

## REPOSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE

L'**immunité acquise spécifique**, présente uniquement chez les vertébrés, se développe en quelques jours et dépend de **la reconnaissance** spécifique de la substance étrangère, elle garde **le souvenir** de la 1<sup>ère</sup> rencontre. Ses modalités sont variées et font appel à des médiateurs cellulaires, les lymphocytes T et B et humoraux les anticorps. Elle se distingue de l'INS par sa faculté de conserver en mémoire le souvenir de la première agression ; une agression ultérieure par le même agent infectieux entraînera une réponse immunitaire plus rapide, plus affine et plus intense (réaction secondaire) (**voir les figures 23-28**).

### I. Les cellules et les molécules de RIS

#### I.1. lymphocytes B

Le lymphocyte B est responsable de l'**immunité humorale**, qui vise à produire les anticorps spécifiques de l'agent pathogène. En plus du BCR, le lymphocyte B est caractérisé par un dimère Ig $\alpha$ -Ig $\beta$  qui est associé au BCR (IgM), des **récepteurs de cytokines**, des protéines membranaires telles que des **intégrines (LFA-1)**, des **sélectines**, des immunoglobulines-like, les récepteurs membranaires **B7** et des clusters de différenciation **CD19, CD21, CD35, CD45, CD80** (ou **B7-1** est le ligand de CD28 présent à la surface des lymphocytes T), **CD81** et **CD86** (ou **B7-2** est le ligand de CD28 présent à la surface des lymphocytes T), etc.

Le lymphocyte B aura 2 destinées, en effet il se différenciera :

- Soit en **plasmocytes** qui sécrètent les anticorps solubles qui iront se fixer sur l'antigène (opsonisation), facilitant ainsi la phagocytose. Ces cellules ne présentent pas d'anticorps membranaires.
- Soit en **lymphocyte B mémoire** qui expriment à leur surface les anticorps spécifique d'un antigène, permettant une réponse plus rapide si une seconde infection se présente.

Le lymphocyte B joue également le rôle de **cellule présentatrice d'antigène** où ils traitent et présentent les antigènes associé au CMH de surface classe II.

Après différenciation en cellules plasmiques, les LB se Spécialisent dans la production d'immunoglobulines. Les immunoglobulines (Ig) =Anticorps (ACs) : sont des glycoprotéines

qui sont produites par les plasmocytes en réponse à un immunogène et qui fonctionnent comme des anticorps (Immunité humorale). Les immunoglobulines tirent leur nom de la découverte qu'elles migrent avec les protéines globulaires lorsqu'un sérum immun (contenant des anticorps) est placé dans un champ électrique.

### I.1.2. Structure des immunoglobulines

La structure de base des immunoglobulines est illustrée dans la Figure 26. Bien que différentes immunoglobulines puissent présenter des variations structurales (Figure25), elles sont toutes construites sur la même unité de base.

1. Chaînes lourdes et légères : Toutes les ACs ont une unité de base formée d'une structure comprenant quatre chaînes, deux chaînes légères (L) identiques (23kD) et de deux chaînes lourdes (H) identiques (50-70kD) liées par des ponts disulfures inter-chaînes et intra-chaînes.
2. les chaînes lourdes et les chaînes légères peuvent être divisées en deux régions basées sur la variabilité des séquences d'acides aminés. Pour la chaîne légère : une région variable VL c'est à dire la région déterminant la complémentarité (110 acides aminés) et une région constante CL (110 acides aminés). Pour la chaîne lourde : une région VH (110 acides aminés) et CH 1 à 3 et éventuellement CH4 (330-440 acides aminés)
3. Région charnière au niveau de laquelle les bras de la structure d'anticorps sont en forme de Y. Cette région est appelée « charnière » car c'est à ce niveau que la molécule présente un certain degré de flexibilité.

### I.1.3. Fonctions des immunoglobulines (ACs)

- . Liaison à un ou plusieurs antigènes apparentés ou déterminant antigénique de façon spécifique.
- . Fixation du complément. Cela conduit à la lyse des cellules et au relâchement de molécules biologiquement actives.
- . Liaison à des types cellulaires variés. Les phagocytes, les lymphocytes, les plaquettes, les mastocytes, les basophiles possèdent des récepteurs pour les immunoglobulines. Cette liaison peut conduire les cellules à s'activer et à mettre en œuvre des fonctions effectrices.
- . Les anticorps maternel, transférés à travers le placenta, assurent l'immunité du fœtus et du nouveau-né.
- . Les relations structure/fonction des immunoglobulines :

A. Fragment (Fab) se compose d'une chaîne légère complète et les domaines VH et CH1 d'une chaîne lourde. Le Fab contient les sites de liaison à l'antigène de l'anticorps (2 paratopes=Bivalent).

B. Fragment Fc, qui se cristallisait facilement, se forme du reste des deux chaînes lourdes contenant chacune les domaines CH2 et CH3. Le Fc présente les sites de fixation d'autres molécules (complément et leurs récepteurs exprimés aux surfaces cellulaires).

#### I.1.4. Structure et propriétés de classes et sous-classe d'immunoglobulines

1. **IgG** : Toutes les IgG<sub>1-4</sub> sont des monomères. Les sous-classes diffèrent par le nombre de ponts disulfures et la longueur de la région charnière. Les IgG sont les immunoglobulines majoritaires dans le sérum (75% des immunoglobulines sériques) et même dans l'espace extravasculaire. l'IgG est la seule classe d'immunoglobulines pouvant traverser la barrière placentaire. Toutes les sous-classes d'IgG ne fixent pas le complément à l'exception de l'IgG4. Cependant, les macrophages, monocytes, neutrophiles et certains lymphocytes possèdent des récepteurs pour la partie Fc des IgG ce qui favorise la phagocytose de l'antigène plus efficacement, les IgG sont donc de bonnes opsonines.

2. **IgM** : les IgM existent normalement sous la forme de pentamères mais peuvent aussi exister sous la forme de monomères. La valence des IgM pentamériques est donc théoriquement de 10. L'IgM est la 1<sup>ère</sup> immunoglobuline à être produite par le fœtus ainsi que par les lymphocytes B « naïfs » après qu'ils aient été stimulés par l'antigène. L'IgM est la 3<sup>ème</sup> ACs en termes d'abondance dans le sérum. Elle peut fixer bien le complément comme elle peut jouer le rôle d'opsonines. Les IgM sont des anticorps très efficaces pour lyser les micro-organismes. Sous la forme d'un monomère, IgM est immunoglobuline de surface des cellules B (BCR).

3. **IgA** : elles sont trouvées dans le sérum sous forme monomérique mais celles présentes dans les sécrétions sont sous la forme de dimères. L'IgA<sub>1-2</sub> est la seconde immunoglobuline en abondance dans le sérum et elle est la principale immunoglobuline retrouvée dans les sécrétions, larmes, salive, colostrum, mucus. Ces IgA sécrétées sont importante dans l'immunité locale (mucosale). Les IgA ne fixent pas le complément mais elles peuvent se lier à certaines cellules comme les neutrophiles et certains lymphocytes.

4. **IgD** ; L'IgD n'existe que sous la forme de monomère. elle est retrouvée à de niveau bas dans le sérum; son rôle dans le sérum n'est pas clair. L'IgD est principalement retrouvée à la

surface des cellules B où elle agit comme récepteur pour l'antigène. L'IgD ne se fixe pas au complément.

5. **IgE** : L'IgE existe sous la forme de monomère et possède un domaine supplémentaire dans la région constante. Elle est l'immunoglobuline la moins abondante dans le sérum car elle se lie fortement à des récepteurs Fc présents sur les basophiles et les mastocytes avant même d'interagir avec l'antigène, elles sont alors impliquées dans les réactions allergiques. En effet, la liaison des allergènes aux IgE présents sur ces cellules conduit à la libération de divers médiateurs pharmacologiques qui sont responsables des symptômes allergiques. De plus, IgE jouent aussi un rôle dans les maladies parasitaires mais elles ne fixent pas le complément.

## 1.2. Le lymphocyte T

Le lymphocyte T est responsable de l'**immunité cellulaire**, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses. En plus du TCR, le lymphocyte T est caractérisé par le cluster de différenciation **CD3**, ainsi que par un certain nombre de protéines membranaires : des **immunoglobulines**, des **intégrines**, des **sélectines L**, des **récepteurs de cytokines** et d'autres clusters de différenciation **CD4** ou **CD8,CD2** (récepteur des clusters CD48 et CD58 présents sur les cellules présentatrices d'antigènes), **CD28** (récepteur des clusters CD80 ou B7-1, et CD86 ou B7-2), **CD45** et **CD154** (ligand de CD40 (**CD40-L**) que l'on trouve à la surface des cellules présentatrices d'antigènes), etc.

### 1.2.1. Maturation et différenciation de LT

- Dans la Moelle osseuse : Précurseurs Pro-T quittent la MO et migrent par chimiotactisme vers le thymus
- Dans le Thymus
  1. Lymphocytes T du thymus = thymocytes (sous-capsulaire)
  2. selon 3 stades : Différenciation précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes en lymphocytes T double négatifs  $CD4^- CD8^-$  (IL-7 et contact avec CRET), T doubles positifs  $CD4^+ CD8^+$  ( zone corticale ) et génération de la diversité  $CD4^+ CD8^-$  ou  $CD4^- CD8^+$  où les CD4 ou CD8 sont perdu.
  3. Double sélection

- ✓ **positive** : TCR qui possèdent une affinité suffisante pour les molécules CMH du soi
- ✓ Dans la Zone corticale, les LT incapables sont éliminés
- ✓ **négative** : TCR qui possèdent trop d'affinité pour les complexes CMH-peptides du soi (ou CMH sans peptide)
- ✓ Dans la Zone médullaire, les LT auto-actifs sont éliminés

### I.2.2. Populations de lymphocytes T :

- Les **LT CD4** qui donneront des **LT helper** 1 et 2 (ou **auxiliaires**) reconnaissent les antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigènes en association avec le CMH classe II et qui ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire adaptative en activant la prolifération et la différenciation des LT8, NK et macrophage par **LTh1** ou les LB en plasmocytes par les **LTh2**.
- Les **LT CD8** reconnaissent les antigènes en association avec le CMH classe I sur les cellules infectées par des virus, parasite, cellules étrangères (greffes) et cellules tumorales et les détruisent où ils ont comme destinée leur évolution en **LT cytotoxique**.