

TD N°2 : L'IMMUNITE SPECIFIQUE

1. Définitions

L'**immunité** est la capacité que possède un organisme de se défendre, en particulier quand il subit une agression par un agent infectieux. La réponse immunitaire est une réponse développée par l'organisme pour se défendre contre les agressions (agents pathogènes par exemple). L'organisme adopte deux mécanismes de défense ; non spécifique (ou naturel) et spécifique (ou adaptatif) (Figure 1). L'immunité innée est la première à intervenir, et se met en place très rapidement. Elle est constituée de barrières physiques (peau, muqueuses...etc.), de cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles...etc) et molécules (ex. complément). Tous ces éléments sont fonctionnels dès la naissance, sans nécessiter d'exposition préalable au microorganisme ou à ses antigènes.

A la différence des mécanismes de défense non spécifiques, les systèmes de défense spécifiques ne sont pas entièrement fonctionnels à la naissance et il leur faut du temps pour se développer après exposition à l'agent infectieux ou à ses antigènes. L'immunité spécifique se divise en deux composantes, l'une faisant intervenir les anticorps (immunité humorale) et l'autre des cellules (immunité à médiation cellulaire). Les lymphocytes B (LB) sont responsables de la production des anticorps durant la réponse humorale. Les lymphocytes T sont responsables de la réponse cellulaire. Ils sont de deux types : les lymphocytes T auxiliaires (ou helper Th) et les lymphocytes T cytotoxiques (Tc). Les cytokines vont servir de médiateurs entre ces différents lymphocytes et permettre la coordination de la réponse immunitaire.

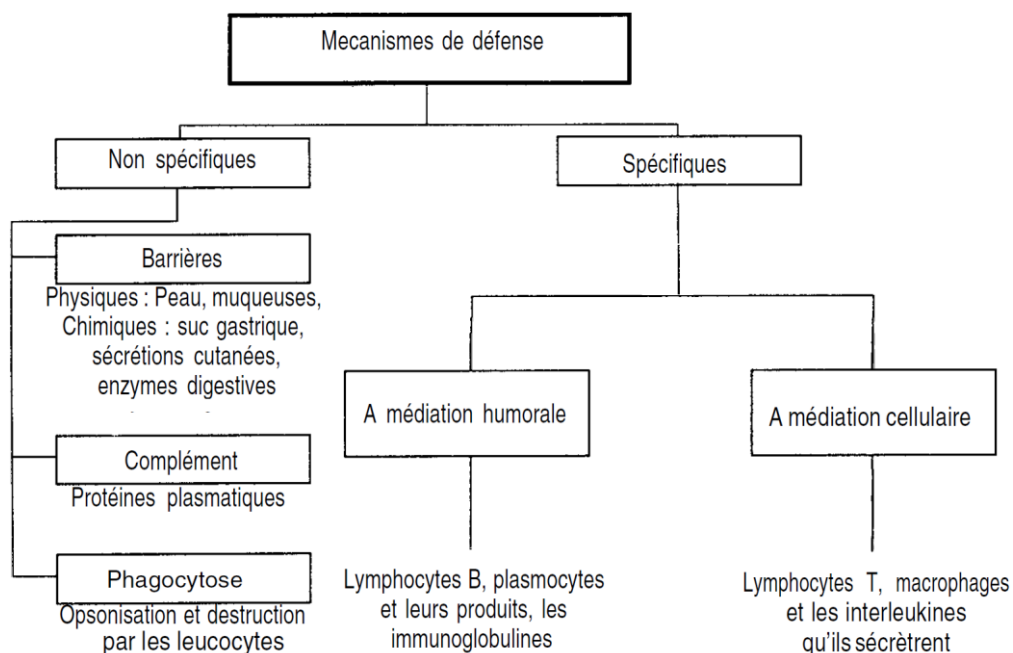


Figure 1. Types de l'immunité.

Les réponses immunitaires spécifiques présentent quatre attributs immunologiques: (1) la reconnaissance du Soi et du non-Soi,(2) la spécificité, (3) la diversité et (4) la mémoire immunitaire :

- (1) **La reconnaissance du Soi et du non-Soi:** capacité du système immunitaire de faire la distinction entre les molécules de l'organisme lui-même (le Soi) et les tolérer, et les molécules étrangères (le non-Soi) et les éliminer. La reconnaissance des antigènes implique les anticorps (LB) et les TCR (LT).
- (2) **La spécificité :** capacité du système immunitaire de reconnaître spécifiquement et d'éliminer certains agents pathogènes ou antigènes. Chaque antigène possède une structure moléculaire unique qui déclenche la production de cellules ou anticorps spécifiques dirigés contre lui.
- (3) **La diversité :** capacité du système immunitaire de combattre des millions de types d'agresseurs en reconnaissant chacun à ses marqueurs antigéniques.
- (4) **La mémoire :** capacité du système immunitaire de se souvenir des antigènes qu'il a rencontrés et d'y réagir promptement et efficacement lors d'expositions ultérieures.

2. Développement de la réponse immunitaire spécifique

Lorsque l'agent pathogène réussit à franchir les barrières des défenses naturelles non spécifiques, l'immunité adaptative entre en action dans les tissus lymphoïdes secondaires, en particulier dans la rate et les ganglions lymphatiques :

- L'antigène peut activer directement les lymphocytes B qui possèdent des récepteurs spécifiques (anticorps membranaires). Les lymphocytes B activés deviennent alors des plasmocytes et sécréteront des anticorps spécifiques qui vont contribuer à l'élimination de l'antigène, par opsonisation, activation du complément..etc.
- Les lymphocytes T sont incapables de reconnaître directement l'antigène libre, ils ne reconnaissent que les antigènes présentés sur des molécules de CMH. L'antigène est présenté aux lymphocytes T CD₄⁺ par des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, macrophages), et aux lymphocytes T CD₈⁺ par les cellules cibles (infectées ou tumorales). Les LT CD₄⁺ ainsi activés se différencient en LTh (Th1 ou Th2) dont le rôle est de sécréter des cytokines qui stimulent et/ou amplifient les réponses d'autres cellules (ex. LB et LTc). Les LTc reconnaissent les cellules infectées (ainsi que les cellules tumorales) et les détruisent par cytotoxicité cellulaire (Figure 2).
- Les LB contribuent donc au développement de la réponse humorale (déclenchée par les antigènes extracellulaires), alors que les LTc constituent les cellules principales de la réponse à médiation cellulaire (déclenchée par les antigènes intracellulaires). Quant aux LTh, ils interviennent dans les deux réponses humorale (LTh2) et cellulaire (LTh1).

2.1. La réponse immunitaire humorale (Figure 2b)

Les antigènes exogènes (extracellulaires) sont internalisés et dégradés par des cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, cellules B et cellules dendritiques); les peptides antigéniques résultants, complexés à des molécules de classe II du CMH, sont ensuite exposés à la surface de la cellule. Ce complexe associé à un peptide antigénique va être reconnu par les récepteurs T (TCR) présents à la surface des lymphocytes T auxiliaires CD₄⁺. Ces cellules prolifèrent et se différencient en LTh2 qui participent, par leur cytokines secrétés, au développement de la réponse immunitaire humorale.

Les lymphocytes B reconnaissent les antigènes extracellulaires par leur anticorps membranaires, mais leur activation complète nécessite l'intervention des LTh. Les LTh se lient à l'Ag présenté sur les molécules de CMH-II des lymphocytes B, et secrètent les cytokines. Ce qui conduit à l'activation des LB qui commencent à proliférer (expansion clonale) et se différencient en LB mémoires et plasmocytes. Les plasmocytes commencent à produire des anticorps de type l'IgM (lors d'une réponse primaire). Les anticorps ainsi produits sortent des ganglions lymphatiques pour rejoindre les sites d'entrée de l'antigène et participer à l'élimination de ce dernier (opsonisation, activation complément).

L'immunité humorale intervient plus particulièrement dans:

- la destruction des bactéries extracellulaires.
- la neutralisation des virus.
- l'inhibition des toxines.

Remarque : La majorité des antigènes doivent activer les LTh pour pouvoir activer les LB et induire la production d'anticorps, ils sont appelés antigènes thymo-dépendant. Il existe des cas où l'antigène active directement les LB cet antigène est appelé thymo-indépendant.

2.2. La réponse immunitaire à médiation cellulaire (Figure 2c)

L'immunité cellulaire concerne plus spécialement l'immunité vis-à-vis des antigènes intracellulaires, elle se développe contre des:

- cellules infectées par les virus.
- cellules infectées par des bactéries à multiplication intracellulaire (mycobactéries, *Listeria*, corynébactéries, etc.).
- parasites intracellulaires (Leishmanies).
- allogreffes.
- cellules tumorales.

Les antigènes endogènes (intracellulaires) (c'est-à-dire les protéines virales ou tumorales produites par des cellules du Soi altérées) sont dégradés dans le cytoplasme puis présentés sur des molécules de classe I du CMH à la surface de la cellule cible (infectée ou transformée). Les lymphocytes T CD₈⁺ spécifiques de ces antigènes les reconnaissent à travers leur TCR. Les LT CD₈⁺ deviennent activés et se différencient sous l'influence des cytokines fournis par les LTh1 et LTc effecteurs et el LT CD₈⁺ mémoires. Les lymphocytes Tc produits au cours de cette réponse sont capables de tuer efficacement des cellules de l'organisme infectées par le virus et produisent de grandes quantités de TNF- α , d'IFN- γ et de chimiokines.

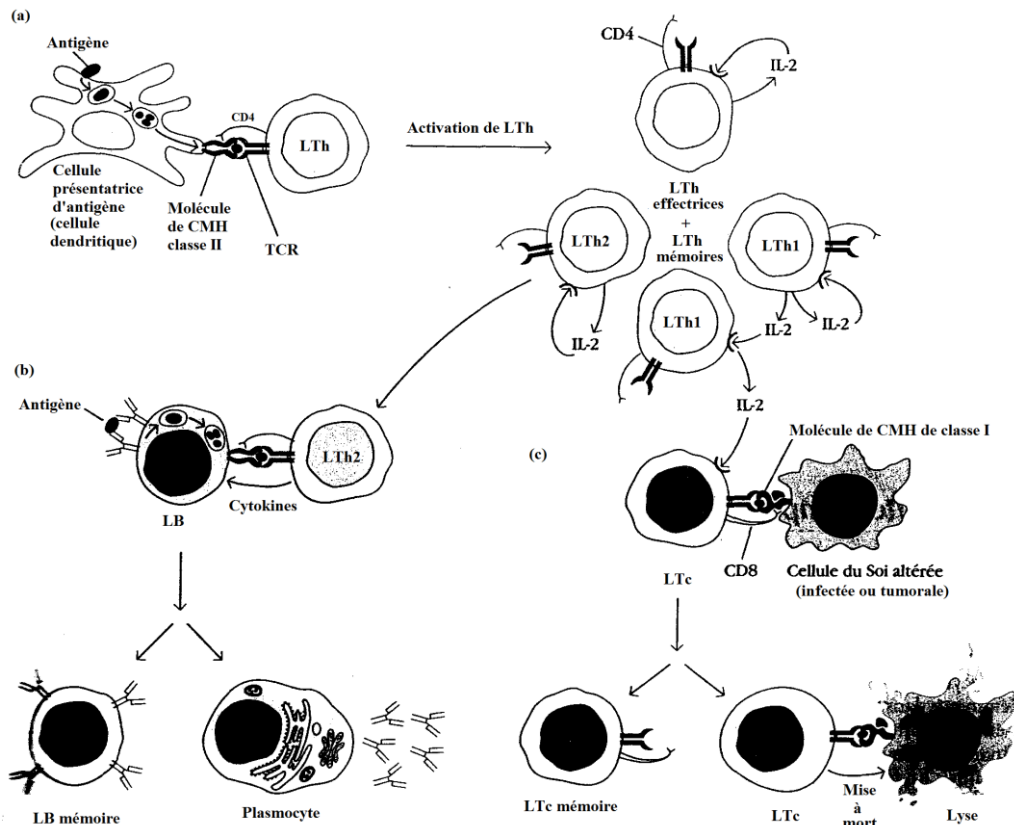


Figure 2. Interactions cellulaires impliquées dans l'induction des réponses immunitaires.

L'activation (par les cellules présentatrices de l'antigène) et la prolifération des LT_h (a) sont nécessaires au déclenchement d'une réponse humorale (b) et réponse à médiation cellulaire contre des cellules du soi altérées (c).

3. Développement de la mémoire

Quand les lymphocytes T et B sont activés lors d'un premier contact avec l'antigène, une fraction des cellules va évoluer en lymphocytes mémoire. Les lymphocytes mémoires possèdent une durée de vie plus longue, ils parcourent le corps (circulation–recirculation) en l'attente d'une deuxième introduction de l'antigène, la réponse sera cette fois plus rapide et plus intense.

4. La réponse immunitaire primaire et secondaire

L'état immunitaire entre un hôte n'ayant jamais été mis en contact avec l'antigène et celui d'un hôte déjà immunisé avec des lymphocytes B mémoires diffère profondément.

Lors d'un premier contact avec un antigène, la réponse présente les caractéristiques suivantes :

- Une période de latence relativement longue avant l'apparition d'anticorps.
- Une intensité faible (habituellement insuffisante pour conférer une protection efficace).
- Les anticorps produits sont majoritairement de type IgM.
- Une faible avidité des anticorps.
- Une durée courte.

Par comparaison, la réponse secondaire ou anamnétique, à la suite d'une nouvelle exposition, est plus rapide, plus forte et plus durable ; elle comprend surtout des IgG qui ont une meilleure avidité (Figure 3).

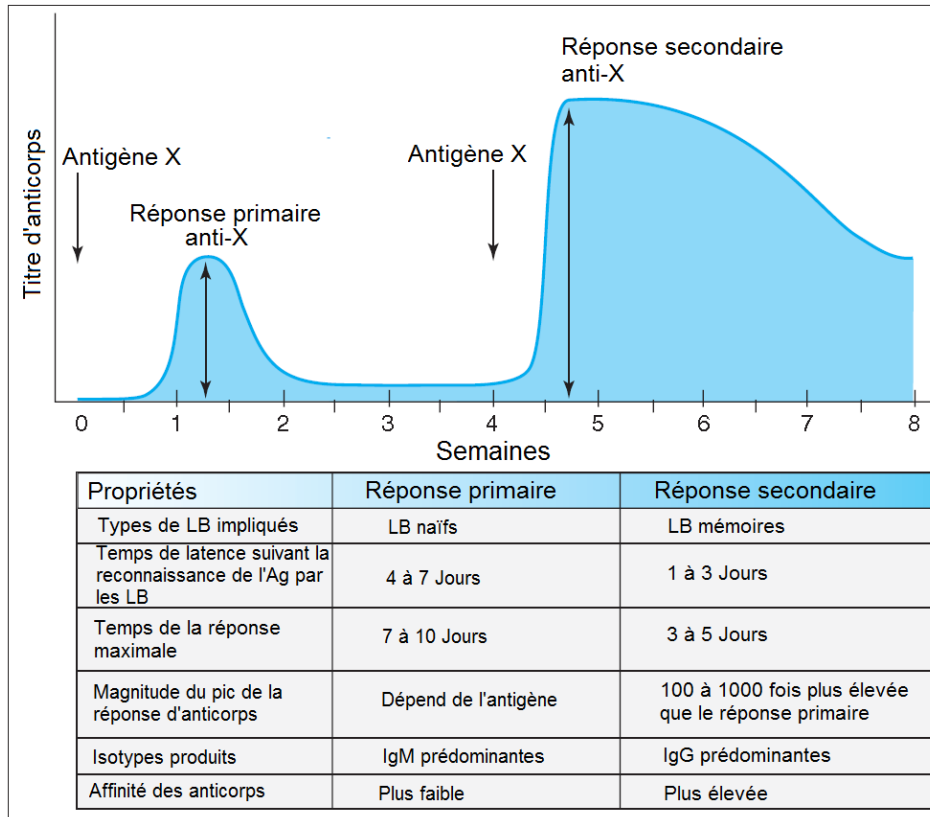


Figure 3. Propriétés des réponses primaire et secondaire.

5. Classification de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative est dite **active** lorsqu'il y a production ou transmission d'un état de résistance à un antigène par l'action directe d'anticorps ou de cellules spécifiques à cet antigène. L'immunité adaptative est dite **passive** lorsqu'il y a transmission d'un état de résistance par le transfert des anticorps à un autre individu. L'immunité active s'améliore au fil des expositions à un antigène donné, alors que l'immunité passive confère une protection de durée limitée.

L'immunité adaptative **active naturelle** résulte d'une infection. Le degré et la durée de la protection sont variables d'une maladie à l'autre. Cela explique pourquoi on doit vacciner les personnes qui ont eu certaines infections dans le passé (ex. : typhoïde).

L'immunité adaptative **active artificielle** résulte de l'immunisation provoquée par la vaccination sans les complications possibles de la maladie. Cette immunité exploite les caractéristiques du système immunitaire à des fins préventives.

