

Chapitre 2 - L'immunité acquise ou réaction immunitaire adaptative

L'immunité innée ne nécessite pas d'apprentissage préalable et elle est très rapide mais elle peut parfois se révéler insuffisante. C'est notamment le cas pour les infections virales. C'est alors une autre immunité qui prend le relais, l'immunité adaptative ou acquise. Dans ce cas, il y a une identification précise de l'agent extérieure et son éradication spécifique.

Quelles sont les bases moléculaires et cellulaires de cette spécificité de l'immunité acquise ?

I. La réponse immunitaire adaptative cellulaire

Plusieurs lots de souris ont été infectés par le virus de la grippe. Pour les lots 2 à 6, on a, par des techniques appropriées, supprimé certaines catégories de lymphocytes (+ signifie que le type cellulaire est présent chez la souris, - qu'il est supprimé). Après l'infection, on mesure le temps qu'il faut aux souris pour se débarrasser du virus et le pourcentage de survie pour chaque lot.

	Lymphocytes T CD8	Lymphocytes T CD4	Lymphocytes B	Temps requis pour éliminer le virus (jours)	Taux de survie (en %)
Lot 1	+	+	+	7 à 10	100
Lot 2	-	+	+	10 à 14	100
Lot 3	-	+	-	> 20*	0
Lot 4	-	-	+	> 20*	0
Lot 5	+	+	-	10 à 14	50
Lot 6	-	-	-	> 20*	0

* Toutes les souris du lot meurent avant 20 jours, le temps requis pour éliminer le virus est donc inconnu.

Doc. 4 Une coopération entre les différentes catégories de lymphocytes : l'exemple de la lutte contre la grippe.

Observation :

Les souris du lot 1 produisent 3 types de cellules lors de l'infection (LB, LTDC4 et LTCD8). Les souris du lot 2 montrent que T4 et B sont suffisants pour l'élimination du virus mais le temps pour y parvenir est plus long. Les LT8 accélèrent donc l'action des B et T4. Les LT4 et LB seuls ne sont pas suffisants pour éliminer le virus. Les LB seuls permettent à 1 souris sur 2 de survivre (souris ayant déjà été infectées). S'il n'y a pas de lymphocyte, tous les individus meurent.

>> Les lymphocytes sont indispensables à la mise en place et à la réussite de la réaction immunitaire. Ils coopèrent pour éliminer le virus.

Quelles sont les interactions entre ces cellules lors de la réaction immunitaire ?

TP3 - La production d'anticorps spécifiques

Comment les lymphocytes coopèrent-ils lors de la réaction immunitaire ?

Objectifs :

- Comprendre l'origine des anticorps
- Comprendre comment les différents lymphocytes coopèrent lors de la réaction immunitaire.

Matériel : documents

Capacités et attitudes :

- Recenser, Extraire et organiser des informations
- Communiquer en langage scientifique (Schéma)

1- L'origine des anticorps et l'activation des LT4

a- L'interaction entre les CPA et les LT4

Lors de la pénétration d'un agent infectieux dans l'organisme, les cellules phagocytaires (macrophages, granulocytes, cellules dendritiques) de la réaction inflammatoire phagocytent l'agent infectieux ou des débris de cet agent. Elles sont alors capables de présenter à leur surface membranaire les antigènes de l'intrus. Ces antigènes sont associés aux molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité). Elles deviennent alors des cellules présentatrices d'antigène (CPA).

Le CMH est présent sur toutes les cellules de l'organisme. Sur la plupart des cellules, il présente une molécule du soi mais lors d'une infection, il présente l'antigène de l'agresseur. Cet antigène pourra alors être reconnu par les lymphocytes. Les CPA vont migrer vers les ganglions lymphatiques. Dans cet organe, les LT4 vont interagir avec le CMH de la CPA portant l'antigène par le biais de leurs récepteurs membranaires T. Seuls les lymphocytes T4 spécifiques de l'antigène sont sélectionnés.

b- La sélection et la multiplication des LT4

Puis, sous l'effet de cette interaction, le LT4 produit de l'interleukine 2 qui va entraîner une multiplication et une différenciation d'une partie des LT4 en LT auxiliaires spécifiques de l'agent infectieux. Dans le même temps, une autre sous-population de ces LT4 constituera des LT mémoires qui seront stockés dans les organes lymphoïdes et pourront intervenir en cas d'agression ultérieure par ce même pathogène. Ces cellules mémoires sont conservés très longtemps (plusieurs années voire 10 ans).

2- L'activation des LB

a- Sélection, multiplication et différenciation des LB

Il existe une multitude de LB possédant à leur surface des récepteurs différents appelés BCR, ce sont des immunoglobulines membranaires. Quand un LB reconnaît un antigène grâce à ces immunoglobulines, il est sélectionné : c'est la sélection clonale. Il s'ensuit une multiplication du LB sélectionné : c'est l'expansion clonale. Ainsi toutes les cellules obtenues sont spécifiques de l'agent infectieux. Les LB vont ensuite se différencier en plasmocytes. Ces cellules sont des producteurs massifs d'anticorps spécifiques de l'agent infectieux.

b- Intervention des LT auxiliaires

L'interleukine 2 produite par les LT auxiliaires va activer la prolifération et la différenciation d'une partie des LB en plasmocytes qui vont produire une grande quantité d'anticorps. Une autre partie constituera des LB mémoire qui interviendront si le même agent infectieux se présente ultérieurement. Encore une fois, ces cellules sont conservées jusqu'à 10 ans dans les organes lymphoïdes.

3- Les LT8 et la formation de LT cytotoxiques

Les LT8 sont le troisième grand type de cellule impliquée dans la réponse cellulaire. Ces lymphocytes ne s'attaquent qu'aux cellules infectées. En effet, la cellule infectée porte à sa surface une molécule du CMH associée à l'antigène. Or, le LT8 porte à sa surface un récepteur T capable de reconnaître spécifiquement le CMH associé à l'antigène.

Comme pour les LT4 et les LB, ces LT8 subissent une étape de sélection puis de prolifération et enfin de différenciation en LT cytotoxique (LTc). Ces LTc, capables de reconnaître les cellules infectées, acquièrent la capacité de détruire les cellules grâce à la production de molécules toxiques.

Les LT4 activent la prolifération et la différenciation par la production d'interleukines.

CONCLUSION

Les deux immunités sont complémentaires : l'innée prépare l'adaptative et ce sont les cellules dendritiques qui servent de relais en présentant aux lymphocytes T les antigènes qu'elles ont captés sur le lieu de l'infection. Les mécanismes effecteurs de l'immunité adaptative ne préexistent pas, ils s'acquièrent spécifiquement face à un intrus donné.

La réponse immunitaire adaptative est fondée sur une coopération entre trois populations cellulaires : les cellules présentatrices d'antigènes (qui appartiennent à l'immunité innée), les lymphocytes B et les lymphocytes T.

II. La réponse immunitaire adaptative humorale

TP4 : Les anticorps, des immunoglobulines spécifiques

Observation : Le dépistage du VIH est réalisé notamment par le test Elisa qui consiste à rechercher dans le plasma d'une personne la présence d'anticorps anti-VIH. Une personne est séropositive lorsqu'on détecte la présence d'anticorps anti-VIH dans son plasma. On suppose donc que les anticorps produits sont spécifiques d'une molécule donnée (antigène)

Qu'est-ce qu'un anticorps et comment permettent-ils de lutter contre une infection ?

Objectifs :

- Déterminer la structure d'un anticorps
- Comprendre comment les anticorps sont capables de reconnaître de façon spécifique les antigènes afin de détruire l'agent infectieux (virus de la grippe).

Matériel : Documents/Ouchterlony/Rastop

Capacités et attitudes :

- Réaliser une expérience
- permettant de caractériser la spécificité des molécules intervenant dans l'immunité adaptative
- mettre en évidence les immunoglobulines lors de la réaction immunitaire.
- Extraire des informations
- Communiquer en langage scientifique (Schéma)
- Utiliser un logiciel de modélisation (Rastop)

1- L'origine de la production des anticorps

Lors d'une infection par un micro-organisme (virus, bactérie, champignon ...), la réaction inflammatoire se met en place dans les premières heures. Mais, environ 5 jours après le contact, on observe l'apparition d'anticorps dirigés contre le pathogène. C'est la réaction immunitaire adaptative humorale.

Par exemple, la grippe est un virus responsable d'épidémie saisonnière dans le monde entier. Ce virus possède une enveloppe contenant de nombreuses protéines dont l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Ce sont ces protéines qui déclenchent la réponse immunitaire : on parle d'antigènes. Un antigène correspond à une structure moléculaire pouvant être reconnue par un récepteur de l'immunité adaptative (récepteurs des cellules B ou T) et déclenche la production d'anticorps. Dans ce cas, les anticorps produits sont des anticorps anti-H ou anti-N.

Dans le cas du VIH, les protéines antigéniques sont présentes à la surface du virus (qui est enveloppée) : il s'agit des protéines GP120 et GP41. Ces protéines sont assez variables (mutations fréquentes des gènes du virus). Dans ce cas, les anticorps produits sont des anti-GP120 ou anti-GP41.

Remarque : la présence d'un anticorps dans le sérum d'un individu est appelée séropositivité. Ce terme ne doit pas être restreint au VIH.

2- La structure des anticorps : une structure spécifique de l'antigène

Les anticorps sont des protéines appartenant à la famille des immunoglobulines et présentant une forme tridimensionnelle en Y. On les retrouve dans l'ensemble des fluides corporels (sérum, milieu extracellulaire, lymphe, lait maternel ...)

Ils sont constitués de 4 chaînes polypeptidiques :

- 2 chaînes lourdes identiques sur un même anticorps
- 2 chaînes légères identiques sur un même anticorps.

Ces chaînes sont reliées et stabilisées par des liaisons appelées ponts disulfures.

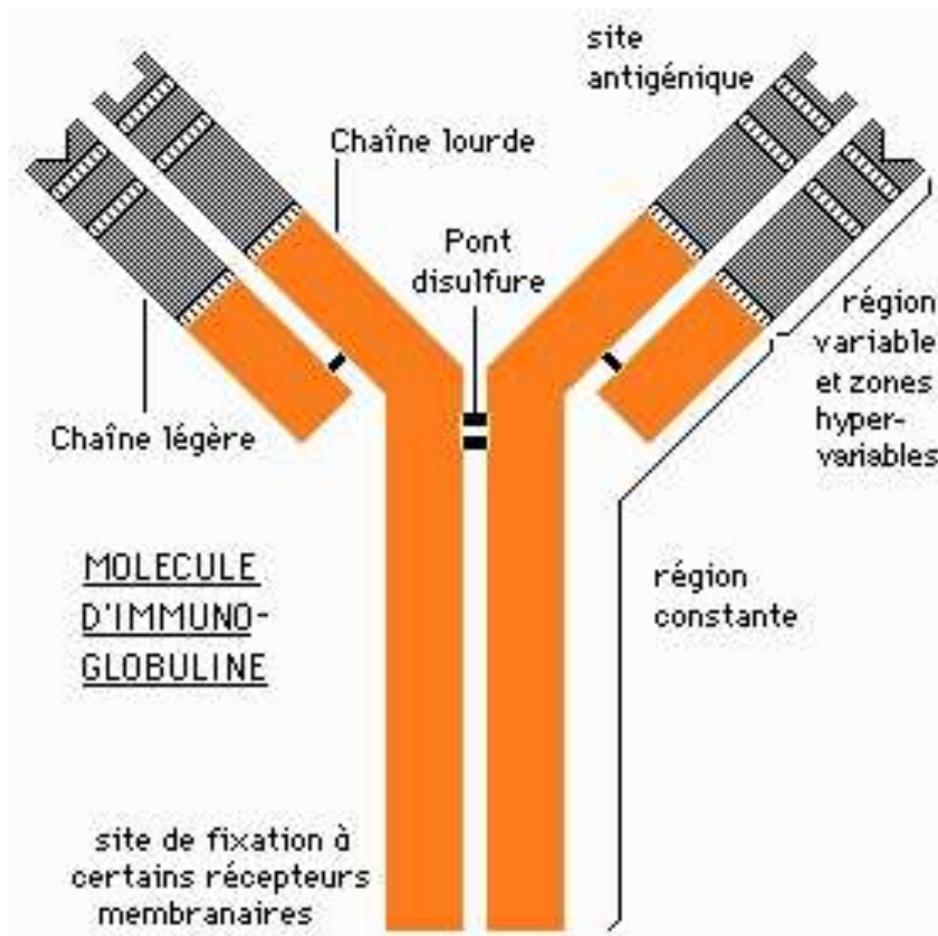
La comparaison de différents anticorps montre que les 2 types de chaînes sont constituées d'une région constante (identique pour tous les anticorps) et d'une région variable qui diffère d'un anticorps à l'autre. Ainsi, les 2 « bras » de l'anticorps présentent les parties variables d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère. C'est cette zone qui va permettre la reconnaissance des antigènes.

La région variable est spécifique d'un antigène. C'est le site de fixation de l'antigène. La région constante permettra la fixation de l'anticorps sur la membrane plasmique de certaines cellules (macrophages).

3- Le mode d'action des anticorps

Lors de la réaction humorale, les anticorps vont venir se fixer sur les antigènes. Grâce à leurs deux sites de fixation, ils vont pouvoir lier plusieurs pathogènes et former un très gros assemblage d'anticorps-antigènes : on parle alors de complexe immun.

La formation du complexe immun gêne considérablement l'action des pathogènes. Cette structure est également reconnue par les macrophages qui sont équipés de récepteurs à la partie constante des anticorps. Les macrophages vont donc phagocytter le complexe immun et ainsi détruire le pathogène. On a donc ici une coopération entre les cellules de la réaction inflammatoire et les acteurs de la réaction adaptative.



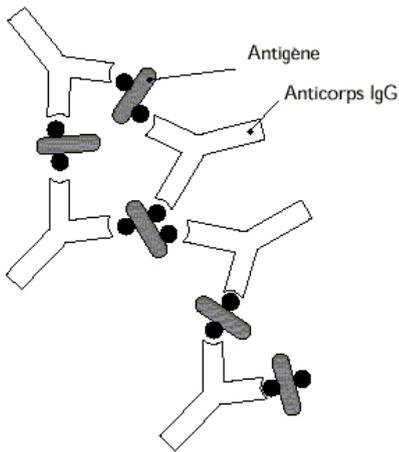


Schéma du complexe immun

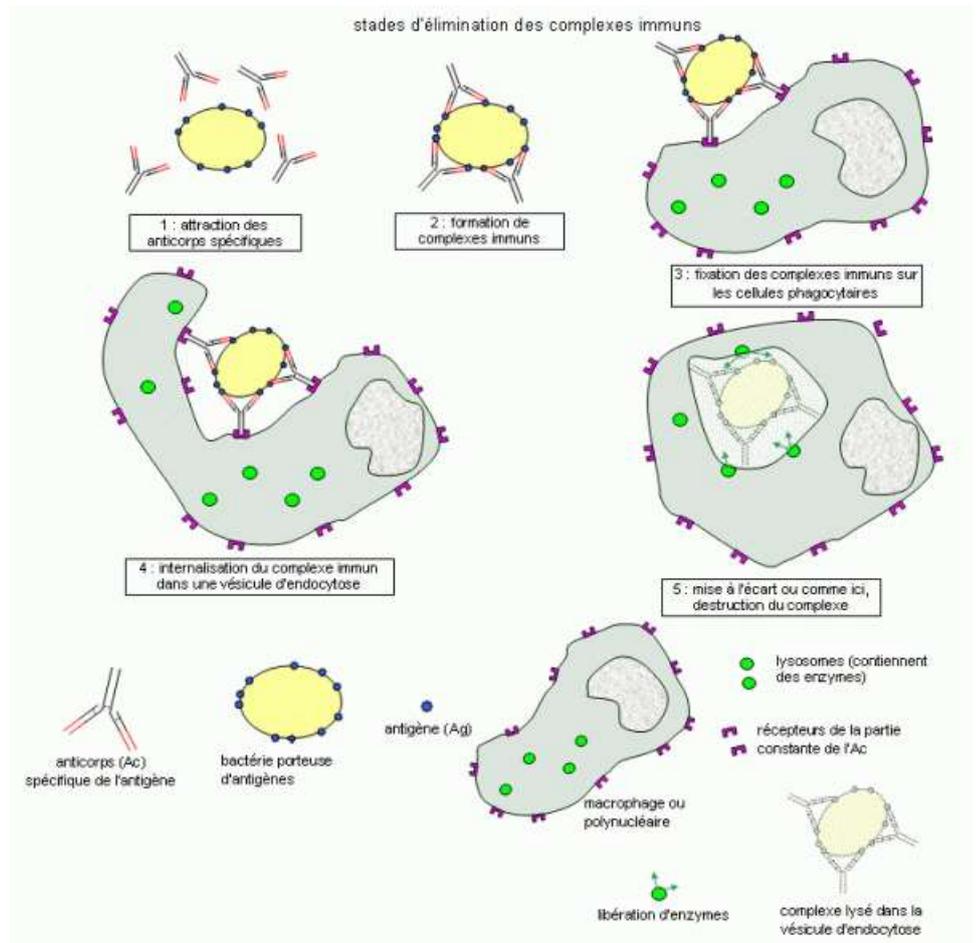


Schéma de la phagocytose des complexes immuns.

Mais d'où proviennent les anticorps ? Sont-ils les seuls à agir ?

III. Le cas du VIH et le SIDA

Livre p 322-323

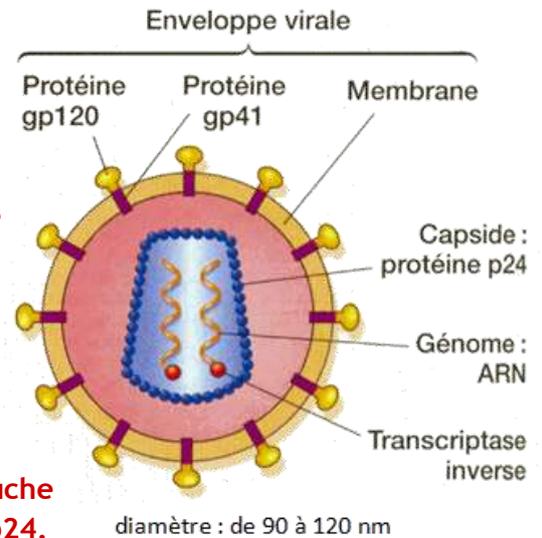
1- Structure du VIH

Le VIH comporte :

- Une enveloppe virale constituée d'une double bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp120 occupe une position plus périphérique : elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôte. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte : il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH.

- Un core viral ou nucléocapside, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.

- Un génome constitué de deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32)



2- L'évolution de la maladie et le SIDA

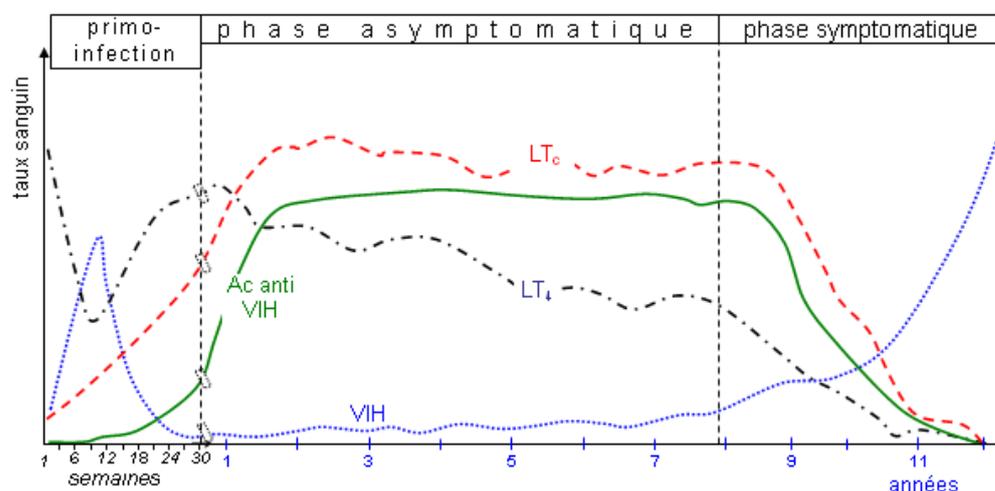
Le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) est causé par un virus (VIH) qui infecte les LT4. En absence de traitement, il se déroule en trois phases :

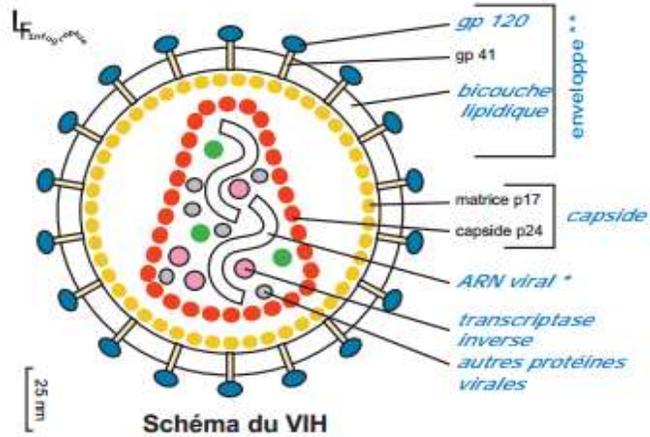
-la primo-infection où la réponse immunitaire fait fortement diminuer la quantité de virus dans le sang. Elle passe pour une petite grippe.

-la phase d'infection chronique (ou asymptomatique) où le virus se multiplie dans les ganglions lymphatiques. Pendant cette phase et sans que l'on sache pourquoi, le système immunitaire est activé. Le taux de virus est faible et le taux de LT4 fort. Mais ceci conduit à un épuisement du système immunitaire.

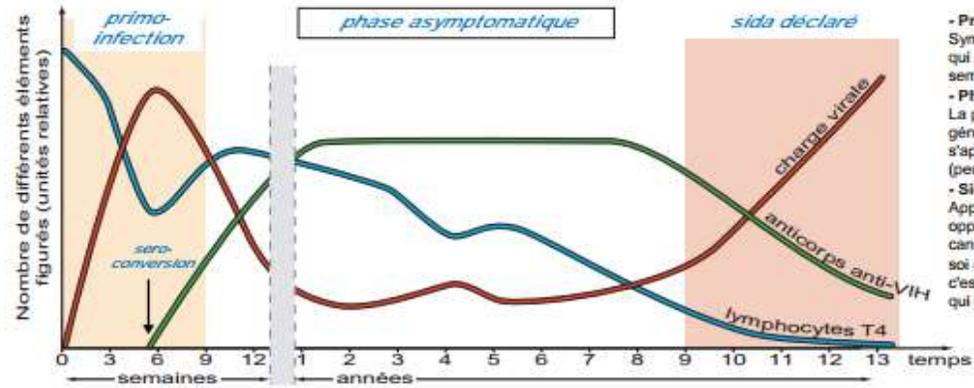
-le SIDA, on observe une chute des LT4 et une augmentation du taux de virus. Quand le taux de LT4 est en dessous d'un certain seuil, des maladies dites opportunistes se développent (cancer, tuberculose...). On ne meurt pas du SIDA mais plutôt des maladies opportunistes.

SIDA : évolution



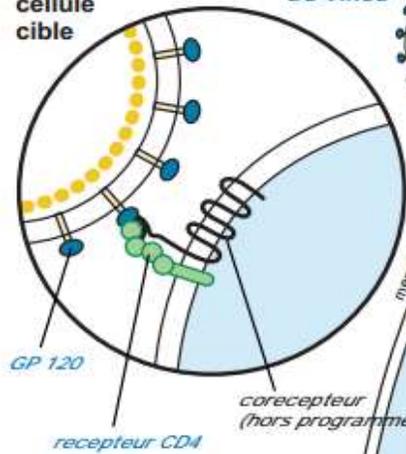


Le Virus de l'Immunodéficience Humaine est
 * un retrovirus (virus à ARN)
 ** un virus enveloppé



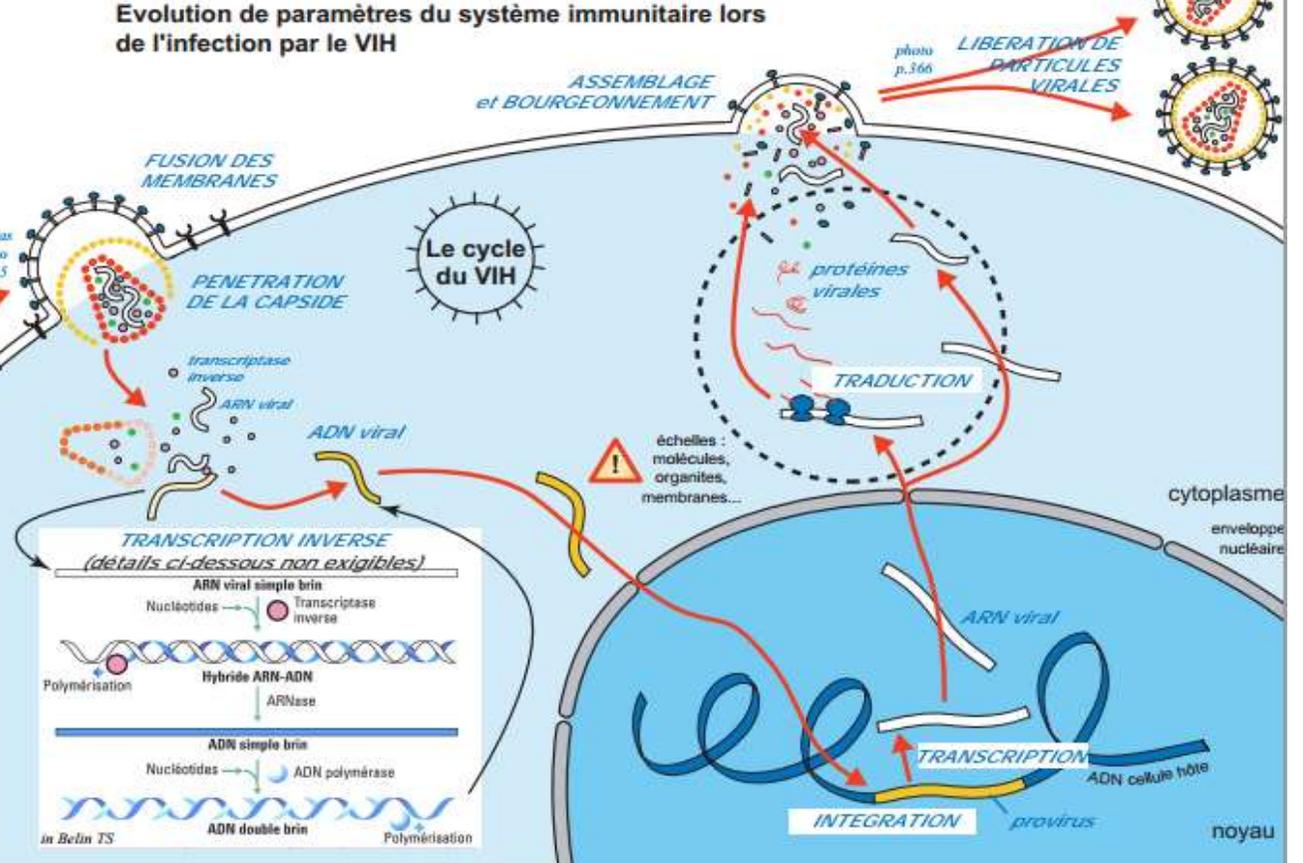
- **Primo-infection** : Symptômes d'une grippe légère qui peuvent apparaître environ 6 semaines après la contamination
- **Phase asymptomatique** : La personne infectée se porte généralement bien et peut ne pas s'apercevoir de sa contamination (peu de signes évocateurs).
- **Sida déclaré** : Apparition de maladies opportunistes (parasites, cancers...). Aucun signe n'est en soi caractéristique du sida, mais c'est l'ensemble des symptômes qui est propre au sida.

Liaison virus cellule cible



CELLULE CIBLE DU VIH
 (exemple : lymphocyte T4)

LE SIDA



IV. La maturation du répertoire immunitaire

Livre p324-325

Comment expliquer la diversité des LB et LT ?

1- La production des pré-lymphocytes

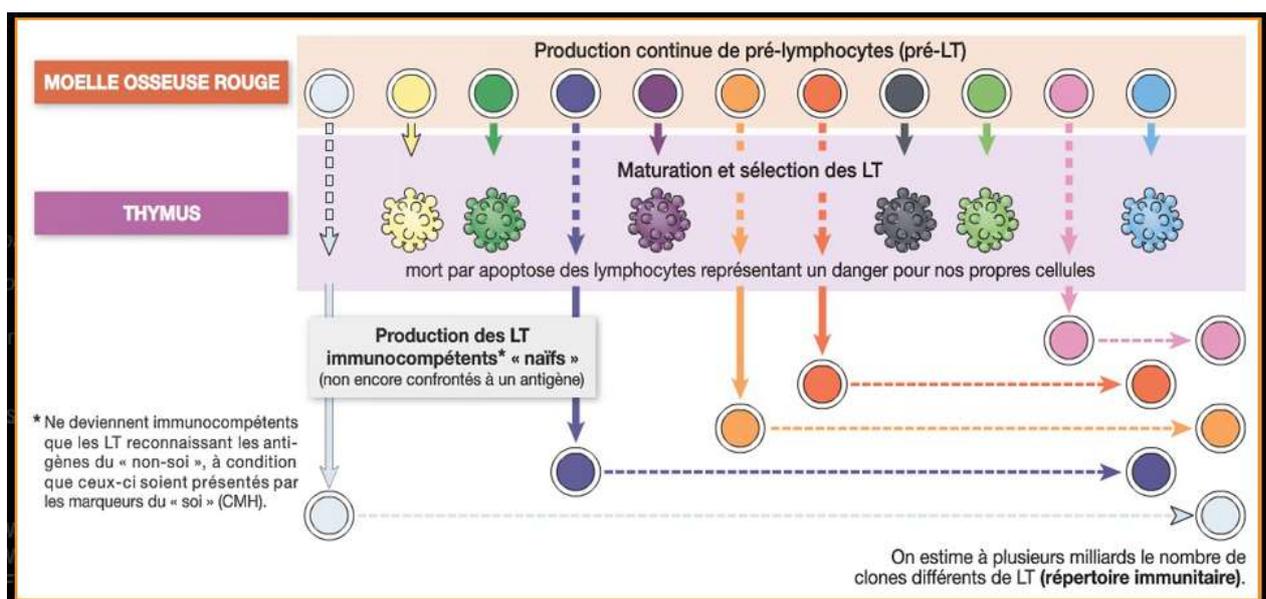
Le répertoire des LT et des LB s'élabore dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse pour les LB et thymus pour les LT). Ces lymphocytes sont produits de façon continue. Chaque lymphocyte est « éduqué » différemment, ce qui permet la production d'une très grande variété de lymphocyte, capables de reconnaître l'immense diversité des pathogènes possibles. Cette variété des récepteurs et immunoglobulines est en grande partie expliquée par le mécanisme d'épissage alternatif. On estime que le nombre de clones différents de LT est de l'ordre du milliard : c'est le répertoire immunitaire.

2- La maturation des lymphocytes

Lors de la maturation, les lymphocytes qui reconnaissent le soi sont habituellement éliminés par apoptose (mort cellulaire programmée) pour éviter toute attaque contre le soi. Malgré tout, il arrive que des cellules auto-réactives soient produites. Dans ce cas, les lymphocytes attaquent le soi : on parle alors de la maladie auto-immune.

3- Le rôle des LT immunocompétents

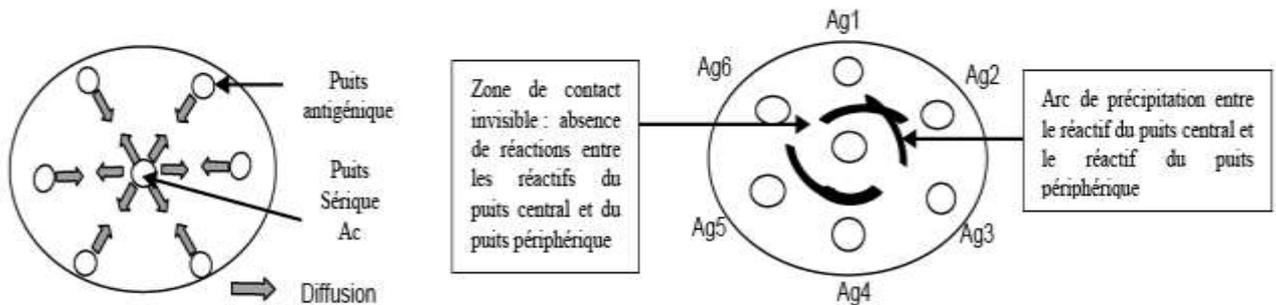
Dans un second temps, ces lymphocytes immunocompétents « naïfs » vont se répartir dans les différents organes lymphoïdes primaires et secondaires, en attente d'une sollicitation par un antigène. Leur multiplication se fait au gré des rencontres avec les antigènes. Ainsi, le système immunitaire adaptatif se construit au cours de la vie de l'individu en fonction des micro-organismes rencontrés. Le système immunitaire garde ces rencontres en mémoire grâce aux lymphocytes mémoire.



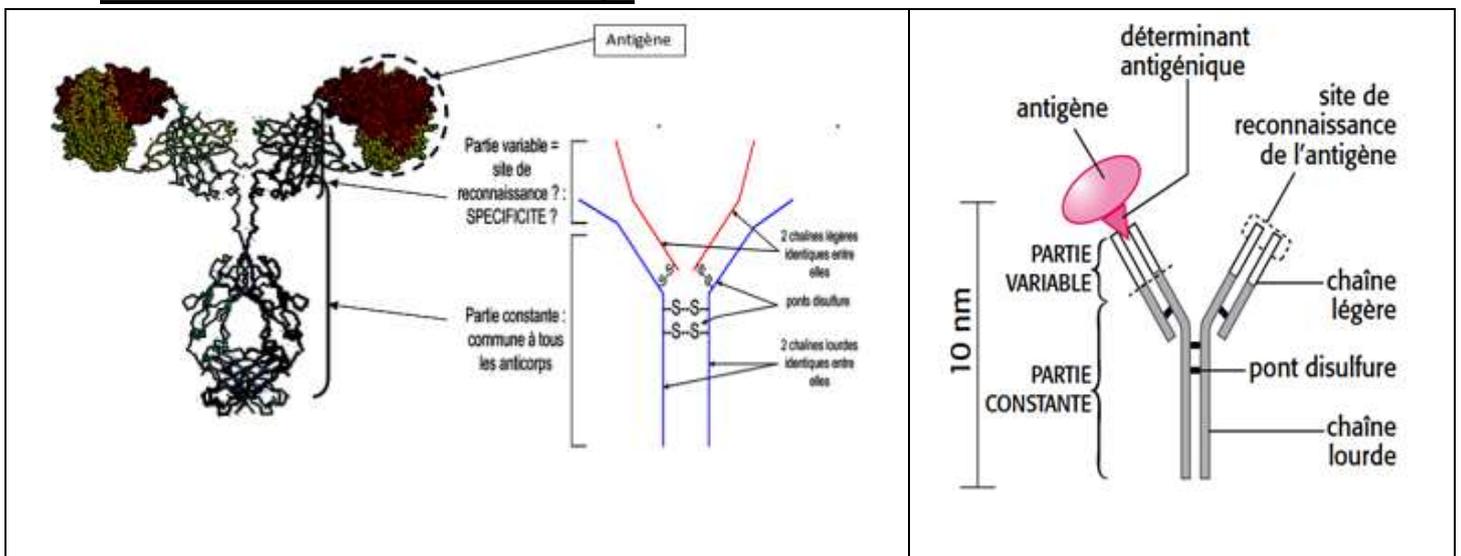
Document 1

Principe de la méthode d'Ouchterlony

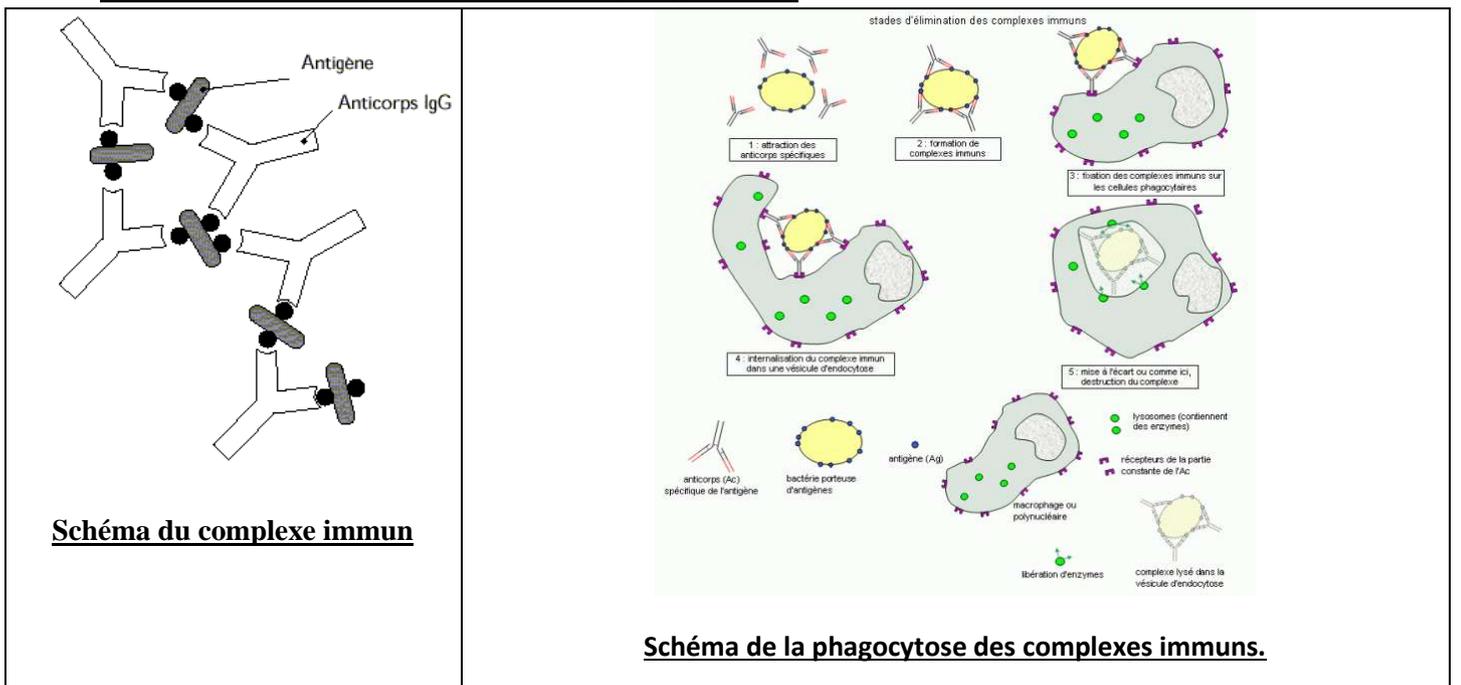
C'est l'immunodiffusion sur gel : les solutions déposées dans les puits creusés dans le gel diffusent de façon homogène dans toutes les directions autour du puits. Deux auréoles de diffusion peuvent donc entrer en contact lorsqu'elles ont suffisamment progressé. Cette zone de contact reste invisible s'il n'y a pas de réaction entre les deux solutions. En revanche, elle se traduit par un arc de précipitation visible à l'œil nu lorsque les deux solutions réagissent. Le temps de réaction est de l'ordre de 24h.



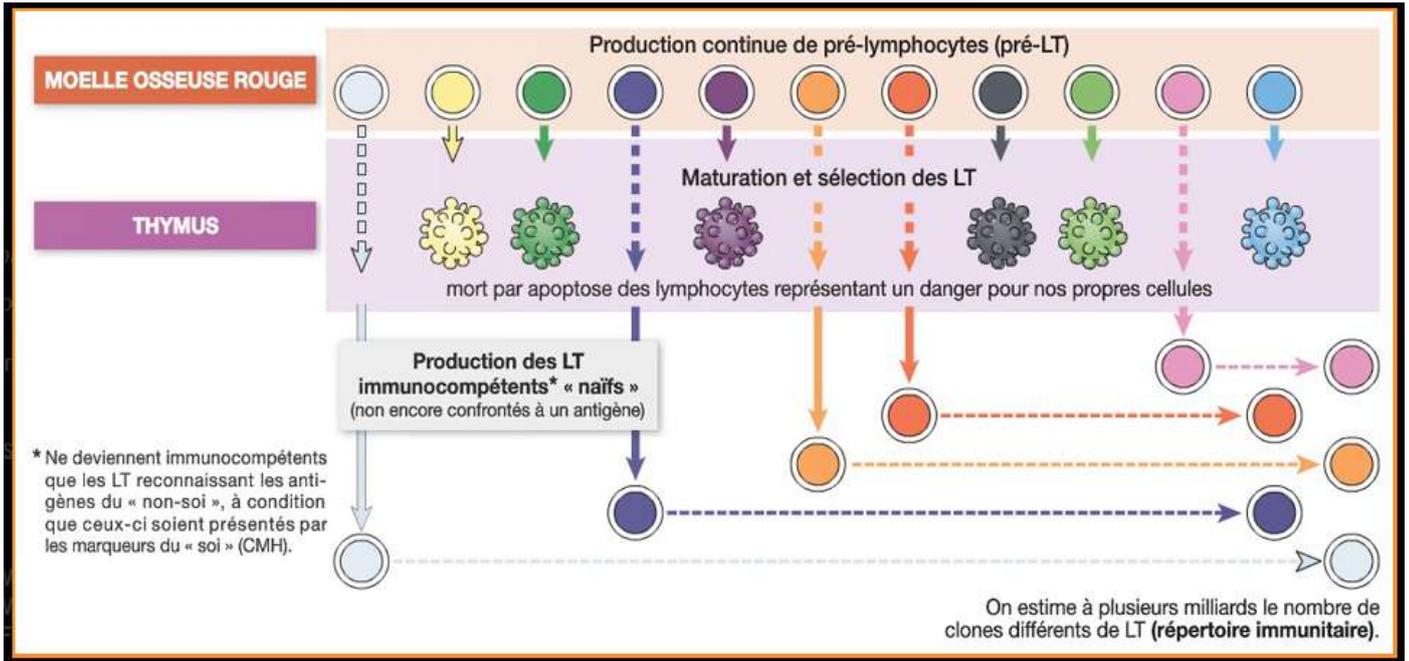
Document 2 : structure d'un anticorps



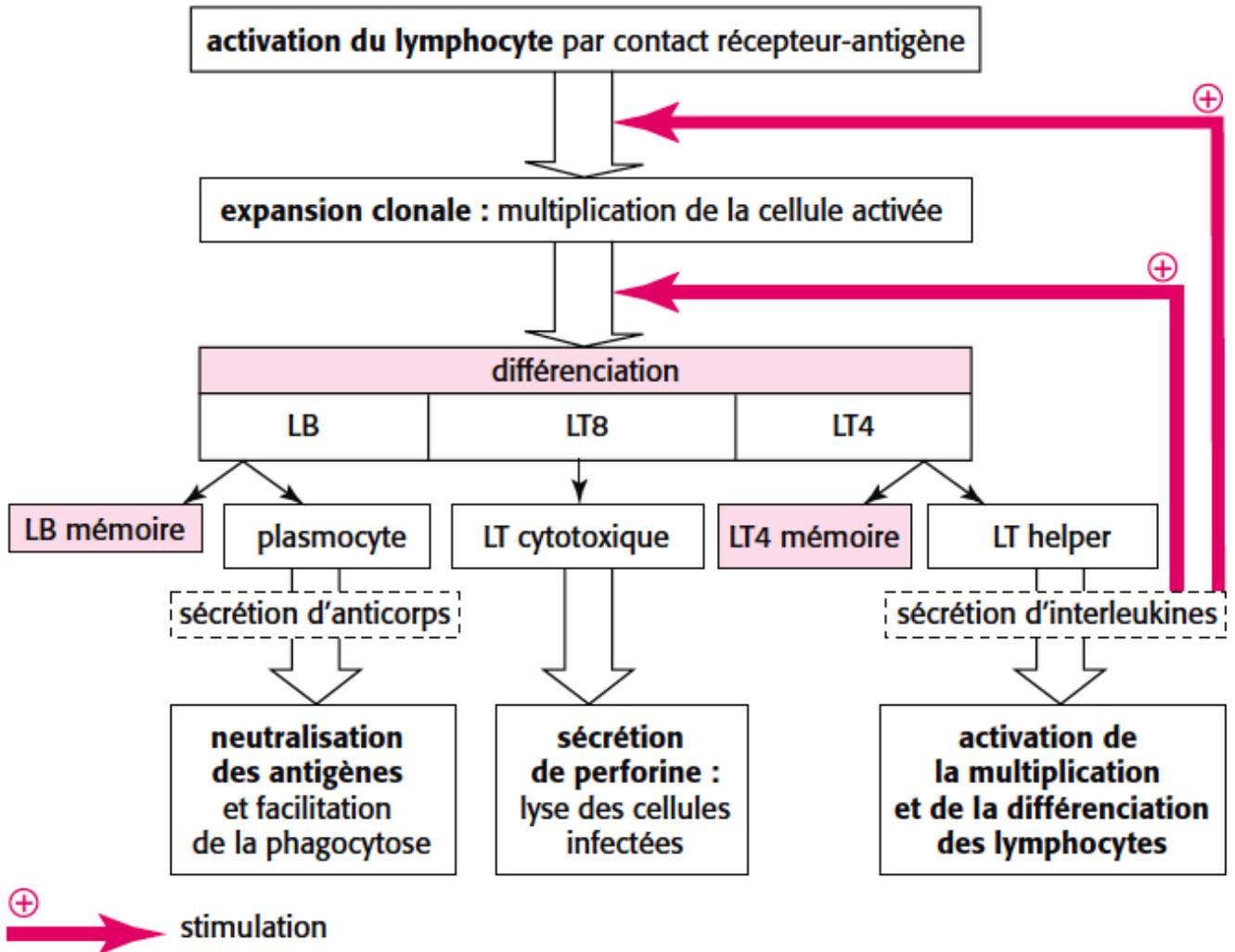
Document 3 : Complexes immuns et phagocytose



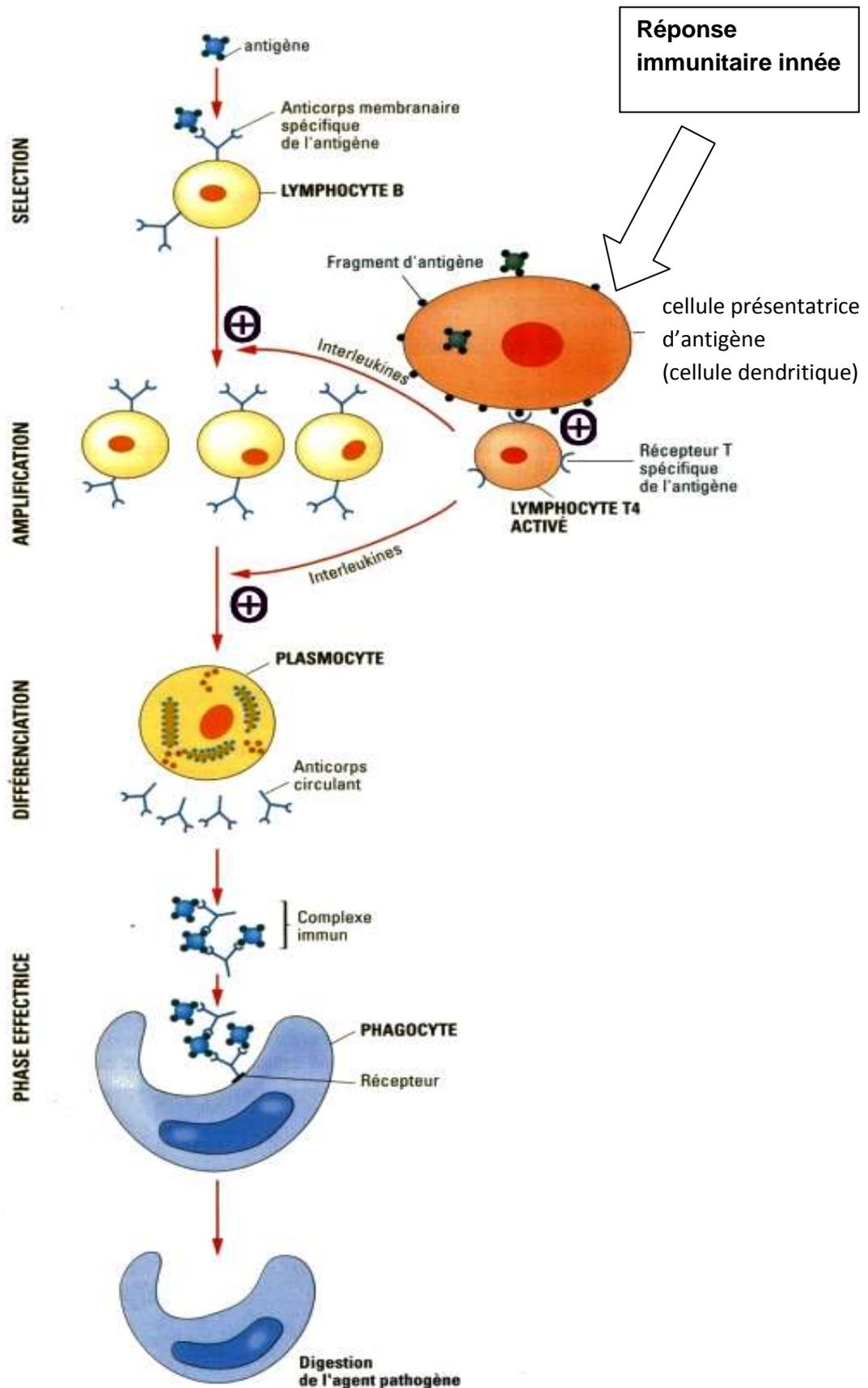
Le rôle des lymphocytes T immunocompétents



Organigramme des étapes de la réaction immunitaires adaptative



Quelques aspects des réactions immunitaires adaptatives, mode d'action et production des anticorps



LES MECANISMES DE L'IMMUNITE

LA REACTION IMMUNITAIRE INNEE = LA REACTION INFLAMMATOIRE

