

1. Chapitre 3 : Le maintien de l'intégrité de l'organisme, quelques aspects de la réaction immunitaire.

Problématique : Comment la réaction inflammatoire aiguë permet-elle à l'organisme de lutter contre les agents infectieux ?

I. La réaction inflammatoire = RIA, un exemple de réponse innée

Comment la réaction inflammatoire aiguë permet-elle à l'organisme de lutter contre les agents infectieux ?

1) Caractéristiques de la réaction inflammatoire aiguë

L'immunité innée est la 1^{ère} ligne de défense de l'organisme face aux agents infectieux. **Quelles sont les caractéristiques de la réaction inflammatoire aiguë, mécanisme principal de l'immunité innée ?**

Bilan : **L'immunité innée** est un ensemble de réactions, très conservées au cours de l'évolution, intervenant rapidement dans de nombreuses situations potentiellement dangereuses pour l'organisme. Ces réactions sont mises en œuvre en moins de 24 heures en des circonstances variées : contamination par un agent infectieux, présence de cellules cancéreuses ou de lésions tissulaires. La **réaction inflammatoire aiguë** se manifeste toujours par :

- Un gonflement, une rougeur, une douleur et une augmentation de la température au niveau du site infecté ou lésé. Ces symptômes sont associés à un afflux de plasma sanguin vers ce site. (Symptômes stéréotypés d'où le qualificatif « aiguë »).
- Une migration de **granulocytes** et de **monocytes** depuis le sang vers le tissu infecté ou lésé. Dans ce dernier, les monocytes se différencient en **macrophages**. Macrophages et granulocytes sont des cellules immunitaires réalisant la phagocytose (cellules phagocytaires).

Comme toutes les réactions de l'immunité innée, la réaction inflammatoire aiguë est génétiquement héritée, présente dès la naissance et mise en route de façon très rapide dès la 1^{ère} rencontre de l'organisme avec une situation de danger. Elle ne nécessite donc pas d'apprentissage préalable. Elle est présente chez tous les animaux.

Transition : La réaction inflammatoire aiguë se caractérise par un afflux, sur le site infecté, de plasma sanguin et de cellules immunitaires pouvant phagocyter les agents infectieux. Le déclenchement de ces événements implique l'action de cellules dites sentinelles.

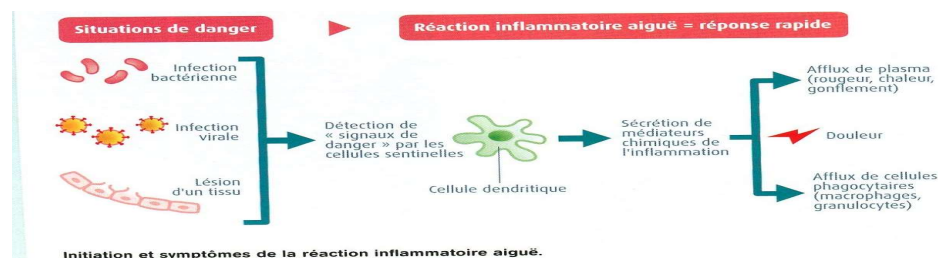
Comment permettent-elles la mise en route de la réaction inflammatoire aiguë ?

2) L'initiation de la réaction inflammatoire aiguë

Bilan : La réaction inflammatoire aiguë est initiée par des cellules immunitaires qui, telles les **cellules dendritiques**, patrouillent en permanence dans les tissus servant de porte d'entrée aux agents infectieux : ce sont les **cellules sentinelles**.

Les cellules dendritiques modifient leur comportement (par exemple, elles s'immobilisent) quand elles détectent un agent infectieux grâce à des récepteurs sur leur membrane plasmique. Ces récepteurs, dits de l'immunité innée, reconnaissent des molécules présentes chez de nombreux microorganismes (composants présents à l'identique dans la paroi de nombreuses espèces de bactéries par exemple). Suite à cette reconnaissance, cellules dendritiques et autres cellules sentinelles sécrètent des **médiateurs chimiques de l'inflammation**, comme le **TNF** ou l'**histamine**. Ces molécules permettent la mise en route de la réaction inflammatoire aiguë.

Les récepteurs de l'immunité innée sont présents chez les organismes très divers (insectes, plantes, etc.). L'immunité innée repose donc sur des mécanismes de reconnaissance conservés au cours de l'évolution.



Transition : La réaction inflammatoire aiguë est initiée par la reconnaissance d'un agent infectieux par des cellules immunitaires sentinelles. Suite à ce contact, ces cellules sécrètent des médiateurs chimiques de l'inflammation. **Quelle est leur action ?**

3) L'action des médiateurs chimiques de l'inflammation

Bilan : Les **médiateurs chimiques de l'inflammation** sécrétés par les cellules sentinelles sont à l'origine des manifestations de la réaction inflammatoire aiguë (afflux de plasma et de cellules immunitaires sanguines sur le site de l'inflammation, douleur).

De nombreux **médiateurs chimiques** de l'inflammation sont produits, dont l'histamine, le TNF, prostaglandine, ferrilline, cytokine, chimiokine.

- L'**histamine** augmente la perméabilité de la paroi des vaisseaux sanguins, déclenchant un afflux local de plasma ;
- Le **TNF** provoque la sécrétion de molécules d'adhésion (sélectine) sur la paroi interne des vaisseaux sanguins, contribuant ainsi à la sortie des cellules immunitaires du compartiment sanguin (= diapérèse).

Les **médicaments anti-inflammatoires** agissent en bloquant la sécrétion ou l'action de certains médiateurs chimiques de l'inflammation . Ils sont notamment utilisés lorsque la réaction inflammatoire se prolonge de façon anormale (inflammation chronique) et entraîne des dommages aux tissus.

Schéma bilan (à compléter)

Transition : Les médiateurs chimiques de l'inflammation produits par les cellules sentinelles déclenchent un afflux de plasma sanguin et recrutement de cellules phagocytaires (macrophages et granulocytes) vers les foyers infectieux.

Comment ces évènements permettent-ils de lutter contre les agents infectieux ?

4) L'issue de la réaction inflammatoire aiguë

Bilan : Sur le site de l'inflammation, les granulocytes et les macrophages participent à l'élimination des agents infectieux grâce au processus de **phagocytose** : l'agent infectieux est intégré par la cellule phagocytaire puis détruit par des substances toxiques. Certaines sont également produites par des insectes ou des plantes. L'immunité innée repose donc sur des mécanismes d'action conservés au cours de l'évolution.

Lorsque les mécanismes de l'immunité innée ne suffisent pas à éliminer un agent infectieux, les cellules dendritiques, digèrent partiellement cet agent, migrent vers un **ganglion lymphatique**. Elles emportent avec elles des fragments de protéines de l'agent infectieux associés à des molécules présentes sur leur membrane : les **molécules du CMH**.

Dans le ganglion lymphatique, les cellules dendritiques initieront une nouvelle phase de la réponse immunitaire : la **réponse adaptative**, impliquant la production d'anticorps spécifiques de l'agent infectieux.

Transition : L'immunité innée repose sur des mécanismes de reconnaissance et d'action très conservés au cours de l'évolution : une dizaine de types cellulaires différents (récepteurs de surface pour la reconnaissance de motifs étrangers partagés par de nombreux intrus) et une centaine de molécules circulantes (interleukines pour la communication entre cellules). Elle prépare le déclenchement d'une nouvelle réponse immunitaire pour le cas où les réactions innées ne seraient pas suffisantes pour éliminer l'agent infectieux : la **réponse adaptative** qui est propre aux vertébrés.

Quelles sont les caractéristiques de cette réponse ?

II. L'immunité adaptative

La production d'anticorps est l'une des manifestations de la réponse immunitaire adaptative. On parle de réponse adaptative humorale. **Quelles sont les caractéristiques de la réponse adaptative humorale ?**

1) Les lymphocytes, principaux agents cellulaires de l'immunité adaptative

a. La production d'anticorps lors d'une infection : la réponse humorale

Bilan : (quatre, séropositif, lymphocyte, phagocytose, neutralisation, immunoglobulines, augmentation, plasmocytes)

L'immunité adaptative complète l'immunité innée chez les vertébrés. Elle met en jeu des molécules et des cellules particulières, notamment les anticorps et les cellules qui les produisent. Associée à l'immunité innée, elle réussit le plus souvent à éliminer la cause du déclenchement de la réaction immunitaire.

Lors de la réaction adaptative de l'organisme, on observe une **augmentation** dans le sang et la lymphe du nombre des **lymphocyte** et/ou de la quantité de protéines de la famille des globines appelés anticorps ou immunoglobulines. On dit que le patient est **séropositif** s'il possède des anticorps contre un antigène précis dans son sérum (plasma débarrassé des protéines de la coagulation).

Les lymphocytes sont de petites cellules sphériques présentes dans le plasma et la lymphe. On distingue deux familles selon leur récepteur membranaire : les lymphocytes B ou LB (B Bone en anglais Os) et les lymphocytes T ou LT (T pour Thymus). Les LB possèdent dans leur membrane des anticorps alors que les LT possèdent des récepteurs T. Il existe deux sous familles de LT en fonction d'autres marqueurs membranaires les CD4 et les CD8 (cluster of differentiation 4 or 8)

- Les anticorps sont des molécules circulant dans le sang qui ont pour rôle la **neutralisation** des éléments étrangers circulants que sont les antigènes.
- Les anticorps sont des glycoprotéines synthétisées par les **plasmocytes**, que l'on retrouve dans le plasma et dans d'autres liquides biologiques. Ils ne sont fabriqués si et seulement si il y a l'introduction d'un élément étranger.
- Chaque type d'anticorps est spécifique d'un antigène
- Le complexe anticorps-antigène est reconnu par les phagocytes et détruit par **phagocytose**.
- Un individu est dit séropositif pour un antigène lorsqu'il possède l'anticorps spécifique de cet antigène dans le sang.

Antigène : molécule étrangère à l'organisme et qui déclenche une réaction immunitaire

- Il existe 2 type d'anticorps :
 - anticorps comme récepteur pour l'antigène (on parle de BCR pour "B cell receptor")
 - anticorps sécrétés sont structurellement identiques à leur équivalent membranaire (à l'exception d'un segment transmembranaire et d'une petite partie intracytoplasmique que l'on ne retrouve que dans la version membranaire).
- Les anticorps sont aussi appelés **immunoglobulines** car on les retrouve, après électrophorèse des protéines du sérum, dans les différentes fractions (α , β et γ) des globulines. On distingue cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgE et IgD
- Un anticorps a **quatre** chaînes (deux lourdes identiques et deux légères identiques).

Comment les lymphocytes peuvent-ils reconnaître un déterminant antigénique précis ?

b. La reconnaissance antigénique par les anticorps des lymphocytes B Activité 1 et 2 TP 19

Bilan : (Variable, constante, spécifiquement, lourdes, légères, complémentaire)

- Les anticorps sont constitués de 4 chaînes protéiques identiques 2 à 2 (2 chaînes **légères** et 2 chaînes **lourdes**).
- Chacune de ces chaînes est constituée d'une partie **constante** (insérée dans la membrane) et une partie hautement variable d'un Anticorps à un autre.
- C'est le haut des 2 bras du « Y » qui constitue la région **variable** et qui a une forme **complémentaire** de l'Antigène.
- Une molécule d'Anticorps possède donc 2 sites de liaison identiques avec un Antigène.
- Un Anticorps ne reconnaîtra en effet par ses parties variables qu'un seul antigène auquel il se liera de manière spécifique. La fonction d'un Anticorps est donc de se lier **spécifiquement** à un antigène pour le neutraliser.

Bilan : La réaction immunitaire adaptative doit prendre en compte une grande diversité d'agents pathogènes, leur variabilité et leur évolution. Cela soulève un paradoxe : pour lutter contre cette immense diversité d'agents immunogènes, elle devrait mettre en jeu beaucoup plus de gènes que n'en porte le génome humain.

Des mécanismes particuliers engendrent des combinatoires immenses de gènes et de protéines composites notamment dans le cas des anticorps :

- recombinaison de segments de gènes exprimant les parties constantes et variables des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines ;
- assemblage des chaînes lourdes et légères.

Ces mécanismes aléatoires engendrent une diversité telle que tous les antigènes possibles sont en principe

reconnaissables.

Dans la diversité produite, une première sélection élimine ce qui est incompatible avec le soi, évitant des réactions immunitaires qui se déclencheraient contre des parties saines de l'organisme.

Les cellules restantes de l'immunité adaptative circulent dans un état dormant dans le sang et dans la lymphe.

Comment sont produits les anticorps ?

c. La sélection et la prolifération clonale des LB

Bilan : Lors d'une entrée d'un pathogène, certaines de ces protéines seront des antigènes reconnus spécifiquement par quelques clones de LB. Seuls ces clones sont sélectionnés et participent à la réponse immunitaire. La reconnaissance d'un antigène par un anticorps à la surface d'un LB se traduit par une intense amplification clonale (prolifération cellulaire) dans les ganglions lymphatiques, suivie d'une différenciation en une cellule spécialisée dans la production d'anticorps soluble : le plasmocyte.

Certains lymphocytes B vont être mis en mémoire.

Les plasmocytes ainsi formés sécrètent de grandes quantités d'anticorps à la fois dans le sérum mais aussi dans le lieu de l'infection.

La rencontre anticorps-antigène provoque la formation d'un complexe :

- les particules virales sont ainsi neutralisées et incapables de se fixer et donc d'infecter de nouvelles cellules.
- Le complexe antigène-anticorps est reconnu et fixé par des récepteurs membranaires spécialisés des phagocytes de l'immunité innée. La phagocytose de ce complexe entraîne la dégradation de l'antigène.

2) La réponse adaptative cellulaire

a. La reconnaissance antigénique par les récepteurs T lymphocytes T

Les lymphocytes T ne reconnaissent que les antigènes présentés par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les cellules dendritiques en association avec les molécules du CMH. Les récepteurs T sont constitués de deux chaînes polypeptidiques possédant chacune une partie variable et une partie constante (insérée dans la membrane). Chaque Lymphocyte T possède un seul type de récepteur T spécifique. Les lymphocytes T CD8 activés se différencient en LT cytotoxiques, lymphocytes capables de reconnaître un antigène à la surface d'une cellule anormale (cancéreuse, infectée par un virus...) et qui entraînent la mort de cette cellule anormale par cytolyse ou apoptose.

b. La sélection et la prolifération clonale des LT

La reconnaissance d'un déterminant antigénique par un anticorps membranaire ou un récepteur T entraîne la sélection des lymphocytes les possédant : c'est la sélection clonale. Les lymphocytes sélectionnés sont activés et se multiplient alors par mitose : on obtient des clones lymphocytaires qui reconnaissent un déterminant antigénique unique. Chaque type de lymphocyte T tueur est spécifique d'un antigène.

Conclusion :

La réaction immunitaire tardive faisant intervenir les lymphocytes B ou T est donc une réaction lente (quelques jours), généralisée, spécifique et efficace car dirigée contre un antigène précis.

3) Les lymphocytes T CD4 et la coopération lymphocytaire

Bilan :

(aucune, LT CD4, opportunistes)

La présentation d'un Antigène par les CPA active des **LT CD4** qui vont se différencier en LT auxiliaire (ou helper) sécrétant de molécules chimiques : les interleukines II (médiateurs chimiques entre lymphocytes). Ces interleukines stimulent la multiplication et la différenciation des clones de LB et de LT CD8 sélectionnés.

Sans les LT CD4 activés, **aucune** réaction immunitaire adaptative n'est donc efficace. Les LT CD4, possédant les molécules CD4 à leur surface sont infectés par le VIH et leur quantité diminue. Ils peuvent donc de moins en moins stimuler la production d'anticorps et de LTc nécessaires pour lutter contre tous les Antigènes auxquels l'organisme est constamment exposé. Ainsi, des maladies **opportunistes** se développent. Ceci illustre le fait que chez un individu sain, les mécanismes immunitaires sont en permanence à l'œuvre, avec un rôle toujours essentiel pour les LT CD4.

Comment expliquer l'existence de tous ces clones lymphocytaires ?

4) La maturation du système immunitaire

Bilan : L'organisme produit en permanence un grand nombre de LB et LT dits naïfs, possédant chacun un récepteur membranaire (anticorps ou récepteur T) spécifique d'un antigène différent. S'ils ne rencontrent pas cet antigène, ces lymphocytes ne se divisent pas et meurent après quelques semaines. En revanche, lorsqu'un de ces lymphocytes rencontre l'antigène auquel il se lie son récepteur membranaire, il se multiplie puis se différencie en un clone de cellules effectrices. La multiplication et la différenciation sont induites par des interactions avec les cellules présentatrices de

