

L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE, PROLONGEMENT DE L'IMMUNITÉ INNÉE

L'immunité innée existe chez de nombreux êtres vivants mais, chez les vertébrés, une seconde stratégie s'est développée, l'immunité adaptative.

Les organes et les cellules de l'immunité adaptative

Les cellules de l'immunité sont produites par les organes lymphoïdes parmi lesquels on distingue les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate).

La moelle osseuse est responsable de la production de toutes les cellules intervenant dans l'immunité, qu'elle soit innée ou adaptative : cette production est indépendante de tout contact avec les éléments étrangers à l'organisme ou antigènes. Le thymus est le lieu de la maturation de certains lymphocytes spécifiques à l'immunité adaptative. Les organes lymphoïdes secondaires sont le lieu de rencontre des cellules de l'immunité adaptative avec les antigènes et de leur différenciation en cellules actives.

Les cellules de l'immunité adaptative proviennent toutes de lymphocytes B et T. Ces lymphocytes sont des cellules produites uniquement par les vertébrés qui présentent les mêmes caractéristiques cellulaires que les lymphocytes NK (7 à 8 micromètres avec un gros noyau occupant l'essentiel du cytoplasme).

Les lymphocytes B (Bone) sont produits et subissent leur maturation dans la moelle osseuse (à l'exception des oiseaux) alors que les lymphocytes T (Thymus) sont produits dans la moelle osseuse et subissent leur maturation dans le thymus.

Tous ces lymphocytes sont morphologiquement identiques : ce sont des marqueurs moléculaires de surface qui permettent de les différencier :

- les lymphocytes B portent en surface des BCR (B- Cell Récepteur) qui sont des immunoglobulines ou anticorps membranaires et peuvent se différencier en plasmocytes sécréteurs d'anticorps circulants (solubles) ayant la même spécificité de reconnaissance que les BCR ;
- les lymphocytes T4 expriment en surface un récepteur, le TCR (T-Cell Récepteur) et un marqueur CD4 et peuvent se différencier en lymphocytes T auxiliaires sécréteurs d'interleukines (comme l'IL2) nécessaires à la multiplication et à la différenciation des cellules de l'immunité adaptative ;
- les lymphocytes T8 expriment en surface un récepteur, le TCR (T-Cell Récepteur) et un marqueur CD8 et peuvent se différencier en lymphocytes T cytotoxiques qui induisent la mort des cellules reconnues comme étrangères à l'organisme.

Les molécules de l'immunité adaptative

Les anticorps peuvent être membranaires ou circulants : dans les deux cas, ils sont formés de quatre chaînes peptidiques, deux chaînes lourdes (plus longues) identiques et deux chaînes légères (plus courtes) identiques, chaque chaîne étant constituée d'une partie constante retrouvée dans tous les anticorps (CH pour Constant Heavy et CL pour Constant Low) et d'une partie variable propre à chaque anticorps (VH et VL). La molécule adopte la structure tridimensionnelle d'un Y : la base correspond au fragment constant (Fc) qui est inséré dans la membrane cellulaire lorsque l'anticorps est membranaire alors que les bras du Y correspondent au fragment de liaison à l'antigène (Fab).

Le récepteur TCR des lymphocytes T est toujours membranaire : il est constitué de deux chaînes peptidiques différentes, une chaîne alpha et une chaîne bêta, qui, bien que différentes, sont constituées chacune d'un domaine constant et d'un domaine variable. Les deux chaînes sont enchâssées dans la membrane par les domaines constants alors que la liaison à l'antigène est assurée par la partie variable des deux chaînes.

La mise en œuvre du système immunitaire adaptatif

Les lymphocytes B et T se différencient en cellules effectrices uniquement s'il y a eu un contact avec un antigène, molécule ou fragment de molécule reconnu comme étranger à l'organisme et pouvant déclencher une réponse immunitaire. Les lymphocytes B reconnaissent l'antigène directement alors que les lymphocytes T ne reconnaissent l'antigène que s'il est présenté par une cellule présentatrice comme un phagocyte qui exprime l'antigène grâce au CMH.

Ce sont des clones de lymphocytes B, T4 ou T8 exprimant le même récepteur qui sont sélectionnés : par la suite, ces clones se multiplient (amplification clonale) et se différencient en cellules immunitaires effectrices (plasmocytes, lymphocytes T auxiliaires et lymphocytes T cytotoxiques).

Les lymphocytes T4 tiennent une place particulière au sein du système immunitaire adaptatif : en effet, leur sélection, leur multiplication et leur différenciation conduisent à la formation de clones de lymphocytes T auxiliaires sécréteurs d'interleukines nécessaires à l'amplification et à la différenciation des clones de lymphocytes T8 et B.

Le processus d'activation est long à mettre en œuvre : plusieurs jours, en règle générale, sont nécessaires pour obtenir une réponse efficace.

La réaction du système immunitaire au virus de la grippe

Le virus de la grippe se propage entre individus par les gouttelettes de salive expulsées par un individu infecté : il entre dans l'organisme par les voies respiratoires et a pour cible les cellules des voies pulmonaires avant de diffuser dans tout l'organisme.

Des virus gagnent directement les organes lymphoïdes secondaires proches où ils sont reconnus par certains clones spécifiques de lymphocytes B qui se multiplient et se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps circulants présentant la même spécificité que les anticorps membranaires des lymphocytes B dont ils sont issus. Ces anticorps libres peuvent se fixer sur les virus circulant par leur Fab formant un complexe antigène-anticorps, le complexe immun qui permet la neutralisation des virus. Les anticorps de ce complexe peuvent ensuite se lier par leur Fc à des récepteurs des phagocytes tels que les macrophages ce qui induit la phagocytose du complexe immun et donc la destruction du virus.

Cette modalité de réponse immunitaire est peu efficace contre le virus de la grippe car le virus se trouve surtout dans les cellules qu'il infecte et ne peut y être atteint par les anticorps. En revanche, ces anticorps spécifiques du virus de la grippe peuvent être repérés dans le sang de l'individu qui est séropositif pour le virus de la grippe.

Le premier moyen de défense contre le virus de la grippe repose sur les lymphocytes NK de l'immunité innée dont l'intervention par destruction de cellules infectées est efficace mais ne suffit pas toujours à éradiquer totalement l'infection. Les débris cellulaires des cellules infectées détruites par les lymphocytes NK sont ensuite phagocytés ce qui permet la sélection, la multiplication et la différenciation des lymphocytes T4 et T8 dans les organes lymphoïdes secondaires proches : les lymphocytes T4 deviennent sécréteurs d'interleukines nécessaires à l'amplification clonale et à la différenciation des autres cellules impliquées alors que les lymphocytes T8 se différencient en lymphocytes T cytotoxiques qui quittent les organes lymphoïdes et gagnent le lieu de l'infection où ils reconnaissent les cellules infectées (par leurs peptides viraux associés au CMH) qu'ils lysent grâce à la sécrétion de protéines comme les perforines. Les débris de cette lyse sont alors éliminés par les phagocytes de l'immunité innée.

La réaction du système immunitaire au VIH

Le Virus d'Immuno-Déficiência Humaine contamine l'organisme par différentes voies : sexuelle, sanguine, transplacentaire.

Lors de la primo-infection, le VIH infecte l'organisme pour la première fois : ses cellules cibles sont les cellules porteuses du marqueur CD4 donc principalement les lymphocytes T4 dans lesquels il pénètre et se multiplie ce qui provoque la destruction du lymphocyte. L'augmentation initiale de la charge virale s'accompagne donc d'une baisse de la concentration plasmatique en lymphocytes T4. La mise en marche de l'immunité adaptative entraîne l'augmentation de la concentration plasmatique en lymphocytes B donc en plasmocytes donc en anticorps circulants à l'origine de la séropositivité pour le VIH mais peu efficaces contre le virus intracellulaire ainsi que l'augmentation de la concentration en lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes T auxiliaires spécifiques du VIH qui entraîne la baisse de la charge virale.

Lors de la phase asymptomatique, le virus demeure dans l'organisme et continue à s'y multiplier à vitesse réduite car le système immunitaire limite l'augmentation de la charge virale. De ce fait, la concentration plasmatique en lymphocytes T4 baisse lentement sous l'effet de la multiplication du virus mais également et surtout de la présence de lymphocytes T cytotoxiques qui détruisent spécifiquement les lymphocytes T4 infectés par le VIH.

Lors de la phase symptomatique, le taux de lymphocytes T4 étant descendu en-dessous d'un seuil limite, le système immunitaire n'est plus stimulé par les interleukines et ne peut induire une réponse adaptative aux autres micro-organismes pathogènes ou aux cellules potentiellement cancéreuses. Le patient développe alors des maladies opportunistes caractéristiques du Syndrome d'Immuno-Déficiência Acquise.

L'origine de la diversité des lymphocytes T et B

On estime à 1 milliard de clones de lymphocytes matures différents dans l'organisme qui préexistent avant tout contact avec l'antigène : leur diversité n'est donc à priori pas compatible avec le génome humain (25 000 gènes). Les récepteurs BCR ou TCR sont produits à partir d'un réarrangement génique : les chaînes lourdes des anticorps sont produites à partir de 4 fragments géniques V, D, J et C portés par le chromosome 14 alors que les chaînes légères sont produites à partir de 3 fragments géniques V, J et C localisés sur le chromosome 2 ; les chaînes bêta du récepteur TCR sont produites à partir de 4 fragments géniques V, D, J et C localisés sur le chromosome 7 alors que les chaînes alpha du récepteur TCR sont produites à partir de 3 fragments géniques V, J et C localisés sur le chromosome 14 (à un autre locus que pour la chaîne lourde des anticorps).

La présence de plusieurs unités à plusieurs dizaines d'exemplaires des fragments géniques augmente encore le nombre de possibilités.

À l'issue de leur formation, les lymphocytes peuvent donc reconnaître une grande diversité d'antigènes (mais chaque lymphocyte n'en reconnaît qu'un) y compris les molécules appartenant à l'individu lui-même : une sélection des lymphocytes est donc nécessaire.

La sélection des lymphocytes B a lieu dans la moelle osseuse : tous les lymphocytes qui se lient à une molécule présente dans la moelle avec une forte affinité donc autoréactifs sont éliminés.

La sélection des lymphocytes T a lieu dans le thymus : les lymphocytes T qui reconnaissent avec une forte affinité les molécules du soi portées par les macrophages (CMH) ou autoréactifs sont éliminés.

À l'issue de ce processus de maturation, les lymphocytes conservés se multiplient et forment des clones qui gagnent les organes lymphoïdes secondaires en attente d'un éventuel contact avec un antigène.