

## CHAPITRE 2

# LE SYSTÈME IMMUNITAIRE EN ACTION

### EXEMPLE D'UNE RÉACTION CONTRE UN MICROBE

Nous sommes entourés en permanence par des millions de microbes pathogènes extrêmement variés comme les virus, bactéries et champignons. Dans la très grande majorité des cas, nous restons en bonne santé. Mais, il arrive parfois que le microbe s'introduise dans l'organisme et induise une réaction immunitaire de l'organisme...

Exemples d'intrusions microbiennes :

- lorsqu'on se coupe avec des instruments souillés ou lorsqu'un insecte qui véhicule un microbe nous pique ;
- lorsqu'on consomme un aliment avarié ;
- lorsqu'on respire de l'air contaminé par des microbes comme le virus du rhume ou de la grippe ;
- lors de relations sexuelles non protégées avec une personne qui est atteinte d'une infection sexuellement transmissible ;
- des microbes arrivent aussi à franchir la peau.

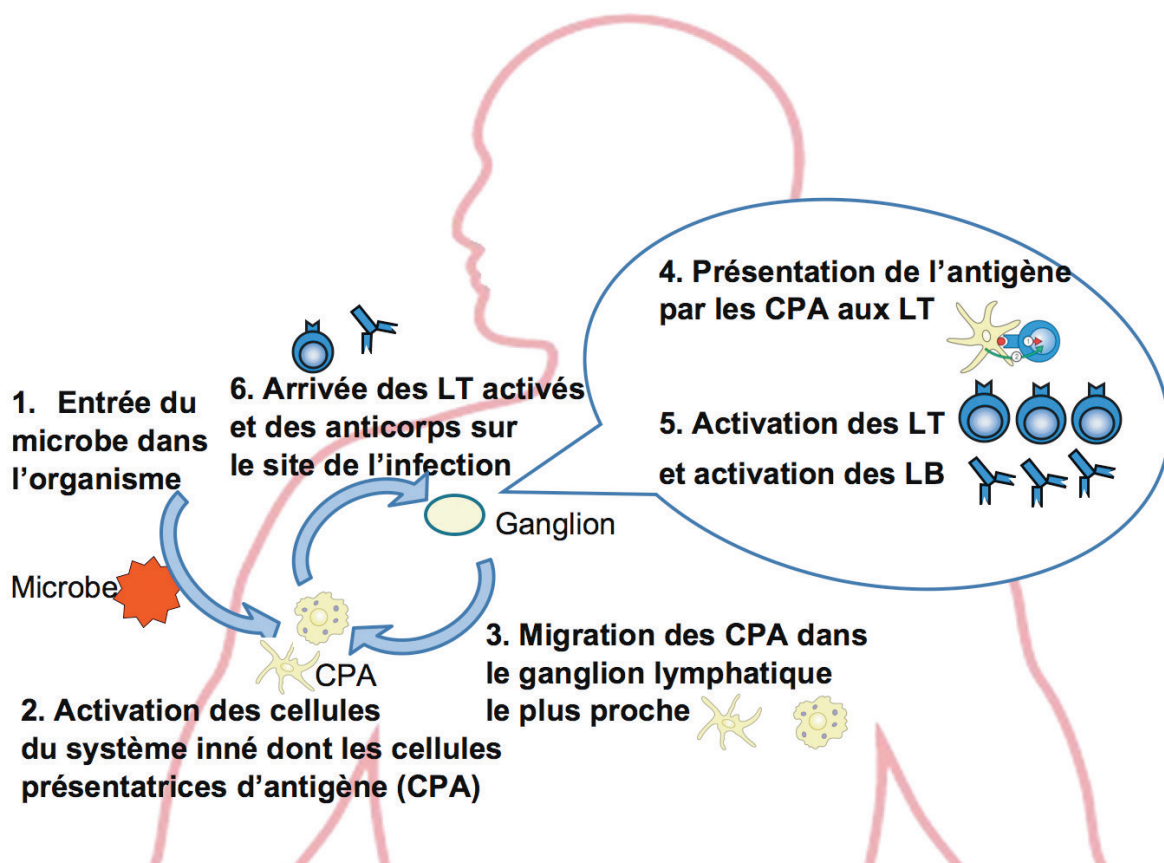
L'organisme met en jeu deux grands types de réactions échelonnées dans le temps :

- Immédiatement après l'infection, des mécanismes initiaux de défense sont mis en place : cette première vague de défense correspond à l'« immunité innée ». Mais qui dit « réponse rapide », dit « réponse assez générale et peu spécifique » vis-à-vis du microbe. Quelque soit le degré d'infection, la réponse stéréotype du système immunitaire inné sera invariante.

Dans de nombreux cas, cette réponse est suffisamment efficace pour neutraliser et éliminer le microbe.

- Parallèlement à cette première ligne de défense, les acteurs de l'immunité innée vont alerter les cellules du système immunitaire adaptatif. Et c'est donc plus tardivement que se développent des mécanismes de défense spécifiques du microbe en question. Cette deuxième phase de défense, correspondant à l'immunité adaptative, est assurée par les lymphocytes B et T.

La cascade d'événements mise en jeu est abordée dans ce chapitre.



#### SCHÉMA RÉCAPITULATIF

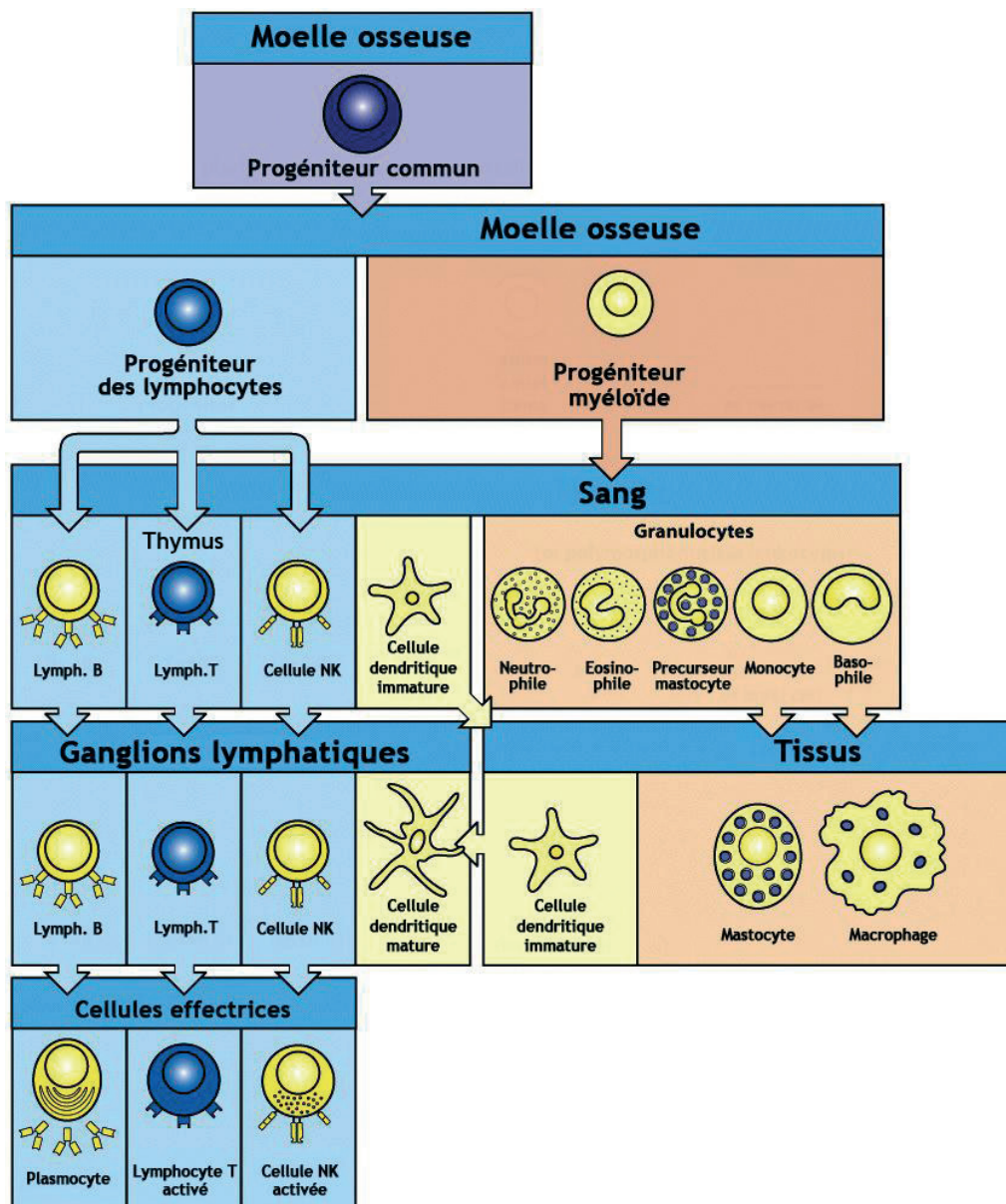
Réponse des différents acteurs immunitaires suite à l'entrée d'un microbe.

(Abréviations : CPA pour cellule présentatrice d'antigène ; LB et LT respectivement pour lymphocyte B et T)

## ENCART 2 [HÉMATOPOÏÈSE]

Les cellules immunitaires comme toutes les cellules du sang ont une durée de vie courte et sont donc constamment renouvelées dans la moelle osseuse. Celle-ci se trouve à l'intérieur des os. Dans la moelle, on trouve des cellules que l'on appelle multi-potentes (souvent désignées « cellules souches sanguines »), qui ont la capacité non seulement de se multiplier, mais aussi de générer de multiples types de cellules. Ainsi ces cellules souches sont capables de se spécialiser en globules rouges (appelés aussi hématies\*), mais aussi en globules blancs et en plaquettes intervenant dans la coagulation. Cette production est continue, intense et s'adapte aux besoins de l'organisme grâce à un système de régulation comprenant des facteurs solubles de croissance et de stimulation. Attention : ne pas confondre moelle osseuse et moelle épinière (siège du système nerveux) !

**i** Chaque jour la moelle osseuse rouge doit fabriquer 250 milliards de globules rouges, 15 milliards de globules blancs et 500 millions de plaquettes ! Lors d'un don du sang, l'individu régénère ses plaquettes en quelques heures et, l'ensemble de ses globules rouges, en quelques jours.



Origine commune des cellules sanguines circulantes. D'après Figure 1-3, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

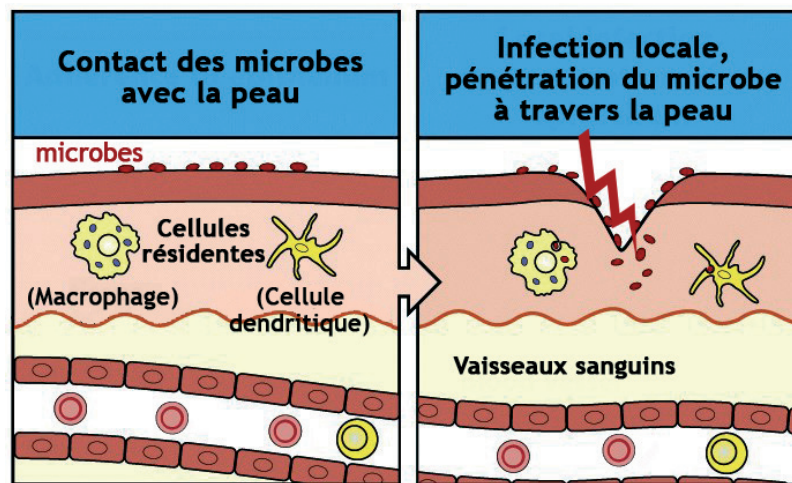
La lignée des globules blancs contient deux types de cellules précurseurs : la lignée « myéloïde » (en orange dans le schéma ci-dessus) et la lignée « lymphoïde » (en bleu). La lignée myéloïde donne naissance aux cellules essentiellement impliquées dans l'immunité innée, telles que les monocytes\*/macrophages, les cellules dendritiques et les granulocytes. Elles colonisent ensuite les différents tissus de l'organisme ou patrouillent dans le sang pour assurer la fonction de surveillance du système immunitaire.

La lignée lymphoïde, quant à elle, engendre essentiellement les cellules de l'immunité adaptative, à savoir les lymphocytes B et T. Ces cellules sont responsables de la réponse immune spécifique à chaque antigène. Les lymphocytes B produisent les anticorps\* alors que les lymphocytes T ont trois rôles majeurs : coordonner une réponse immune cohérente (lymphocytes appelés T4\*), tuer des cellules infectées (lymphocytes appelés T8\*) et réguler l'intensité et la durée de la réponse (lymphocytes appelés T4 régulateurs\*); nous reviendrons en détails sur ces cellules et leurs fonctions dans la suite du document.

Les différentes étapes mises en jeu lors de la réponse de l'organisme contre un pathogène sont abordées dans les paragraphes suivants :

## DES SENTINELLES À TRAVERS TOUS L'ORGANISME

Il existe un peu partout dans les tissus, des cellules du système immunitaire inné dites « résidentes ». Il s'agit des macrophages et des cellules dendritiques (lignée myéloïde – voir encart 2 « hématopoïèse»). Ces cellules sont nées dans la moelle osseuse et ont colonisé ensuite les différents tissus de l'organisme. Elles sont les premières à être activées en cas d'intrusion d'un microbe dans le tissu, qu'il s'agisse de la peau ou des muqueuses. Il faut que cette réponse soit très rapide pour « neutraliser » le microbe avant qu'il ne se propage.

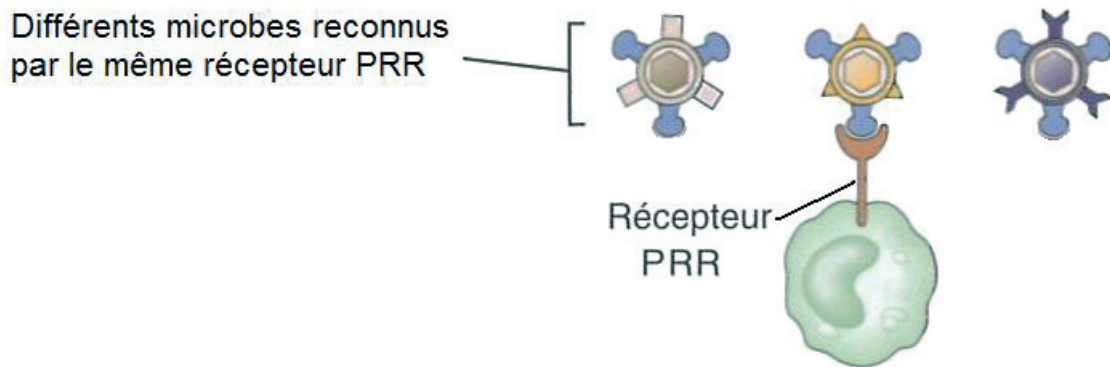


Entrée du microbe dans l'organisme et reconnaissance par les cellules résidentes.  
D'après Figure 2-6, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

Suite à la reconnaissance du pathogène, ces cellules résidentes sont capables, entre autres, de phagocyter (= ingérer et dégrader) le microbe d'où leur nom de « cellules phagocytaires ». En dehors de la phagocytose, d'autres mécanismes concourent à l'éradication du pathogène, tels que l'activation du complément, la dégranulation de composés toxiques sur le pathogène et la lyse par des cellules tueuses appelées «Natural Killer» (NK\*). Tous ces mécanismes effecteurs sont induits par l'activation des cellules « résidentes » qui est l'étape initiale.

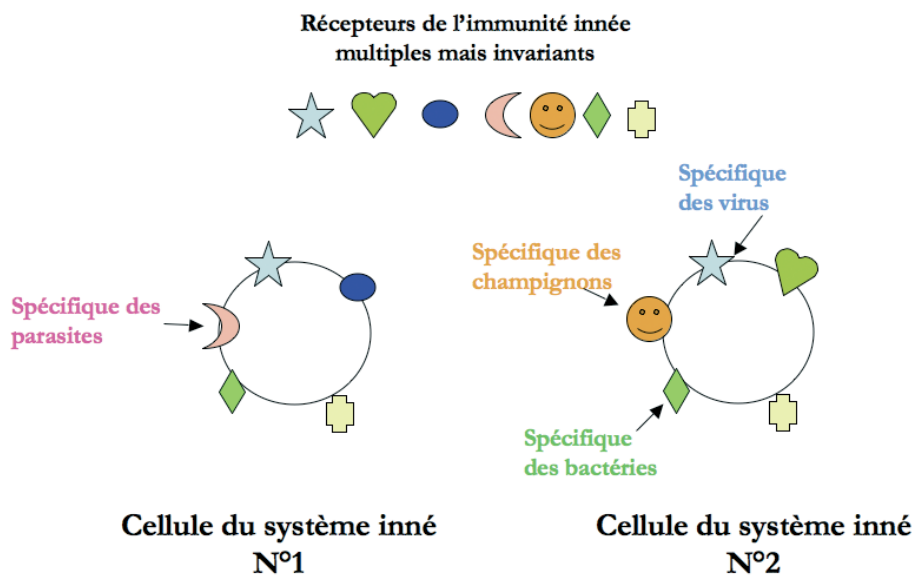
## COMMENT LES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE INNÉ RECONNAISSENT-ELLES LES MICROBES

Les cellules phagocytaires reconnaissent des « motifs » très conservés (en bleu sur le schéma ci-après) chez bon nombre de microbes (bactéries, champignons, virus) mais qui sont absents sur les cellules de l'hôte. Cette reconnaissance se fait via des récepteurs (en marron sur le schéma) appelés PRR\* (pour Pathogen Recognition Receptors), présents à la surface des cellules phagocytaires. Ces PRR sont des protéines invariantes présentes à la surface des cellules du système immunitaire inné.



**Reconnaissance des pathogènes par les cellules phagocytaires** : les macrophages et les cellules dendritiques (en vert sur le schéma) expriment des récepteurs contre des motifs présents à la surface de nombreuses bactéries mais absents chez l'Homme et chez beaucoup de mammifères. D'après Figure 2.1, Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, 2nd éd. (© Elsevier 2005).

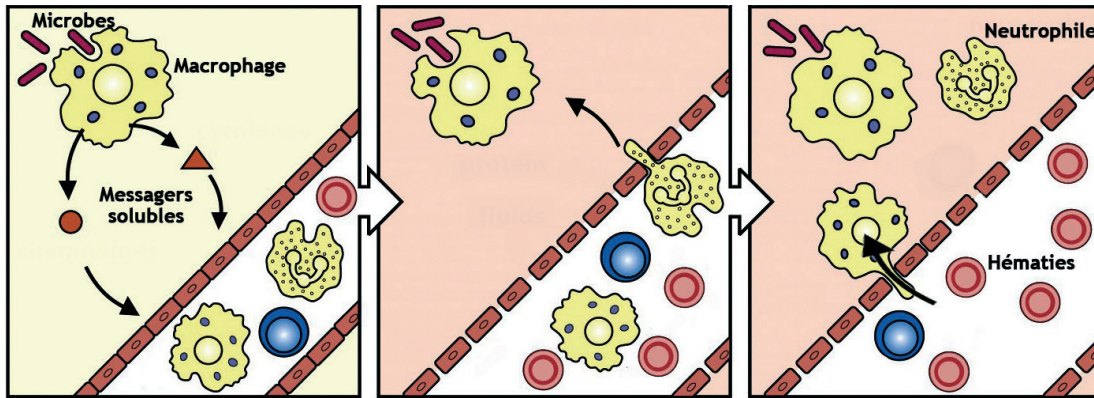
Il existe de nombreux récepteurs PRR à la surface d'une même cellule et chaque récepteur est capable de fixer de nombreux ligands\* porteurs d'un même motif (exemples : motif spécifique des parasites ou motif spécifique des virus). Ainsi avec un nombre restreint de récepteurs de spécificité large, chacun capable de reconnaître une classe de pathogènes, ces cellules peuvent reconnaître le monde microbien très varié.



Diversité des récepteurs des cellules du système immunitaire inné.

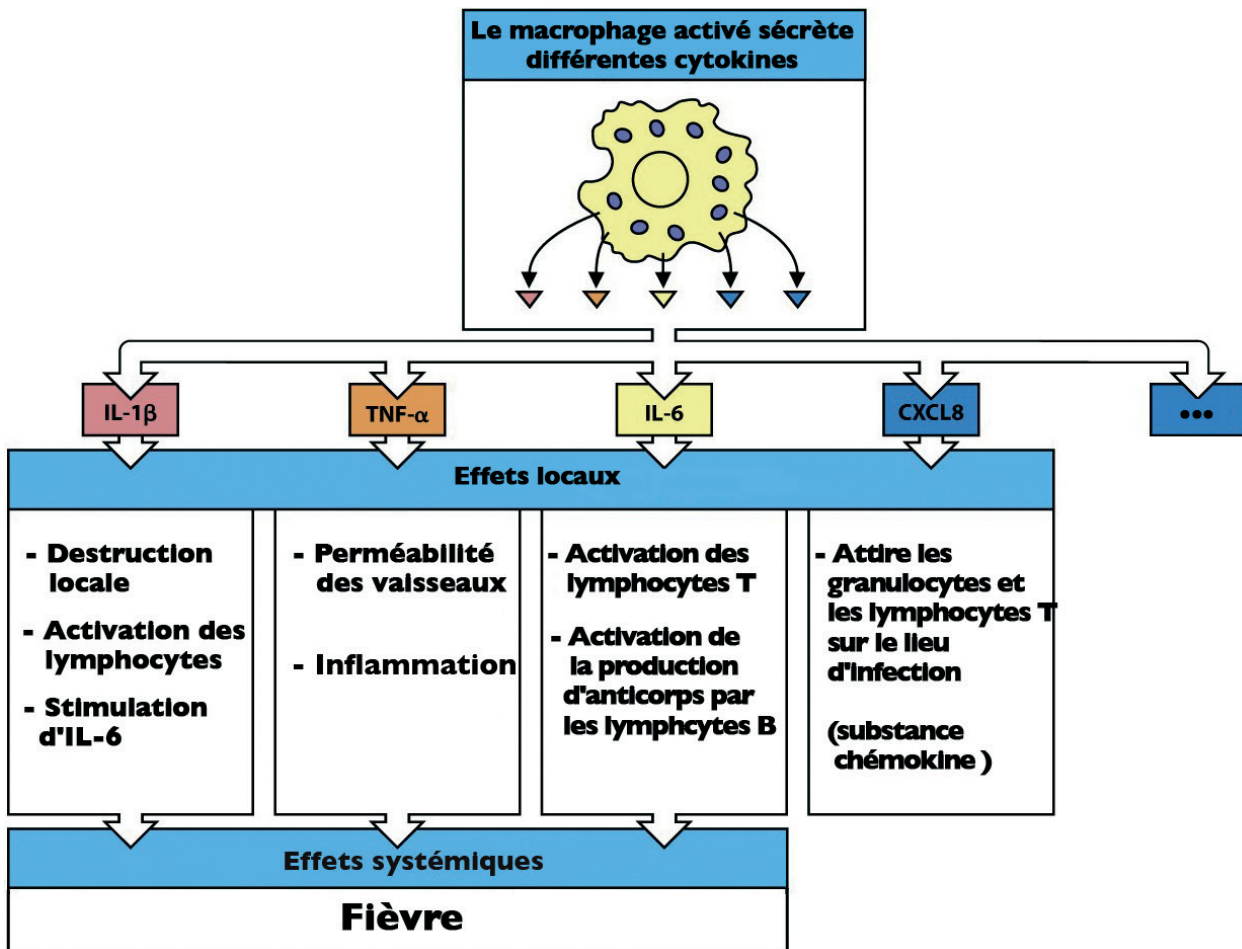
## RECRUTEMENT DE PATROUILLES CIRCULANTES

Au niveau du tissu attaqué, lorsque la cellule résidente phagocytaire a reconnu le microbe, elle déclenche une série de réponses, notamment la sécrétion de substances comme des cytokines\* pro-inflammatoires, le TNF, des interleukines\* IL-1 (voir l'encart 6 sur « les molécules de l'inflammation »). Ces substances jouent le rôle de messagers solubles : elles contribuent, entre autres, à perméabiliser les petits vaisseaux pour faire passer vers le tissu infecté des cellules circulant dans le sang (neutrophiles\*, monocytes) et venant en renfort pour combattre le microbe.



**Chimiotactisme induit par les macrophages** : les messagers solubles (chimiokines) sécrétés par les macrophages attirent des cellules circulantes du système inné pour venir en renfort. D'après Figure 1-8, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

Une fois arrivés sur le lieu de l'infection, les neutrophiles et les macrophages (les monocytes se transforment en macrophages dans le tissu) reconnaissent les microbes se trouvant dans le tissu grâce à leur récepteur PRR. La reconnaissance des motifs microbiens par les neutrophiles et les macrophages conduit à la phagocytose et à la destruction des microbes. Parallèlement, les macrophages vont garder des fragments de ces microbes qu'ils vont présenter ultérieurement aux lymphocytes T (notamment les lymphocytes T4) pour initier une réponse plus ciblée et spécifique contre ce microbe (réponse adaptative). Les macrophages sécrètent aussi des facteurs de croissance et d'autres protéines servant à remodeler le tissu lésé.



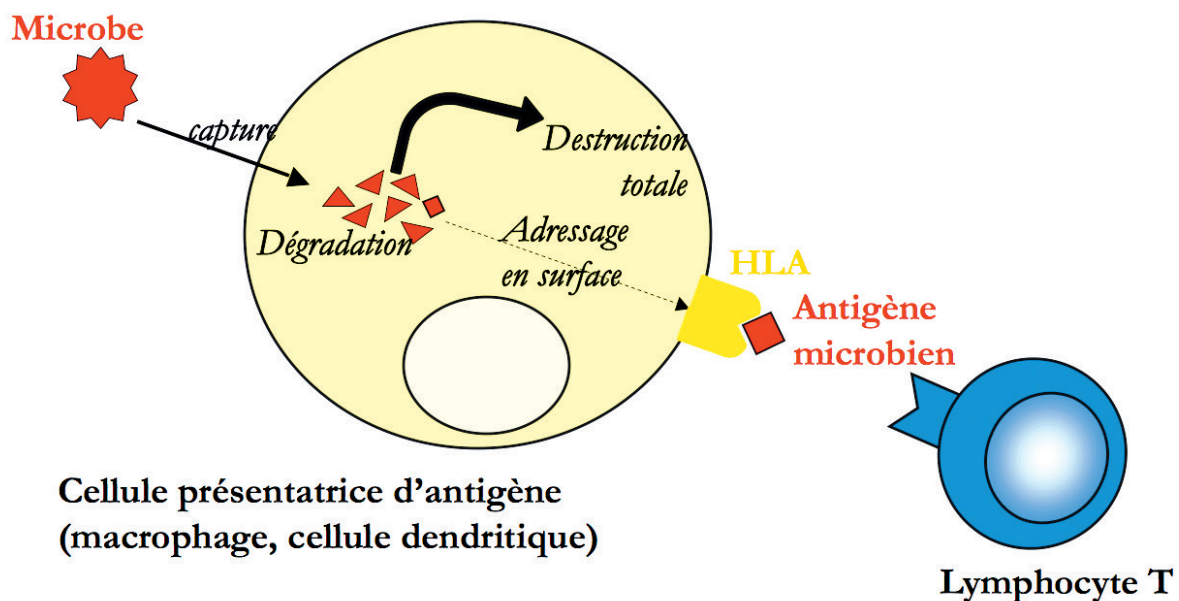
Rôles de certaines des cytokines produites par les macrophages activés. D'après Figure 2-44, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008)

## QUE DEVIENT LE MICROBE INGÉRÉ PAR LA CELLULE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE INNÉ ?

Le microbe est majoritairement détruit par le système immunitaire inné. Une fraction est aussi dégradée en fragments, dont certains sont exprimés à la surface des cellules innées (macrophages, cellules dendritiques essentiellement) pour alerter les lymphocytes T, cellules du système immunitaire adaptatif.

Les lymphocytes T ne peuvent « voir » que des fragments de microbes (antigènes microbiens) et non le microbe entier, et ces fragments peuvent correspondre à des parties internes (initialement « cachées ») du microbe. D'autre part, ces fragments doivent être associés à des protéines appelées HLA\*, présentes à la surface des cellules du système inné.

**L'antigène doit être pris en charge et présenté par une cellule présentatrice pour être « vu » par les lymphocytes T du système adaptatif**



**Traitement et présentation de l'antigène :** l'antigène doit être pris en charge et présenté par une cellule présentatrice d'antigène pour être « vu » par les lymphocytes T du système adaptatif. Il est dégradé par la cellule présentatrice et exprimé sous forme de fragments peptidiques à sa surface, en association avec une protéine HLA.

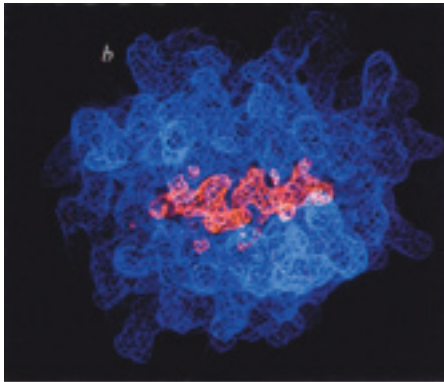
Pour plus d'informations sur les protéines HLA, se référer à l'encart 3 suivant.

## ENCART 3 [STRUCTURE ET FONCTION DES PROTÉINES HLA ]

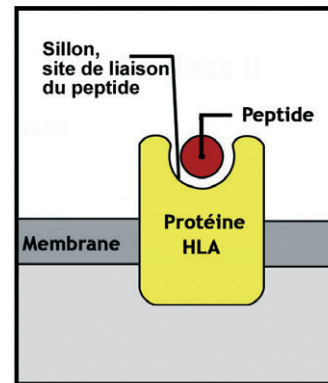
Les molécules HLA (pour Human Leucocyte\* Antigen car découvertes initialement chez l'Homme, à la surface des leucocytes (=globules blancs)) correspondent à un ensemble de protéines présentes à la surface des cellules. Elles ont été mises en évidence dans les études sur les rejets des greffes entre individus.

### Fonction de liaison au peptide

On sait maintenant que la fonction clé des protéines HLA est de présenter les antigènes peptidiques.

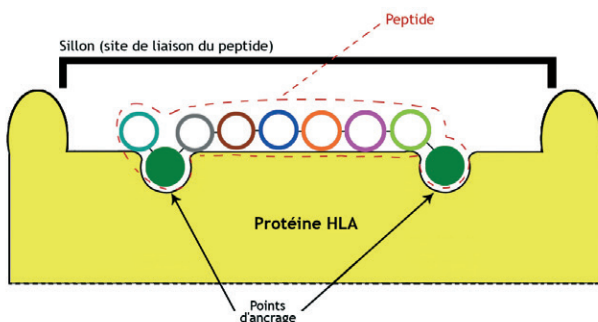


Analyse cristallographique de la molécule HLA-A2 : vue de dessus, en rose, le peptide. Bjorkman et Al, Nature 1987



Représentation schématique d'une protéine HLA : une de ses caractéristiques est la présence d'un sillon (= « site de liaison ») dans lequel vient se loger le peptide.

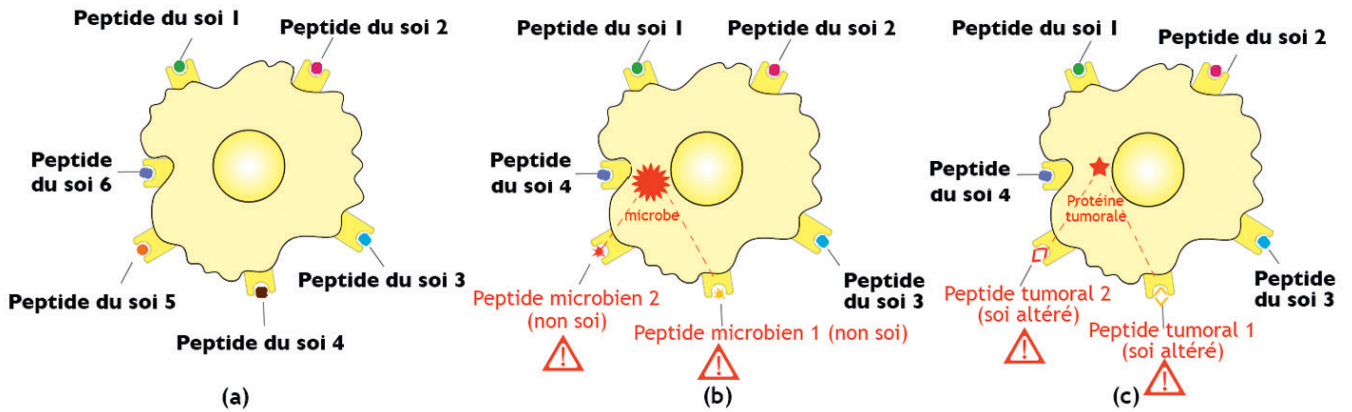
Le peptide dans le sillon de la protéine HLA est fixé par quelques points d'ancrage (voir schéma ci-dessous). Une protéine HLA fixe une famille de peptides qui ont tous en commun ces résidus d'ancrage et une structure spatiale globale permettant de pénétrer dans le sillon.



**Reconnaissance multiple des peptides par une molécule HLA :** les peptides 1 à 4 sont tous composés de 9 acides aminés (symbolisés par des boules de couleur dans le schéma ci-dessus). Leur composition en acides aminés est différente mais ils peuvent être reconnus par la même molécule HLA grâce deux acides aminés (boules vertes) situés en position n°2 et n°9 du peptide et identiques pour les 4 peptides.



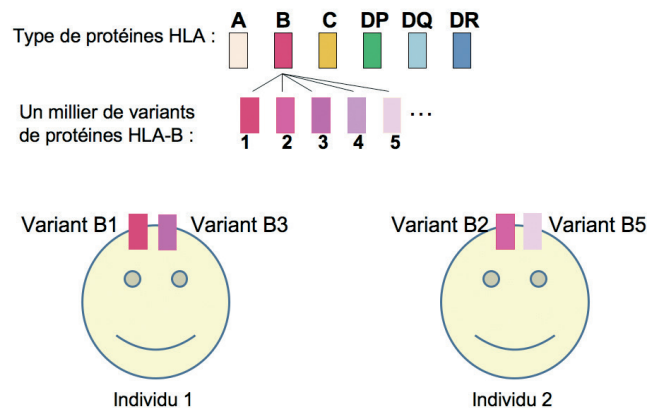
Chaque protéine HLA est capable de présenter de nombreux peptides différents mais elle les présente un par un car elle ne possède qu'un sillon. Ces peptides proviennent soit des propres protéines de l'individu (le « soi » ou « soi altéré » dans le cas de protéines tumorales), soit éventuellement, de protéines étrangères ingérées par la cellule notamment microbiennes.



**Présentation de peptides par les molécules HLA :** cas d'une cellule « normale » (a) ; cas d'une cellule infectée par un microbe (b) : celle-ci présente en plus des peptides du soi, des peptides microbiens (non soi) ; cas d'une cellule tumorale : celle-ci présente en plus des peptides du soi, des peptides issus de protéines tumorales (soi altéré) produites dans cette cellule (c).

## Propriétés des protéines HLA

Chaque individu exprime différents types de protéines HLA (molécules appelées A, B, C, DP, DQ, DR). Ces protéines HLA sont très « polymorphes » (= « qui peut prendre plusieurs formes ») : par exemple, il existe un millier de variants de la molécule HLA-B retrouvés dans la population générale et chaque individu ne possède que deux variants de molécule HLA-B, ainsi que des autres types de molécules HLA.



Les différents variants de chaque molécule HLA possédés par un individu constituent sa « carte d'identité » moléculaire. On peut en saisir l'importance à l'occasion des transplantations d'organes. Si un organe d'un individu est greffé chez un autre individu exprimant des protéines HLA différentes, le greffon sera rapidement détecté comme étranger et sera détruit par le système immunitaire du receveur (rejet de greffe). Ce polymorphisme\* est tellement important qu'il n'existe pas deux individus, dans une population (sauf les vrais jumeaux), présentant exactement le même ensemble de protéines HLA. La grande diversité des molécules HLA n'est pas à l'échelle de l'individu mais de la population. Ce haut degré de polymorphisme assure que des individus différents sont capables de présenter des peptides microbiens différents.

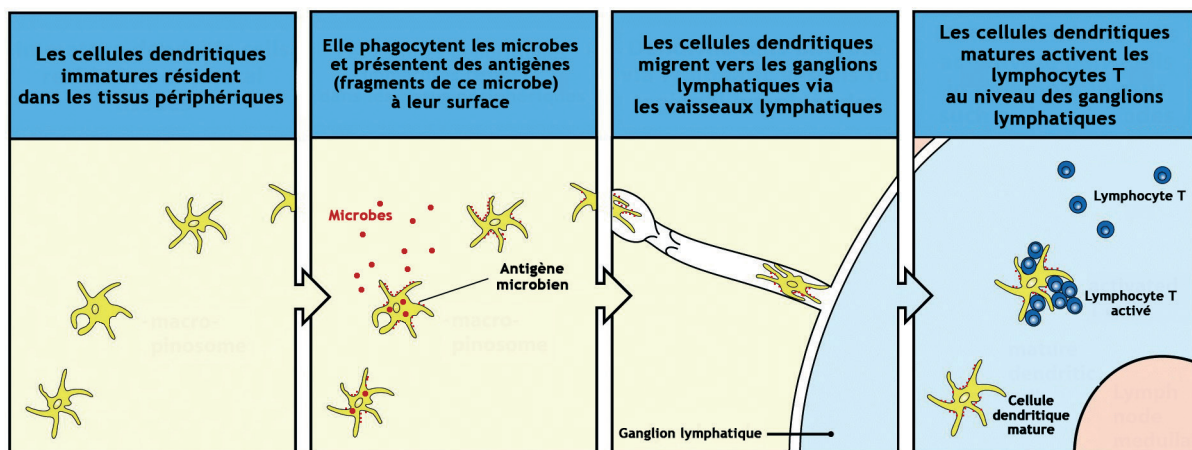
## La susceptibilité à une maladie auto-immune peut dépendre des protéines HLA de l'individu

Le polymorphisme HLA conduit à une multitude de protéines HLA capables de fixer des peptides différents. Chaque individu possédant sa propre combinaison de protéines HLA, est susceptible de présenter aux lymphocytes T des familles de peptides différentes. Cette présentation différentielle au sein de la population peut expliquer des réponses immunitaires variables entre individus pour un même pathogène. Ainsi, lors d'une épidémie, certains individus résisteront mieux que d'autres. La variabilité du système HLA peut aussi expliquer la prédisposition d'individus à certaines maladies auto-immunes en raison de la présentation d'antigènes du soi.

## ALERTE D'ARMÉE PLUS SPÉCIALISÉE [SYSTÈME ADAPTATIF]

Les cellules (macrophages et cellules dendritiques) qui ont pris en charge les antigènes migrent vers les organes lymphoïdes secondaires (comme les ganglions ou la rate – voir encart 4 « organes lymphoïdes secondaires ») proches de la zone infectée. Lors de cette migration, ces cellules deviennent des cellules présentatrices d'antigène capables de stimuler les cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes B et T) concentrées dans ces organes secondaires.

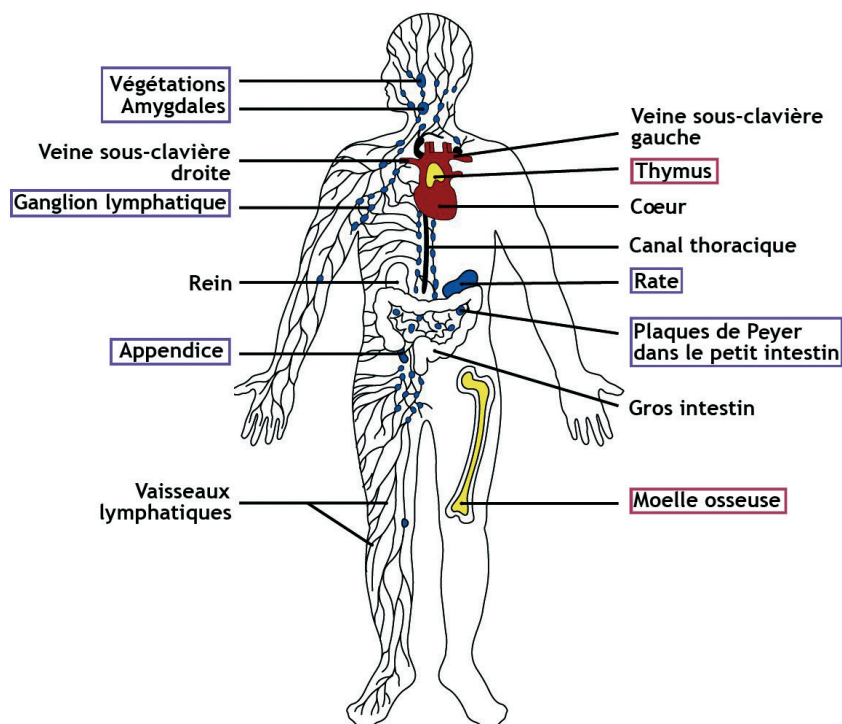
Une partie des antigènes qui n'ont pas été détruits au lieu initial de l'infection vont également voyager dans les vaisseaux lymphatiques et se retrouver dans le ganglion proche de la zone infectée où ils pourront être reconnus par les cellules du système immunitaire inné résidant dans les ganglions et par les cellules du système immunitaire adaptatif (lymphocytes).



Phagocytose des pathogènes et présentation antigénique des cellules dendritiques dans les ganglions. D'après Figure 1-9, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

## ENCART 4 [ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES\*]

Les organes lymphoïdes secondaires sont principalement constitués de la rate, des ganglions lymphatiques et des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT\*, comme les plaques de Peyer dans le schéma ci-après). Ces différents organes sont disséminés à travers tout l'organisme, principalement aux portes d'entrée des pathogènes. Ils sont reliés par la circulation sanguine et la circulation lymphatique qui drainent les tissus.



**Sites des principaux organes lymphoïdes dans le corps humain.** Encadrés en bleu, les organes lymphoïdes secondaires, encadrés en rouge, les organes lymphoïdes primaires\*. D'après Figure 1-7 Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

Les organes lymphoïdes secondaires sont le théâtre de la réponse immunitaire adaptative où se rencontrent l'antigène, les cellules du système inné (macrophages et cellules dendritiques) arrivant de la périphérie et les cellules du système immunitaire adaptatif.

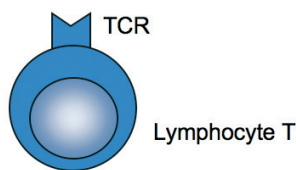
**i** Les lymphocytes circulent continuellement à travers les ganglions lymphatiques, à la recherche de l'antigène qui leur est spécifique. Les cellules du système inné transportant les antigènes microbiens et les lymphocytes prêts à reconnaître les antigènes se retrouvent donc ensemble dans les ganglions lymphatiques. Ce processus est très efficace : il a été estimé que si les antigènes microbiens sont introduits dans un site quelconque de l'organisme, une réponse des lymphocytes à ces antigènes peut débuter dans les ganglions lymphatiques drainant ce site dans un délai de 12 à 18 heures.

# COMMENT LES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE ADAPTATIF RECONNAISSENT-ELLES L'ANTIGÈNE ?

Les cellules du système immunitaire adaptatif «voient» les antigènes grâce à des récepteurs à l'antigène très spécifiques.

## Le lymphocyte T et son TCR\*

Les lymphocytes T fonctionnels expriment un type de récepteur appelé TCR (pour « T Cell Receptor ») acquis dans l'organe appelé thymus. A la sortie du thymus, les lymphocytes T sont dits « matures », c'est-à-dire qu'ils ont acquis ce récepteur capable de reconnaître spécifiquement un antigène donné.



Lymphocyte T exprimant le récepteur TCR à sa surface (sur le schéma, un TCR est représenté.  
En réalité, un lymphocyte T a, à sa surface, environ 20 000 TCR identiques)

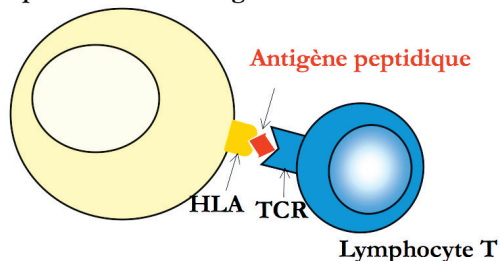
### **i** Le thymus :

C'est l'organe où a lieu la maturation des lymphocytes T qui sortent de la moelle osseuse. Dans le thymus, ces derniers vont se multiplier, interagir avec de très nombreuses cellules thymiques pour exprimer des molécules propres aux lymphocytes T (notamment le TCR) et acquérir la reconnaissance de leur antigène. Le thymus est un organe de jeunesse. Après la naissance, il régresse et est remplacé petit à petit par de la graisse chez l'adulte, même si un thymus vestigial peut, si nécessaire, se remettre en route chez l'adulte. *Pour l'anecdote : c'est pour cela que l'on mange des ris de veau (ou d'agneau) et pas de bœuf ou de mouton car il s'agit du thymus de ces jeunes animaux ....*

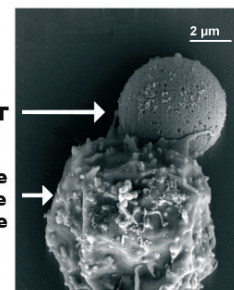
Le TCR présente les caractéristiques suivantes :

- Il existe un seul type de TCR par lymphocyte T. Chaque type de TCR est capable de reconnaître spécifiquement un antigène peptidique donné, associé à une molécule HLA ;

Cellule présentatrice d'antigène



(a)



(b)

- (a) représentation schématique de l'interaction cellule présentatrice d'antigène (via le complexe « HLA-peptide ») et lymphocyte T (via le TCR)
- (b) interaction entre un lymphocyte T et une cellule présentatrice d'antigène, visualisée en microscopie électronique à balayage (source : Sechi AS et al., Immunological Reviews, 2002, 189(1) : 98-110).

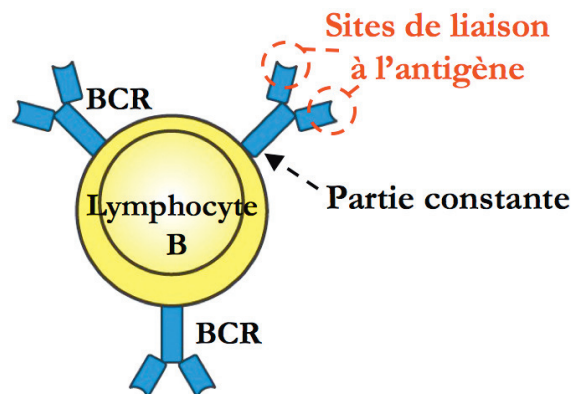
- Les TCR sont différents d'un lymphocyte T à l'autre (encart « meccano des récepteurs »), contrairement aux récepteurs PRR de l'immunité innée qui sont des protéines invariantes capables de reconnaître des motifs partagés par un grand nombre de pathogènes. La *diversité* des récepteurs T assure l'adaptabilité bien plus fine du système immunitaire adapté à la nature du pathogène. L'ensemble des TCR exprimés par tous les lymphocytes T constitue le répertoire T pour la reconnaissance des antigènes.



Diversité des récepteurs TCR à la surface du lymphocyte T

## Le lymphocyte B et son BCR\*

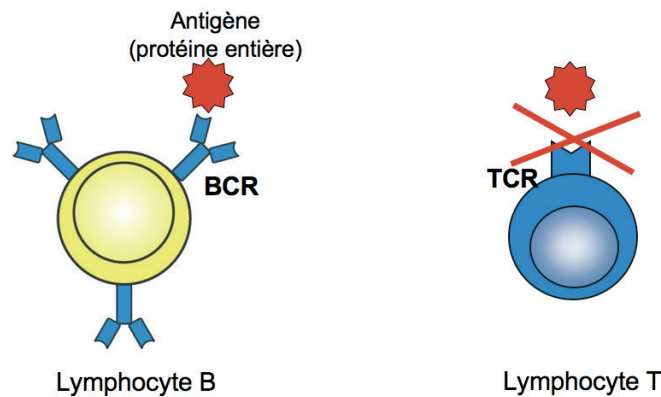
Les lymphocytes B ont à leur surface un récepteur appelé BCR (pour « B Cell Receptor »), acquis dans la moelle osseuse lors de leur différenciation\*. Le BCR a une structure caractéristique en Y composée de deux sites de liaisons à l'antigène (entourés en rouge sur le schéma ci-dessous) et une partie constante. Le BCR existe aussi sous forme « soluble » (=non fixé à la membrane du lymphocyte B). On l'appelle dans ce cas « anticorps ».



**Lymphocyte B exprimant le récepteur BCR à sa surface** (sur ce schéma, trois BCR sont représentés. En réalité, un lymphocyte B a, à sa surface, plusieurs milliers de BCR identiques)

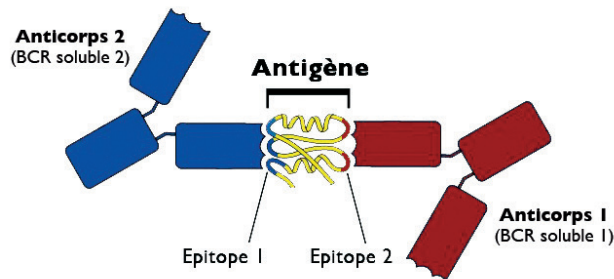
Le BCR reconnaît, comme le TCR, un antigène donné et présente les caractéristiques suivantes :

- Il peut s'agir de fragments de protéines (peptides comme dans le cas du TCR), mais aussi de fragments de glucides (sucre), de lipides (graisses) ou de substances chimiques comme l'ADN ;
- contrairement au TCR, ces molécules n'ont pas besoin d'être fractionnées. Un BCR peut reconnaître ce motif à la surface d'une molécule intacte ;



**Différence de reconnaissance entre le BCR et le TCR.** Le BCR reconnaît l'antigène sous forme d'un épitope sur la protéine entière mais pas le TCR, qui reconnaît des *fragments* de protéines (antigènes peptidiques) associés à une molécule HLA (voir page 20)

- Une molécule est donc une mosaïque d'épitopes\* pouvant être reconnus par des BCR différents.



**Epitopes distincts sur une même protéine et reconnus par des BCR distincts :** Pour une protéine donnée, il peut exister différentes zones (appelées épitopes) reconnues par des BCR distincts. D'après Figure 1-15, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

Comme pour les lymphocytes T, un lymphocyte B donné exprime un seul type de BCR à sa surface mais les BCR de différents lymphocytes B reconnaissent des antigènes différents. On parle de Répertoire\* B pour l'ensemble des BCR (voir encart « meccano des récepteurs »).



### Reconnaissance d'épitopes par le BCR et le TCR :

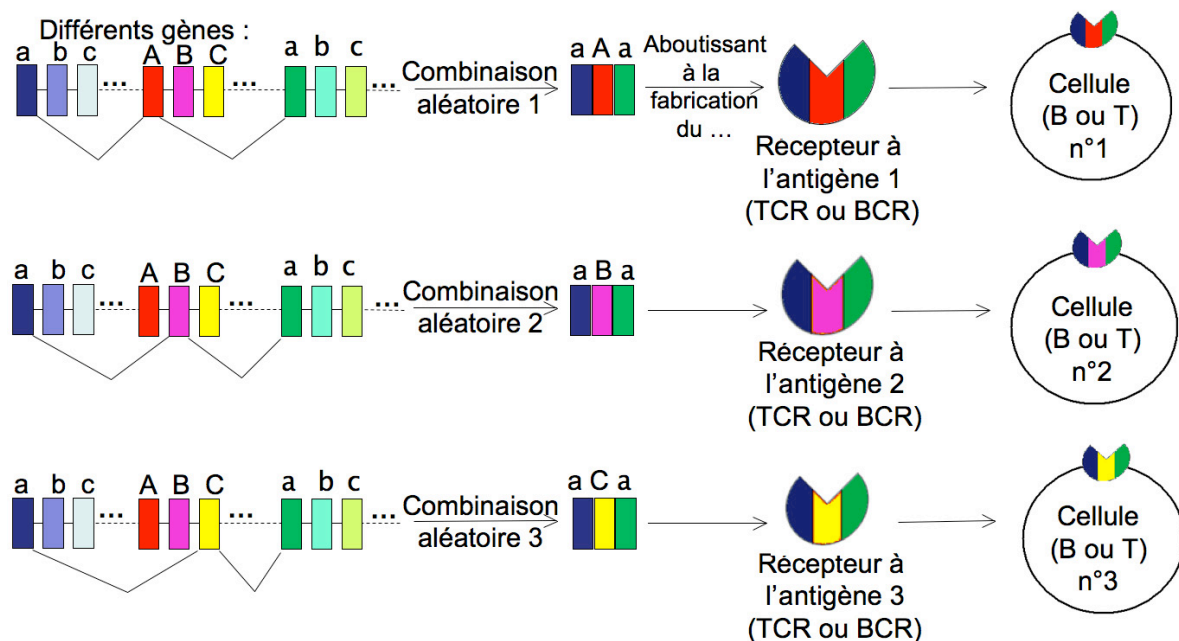
Chaque BCR et TCR reconnaît une petite séquence spécifique de l'antigène appelée épitope T pour le TCR, ou épitope B pour le BCR. Ceci assure la très grande spécificité de la réponse immunitaire adaptative vis-à-vis d'un antigène qui n'est pas « vu » comme une entité globale comme dans le cas du système inné, mais comme une multitude de petites séquences spécifiques.

## ENCART 5

# [LE MÉCCANO DES RÉCEPTEURS À L'ANTIGÈNE] DIVERSITÉ DES RÉPERTOIRES BCR & TCR

Pour réagir aux millions d'antigènes que tout individu peut rencontrer, les lymphocytes B et T du système immunitaire adaptatif expriment des récepteurs de structure complexe et avec une grande variété.

Ceci résulte de l'expression d'une combinaison aléatoire de différents gènes\* (voir schéma ci-dessous). Ce réarrangement de gènes se fait dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B et dans le thymus pour les lymphocytes T. Cette production aléatoire de récepteurs nécessite un contrôle qualité pour sélectionner les récepteurs fonctionnels à reconnaître des composés du non soi ou du soi altéré (voir chapitre 3 sur la tolérance\*).



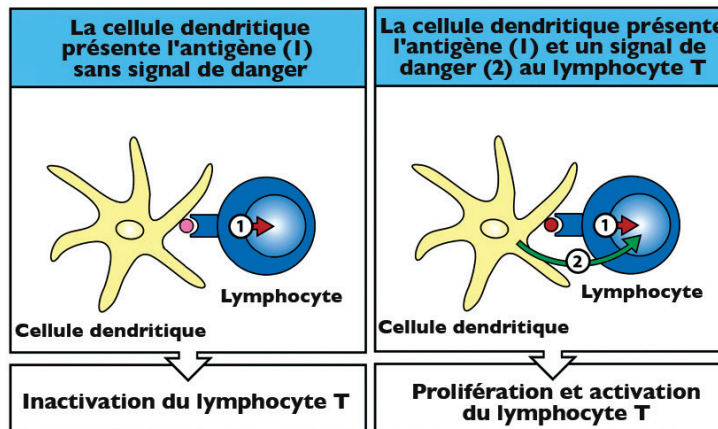
Répertoire d'un individu =  
ensemble des récepteurs à l'antigène, BCR ou TCR, exprimés par les lymphocytes B ou T

Chaque lymphocyte B ou T n'exprime qu'un type de récepteur, de spécificité donnée, mais l'ensemble des lymphocytes permet de reconnaître des millions d'antigènes différents. L'ensemble de ces récepteurs constitue les répertoires B et T de l'organisme pour la reconnaissance des antigènes. La diversité des récepteurs à l'antigène se situe au niveau d'un individu donné et non pas de la population comme dans le cas des molécules HLA. A partir d'un nombre limité de gènes, on arrive à  $10^{13}$  récepteurs des cellules B (ou BCR) ou  $10^{18}$  récepteurs des cellules T (ou TCR), chacun de spécificité différente.

# RÉACTION COOPÉRATIVE DANS LE GANGLION

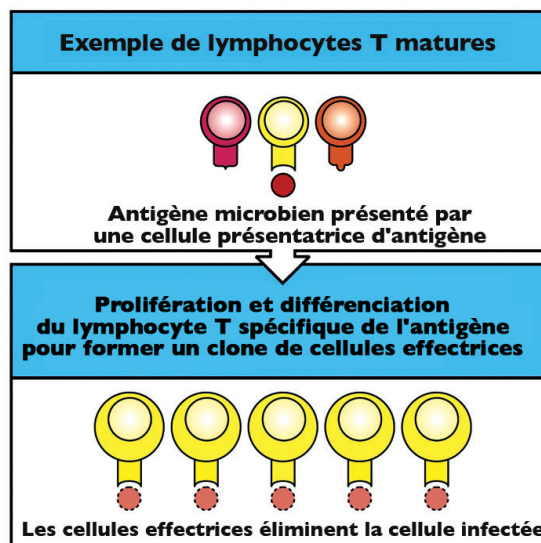
## Activation des lymphocytes T

A l'arrivée dans le ganglion, les cellules présentatrices d'antigène interagissent avec les lymphocytes T, et plus particulièrement avec la population de lymphocytes T4 spécifiques de l'antigène. Le contact d'un TCR avec un complexe « HLA-antigène peptidique » (signal (1) dans le schéma ci-dessous) ne suffit pas à activer pleinement les lymphocytes T à se multiplier et à devenir des cellules activées. Des signaux dits de co-stimulation\* sont nécessaires pour induire un signal intracellulaire qui aboutit à l'activation du lymphocyte T (signal (2) dans le schéma ci-dessous = signal de « danger »). Ces signaux peuvent être dus à des contacts membranaires (par exemple la molécule B7 et les molécules CD28\* (activateur)) entre la cellule présentatrice d'antigène\* et le lymphocyte T, et à des facteurs solubles. En absence des signaux de co-stimulation toutes les fonctions du lymphocyte T sont inactivées (=anergie\*).



Interaction des lymphocytes T avec les cellules présentatrices. D'après Figure 1-21, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

Les lymphocytes T pleinement activés se multiplient à l'identique (population clonale\* sur le schéma ci-dessous).



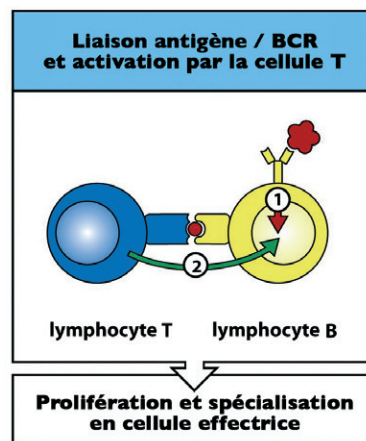
**Sélection clonale :** Lorsqu'un antigène microbien interagit avec un lymphocyte T mature via son TCR, cela conduit à la prolifération de ce lymphocyte (expansion clonale) et à sa spécialisation en cellules effectrices capables d'éradiquer l'antigène. D'après Figure 1-11, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).



Les lymphocytes T4 activés sécrètent des messagers solubles (cytokines) qui amplifient la réponse adaptative. Ils interagissent ensuite avec les lymphocytes T8 (qui ont aussi reconnu l'antigène via leur récepteur TCR) pour les transformer en cellules tueuses et avec les lymphocytes B (qui ont aussi reconnu l'antigène via leur récepteur BCR) pour induire la production d'anticorps solubles.

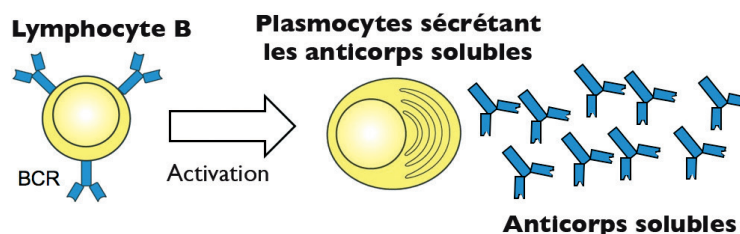
## Activation des lymphocytes B

Le contact entre le BCR et l'antigène peut, pour certains antigènes glucidiques, suffire à activer le lymphocyte B. Mais pour la grande majorité des antigènes, ce contact ne donne qu'un signal de spécificité (= sélection\*, parmi tous les lymphocytes B, de celui qui a un BCR spécifique de l'antigène) mais n'active pas le lymphocyte B à se différencier en cellule effectrice. De même que pour le lymphocyte T, un signal de co-stimulation (= signal de « danger ») est nécessaire pour terminer l'activation du lymphocyte B. Dans le cas des lymphocytes B, ce signal de co-stimulation est apporté par les lymphocytes T4 activés (= les lymphocytes T qui ont déjà détecté l'antigène) par contact physique entre les deux types cellulaires et via des facteurs solubles sécrétés par les lymphocytes T4 activés. On parle de coopération T/B.



**Coopération T/B** : le lymphocyte B s'active suite à des signaux qui lui sont donnés par la reconnaissance de son antigène (signal 1) et des interactions avec le lymphocyte T directes ou par le biais de molécules produites par ce dernier (signal 2). D'après Figure 1.21, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

L'activation des lymphocytes B qui ont reçu un signal de spécificité + un signal de co-stimulation, conduit à leur prolifération et à leur différenciation en plasmocytes\* sécrétant la forme soluble, appelée anticorps\*, de leur BCR. Alors que les cellules restent dans les organes lymphoïdes, les anticorps qui ont aussi la capacité de fixer le même épitope microbien que celui reconnu par le BCR initial partent dans le sang rejoindre le foyer infectieux pour assurer leurs fonctions effectrices.



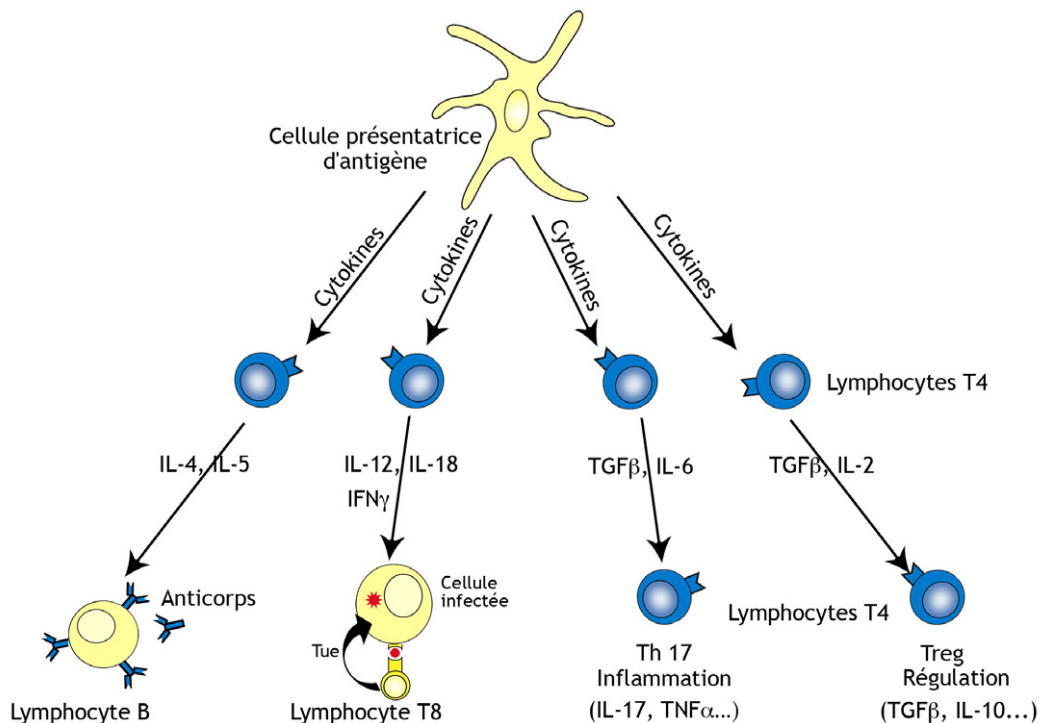
**Activation du lymphocyte B et transformation en plasmocyte :**  
le lymphocyte B activé se transforme en plasmocyte, sécrétant la forme soluble de son BCR, appelée anticorps.

**i** Une partie des lymphocytes B et T activés ne vont pas devenir des cellules effectrices mais vont se transformer en cellules mémoires, capables d'agir plus rapidement et efficacement contre le même pathogène lors d'une infection ultérieure.

## Orientation vers des effecteurs adaptés à la nature du pathogène

Il existe une balance modulant l'orientation du système immunitaire adaptatif vers une réponse plutôt humorale (via les anticorps) ou plutôt cellulaire (via les lymphocytes T8). Ce contrôle assure la mise en place d'effecteurs appropriés à la nature du pathogène. Dans le cas de parasites extracellulaires (bactéries extracellulaires, champignons, vers, etc.), les antigènes microbiens pourront être détectés par les anticorps et une réponse humorale est donc protectrice. En présence de parasites intracellulaires (virus, bactéries intracellulaires) ou de tumeurs, l'antigène ne peut pas être détecté par les anticorps qui n'ont pas accès à l'intérieur des cellules. L'élimination des pathogènes intracellulaires ou des tumeurs résulte de l'éradication par les lymphocytes T8 de la cellule infectée ou cancéreuse.

Plus généralement, en fonction des cellules présentatrices et de la nature du pathogène, le système immunitaire privilégie certaines voies de réponses schématisées ci-dessous. La réponse immunitaire « finale » dépend de l'équilibre entre les différents acteurs.



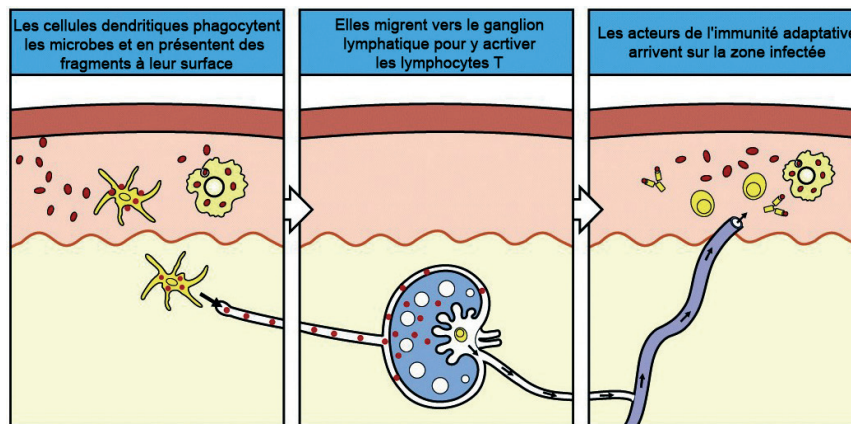
**Une balance finement orchestrée :** la balance entre réponse humorale, réponse cellulaire et inflammation est orchestrée par la cellule présentatrice, le lymphocyte T4 et les cytokines sécrétées.



Des effecteurs inappropriés dus à une mauvaise orientation de la réponse adaptative conduit à une *non protection* de l'organisme et à l'établissement d'*inflammation chronique* favorable au développement de maladies auto-immunes.

## ELIMINATION DU PATHOGENE

Une fois que l'ensemble des effecteurs est opérationnel, toutes les cellules (lymphocytes T4 et T8 activés) et les anticorps sécrétés par les lymphocytes B activés sortent du ganglion et se dirigent vers le lieu de l'infection où, par leur action conjuguée et coordonnée, ils vont en général débarrasser l'organisme du pathogène.



Devenir des lymphocytes après activation dans les ganglions. D'après Figure 10-2, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

Sur le lieu de l'infection, les lymphocytes T4 activés orchestrent l'élimination du pathogène. Les lymphocytes T8 activés reconnaissent et tuent les cellules infectées. Les anticorps spécifiques du pathogène concourent à son élimination par différentes fonctions :

- L'agglutination des pathogènes ;
- la neutralisation de la fonction de certaines molécules ou de l'entrée de certains virus dans les cellules ;
- l'amplification des systèmes effecteurs innés (activation du complément, phagocytose par les cellules phagocytaires, ...).

### Vers un retour au calme

Suite à l'élimination du microbe, à la perte du signal de reconnaissance et des facteurs de l'inflammation, des signaux de régulation vont permettre un « retour au calme ». Cette étape est nécessaire pour la réparation du tissu lésé. La plupart des cellules effectrices va mourir mais un petit nombre va passer à un état latent et se transformer en cellules mémoire circulantes. Elles seront disponibles très rapidement lors d'une prochaine intrusion du même microbe et favoriseront l'efficacité de la réponse immunitaire.



C'est l'immunité innée qui est mise en jeu en première ligne, induisant une réponse inflammatoire aiguë.

Cette inflammation aiguë induit, grâce à une action coordonnée de l'immunité innée, une activation de l'immunité adaptative (lymphocytes) qui se traduit par une réponse spécifique au microbe, mais aussi par la sécrétion de facteurs solubles de l'inflammation et par une activité inflammatoire des cellules :

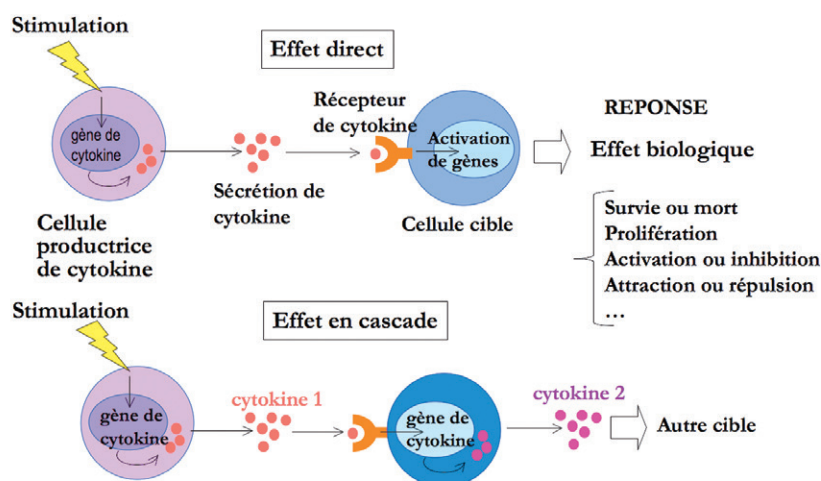
- dans une situation physiologique, l'inflammation est ensuite contrôlée, menant à une réparation tissulaire et à la guérison ; si l'inflammation est très importante, le prix à payer peut être lourd et elle peut se traduire par des dégâts physiologiques importants (exemple de la tuberculose pulmonaire qui peut laisser des « cavernes » comme séquelles de la réponse des macrophages suractivés par les T4 anti-tuberculose) ;
- en cas d'infection persistante et/ou d'inflammation chronique mal contrôlée, peut apparaître une maladie inflammatoire chronique qui peut favoriser l'apparition d'une maladie auto-immune.

## ENCART 6

# [PROTÉINES DE L'IMMUNITÉ ET DE L'INFLAMMATION]

## Les cytokines

De nombreux facteurs solubles appelés cytokines sont sécrétés aussi bien par les cellules du système immunitaire inné que par celles du système immunitaire adaptatif. Ces cytokines peuvent agir sur les cellules qui les ont produites, sur des cellules voisines ou bien à distance. Elles ont pour vocation d'attirer d'autres cellules (cytokines appelées chimiokines\*), de faire multiplier des cellules (facteurs de croissance), de faciliter les contacts de cellule à cellule (molécules d'adhésion), d'activer d'autres cellules à exercer des fonctions de destruction des microbes ou à produire à leur tour d'autres facteurs... Certaines ont un effet, au contraire, inhibiteur permettant d'inactiver leur cible (par exemple inhiber un lymphocyte T activé pour permettre ainsi le retour au calme). Les cytokines sont produites en petite quantité en réponse à l'activation de la cellule par un stimulus externe (exemple de stimulus : présence d'un microbe). Les cytokines agissent en se fixant à des récepteurs sur leurs cellules cibles. Elles régulent la réponse immunitaire et son efficacité.



**Les cytokines :** leur production est induite suite à un stimulus externe puis elle agissent en se fixant à des récepteurs hautement spécifiques

Tous ces facteurs sont « puissants » et peuvent induire de nombreux dommages aux tissus en plus de ceux infligés aux microbes (en cas de production non contrôlée).

### • Quelques cytokines de l'immunité innée

Ce sont essentiellement les macrophages et les cellules dendritiques qui sécrètent des cytokines, servant de médiateurs dans un grand nombre de réactions cellulaires de l'immunité naturelle et de l'inflammation.

Parmi les cytokines sécrétées dans le cas de l'immunité naturelle on trouve notamment le TNF (Tumor Necrosis Factor), les chimiokines, les interleukines comme l'IL-1 et l'IL-12 :

- TNF alpha : cette molécule active le recrutement et la pénétration d'autres cellules de l'immunité innée sur le lieu d'infection. Le TNF favorise la mise en route de l'immunité adaptative en augmentant le drainage vers les ganglions ;

**i** Une concentration très élevée de TNF favorise la thrombose sanguine (= formation d'un caillot de sang) et diminue brutalement la pression artérielle. C'est ce qu'on observe dans le cas d'un choc septique (infection bactérienne sévère et disséminée).

- les chimiokines jouent un rôle essentiel dans le recrutement, sur le site d'infection, des neutrophiles et monocytes circulants ;
- les interleukines : il s'agit de cytokines produites par les globules blancs (appelés aussi leucocytes) d'où le nom d'interleukines. L'IL-1 active les lymphocytes et favorise la destruction du tissu où elle est produite ; l'IL12 active les lymphocytes «natural killer» (NK) et les lymphocytes T4 qui orientent la réponse immunitaire adaptative vers une réponse cellulaire (via les lymphocytes T8). D'autres interleukines comme l'IL-6 orientent aussi la réponse adaptative.
- **Quelques cytokines de l'immunité adaptative**
  - Interleukine 2 (IL-2) : c'est un facteur majeur de croissance des lymphocytes. En son absence ils ne peuvent proliférer ni se différencier correctement ;
  - Interféron gamma (IFN $\gamma$ ) : produit par des lymphocytes T4 et T8, l'IFN- $\gamma$  active les macrophages et augmente l'expression des molécules HLA à la surface des cellules, ce qui améliore la présentation de l'antigène aux cellules T et la reconnaissance des cellules infectées ;
  - certaines interleukines (ex : IL-4 et IL- 5) agissent sur les lymphocytes B pour leur faire produire certains types d'anticorps. D'autres contribuent aux réactions inflammatoires (ex : IL-17). Enfin, certaines favorisent le retour au calme (ex : IL-21)

On peut voir que certaines interleukines sont produites aussi bien par les macrophages que par les lymphocytes, ce qui donne lieu à une amplification de la réponse immune.

## Quelques autres protéines

### • Complément

Il s'agit d'une cascade d'une vingtaine de protéines circulant dans le sang et jouant un rôle dans les défenses contre les microbes et dans le contrôle de l'inflammation. Ces protéines sont activées de façon séquentielle notamment lors de leur rencontre avec certains microbes ou complexes [antigène-anticorps]. Les protéines du complément recouvrent les microbes pour qu'ils soient phagocytés, elles stimulent l'inflammation et induisent la lyse du microbe (certains composés du complément font des trous dans la membrane du microbe, ce qui le tue). Le complément est aussi efficacement fixé à certains anticorps, ce qui va donc rendre ces anticorps « tueurs » du microbe qu'ils auront fixés. C'est le foie qui sécrète les protéines de la cascade du complément.

- **La protéine C-réactive**

Certaines bactéries induisent la production d'IL-6 par les macrophages. Cette IL-6 agit sur les cellules du foie qui produisent alors diverses molécules, dont la protéine C-réactive. Celle-ci se fixe à la surface des bactéries, et ce complexe va être phagocyté par les macrophages. Ce complexe peut aussi activer la cascade du complément.



La CRP plasmatique augmente dès la sixième heure au cours des états infectieux bactériens. Mais elle n'augmente pas ou très peu au cours des infections virales (en effet, elle dépend de la présence d'IL-6).

- **Autres protéines**

De nombreuses protéines témoignent de la mise en place de l'immunité innée et des premiers phénomènes inflammatoires. Les concentrations circulantes d'un grand nombre de ces protéines augmentent rapidement après l'infection par le pathogène. Cette réponse protectrice porte le nom de « réponse de la phase aiguë à l'infection ».

D'autres protéines sont exprimées à la surface des lymphocytes en réponse à la stimulation antigénique telles que les récepteurs pour les interleukines (IL-R) ou certains ligands (CD28, CTLA4\*...). Elles favorisent les interactions cellulaires et augmentent la réponse immunitaire.