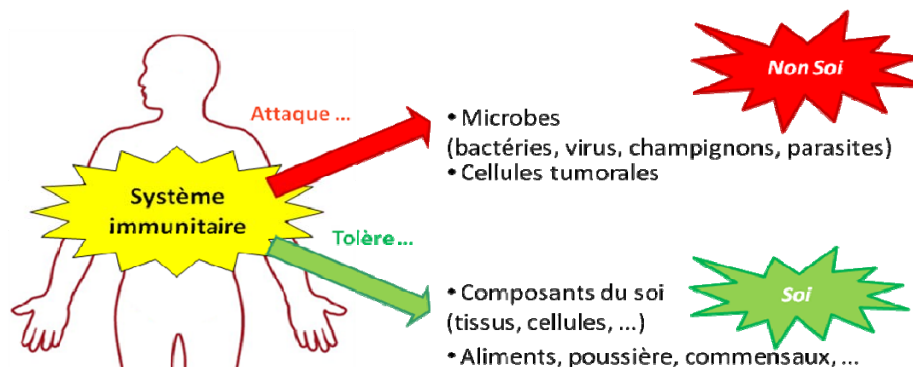


CHAPITRE 2 : LE SYSTEME IMMUNITAIRE & SES ACTEURS

[1. NOTIONS DE « SOI » ET DE « NON SOI »]

L'existence d'un système de défense de l'organisme était suspectée depuis des siècles : certains individus guérissaient de maladies qui en tuaient d'autres (peste, variole) et ces personnes semblaient protégées lors d'une deuxième exposition à la même maladie. Mis en évidence à partir de la fin du XIX^{ème} siècle, le système immunitaire était considéré alors uniquement comme un système de protection contre l'agression par des agents « étrangers » à l'organisme (appelé « non soi[#]»), en particulier les microbes responsables des maladies infectieuses (virus, bactéries, parasites, champignons, ...). Depuis, la connaissance du système immunitaire s'est affinée, et on sait maintenant qu'il est aussi impliqué dans la surveillance des tumeurs et dans l'intégrité du « soi ».

Quand il fonctionne correctement, le système immunitaire surveille l'écosystème que constitue l'individu, fait le ménage dans notre organisme pour nous débarrasser des déchets et des cellules mortes et surtout s'assure qu'aucun danger ne nous menace. Ainsi notre « soi », mais aussi les aliments, les poussières communes que nous respirons ou les petits commensaux qui vivent avec nous sont normalement tolérés car ils ne sont pas identifiés comme des sources de danger. En cas d'infection par un microbe ou en cas de modification du « soi », induite par un virus ou une tumeur (reconnu alors comme « non soi » par le système immunitaire), le système immunitaire se met en marche, notamment grâce à une réponse inflammatoire précoce, et implique autant d'acteurs que nécessaire pour éradiquer le « danger ». Puis s'en suit normalement un retour au calme.



Discrimination « Soi »/« Non soi » par le système immunitaire

[2. SYSTEME IMMUNITAIRE INNE ET SYSTEME IMMUNITAIRE ADAPTATIF]

2. 1. Système immunitaire inné

Le corps est protégé des agressions extérieures par de multiples barrières externes et internes, qui communiquent et se complètent. Des barrières physiques telles que la peau sont efficaces pour empêcher les poussières, la plupart des microbes et certains produits chimiques de pénétrer dans l'organisme. Au niveau des muqueuses qui constituent des zones d'échanges et des portes d'entrée du monde extérieur, on

rencontre en plus des liquides antiseptiques comme la salive ou le mucus intestinal. Cette protection est particulièrement efficace au niveau de la sphère oro-pharyngée (porte d'entrée des aliments et de l'air) et la sphère génito-urinaire. Dans l'intestin, de nombreux germes commensaux séjournent et se multiplient, assurant, par compétition, une barrière supplémentaire contre l'invasion par des micro-organismes pathogènes.

Que ce soit dans la peau ou les muqueuses, des cellules immunitaires (à savoir les cellules dendritiques et les macrophages[#]) assurent une surveillance et sont capables de détecter des éléments étrangers, de les ingérer (ce phénomène s'appelle la phagocytose[#]) afin de les détruire et de les présenter au système immunitaire adaptatif. Cette phagocytose est souvent aidée par divers produits tels que le complément qui est un ensemble de protéines[#] capables de recouvrir les microbes et d'activer les cellules phagocytaires. Cette activation entraîne la sécrétion de diverses substances solubles (messagers) qui ont la propriété d'attirer d'autres cellules en renfort. Les cellules phagocytaires activées peuvent ensuite migrer vers des organes spécifiques, comme les ganglions où va s'élaborer la réponse immune adaptative.

2. 2. Système immunitaire adaptatif

Au cours de l'évolution, un autre système immunitaire est apparu, plus adapté à l'intrus et qui complète efficacement la réponse innée, appelé *système immunitaire adaptatif*. Ce système adaptatif, qui met en jeu les lymphocytes[#] B[#] et T[#], est plus lent à se mettre en place mais il présente une grande spécificité et une capacité d'adaptation à la nature du pathogène. Il est également doté de mémoire, ce qui permet à l'organisme de mettre en place une réponse plus efficace et plus rapide lors d'une deuxième rencontre avec le même microbe.

On sait depuis une cinquantaine d'années que tout poisson qui possède une mâchoire a un système immunitaire adaptatif alors que les poissons sans mâchoire ne possèdent qu'un système immunitaire inné. Pourquoi les systèmes immunitaires d'espèces relativement proches (poisson avec ou sans mâchoire) ont-ils pu évoluer de façons si différentes? Parce qu'une mutation, apparue chez les poissons à mâchoire, a permis de multiplier les récepteurs capables de reconnaître les intrus. Cette mutation a présenté un tel avantage qu'elle a été conservée tout au long de l'évolution, et ce jusqu'aux mammifères !



Pourquoi les mammifères ont-ils besoin de défenses immunitaires particulièrement complexes ?

Il s’agit d’animaux à *sang chaud* ayant, généralement, une *durée de vie longue*. Or, des microbes comme les bactéries peuvent se multiplier très rapidement dans les organismes à sang chaud. D’autre part, les animaux vont rencontrer une multitude de microbes tout au long de leur vie et être éventuellement confrontés à plusieurs reprises au même microbe (d’où l’importance d’une mémoire immunologique). Ils doivent rester en bonne santé, tout particulièrement pendant les années de reproduction, afin de pouvoir assurer leur descendance et élever leur progéniture.

La vaccination qui a pour but de protéger la personne lors d’une future rencontre avec un microbe utilise cette mémoire du système immunitaire adaptatif. La vaccination consiste à injecter, éventuellement plusieurs fois, une forme atténuée du microbe pour déclencher une réponse qui sera mémorisée par l’organisme. Ainsi le système immunitaire d’une personne immunisée répondra plus rapidement et plus efficacement lorsqu’elle rencontrera ce microbe, et elle ne sera pas malade (exemple de la diphtérie et du tétanos contre lesquels nous sommes vaccinés).

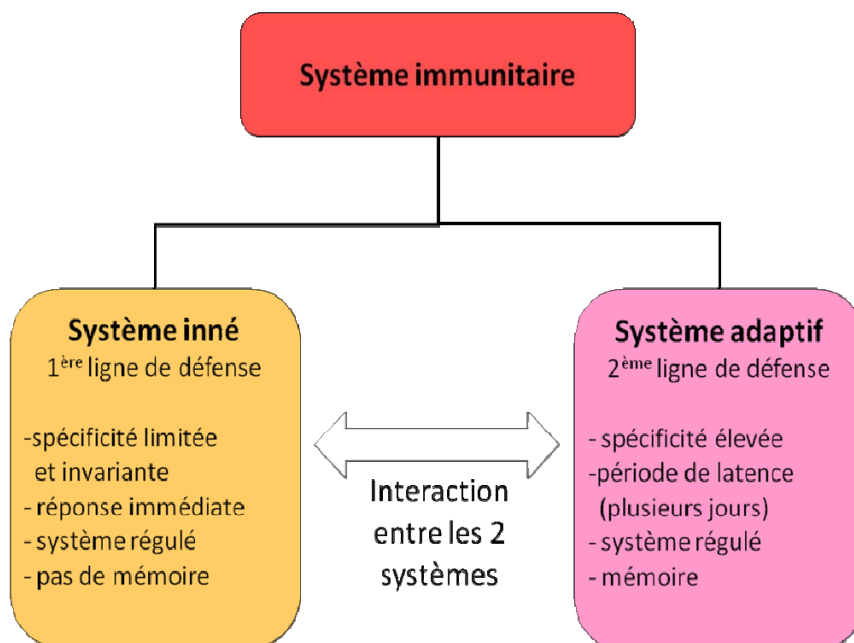


Schéma récapitulatif des caractéristiques et différences entre systèmes immunitaires inné et adaptatif

A retenir

Le **système immunitaire inné** permet une réponse **locale et rapide**, mais **peu spécifique**, aux intrusions de toute nature.

Le **système immunitaire adaptatif** permet une réponse **très spécifique** (adaptée au pathogène) mais plus lente à se mettre en place. Il est aussi doté de mémoire.

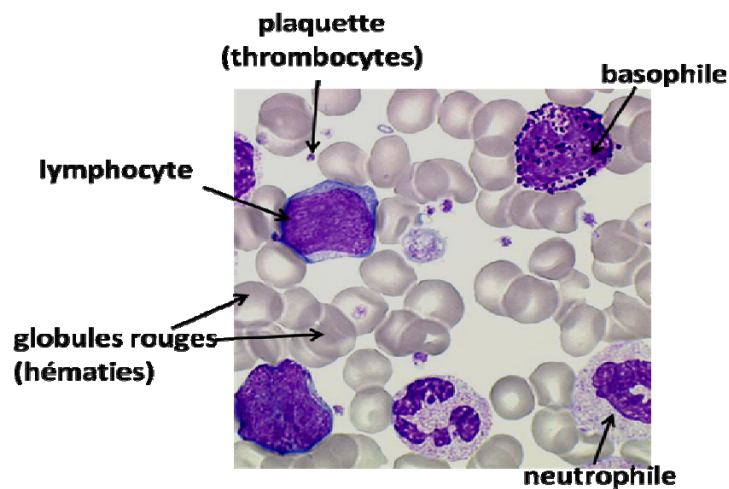
La **réponse inflammatoire** implique majoritairement le **système immunitaire inné** qui fonctionne de manière intégrée avec le système immunitaire adaptatif.

[3. VUE D'ENSEMBLE DES ACTEURS DU SYSTEME IMMUNITAIRE ET DE L'INFLAMMATION]

Les réponses du système immunitaire sont assurées par :

- un ensemble de cellules : essentiellement les leucocytes ou globules blancs ;
- des messagers solubles, notamment les cytokines que ces cellules sécrètent de façon induite et contrôlée et qui leur permettent de communiquer entre elles.

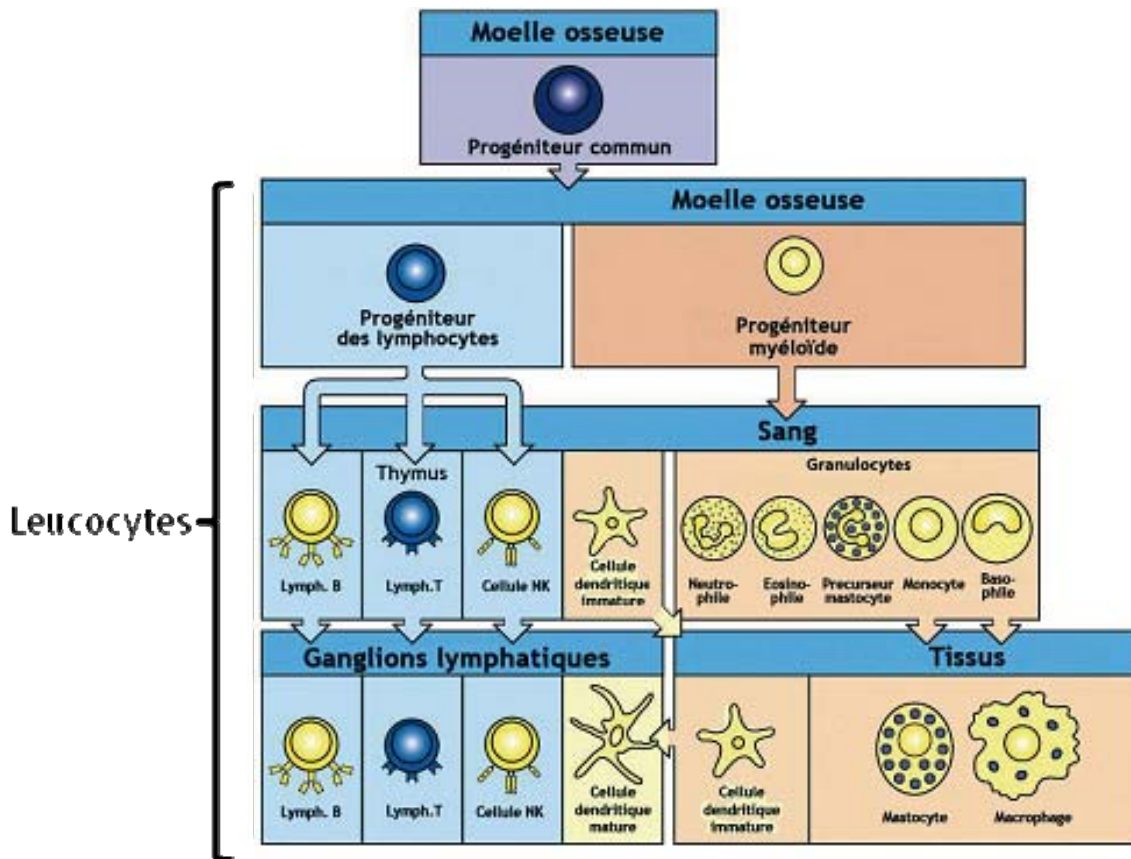
3. 1. Les cellules du système immunitaire



Frottis sanguin observé au microscope optique
(source : faculté de médecine – Angers)

Encart 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 (attention : ne pas confondre moelle osseuse et moelle épinière qui, elle, est le siège du système nerveux !). Dans la moelle osseuse, on trouve des cellules que l'on appelle « cellules souches hématopoïétiques » : elles 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 (ou hématies), en globules blancs et en plaquettes. 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 (cytokines).



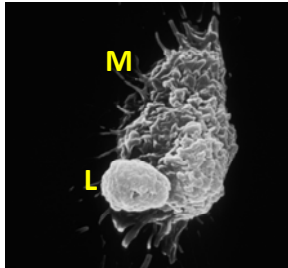
Origine commune des leucocytes d'après Figure 1-3, Immunobiology, 7 ed., ©Garland 2008)

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. Ces cellules colonisent ensuite les différents tissus de l'organisme (cellules résidentes) ou patrouillent dans le sang pour assurer la fonction de surveillance. La lignée lymphoïde, quant à elle, engendre essentiellement les cellules de l'immunité adaptative[#], à savoir les lymphocytes B et T.

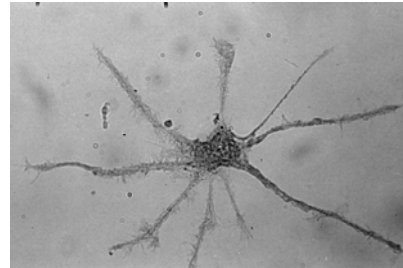
Zoom sur les cellules phagocytaires et les lymphocytes

Les cellules phagocytaires et les lymphocytes sont les acteurs cellulaires clé du système immunitaire :

- les cellules phagocytaires incluent notamment les macrophages et les cellules dendritiques[#]. Elles détectent le microbe, le « mangent », le détruisent ou le neutralisent. Elles présentent des morceaux de ce pathogène (appelés « antigènes[#] ») aux lymphocytes. Pour remplir leurs fonctions, elles sont aux endroits stratégiques où elles peuvent potentiellement rencontrer des microbes ou des particules : poumons, reins, foie, rate, peau, ...

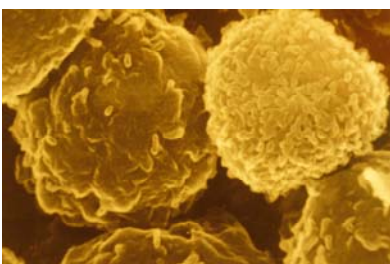


Macrophage (M) et lymphocyte (L)
(source : U277 - ©Inserm)



Cellule dendritique de la peau
(source : Schmitt Daniel - ©Inserm)

- Quant aux lymphocytes (B et T), ils sont pourvus de récepteurs capables de reconnaître les antigènes du « non soi » dangereux et de mettre en place une réponse adaptée. Les lymphocytes B, une fois activés, produisent les anticorps. Les lymphocytes T peuvent jouer plusieurs rôles : certains orchestrent la réponse immunitaire adaptative (lymphocytes T4), d'autres tuent des cellules infectées par un microbe (lymphocytes T8), des sous-populations de lymphocytes T4 activent la réponse inflammatoire (Th17) et d'autres interviennent dans la régulation de la réponse immunitaire et le « retour au calme » (lymphocyte T régulateurs ou T_{rég}).



Cellules de la moelle osseuse : lymphocytes mature et immature. Le lymphocyte mature (clair) présente de nombreuses villosités à sa surface. Il est entouré de lymphocytes immatures moins riches en villosités. x4000 (source : Dantchev Dimitri - ©Inserm)

Les cellules auxiliaires contrôlant l'inflammation

Comme nous avons commencé à le voir et comme nous le verrons plus en détail dans la suite du document, la fonction principale de l'inflammation est d'attirer, au niveau du tissu inflammé, des leucocytes et des médiateurs solubles du système immunitaire pour éradiquer le pathogène. La réaction inflammatoire met aussi en jeu d'autres acteurs que ceux mentionnés ci-dessus, à savoir les granulocytes (tels que les neutrophiles et les basophiles), les mastocytes et les plaquettes. Leurs rôles respectifs dans la réaction inflammatoire seront détaillés par la suite.

3. 2. Les cytokines, messagers solubles du système immunitaire

De nombreuses protéines solubles appelées cytokines (du grec « cyto », cellule et « kinos », mouvement) sont sécrétées par les cellules du système immunitaire.

A retenir

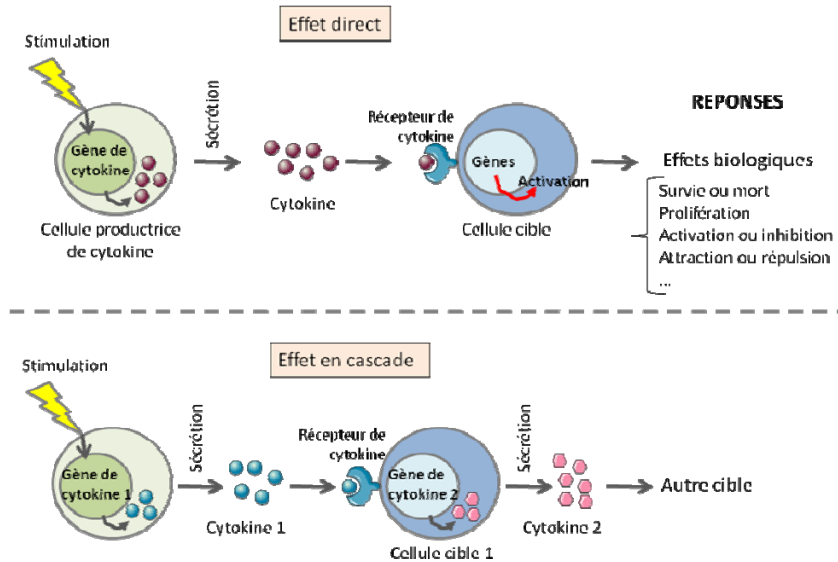
Les cytokines sont moins connues que les hormones. Cependant, elles sont **tout aussi essentielles à la communication entre nos cellules** ! Contrairement aux hormones qui agissent à distance via la circulation sanguine, les cytokines agissent **le plus souvent dans un environnement local**.

Ces cytokines peuvent agir soit sur les cellules qui les ont produites, soit sur des cellules voisines, soit à une distance proche. Elles ont pour vocation :

- d'attirer d'autres cellules (cytokines appelées dans ce cas chimiokines[#]) ;
- de faire multiplier des cellules (facteurs de croissance), notamment de faire se multiplier et se différencier les cellules souches de la moelle osseuse ;
- de faciliter les contacts de cellule à cellule (expression de molécules d'adhésion à la surface de la cellule) ;
- d'activer d'autres cellules à exercer des fonctions de destruction des microbes ou à produire à leur tour d'autres facteurs... (cas des interleukines[#], notées « IL ») ;
- ou au contraire de les inactiver (par exemple inhiber un lymphocyte T activé pour permettre ainsi le retour au calme du système immunitaire).

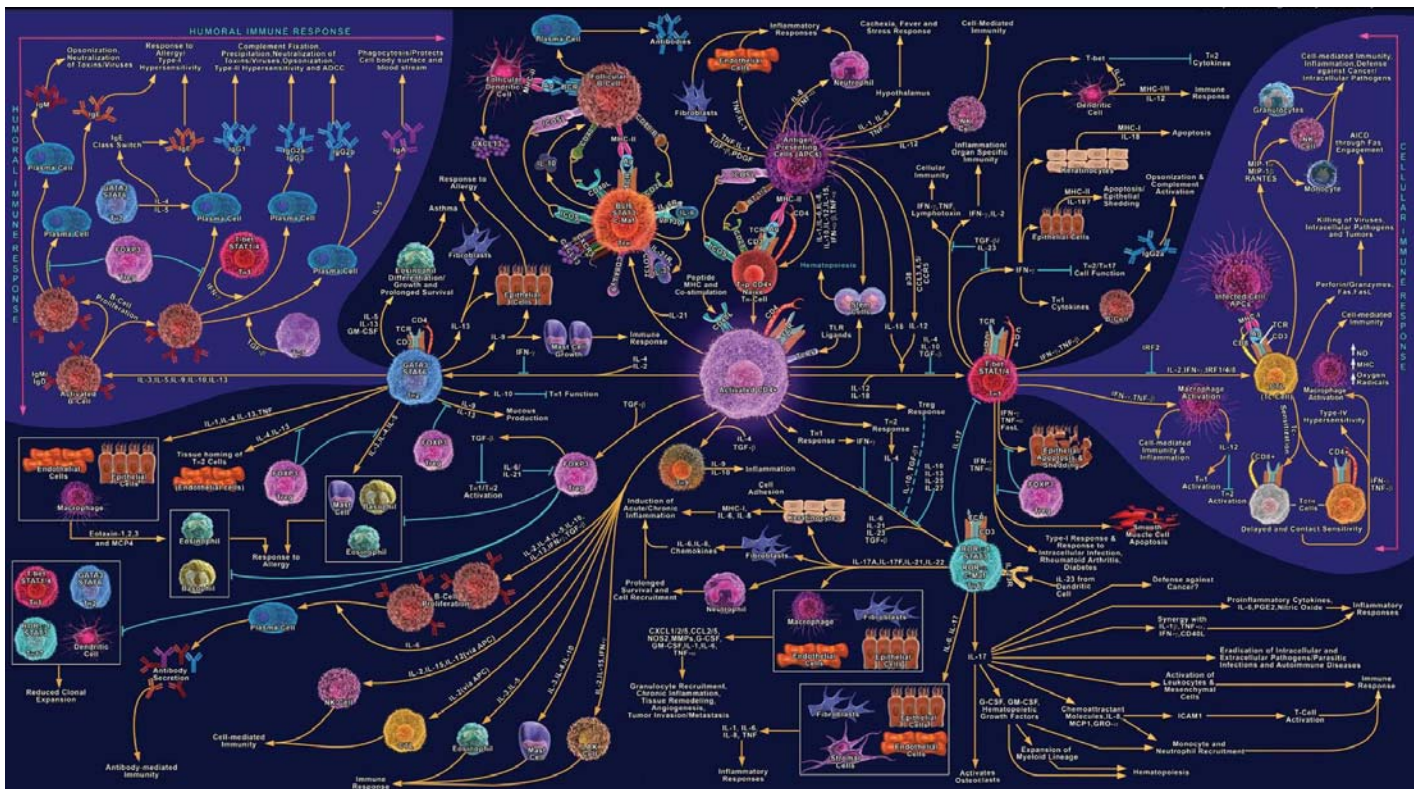
Les cytokines sont produites en petite quantité en réponse à l'activation de la cellule par un stimulus externe comme la présence d'un microbe. Les cytokines agissent en se fixant à des récepteurs sur leurs cellules cibles. Elles régulent la réponse inflammatoire, et plus largement, la réponse immunitaire et son efficacité.

Les cytokines représentent une très grande famille de messagers solubles, essentielles à la communication entre nos cellules : on peut citer comme exemple le TNF- α , les interleukines (notamment l'IL-1 et l'IL-17 qui jouent des rôles clés dans l'inflammation), les interférons, ...



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

En dehors des cytokines, il existe d'autres messagers qui interviennent dans la réponse inflammatoire : les kinines, le complément, ... Ces messagers seront décrits dans le chapitre suivant.



Un réseau simplifié de cellules et de messagers solubles... (source : www.biolegend.com)