CHAPITRE 2 : Réponses immunitaires ; Innée et acquise

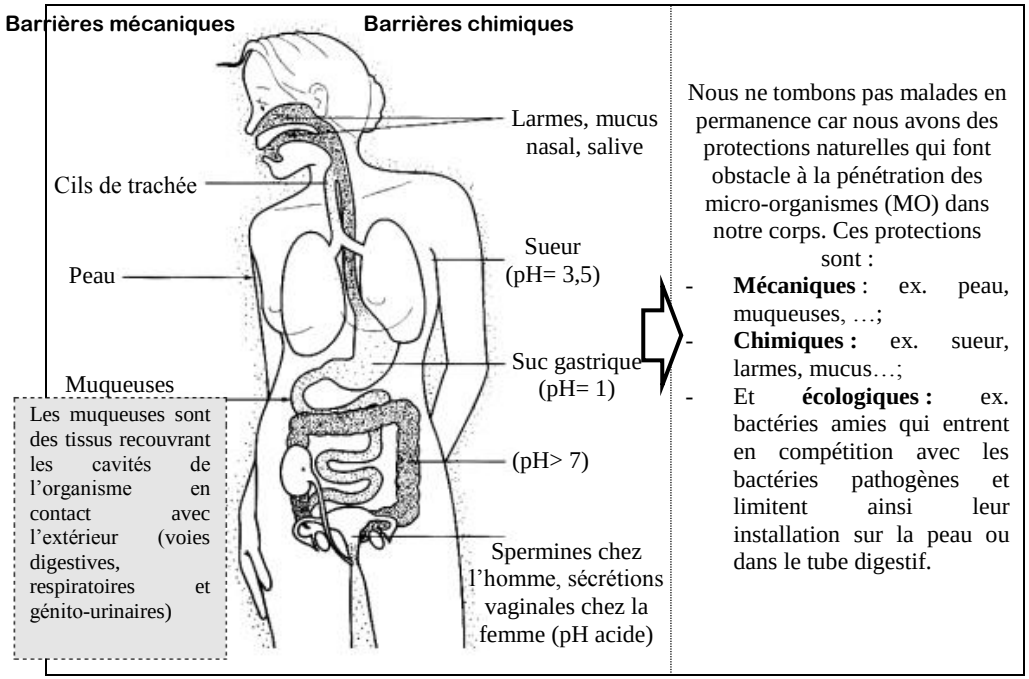
Pr. El-ammari Abdelghaffar

Chez les vertébrés, y compris l'Homme, deux types de réponses immunitaires existent :

- **Une réponse immunitaire innée ou non spécifique :** Une réponse opérationnelle dès la naissance et ne nécessite aucun apprentissage (**innée**), elle se mobilise immédiatement et sans distinction contre tous types d'antigènes (**non spécifique**).
- **Une réponse immunitaire acquise ou spécifique :** Elle ne se met en place qu'après la rencontre avec l'antigène (**acquise**), cette immunité plus efficace dirigée d'une manière **spécifique** contre l'antigène rencontré mais intervient après l'immunité innée.

I. L'IMMUNITE INNEE (non spécifique = naturelle)

1. Barrières naturelles de l'organisme



Doc. 1 : *Barrières naturelles de l'organisme*

N. B : La salive, les larmes et le mucus (un liquide visqueux sécrété par les muqueuses) contiennent une protéine, **le lysozyme** qui agit comme une enzyme lytique capable de détruire les bactéries susceptibles de s'introduire dans l'organisme.

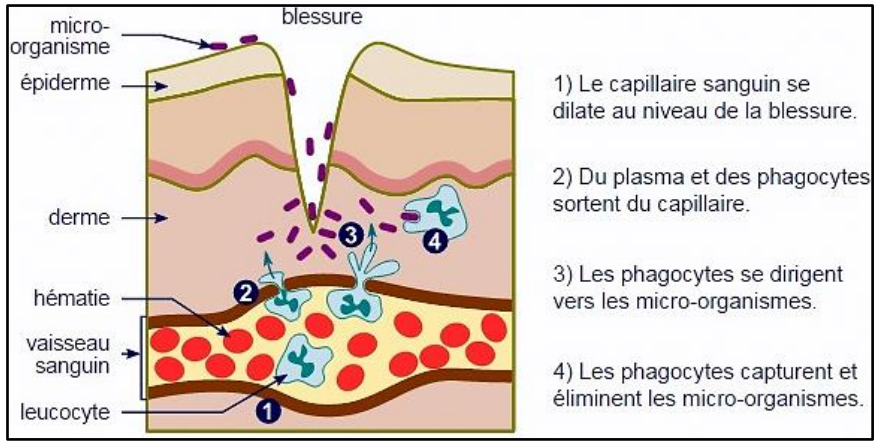
2. Réaction inflammatoire

Réaction inflammatoire après une blessure

Au niveau d'une plaie ou d'une piqûre, il s'installe un ensemble de mécanismes physiologiques de défense visant à réparer les lésions tissulaires, c'est la réaction inflammatoire caractérisée par les symptômes suivants : **rougeur, chaleur, gonflement et douleur.**

Au niveau du tissu lésé, des cellules sentinelles (cellules dendritiques, macrophages et mastocytes) sont capables de détecter des agents pathogènes (Ag). Ces cellules libérèrent par la suite un certain nombre de substances qualifiées de médiateurs chimiques de l'inflammation (Ex. Histamine, Prostaglandines, TNF, Chimiokines). Parmi autres effets, ces médiateurs semblent provoquent :

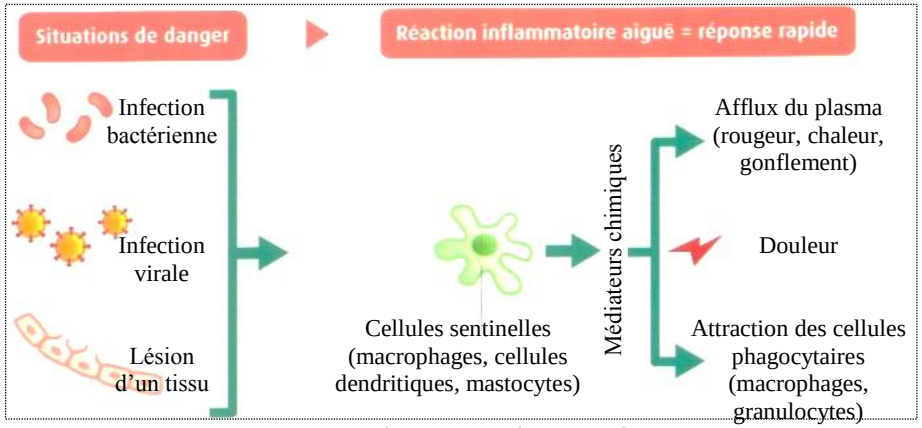
- Une vasodilatation (dilatation des vaisseaux sanguins) au niveau de la peau avec un afflux de sang (arrivée brusque et abondante du sang) qui cause une rougeur et une sensation de chaleur.
- Une fuite du plasma dans les tissus est à l'origine d'un gonflement (œdème).
- Une stimulation des terminaisons nerveuses dans la zone concernée entraîne une sensation de la douleur.
- Un recrutement des phagocytes (Macrophages et Granulocytes) depuis les vaisseaux sanguins vers la zone lésée.



Doc. 2 : *Réaction inflammatoire.*

↳ L'inflammation apparaît comme un phénomène très "utile" à l'organisme qui vise à délimiter et réparer le tissu lésé et surtout oriente les éléments actifs du système immunitaire vers les lieux de l'infection.

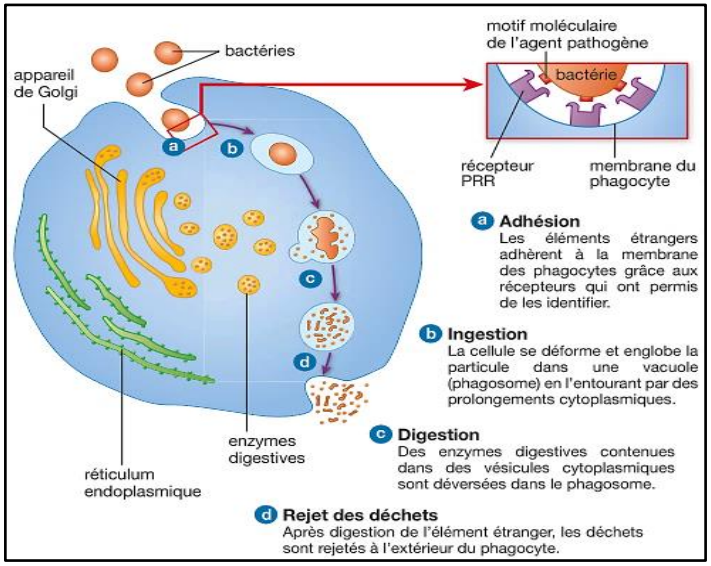
Moutamadris.ma



Doc. 3 : *Initiation et symptômes de la réaction inflammatoire.*

3. La phagocytose : premier rempart contre l'infection

L'inflammation crée un environnement propice au recrutement de cellules immunitaires, en particulier des granulocytes, des macrophages ainsi que des cellules dendritiques. Toutes ces cellules sont parfois regroupées sous le nom de phagocytes car elles sont douées de phagocytose, c.-à-d. de la capacité de reconnaître un agent infectieux, de l'englober dans leur cytoplasme puis de le digérer **(Doc. 4)**.

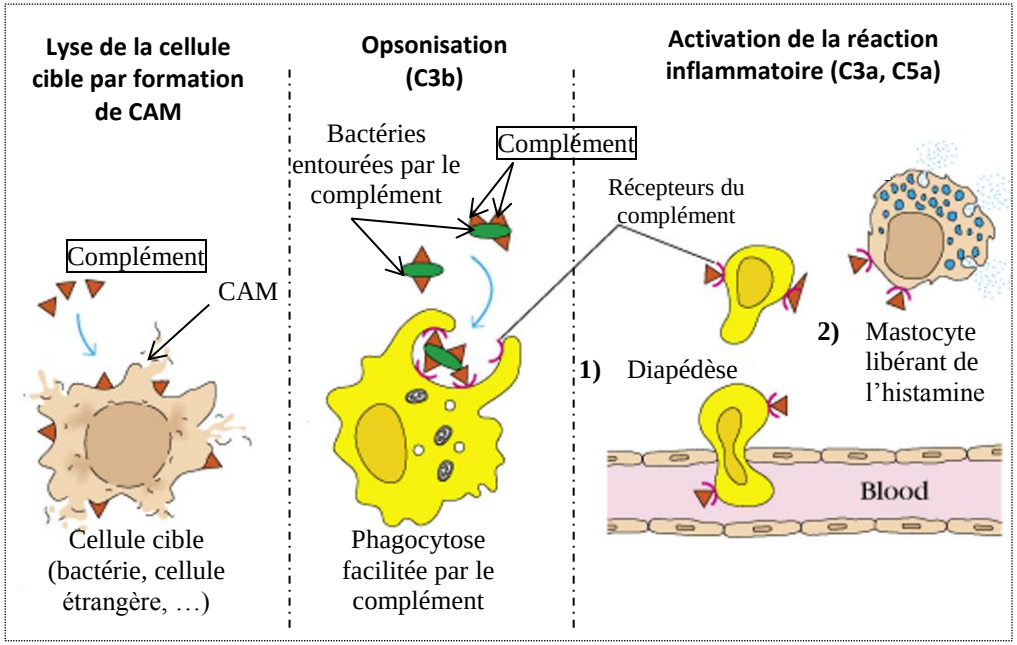


Doc. 4 : *Etapes de la phagocytose.*

4. Le système de complément

Le système du complément comprend un ensemble de protéines plasmatiques (C1, C2, C3, C4, …) synthétisées essentiellement par le foie. En temps normal, ces protéines demeurent à l'état inactif. Après leur activation, ces protéines participent à :

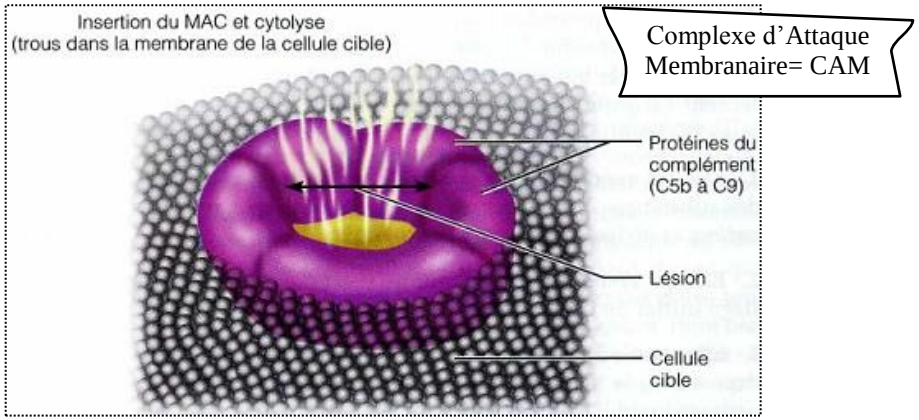
- La lyse des cellules (cellules étrangères, Bactéries, ...) et cela par la formation d'un complexe d'attaque membranaire (CAM), une sorte de canal qui se forme à leurs surfaces.
- L'opsonisation de l'antigène pour faciliter sa phagocytose par les phagocytes ayant un récepteur pour le complément.
- L''activation de la réaction inflammatoire : d'une part via le recrutement des leucocytes vers la zone lésée, un phénomène appelé chimiotactisme. D'autre part en stimulant les mastocytes à sécréter l'histamine qui est un médiateur chimique important de l'inflammation.



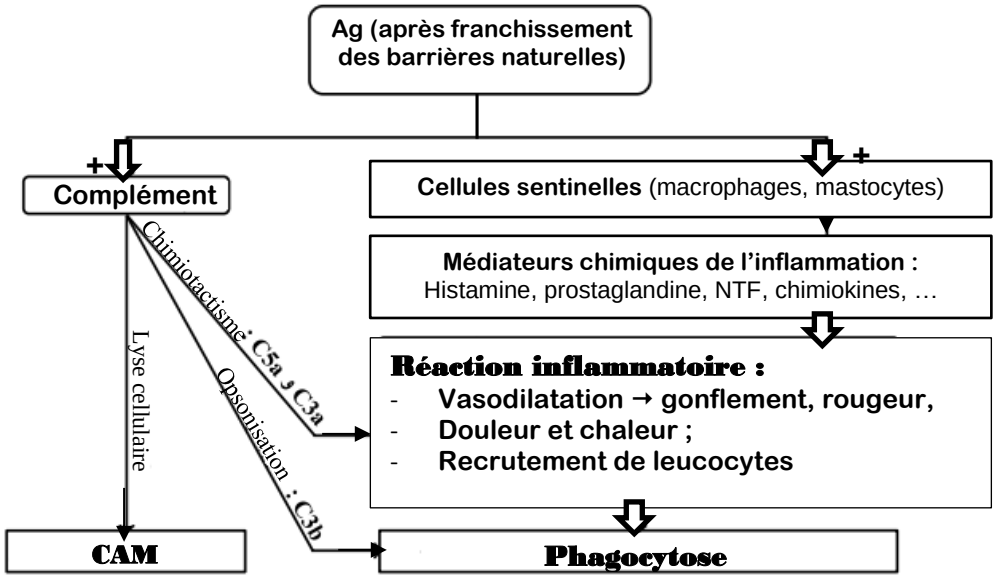
Doc. 5 : *Rôles du complément.*

Le complément s'active par 2 façons : **soit directement par l'antigène, Voie alterne** soit par **le complexe immun, voie classique** lors de la réponse immunitaire à médiation humorale.

Moutamadris.ma



5. Bilan



Question ?????

Que se passe-t-il si l'Ag s'échappe à tous ces moyens de défense naturels ?

↓

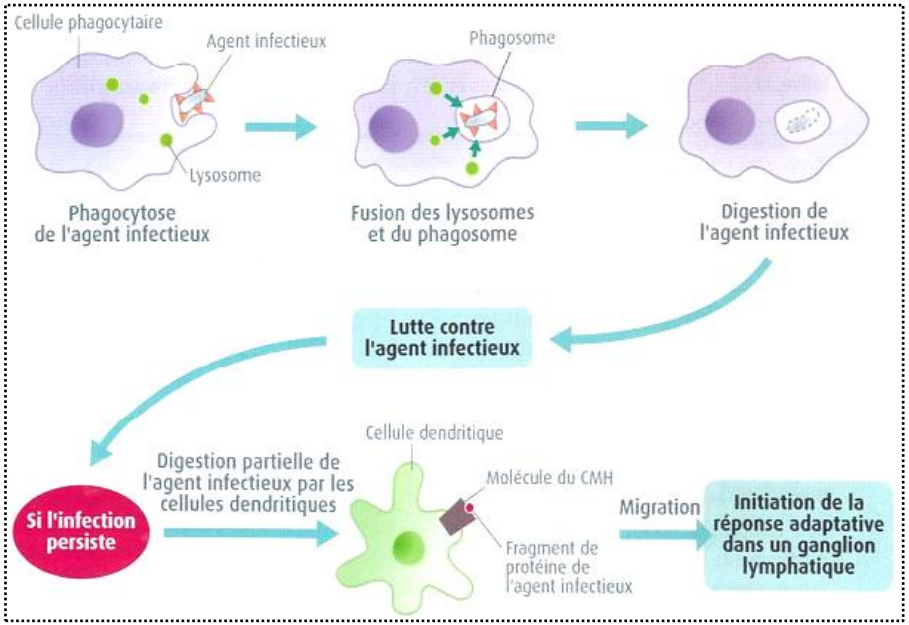
Activation de l'immunité ……

6. Préparation de la réponse immunitaire spécifique

Si l'infection persiste, les cellules dendritiques phagocytent et digèrent l'antigène puis elles exposent sur leur surface des peptides qui lui sont caractéristiques associées aux molécules de CMH. De ce fait, les cellules dendritiques sont qualifiées de cellules présentatrices d'antigène (CPA). Ensuite, ces cellules dendritiques quittent le tissu touché et migrent vers un ganglion lymphatique proche. Là, elles initient une nouvelle réponse immunitaire : la réponse adaptative.

↳ Qu'est-ce qu'une Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA)

Une CPA est une cellule du système immunitaire qui phagocyte et **présente** des parties de l'antigène (Déterminants antigéniques) à des lymphocytes T (T4 et T8). Il peut s'agir de macrophages, de lymphocytes B ou de cellules dendritiques. Ces cellules disposent toutes des molécules de CMH-I et II.



Doc. 6 : *Initiation de la réponse immunitaire spécifique.*

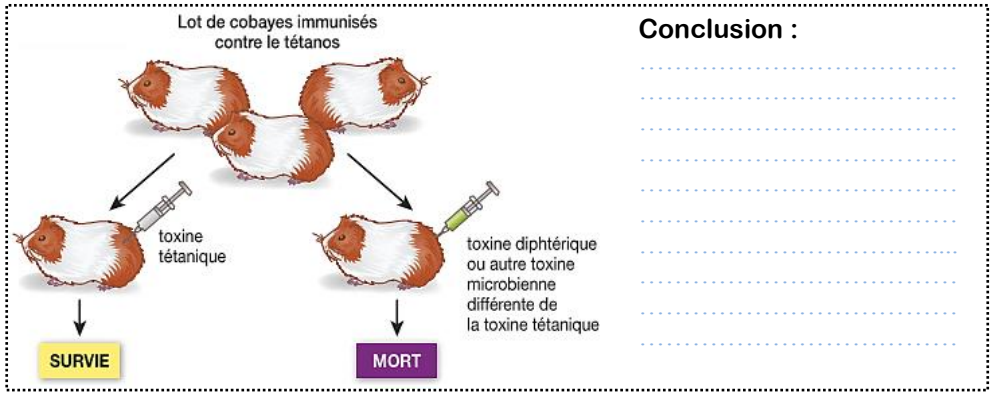
Question ??????

↳ Quels sont-ils donc les acteurs de l'immunité spécifique et comment interviennent-ils ?

Moutamadris.ma

II. L'IMMUNITE ACQUISE (ADAPTATIVE) est un prolongement de l'immunité innée

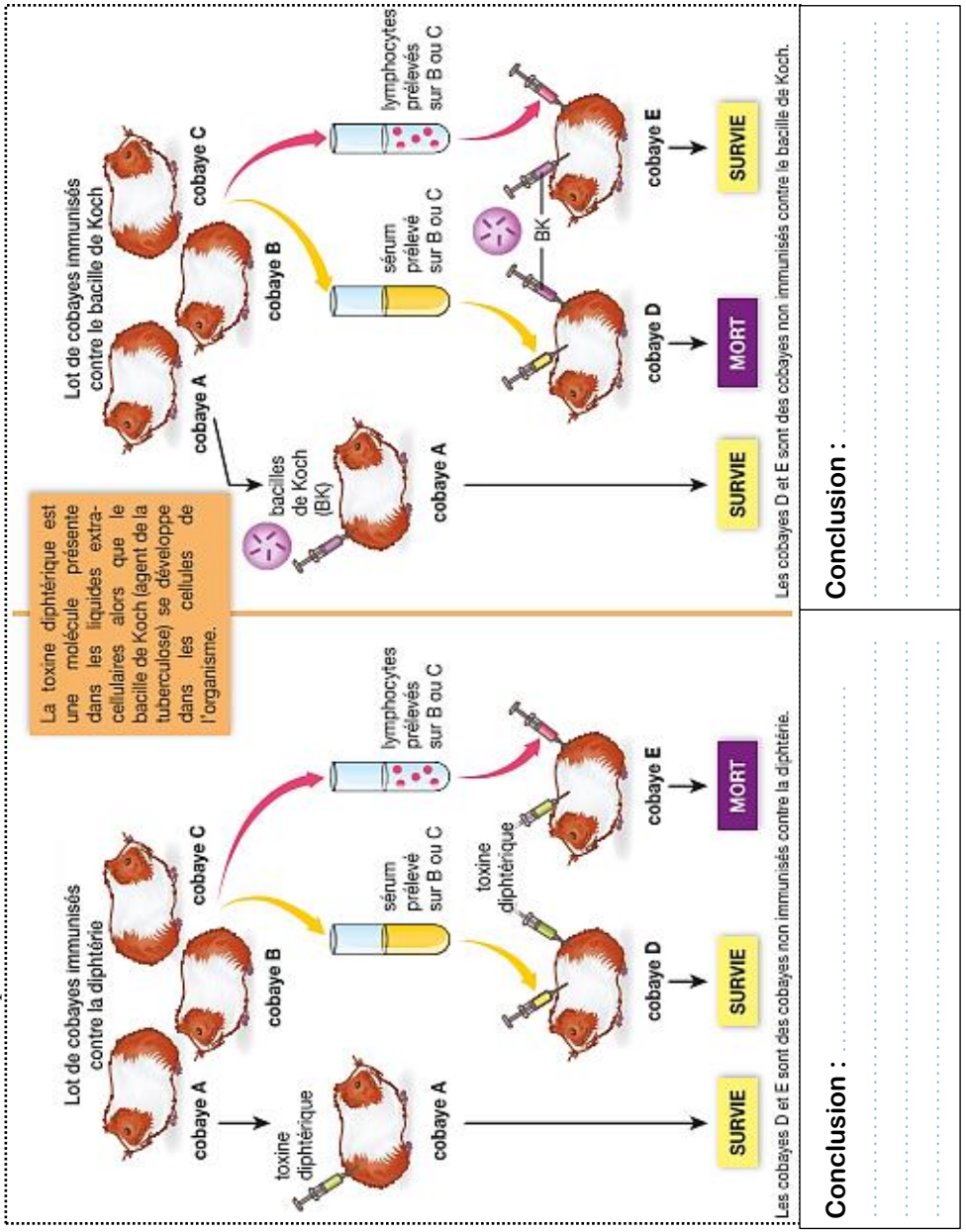
1. L'immunité adaptative : une immunité spécifique



Doc. 1: un exemple de l'immunité adaptative, l'immunité contre le tétanos.

2. Les types de la réponse immunitaire spécifique

Doc. 2 : Expériences de transfert de l'immunité d'un animal immunisé à un animal non immunisé.



Moutamadris.ma

Dans une réaction immunitaire adaptative, la protection de l'organisme contre l'antigène est assurée :

- Soit par des molécules solubles présentes dans le plasma du sang : ce sont des **anticorps ou immunoglobulines** (On parle de la réponse immunitaire à médiation humorale = RIMH) ➞ ➞ **La RIMH est transférable par le sérum.**
- Soit directement par certains **lymphocytes** (On parle dans ce cas, de la réponse immunitaire à médiation cellulaire = RIMC) ➞ ➞ **La RIMC est transférable par les lymphocytes.**

3. Les cellules de l'immunité spécifique : Les lymphocytes

On distingue deux types de lymphocytes, différant par la nature de leurs récepteurs membranaires qui déterminent leur fonction : les lymphocytes B (ou LB) et les lymphocytes T (ou LT). En outre, les lymphocytes T sont divisés en deux sous-populations, les LT4 et les LT8, caractérisés par d'autres marqueurs membranaires appelés respectivement CD4 et CD8.

Remarque

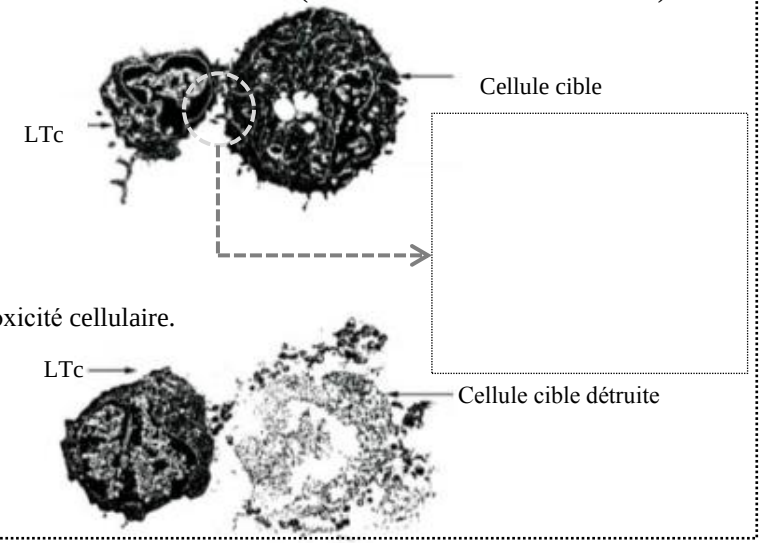
- Le marqueur CD4 reconnait les molécules CMH-II, ainsi les LT4/Th peuvent entrer en contact avec les cellules immunitaires ayant les molécules CMH-II, les CPA qui sont les macrophages, les LB, les cellules dendritiques.
- Le marqueur CD8 reconnait les molécules CMH-I, ainsi les LT8/Tc peuvent entrer en contact avec toutes les cellules nucléées de l'organisme car elles ont toutes le CMH-I.

4. Réponse Immunitaire à Médiation Cellulaire : elle vise la destruction des cellules "Indésirables" par les LTc

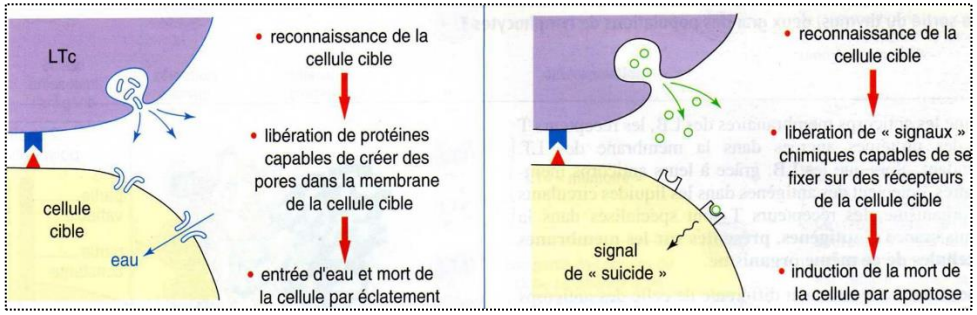
Les expériences ont démontré que ce sont les lymphocytes T tueuses ou cytotoxiques ou LTc (=LT8 après différenciation) qui sont responsables de la RIMC. En effet, Les LTc **reconnaissent puis détruisent** les cellules cibles (cellule infectée, cellule cancéreuse, cellule du greffon).

a. Reconnaissance et lyse de la cellule cible par les LTc

1ère étape : Reconnaissance de la cellule cible (une **double reconnaissance**)



Doc. 3 : Reconnaissance et destruction des cellules cibles par les LTc



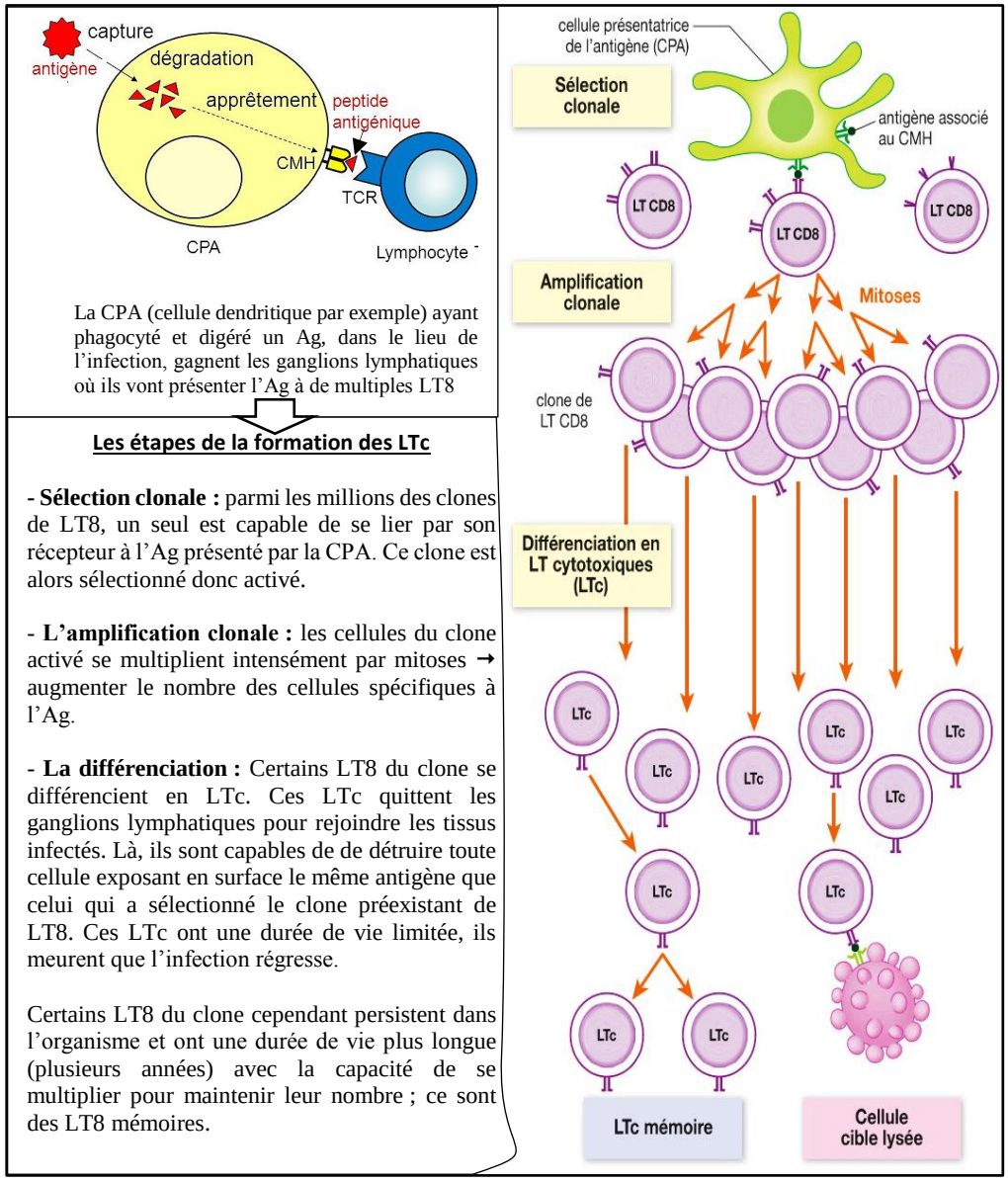
Doc. 4 : les deux mécanismes de la cytotoxicité cellulaire

La lyse de la cellule cible se fait de deux manières :

- **Par cytolyse** : Libération des protéines (Perforines) capables de créer des pores au niveau de la membrane de la cellule cible ➞ entrée d'eau et mort de la cellule par choc osmotique.
- **Par apoptose** : Libération de signaux chimiques (Granzymes, …) qui se fixent sur des récepteurs membranaires de la cellule cible et induisent sa mort par apoptose (suicide ou mort cellulaire programmée).

Moutamadris.ma

b. Origine des LTc



La CPA (cellule dendritique par exemple) ayant phagocyté et digéré un Ag, dans le lieu de l'infection, gagnent les ganglions lymphatiques où ils vont présenter l'Ag à de multiples LT8

Les étapes de la formation des LTc

- **Sélection clonale :** parmi les millions des clones de LT8, un seul est capable de se lier par son récepteur à l'Ag présenté par la CPA. Ce clone est alors sélectionné donc activé.

- **L'amplification clonale :** les cellules du clone activé se multiplient intensément par mitoses → augmenter le nombre des cellules spécifiques à l'Ag.

- **La différenciation :** Certains LT8 du clone se différencient en LTc. Ces LTc quittent les ganglions lymphatiques pour rejoindre les tissus infectés. Là, ils sont capables de de détruire toute cellule exposant en surface le même antigène que celui qui a sélectionné le clone préexistant de LT8. Ces LTc ont une durée de vie limitée, ils meurent que l'infection régresse.

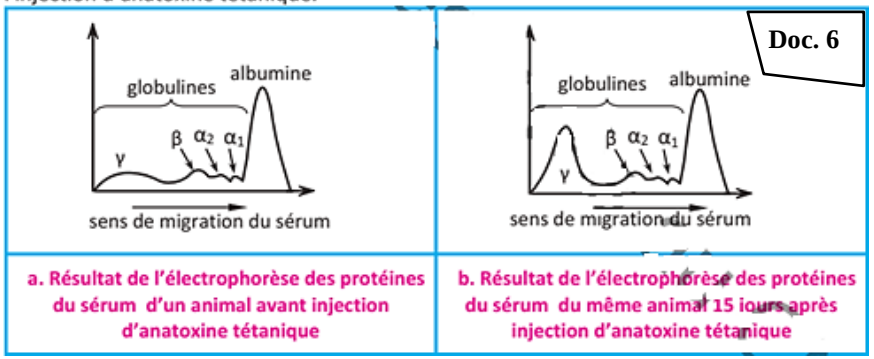
Certains LT8 du clone cependant persistent dans l'organisme et ont une durée de vie plus longue (plusieurs années) avec la capacité de se multiplier pour maintenir leur nombre ; ce sont des LT8 mémoires.

Doc. 5 : Origine des LTc

5. Réponse Immunitaire à Médiation Humorale : rôles des Anticorps

a. Mise en évidence des effecteurs de la RIMH

Les graphes suivants représentent les résultats de l'électrophorèse des protéines solubles dans le sérum, effectuée chez un animal avant et 15 jours après l'injection d'anatoxine tétanique.

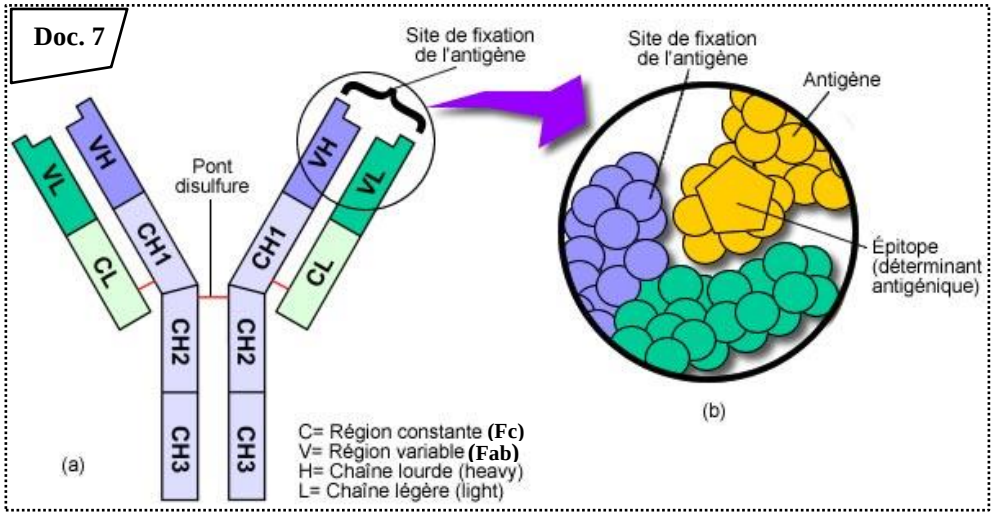


a. Résultat de l'électrophorèse des protéines du sérum d'un animal avant injection d'anatoxine tétanique

b. Résultat de l'électrophorèse des protéines du sérum du même animal 15 jours après injection d'anatoxine tétanique

Les globulines γ sont les effecteurs de la RIMH, ils sont appelés **immunoglobulines ou Anticorps (Ac).**

b. Structure et classes des Anticorps



Un anticorps est une protéine complexe qui résulte de l'assemblage de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes lourdes ou **H** et deux chaînes légères ou **L**. l'ensemble est relié par des ponts disulfures et constitue une molécule en forme de **Y**.

Moutamadris.ma

Chaque chaîne **H** ou **L** comporte une région constante notée **Fc** (fragment constant) qui est constante chez les AC de la même classe et une région variable notée **Fab** (ab pour antigen binding) qui varie d'un Ac à un autre. La région variable contient le site pour la fixation de l'antigène. Ce site est donc variable d'un Ac à un autre, ainsi chaque Ac se lie à un antigène bien spécifique dont il est complémentaire.

Classes des AC	IgD	IgE	IgA	IgM	IgG
[C] g/l	0,03	0,0003	2	1	12

Doc. 8 : Classes des Ac

Rôles

IgG :

- Les plus abondants.
- Ac circulants, ils traversent rapidement les capillaires sanguins.
- Ils traversent aussi le placenta pour protéger le fœtus.
- **Activation des protéines du complément**.

IGM :

- Les IgM monomériques sont des Ac membranaires sur les LB (= BCR).
- Les IgM pentamériques : grande capacité à neutraliser les Ag.

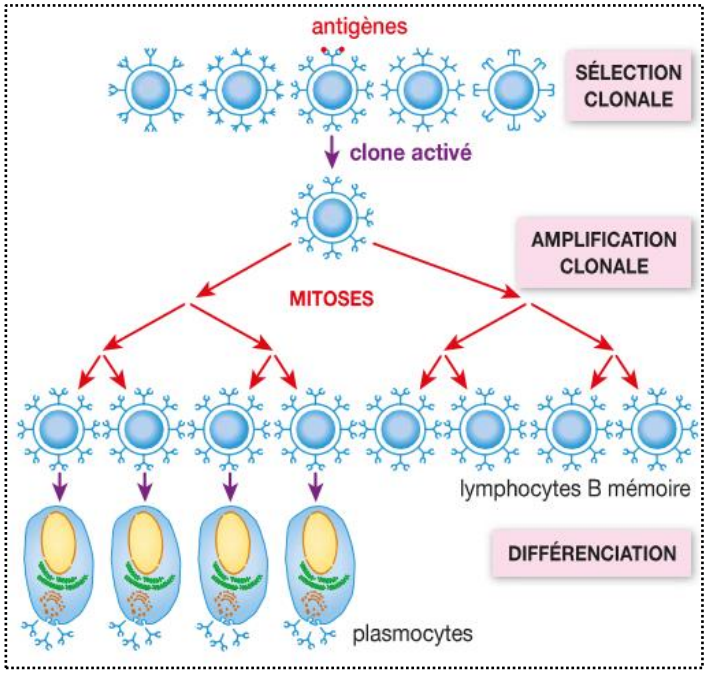
IgA : ils se trouvent abondamment dans les sécrétions (larmes, salive, lait, sécrétions des voies digestives et génitales, ...). Ils assurent ainsi une immunité locale.

IgE :

- Ils se fixent sur les mastocytes et les basophiles → ils interviennent de ce fait dans la réaction allergique.
- Ils luttent contre les parasites en se fixant à leurs surfaces.

IgD : rôle n'est pas bien connu, ils jouent, avec les IgM, le rôle d'Ac membranaires sur les LB (= BCR)

c. La production des Ac



Doc. 9 : Origine des plasmocytes

On note que les BCR des LB reconnaissent l'Ag soit directement (Doc. 9) soit présenté par une CPA et cela dépend du type de l'Ag.
On rappelle que les TCR des LT ne fixent l'Ag que s'il est présenté par une autre cellule (par CMH).

La production d'anticorps en réponse à l'entrée d'un antigène est le résultat d'un processus se déroulant en plusieurs étapes :

1. Reconnaissance de l'antigène ou sélection clonale

Tous les anticorps portés par un LB sont identiques et reconnaissent donc le même antigène (un tel LB est présent dans l'organisme à quelques milliers d'exemplaires, ce qui est très peu, l'ensemble constituant un clone). L'organisme étant capable de reconnaître des millions d'antigènes différents, cet organisme doit contenir autant de clones différents de LB que d'antigènes susceptibles d'être reconnus.

Moutamadris.ma

2. Amplification clonale des LB activés

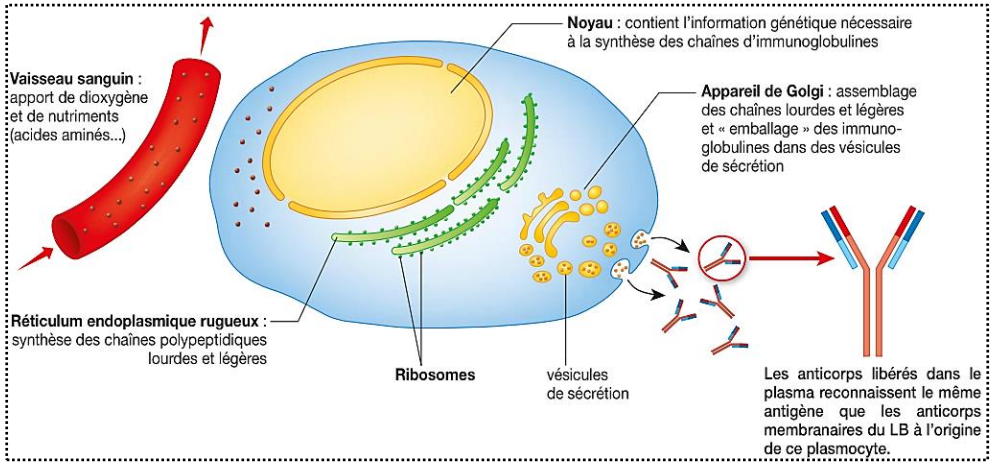
La fixation d'un antigène sur les anticorps d'un LB « active » ce dernier. Cette activation est suivie d'une multiplication intense (mitoses) produisant un clone de 10^5 à 10^6 cellules.

3. Différenciation des LB

Une partie des LB se différencie en plasmocytes, cellules sécrétrices d'anticorps solubles dans le plasma.

Une autre partie des LB produits se transforme en **LB mémoire**, cellules non sécrétrices d'anticorps mais à longue durée de vie.

d. Les plasmocytes sont des cellules spécialisées dans la sécrétion des Ac



Doc. 10 : Sécrétion des Ac par les plasmocytes

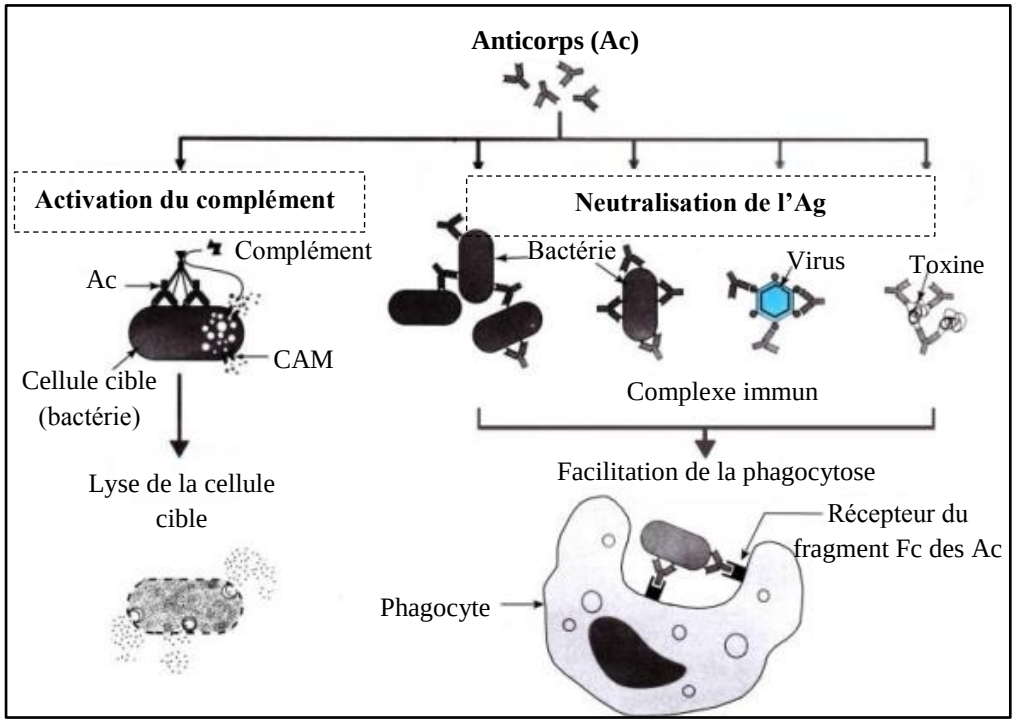
Les plasmocytes sont des cellules spécialisées dans la sécrétion des Ac. Ils sont très riches en organites permettant la synthèse des protéines (ici Ac).

➲ **N. B :** Les LB peuvent produire des Ac dits membranaires (= BCR) mais ne les sécrètent pas comme si le cas pour les plasmocytes.

e. Fonctions des Ac

Les Ac jouent trois fonctions :

- **Neutraliser** l'Ag ;
- **Faciliter la phagocytose** (par les phagocytes ayant un récepteur pour le Fc des Ac) ;
- **Activer le complément** (voie classique) ➞ CAM ➞ lyse cellulaire par choc osmotique.



Doc. 11 : Fonctions des Ac

6. Coopération entre les cellules immunitaires

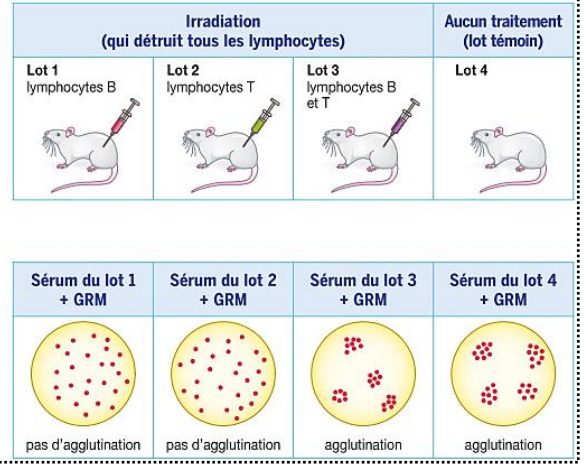
a. Mise en évidence de la coopération entre des cellules immunitaires

PRÉPARATION DES ANIMAUX

1. Des lymphocytes, prélevés chez des souris normales, sont placés dans un milieu de culture afin d'être maintenus en vie.
2. Chez d'autres souris, appartenant à la même souche que les précédentes, on détruit à la naissance tous les lymphocytes par irradiation.
3. Ces souris sont alors réparties en trois lots et reçoivent des injections de cellules immunitaires en culture.

CONTRÔLE D'IMMUNISATION

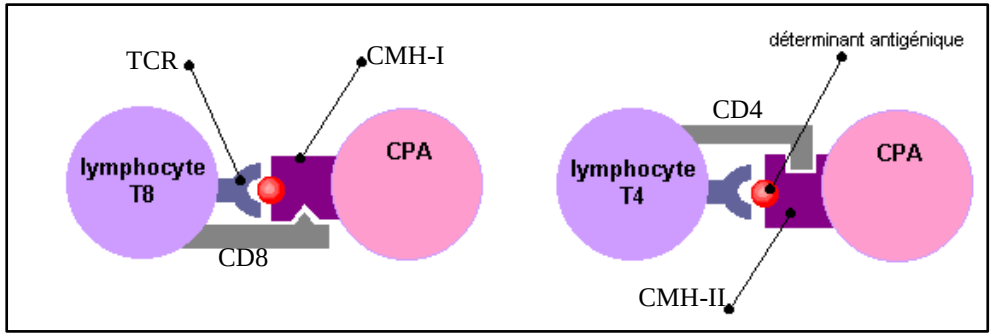
1. Les trois lots de souris, ainsi qu'un lot témoin, reçoivent une injection de globules rouges de mouton (GRM) qui jouent ici le rôle d'antigènes.
2. Une semaine plus tard, on prélève du sérum chez des souris de chacun des lots et on recherche la présence d'anticorps anti-GRM, donc capables d'agglutiner les GRM.



Doc. 12 : l'expérience de Clamen (1966)

Moutamadris.ma

↳ Les cellules immunitaires coopèrent entre elles. Cette coopération se fait par le biais des substances chimiques sécrétées par certaines cellules immunitaires (Ex. des Interleukines sécrétés par les LT4/Th. La coopération peut se faire aussi par un contact direct entre elles grâce à une interaction entre leurs récepteurs membranaires (Ex. coopération entre CPA et LT).



Doc. 13 : Coopération entre cellules immunitaires **par contact direct** grâce à leurs récepteurs membranaires

b. Les LT4 sont les pivots de la réponse immunitaire spécifique

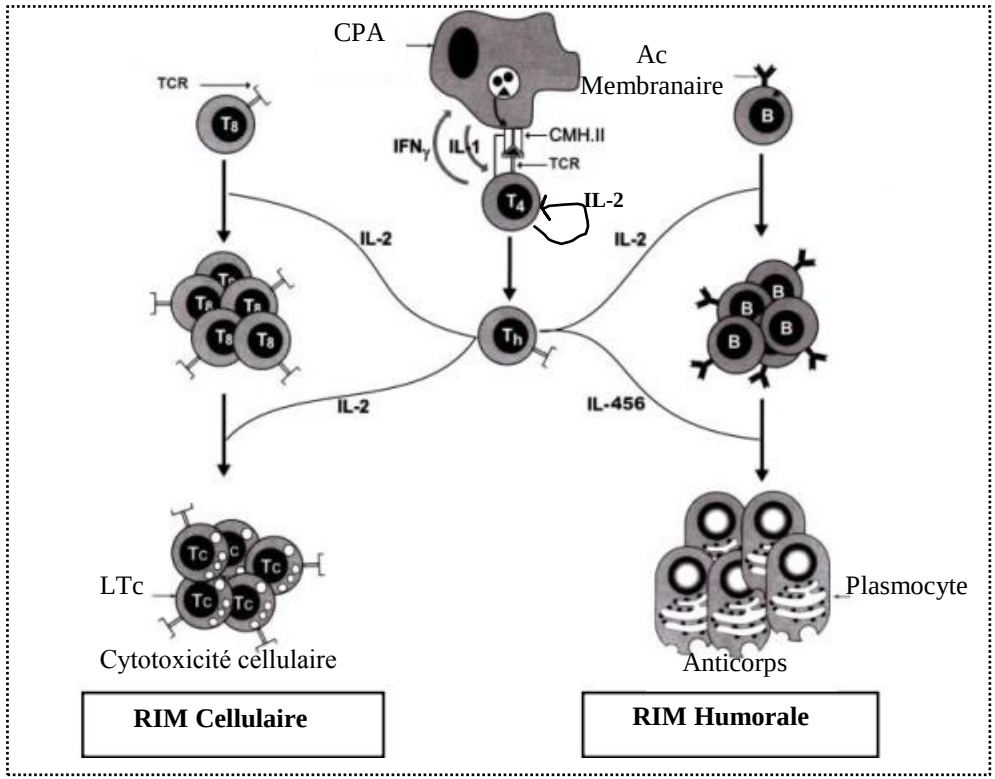
Les LT4 sont sélectionnés par une CPA, de la même façon que les LT8. Les LT4 ainsi activés se multiplient par mitose et se différencient en LT auxiliaire (LTh, **h** pour helper) sécréteurs d'Interleukines.

L'interleukine (IL-2) sécrétée par les LT4 rétroagit sur les propres cellules qui l'ont sécrétée induisant **une amplification clonale** et **une différenciation** en LTh.

L'IL-2 et les autres interleukines sécrétées par LTh stimulent **la multiplication** et **la différenciation des LB et les LT8 activés** (c.-à-d. ayant reconnu un Ag). Une telle stimulation est indispensable ; en son absence, les réponses immunitaires spécifiques (RIMH et RIMC) sont très faibles voire inexistantes.

➔Remarque :

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) responsable de la maladie du SIDA attaque essentiellement les LT4 → absence des RIMH et RIMC → menace du système immunitaire.

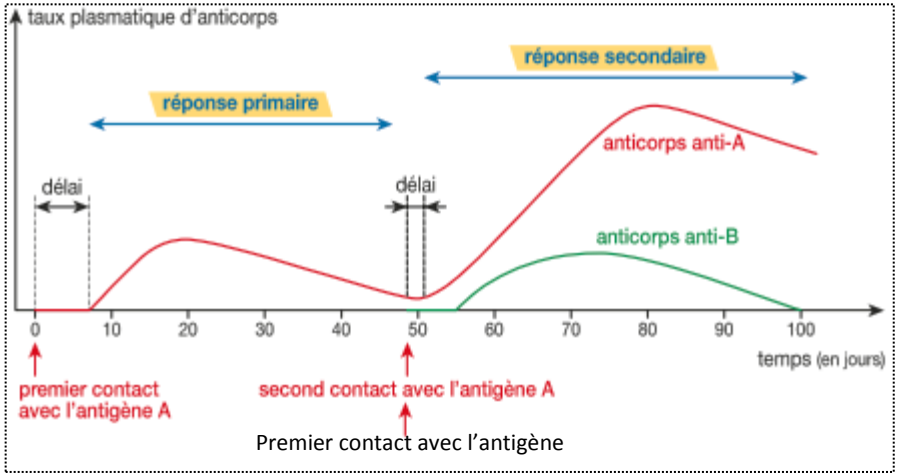


Doc. 14 : Rôles des LT4/LTh dans la réponse immunitaire spécifique

Moutamadris.ma

7. La mémoire immunitaire

↳ Mise en évidence de la mémoire immunitaire

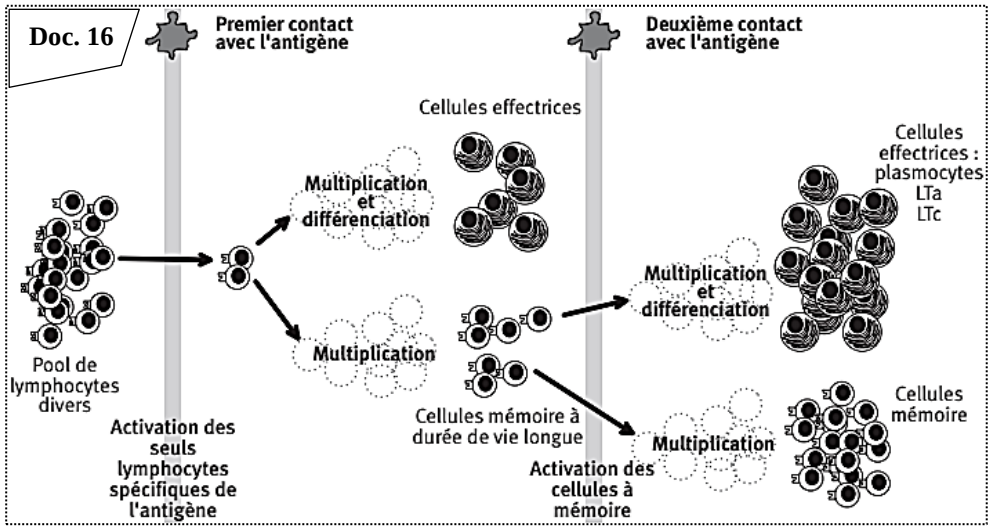


Doc. 15 : mise en évidence de la mémoire lors de la RIMC

↳ La réponse spécifique est **mémorisée** : des lymphocytes à longue vie, sensibilisés par un premier contact avec l'Ag, assurent une réponse secondaire qui se caractérise par :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

↳ Support cellulaire de la mémoire immunitaire



8. Etapes de la réponse immunitaire spécifique (Voir schéma bilan)

La réponse immunitaire spécifique nécessite la coopération entre différentes cellules immunitaires par des contacts et des sécrétions. Elle se déroule en trois phases principales : la phase d'induction, la phase d'amplification et la phase effectrice.

➲ La phase d'induction :

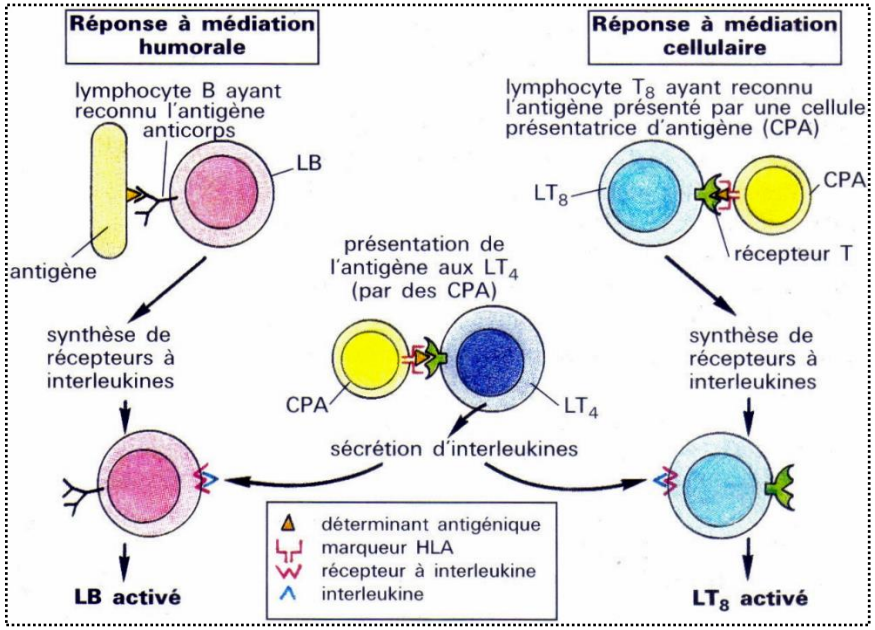
La réponse immunitaire spécifique débute lors de la reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes, généralement au niveau des organes lymphoïdes périphériques (ganglions lymphatiques, rate, …).

Cette reconnaissance aboutit à la sélection des clones des lymphocytes possédant les récepteurs membranaires complémentaires des déterminants antigéniques, c'est la sélection clonale :

- Les LB sont sélectionnés soit directement par les Ag libres (Ex. : toxine, virus) ou se trouvant à la surface des cellules étrangères (Ex. : bactérie), soit par des Ag présentés par une CPA.
- Les LT sont sélectionnés au contact des CPA qui présentent des déterminants antigéniques associés aux molécules de CMH.

A l'issue de cette phase, les lymphocytes ainsi sélectionnés sont **activés**, mais leur nombre est peu élevé.

Moutamadris.ma



Doc. 17 : Phase de l'induction lors de la réponse immunitaire spécifique

➲ **La phase d'amplification :**

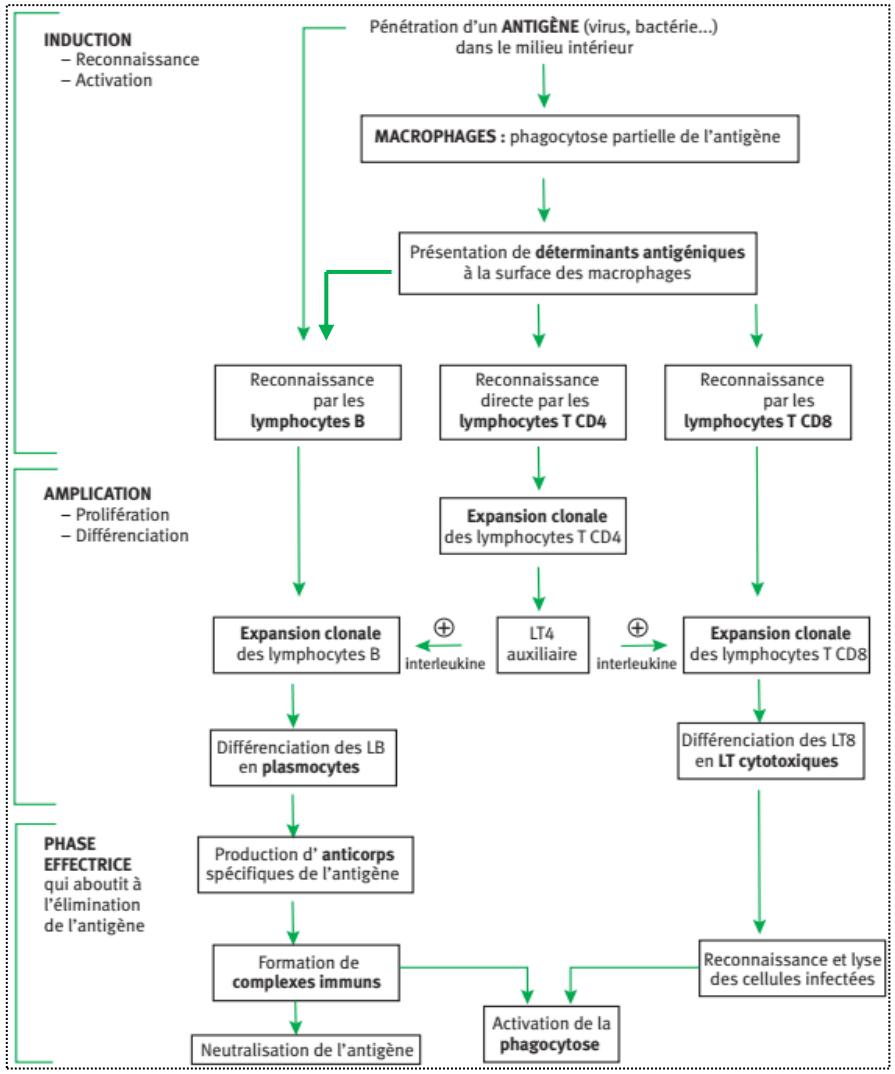
Pendant laquelle se fait une **prolifération et une différenciation** de clones de lymphocytes spécifiques de l'antigène sous le contrôle des lymphocytes T4 sécrétant des messagers chimiques, les interleukines.

➲ **La phase effectrice :**

Pendant laquelle, elle intervient une RIMH (par plasmocytes sécréteurs d'Ac) et une RIMC (par les lymphocytes Tc).

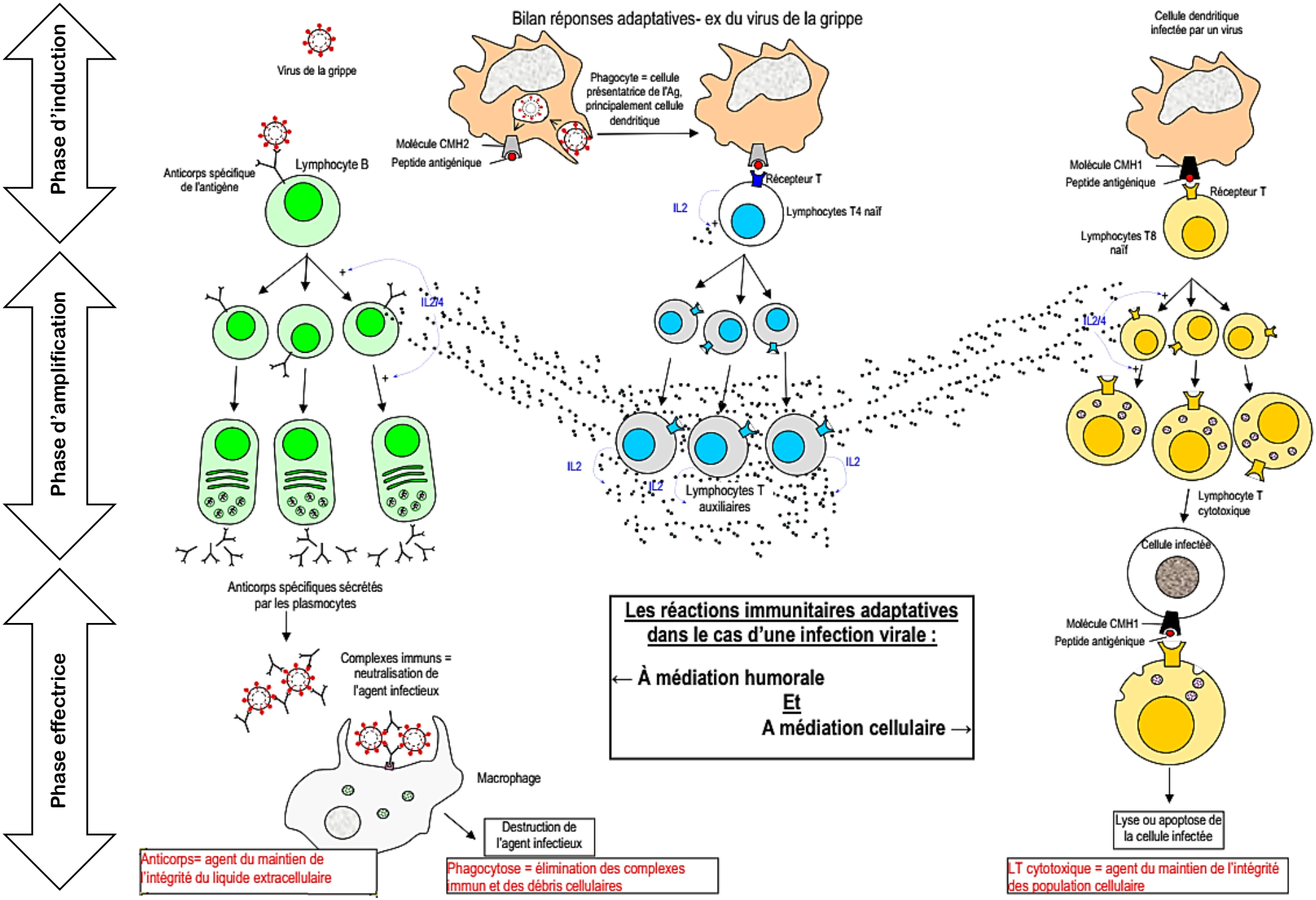
Schéma bila : Eapes de la réponse immunitaires spécifique

(le cas d'une infection par **un virus**)



Remarque : La réponse spécifique peut être soit cellulaire, soit humorale ou même cellulaire et humorale en même temps et ce selon le type de l'Ag.

Moutamadris.ma



Moutamadris.ma