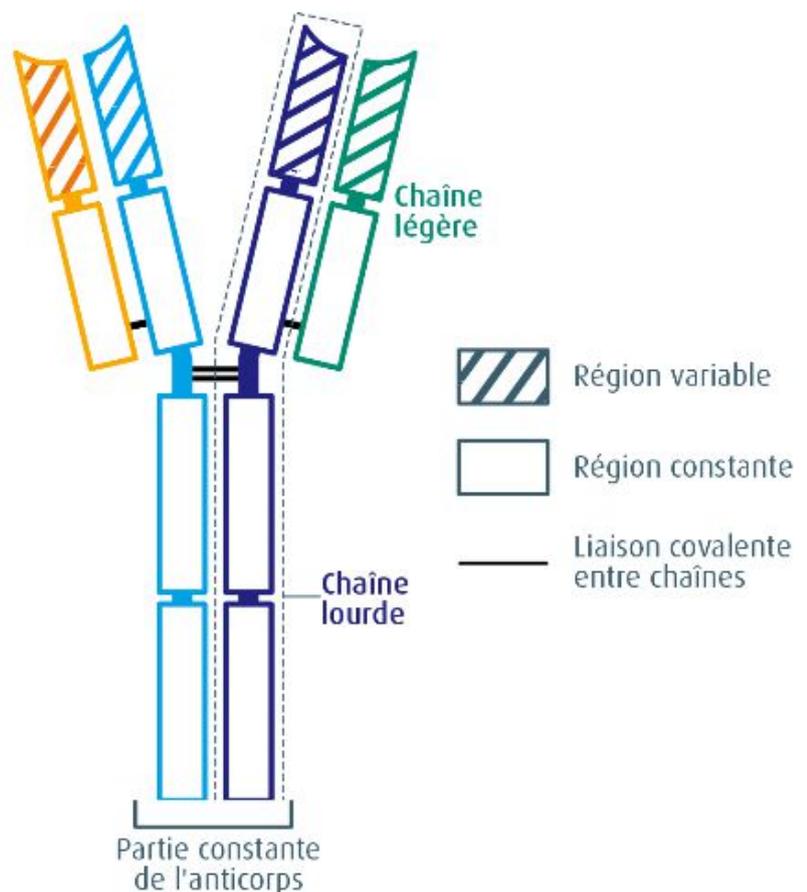
Chaque anticorps est constitué de **4 chaînes polypeptidiques**, identiques 2 à 2 reliées par des ponts disulfures :

- 2 chaînes légères (chaînes L)
- 2 chaînes lourdes (chaînes H)

La molécule a la forme d'un Y. Aux extrémités des deux branches du Y se trouve une région qui a la capacité de se lier avec l'antigène.

En effet, chaque chaîne comprend **une partie constante**, commune à tous les anticorps et **une partie variable**, différente d'un anticorps à l'autre. Un anticorps possède **2 sites identiques de fixation à l'antigène**. Ces sites sont constitués par des acides aminés dont la nature varie fortement d'un anticorps à l'autre.

L'autre extrémité ("pied" du Y) est une région qui interagit avec des récepteurs présents sur la membrane plasmique des **phagocytes** (macrophages, polynucléaires).



• **La structure tridimensionnelle de chaque site de fixation à l'antigène peut ainsi être complémentaire de celle de l'antigène reconnu par l'anticorps.** Cela explique **la spécificité d'un anticorps** pour un antigène donné. (voir TP 17 - Spécificité des anticorps : test d'Outcherlony)

• **Les deux sites de fixation** d'une molécule d'immunoglobuline sont semblables mais **varient** d'une molécule d'anticorps à l'autre. Cela signifie que les séquences d'acides aminés qui les constituent sont différentes d'un anticorps à l'autre, on parle de **région variable** pour désigner cette partie de l'anticorps. C'est là que réside l'originalité structurale d'une molécule d'anticorps, originalité à la base de la propriété **spécifique** de reconnaissance de l'antigène.

Pb. : Comment les anticorps participent ils à la réponse adaptative ?

C- Le mode d'action des anticorps

• **ACTIVITE 4 : LE MODE D'ACTION DES ANTICORPS**

Objectif : - Mettre en évidence l'effet neutralisant des anticorps et l'élimination des complexes immuns

Les anticorps neutralisent les antigènes en les rendant **biologiquement inertes**. Cependant d'autres mécanismes, comme la **phagocytose**, interviennent alors pour faire disparaître les complexes immuns, et donc les Ag.

• La **liaison anticorps-antigène** conduit à la **formation** d'un complexe moléculaire insoluble : **le complexe immun**. Ces complexes agglutinent l'agresseur qui porte l'antigène.

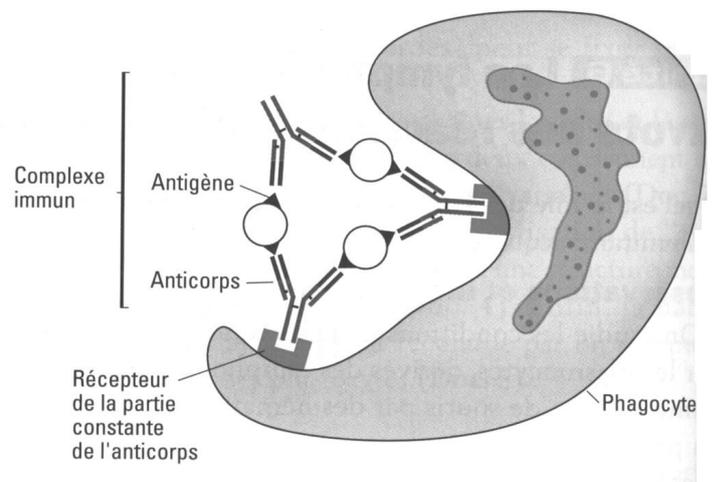
➤ Il peut être observable : formation d'un arc de précipitation (test d'Outcherlony), hémagglutination (tests des groupes sanguins)

○ Si l'antigène est lui même une molécule soluble (toxine microbienne par exemple), le résultat est la formation de **complexes immuns insolubles** qui précipitent.

○ Si les molécules antigéniques sont fixées sur la paroi d'une cellule, cette dernière est alors recouverte d'anticorps.

• La **destruction de l'antigène** peut être assurée par **phagocytose**. Les **cellules phagocytaires**, exprimant des **récepteurs de la partie constante** des anticorps, fixent par l'intermédiaire de ces récepteurs, les complexes immuns et les éliminent **par phagocytose**.

➤ Les étapes de cette phagocytose sont ensuite les mêmes que celles vues dans le chap. 11.



Rappel = La phagocytose se déroule en 4 étapes :

1/ Adhésion de la membrane du phagocyte à l'élément étranger avec intervention du système Ac - récepteurs membranaires ;

2/ Absorption par endocytose de l'élément étranger ;

3/ Digestion de cet élément

4/ Rejet des déchets par exocytose

Les deux principaux types de **phagocytes** sont **les granulocytes** (polynucléaires) et **macrophages**. Ces cellules possèdent des récepteurs membranaires qui se fixent sur la partie constante des anticorps et induisent une phagocytose très efficace des complexes immuns. Elles sont capables d'absorber des éléments étrangers ou anormaux (complexes immuns, débris cellulaires, cellules cancéreuses, bactéries, ...).

L'action des anticorps implique ainsi une **collaboration étroite** entre les **mécanismes de l'immunité innée** et les **mécanismes de l'immunité adaptative**. Ainsi, la phagocytose est facilitée par la présence d'Anticorps.

Pb. : Quels mécanismes permettent la production d'anticorps spécifiques de l'agent infectieux à l'origine de la réponse immunitaire ?

D- L'origine des anticorps : une approche de la réponse immunitaire adaptative cellulaire

• **ACTIVITE 5 : LES CELLULES EFFECTRICES A L'ORIGINE DES ANTICORPS**

Objectif : - Recenser, extraire et exploiter des informations, y compris expérimentales, sur les cellules (ici les PLASMOCYTES et les LYMPHOCYTES B) intervenant dans l'immunité adaptative.

1. Lymphocytes B et plasmocytes

La production d'anticorps en réponse à l'entrée d'un antigène est assurée par **des cellules spécialisées : les plasmocytes**. Ce sont de gros lymphocytes spécialisés dans la fabrication d'anticorps (jusqu'à 5000 molécules toutes identiques, par seconde).

Ces cellules ont **une structure en relation avec leur fonction : synthèse de protéines particulières, les anticorps**. Elles ne fabriquent qu'un seul type d'anticorps, spécifique d'un antigène.

La sécrétion d'anticorps, circulants dans le milieu intérieur, n'existait pas avant la pénétration de l'Antigène ; ils représentent la réponse à l'agression antigénique : **les plasmocytes sont les acteurs de l'immunité adaptative**.

Les plasmocytes proviennent de la transformation de **lymphocyte B**, ou **L_B**. Formé dans la moelle rouge des os, chaque L_B exprime sur sa membrane plasmique, un seul type de **récepteurs membranaires, les BCR (= B Cell Receptor – même structure que les anticorps, excepté qu'ils sont fixés sur la membrane des L_B)**, qui ont la même spécificité que les anticorps ultérieurement sécrétés, et **capables de reconnaître un antigène et un seul**.

Il existe une infinité de types différents possibles de L_B (plus de 10¹⁰), se distinguant par la spécificité de leur anticorps. Cette très grande diversité d'anticorps constitue le **répertoire immunitaire**, elle permet à l'organisme de faire face à l'incroyable diversité des agresseurs potentiels.

La population de L_B qui exprime le même type d'anticorps membranaires constitue **un clone**.

2. La sélection clonale

• **De la reconnaissance de l'antigène à la sécrétion d'anticorps par les plasmocytes**

L'ensemble des L_B circulent dans la lymphe et le sang ou sont stockés dans les **organes lymphoïdes secondaires** (rate, ganglion lymphatique) : ils **surveillent l'intégrité des liquides extracellulaires**.

Lors de l'entrée d'un **antigène**, les L_B portant les **BCR, récepteurs membranaires, spécifiques** de cet antigène **reconnaissent l'antigène** et s'y fixent : les L_B capables de reconnaître l'antigène sont donc **sélectionnés** parmi les millions de clones présents dans l'organisme : c'est **LA SÉLECTION CLONALE**.

• **Amplification clonale :**

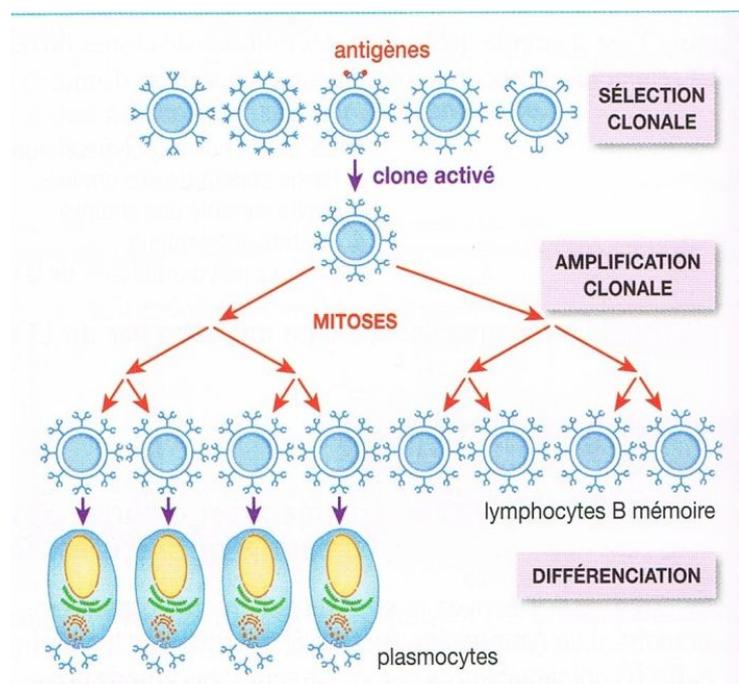
Cette reconnaissance de l'antigène par les L_B se traduit par une **intense amplification clonale** (= prolifération cellulaire).

Remarque : Les **LT CD4 amplifient cette phase de prolifération clonale**. La **sécrétion d'anticorps requiert ainsi une coopération cellulaire entre cellules immunitaires**.

• **Différenciation clonale :**

Une partie seulement des L_B clonés **se différencie en plasmocytes**, l'autre partie se transforme **en L_B mémoire**. (voir chapitre 13).

Ces plasmocytes sécréteront des anticorps spécifiques de l'antigène qui a déclenché la réaction immunitaire.



La synthèse d'anticorps est la signature d'une **réaction immunitaire adaptative plus lente** mais **très spécifique** de l'organisme à la présence d'antigènes : l'individu est alors **séropositif** pour cet antigène.

Les anticorps sont les effecteurs de l'immunité adaptative

Rq. : Si un LB ne peut détecter qu'un antigène précis, il existe dans l'organisme des millions de clones de LB différant par leurs anticorps.

Les anticorps dirigés contre les protéines virales peuvent bloquer la pénétration des virus dans les cellules, mais ne peuvent pas agir sur les cellules déjà infectées.

- 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.

Problème : Quelles sont les (autres) caractéristiques de la réponse adaptative CELLULAIRE ?

II. Les lymphocytes T cytotoxiques à l'origine de la réponse adaptative cellulaire

A- Il existe plusieurs populations de lymphocytes T

Les lymphocytes T sont spécialisés dans la surveillance des membranes des cellules de l'organisme. Ils reconnaissent l'élément étranger grâce à des **immunoglobulines membranaires** appelées **récepteurs T**

Comme les L_B, les L_T sont produits par la moelle rouge des os mais leur maturation se fait dans le **thymus**. Dans cet organe, ils acquièrent leurs marqueurs membranaires, les **récepteurs T (ou TCR = T cell Receptor)**.

Ces récepteurs T sont des protéines spécialisées dans **la reconnaissance des antigènes lorsqu'ils sont présentés sur les cellules de l'organisme**. Un L_T donné n'exprime sur sa membrane plasmique qu'un seul type de récepteur T.

Les L_T possèdent, en outre, d'autres marqueurs qui définissent deux populations :

- les L_{T8} (marqueur CD8)
- les L_{T4} (marqueur CD4).

Les L_{T8} donnent naissance à des **cellules cytotoxiques**, ou **cellules "tueuses"**, capables de détruire toutes cellules "anormales".

B- Un L_T cytotoxique reconnaît une cellule anormale et la détruit

- **ACTIVITE 6 : LES LYMPHOCYTES T CYTOTOXIQUES (LTC OU LT8), AGENTS DU MAINTIEN DE L'INTEGRITE DES POPULATIONS CELLULAIRES**

Objectif : - Recenser, extraire et exploiter des informations, y compris expérimentales, sur les cellules (ici les LYMPHOCYTES T_c) intervenant dans l'immunité adaptative.

La reconnaissance d'une cellule anormale est assurée par **le récepteur T (= TCR)**.

Chaque **récepteur T (= TCR)**, porté par les LT est formé de deux chaînes polypeptidiques comportant chacune une **partie constante** enchâssée dans la membrane du LT, et une **partie variable** (d'un LT à un autre), exposée donc à l'extérieur du LT.

C'est au niveau des parties variables que se situe le **site de reconnaissance des antigènes membranaires**.

Chaque lymphocyte ne possède qu'un seul type de récepteur T, spécifique d'un seul Ag.

Ce récepteur T (= **TCR**) possède donc un site de reconnaissance des **antigènes membranaires** exprimés sur la membrane des cellules anormales. Il peut s'agir de :

- **protéines virales** présentées par des cellules infectées,
 - mais également de **protéines cellulaires** anormales présentées par une cellule cancéreuse,
 - ou de **protéines "étrangères"** portées par une cellule issue d'une greffe.
- La liaison entre récepteur du lymphocyte T et fragment antigénique sur la membrane de la cellule cible déclenche l'**exocytose** de petites vésicules de sécrétion. Elles libèrent des molécules de **perforine** qui s'insèrent dans la membrane de la cellule cible provoquant son éclatement /
- *Soit par cytolyse* : des protéines (les perforines) perforent la membrane plasmique de la cellule infectée ;
 - *Soit par apoptose* : des signaux émis par le LTc déclenchent une autodestruction de la cellule ;

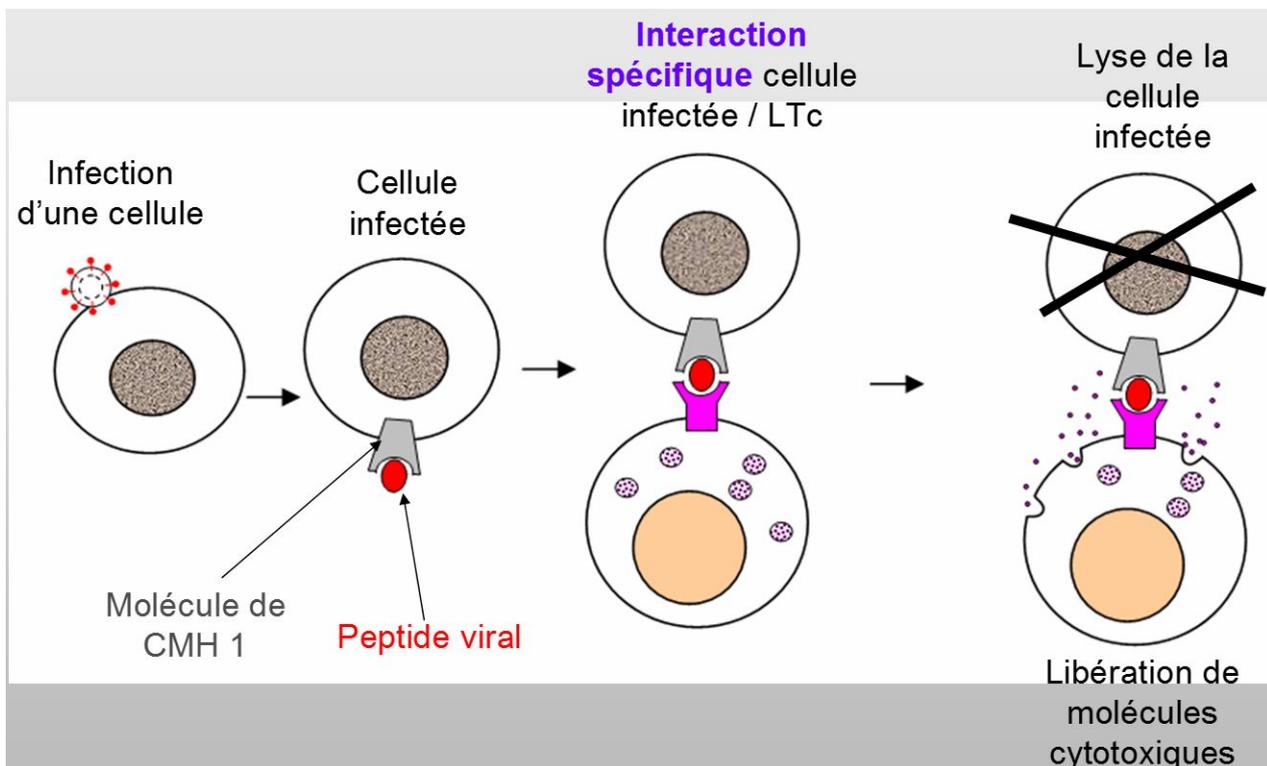
Une fois la cellule morte, la phagocytose assurera l'élimination des débris cellulaires.

Résumé du mode d'action des LTc =

- Les LTc sont produits après un contact avec l'antigène : ils font partie de l'immunité adaptative. Ce sont des **cellules effectrices**: capables d'éliminer les antigènes.

L'action des LTc :

- Les cellules de l'organisme ont toutes des molécules du CMH1 sur leurs membranes : elles servent à afficher à la surface de la cellule des peptides venant de l'intérieur de la cellule.
- Les LTc se fixent de manière spécifique sur les cellules de l'organisme qui portent sur leur **CMH1 des Ag viraux** (cellules infectées).
- Le LTc se fixe grâce à ses **récepteurs T** : protéines de la membrane du LTc spécifiques de l'antigène. On dit qu'il y a "reconnaissance" de l'antigène par le LTc.
- La fixation entraîne la destruction de la cellule infectée (**lyse**)



Comment les cellules immunitaires deviennent-elles effectrices?

III- Les réponses immunitaires sous contrôle

On sait que des **cellules sentinelles** présentent l'antigène associé à des *molécules du CMH (de type 2)* ; des **LB** et **LT** interviennent dans la réponse adaptative ; des **anticorps** et des **LTC** sont produits au cours de cette réponse.

Les lymphocytes T4 (= LT CD4) coordonnent les 2 types de réactions immunitaires adaptatives

A. Activation de l'action des LB par les LT CD4

- **ACTIVITE 7 : LE RÔLE DES LYMPHOCYTES T4 (OU LT CD4) DANS LA PRODUCTION D'ANTICORPS**
Objectif : - Recenser, extraire et exploiter des informations, y compris expérimentales, sur les cellules (ici les LYMPHOCYTES T CD4) intervenant dans l'immunité adaptative,, ici la PRODUCTION D'ANTICORPS.

Contrairement aux LB, **un LT est, au départ, incapable de reconnaître directement « son » antigène spécifique** (LT « naïf »). L'antigène doit lui être présenté, associé à une molécule du soi (ou molécule du CMH), par une cellule spécialisée dite **CPA (Cellule Présentatrice de l'Antigène)** : il s'agit presque toujours d'une **cellule dendritique** (un des phagocytes).

Ici encore, il existe des millions de clones de LT différents dans notre organisme.

Déroulement de l'intervention des LT CD4 :

- Les **cellules dendritiques** viennent d'un tissu qui contient des débris de cellule infectée : elles ont phagocyté ces débris et **présentent des antigènes** dans leur *molécules de CMH2*.

Elles se déplacent *vers un ganglion* ;

- **Les LT CD4** qui ont des récepteurs T complémentaires de l'antigène se fixent dessus ; cela entraîne **la sécrétion** de molécules chimiques, les **interleukines de type 2** (=IL2) et **leur multiplication en LT auxiliaires**
Les LT recrutés sont donc spécifiques de l'antigène.

- **Un Lymphocyte B** qui a rencontré le même agent infectieux présente un peptide dans leur *molécule de CMH1* : il peut **se fixer sur un LT** porteur des bons récepteurs ; cette fixation déclenche la **production de molécules** ; celles-ci entraînent **une prolifération du LB** et la **transformation des LB formés en plasmocytes sécréteurs d'Anticorps**.

Ces AC sont identiques à l'AC membranaire qui a fixé l'antigène : ils sont donc **spécifiques de l'antigène**.

Pb: Quels sont les lymphocytes qui donnent les LTC, et à quelles conditions?

B. Activation des LTC : la production et l'activation des LTC

- **ACTIVITE 8 : LE RÔLE DES LYMPHOCYTES T4 (OU LT CD4) DANS LA PRODUCTION DES LTC -**
Objectif : - Recenser, extraire et exploiter des informations, y compris expérimentales, sur les cellules (ici les LYMPHOCYTES T CD4) intervenant dans l'immunité adaptative,, ici la PRODUCTION DE LTC

De nombreux lymphocytes pré-cytotoxiques ou **LT CD8** existent dans l'organisme avant tout contact avec l'antigène. La rencontre entre un LT CD8 et une cellule portant l'antigène spécifique de ses **récepteurs T** active le lymphocyte : c'est la **sélection clonale**.

Sous l'effet de la **double stimulation** exercée par l'antigène et par les **messagers chimiques** produits par les **lymphocytes T4 auxiliaires (LTh)**, les lymphocytes T CD8 se multiplient (phase d'**amplification**) et se différencient (phase de **différenciation**) en **LYMPHOCYTES CYTOTOXIQUES** spécialisés dans l'attaque des cellules présentant le même antigène.

C. Le rôle « pivot » des LT CD4 dans la réponse immunitaire adaptative – SCHEMA BILAN

• **ACTIVITE 9 : LES LYMPHOCYTES T 4 (OU LT CD4), PIVOTS DES REACTIONS IMMUNITAIRES ADAPTATIVES**
Objectif : - Recenser, extraire et exploiter des informations, y compris expérimentales, sur les cellules (ici les LYMPHOCYTES T CD4) intervenant dans l'immunité adaptative.

Suite à l'entrée d'un antigène dans l'organisme :

Les **lymphocytes T4** porteurs de **récepteurs spécifiques de cet antigène**, se différencient :

- ...en **lymphocytes T auxiliaires ou LTh** sécréteurs de messagers chimiques comme par exemple les **interleukines**.

Ces interleukines (ici l'interleukine 2 = IL2) agissent sur les lymphocytes B et T CD8 sélectionnés pour en stimuler la multiplication, la différenciation et l'activité.

Les lymphocytes T4 nécessaires à la production d'un grand nombre d'effecteurs spécifiques de l'antigène, sont ainsi **les pivots des réactions immunitaires**, accroissant ainsi l'intensité de la réponse immunitaire acquise vis-à-vis de l'Ag.

- ... en **LT4 mémoire**, cellules à longue durée de vie, plus nombreuses que les LT4 initialement présents dans l'organisme, et spécifiques de l'Ag « de départ » ; ces LT4 mémoire matérialisent le « souvenir » de l'Ag dans l'organisme.

EN RESUME

(Animation **Immuno.exe**)

- L'immunité adaptative est due aux **lymphocytes** : LB, LT CD4, LT CD8,
- L'immunité adaptative comprend **3 grandes étapes...**

- **(1) Sélection** clonale, (2) **amplification** clonale et (3) **différenciation**
... qui aboutissent à la (4) **PHASE EFFECTRICE**

(1) - Parmi une multitude de lymphocytes, seuls ceux qui portent les récepteurs correspondant à l'antigène seront sélectionnés : c'est la **sélection clonale**

- Les cellules dendritiques et les macrophages jouent un rôle dans la sélection clonale des LT: ils **présentent l'ag** aux lymphocytes T (dans les molécules CMH2 de leur membrane). Ce sont des CPA : cellules présentatrices d'antigènes.
- Les LB sont sélectionnés quand leur récepteur B peut se fixer sur l'antigène.
- Les LT sont sélectionnés quand leur récepteur T peut se fixer sur Ag + CMH1
- Donc les L sélectionnés sont **spécifiques** de l'antigène.

(2) Les lymphocytes sélectionnés: B, T CD4, T CD8 se multiplient: c'est **l'amplification clonale**.

(3) Ils se **différencient** en:

- LB → plasmocytes
- LT CD4 → LT auxiliaires = LTh
- LT CD8 → LT cytotoxiques = LTC

Les **LT auxiliaires** jouent un rôle central:

- ils sécrètent des molécules de communication cellulaire (comme IL2)
- Ces molécules stimulent la multiplication et la différenciation des lymphocytes sélectionnés et seulement de ceux-ci :
 - **Les LT CD4 coordonnent les réponses cellulaires et humorales**

(4) Phase effectrice

- Les **plasmocytes sécrètent des AC** spécifiques de l'antigène initial ; l'individu est alors **séropositif** pour cet antigène.
- Les **LTC se fixent** sur les cellules ayant l'antigène déclencheur dans leur CMH1 et **les détruisent**.

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 cellules effectrices sont **spécifiques de l'antigène** initial.

Pb: Comment le système immunitaire peut-il répondre spécifiquement à de nombreux agents infectieux, tout en n'attaquant pas les propres cellules de l'organisme à défendre ?

IV- La maturation du système immunitaire

• **ACTIVITE 10 : LA MATURATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

Objectif : - Mise en évidence d'un mécanisme de maturation du système immunitaire

Face à la diversité du monde microbien, l'immunité adaptative génère, tout au long de la vie, un très grand nombre de récepteurs B et T. L'ensemble de ces récepteurs forme le **répertoire immunitaire** dont l'immensité permet potentiellement de faire face à une multitude d'agents étrangers.

Tous les lymphocytes sont produits **dans la moelle rouge des os**.

Les LT se différencient **dans le thymus** où ils acquièrent leurs récepteurs T

A- La diversité des cellules de l'immunité adaptative et leur maturation

Toutes les cellules immunitaires se forment à partir de **cellules souches dans la moelle osseuse**.

- L'organisme produit en permanence un grand nombre de **LT et LB extrêmement diversifiés**.
- Les récepteurs T ou B de ces lymphocytes sont produits **au hasard**, grâce à des mécanismes génétiques complexes.

➤ **Conséquences:**

- L'organisme est prêt à **répondre à une multitude d'antigènes**.
- **Des clones autoréactifs** (= agissant contre nos propres molécules) **sont également produits et l'organisme les élimine ou les inactive**

La maturation des lymphocytes, c'est-à-dire l'acquisition de leurs récepteurs aura lieu dans la moelle osseuse pour les LB et dans le thymus pour les LT.

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.

B- Le devenir des lymphocytes B et T : « leur éducation »

L'éducation des LB et des LT est le processus essentiel à l'origine de **la tolérance de l'organisme à ces propres molécules**.

Au **cours de leur éducation**, **les LB et les LT autoréactifs sont éliminés** respectivement *dans la moelle osseuse et le thymus*.

Au **terme de cette éducation**, les LB et les LT issus de la moelle ou du thymus sont dits **naïfs** : ils possèdent un récepteur spécifique mais **n'ont encore jamais rencontré l'antigène pour lequel ils sont spécifiques**.

Rq : certains LT autoréactifs sont cependant libérés dans le sang : ils sont alors repérés par des cellules qui empêchent leur activation.

La **maturation du système immunitaire** est donc le processus qui permet de produire et de contrôler les clones de lymphocytes.

C'est un **équilibre permanent** entre la production de cellules et la neutralisation des clones autoréactifs (élimination ou inactivation)

- **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**.
- Le **répertoire immunitaire** s'élabore dans les *organes lymphoïdes primaires* (moelle osseuse et le thymus) avec l'éducation des LB et des LT : **il évolue dans les organes secondaires** (ganglions, rate,...) au gré des rencontres aléatoires avec des antigènes.

Pb. : Comment peut-on expliquer l'action du VIH sur l'organisme ?

V- Le VIH et notre système immunitaire

- **ACTIVITE 11 : LA MATURATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE**
Objectif : - Mode d'action du VIH

L'importance des lymphocytes T4 dans les réactions immunitaires apparaît dans l'infection par le VIH.

Le **virus de l'immunodéficience humaine**, le **VIH**, transmis par voie sexuelle ou sanguine, est à l'origine du **syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)**. Cette maladie mortelle se caractérise par un effondrement progressif des défenses immunitaires du malade.

Le sida est un syndrome causé par un **virus** qui **infecte** en particulier les **LT CD4**. En l'absence de traitement, il se déroule en 3 phases :

- *Lors de la primo-infection*, une réponse immunitaire permet une très forte diminution du nombre de virus circulant dans le sang (anticorps anti-VIH et LTc)
- Mais le système adaptatif est insuffisant pour éliminer le virus qui va rester latent pendant des années dans les LT CD4 (=phase de latence)
- *Lors de la phase du sida déclaré*, la disparition des LT CD4* empêche la production d'anticorps anti-VIH et de LTc contre des agents pathogènes variés, ce qui conduit à **l'immunodéficience** et au développement de **maladies opportunistes**, conduisant au décès du malade.

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

* Dans le cas du SIDA, la destruction des LT4 a deux conséquences :

- elle limite la progression de l'infection virale dans l'organisme mais l'incorporation du génome viral dans les cellules infectées maintient la contamination ;
- elle empêche la production d'IL2, et par conséquent, il n'y a donc pas de stimulation de la prolifération et de la différenciation des LB et des LTc, et donc, respectivement, peu de production d'Ac, et peu de destruction de cellules infectées. **Dans le cas du SIDA, la destruction des LT4 empêche la coordination des réactions immunitaires acquises**

Bilan

Les mécanismes de l'immunité assurent la défense de l'organisme contre des éléments étrangers potentiellement pathogènes

* Le premier mécanisme réagissant à la pénétration, dans l'organisme, d'un élément étranger est celui de **l'immunité dite innée** ou non spécifique, c'est-à-dire la **phagocytose**, réalisée par des cellules particulières les phagocytes, et qui détruit par digestion tous les éléments étrangers à l'organisme, ainsi que certaines cellules considérées comme anormales, dans l'organisme (cellules cancéreuses, cellules mortes, cellules infectées par un virus, ...)

* Le second mécanisme correspond à la mise en place des réactions de **l'immunité acquise**, et fait intervenir plusieurs types cellulaires, qui de plus collaborent entre eux :

- La présence d'un Ag est détectée par les **Ac membranaires spécifiques** de cet Ag et portés par les LB ; Les LB sont alors sélectionnés et donnent, par prolifération des plasmocytes sécréteurs d'Ac spécifiques des Ag, et qui pourront aller neutraliser ces Ag et favoriser leur phagocytose, par formation de complexes immuns.
- La présence d'un Ag va aussi être détectée par les LT4 et LTc, à condition d'être porté par des cellules de l'organisme, qui présentent cet Ag aux LT4 et LT8, et ainsi les activent :
 - * les LT4 deviennent sécréteurs d'IL2, messagers chimiques qui vont aller stimuler la prolifération des LB et des LTc ;
 - * les LT8 deviennent des LTc, capables de détruire les cellules présentant les mêmes Ag.

La réaction immunitaire, dans son ensemble, nécessite donc l'intervention de plusieurs types cellulaires, qui, par l'intermédiaire de différentes substances, AC, Récepteurs T, IL2, peuvent collaborer pour lutter efficacement contre l'élément étranger potentiellement pathogène.