

---

## VII Réponse immunitaire spécifique

### Introduction

La réponse immunitaire adaptative ( spécifique ou acquise) est la seconde ligne de défense contre les agents infectieux et existe uniquement chez les vertébrés. Elle se met en place au bout de 4 jours environ et est caractérisée par la participation des lymphocytes qui ont un rôle majeur. Les lymphocytes sont de deux types, les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT).

### 7.1 Caractéristique de l'immunité spécifique..

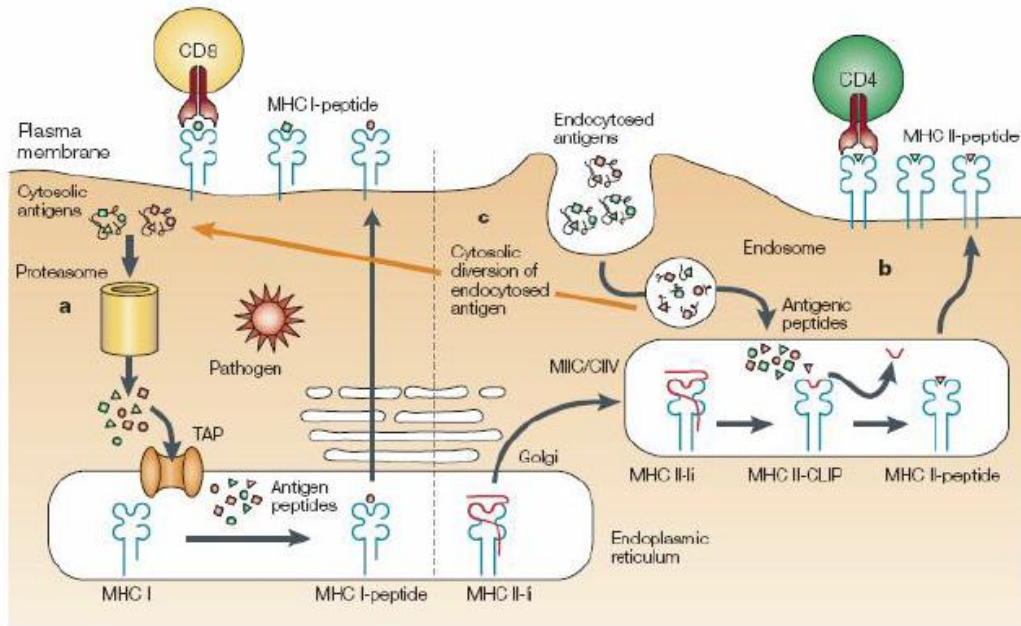
Cette immunité possède les caractéristiques suivantes :

- L'immunité prend entre 3 à 5 jours à s'établir (retardée).
- Elle est spécifique et s'attaque à un antigène précis.
- L'immunité est une réponse apprise et mémorisée (possède une mémoire)
- Réponse immunitaire secondaire plus puissante que la primaire (réponses primaire et secondaire).

### 7.2. Phases de la réponse immunitaire Spécifique

#### **7.2.1. La phase d'initiation de l'IS par les CPA( figure 1).**

1. Dégradation de l'Ag en épitope antigénique
2. Formation d'un complexe épitope Ag – CMH I ou CMH II
3. Incorporation de ce complexe à la membrane de la CPA
4. Reconnaissance du soi modifié par le lymphocyte TCD4 ou TCD8



**Figure 1 : apprêtement de l'Ag (phase d'initiation de la RIS)**

### 7.2.2. La sélection clonale

Chaque lymphocyte reconnaît un seul déterminant antigénique et réagit seulement avec ce dernier. La capacité du système immunitaire de lutter contre un nombre presque infini d'Ag repose sur l'immense diversité des lymphocytes spécifiques à un Ag. La spécificité de chaque lymphocyte pour une cible antigénique est prédéterminée lors du développement embryonnaire, c'est-à-dire bien avant que l'organisme ne rencontre l'Ag. Le lymphocyte peut ou pas entrer un jour en contact avec l'Ag qui lui correspond. Ainsi quand un Ag se lie au récepteur de surface d'un lymphocyte, celui-ci se divise et donne naissance à une population de lymphocytes effecteurs différents selon la nature du lymphocyte :

les lymphocytes B donnent des plasmocytes qui sécrètent des Ac qui contribuent à éliminer l'Ag, dans le cadre de l'immunité humorale

les lymphocytes T donnent des lymphocytes T cytotoxiques, qui détruisent les cellules infectées et les cellules cancéreuses, et des lymphocytes T auxiliaires, dans le cadre de l'immunité à médiation cellulaire

Cette activation spécifique des LB et LT reconnaissant l'Ag s'appelle la sélection clonale. La Sélection clonale est donc le fondement cellulaire de la spécificité et de la diversité immunitaire. Enfin une partie des lymphocytes effecteurs constitueront un pool de lymphocytes à mémoire qui auront un rôle particulier lors d'un 2<sup>ème</sup> contact avec le même Ag.

## 7.3. Classification de l'immunité spécifique

Cette immunité peut être classée suivant deux sortes de classification

### 7.3.1. le mode d'acquisition

#### 7.3.1.1. Immunité active

Immunité active acquise naturellement :

Elle est acquise lors de la mise en contact avec un antigène.

Immunité acquise artificiellement :

C'est le même phénomène mais acquis par vaccination.

### **7.3.1.2. Immunité passive**

L'individu reçoit cette immunité de l'extérieur.

Immunité passive acquise naturellement :

Pendant la grossesse par voie sanguine par le passage des Ac à travers le placenta et par voie digestive pendant l'allaitement..

Immunité passive acquise artificiellement :

Injection à un individu des anticorps d'une autre personne ou fabriqués en laboratoire.

Par la vaccination directement des Ac par exemple : vaccination antitétanique.

### **7.3.2. Classification de l'immunité spécifique selon le type des médiateurs :**

Il existe deux(02) types d'immunité

**1- immunité à médiation humorale** dont laquelle les lymphocytes B sécrètent des Ac.

#### **2- immunité à médiation cellulaire**

Les lymphocytes T attaquent les cellules du soi reconnues comme étrangères (cellules infectées par les virus ou cellules cancéreuses), c'est-à-dire, les Ag à l'habitat intracellulaire.

L'immunité spécifique implique 3 catégories de globules blancs

**Les lymphocytes B** se forment dans la moelle osseuse puis migrent dans les ganglions lymphatiques.

**Les lymphocytes T** se forment dans la moelle osseuse, acquièrent leur immunocompétence dans le thymus puis migrent dans les ganglions lymphatiques où se produit la stimulation antigénique ; ils circulent dans le sang, la lymphe et les ganglions lymphatiques.

Les **macrophages** se développent à partir des monocytes élaborés dans la moelle osseuse. Ils phagocytent (détruisent) les agents pathogènes et présentent (cellules présentatrice d'Ag : CPA) des fragments d'antigène à leur surface pour être reconnus par les lymphocytes T.

#### **7.3.2.1. Réponse humorale spécifique**

**Immunité humorale** : sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B sensibilisés à un antigène.

Lymphocyte B sensibilisé : lymphocyte B dont les récepteurs antigéniques se lient à un antigène.

Les récepteurs antigéniques des lymphocytes B sont des anticorps fixés à leur membrane ; on les appelle des récepteurs membranaires.

L'immunité primaire a lieu lorsque le lymphocyte B produit des clones par division cellulaire.

La plupart des clones deviennent des plasmocytes qui sécrètent les anticorps.

La réaction immunitaire secondaire a lieu lorsque d'autres cellules du clone deviennent des lymphocytes mémoire dotés de la capacité de déclencher une attaque rapide contre le même antigène.

Au moment de la seconde rencontre, la réaction immunitaire sera plus rapide et plus forte grâce aux lymphocytes B mémoire.

Les lymphocytes B mémoire assurent la « mémoire » immunitaire humorale.

La production d'anticorps dure environ 4 à 5 jours puis le lymphocyte meurt.  
 Chaque plasmocyte peut sécréter plus de 2000 anticorps par seconde, donc Les lymphocytes B exercent leurs fonctions par l'intermédiaire de molécules qu'elles produisent notamment les Ac.

## 1-Propriétés des Anticorps

Les Ac sont des immunoglobulines constituées de glycoprotéines comprenant quatre chaînes : deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques réunies entre elles par des ponts disulfures .Une immunoglobuline (Ig) est un anticorps de spécificité inconnue Un anticorps (Ac) est une immunoglobuline de spécificité connue Les immunoglobulines ont une structure en "Y" :

les deux branches de l'Y constituent les fragments Fab (fragment antigen binding) dont les extrémités sont les sites de fixation à l'antigène

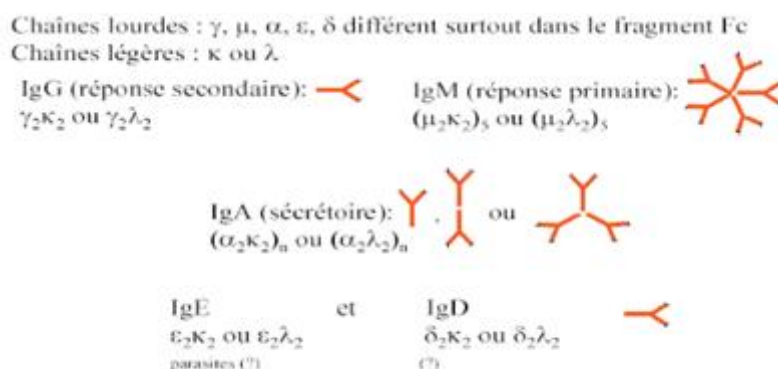
le pied de l'Y est appelée fragment Fc (fragment cristallisable). Il porte la spécificité de classe de l'anticorps, support des fonctions effectrices spécifiques. Les anticorps synthétisés par les plasmocytes diffusent dans le sérum et les humeurs et se lient à l'antigène pour former des immuns complexes éliminés par les phagocytes

Diverses cellules sont équipées de récepteurs pour le fragment Fc : les RFc. Selon la classe reconnue par le récepteur on distingue des **RFc $\alpha$** , **RFc $\gamma$**  , **RFc $\mu$**  , **RFc $\epsilon$**  , **RFc $\delta$**

Des anticorps appartenant à certaines classes sont capables d'activer le système du complément (IgM surtout et IgG) une fois qu'ils sont fixés à l'antigène

réactions immunitaires ou des récepteurs pour les cytokines permettant à celles-ci d'exercer leur action sur leur cible

On distingue neuf types de chaînes lourdes :  **$\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ ,  $\gamma 3$ ,  $\gamma 4$  ;  $\mu$  ;  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  ;  $\delta$  et  $\epsilon$**  définissent 9 classes et sous-classes d'immunoglobulines : **IgG, (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) IgM, IgA (IgA1 et IgA2), IgD et IgE**. Les chaînes lourdes peuvent être réunies à 2 types de chaînes légères : k et l (kappa et lambda)( **figure 2**).



**Figure 2 : différents isotypes des Ac**

## 2) Mode d'action des Anticorps

Les Immunoglobulines (Ig) ont une double compétence: elles sont capables de se fixer spécifiquement à la molécule ou particule antigénique qui en a stimulé la production, et de favoriser son élimination (fonction effectrice) par des cellules spécialisées (mastocytes et phagocytes possédant des récepteurs au Fc) et/ou via l'activation du système du complément. En effet, un Ac ne détruit pas directement un envahisseur antigénique. La liaison Ac-Ag pour former un complexe Ag-Ac constitue le fondement de plusieurs mécanismes effecteurs : La liaison des Ac aux Ag inactive les Ag par :

activation du complément : les protéines du complément provoquent des lésions dans la membrane de la cellule étrangère (cytolyse). formation de complexes Ag-Ac éliminé par phagocytose, on parle alors d'opsonisation. On résume les différentes fonctions et

propriétés des Ac dans le tableau suivant :

Propriétés	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
<b>Principales caractéristiques</b>	Principale Ig sérique	Principale Ig sécrétoire	Première ligne de défense	Rôle mal connu, surtout muqueuse aérodig. sup.	Rôle dans les infections parasitaires et l'HS type I
Activation du complément voie classique	+++ (surtout IgG1 et IgG3)	- (voie alterne)	++++	-	-
Neutralisation	++	+++	-	+	-
Activation NK	+++	-	-	-	-
Opsonisation /phagocytose	+++ (surtout IgG1 et IgG3)	+	-	-	-
Fixation aux PNB et mastocytes	-	-	-	+(rec?)	+++
Transport épithélial	+	++	+	+	-
Passage placentaire	+(sauf IgG2)	-	-	-	-

### 7.3.2.2. Réaction immunitaire cellulaire spécifique

Immunité cellulaire spécifique : immunité conférée par les lymphocytes T.

Comme le lymphocyte B, les lymphocytes T immunocompétents sont activés pour former un clone lorsqu'ils se lient à un antigène « reconnu ».

-Les lymphocytes T ne sont pas capables de se lier à des antigènes libres comme le font les lymphocytes B ; ils ont besoin que le macrophage phagocyte le corps étranger et que l'antigène se fixe sur la surface du macrophage sur des protéines du système CMH (HLA).

-Le macrophage devient une cellule présentatrice d'antigènes (CPA).

La CPA présente chaque antigène au lymphocyte T auxiliaire possédant le récepteur antigénique correspondant à l'antigène.

Lymphocyte T auxiliaire (T4) : lymphocyte T lié simultanément à un antigène et une protéine du soi présent à la surface d'un macrophage.

Les lymphocytes T auxiliaires activés sécrètent des cytokines (l'interleukine 2 et d'autres cytokines) ; ils activent la division des lymphocytes B et T sensibilisés à l'antigène.

Le lymphocyte B sensibilisé à un antigène ne peut se lier qu'à un lymphocyte T auxiliaire également à ce même antigène pour pouvoir être activé.

La sélection clonale est la division cellulaire d'un lymphocyte T auxiliaire. La sélection clonale produit des lymphocytes T cytotoxiques actifs et des lymphocytes T mémoire.

### Les lymphocytes T mémoire :

Ils restent dans l'organisme et réagissent beaucoup plus vite et plus fort lors d'un second contact avec l'antigène.

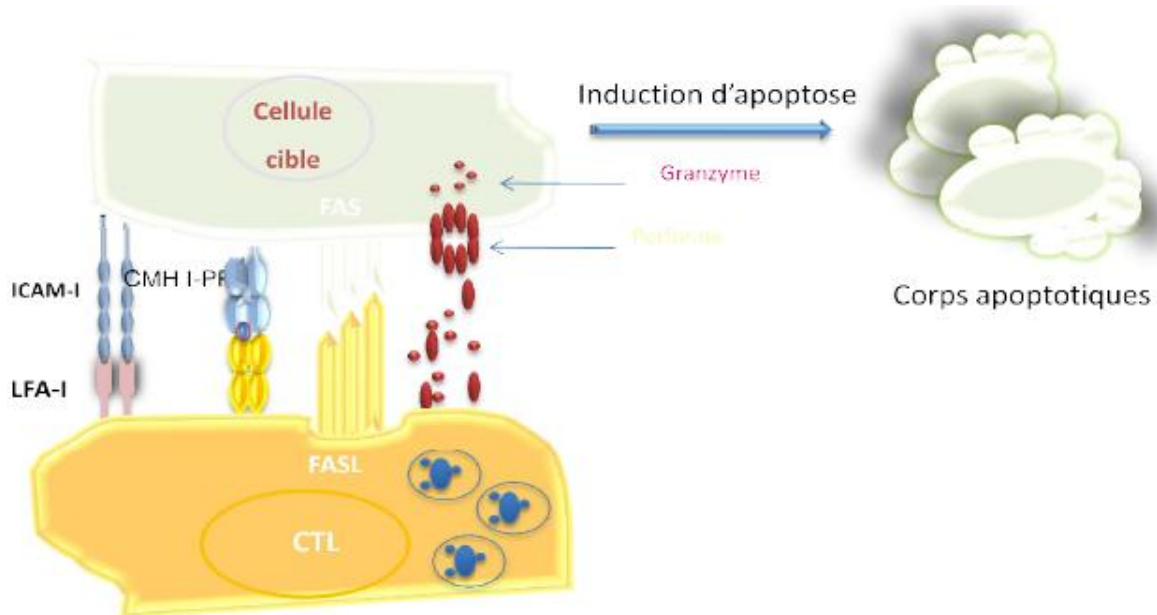
### Les lymphocytes T cytotoxiques (T8) :

Le lymphocyte cytotoxique sensibilisé à un antigène se fixe à la cellule porteuse de cet antigène.

Il libère une substance toxique (la perforine).

La perforine lyse (détruit) la membrane de la cellule infectée.

La cellule infectée meurt ( **Figure 3**).



**Figure 3: Mécanismes de lyse des cellules cibles par le LTc**

### Les lymphocytes T suppresseurs :

Lorsque l'infection est terminée, ils sécrètent des hormones qui diminuent et font cesser la réponse immunitaire.

## 7.4) Coopération cellulaire( cas des LT4/ LB)

La réponse immunitaire est la résultante d'interactions et de coopération entre différentes cellules immunitaires, ces interactions se font :

- par des contacts physiques que l'on appelle « synapse immunologique » dans laquelle les molécules d'adhésion (ex molécule d'adhérence intercellulaire : **ICAM1** ; Ag1 associé à la fonction lymphocytaire : **LFA1**) tiennent une place importante.

- via des facteurs solubles tels que les cytokines et les chimiokines.

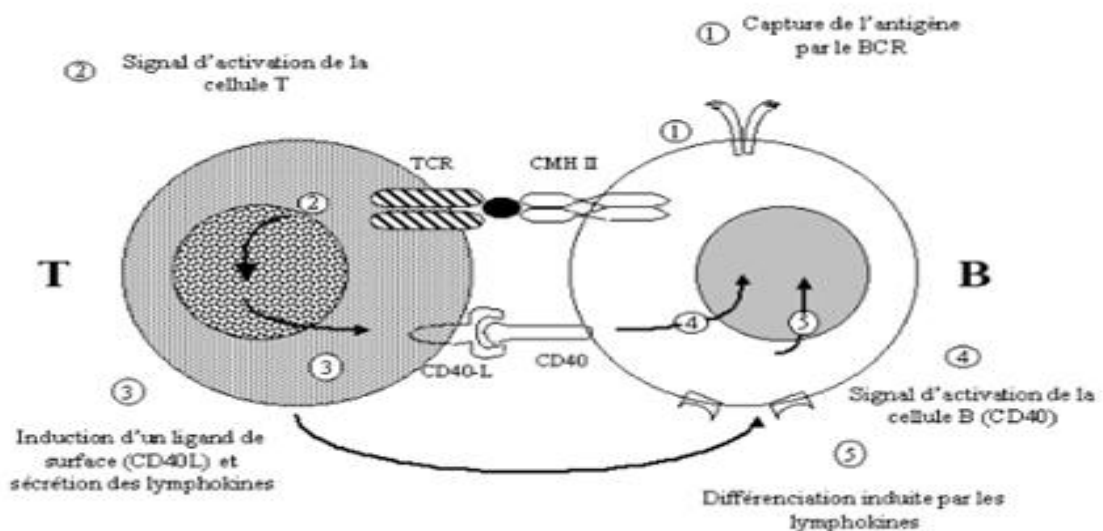
La réponse humorale (anticorps) aux **Ag thymo-dépendants** nécessite l'intervention des Ly T et une coopération entre **LT4<sup>+</sup>** et **LB** au sein du centre germinatif.

Les **LT** et **B** reconnaissent des déterminants distincts sur l'Ag.

Le **LB** active le **LT** en jouant le rôle de **CPA**, en effet le LB reconnaît l'**Ag** via son **BCR**, il va l'internaliser et l'apprêter pour le présenter sous forme de peptide associé aux molécules **CMH II** au LT helper. Les 2 cellules deviennent polarisées, les interactions T-B sont bidirectionnelles.

Il y aura liaison du CD28 (sur le lyT) et B7.1 et B7.2 (sur le ly B)

L'activation du ly T, induit l'apparition rapide du CD40 Ligand à sa **surface (figure 4)**.



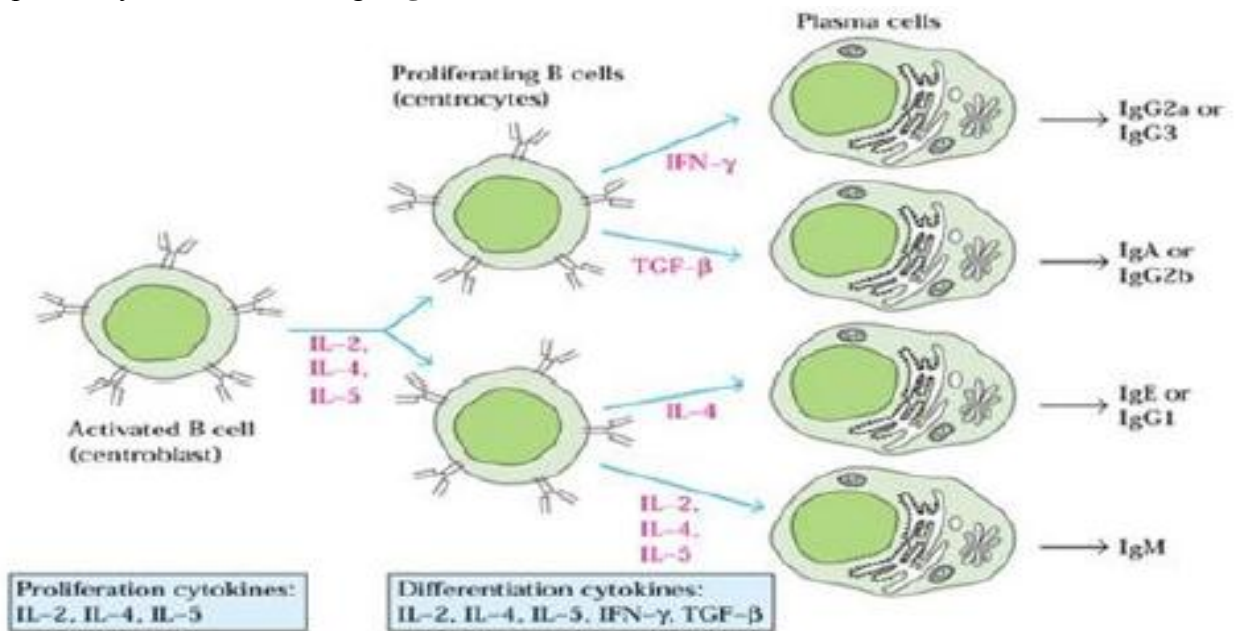
**Figure 4 : coopération cellulaire LT4/LB**

- 1- L'antigène est capté par le BCR.
- 2- Après processing intracytoplasmique, l'antigène est présenté sous forme peptidique à la cellule T par les molécules du CMH de classe 2.

- 3- La cellule T activée exprime un marqueur d'activation (CD40L) et sécrète des lymphokines.
- 4- La molécule d'activation des lymphocytes T se lie à un récepteur de la cellule B (CD40), provoquant ainsi son activation et sa prolifération.
- 5- Le lymphocyte B activé devient sensible à l'activité différenciatrice des lymphokines produites par le lymphocyte T. Il peut alors sécréter les anticorps.

Les 2 cellules deviennent polarisées, les interactions T-B sont bidirectionnelles. La liaison **CD40 L** (sur LT) et **CD40** (sur LB) est nécessaire pour l'activation du LB mais aussi, elle est indispensable pour la commutation isotypique des classes des Ig (switch)

Les cytokines sécrétées par le **LT** induisent la différenciation des LB en plasmocytes sécréteurs d'Ig (**figure 5**).



**Figure 5 : Cytokines intervenant dans le choix de classe d'Ac sécrété.**

## **7.5) Mémoire immunologique et réponse secondaire**

Une réponse primaire adaptative réussie ne se caractérise pas uniquement par l'élimination de l'agent infectieux, mais aussi par le développement d'une immunité de protection de longue durée. Un contact ultérieur avec le même Ag (agent pathogène) entraîne une réponse plus rapide et plus forte, c'est la **réponse secondaire**. Elle consiste en la production d'**anticorps circulants et de clones de cellules B et T** de longue durée de vie (**cellules mémoires**) qui ont été générées lors de la réponse primaire.

### **7.5.1. Cellule mémoire B :**

Les cellules B mémoires sont des cellules B au repos exprimant des immunoglobulines de haute affinité et issues de la commutation isotypique.



- Les cellules B mémoires ainsi produites sont de 10 à 100 fois plus nombreuses par rapport à la population de cellules B naïves.
- L'affinité moyenne des Ac pour l'Ag est plus forte lors de la réponse secondaire.
- Plus efficaces dans la fixation et l'ingestion de l'Ag en vue de son apprement et de sa présentation aux cellules T auxiliaires.
- les cellules B mémoires se distinguent aussi par leur capacité de produire des Ac d'un isotype autre que l'IgM.
- La population des cellules B mémoire produite par la réponse primaire comprend les cellules ayant commuté vers l'IgG, IgA et IgE, de sorte que ces isotypes apparaissent au tout début de la réponse secondaire.
- Augmentation de l'affinité est beaucoup plus importante pour l'IgG que pour l'IgM.
- Les cellules B mémoires expriment à leur surface plus de molécules du CMH de classe II, ce qui augmente l'efficacité de leur présentation antigéniques.
- Ces facteurs augmentent la sensibilité de la réponse secondaire à la présence d'Ag. Des populations moins nombreuses de pathogènes suffisent à déclencher une réponse cellulaire B, qui se manifera dès lors plus tôt que la réponse primaire.

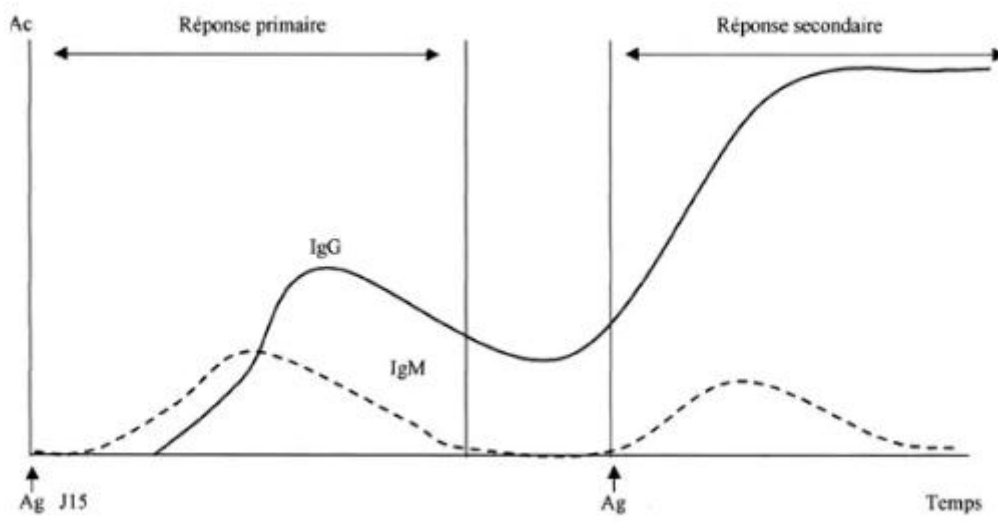
### **7.5.2. Cellule T mémoire**

- la mémoire des cellules T est maintenue par les cellules T qui ont des marqueurs de surface différents de ceux des cellules T naïves.
- Le TCR ne subit ni commutation isotypique, ni hypermutation somatique on ne peut pas ces propriétés pour différencier les LT de la réponse primaire de celles de la réponse secondaire.
- Les cellules T8 mémoire se distinguent des cellules T8 naïves ; leur période d'induction est plus courte que celle des cellules naïves et ne s'accompagnent pas par la division cellulaire.

### **7.5.3. Réponse immunitaire secondaire**

Cette réponse se caractérise par les propriétés suivantes :

- La réponse secondaire n'est pas assurée que par les cellules mémoires et non pas par les cellules naïves.
  - Lors de réponse immunitaire spécifique secondaire il n'y a pas d'activation des lymphocytes naïfs spécifiques de l'Ag car les cellules et les molécules produites préviennent l'activation de ces lymphocytes.
  - Dose stimulante moins élevée que la primaire.
  - Temps de latence plus courts en raison de présence des cellules mémoires.
  - Taux élevé des Ac( jusqu'à 100 fois que la primaire).
  - Durée plus longue( catabolisme des Ac plus lent).
- Majorité d'Ac est de classe IgG et non pas IgM( **Figure 6**).
- L'affinité des Ac est meilleure que celle de la primaire.



**Figure 6 : Réponses primaire et secondaire**