

**République Algérienne Démocratique et populaire**  
**Ministère de l'enseignement supérieur et de la Recherche scientifique**  
**Centre universitaire BELHADJ Bouchaib Ain Témouchent**  
**Institut des sciences**  
**Département des Sciences de la Nature et de la Vie**



## **POLYCOPIE DE COURS**

**2ème année Sciences biologiques**

---

# **Immunologie**

---

**Préparé par :**

**Dr. Nassima BRIXI GORMAT-BENMANSOUR**

**Maître des conférences classe B**

# SOMMAIRE

## LISTE DES FIGURES

## LISTE DES TABLEAUX

<b>PRÉAMBULE</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : Introduction à l'immunologie</b> .....	3
1. Généralités : Rôle l'immunité .....	3
2. Survol historique.....	6
<b>CHAPITRE II : Ontogénèse du système immunitaire</b> .....	8
1. Les cellules du système immunitaire.....	8
1.1. Les cellules de la lignée myéloïde.....	9
1.1.1. Les granulocytes.....	10
1.1.2. Les mastocytes.....	11
1.1.3. Les monocytes et les macrophages.....	11
1.1.4. Les cellules dendritiques.....	11
1.2. Les cellules de la lignée lymphoïde.....	12
1.2.1. Les cellules NK.....	12
1.2.2. Les lymphocytes.....	12
2. Les organes lymphoïdes.....	13
2.1. Les organes lymphoïdes primaires.....	14
2.1.1. La moelle osseuse.....	15
2.1.2. Le thymus.....	17
2.2. Les organes lymphoïdes secondaires.....	19
2.2.1. Les ganglions lymphatiques.....	19
2.2.2. La rate.....	21
2.2.3. Tissu lymphoïde associé aux muqueuses.....	22
<b>CHAPITRE III : Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)</b> .....	25
1. Les gènes codant les molécules du CMH.....	25
2. Structure des molécules du CMH.....	27
2.1. Structure des molécules du CMH de classe I.....	27
2.2. Structure des molécules du CMH de classe II.....	28
3. La présentation de l'antigène par les molécules du CMH.....	29
3.1. L'apprêtement des antigènes intracellulaires en vue de leur présentation par le CMH I.....	30
3.2. L'apprêtement des antigènes extracellulaires en vue de leur présentation par le CMH II.....	32
<b>CHAPITRE IV : La réponse immunitaire innée</b> .....	34
1. La reconnaissance des motifs moléculaires dans le système immunitaire inné.....	34
2. Les composants de l'immunité innée.....	37
2.1. Les barrières épithéliales.....	38
2.2. Les cellules phagocytaires et la phagocytose.....	38
2.3. Les cellules naturellement tueuse (NK).....	41
2.4. Le système du complément.....	44
2.4.1. Définition.....	44

2.4.2. Mode d'action.....	45
2.4.3. Les voies du complément.....	45
2.5. La réponse inflammatoire.....	48
2.5.1. Les événements majeurs de la réponse inflammatoire.....	49
<b>CHAPITRE V : La Réponse immunitaire adaptative (acquise).....</b>	<b>51</b>
1. Les caractéristiques de la réponse immunitaire adaptative.....	52
2. Antigènes et immunogènes.....	53
2.1. L'épitope, la région de l'antigène reconnue par les récepteurs de l'immunité adaptative.....	54
2.2. Les fondements de l'immunogénicité.....	54
2.2.1. La taille de l'antigène.....	54
2.2.2. La nature chimique.....	55
2.2.3. Les facteurs extérieurs de l'immunogène.....	55
3. Reconnaissance de l'antigène par le système immunitaire adaptatif.....	55
4. La réponse immunitaire de type cellulaire.....	56
4.1. Le TCR, récepteur d'antigène des lymphocytes T.....	56
4.2. Les phases de la réponse immunitaire cellulaire.....	58
4.2.1. Migration des cellules T vers les organes lymphoïdes périphériques et reconnaissance des peptides associés aux molécules CMH.....	59
4.2.2. Les cellules présentatrices d'antigène impliquées dans les réponses des cellules T.....	60
4.2.3. Reconnaissance de l'antigène et costimulation.....	61
4.2.4. Différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes effecteurs.....	63
4.2.4.1. Les lymphocytes T auxiliaires CD4 <sup>+</sup> .....	64
4.2.4.2. Les fonctions effectrices des lymphocytes T cytotoxiques CD8 <sup>+</sup> .....	68
4.2.5. Développement des lymphocytes T mémoire.....	70
5. La réponse immunitaire humorale.....	71
5.1. Les anticorps.....	71
5.2. Les phases de l'immunité humorale.....	74
5.3. La reconnaissance de l'antigène et stimulation des lymphocytes B.....	75
5.4. Le rôle du complément dans l'activation des lymphocytes B.....	76
5.5. Les types d'antigènes auxquelles répondent les lymphocytes B.....	77
5.5.1. Les antigènes thymo-dépendants (ou antigènes-T-dépendants).....	77
5.5.1.1. Mécanismes d'activation des lymphocytes B par les lymphocytes T auxiliaires.....	78
5.5.1.2. Les compartiments anatomiques de la réponse des lymphocytes contre les antigènes-T-dépendants.....	81
5.5.2. Les antigènes thymo-indépendants (ou antigènes-T-Indépendants).....	82
5.6. La distribution et les fonctions effectrices des anticorps.....	83
<b>CHAPITRE VI : Coopération entre les réponses immunitaires.....</b>	<b>88</b>
1. Généralités.....	88
2. Définition des cytokines.....	89
3. Propriétés des cytokines.....	89
4. Récepteurs des cytokines.....	91
5. Catégories des cytokines.....	92
5.1. Cytokines de l'immunité innée.....	93
5.2. Médiateurs de l'immunité adaptative.....	95

<b>CHAPITRE VII : Dysfonctionnement du système immunitaire.....</b>	<b>97</b>
1. Les maladies auto-immunes.....	97
1.1. Définition.....	97
1.2. Les causes des dommages tissulaires.....	98
2. Les hypersensibilités.....	99
3. Les déficiences du système immunitaire (Immunodéficiences).....	100
3.1. Immunodéficiences congénitales liées à l'immunité innée.....	101
3.2. Immunodéficiences congénitales liées à l'immunité adaptative.....	101
3.3. Immunodéficiences acquises (secondaires).....	102
<b>CHAPITRE VIII : Les principaux tests en immunologie.....</b>	<b>104</b>
1. Agglutination.....	104
1.1. Principe.....	104
1.2. Les différents types d'agglutination.....	104
2. Réactions de précipitation.....	106
2.1. Réaction de précipitation en milieu liquide.....	106
2.2. Réaction de précipitation en gels.....	107
2.2.1. Immunodiffusion en tubes ( <i>Méthode d'Oudin</i> ).....	107
2.2.2. Immunodiffusion sur plaque ( <i>Technique d'Ouchterlony</i> ).....	108
2.2.3. Immunodiffusion radiale ( <i>Technique de Mancini</i> ).....	108
2.2.4. Immunoélectrophorèse.....	109
3. Technique de fluorescence.....	110
4. Technique immunoenzymatique (le test ELISA).....	111
5. Western blotting.....	113
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>114</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : comparaison des changements morphologiques qui apparaissent dans l'apoptose et la nécrose	5
<b>Figure 2</b> : Gravure de Louis Pasteur regardant Joseph Meister alors qu'on administrait à ce dernier le vaccin contre la rage (Extrait de Harper's Weekly)	7
<b>Figure 3</b> : Les cellules de l'immunité proviennent de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse	9
<b>Figure 4</b> : Les cellules myéloïdes	10
<b>Figure 5</b> : Les principaux organes et tissus lymphoïdes	14
<b>Figure 6</b> : Maturation des lymphocytes	14
<b>Figure 7</b> : les composants de la moelle osseuse	15
<b>Figure 8</b> : Vue d'ensemble du développement de la cellule B	16
<b>Figure 9</b> : Les composants du thymus	17
<b>Figure 10</b> : Sélection positive et sélection négative des thymocytes dans le thymus	18
<b>Figure 11</b> : Morphologie des ganglions lymphatiques	20
<b>Figure 12</b> : Structure de la rate	22
<b>Figure 13</b> : Système immunitaire des muqueuses	22
<b>Figure 14</b> : Les amygdales	23
<b>Figure 15</b> : Les plaques de Payer	24
<b>Figure 16</b> : Organisation des gènes codant pour les molécules du CMH	26
<b>Figure 17</b> : Structures des molécules du CMH	27
<b>Figure 18</b> : Structure du CMH I	28
<b>Figure 19</b> : Structure du CMH II	29
<b>Figure 20</b> : les voies d'apprêtement et de présentation de l'antigène	30
<b>Figure 21</b> : Voie des molécules de classe I du CMH pour l'apprêtement des antigènes cytosoliques	31
<b>Figure 22</b> : Voie des molécules de classe II du CMH pour l'apprêtement des antigènes vésiculaires internalisés	33
<b>Figure 23</b> : Les principales familles de PRR	36
<b>Figure 24</b> : Les caractéristiques des récepteurs de l'immunité innée et adaptative	37
<b>Figure 25</b> : Principaux mécanismes de l'immunité innée et adaptative	37
<b>Figure 26</b> : Activation et fonctions des macrophages	39
<b>Figure 27</b> : Les récepteurs aux opsonines des phagocytes	39

<b>Figure 28:</b> Internalisation de l'antigène par le macrophage	40
<b>Figure 29:</b> Phagocytose et destruction intracellulaire des microbes	41
<b>Figure 30 :</b> Fonctions des cellules NK	42
<b>Figure 31:</b> Activation en synergie des cellules NK et des macrophages	42
<b>Figure 32:</b> Cytolyse exercée la cellule NK	43
<b>Figure 33 :</b> Les trois voies du complément	44
<b>Figure 34:</b> Etapes initiales de l'activation des trois voies du complément	46
<b>Figure 35 :</b> L'activité effectrice des voies du complément	48
<b>Figure 36:</b> vue d'ensemble des cellules et médiateurs impliqués dans la réponse inflammatoires	49
<b>Figure 37 :</b> Séquence des événements au cours de la migration des leucocytes sanguins dans les foyers infectieux	50
<b>Figure 38:</b> Phases des réponses immunitaires adaptatives	51
<b>Figure 39:</b> Expansion clonale	53
<b>Figure 40:</b> Epitope et paratope	54
<b>Figure 41:</b> Structure du TCR	57
<b>Figure 42:</b> Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes TCD4 et transduction des signaux	57
<b>Figure 43:</b> Étapes d'activation des lymphocytes T	59
<b>Figure 44 :</b> Des différences dans les propriétés des cellules présentatrices de l'antigène	61
<b>Figure 45:</b> Récepteur-ligand participant à l'activation du lymphocyte T	61
<b>Figure 46:</b> Coopération entre les lymphocytes TCD4 <sup>+</sup> , lymphocytes CD8 <sup>+</sup> et cellules dendritiques	62
<b>Figure 47:</b> Classes des lymphocytes T	64
<b>Figure 48:</b> Les sous-populations de lymphocytes T auxiliaires CD4 <sup>+</sup> et leurs caractéristiques	64
<b>Figure 49:</b> Fonctions des lymphocytes T <sub>H</sub> 1	65
<b>Figure 50:</b> Fonctions des lymphocytes T <sub>H</sub> 2	66
<b>Figure 51 :</b> Mécanismes de destruction des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 <sup>+</sup>	70
<b>Figure 52:</b> Représentation schématique de la structure des immunoglobulines	72
<b>Figure 53 :</b> Liaison d'un antigène à un anticorps	72
<b>Figure 54:</b> Structures générales des cinq classes majeures d'anticorps sécrété	74
<b>Figure 55:</b> Phases des réponses immunitaires humorales	74
<b>Figure 56:</b> Récepteurs d'antigène des lymphocytes B	75
<b>Figure 57:</b> Rôle de la protéine C3d du complément dans l'activation des lymphocytes B	76
<b>Figure 58:</b> Stimulation des lymphocytes B par les récepteurs membranaires et les cytokines des lymphocytes T	78
<b>Figure 59 :</b> Les évènements qui surviennent dans le centre germinatif	80
<b>Figure 60:</b> la réponse humorale primaire et secondaire	81

<b>Figure 61:</b> Anatomie des réponses immunitaires humorales	82
<b>Figure 62:</b> Sous population de cellule B	83
<b>Figure 63:</b> Fonctions effectrices des anticorps	87
<b>Figure 64 :</b> Fonctions des cytokines	89
<b>Figure 65 :</b> Caractères de pléiotropie, de redondance, de synergie et l'antagonisme de l'action des cytokines	90
<b>Figure 66 :</b> Production des cytokines suite à l'interaction de l'antigène et des macrophages et l'activation des cellules T <sub>H</sub>	92
<b>Figure 67:</b> les différents types d'hypersensibilités	100
<b>Figure 68:</b> Test d'agglutination	105
<b>Figure 69:</b> Hémagglutination	105
<b>Figure 70:</b> Précipitation Ag/Ac en milieu liquide	107
<b>Figure 71:</b> Immunodiffusion sur plaque	108
<b>Figure 72:</b> Immunodiffusion radiale simple	109
<b>Figure 73:</b> Immunoélectrophorèse	110
<b>Figure 74 :</b> Immunofluorescence directe et indirecte	111
<b>Figure75 :</b> La technique ELISA	112
<b>Figure 76:</b> Les types d'ELISA	113
<b>Figure 77 :</b> Technique Western blot	114

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 :</b> Composition en chaînes des cinq classes d'immunoglobulines chez l'homme	73
<b>Tableau 2 :</b> Caractéristiques des principales classes d'anticorps	85
<b>Tableau 3 :</b> Les cytokines de l'immunité innée	93
<b>Tableau 4 :</b> Propriétés des principales cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires CD4 <sup>+</sup>	95
<b>Tableau 5 :</b> Maladies auto-immunes classées selon les atteintes provoquées	98
<b>Tableau 6 :</b> quelques déficits immunitaires congénitaux provoqués par des anomalies de l'immunité innée	101
<b>Tableau 7 :</b> Caractéristiques de quelques déficits immunitaires congénitaux provoqués par des anomalies de la maturation des lymphocytes T et B	102

## PREAMBULE

Nous vivons dans un monde potentiellement hostile, rempli d'une panoplie d'agents infectieux qui peuvent causer des maladies. La plupart de ces maladies infectieuses sont associées à des événements immunologiques qui peuvent compliquer ou, heureusement, le plus souvent, freinent l'évolution de l'infection. Sans les mécanismes de défense efficaces et astucieux, chacun de nous succomberait rapidement aux effets délétères des agents pathogènes.

Les hommes ainsi que les autres vertébrés, se protègent par un réseau complexe de cellules, tissus et molécules qui résistent à l'infection dénommé *le système immunitaire*.

Evolué au cours du temps, l'immunologie est une discipline qui étudie le système immunitaire et ses réponses contre les micro-organismes invasifs.

Ce polycopié de cours est destiné aux étudiants de 2<sup>ème</sup> année sciences biologiques. Il a pour objectif principal de faire connaître aux étudiants le rôle de l'immunité, les systèmes de défense immunitaire, les types de réponse immunitaire ainsi que les dysfonctionnements du système immunitaire. Pour cela de nombreuses illustrations tirées à partir de différents ouvrages d'immunologie sont présentées dans ce polycopié afin d'aider les étudiants à mieux saisir les concepts les plus importants sur les différents mécanismes du système immunitaire. Il reste, cependant, beaucoup de détails à préciser concernant quelques mécanismes biochimiques et moléculaires (comme la signalisation cellulaire et autres), que les étudiants de biochimie feront en détails en 3<sup>ème</sup> année.

Ce cours d'immunologie est constitué de huit chapitres. Le premier chapitre est une introduction à l'immunologie qui cadre les mécanismes de l'immunité ainsi que son rôle vis-à-vis des agents infectieux ainsi qu'un survol historique sur les grandes découvertes de l'immunologie.

Le chapitre II décrit l'ontogénèse du système immunitaire, commençant par les cellules du système immunitaires ainsi que les organes qui le constitue et ensuite l'éducation des cellules lymphocytaires B et T au sein des organes lymphoïdes primaires.

Le chapitre III porte sur le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) responsable de la présentation de l'antigène aux lymphocytes T.

Le chapitre IV et le chapitre V décrivent séparément les propriétés et le développement de la réponse immunitaire innée et celles de la réponse immunitaire adaptative, avec ces deux types cellulaires et humorales, puisqu'elles font appel à des mécanismes différents.

Le chapitre VI traite la coopération entre les réponses immunitaires cellulaires et humorales qui se rattache aux cytokines, les principaux médiateurs de la coopération des cellules immunitaires.

Le dysfonctionnement du système immunitaire, à savoir les maladies auto-immunes, les hypersensibilités ou les déficits héréditaires est traité dans le chapitre VII et enfin le chapitre VIII porte sur les principaux tests utilisés en immunologie.

## Chapitre I : INTRODUCTION A L'IMMUNOLOGIE

### 1. Généralités : Rôle de l'immunité

Le terme immunité (du latin *immunis* libre de ou protégé de...) évoquait initialement une résistance des individus vis-à-vis des infections microbiennes.

#### Qu'est qu'une infection microbienne ?

- Tous les milieux de vie (air, terre, eau) sont peuplés d'êtres vivants microscopiques classés en 3 groupes : les virus, les bactéries et les champignons.
- Certains sont inoffensifs et d'autres provoquent des maladies, ils sont appelés *pathogènes*.
- Ces microorganismes peuvent franchir les frontières qui délimitent le milieu intérieur du milieu extérieur comme la peau et les muqueuses : C'est *la contamination*.
- Après la contamination, les bactéries pathogènes se multiplient et peuvent fabriquer un poison (les toxines) qui se propage dans tout le corps pouvant attaquer le système respiratoire et nerveux ; C'est *l'infection bactérienne*.
- *Les virus*, quant à eux, pénètrent dans les cellules cibles, leur ADN viral s'intègre à l'ADN de la cellule, le virus se multiplie dans la cellule en utilisant le matériel cellulaire, certains sortent de la cellule en l'éclatant et vont attaquer d'autres cellules.

Afin d'éviter que ces microorganismes provoquent des infections microbiennes en pénétrant nos barrières naturelles (peau, muqueuses), l'organisme a mis en place un système de défense contre ces infections.

Tout être vivant, de la plante la plus élémentaire à l'homme, possède un système capable de lui permettre de survivre.

Au cours de l'évolution, ce système de défense a progressé et s'est diversifié selon les espèces pour permettre l'adaptation de chaque être vivant dans son environnement.

## Quel est ce système de défense ?

L'ensemble des cellules, des tissus et des molécules qui s'opposent à la résistance aux infections est appelé *système immunitaire*.

La coordination de ces cellules et molécules entre elles contre les microbes pathogènes porte le nom de *réponse immunitaire*, et les mécanismes de cette réponse se composent d'une *immunité innée (naturelle)*, toujours présente et considérée comme la première ligne de défense contre les infections ; et de *l'immunité adaptative (acquise ou spécifique)* qui se développe plus lentement et met en œuvre une défense tardive et plus efficace contre les infections.

La protection immunitaire peut être divisée en deux activités apparentées : **la reconnaissance et la réponse**. La reconnaissance immunitaire est remarquable par sa capacité à distinguer les composants étrangers de ceux du soi.

En effet, le système immunitaire est capable de reconnaître des profils moléculaires qui caractérisent des groupes de pathogènes présentant des caractéristiques connues, et de fournir une réponse rapide dirigée contre ces pathogènes. Il peut également détecter les différences chimiques qui distinguent un pathogène étranger d'un autre. Et surtout, il peut faire la discrimination entre les molécules étrangères et les cellules ou protéines de l'organisme qui le possède (*discrimination Soi – non Soi*).

Cependant, il arrive parfois que ce système puisse être défaillant, puisqu'il peut entraîner des réactions d'hypersensibilité ou s'attaquer à ces propres tissus provoquant ainsi *des maladies auto-immunes*.

Le dénominateur commun aux principales réactions immunitaires est leur spécificité aux corps étrangers qui les induisent : *les antigènes*.

- **Les antigènes (Ag)**: sont des substances capables de provoquer une réponse immunitaire, puis de réagir spécifiquement avec le produit de cette réaction: *l'anticorps* ou lymphocytes sensibilisés.
- **Les anticorps (Ac)** sont définis comme des substances dont la production est provoquée par l'administration d'antigène et qui sont capables de se lier spécifiquement à lui.

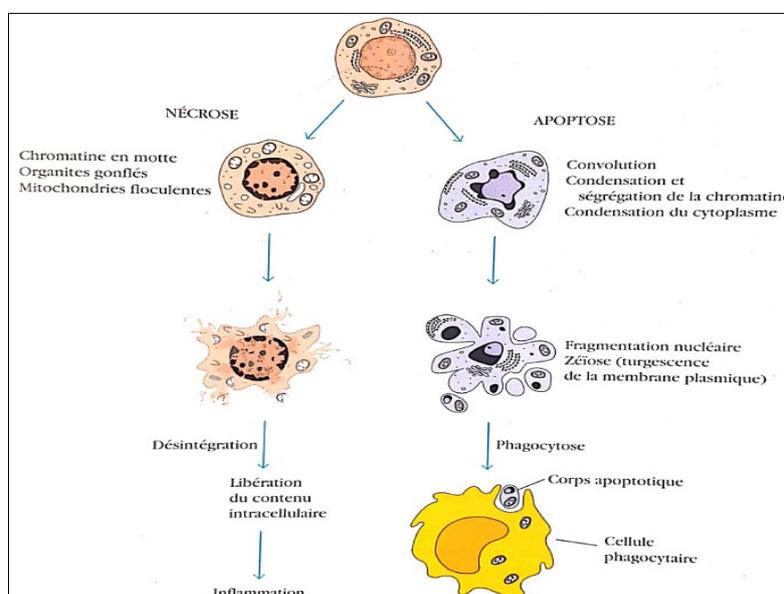
Il est important aussi de connaître la différence entre deux types de mort cellulaire en fonction du stimulus reçu par la cellule et le type cellulaire (figure 1).

- **Apoptose :**

- C'est une mort cellulaire programmée, naturelle,
- Les changements observés au début de l'apoptose sont des déformations du noyau et de la cellule entière, suivies de la fragmentation de l'ADN,
- La cellule participe activement à sa propre disparition, puisqu'elle se détruit elle-même à partir de l'intérieur, s'atrophie et perd des vésicules membranaires pour ne laisser que quelques vestiges,
- N'induit pas de réaction de défense immunitaire, pas d'inflammation,
- C'est un facteur essentiel de la régulation homéostatique de nombreux types de populations cellulaires.

- **Nécrose :**

- C'est une mort cellulaire non programmée, accidentelle,
- Causée par des blessures physiques ou chimiques,
- La cellule lésée se gonfle et éclate son contenu, déclenchant ainsi une réponse inflammatoire dommageable.
- Le tissu nécrotique est ingéré et dégradé par les cellules phagocytaires.



**Figure 1 :** comparaison des changements morphologiques qui apparaissent dans l'apoptose et la nécrose (Goldsby et al., 2003)

## 2. Survol historique

L'histoire de l'immunologie peut être décrite comme le passage d'un savoir empirique portant sur l'immunité à la science du système immunitaire.

La première tentative d'immunisation remonte au 15<sup>ème</sup> siècle, et a été effectuée par les chinois et les turques lors de l'épidémie de la variole, maladie contagieuse souvent mortelle. Cette technique appelée variolisation, consistait soit à prélever du pus à partir des pustules des personnes atteintes de cette maladie pour l'inoculer aux personnes saines ou alors des croûtes de ces pustules étaient inhalés par les narines des personnes non atteintes. Cette pratique n'était pas sans danger, la proportion de décès était élevée.

A la fin du 18<sup>ème</sup> siècle, **Edward Jenner** (1749-1823), médecin anglais de campagne, préleva du pus sur une pustule d'une jeune fermière contaminée par la vaccine (variole de la vache), et l'injecta à un jeune garçon de huit ans. Après que le garçon eut guéri de la maladie bénigne induite par la vaccine, Jenner lui injecta de la variole humaine, qu'il surmonta également avec succès. Edward Jenner a donc démontré qu'il était possible de se protéger de la variole humaine grâce à la vaccine et appela ce procédé, la vaccination. Cependant, il a fallu presque deux siècles pour que la vaccination contre la variole se répande, ce qui a permis à l'organisation mondiale de la santé (OMS) de déclarer l'éradication de la variole en 1977. Cela a été la plus grande victoire de la médecine moderne et on l'attribue sans doute à Edward Jenner qui est considéré aujourd'hui comme le fondateur de l'immunologie.

En utilisant la méthode de vaccination, Jenner ne connaissait pas encore les agents infectieux responsables des pathologies, ce n'est que vers la fin du 19<sup>ème</sup> siècle que **Robert Koch** (1843-1910) prouva que des microorganismes induisaient les maladies infectieuses.

A la suite de ces découvertes, **Louis Pasteur** (1822-1895) et ses collaborateurs jouèrent un rôle déterminant dans la discipline de l'immunologie en découvrant le principe du vaccin. En effet, en 1879, après avoir réussi à cultiver la bactérie responsable du choléra des poules (figure 2), Louis Pasteur a démontré que les poules auxquelles il avait inoculé des cultures vieilles de la bactérie non seulement ne mourraient pas mais résistaient à de nouvelles infections. Il conclut donc que le vieillissement de la bactérie a affaibli sa virulence et qu'une souche ainsi atténuée, pouvait être administrée pour protéger contre la maladie.

C'est suivant cette méthode que Pasteur inventa le vaccin contre la rage, qu'il avait injecté à un jeune garçon (Joseph Meister) mordu par un chien, quelques années plus tard, en 1885 (figure 2). Cette méthode de vaccination fut appliquée à toutes les maladies infectieuses.



**Figure 2** : Gravure de Louis Pasteur regardant Joseph Meister alors qu'on administrait à ce dernier le vaccin contre la rage (Extrait de Harper's Weekly) (Goldsby et *al.*, 2003)

Afin de comprendre le mécanisme de la vaccination, **Emil von Behring** et **Shibasaburo Kitasato** démontrèrent en 1890 que le sérum d'animaux immunisés contre la diphtérie ou le tétanos exerçait une action antitoxique protégeant ainsi les personnes, de façon transitoire contre les effets de la toxine diphtérique ou tétanique. Et c'est grâce aux efforts d'**Elvin Kabat**, en 1930, qu'on a pu savoir que ce sont les anticorps (molécules actives de la fraction immunoglobulinique) qui lient spécifiquement les toxines et les neutralisent.

Les vingt années qui suivirent furent celles de l'analyse structurale et génétique des immunoglobulines, ensuite c'étaient celles de l'immunologie cellulaire et de l'immunogénétique.

Depuis, grâce à ses précurseurs, l'immunologie s'est développée au point de devenir une science majeure du vivant. En effet, des avancements technologiques majeurs ont été à l'origine de progrès considérables tels que la production d'anticorps monoclonaux par le clonage des cellules productrices d'anticorps par la technique des hybridomes et la découverte des facteurs de croissance (interleukine 2) qui permettait le clonage des lymphocytes T.

## CHAPITRE II : ONTOGENESE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Les divers moyens de défense de l'immunité se mettent en place progressivement au cours de la vie intra-utérine. L'immunité non spécifique (innée) se développe progressivement au cours de la vie fœtale. À la naissance, les cellules phagocytaires, dont les fonctions bactéricides sont acquises, sont caractérisées par un défaut de capacité de migration vers les sites infectieux. L'activité cytotoxique des cellules Natural Killer (NK) reste incomplète et le système du complément, encore immature à la naissance, se développe progressivement dans la première année de vie.

L'ontogénèse des lymphocytes T et B, nécessaires à la réponse de l'immunité spécifique, correspond au développement de ceux-ci, à leur maturation et à l'acquisition de la tolérance au soi. Leur différenciation ainsi que celle des cellules présentatrices de l'antigène, débute très précocement au cours de la gestation et, à 12 semaines de développement, la réponse immunitaire spécifique apparaît possible.

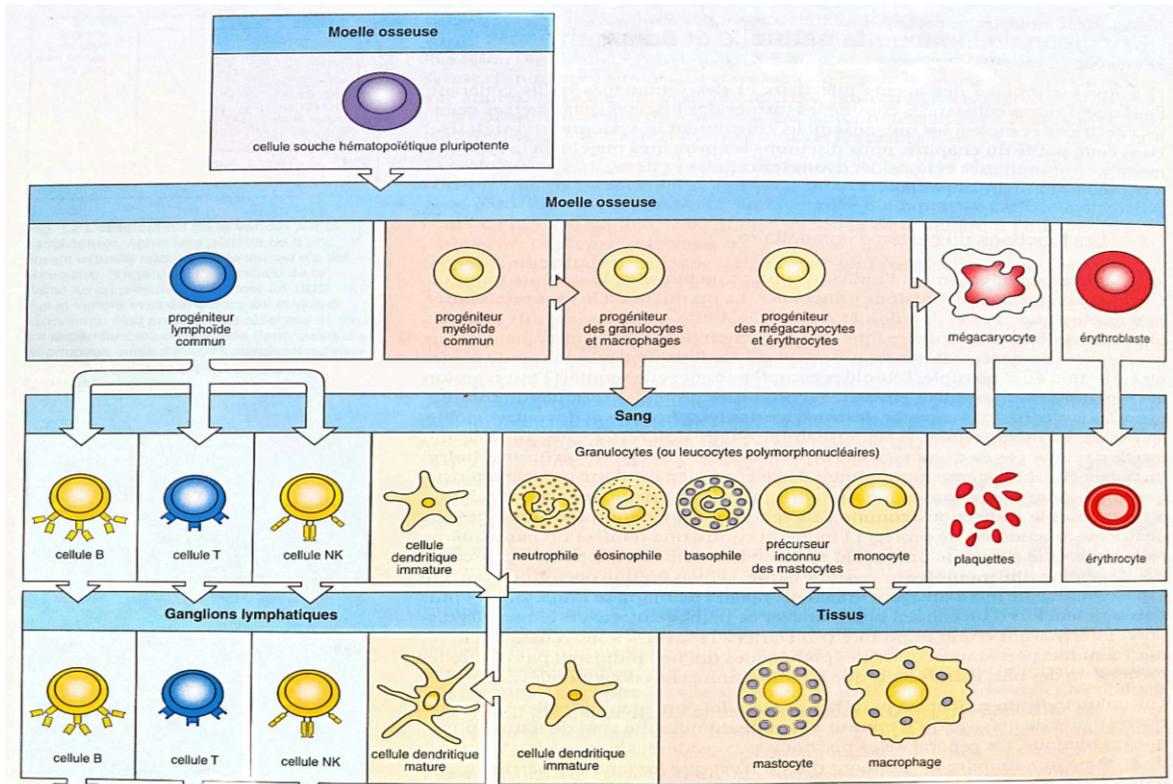
C'est dans les organes lymphoïdes centraux (thymus, moelle osseuse) que s'effectue l'éducation élémentaire des cellules de l'immunité (lymphocytes T et B). Les organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions, muqueuses) sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative, autrement dit l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoires.

Nous parlerons d'abord des cellules du système immunitaire et de leurs progéniteurs, puis nous décrirons les organes et les tissus lymphoïdes.

### 1. Les cellules du système immunitaire

Les cellules du système immunitaire sont constituées par les globules blancs, appelées leucocytes. Elles circulent dans le sang et la lymphe, mais se retrouvent également dans des tissus ou organes spécialisés : les organes lymphoïdes (centraux et périphériques).

Tous les leucocytes sont issus à partir des progéniteurs communs appelés : *cellules souches hématopoïétiques pluripotentes* (c'est à dire capables de se différencier de différentes façons), au niveau de la moelle osseuse, qui est le centre géniteur de notre système immunitaire. À partir de ces cellules, deux grandes voies de différenciation se distinguent : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde (figure 3).



**Figure 3:** Les cellules de l'immunité proviennent de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse (Janeway et *al.*, 2009)

### 1.1. Les cellules de la lignée myéloïde :

Le progéniteur myéloïde commun est à l'origine de la plupart des cellules de l'immunité innée : les granulocytes, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques (figure 4). Cette cellule souche myéloïde se différencie aussi en érythrocytes (globules rouges) et en mégacaryocytes (futures plaquettes).

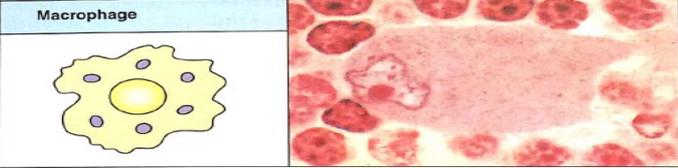
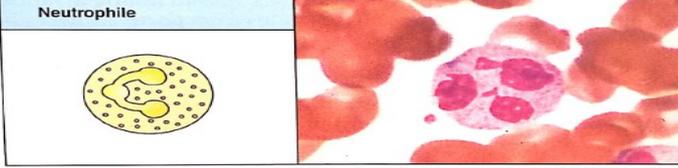
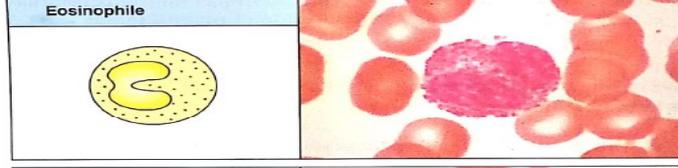
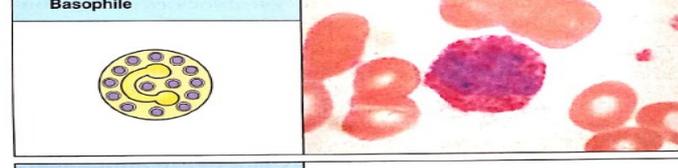
Cellule		Fonction activée
Macrophage		Phagocytose et activation des mécanismes bactéricides Présentation de l'antigène
Cellule dendritique		Capture de l'antigène dans les sites périphériques Présentation de l'antigène
Neutrophile		Phagocytose et activation des mécanismes bactéricides
Eosinophile		Destruction des parasites recouverts d'anticorps
Basophile		Inconnu
Mastocyte		Libération des granules contenant de l'histamine et d'autres médiateurs

Figure 4 : Les cellules myéloïdes (Janeway et *al.*, 2009)

### 1.1. 1. Les granulocytes :

Ce sont les plus nombreux des leucocytes dans le sang. Ils tirent leur nom de leurs nombreux granules cytoplasmiques, caractérisés par un noyau plurilobé, d'où leur ancienne appellation de polynucléaires, on les classe en trois types :

- **Les neutrophiles** : ils ont un noyau multilobé, ils sont les plus nombreux des granulocytes. Leur principale fonction est la phagocytose ainsi que la destruction des microbes extracellulaires.
- **Les éosinophiles** : ont un noyau bilobé, leur rôle phagocytaire est moins important que les neutrophiles et jouent un rôle dans la destruction des parasites extracellulaires.

- **Les basophiles** : leur noyau est lobé, ce sont des granulocytes non phagocytaires qui fonctionnent en libérant le contenu de leur granules cytoplasmiques, qui contiennent des substances actives, jouant un rôle majeur dans certaines réponses allergiques.

### 1.1.2. Les mastocytes

Ils sont localisés dans plusieurs tissus, tels que la peau, le tissu épithélial des muqueuses respiratoire, digestif et génito-urinaire. Ils sont impliqués dans la protection des muqueuses contre les pathogènes. Tout comme les basophiles, leur cytoplasme contient de grands granules, qui lorsque la cellule est activée, libère l'histamine et d'autres molécules actives. Les mastocytes jouent aussi un rôle important dans le développement des allergies.

### 1.1.3. Les monocytes et macrophages

Les macrophages représentent la forme mature des monocytes. Ces derniers circulent dans le sang et migrent dans les tissus où ils se sont différenciés en macrophages spécifiques dans les tissus.

Les macrophages et les monocytes sont également des cellules phagocytaires, cependant la majorité des infections touchent les tissus, les macrophages sont donc considérés comme les initiateurs de la réponse immunitaire innée. Ils contribuent à l'inflammation et sécrètent des protéines de signalisation qui activent les autres cellules immunitaires.

Ce sont des éboueurs, ils éliminent les cellules mortes et les débris cellulaires. Ils ont aussi la capacité de pouvoir présenter des fragments peptidiques de l'antigène, associé aux molécules du CMH classe II (complexe majeur d'histocompatibilité), aux lymphocytes T au cours de l'immunité adaptative.

### 1.1.4. Les cellules dendritiques :

Elles sont dotées de longues extensions membranaires semblables aux dendrites des cellules nerveuses, d'où leur appellation.

Elles sont essentiellement localisées dans les tissus. Ce sont aussi des cellules phagocytaires, tout comme les macrophages, elles dégradent les microbes qu'elles ont phagocytés, mais leur principal rôle dans le système immunitaire n'est pas l'élimination du microbe mais la présentation de l'antigène peptidique sur leur surface associé aux CMH de classe I et II aux lymphocytes T, afin de les activer. Les cellules dendritiques sont nommées : les cellules présentatrices professionnelles d'antigène (CPA), de ce fait, elles jouent un rôle crucial entre la réponse immunitaire innée et adaptative.

Elles peuvent être classées selon leur localisation en :

- **Cellules de Langerhans**, présentes au niveau de l'épiderme et les muqueuses,
- **Cellules dendritiques interstitielles**, rencontrées dans la plupart des organes (comme les poumons, le cœur, le foie, les reins, le tractus gastro-intestinales),
- **Les cellules dendritiques interdigitées**, présentes dans les zones les lymphocytes T des tissus lymphoïdes secondaires et dans la partie médullaire du thymus,
- **Les cellules dendritiques circulantes**, renfermant les cellules du sang et de la lymphe,
- **Les cellules dendritiques folliculaires**, différentes des autres cellules décrites auparavant, de part leur origine et leur fonction, puisque qu'elles ne présentent pas à leur surface les molécules CMH II et ne sont donc pas des CPA. Elles ont été nommées ainsi à cause de leur localisation exclusive dans des petites structures ovalaires présentes dans les tissus lymphoïdes secondaires tels que les ganglions, appelés les follicules, riches en lymphocytes B. Ces cellules dendritiques expriment des récepteurs membranaires pour les anticorps et le complément. Certaines observations ont montré que la liaison prolongée des complexes antigène-anticorps à ces récepteurs facilite l'activation des lymphocytes B et le développement des cellules B mémoires dans les follicules.

## 1.2. Les cellules de la lignée lymphoïde :

Le progéniteur lymphoïde commun donne naissance à au moins trois types cellulaires : les cellules NK, les lymphocytes B et les lymphocytes T.

### 1.2.1. Les cellules NK (*Natural Killer Cell*) :

Cellule tueuse naturelle, il s'agit de grandes cellules caractérisées par un cytoplasme granuleux. Les cellules NK appartiennent à l'immunité innée, elles sont capables de reconnaître et de tuer les cellules tumorales ou des cellules infectées par un virus, comme l'herpès.

### 1.2.2. Les lymphocytes

Il existe deux populations principales de lymphocytes : les lymphocytes B (LB) et lymphocytes T (LT).

Ce sont les cellules de l'immunité adaptative, chacune joue un rôle immunitaire différent et porteur d'un récepteur membranaire spécifique pour l'antigène.

➤ **Les lymphocytes B**

Après activation du lymphocyte B par la liaison d'un antigène à son récepteur membranaire BCR (*B Cell Receptor*), le LB prolifère et se différencie en plasmocyte, la cellule effectrice du LB, qui produit des anticorps, appelés aussi immunoglobulines. D'autres cellules B se différencient en cellules mémoires.

➤ **Les lymphocytes T**

A l'instar des lymphocytes B, les lymphocytes T activés par leur premier contact avec l'antigène qui se lie avec leur TCR (*T Cell Receptor*), ils prolifèrent et se différencient en lymphocytes effecteurs :

- Les lymphocytes cytotoxiques : tuent les cellules infectées par un virus intracellulaires,
- Les lymphocytes auxiliaires (helper) : fournissent des signaux d'activation pour les LB, LT et macrophages,
- Les lymphocytes T régulateurs : contrôlent les réponses immunitaires,
- Les lymphocytes T mémoires : responsables de l'immunité de longue durée.

**2. Les organes lymphoïdes**

Les tissus du système immunitaire sont composés des organes lymphoïdes primaires (centraux) (figure 5), où les lymphocytes T et B arrivent à maturation et deviennent compétents pour répondre aux antigènes (figure 6) ; et des organes lymphoïdes secondaires (périphériques) au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative c'est-à-dire la différenciation des lymphocytes en cellules effectrices et en cellules mémoires.

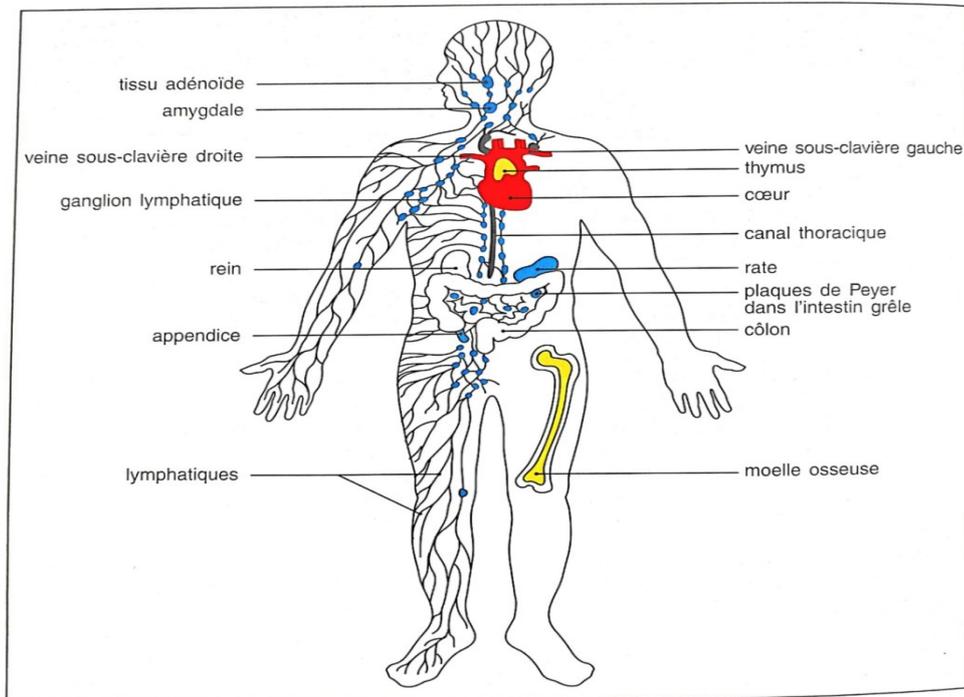


Figure 5: Les principaux organes et tissus lymphoïdes (Janeway et al., 2009)

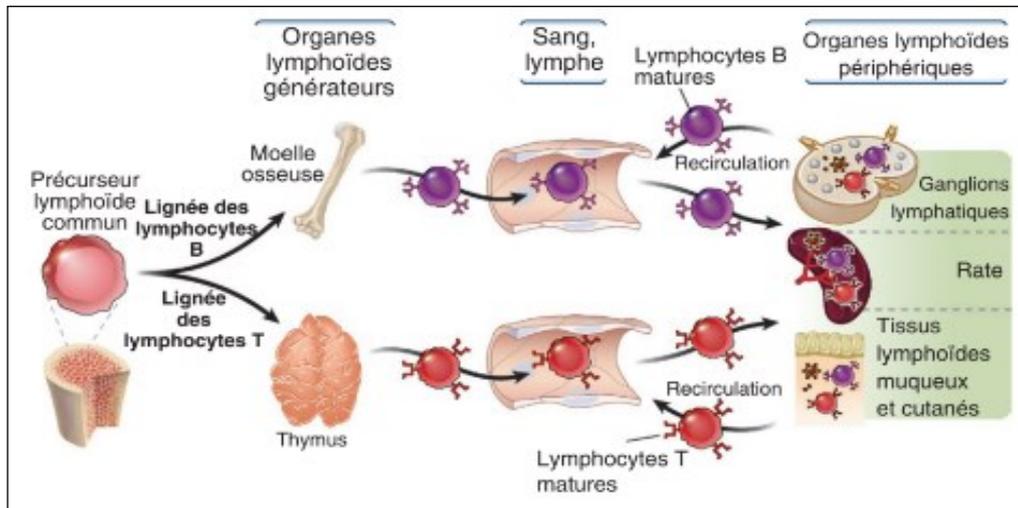


Figure 6: Maturation des lymphocytes (Abbas et al., 2016)

### 2.1. Les organes lymphoïdes primaires

Chez les mammifères, tels que les primates et les rongeurs, les organes lymphoïdes primaires sont au nombre de deux : *la moelle osseuse* et *le thymus*.

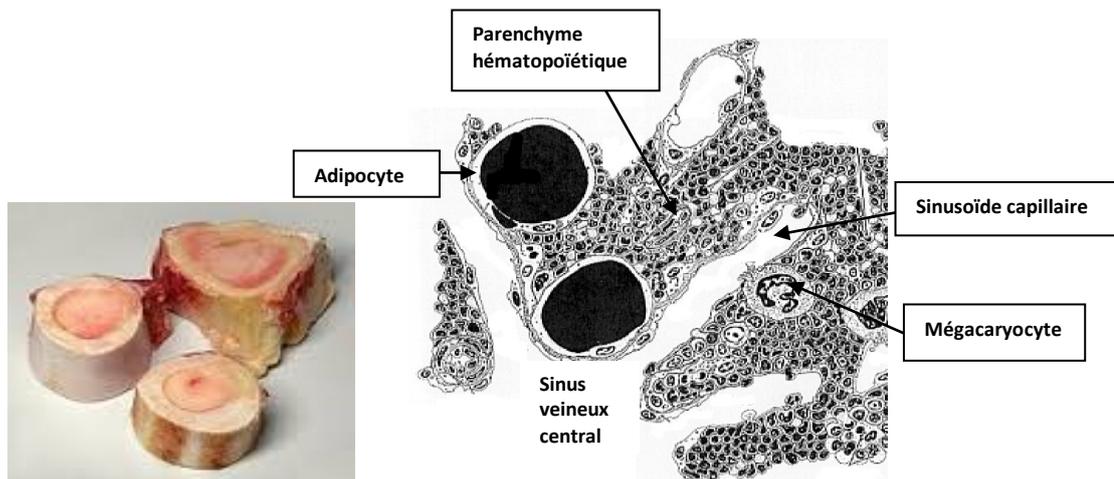
Les oiseaux possèdent un autre organe lymphoïde primaire, la source de Fabricius, située au dessus du cloaque, responsable de la maturation et la différenciation des lymphocytes B.

### 2.1.1. La moelle osseuse

La moelle osseuse est un tissu situé au centre des os courts et plats comme le sternum, les côtes, les vertèbres, l'os iliaque, la voûte du crâne, épiphyses proximales de l'humérus et du fémur.

Elle est composée du :

- Parenchyme hématopoïétique : formé de cellules sanguines et de leur précurseur (la cellule souche pluripotente capable de donner naissance aux deux lignées : myéloïde et lymphoïde),
  - La charpente conjonctive de soutien : composée de cellules stromales (les adipocytes, les cellules épithéliales, les fibroblastes, le collagène et les macrophages), qui forment un micro-environnement adaptée à la croissance des cellules souches et la différenciation hématopoïétique en produisant des cytokines et des chimiokines solubles.
  - Capillaires sinusoides qui ralentissent le courant sanguin et autorisent le passage facile des cellules sanguines (figure 7).



**Figure 7:** les composants de la moelle osseuse  
(Faculté de Médecine et Hôpital Universitaire de Strasbourg).

Les fonctions de la moelle osseuse :

- C'est le siège de l'hématopoïèse, c'est-à-dire la productrice de cellules sanguines à partir d'une même cellule indifférenciée dite cellule multipotente, capable de reconstituer toutes les lignées de l'hématopoïèse, qui s'auto-renouvelle et évolue vers la pluripotence, c'est-à-dire, la spécialisation des lignées.

Notez que l'hématopoïèse débute durant la vie embryonnaire et fœtale dans le sac vitellin ensuite le foie et la rate et finalement dans la moelle osseuse où elle continue durant toute la vie.

➤ La moelle osseuse assure aussi la différenciation et la maturation des lymphocytes B, qui prolifèrent sous l'influence de l'interleukine-7 (cytokine sécrétée par les cellules stromales de la moelle osseuse), et aboutit à la formation des lymphocytes B immatures exprimant une immunoglobuline de surface capable de reconnaître un antigène.

En effet les lymphocytes B se développent dans la moelle osseuse en passant par différentes étapes : la cellule pro-B, la grande cellule pré-B, le lymphocyte B immatures et le lymphocyte B mature (figure 8). Ce sont les étapes de sélection des lymphocytes B destinées à ne garder que les plus aptes à répondre à un agresseur de l'organisme sans pour autant altérer les constituants de notre propre organisme. Ce phénomène, appelé la tolérance, est indispensable pour éviter une auto-destruction de nos propres cellules responsable de maladies auto-immunes.

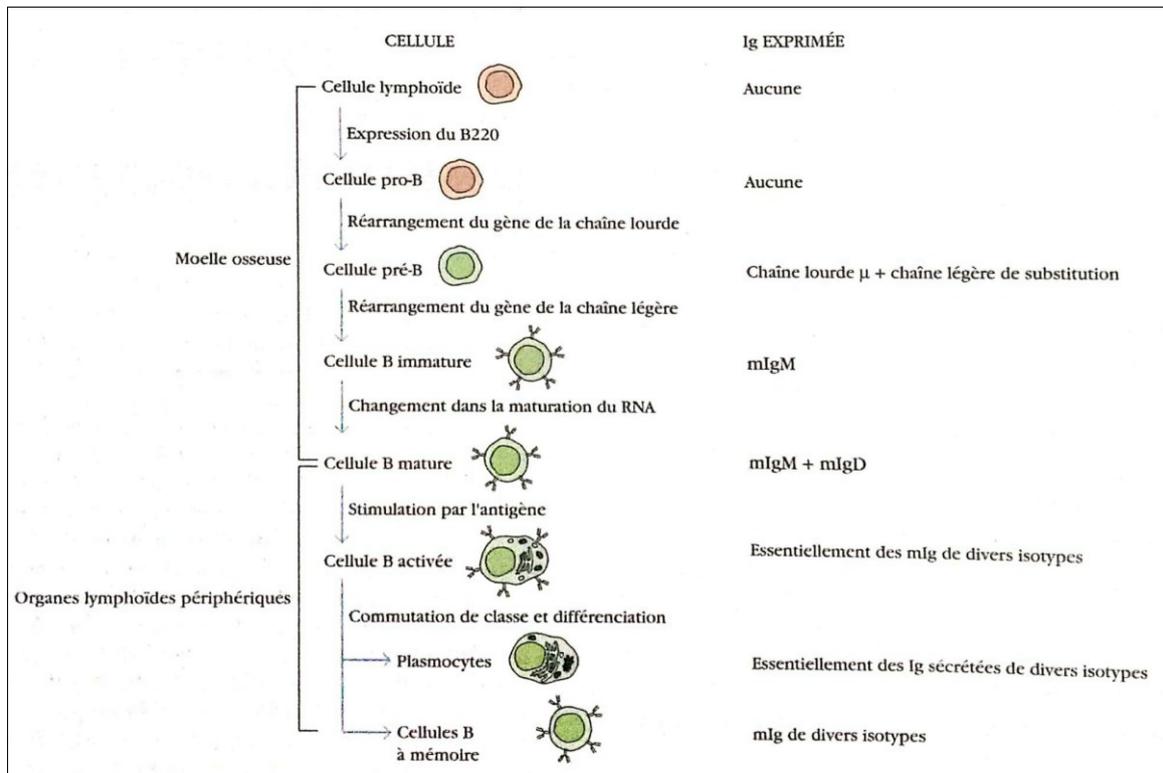


Figure 8: Vue d'ensemble du développement de la cellule B (Goldsby et al., 2003)

### 2.1.2. Le thymus

Le thymus est un organe plat, situé à la base du cou derrière le sternum, dans le médiastin antérieur et supérieur au dessus du cœur. Sa taille varie selon l'âge elle atteint un maximum de 40g à l'âge de dix ans, quand le système immunitaire arrive à maturité. Il diminue par la suite mais sans disparaître totalement.

C'est un organe bilobé, chaque lobe est entouré d'une capsule fibreuse et divisé en lobules séparés les uns des autres par des travées conjonctives (figure 9).

Chaque lobule est divisé en deux compartiments :

- Le compartiment périphérique ou cortex : peuplée de thymocytes immatures générés, lors de l'hématopoïèse, par la multiplication des prothymocytes de la moelle osseuse.
- Le compartiment interne ou médullaire (médulla), qui contient les lymphocytes T différenciés (matures).

Le cortex et la médulla du thymus contiennent un réseau de cellules stromales composées de :

- Cellules épithéliales, qui produisent des hormones comme la thymuline et la thymopoeïtine et expriment des molécules CMH classe I nécessaires à la différenciation des lymphocytes T. En allant vers la médulla, les cellules épithéliales forment des agrégats kératinisés, appelés les corpuscules de Hassall,
- Cellules dendritiques jouant le rôle de cellule présentatrice d'antigène (CPA) en exprimant des molécules de CMH classe II et I indispensables à la différenciation des cellules T,
- Macrophages, considérés aussi comme CPA et impliqués dans la destruction des thymocytes apoptotiques.

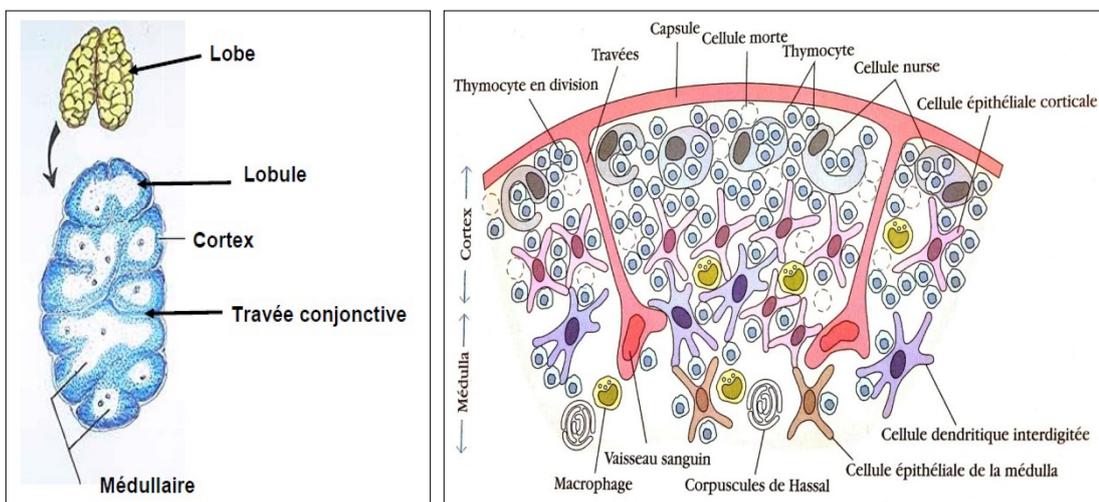
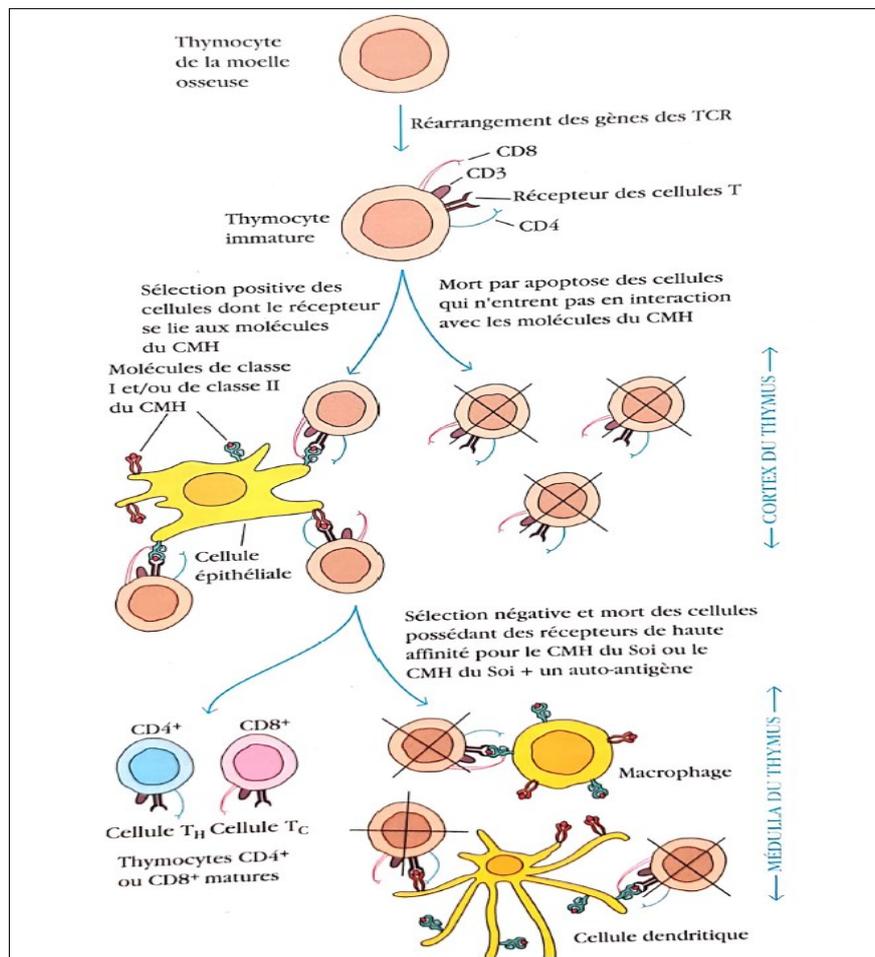


Figure 9: Les composants du thymus (Goldsby et al., 2003)

Le thymus joue un rôle primordial dans la maturation et la différenciation des lymphocytes T. En effet, La maturation des prothymocytes en lymphocytes T s'effectue pendant la migration des cellules du cortex vers la médulla. Les lymphocytes acquièrent alors les récepteurs TCR et les corécepteurs CD4 et CD8, impliqués dans la reconnaissance des antigènes.

Comme les TCR sont produits par toute une série de réarrangement génétique au hasard, certains reconnaissent les antigènes du soi comme « étrangers » et sont donc capables d'entraîner une autodestruction des cellules du soi. Les thymocytes porteurs de tels TCR doivent être éliminés : Ils seront donc la cible de la double sélection positive et négative (figure 10).



**Figure 10:** Sélection positive et sélection négative des thymocytes dans le thymus (Janeway et al., 2009)

- **La sélection positive**, se déroulant dans le cortex, au cours de laquelle, les thymocytes dont les TCR reconnaissent les complexes CMH de classe I-peptide conservent l'expression du CD8, et deviennent des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> potentiels, À l'inverse, si des thymocytes reconnaissent des complexes CMH de classe II-peptide, ces cellules maintiennent l'expression de CD4 et deviennent des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> potentiels. Cependant les thymocytes qui ne reconnaissent pas de molécule CMH sont éliminés par apoptose.

- **La sélection négative**, dans la médullaire, au cours de laquelle, les thymocytes qui reconnaissent les antigènes du soi (auto-antigènes) associés à une molécule du CMH de classe I, sont éliminés par apoptose.

Notant que le thymus ne peut contenir que des molécules du CMH et des peptides du soi ; les peptides microbiens sont confinés dans les tissus lymphoïdes périphériques.

## 2.2. Les organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires (périphériques) sont les lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative, autrement dit l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoires.

Parmi eux on compte les ganglions lymphatiques, la rate et les MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) comprenant les amygdales et les plaques de Peyer.

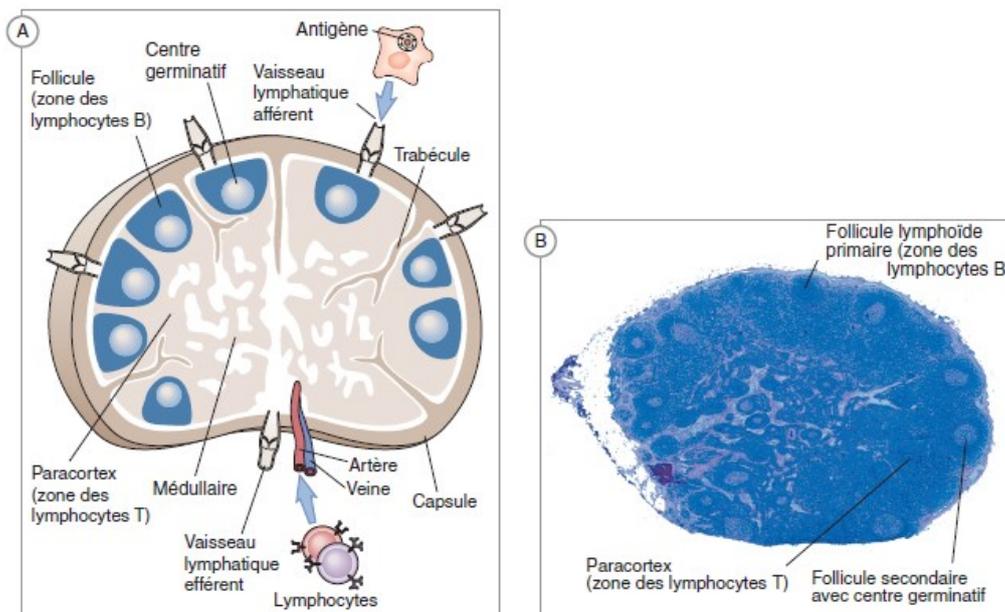
### 2.2.1. Les ganglions lymphatiques

Ce sont des organes réniformes, en forme de haricot, le plus souvent groupés en aires ganglionnaires, situés le long des voies lymphatiques qui traversent l'organisme et qui collectent le liquide extracellulaire dans les tissus pour le ramener au sang, ce liquide nommé *la lymphe* est produit continuellement par filtration du sang. Par conséquent, la lymphe contient un mélange de substances qui sont issues des épithéliums et des tissus, lorsqu'elle traverse les ganglions, les cellules phagocytaires et les cellules dendritiques qui s'y trouvent captent les antigènes.

Les ganglions lymphatiques sont entourés d'une capsule fibreuse, percée de vaisseaux lymphatiques afférents qui déversent la lymphe au niveau du sinus, au niveau desquels la lymphe traverse ensuite tout le ganglion pour finalement ressortir par les vaisseaux lymphatiques efférents au niveau du hile (figure 11).

Du point de vue morphologique, le parenchyme ganglionnaire comprend trois zones :

- **La zone corticale** ou cortex (la couche la plus externe), elle contient des follicules lymphoïdes primaires formés de lymphocytes B et de cellules dendritiques. Après stimulation par un antigène, les follicules primaires s'élargissent et deviennent des follicules secondaires comprenant un centre germinatif où les lymphocytes B se transforment en immunoblastes (plasmocytes et lymphocytes B mémoire).
- **La zone paracorticale**, est une zone thymo-dépendante, riche en lymphocytes T et en cellules dendritiques interdigitées, exprimant des molécules CMH classe II. Après stimulation antigénique, les lymphocytes T se transforment en immunoblastes T.
- **La zone médullaire**, contient des plasmocytes issus des immunoblastes et des macrophages.



**Figure 11:** Morphologie des ganglions lymphatiques (Abbas et *al.*, 2009)

A : Organisation structurale et le flux sanguin à travers un ganglion lymphatique.

B : Photographie d'une section transversale d'un ganglion lymphatique observée par microscopie optique.

### 2.2.2. La rate

La rate est un organe lymphoïde situé dans l'hypochondre gauche, haut de la cavité abdominale gauche.

Contrairement aux ganglions lymphatiques, qui sont connectés aux vaisseaux lymphatiques, la rate est spécialisée dans la capture des antigènes présents dans le sang qui lui sont apportés par l'artère splénique ; elle peut ainsi répondre à des infections systémiques.

La rate est entourée d'une capsule, son parenchyme est formé de deux types de tissus : la pulpe rouge et la pulpe blanche, séparées par une zone marginale (figure 12).

- **La pulpe rouge**, occupe le plus grand espace dans la rate, elle est peuplée de macrophages et de globules rouges ; c'est le site de destruction des globules rouges vieillissants ou défectueux,
- **La pulpe blanche**, les lymphocytes entourant les artérioles qui irriguent la rate forment un manchon lymphoïde péri-artériolaire (PALS, *Periarteriolar Lymphoid Sheath*) et constitue la zone de la pulpe blanche. Cette dernière contient essentiellement de lymphocytes T et de cellules dendritiques,
- **La zone marginale**, localisée autour de la pulpe blanche, contient des follicules lymphoïdes primaires riches en cellules B et en cellules dendritiques, qui se transforment suite à une stimulation antigénique en follicules secondaires contenant des centres germinatifs.

Les antigènes apportés par le sang à travers l'artère splénique sont déversés dans la zone marginale où ils sont captés par les cellules dendritiques, qui l'apportent au manchon périartériolaire où ils seront présentés aux lymphocytes T à travers les molécules du CMH classe II. Une fois activés, les lymphocytes T activent à leur tour les cellules B qui génèrent des plasmocytes.

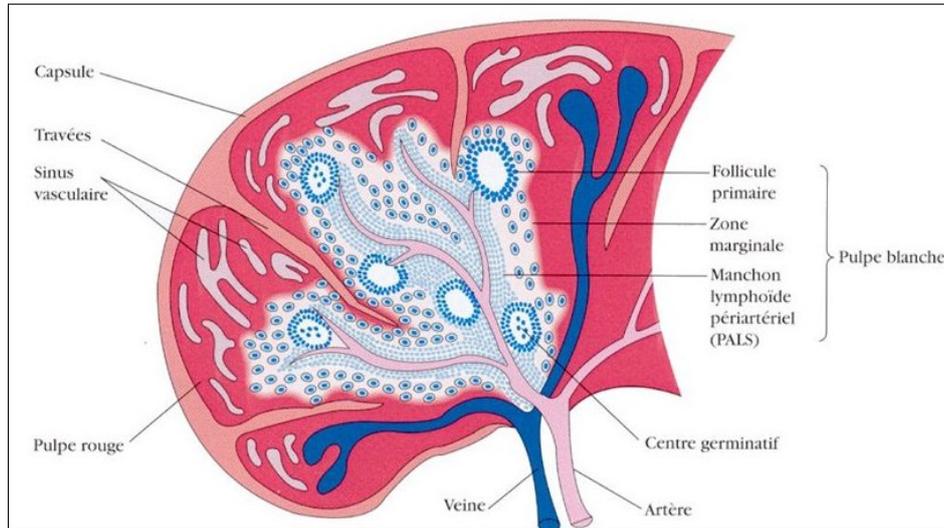


Figure 12: Structure de la rate (Goldsby et *al.*, 2003)

### 2.2.3. Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

Les muqueuses qui bordent les systèmes digestif, respiratoire et urogénital représentent les principaux portes d'entrée des pathogènes. Ces surfaces sont protégées par un système de tissus lymphoïdes, non enfermés dans une capsule de tissu conjonctif, appelé système immunitaire des muqueuses ou tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT, Mucosa-Associated- Lymphoid- Tissues).

Dans son ensemble, le système immunitaire des muqueuses contient autant de lymphocytes que tout le reste du corps. Il se présente comme un ensemble de cellules lymphoïdes tels que les lymphocytes, les plasmocytes et les phagocytes dispersés dans les poumons et la lamina propria (figure 13), des villosités intestinales ou comme tissu organisé telles que les amygdales et l'appendice ou encore les plaques de Peyer rencontrés dans l'intestin grêle.

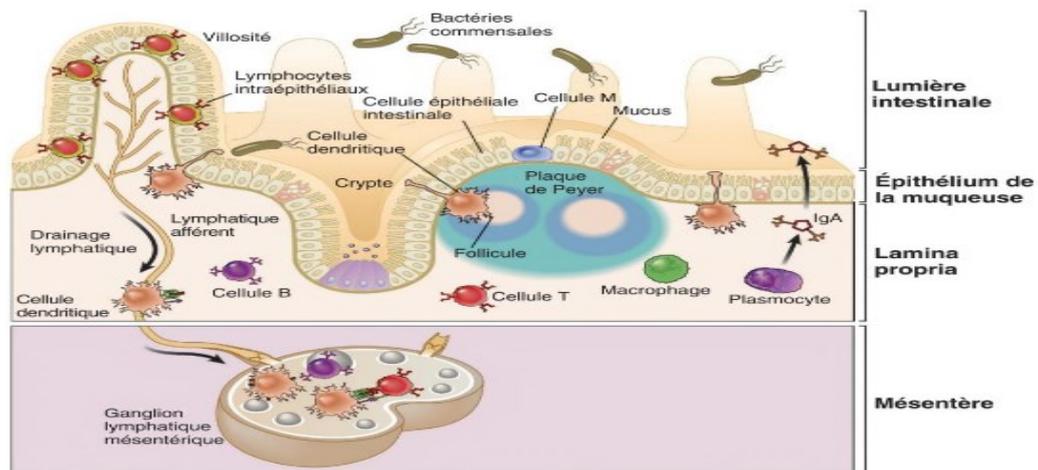


Figure 13: Système immunitaire des muqueuses (Abbas et *al.*, 2016)

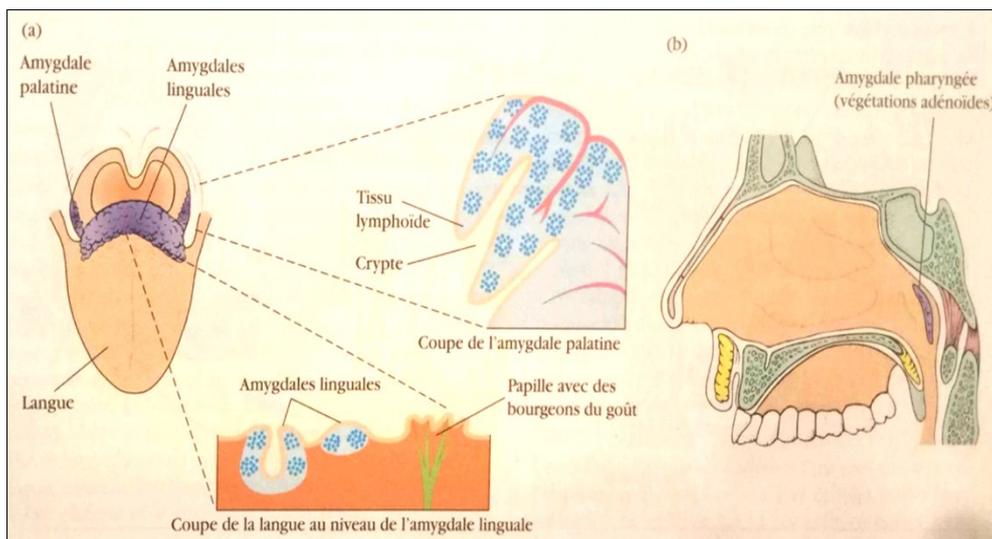
L'importance des MALT dans la défense de l'organisme est assurée par sa grande population de plasmocytes producteurs d'anticorps, dont le nombre dépasse celui des plasmocytes des autres organes lymphoïdes secondaires.

- **Les amygdales**

Appelés aussi anneaux de Waldeyer, forment le tissu lymphoïde annexé au pharynx, ce sont les linguales (à la base de la langue), les palatines (sur les cotés de la gorge) et les nasopharyngées (au niveau de la paroi supérieure du nasopharynx).

Les amygdales sont des structures nodulaires formées d'un réseau de cellules réticulaires rattachées à des lymphocytes, des macrophages, des granulocytes et des mastocytes. Ils sont formés aussi de follicules lymphoïdes contenant des cellules B, entourées de cellules T (figure 14).

Vu leur localisation, les amygdales constituent une barrière efficace contre les antigènes qui pénètrent par les voies nasales et orales.



**Figure 14:** Les amygdales (Goldsby et al., 2003)

- **Les plaques de Peyer**

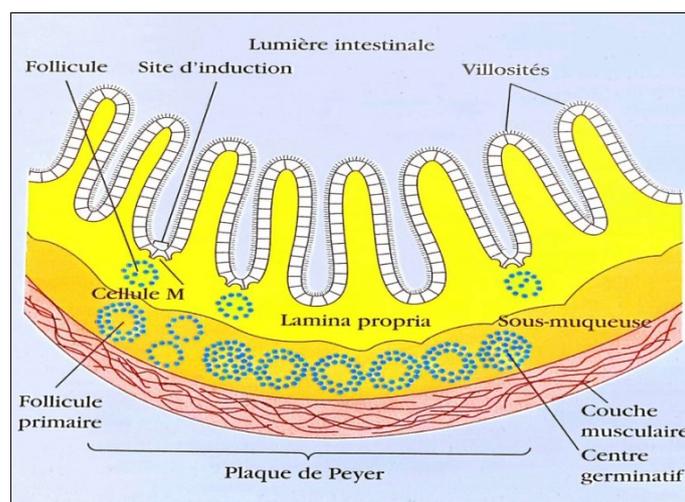
Ce sont des nodules formés de follicules lymphoïdes qui peuvent se développer en follicules secondaires avec des centres germinatifs.

En fait, le tissu lymphoïde intestinal est séparé de la lumière intestinale par un épithélium prismatique avec des jonctions serrées et une couche de mucus. Entre les cellules épithéliales se trouvent les cellules M, responsable du transport de l'antigène venant de la lumière du tractus vers les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses.

Les cellules M sont des cellules aplaties, dépourvues de microvillosités et localisées dans des sites inductifs, petites régions de la muqueuse se situant sous les follicules lymphoïdes.

Les lymphocytes T, moins nombreux que les lymphocytes B, occupent les zones inter-folliculaires (figure 15).

Les antigènes transportés à travers la muqueuse par les cellules M vont activer les lymphocytes B dans les follicules qui se différencient en plasmocytes qui sécrètent des anticorps de type IgA qui seront libérés par la suite dans la lumière intestinale où ils peuvent entrer en interaction avec les antigènes.



**Figure 15:** Les plaques de Payer (Goldsby et *al.*, 2003).

Notant aussi que les épithéliums de la muqueuse intestinale contiennent des lymphocytes intra-épithéliaux T $\delta\gamma$ , ce sont des lymphocytes exprimant des récepteurs TCR $\delta\gamma$  qui présentent une diversité limitée pour les antigènes.

## CHAPITRE III : LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), présent chez toutes les espèces de mammifères, a été découvert comme le principal locus génique déterminant la prise ou le rejet de greffons tissulaires entre des individus. En d'autres termes, des individus dont le locus du CMH est identique (animaux consanguins et vrais jumeaux) accepteront des greffes, tandis que des individus présentant des locus du CMH différents rejeteront ces greffons.

Cette notion du rejet d'un tissu étranger induite par des molécules du système immunitaire, appelés antigènes d'histocompatibilité est née du travail de **Peter Gorer** vers les années 1930, qui a travaillé sur des souches consanguines de souris pour identifier les antigènes des groupes sanguins et **George Snell** qui a découvert, grâce à sa collaboration avec Gorer, que les antigènes codés par les gènes du groupes appelés II étaient responsables du rejet des tissus transplantés. Snell les a appelés gènes d'histocompatibilité-2, il a obtenu par la suite un Prix Nobel en 1980.

En plus de sa contribution dans le rejet des greffons, le CMH joue un rôle central dans la présentation des peptides dérivés d'antigènes protéiques aux lymphocytes T spécifiques de ces antigènes.

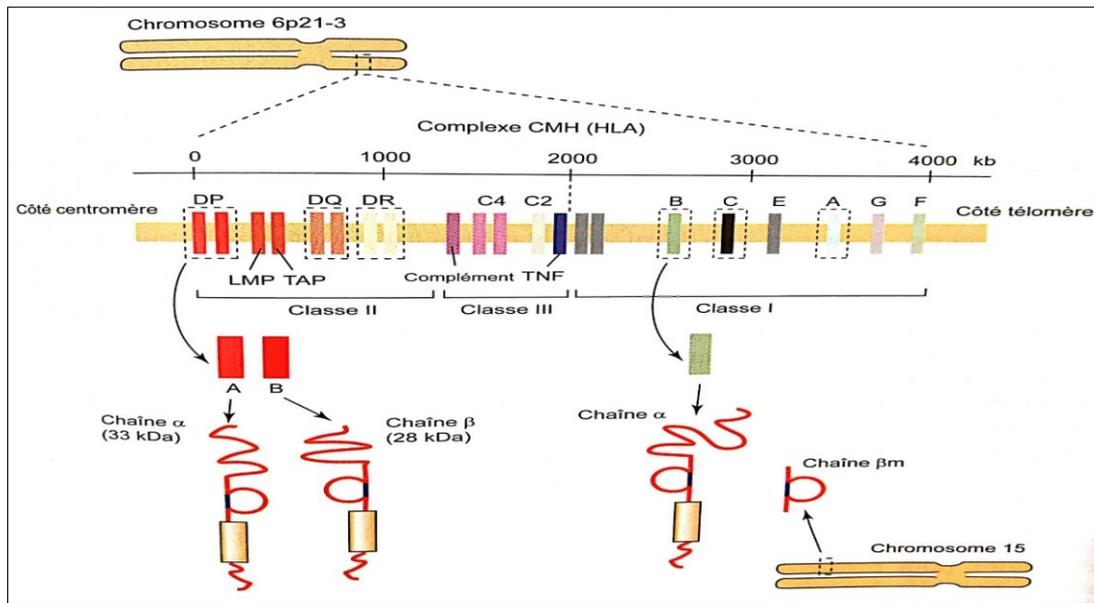
### 1. Les gènes codant les molécules du CMH

Le locus CMH comprend un ensemble de gènes répartis le long d'un brin continu d'ADN sur le chromosome 6 chez l'homme, appelé HLA (*Human Leukocyte Antigen*), découvert par **Jean Dausset** en 1958 pour sa capacité à induire le rejet de greffe allogénique.

Ces gènes sont transmis en bloc lors de la méiose. Chaque enfant reçoit donc un groupe de gènes des deux parents. Chaque groupe est appelé un *haplotype*.

Cependant, cette région génomique est située sur le bras court du chromosome 17 chez la souris appelé complexe ou système H-2.

Les gènes des molécules d'histocompatibilité présentent un très grand polymorphisme, c'est à dire que de nombreuses formes alternatives du gène, ou allèles, existent au niveau de chaque locus. Elle se compose de trois sous-régions du centromère au télomère : celles de classe II, de classe III et de classe I (figure 16).



**Figure 16:** Organisation des gènes codant pour les molécules du CMH (Richard et *al.*, 2015)

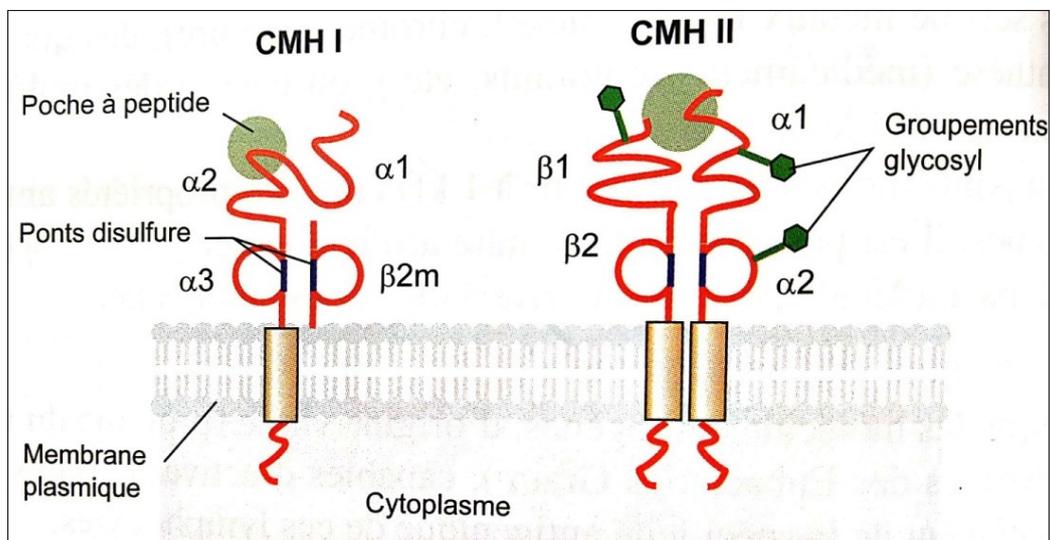
- **Les gènes de classe I du CMH** sont exprimés à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Leur fonction essentielle est la présentation des antigènes peptidiques aux lymphocytes T (LTcytotoxiques). Elles sont au nombre de trois A, B et C).
- **Les gènes de classe II du CMH**, sont au nombre de six (deux chaînes pour chaque molécule DP, DQ et DR). Ils sont essentiellement exprimés sur une population leucocytaire qualifiée de cellules présentatrices de l'antigène (les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B), qui présentent leurs peptides antigéniques apprêtés aux lymphocytes T (LT auxiliaires, helpers) ;
- **Les gènes de classe III du CMH**, n'interviennent pas dans la présentation antigénique, mais codent pour diverses molécules impliquées dans la réponse immunitaire, telles que les protéines du système du complément et des molécules de l'inflammation (TNF $\alpha$  et  $\beta$ ).

## 2. Structure des molécules de CMH

Bien que la composition des sous-unités des molécules de classe I et de classe II soit différente, leur structure générale est extrêmement similaire (figure 17).

Les molécules du CMH de classe I et de classe II sont des protéines membranaires contenant chacune un site de liaison au peptide en forme de sillon ou de gouttière (la cavité) à leur extrémité aminoterminal.

En outre, les chaînes glycoprotéiques membranaires qui constituent les molécules du CMH sont classées en membres de la superfamille des immunoglobulines, étant donné leur organisation en différents domaines globulaires dits «domaines immunoglobuline», composés d'acides aminés stabilisés par un pont disulfure. Elles contiennent aussi un domaine d'ancrage cytoplasmique, un domaine transmembranaire et un segment extracellulaire.



**Figure 17:** Structures des molécules du CMH (Richard et *al.*, 2015)

### 2.1. Structure des molécules CMH de classe I

Chaque molécule de classe I du CMH contient une grande chaîne  $\alpha$  liée de manière non covalente à une protéine plus petite appelée  $\beta$ 2-microglobuline (figure 18).

La chaîne  $\alpha$  est une glycoprotéine transmembranaire d'environ 45 kilodaltons (kDa), codée par des gènes des régions A, B et C du complexe HLA humain. La  $\beta$ 2-microglobuline est une protéine d'environ 12 kDa codée par un gène se trouvant en dehors du locus du CMH.

La chaîne  $\alpha$  du CMH I est organisée en trois domaines ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$ ). Le domaine  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  forme un site de liaison au peptide en forme de sillon qui est suffisamment large pour fixer des peptides de 8 à 11 acides aminés.

Le plancher de cette gouttière est la région qui se lie aux peptides pour les présenter aux lymphocytes T, tandis que les côtés et les sommets de la gouttière sont les régions de contact avec le récepteur des lymphocytes T, qui entre également en contact avec une partie du peptide présenté.

Le domaine  $\alpha 3$  est constant, il contient le site de liaison au corécepteur CD8 des lymphocytes T. Cependant, il a été montré que l'interaction de la  $\beta 2$ -microglobuline et d'un peptide avec la chaîne  $\alpha$  est essentielle pour que la molécule atteigne sa conformation complète.

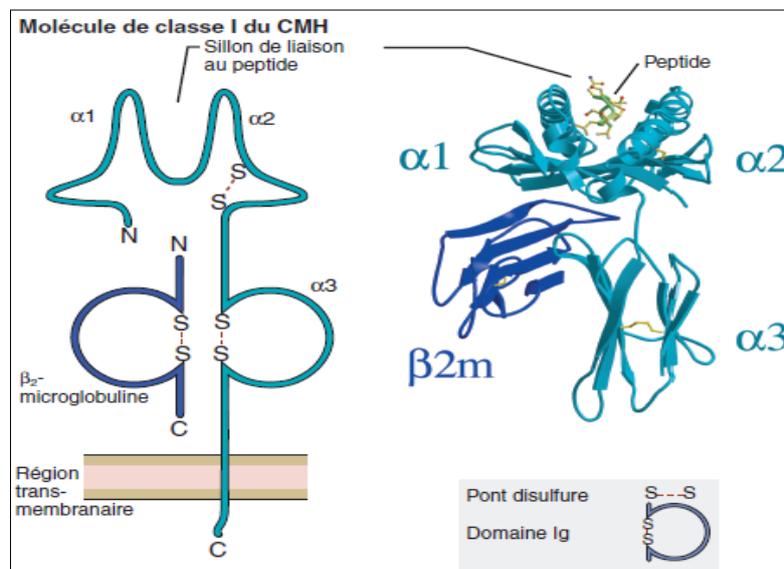


Figure 18 : Structure du CMH I (Abbas et *al.*, 2009)

## 2.2 Structure des molécules CMH de classe II

Les molécules du CMH de classe II sont composées de deux chaînes polypeptidiques différentes, une chaîne  $\alpha$  (33kDa) et une chaîne  $\beta$  (28kDa) liées par des liaisons non covalentes. Chaque chaîne contient deux domaines (régions) externes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  pour la chaîne  $\alpha$  et les domaines  $\beta 1$  et  $\beta 2$  dans l'autre chaîne  $\beta$ .

Les régions aminoterminales des domaines  $\alpha 1$  et  $\beta 1$ , contiennent des résidus polymorphes constituant une gouttière suffisamment large pour fixer des peptides de 10 à 30 résidus (figure 19).

Le domaine  $\beta 2$  non polymorphe contient le site de liaison au corécepteur CD4 des lymphocytes T.

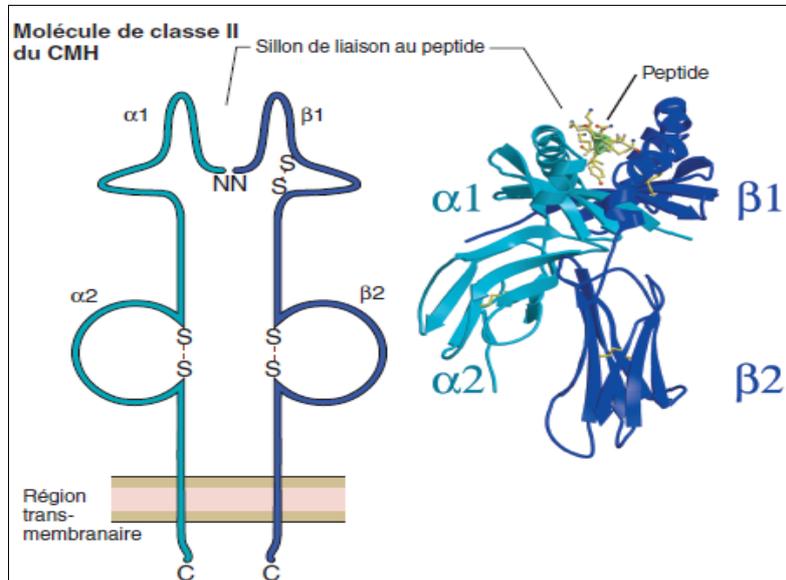


Figure 19 : Structure du CMH II (Abbas et al., 2009).

### 3. La présentation de l'antigène par les molécules de CMH

Il a été établi que les molécules de CMH participent dans la reconnaissance par les cellules T. En effet, les lymphocytes T reconnaissent à la fois le CMH et le peptide dérivé de l'antigène protéique, situé dans le sillon formé par la chaîne  $\alpha$  et la chaîne  $\beta$  qui forment les domaines extérieurs du CMH de classe I et II.

Cependant, le mécanisme par lequel les antigènes sont clivés puis associés aux molécules de CMH est appelé apprêtement de l'antigène (processing de l'antigène).

Les molécules du CMH se chargent de peptides au cours de leur biosynthèse à l'intérieur de la cellule qui porte l'antigène, ce qui veut dire que les molécules du CMH présentent des peptides provenant des microbes apprêtés à l'intérieur de la cellule aux cellules T, qui sont donc considérés comme les médiateurs de l'immunité dirigée contre les microbes intracellulaires.

De plus, les molécules du CMH I fixent les peptides formés à partir des protéines cytosoliques, alors que les molécules du CMH II capturent leurs protéines à partir des vésicules intracellulaires des cellules présentatrices d'antigène (**cellules dendritiques, macrophages et cellules B**) (figure 20).

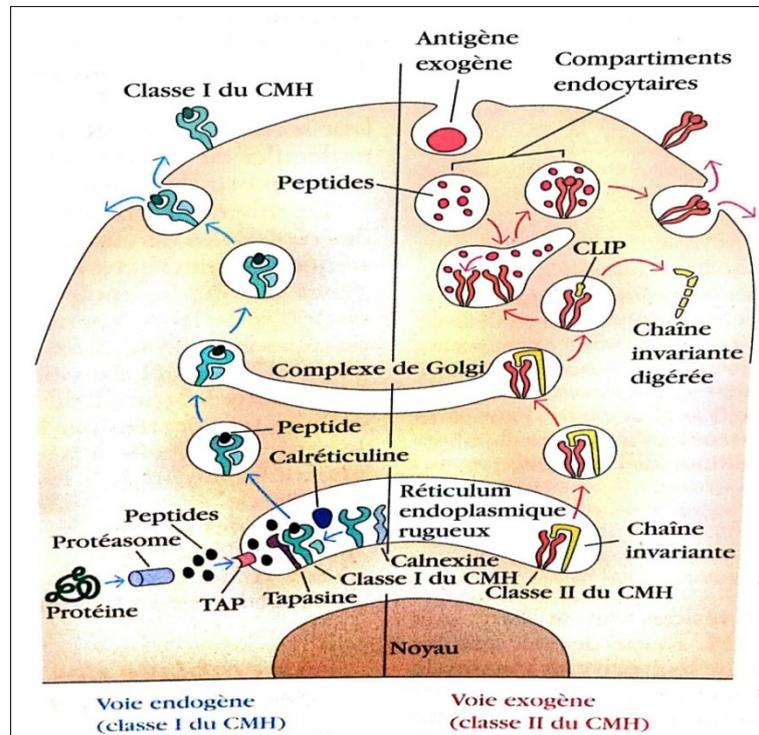


Figure 20: les voies d'apprêtement et de présentation de l'antigène (Goldsby et al., 2003)

### 3.1. L'apprêtement des antigènes intracellulaires en vue de leur présentation par le CMH I

Les protéines cytosoliques, destinées à la présentation antigénique, peuvent être d'origine virale ou provenant des bactéries intracellulaires ou alors produite à partir de gènes de l'hôte (du soi) mutés ou altérés.

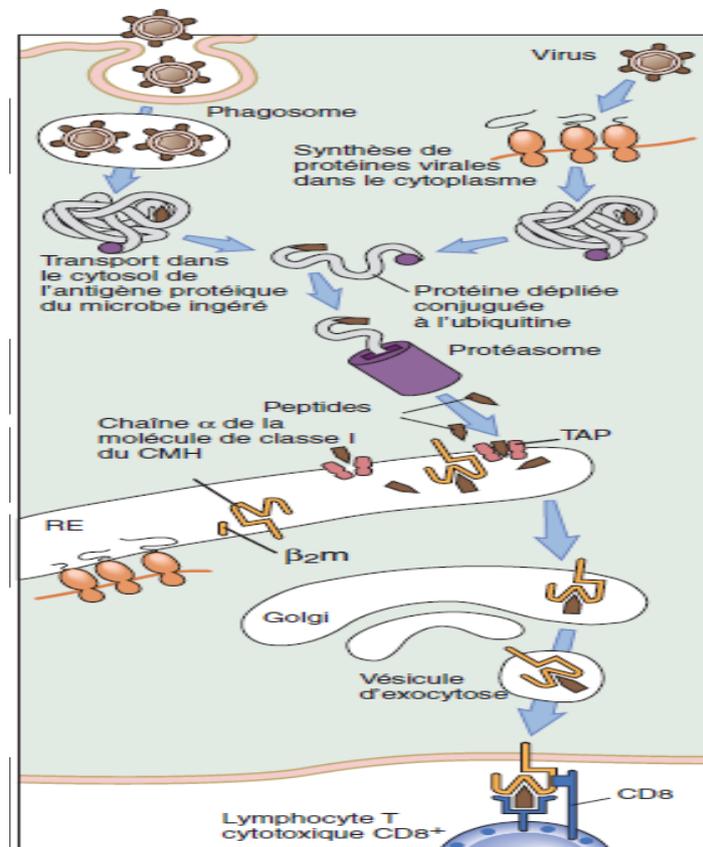
Ces protéines cytosoliques sont d'abord dépliées et liées de manière covalente à un petit peptide, *l'ubiquitine*, qui les destine au protéasome (un organeite protéolytique), dans lequel, les protéines dépliées sont dégradées par les enzymes.

Cependant seulement 10% environ des peptides formés ont la longueur adéquate pour s'adapter au sillon des molécules CMH I. sous l'effet de l'INF $\gamma$  (interféron  $\gamma$ ), certaines classes de protéasomes, comme l'immunoprotéasome, clivent de manière efficace les protéines cytosoliques en peptides dont la taille et la séquence sont typiques des peptides se liant aux protéines du CMH de classe I.

Les peptides formés à partir du protéosome ou l'immunoprotéosome sont transférés du cytoplasme vers le réticulum endoplasmique (RE) grâce à un transporteur de peptides TAP (*transporter associated with antigen processing*).

Entre-temps, la chaîne  $\alpha$  du CMH I est nouvellement synthétisée dans le RE et retenue par une protéine chaperonne, la calnexine, qui contribue à son association avec la  $\beta$ 2-microglobuline et à la formation des ponts disulfure, donnant ainsi une structure tridimensionnelle lui permettant de pendre en charge le peptide au niveau de sa cavité.

La calnexine est ensuite remplacée par deux autres protéines chaperonnes, la calréticuline et la tapasine ; cette dernière attache les molécules CMH I vides au transporteur TAP et ainsi le transfert du peptide vers la poche (sillon) à peptide de la molécule CMH I qui se détachent de ces molécules accessoires. Et le complexe CMH-peptide stable est exporté vers la surface cellulaire via l'appareil de Golgi ou il est la cible des lymphocytes T cytotoxiques (figure 21).



**Figure 21:** Voie des molécules de classe I du CMH pour l'apprêtement des antigènes cytosoliques (Abbas et al., 2009).

### 3.2. L'apprêtement des antigènes extracellulaires en vue de leur présentation par le CMH II

Les molécules du CMH classe II présentent aux lymphocytes TCD4 des peptides antigéniques provenant soit des protéines exogènes telles que les protéines de bactéries à développement extracellulaires soit des protéines membranaires ou sécrétées. Ces protéines sont internalisées par les cellules présentatrices d'antigène (APC) par endocytose ou après fixation à un récepteur de surface puis dégradés par des protéases.

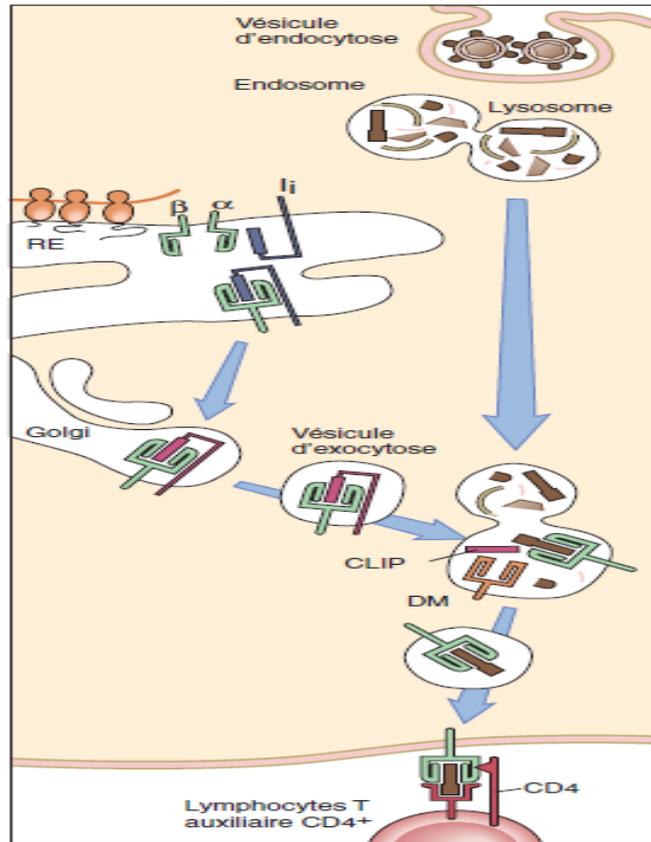
Après internalisation, les antigènes protéiques pénètrent dans des vésicules intracellulaires portant le nom d'endosomes ou de phagosomes, qui peuvent fusionner avec les lysosomes. Dans l'endosome, les protéines sont fragmentées en de nombreux peptides de longueurs et de séquences variables par des enzymes protéolytiques (endopeptidases, exopeptidases) et GILT (*interferon- $\gamma$ - induced lysosomal thiol reductase*).

Quant aux molécules du CMH classe II, elles sont constamment synthétisées à partir des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  dans le réticulum endoplasmique (RE) des cellules présentatrices d'antigène et sont associées à une protéine chaperonne, *la chaîne invariante (Ii)*, qui contient une séquence appelée CLIP (*class II invariant chain peptide*), qui s'insère dans le sillon de liaison de la molécule de classe II, et le rend inaccessible à une liaison prématurée des peptides dans le RE avant que les molécules CMH II n'atteignent le compartiment endocyttaire contenant l'antigène.

La molécule de classe II nouvellement synthétisée commence son déplacement dans une vésicule d'exocytose qui fusionne avec la vésicule endosomiale contenant les peptides dégradés dérivés des protéines extracellulaires ingérées.

Dans l'endosome, une molécule dimérique apparentée au CMH II, nommée, *la protéine DM*, dont la fonction est de retirer le fragment CLIP de la molécule CMH II, ce qui rend alors le sillon du CMH disponible pour que les peptides générés dans l'endosome puissent être insérés.

Une fois le complexe CMHII-peptide formé et stabilisé, il est transféré vers la surface cellulaire pour la présentation aux lymphocytes T auxiliaires (figure 22).



**Figure 22:** Voie des molécules de classe II du CMH pour l'apprêtement des antigènes vésiculaires internalisés (Abbas et *al.*, 2009).

## CHAPITRE IV : LA REPOSE IMMUNITAIRE INNEE (NON SPECIFIQUE)

Nous vivons dans un environnement qui contient un nombre impressionnant d'agents infectieux. Cependant, tous les organismes multicellulaires, y compris les plantes, les invertébrés et les vertébrés, possèdent des mécanismes intrinsèques pour se défendre contre ces agents infectieux.

Ces mécanismes de défense sont toujours présents, prêts à bloquer l'entrée des microbes et à éliminer rapidement ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus de l'hôte. Ils sont définis comme constituants de *l'immunité innée* (également appelée *immunité naturelle* ou *native*), Ces derniers reconnaissent et répondent aux microbes, mais ne réagissent pas contre les substances non microbiennes.

Par ailleurs, il a été montré que l'immunité innée est activée par de nombreux récepteurs hautement spécifiques, et constitue un moyen de défense précoce et puissant, capable de contrôler et même d'éradiquer les infections avant que l'immunité spécifique ne devienne active.

En effet, l'immunité innée procure non seulement les défenses initiales contre les infections, mais informe et stimule aussi le système immunitaire spécifique pour qu'il réponde aux différents microbes par ces moyens efficaces. Il existe par conséquent un échange bidirectionnel constant entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Avant de commencer la description des différents composants de l'immunité naturelle, c'est-à-dire les défenses ou les barrières de l'organisme : anatomiques, physiologiques, phagocytaires et inflammatoires. Nous allons d'abord présenter les récepteurs de l'immunité innée (les PRR), autrement dit, *Comment le système immunitaire naturel reconnaît-il les microbes ?*

### 1. La reconnaissance des motifs moléculaires dans le système immunitaire innée

Les microorganismes expriment des motifs moléculaires réguliers et répétés à leur surface. Par exemple les parois des bactéries Gram-positives et Gram-négatives sont composés d'une matrice de protéines, de glucides et de lipides sous forme d'alignement répété, comme le lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externe des bactéries Gram-négatives, les flagelles bactériens constitués de sous-unités protéiques répétées, ainsi que l'ADN bactérien qui contient des répétitions de nucléotides, CpG, non méthylés.

Ces motifs moléculaires qui sont absents des cellules de l'hôte constituent les cibles de l'immunité naturelle et sont désignées par le terme de **motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP, *pathogen associated molecular pattern*)**, ce qui indique qu'elles sont partagées par des microbes du même type.

Les récepteurs de l'immunité innée qui reconnaissent ces structures partagées sont appelés **récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires (PRR, *pattern recognition receptors*)**. On les trouve à la surface des macrophages, des neutrophiles, des cellules dendritiques, et de nombreux autres types de cellules, comme les cellules endothéliales et épithéliales, mais aussi sous forme de molécules sécrétées.

Parmi ces récepteurs, nous citons en premier lieu, la **lectine liant le mannose (MBL, *mannose-Binding Lectin*)**, protéine libre dans le plasma sanguin, qui en se fixant sur les microbes, les rend plus sensibles à la phagocytose, soit par interaction directe avec les phagocytes ou en déclenchant la voie du complément dite des lectines (que nous verrons prochainement).

**Les récepteurs éboueurs (*scavenger receptors*)** est un autre groupe de récepteurs des cellules phagocytaires formant une famille hétérogène.

D'autres récepteurs sont de type chimiotactique, guidant les cellules phagocytaires comme les neutrophiles vers le site d'infection.

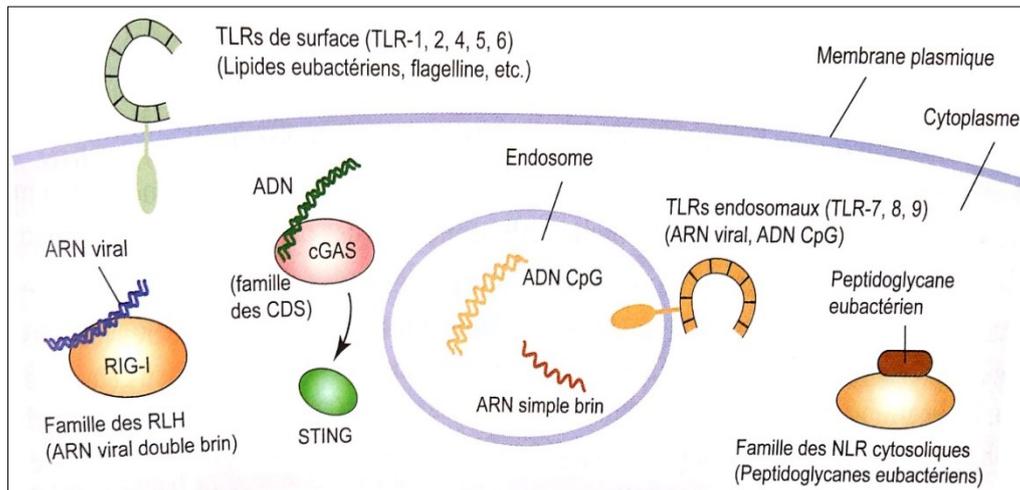
Le groupe de récepteurs transmembranaires conservés le mieux défini et qui induit l'activation des cellules qui les expriment, c'est le groupe de **récepteurs de type Toll**, qui fonctionnent comme des récepteurs de signalisation.

- **Les récepteurs TLR : des PRR membranaires**

Les **récepteurs de type Toll (TLR, *Toll-like receptor*)** des mammifères sont homologues à une protéine, appelée Toll, qui a été découverte chez la mouche drosophile (*Drosophila melanogaster*) par son rôle dans le développement embryonnaire. Plus tard, elle s'est révélée essentielle à la protection de la mouche contre les infections.

Les TLR sont spécifiques des différents composants microbiens, certains sont des récepteurs de surface, alors que d'autres sont situés à l'intérieur, dans les endosomes dans lesquels des microbes sont ingérés par endocytose.

Nous citons par exemple, TLR-2 essentiel pour les réponses à plusieurs lipoglycans bactériens ; TLR-4 présent sur les macrophages ; il détecte la présence du LPS bactérien, TLR-3, 7 et 8 pour les acides nucléiques viraux (comme l'ARN double brin), TLR-5 pour la flagelline, une composante des flagelles bactériens, et TLR-9 pour des oligonucléotides non méthylés riches en CG (CpG), plus abondants dans les bactéries que dans des cellules de mammifères (figure 23).



**Figure 23:** Les principales familles de PRR (Richard et *al.*, 2015)

La stimulation des TLR par les PAMP entraîne l'expression en surface de molécules costimulatrices par les macrophages et les cellules dendritiques ce qui leur permet de présenter les antigènes aux lymphocytes T déclenchant ainsi la réponse adaptative.

Contrairement aux récepteurs de l'immunité innée, ceux de l'immunité adaptative sont spécifiques de structures appelées antigènes, qui peuvent être microbiens ou non microbiens, et qui ne sont pas nécessairement partagés par plusieurs classes de microbes, mais peuvent différer entre des microbes d'un même type. La figure 24 montre la comparaison des caractéristiques générales des récepteurs des deux systèmes immunitaires inné et adaptatif.

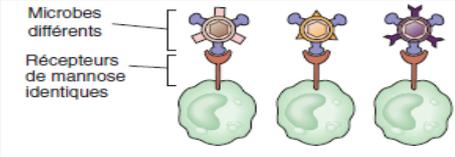
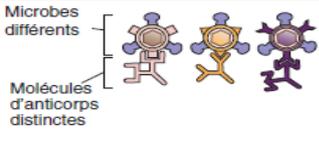
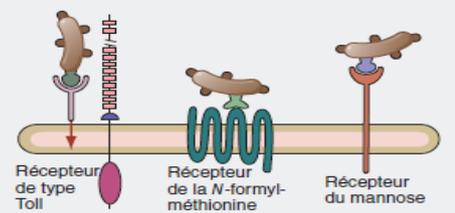
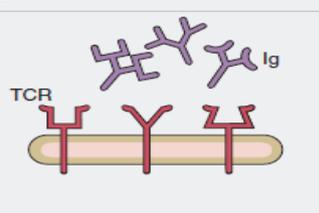
	Immunité innée	Immunité adaptative
Spécificité	<p>Pour les structures partagées par des classes de microbes (« motifs moléculaires »)</p>  <p>Microbes différents</p> <p>Récepteurs de mannose identiques</p>	<p>Pour des détails structuraux des molécules microbiennes (antigènes) ; elle peut reconnaître les antigènes non microbiens</p>  <p>Microbes différents</p> <p>Molécules d'anticorps distinctes</p>
Récepteurs	<p>Codés dans la lignée germinale ; diversité limitée</p>  <p>Récepteur de type Toll</p> <p>Récepteur de la N-formyl-méthionine</p> <p>Récepteur du mannose</p>	<p>Codés par des gènes produits par recombinaison somatique de segments géniques ; diversité plus importante</p>  <p>TCR</p> <p>Ig</p>

Figure 24: Les caractéristiques des récepteurs de l'immunité innée et adaptative (Abbas et *al.*, 2009)

Nous passons maintenant à la description des différents composants du système immunitaire innée, ainsi qu'aux réactions de défenses initiales contre les microbes.

## 2. Les composants de l'immunité innée

Le système immunitaire inné est composé (figure 25):

- Des épithéliums, qui constituent des barrières à l'infection,
- Les phagocytes, les cellules dendritiques et les cellules NK,
- Les protéines du système du complément et les cytokines

Ces éléments jouent des rôles différents mais complémentaires dans le blocage de l'entrée des pathogènes et dans l'élimination de ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus de l'hôte.

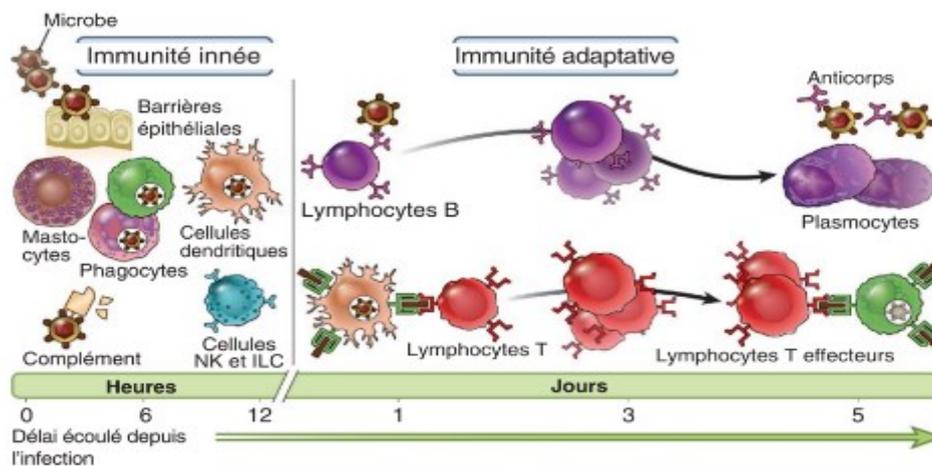


Figure 25: Principaux mécanismes de l'immunité innée et adaptative (Abbas et *al.*, 2016)

## 2.1. Les barrières épithéliales

Les portes d'entrée les plus fréquentes des micro-organismes sont la peau, le tractus digestif, le tractus respiratoire, et le tractus génito-urinaire. Ces derniers sont protégés par des épithéliums continus qui constituent *des barrières physiques et chimiques* contre les infections.

- La peau constitue la première barrière physique contre les microorganismes, puisque la plupart des bactéries ne peuvent pas y-survivre longtemps en raison de son pH acide (entre 3 et 5) qui est dû à l'acide lactique et aux acides gras présents dans la sueur et le sébum. Cependant, la peau peut être sujette à des piqûres d'insectes comme les moustiques, qui lorsqu'ils hébergent des pathogènes, peuvent les introduire dans l'organisme.
- Le mucus sécrété par la conjonctive, les tractus digestif, respiratoire, et génito-urinaire empêche les bactéries d'adhérer aux cellules épithéliales par différents mécanismes comme les larmes, la salive, les sécrétions nasales et l'urine, qui contiennent des substances bactéricides tels que l'acide chlorhydrique du suc gastrique et le lysozyme dans les larmes.
- D'autres facteurs mécaniques protecteurs des muqueuses sont la toux, les éternuements et le mouvement des cils. Par exemple, dans le tractus gastro-intestinal et respiratoire le mouvement synchronisé des cils tend d'expulser les micro-organismes hors de ces tractus.

## 2.2. Les cellules phagocytaires et la phagocytose

La phagocytose est un type d'endocytose, terme utilisé pour l'ingestion et la destruction des microorganismes pathogènes par les cellules phagocytaires circulantes, les plus actives sont : les neutrophiles, les monocytes, les macrophages (au niveau tissulaire) et les cellules dendritiques (qui se comportent comme des CPA professionnelles).

Les neutrophiles sont les leucocytes les plus nombreux du sang, leur numération étant comprise entre 4000 et 10 000 par  $\mu\text{l}$ . Ils sont le premier type cellulaire à répondre à la plupart des infections, en particulier les infections bactériennes.

Les monocytes sont moins nombreux que les neutrophiles, leur nombre étant compris entre 500 et 1000 par  $\mu\text{l}$  de sang. Ils ingèrent également les microbes dans le sang, dans les tissus, ils se différencient en cellules appelées macrophages.

Arrivés dans le foyer infectieux, les neutrophiles et les macrophages reconnaissent les microbes par plusieurs récepteurs, ils ingèrent les microbes et les détruisent dans des vésicules intracellulaires.

Les phagocytes peuvent soit reconnaître directement les microorganismes, en exprimant des PRR qui assurent une reconnaissance directe des motifs associés aux pathogènes (PAMP) (figure 26), soit de façon indirecte, après fixation d'opsonines, tels que les anticorps ou les protéines du complément (C3b), qui recouvrent le pathogène et sont reconnus par les phagocytes qui possèdent des récepteurs pour ces opsonines (figure 27). Ce phénomène est dit opsonisation.

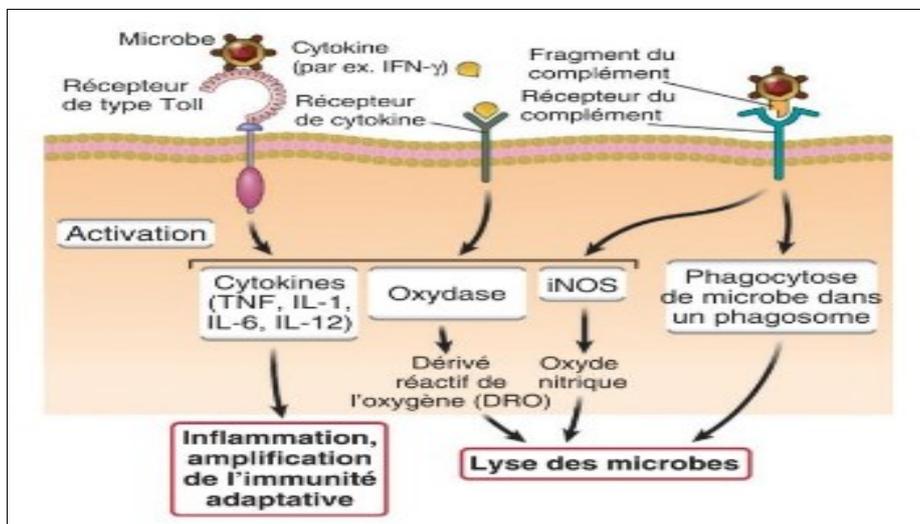


Figure 26: Activation et fonctions des macrophages (Abbas et *al.*, 2016)

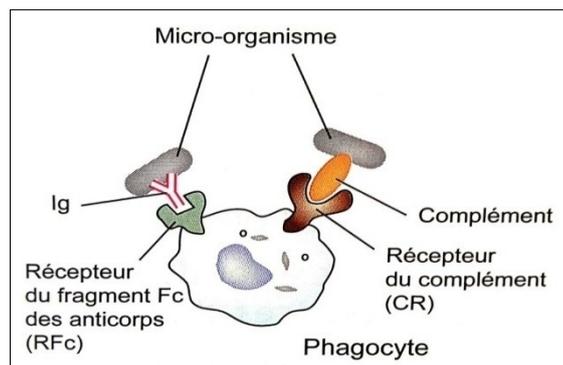
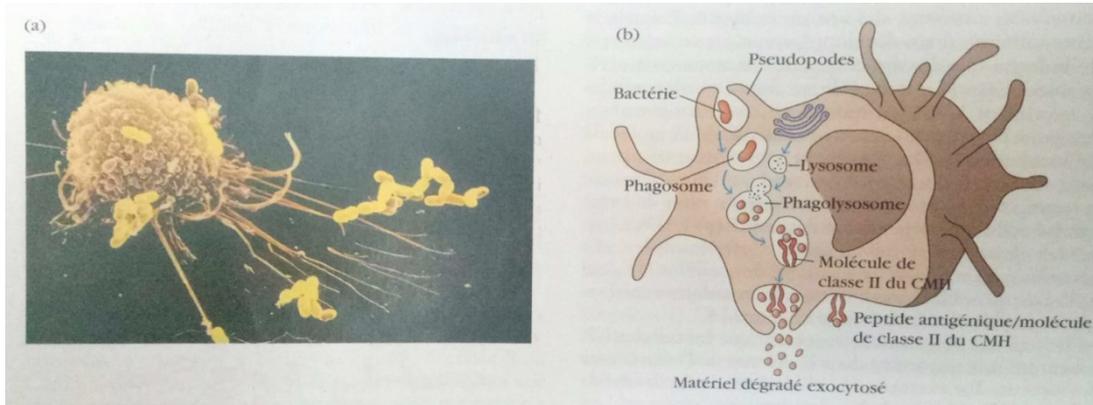


Figure 27: Les récepteurs aux opsonines des phagocytes (Richard et *al.*, 2015)

Après la reconnaissance du microbe, la cellule phagocytaire étend sa membrane plasmique autour de lui en formant des pseudopodes, la membrane enrobe le microbe puis se soude, entraînant une internalisation de la particule microbienne dans une grosse vésicule appelée phagosome qui fusionne avec les lysosomes pour former des phagolysosomes (figure 28).



**Figure 28:** Internalisation de l'antigène par le macrophage (a) : Micrographie électronique à balayage d'un macrophage. (b) : Phagocytose et apprêtement de l'antigène par le macrophage (Goldsby et *al.*, )

Entre temps plusieurs enzymes se trouvant dans les phagolysosomes sont activées telle que l'oxydase, qui convertit l'oxygène moléculaire en anion superoxyde et en radicaux libres ou espèces réactifs l'oxygène (ERO), toxiques pour les microbes ingérés.

Une autre enzyme, la NO synthase qui génère du monoxyde d'azote (NO) à partir de l'arginine, est également une substance microbicide.

D'autres enzymes constituées par les protéases ou les hydrolases lysosomiales, sont aussi responsables de la dégradation des protéines microbiennes (figure 29).

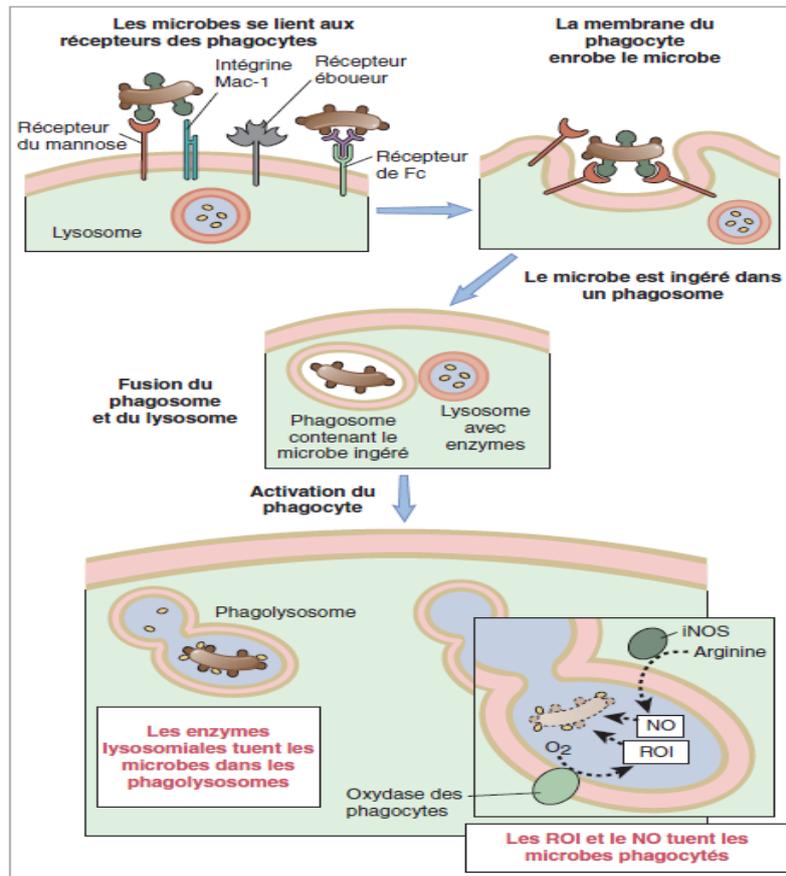


Figure 29: Phagocytose et destruction intracellulaire des microbes (Abbas et *al.*, 2009).

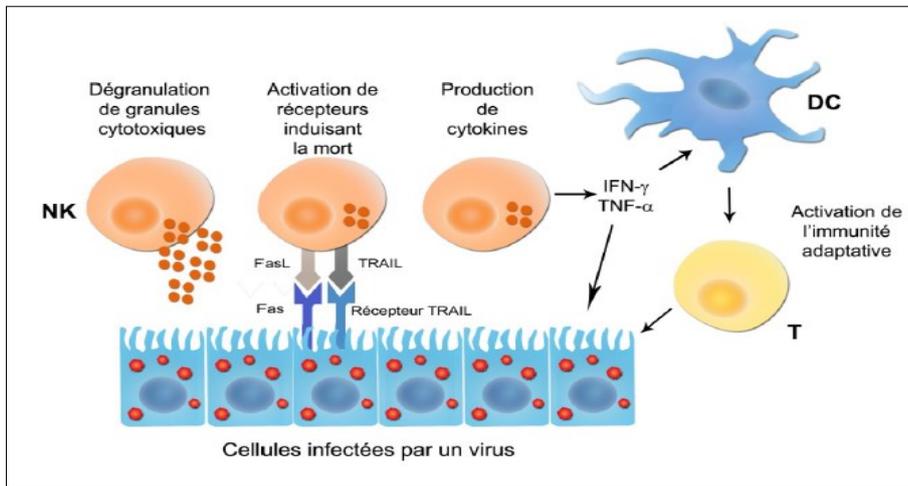
### 2.3. Les cellules naturellement tueuse (NK, *natural killer*)

Les cellules NK forment une famille de lymphocytes distincts des lymphocytes T cytotoxiques, néanmoins elles jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée, dans la destruction des cellules infectées ou anormales, par exemple des cellules tumorales et des cellules infectées par le virus de l'herpès.

Ces cellules expriment des marqueurs de surface caractéristiques pour les cellules infectées. En revanche, elles n'expriment ni immunoglobulines membranaires (récepteurs des lymphocytes B), ni TCR (récepteurs des lymphocytes T).

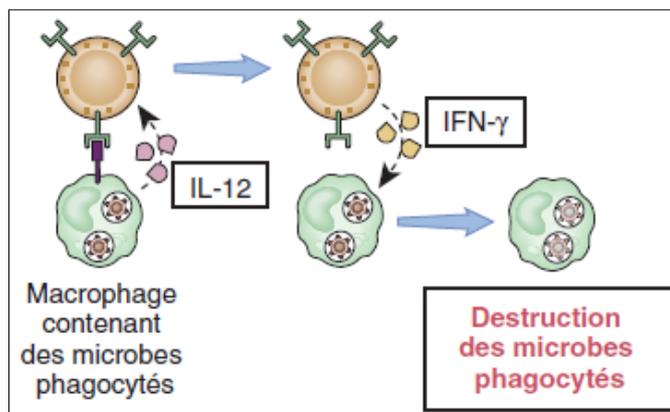
Cependant, le mécanisme par lequel les cellules NK tuent les cellules est le même que celui utilisé par les lymphocytes T cytotoxiques du système immunitaire adaptatif. Son activation déclenche la libération des granules cytotoxiques qui contiennent des protéines effectrices (perforine et granzymes), sur la surface de la cellule cible.

Celles-ci traversent la membrane de la cellule et activent les enzymes qui induisent la mort cellulaire programmée (l'apoptose) (figure 30).



**Figure 30 :** Fonctions des cellules NK (Pelletier, 2013)

D'autre part, les cellules NK sont activées en réponse aux interférons ou aux cytokines produites par les macrophages qui agissent en synergie avec les NK. En effet, les cellules NK activées synthétisent et sécrètent l'IFN- $\gamma$  qui stimule les macrophages en augmentant leur capacité de destruction des microbes phagocytés. Les macrophages, en ingérant les microbes, produisent à leur tour l'IL-12 ; qui fait sécréter l'IFN- $\gamma$  par les cellules NK (figure 31).



**Figure 31:** Activation en synergie des cellules NK et des macrophages (Abbas et *al.*, 2009)

En plus, les cellules NK portent des récepteurs pour les immunoglobulines, et la liaison de l'anticorps à ces récepteurs activent les NK en libérant leurs granules cytotoxiques, ce phénomène est appelé : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC ((*antibody- dependent cellular cytotoxicity*)).

Le mécanisme par lequel les cellules NK distinguent les cellules infectées des non infectées est par la reconnaissance du « soi altéré ou absent » qui implique des changements ou des altérations dans l'expression du CMH classe I, c'est-à-dire les cellules NK cherchent les cellules qui n'expriment plus les molécules du CMH de classe I normalement ubiquitaires. De telles cellules anormales sont habituellement cancéreuses ou infectées par des pathogènes qui interfèrent avec l'expression du CMH I (figure 32).

Deux types de récepteurs de surface contrôlent l'activité cytotoxique des cellules NK. L'un est un récepteur activateur (de la famille des lectines de type C) qui induit la sécrétion de l'IFN- $\gamma$  et provoque la lyse de la cellule infectée. Et l'autre type de récepteurs des cellules NK est un récepteur inhibiteur qui bloque l'activation des NK et prévient la lyse des cellules normales non infectées. Ces récepteurs inhibiteurs (par exemple les récepteurs KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptors*)) sont spécifiques des molécules CMH I, qui sont exprimées sur toutes les cellules nucléées saines.

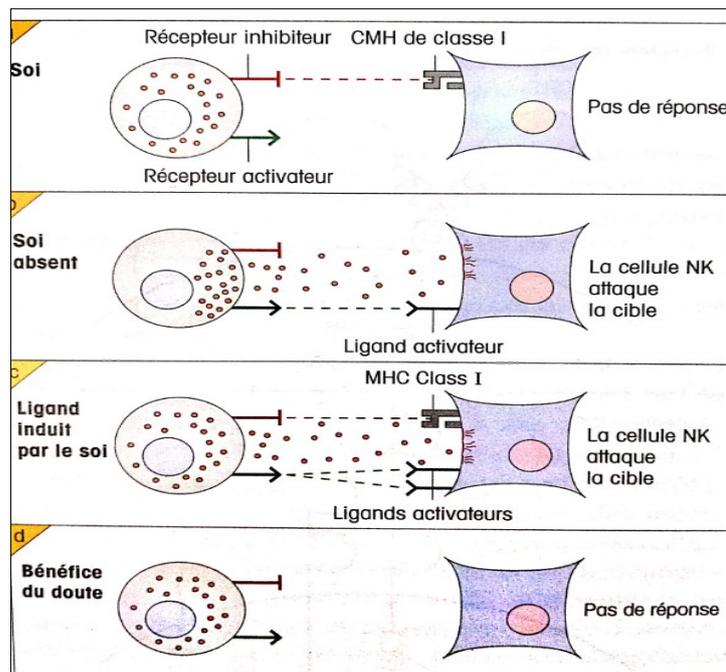


Figure 32: Cytolyse exercée la cellule NK (Delves et *al.*, 2008)

## 2.4. Le système du complément

### 2.4.1. Définition

Le complément a été découvert par Jules Bordet (1870-1961), comme composant du plasma sanguin qui « *complétait* » l'effet antibactérien des anticorps, puisqu'il augmente l'opsonisation et la lyse des bactéries par des anticorps, d'où le nom du *complément*.

Bien qu'il ait été tout d'abord découvert comme effecteur de la réponse à anticorps, il peut aussi être activé dès le début de l'infection en l'absence d'anticorps et il fait donc partie du système immunitaire inné.

De nombreuses protéines du complément sont des protéases qui sont elles mêmes activées par des enzymes protéolytiques et l'activation du complément nécessite l'activation séquentielle de ces enzymes, parfois appelée cascade enzymatique. Le plus gros fragment de la protéine qui a acquis une activité biologique porte la lettre b, et l'autre la lettre a.

Il existe trois voies principales d'activation du complément, deux déclenchées par les microbes en absence d'anticorps, appelées *voie alternative* et *voie des lectines*, la troisième étant déclenchée par des anticorps attachés à des antigènes ; on l'appelle *la voie classique*. En fait, les trois voies d'activation du complément diffèrent quant à la manière dont elles sont déclenchées, mais elles partagent les étapes tardives et exercent les mêmes fonctions effectrices (figure 33).

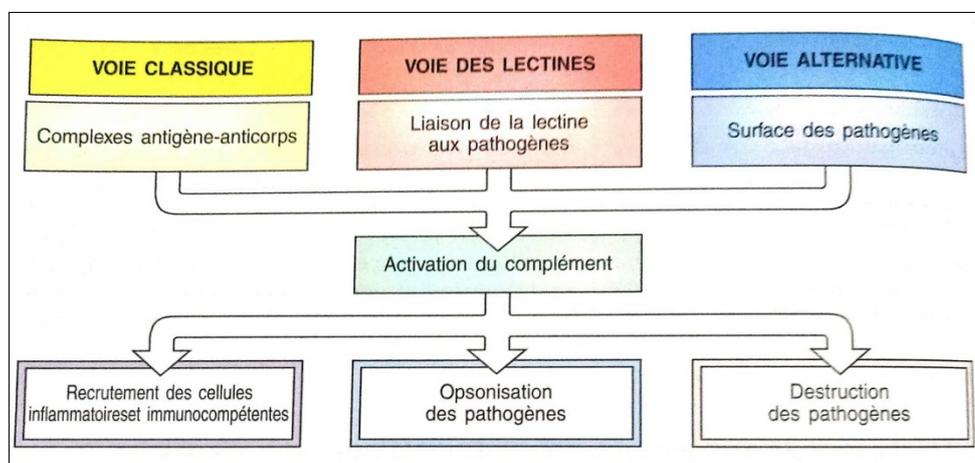


Figure 33 : Les trois voies du complément (Janeway et *al.*, 2009)

### 2.4.2. Mode d'action

L'activité protectrice du complément passe par trois mécanismes. Premièrement, les protéines du complément, après activation, opsonisent les microbes, qui seront facilement internalisés par les phagocytes qui expriment des récepteurs pour le complément.

Le deuxième mécanisme repose sur la libération de petits fragments du complément (C5a et C3a) qui agissent comme des agents chimiotactiques activant les cellules phagocytaires et favorisent le recrutement leucocytaire (inflammation) au site d'activation du complément.

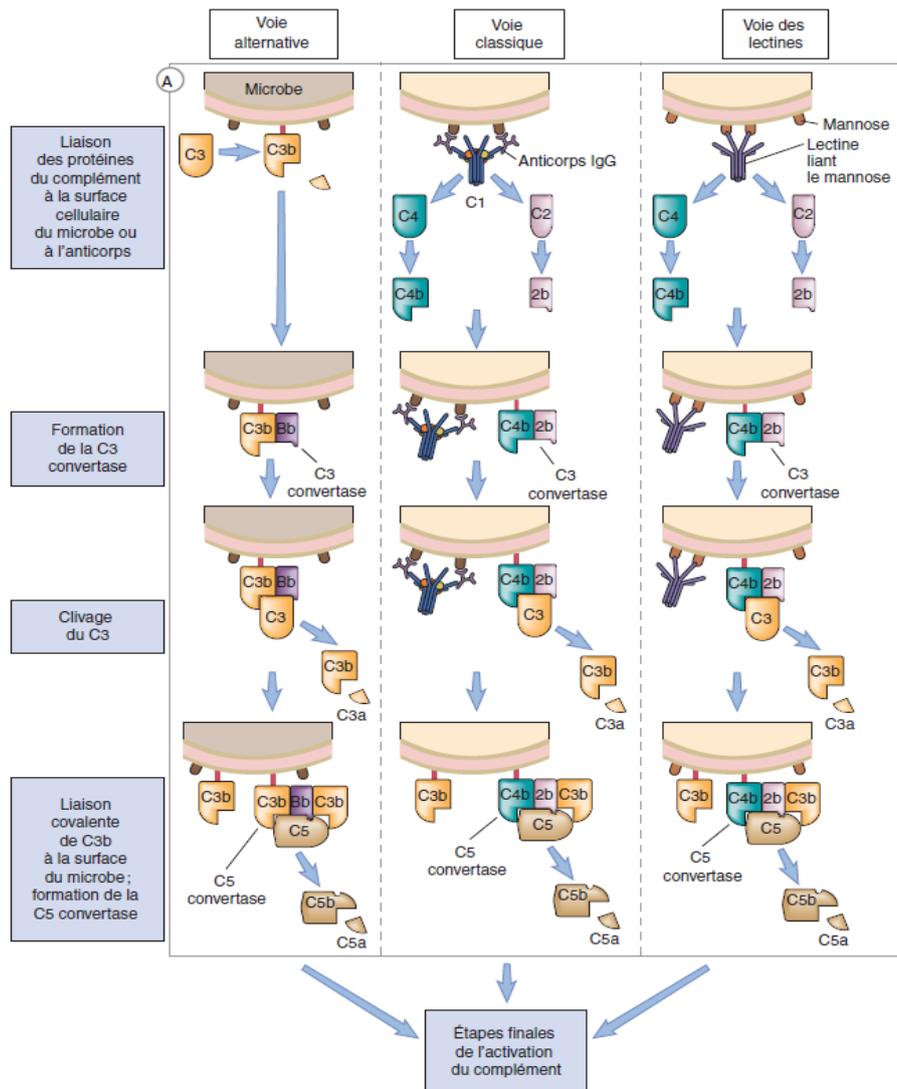
Et enfin, les composants terminaux du complément forment un complexe de protéines polymérisées qui s'insère dans la membrane cellulaire microbienne, créant des pores et perturbant ainsi la perméabilité membranaire et causant soit une lyse osmotique soit la mort apoptotique du microbe.

### 2.4.3. Les voies du complément

Avant d'entamer les trois voies du complément (voir figure 34), nous allons définir la nomenclature des protéines du complément ; Les principales protéines, comme celles utilisées dans la voie classique et du complexe d'attaque membranaires, sont notées en lettre C suivie par un chiffre, selon l'ordre de leur découverte : C1, C4, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9.

Les produits de leur clivage sont représentés par l'addition d'une lettre minuscule. Le plus grand fragment qui porte la lettre b (par exemple C3b) représente le fragment le plus actif et se lie à la surface du microbe, et le plus petit fragment porte la lettre a (C3a) est doté de propriétés pro-inflammatoires.

En revanche, les composants de la voie alternative sont remplacés par des lettres capitales, comme le facteur B et D et on ajoute aux produits de leur hydrolyse les lettres a ou b pour le petit (Ba) et le grand fragment (Bb) respectivement.



**Figure 34:** Etapes initiales de l'activation des trois voies du complément (Abbas et *al.*, 2009)

- **La voie classique**

L'activation de la voie classique est initiée à la suite de la fixation du complexe C1 aux régions constantes des anticorps de type IgM et IgG qui se sont liés à des antigènes. Ce complexe constitué d'une molécule de reconnaissance, le C1q, et deux sérine protéases, C1r et C1s, va pouvoir cliver la protéine C4 en fragments C4a et C4b et la protéine C2 en C2a et C2b. Les fragments (C4b2a) s'associent pour former un nouveau complexe protéolytique nommé « la C3-convertase » qui se fixe à la surface du microbe. Ce complexe enzymatique hydrolyse la protéine C3, et le fragment C3b généré se fixe au microbe. Une proportion de C3b se lie au complexe C4b2a et le complexe C4b2a3b qui en résulte agit comme une C5 convertase, afin de dégrader la protéine du complément C5 en C5a et C5b.

- **La voie des lectines**

La voie des lectines est déclenchée en absence d'anticorps, par la fixation de la lectine, une protéine qui s'apparente à un PRR soluble et qui peut reconnaître la signature « résidus mannose », nommée MBL (lectine liant le mannose).

La structure du MBL ressemble à celle d'un composant du C1 de la voie classique et son rôle est de cliver le C4 et le C2 de façon identique à ce qu'il advient lors de l'activation par la voie classique. Ces clivages forment ainsi une C3 convertase (C4b2a) identique à celle formée dans la voie classique.

- **La voie alternative**

Contrairement à la voie classique et à la voie des lectines, la voie alternative ne dépend pas d'une liaison protéique au pathogène pour son déclenchement, en fait elle s'active par l'hydrolyse spontanée de C3, le fragment C3b formé, qui se lie aux microbes et devient un substrat pour la liaison d'une autre protéine, appelée facteur B qui est ensuite clivé par le facteur D générant le fragment Bb. Ce fragment reste fixé à C3b, et le complexe C3bBb a la capacité d'induire la dégradation enzymatique d'autres molécules de C3, d'où son nom de «C3 convertase alterne ». L'activité de cette convertase a comme effet de produire un nombre important de molécules C3b et C3bBb qui se lient entre-elles et se fixent aux microbes. Le complexe C3bBb3b agit alors comme une C5 convertase, afin de dégrader la protéine du complément C5 et initier les étapes ultimes de l'activation du complément.

Ces trois voies conduisent à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) par l'assemblage des composants terminaux (figure 35), qui commence par la liaison de C5 à la C5 convertase qui clive C5 et fournit le fragment C5a et C5b ; ce dernier se lie à d'autres composants, C6, C7, C8 qui s'insère dans la bicouche lipidique de la cellule microbienne, ensuite s'ajoute la dernière protéine, C9, qui polymérise pour former un pore dans la membrane cellulaire au travers duquel l'eau et différents ions peuvent pénétrer, entraînant la perte d'intégrité membranaire et provoquant la mort de la cellule.

Ce polymère de C9 est appelé **complexe d'attaque membranaire (CAM)** et sa formation constitue l'étape finale de l'activation du complément.

En outre, les petits fragments C3a et C5a, générés par protéolyse, produisent des réponses inflammatoires, puisqu'ils agissent directement sur les neutrophiles et les monocytes en augmentant leur migration, leur adhérence vasculaire et la libération de médiateurs inflammatoires par différents leucocytes telles que l'histamine libérée par les mastocytes.

Ces réactions inflammatoires induites par les fragments du complément contribuent à l'élimination des microbes.

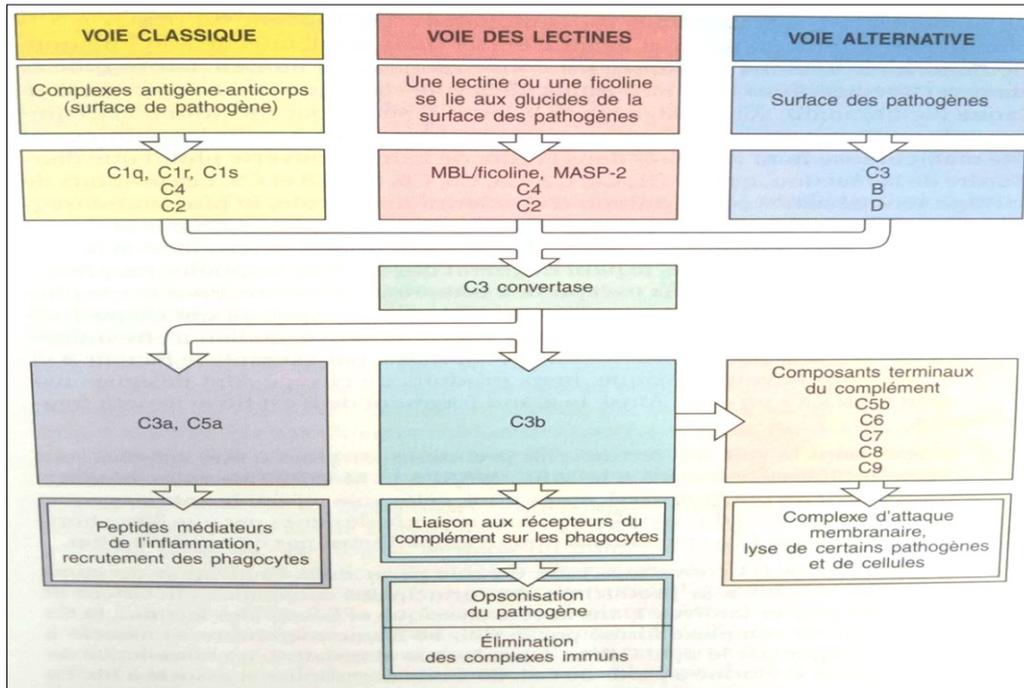


Figure 35 : L'activité effectrice des voies du complément (Janeway et al., 2009)

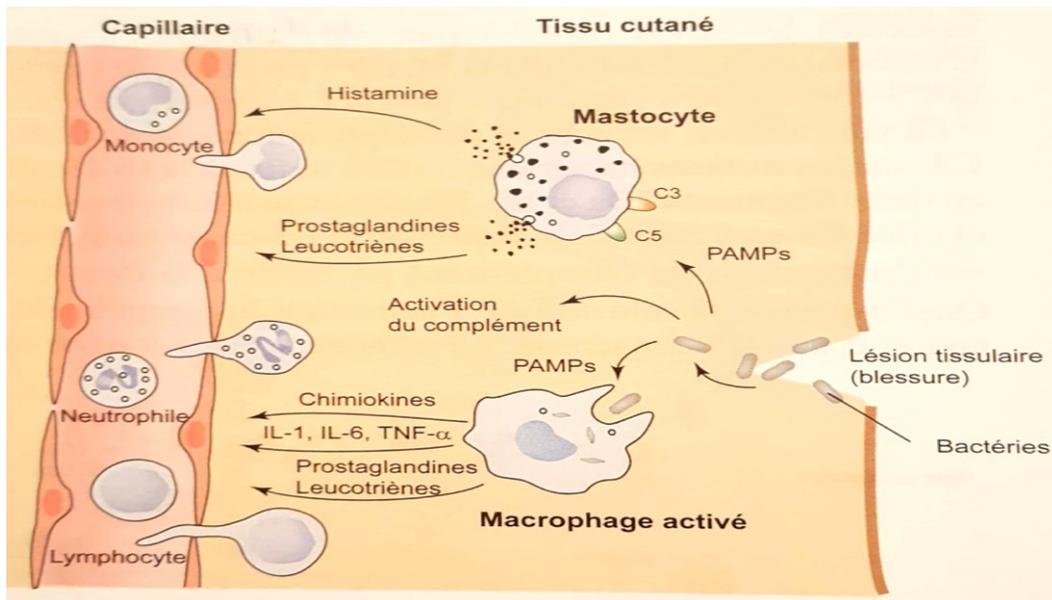
### 2.5. La réponse inflammatoire

L'inflammation est un moyen de défense non spécifique contre les microbes (bactérie, virus) ayant franchit les premières barrières de l'organisme, ou provoquée par des cellules endommagées ; qui se traduit par une rougeur (érythème), un gonflement (œdème), une chaleur (fièvre) et une douleur.

Chacun de ces symptômes est dû aux effets des cytokines et d'autres médiateurs inflammatoires sur les vaisseaux sanguins locaux.

### 2.5.1. Les évènements majeurs de la réponse inflammatoire

La détection de l'agression par l'organisme entraîne une arrivée massive de cellules immunitaires sur le site concerné. En effet, Si un microbe traverse un épithélium et pénètre dans le tissu sous-épithélial, les cellules épithéliales elles-mêmes ainsi que les macrophages résidents qui reconnaissent le microbe grâce à leurs récepteurs de surface, répondent en produisant des cytokines qui activent et attirent les leucocytes vers les foyers infectieux (figure 36).

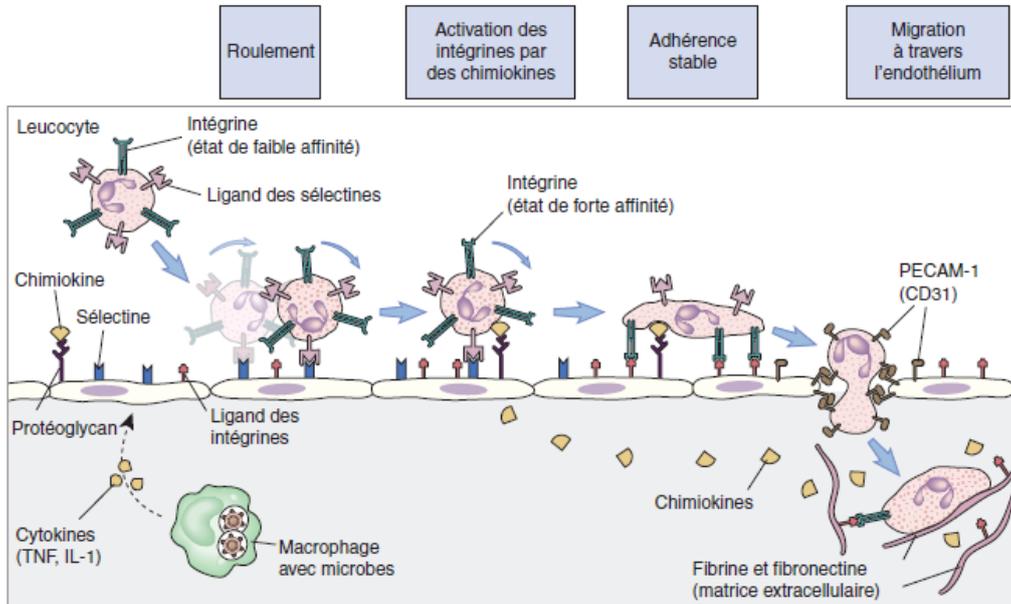


**Figure 36:** vue d'ensemble des cellules et médiateurs impliqués dans la réponse inflammatoires  
(Richard et *al.*, 2015)

Les cytokines émis par les cellules lésées et par les macrophages sont les chimiokines telles que l'interleukine 8 (IL-8), le facteur de nécrose des tumeurs (TNF) et l'interleukine-1 (IL-1), ainsi que d'autres médiateurs lipidiques tels que les prostaglandines et les leucotriènes. Sans oublier les produits du système du complément, le C3a C5a (les anaphylatoxines) qui sont chimiotactiques pour les granulocytes neutrophiles, basophiles et éosinophiles ainsi qu'envers les monocytes et macrophages.

Ces médiateurs inflammatoires augmentent la perméabilité des vaisseaux et l'apport sanguin local, d'où *l'œdème*, *la rougeur* et *la chaleur* locale de l'inflammation. A son tour, l'œdème déclenche *la douleur* en stimulant les terminaisons nerveuses.

En plus, ces médiateurs font exprimer des molécules d'adhérence cellulaire (telles que les sélectines et les intégrines) (figure 37), qui permettent aux leucocytes de s'attacher à l'endothélium et de migrer dans les tissus, on parle de *diapédèse* ou *d'extravasation*.



**Figure 37** : Séquence des événements au cours de la migration des leucocytes sanguins dans les foyers infectieux (Abbas et *al.* 2009).

Les premières cellules qui arrivent sur les lieux de l'infection sont les neutrophiles, suivis par les monocytes qui se différencient en macrophages, comme ils peuvent se transformer en cellules dendritiques dans les tissus selon les signaux qu'ils reçoivent. D'autres leucocytes apparaissent, dans les stades tardifs de l'inflammation, comme les éosinophiles et les lymphocytes.

Un autre changement est observé lors de l'inflammation, c'est la coagulation dans les micro-vaisseaux du foyer infectieux, afin d'empêcher la propagation du pathogène dans le sang.

En revanche, si l'agent pathogène n'est pas localisé, les médiateurs inflammatoires sont activés sur une plus grande échelle, ce qui induit une inflammation systémique non contrôlée et peut évoluer jusqu'au choc septique qui donne une baisse du volume sanguin et une hausse de la température et causer une maladie sérieuse voire la mort.

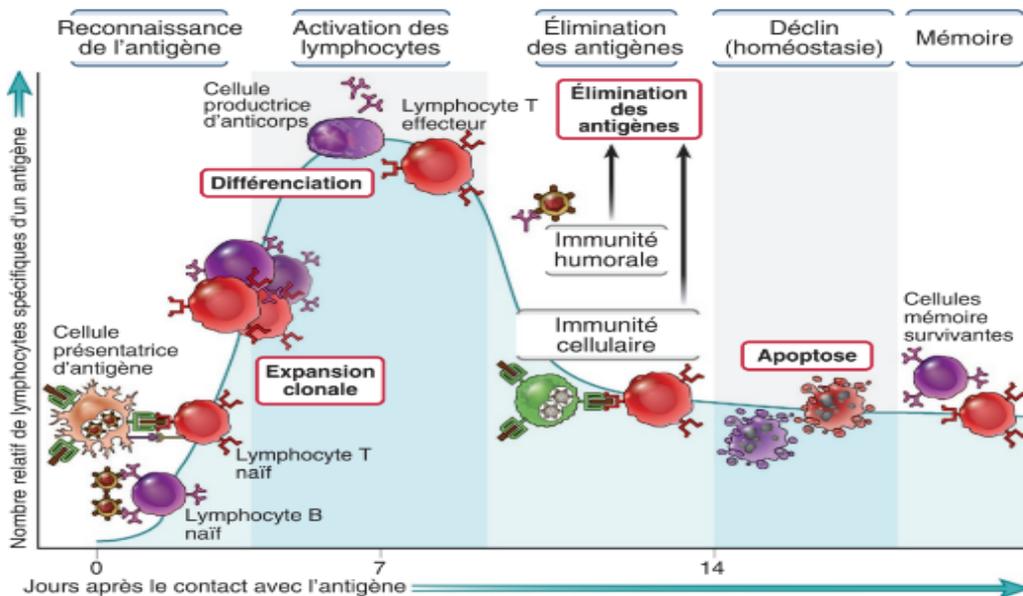
## CHAPITRE V : LA REPONSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE (ACQUISE)

Les microorganismes peuvent, grâce aux mutations, échapper à notre système immunitaire inné. Toutefois, notre organisme dispose de système de défense plus spécifique qui s'adapte à chacun de ces microorganismes, qu'on nomme *le système immunitaire adaptatif*.

La réponse immunitaire adaptative, spécifique ou acquise, est la seconde ligne de défense contre les agents infectieux (c'est-à-dire les antigènes étrangers), elle est capable de reconnaître et d'éliminer sélectivement ces antigènes (figure 38).

Elle est constituée d'un ensemble de cellules spécialisées, *les lymphocytes B* et *les lymphocytes T*, qui expriment des récepteurs, qui reconnaissent, de manière spécifique les antigènes.

Il existe deux types d'immunité adaptative, appelés *immunité humorale* et *immunité cellulaire*, qui font intervenir différentes cellules et molécules, et sont destinés à opposer une défense respectivement aux microbes extracellulaires et intracellulaires.



**Figure 38:** Phases des réponses immunitaires adaptatives (Abbas et *al.*, 2016)

## 1. Les caractéristiques de la réponse immunitaire adaptative

Les réponses immunitaires adaptatives présentent des caractéristiques nécessaires à l'efficacité de la lutte contre les infections.

- **Spécificité et diversité**

Le système immunitaire adaptatif est capable de distinguer et de reconnaître des milliards de structures spécifiquement différentes sur des antigènes étrangers.

Cette spécificité et cette diversité remarquables reposent sur le fait que les lymphocytes expriment des récepteurs de manière clonale, c'est-à-dire que chaque clone exprime un récepteur d'antigène qui diffère des récepteurs des autres clones (un clone est constitué par une cellule et sa descendance).

- **Mémoire immunitaire**

Une fois que le système immunitaire a reconnu et répondu à un antigène, *réponse immunitaire primaire*, il présente *une mémoire immunitaire*, c'est-à-dire que des rencontres ultérieures avec le même antigène déclenchent des réponses, appelées *réponses immunitaires secondaires*, généralement plus rapides et plus efficaces pour éliminer l'antigène que les réponses primaires.

Les réponses secondaires résultent de l'activation des lymphocytes mémoire, qui sont des cellules à longue vie induites au cours de la réponse immunitaire primaire.

- **L'expansion clonale**

Elle augmente le nombre de lymphocytes spécifiques d'un antigène, qui se mettent à proliférer, générant plusieurs milliers de clones cellulaires, qui possèdent la même spécificité antigénique (figure 39).

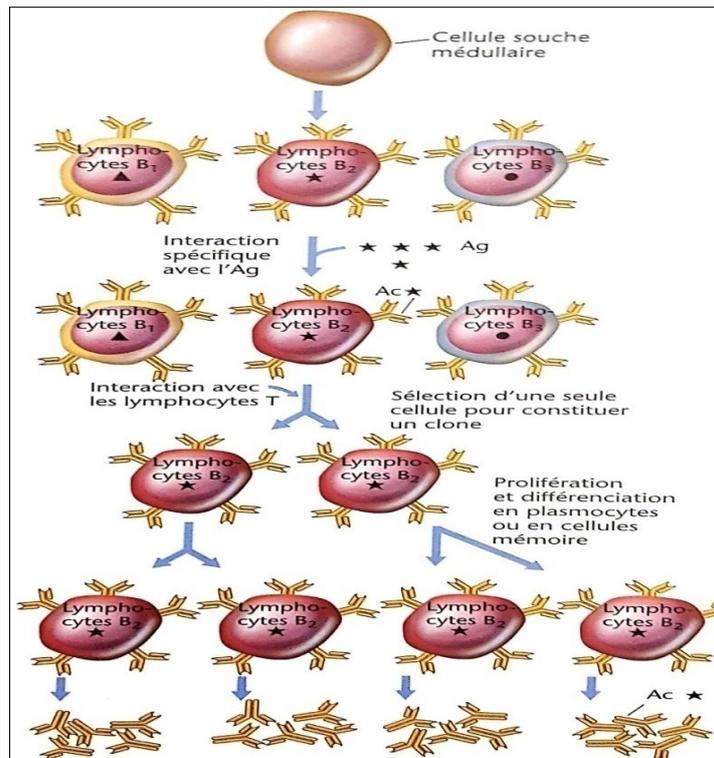


Figure 39: Expansion clonale (Madigan et al., 2007)

- **Absence de réactivité contre le soi**

Le système immunitaire a la capacité de distinguer le soi du non soi et à ne répondre qu'aux antigènes du non soi c'est-à-dire étrangers. Cependant, une déficience dans la discrimination entre le soi et le non soi pourrait aboutir à la synthèse de molécules dirigées contre les composants du soi (comme les autoanticorps).

## 2. Antigènes et immunogènes

Un antigène est une molécule soluble ou non, de différentes natures, protéique, glucidique, lipidique ou un acide nucléique, pouvant être reconnu par les récepteurs de l'immunité adaptative c'est-à-dire les récepteurs des lymphocytes B (BCR, *B Cell Receptor*) ou les récepteurs des lymphocytes T (TCR, *T Cell Receptor*).

La liaison de l'antigène aux récepteurs c'est-à-dire sa reconnaissance par le BCR ou le TCR lui confère son antigénicité. Cependant, seuls les antigènes qui stimulent la réponse adaptative c'est-à-dire activent les cellules B et T sont qualifiés d'*immunogènes*.

### 2.1. L'épitope, la région de l'antigène reconnue par les récepteurs de l'immunité adaptative

Un anticorps, un BCR ou un TCR ne réagit pas avec la globalité de l'antigène, mais avec un segment limité de celui-ci, appelé *déterminant antigénique* ou *épitope*. On appelle « épitope B » les épitopes reconnus par les anticorps et « épitope T » les épitopes reconnus par les TCR.

Les antigènes portent généralement plusieurs épitopes différents et la région de l'anticorps ou du TCR qui reconnaît l'antigène est appelée le **paratope** (figure 40).

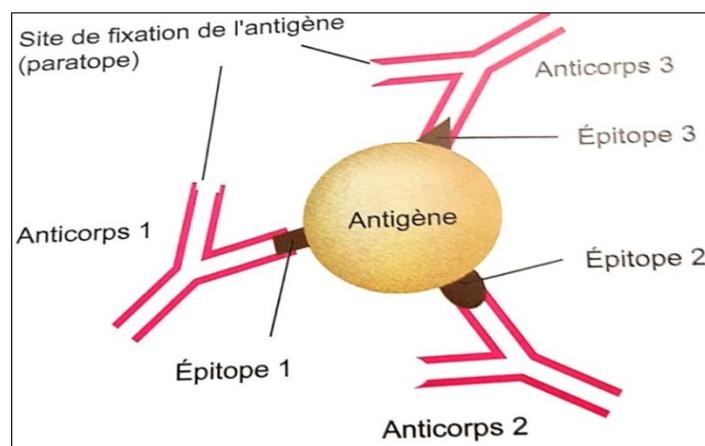


Figure 40: Epitope et paratope (Richard et *al.*, 2015)

### 2.2. Les fondements de l'immunogénicité

Pour être efficacement reconnu par les anticorps ou le TCR, les immunogènes doivent remplir plusieurs conditions : la taille, la complexité et la forme de la molécule.

#### 2.2.1. La taille de l'antigène

C'est un facteur important d'immunogénicité, *les haptènes* par exemple, qui ont un faible poids moléculaire (1kDa) ont des propriétés antigéniques mais ne sont pas immunogènes c'est-à-dire ils n'induisent pas de réponse immunitaire.

Les haptènes sont des sels de métaux lourds (chrome, mercure), des quinones végétales, des molécules de synthèse (médicaments) ou encore des molécules naturelles (hormones).

Les haptènes deviennent artificiellement immunogènes en les couplant chimiquement à une molécule porteuse qui est immunogène.

### 2.2.2. La nature chimique

Les polymères complexes (ayant un poids moléculaire élevé) mais non répétitifs, comme les protéines et les polysaccharides sont souvent des immunigènes efficaces. Les lipides et les acides nucléiques sont faiblement immunogènes.

### 2.2.3. Les facteurs extérieurs des immunogène

Plusieurs facteurs extrinsèques influencent l'immunogénicité :

- ✓ *La dose de l'antigène*, est importante pour que la réponse immunitaire soit efficace.
- ✓ *La voie d'administration de l'antigène*, la voie parentérale, c'est-à-dire autre que le tractus gastro-intestinal, en particulier par injection, est plus efficace.
- ✓ *L'origine de l'antigène* (la distance entre l'antigène et l'hôte) est un facteur important de l'immunogénicité, en effet le système immunitaire adaptatif reconnaît et élimine uniquement les antigènes du non soi, ceux du soi ne le sont pas, si bien que la rupture de cette tolérance au soi induit une réponse immunitaire on parle alors de maladie auto-immune.

## 3. Reconnaissance de l'antigène par le système immunitaire adaptatif

- La reconnaissance de l'antigène est l'évènement déclenchant des réponses lymphocytaires, l'antigène est reconnu de manière spécifique par deux types de récepteurs de surface des lymphocytes:
  - Les immunoglobulines attachées aux membranes des cellules B (**BCR**, *B cell receptor*).
  - Les récepteurs des cellules T (**TCR**, *T cell receptor*).
- Ces récepteurs sont distribués de manière clonale : Chaque cellule immunitaire (lymphocyte T ou lymphocyte B) possède à sa surface des récepteurs qui lui permettent de reconnaître un seul antigène.
- Les récepteurs d'antigènes des Lymphocytes B et T reconnaissent des structures chimiquement différentes. En effet, les lymphocytes B sont capables de réagir avec des antigènes solubles de divers types moléculaires notamment des protéines, des lipides, des hydrates de carbone ou glucides et des acides nucléiques, sous leur forme native (c'est-à-dire sans être dégradés). Cependant, les récepteurs des lymphocytes T ne peuvent

reconnaître que des antigènes apprêtés et liés aux molécules du CMH se trouvant à la surface des cellules présentatrices d'antigènes.

- Les récepteurs d'antigène sont composés de régions ou domaines, qui participent à la reconnaissance des antigènes: *régions variables (V)* et les parties conservées: *les régions constantes (C)*. Les régions V contiennent des segments hypervariables, portant également le nom de *régions déterminant la complémentarité (complementarity-determining regions :CDR)*, qui sont les régions de contact avec les Ag.
- Deux fonctions des récepteurs d'Ag des lymphocytes: **reconnaissance des Ag spécifiques** et **transduction des signaux** sont assurées par des polypeptides différents.
- Les Anticorps (ou immunoglobulines) servent à la fois de récepteur membranaires des cellules B mais aussi d'anticorps sécrété, stimulés par les antigènes, déclenchant ainsi les activités effectrices de l'immunité humorale.
- Les récepteurs d'antigènes des cellules T (TCR) sont des récepteurs membranaires et ne sont pas sécrétés.

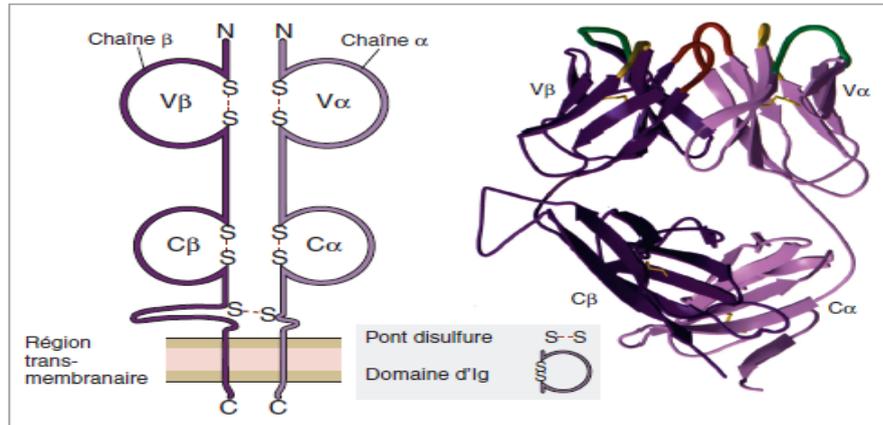
#### 4. La réponse immunitaire de type cellulaire

L'immunité cellulaire, assurée par les lymphocytes T, est la branche de l'immunité adaptative dont le rôle est de combattre les infections induites par des microbes intracellulaires.

##### 4.1. Le TCR : récepteur d'antigène des lymphocytes T

Le TCR est une protéine transmembranaire spécifique, non pas à l'antigène seul, mais de l'antigène combiné au complexe CMH.

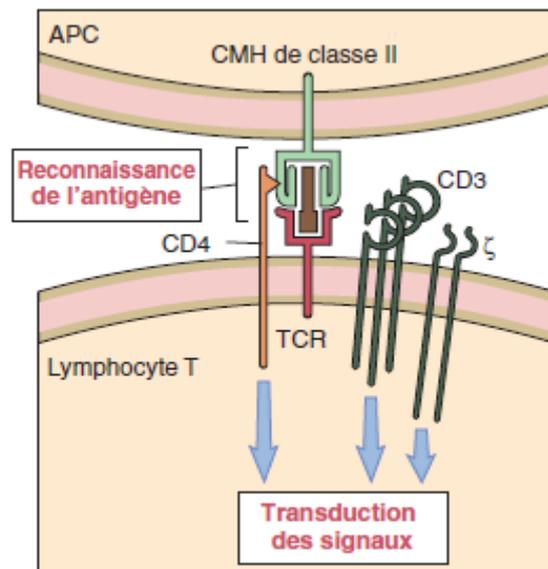
Le TCR est un hétérodimère constitué de deux chaînes, **la chaîne  $\alpha$**  et **la chaîne  $\beta$** , chaque chaîne contient une région variable (**V**) et une région constante (**C**). Ces dernières sont structurellement homologues aux régions V et C des immunoglobulines (figure 41).



**Figure 41:** Structure du TCR (Abbas et *al.*, 2009).

Dans la région V de chaque chaîne de TCR, il existe trois régions hypervariables, ou région déterminant la complémentarité (CDR). La CDR3 présente le plus de variabilité et joue un rôle important dans le contact avec le peptide antigénique contenu dans la cavité de molécule du CMH.

Le récepteur TCR reconnaît l'antigène, mais il est incapable, de transmettre les signaux à l'intérieur des lymphocytes T. On le trouve alors associé à un complexe de protéines, CD3, et la chaîne zéta  $\zeta$ , qui constituent le complexe du TCR (figure 42) ; et participent à la transduction du signal après l'interaction d'un lymphocyte T avec l'antigène.



**Figure 42:** Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes TCD4 et transduction des signaux (Abbas et *al.*, 2009).

En plus du TCR, la majorité des cellules T expriment d'autres protéines membranaires **CD4** et **CD8** qui agissent comme corécepteurs pour les molécules du CMH.

La queue cytoplasmique du CD4 ou CD8 déclenchent, elles aussi, une cascade de signalisation à la suite de la rencontre du lymphocyte T avec l'antigène.

En outre, CD4 et CD8 jouent un rôle important dans la reconnaissance de l'antigène, puisqu'elles permettent aux cellules T de distinguer les antigènes ayant une origine soit intracellulaire et présentés donc par des molécules du CMH de classe I, soit extracellulaire (internaliser par les CPA) et présentés par des molécules de CMH de classe II.

D'autres lymphocytes T (5 à 10%) expriment des récepteurs composés de chaînes  $\gamma$  et  $\delta$ , qui ont une structure similaire à celle des TCR $\alpha\beta$  mais possèdent des spécificités très différentes. Ces lymphocytes T qui expriment des TCR  $\gamma\delta$  sont abondants dans les épithéliums, et peuvent reconnaître un certain nombre d'antigènes protéiques et non protéiques qui ne sont généralement pas présentés par des molécules du CMH classique.

#### 4.2. Les phases de la réponse immunitaire cellulaire

Une fois que les lymphocytes T ont terminé leur maturation dans le thymus, ils rejoignent la circulation sanguine pour atteindre ensuite les organes lymphoïdes périphériques. Ces lymphocytes matures qui n'ont pas encore rencontré leurs antigène spécifique sont appelées *cellules T naïves*.

Lorsqu'une cellule T naïve reconnaît un complexe antigène-CMH à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène ou d'une cellule cible, elle s'active initiant une réponse primaire, c'est-à-dire qu'elle commence à proliférer (expansion des clones spécifiques de l'antigène) et à se différencier en cellules appelées *cellules T effectrices* dotées de nouvelles fonctions, telles que la production de cytokines et l'aide des cellules B pour déclencher la production d'anticorps, et en *cellules T mémoire* qui ont une longue durée de vie et qui répondent de manière plus rapide à l'antigène (figure 43).

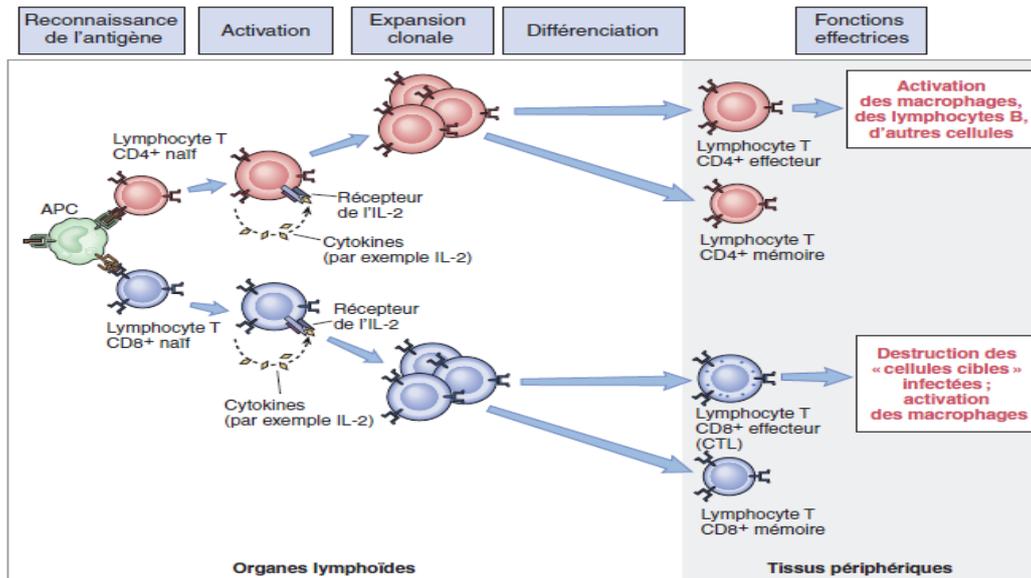


Figure 43: Étapes d’activation des lymphocytes T (Abbas et al., 2009).

L’activation des lymphocytes T naïfs est contrôlée par divers signaux : le 1<sup>er</sup> signal est déclenché par la reconnaissance de l’antigène, le 2<sup>ème</sup> signal correspond à l’interaction des molécules costimulatrices sur la CPA spécialisée avec des ligands sur la cellule T, et les cytokines qui induisent la prolifération et la différenciation des lymphocytes T en cellules effectrices.

#### 4.2.1. Migration des cellules T vers les organes lymphoïdes périphériques et reconnaissance des peptides associés aux molécules du CMH

Les organes lymphoïdes périphériques jouent un rôle important dans le lancement des réponses adaptatives, puisque les cellules T repassent continuellement par les organes lymphoïdes et peuvent détecter les antigènes captés par les CPA provenant des différents sites d’infection. Par exemple, les pathogènes introduit dans la circulation sanguine sont captés par les CPA de la rate, ceux qui causent des blessures cutanées sont drainés par la lymphe et détectés par les CPA des ganglions lymphatiques les plus proches du site d’infection.

Entre-autres, l’immunité innée en déclenchant une réaction inflammatoire dans le foyer infectieux draine l’antigène libre vers la lymphe et donc dans les tissus lymphoïdes.

La migration du lymphocyte T naïf vers les ganglions lymphatiques par exemple est simulée par des chimiokines (CCL19) libérées par des cellules stromales de la zone T du ganglion et d’autres chimiokines (CCL18) par les cellules dendritiques, qui présentent à leur

surface l'antigène aux cellules T. Cependant, si les cellules T ne sont pas activées par l'antigène, elles sortent du ganglion lymphatique grâce à une molécule chimiotactique (S1P, la sphingosine-1-phosphate) vers la circulation sanguine.

Le passage des cellules T naïves du courant sanguin vers les organes lymphoïdes secondaires leur permet d'être en contact avec les cellules dendritiques dans ces tissus et de reconnaître les antigènes peptidiques associés aux molécules du CMH.

#### 4.2.2. Les cellules présentatrices d'antigène impliquées dans les réponses des cellules T

*Les cellules dendritiques* sont de loin les cellules présentatrices d'antigène les plus importantes dans l'activation des lymphocytes T naïfs. Elles sont spécialisées dans l'ingestion, l'apprêtement et la de présentation de l'antigène.

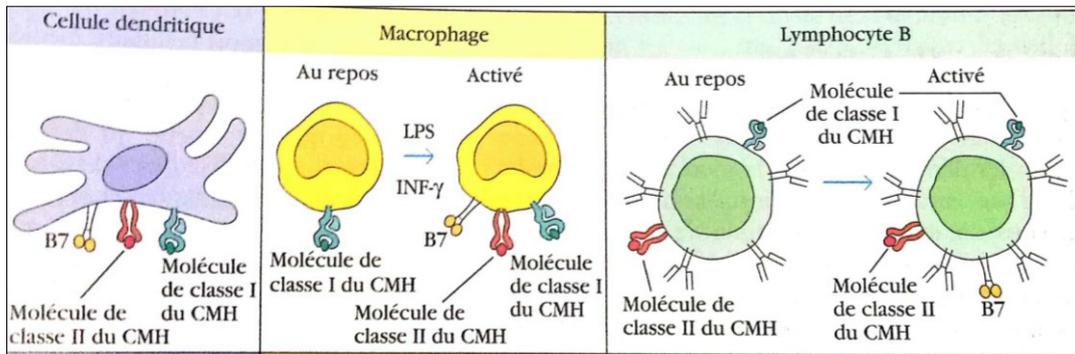
Dans le cadre d'une réponse immunitaire innée, et grâce à leur récepteurs TLR, les cellules dendritiques tissulaires qui se trouvent au niveau du site d'infection, reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes, comme le LPS bactérien et les résidus mannose, ce qui déclenche leur activation et provoque leur migration dans le tissu lymphoïde et leur maturation en cellules très efficaces dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T naïfs.

*Les macrophages*, comme les cellules dendritiques, ont divers récepteurs (TLR, récepteurs éboueurs) qui reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes. Ces récepteurs sont impliqués non seulement dans l'ingestion des pathogènes par phagocytose (déjà décrite auparavant) et dans la signalisation pour la sécrétion des cytokines pro-inflammatoire pour le recrutement des leucocytes, mais aussi ils permettent aux macrophages de se comporter comme une cellule présentatrice d'antigène en fournissant les peptides qui seront présentés par le CMH de classe II.

Cependant, les macrophages ne captent pas les antigènes solubles de manière efficace, par contre, *les lymphocytes B* sont particulièrement adaptés grâce à leurs immunoglobulines de surface à lier spécifiquement des antigènes solubles.

Le lymphocytes B va internaliser l'antigène, si ce dernier est de nature protéique, il va être fragmenter en peptides par le lymphocyte B qui agit comme une cellule présentatrice

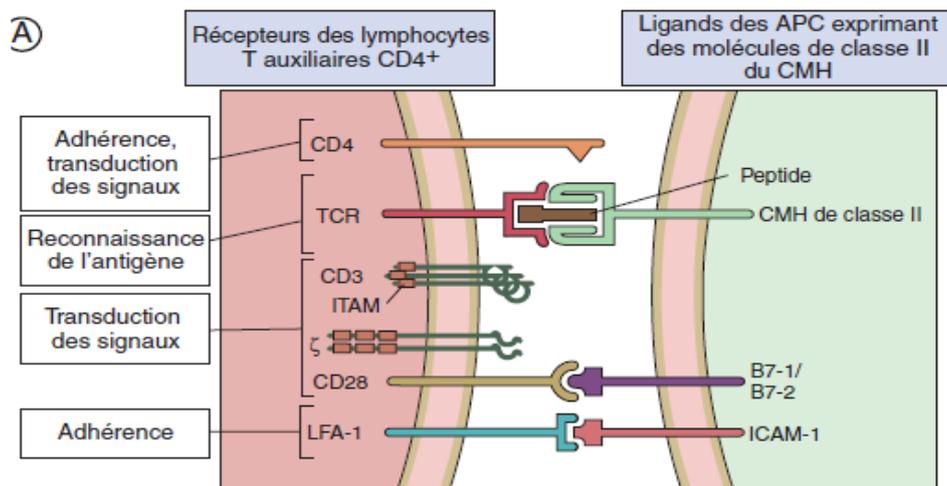
d'antigène en présentant le peptide antigénique aux lymphocytes T sous forme de complexe peptide-CMH II et en exprimant des molécules costimulatrices (figure 44).



**Figure 44** : Des différences dans les propriétés des cellules présentatrices de l'antigène (Goldsby et al., 2003)

#### 4.2.3. Reconnaissance de l'antigène et costimulation

Le déclenchement des réponses par les lymphocytes T nécessite que de multiples récepteurs situés sur les lymphocytes T reconnaissent des ligands se trouvant sur les CPA (figure 45):



**Figure 45:** Récepteur-ligand participant à l'activation du lymphocyte T (Abbas et al., 2009)

- **Le récepteur des lymphocytes T,**

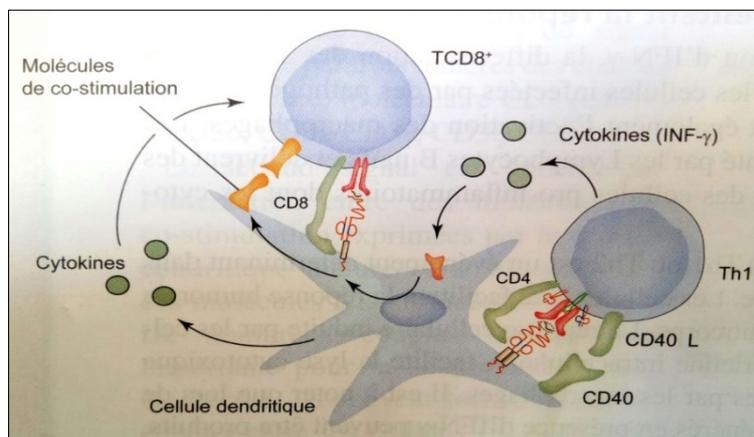
Le TCR reconnaît les peptides antigéniques associés aux molécules du CMH, cette reconnaissance constitue le premier signal et de par son association avec le complexe protéique CD3 et la chaîne  $\zeta$ , le TCR est capable de transmettre des signaux à l'intérieur des cellules puisque ces protéines contiennent des motifs riches en tyrosine, appelés **ITAM**

(*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*), qui jouent un rôle essentiel dans la signalisation.

- **Les corécepteurs CD4 ou CD8 reconnaissent les molécules du CMH,**

Comme nous l'avons déjà décrit dans le chapitre III, les antigènes protéiques extracellulaires qui sont ingérés dans les vésicules des CPA et apprêtés en peptides, sont présentés par les molécules du CMH de classe II et sont reconnus par le corécepteur CD4 ; Par conséquent, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, fonctionnent comme des lymphocytes auxiliaires (helpers) en produisant des cytokines.

En revanche, les antigènes protéiques intracellulaires sont apprêtés en peptides et sont présentés par les molécules du CMH de classe I, reconnus par le corécepteur CD8. Les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>, fonctionnent comme des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) (figure 46).



**Figure 46:** Coopération entre les lymphocytes TCD4<sup>+</sup>, lymphocytes CD8<sup>+</sup> et cellules dendritiques (Richard et *al.*, 2015)

- **Les molécules d'adhérence renforcent la liaison des lymphocytes T aux CPA,**

En effet, pour avoir une réponse productive, la liaison des lymphocytes T aux CPA doit être stabilisée et renforcée pendant une période suffisamment longue pour que le seuil de signalisation nécessaire soit atteint.

Cette stabilisation est assurée par des molécules d'adhérence se trouvant sur les lymphocytes T et qui portent le nom d'**intégrines** (**LFA-1** (*leucocyte function associated antigen-1*)) dont le ligand exprimé sur les CPA porte le nom d'**ICAM-1** (*intercellular adhesion molecule-1*).

- **Les molécules de costimulation qui reconnaissent les seconds signaux libérés par les CPA**, Ces molécules fournissent aux lymphocytes T des stimulus qui agissent conjointement avec la stimulation par l'antigène. Ce sont le B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86), présents sur les CPA qui sont reconnues par un récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T, ce récepteur contribue à la production de l'interleukine 2 (IL-2), qui est un facteur de survie pour ces cellules.

Un autre ensemble de molécules participant au renforcement des signaux de costimulation destinés aux lymphocytes T sont le ligand de CD40 (CD40L ou CD154) sur les lymphocytes T et CD40 sur les CPA. Ces molécules stimulent la libération des cytokines comme l'IL-12, qui favorisent la différenciation et l'activation des lymphocytes T.

Quelques minutes après la reconnaissance de l'antigène, une redistribution très organisée des protéines membranaires (récepteurs) des CPA et des lymphocytes T au niveau du point de contact intercellulaire se produit, de telle manière que les complexes TCR, les corécepteurs CD4/CD8 et CD28 coalescent au centre et les intégrines se déplacent pour former un anneau périphérique appelée *synapse immunologique*, jouant un rôle important dans l'activation du lymphocyte T.

Néanmoins, la reconnaissance de l'antigène en absence de costimulation entraîne une inactivation fonctionnelle des cellules T périphériques.

#### **4.2.4. Différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes effecteurs**

Après 3-4 jours de l'exposition à l'antigène microbien, les lymphocytes effecteurs différenciés apparaissent, après leur prolifération par expansion clonale.

Ces lymphocytes quittent les organes lymphoïdes périphériques et migrent vers le site de l'infection (grâce aux molécules d'adhérence qui se lient aux ligands de l'endothélium et aux cytokines chimio-attractives), où ils vont rencontrer à nouveau les antigènes microbiens qui stimulent leur développement en synthétisant toutes les molécules requises pour leurs fonctions spécialisées en tant que cellules T auxiliaires (LTCD4) ou cytotoxiques (LTCD8) (figure 47).

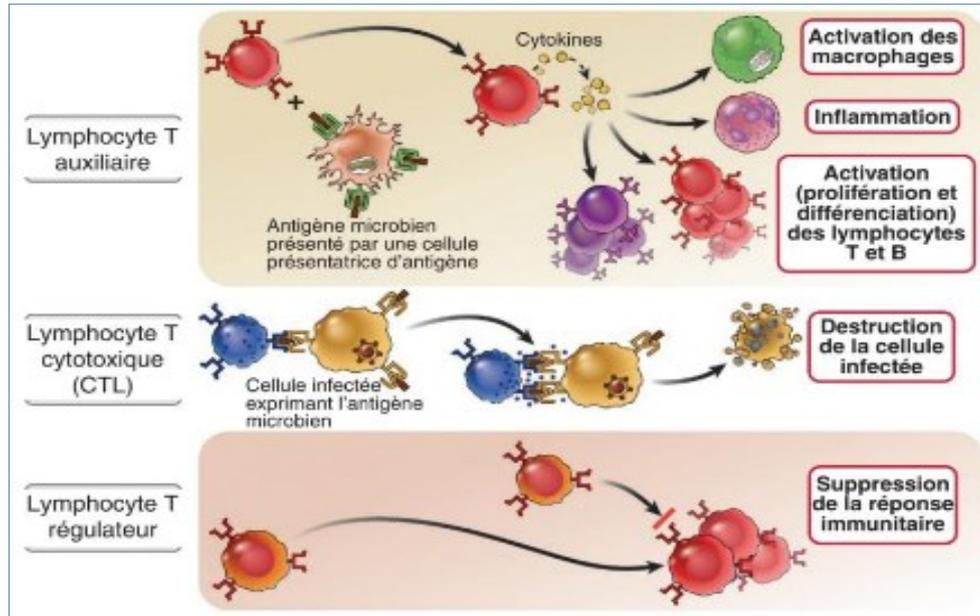


Figure 47: Classes des lymphocytes T (Abbas et al., 2016)

#### 4.2.4.1. Les lymphocytes T auxiliaires CD4+

Les lymphocytes T auxiliaires CD4+ se différencient en lymphocytes effecteurs répondant à l'antigène en produisant *des molécules de surface* et *des cytokines* dont la fonction est principalement d'activer les macrophages et les lymphocytes B.

En plus, les lymphocytes T auxiliaires CD4+ peuvent se différencier en plusieurs cellules identifiées jusqu'à présent sont les **T<sub>H1</sub>**, les **T<sub>H2</sub>**, les **T<sub>H17</sub>** et les **cellules régulatrices** (voir figure 48).

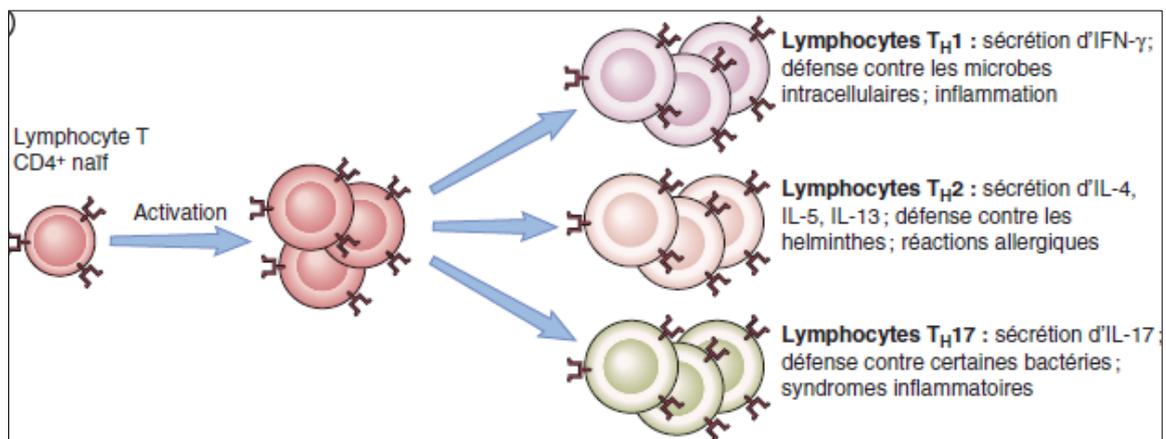


Figure 48: Les sous-populations de lymphocytes T auxiliaires CD4+ et leurs caractéristiques

(Abbas et al., 2009)

Il faut savoir aussi que la différenciation des lymphocytes  $T_{H1}$ ,  $T_{H2}$  et  $T_{H17}$  n'est pas un processus aléatoire, mais il est régulé par les stimulus que reçoivent les lymphocytes  $T$   $CD4^+$  naïfs lorsqu'ils rencontrent les antigènes microbiens. Par exemple, lorsque les lymphocytes  $T$  naïfs reconnaissent les antigènes présentés par les CPA, ils sont exposés en même temps à la cytokine  $IL-12$  libérée par ces cellules et à l' $IFN-\gamma$  produit par les cellules  $NK$ . Ces deux cytokines activent des facteurs de transcription qui favorisent la différenciation des lymphocytes  $T$  en sous-population  $T_{H1}$ .

Par contre, le développement des cellules  $T_{H2}$  est favorisé par un autre signal, la cytokine  $IL-4$  stimule l'expression des facteurs de transcription dans la cellule  $T$  induisant sa différenciation vers  $T_{H2}$ .

Les premières de ces sous-populations à être identifiées furent les cellules  $T_{H1}$  et les  $T_{H2}$ .

- **Les lymphocytes  $T_{H1}$**

Les cellules  $T_{H1}$  ont une double fonction ; la première est de stimuler l'ingestion et la lyse des microbes par les phagocytes (figure 49), en libérant l'*interféron- $\gamma$*  ( $IFN-\gamma$ ), une cytokine activatrice des macrophages.

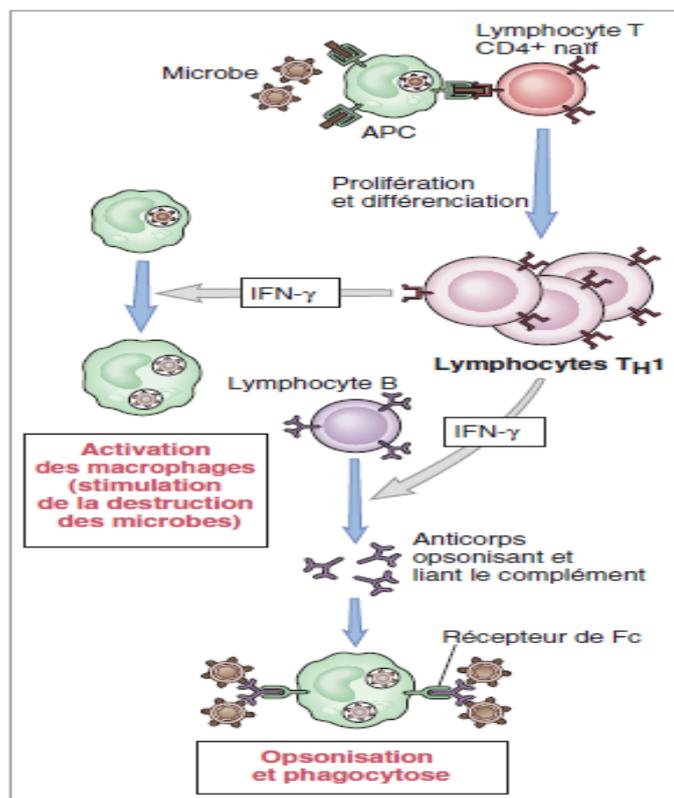


Figure 49: Fonctions des lymphocytes  $T_{H1}$  (Abbas et *al.*, 2009)

Si un lymphocyte  $T_{H1}$  reconnaît des antigènes bactériens (par exemple des mycobactéries) présentés à la surface d'un macrophage infecté, il va stimuler son activité microbicide afin de le rendre apte à tuer les bactéries intracellulaires.

La deuxième fonction des lymphocytes  $T_{H1}$  est de stimuler la production d'anticorps contre les microbes extracellulaires, en libérant l'IFN- $\gamma$  qui stimule également la production par les lymphocytes B de différentes classes d'anticorps telles que certaine sous-classe d'Ig G.

L'IFN- $\gamma$  favorise aussi l'expression des molécules du CMH de classe II et des molécules de costimulation B7 sur les macrophages et les cellules dendritiques, ce qui amplifie les réponses des lymphocytes T.

- **Les lymphocytes  $T_{H2}$**

Les lymphocytes  $T_{H2}$  produisent des cytokines qui induisent la différenciation des lymphocytes B et la production d'autres classes d'immunoglobulines que ceux produits par la stimulation par les lymphocytes  $T_{H1}$ .

Les cellules  $T_{H2}$  produisent l'IL-4, qui stimule la production des anticorps **IgE**, et l'IL-5, qui active les éosinophiles. L'IgE joue un rôle principal dans la lutte contre les infections parasitaires, mais également contre les allergies en activant les mastocytes (figure 50).

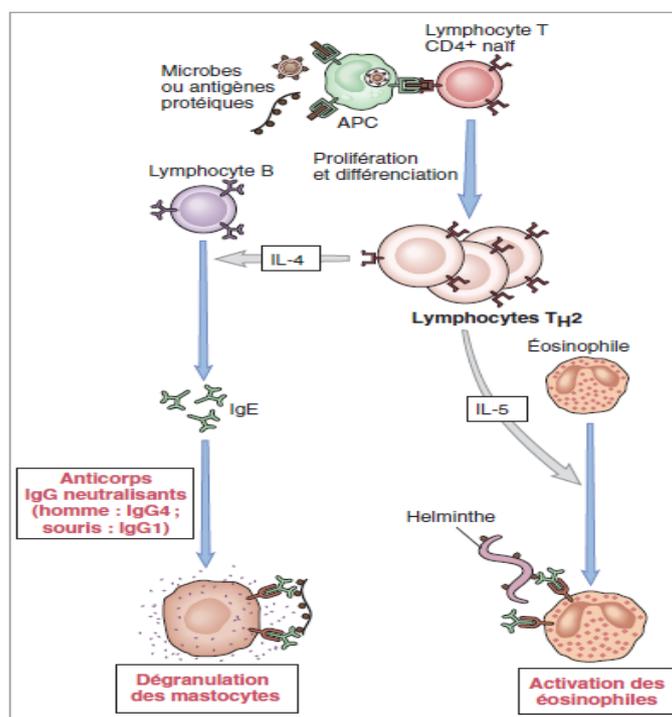


Figure 50: Fonctions des lymphocytes  $T_{H2}$  (Abbas et al., 2009)

De plus, d'autres cytokines produites par les lymphocytes  $T_{H2}$ , par exemple l'IL-4 et l'IL-13, favorisent l'expulsion des parasites des muqueuses et inhibent l'entrée des microbes par stimulation de la sécrétion de mucus.

Contrairement aux cellules  $T_{H1}$ , qui stimule l'action microbicide des macrophages, les cellules  $T_{H2}$  stimule la synthèse de protéines par les macrophages pour la réparation tissulaire. Ce type de réponse a été appelé activation « alternative » des macrophages.

Cependant, l'efficacité des réponses immunitaires cellulaires contre un microbe peut être déterminée par un équilibre entre l'activation des lymphocytes  $T_{H1}$  et  $T_{H2}$  en réponse à ce microbe. En effet, certaines des cytokines produites par les cellules  $T_{H2}$ , comme l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13, inhibent les activités microbicides des macrophages et suppriment l'immunité assurée par les cellules  $T_{H1}$ .

- **Les lymphocytes  $T_{H17}$**

Cette sous-population a été identifiée plus récemment. Les lymphocytes  $T_{H17}$  sécrètent la cytokine IL-17 et l'IL-22, les principaux médiateurs de l'inflammation dans plusieurs réactions immunitaires.

Ces lymphocytes sont induits tôt au cours de la réponse immunitaire adaptative aux bactéries extracellulaires et semblent susciter aussi la production, par les épithéliums, de chimiokines qui recrutent les neutrophiles qui contribuent à l'élimination de telles bactéries.

- **Les cellules T régulatrices**

Ces cellules sont impliquées dans le contrôle de la réponse immunitaire et dans la prévention des maladies auto-immunes en supprimant les réponses de cellules T.

Deux sous-populations apparaissent dans ce groupe, *les cellules T régulatrices naturelles* (LT  $CD4^+ CD25^+$ ) qui se trouvent dans le thymus. Ces cellules peuvent supprimer les réponses immunitaires des cellules T autoréactives, c'est-à-dire celles qui réagissent avec les antigènes du soi et qui ont échappé à la sélection négative.

L'autre type de cellules, sont appelées *les cellules T régulatrices adaptatives*, qui se différencient à partir des cellules TCD4 naïves après la rencontre avec l'antigène présentés par les cellules dendritiques, sous l'influence de conditions environnementales particulières.

#### 4.2.4.2. Les fonctions effectrices des lymphocytes T cytotoxiques CD8<sup>+</sup>

Comme pour les cellules TCD4 naïves spécifiques à l'antigène, l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules TCD8<sup>+</sup> cytotoxiques en cellules effectrices nécessite l'association de plusieurs facteurs qui sont : *l'antigène* (présent à la surface des molécules de CMH I), *les molécules de costimulation* (récepteur B-7 exprimé notamment sur les CPA) et de certaines *cytokines* comme l'interleukine-2 (IL-2) qui est indispensable à la différenciation des lymphocytes TCD8 qui expriment des récepteurs pour cette cytokine.

Comme nous l'avons déjà mentionné auparavant, les sources de peptides associés aux molécules de classe I sont les antigènes protéiques synthétisés dans le cytoplasme et les antigènes protéiques des microbes phagocytés qui se sont échappés des vacuoles phagocytaires pour pénétrer dans le cytoplasme.

Tous les virus et certaines bactéries se multiplient dans le cytoplasme des cellules infectées ; en effet les virus très complexe et dépourvus de système de biosynthèse, utilisent la cellule pour leur réplication, donc une fois à l'intérieur des cellules, ces pathogènes deviennent inaccessibles à l'action des anticorps, qui agissent contre les pathogènes extracellulaires, et ne peuvent être éliminés que par la destruction de la cellule infectée, qui devient une cellule cible pour les cellules TCD8 cytotoxiques ou cytolytiques (CTL).

Cependant, les cellules NK (décrites dans l'immunité innée) possèdent aussi un potentiel lytique pour les cellules infectées ou tumorales similaire à celui des cellules T cytotoxiques, mais avec des modalités d'activation différentes.

Comme les cellules TCD4<sup>+</sup>, les cellules TCD8<sup>+</sup> circulent dans l'organisme via la lymphe et le sang jusqu'à la rencontre éventuelle de l'antigène dans la zone paracorticale (la zone T) des organes lymphoïdes périphériques. Une fois activés les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> prolifèrent par expansion clonale et se différencient soit en lymphocytes T cytotoxiques qui quittent les tissus lymphoïdes pour se diriger vers le tissu infecté, soit en lymphocytes CD8<sup>+</sup> mémoire.

Les CTL CD8<sup>+</sup> différenciés reconnaissent les complexes peptides-CMH I à la surface des cellules infectées par leur récepteur TCR et le corécepteur CD8 et adhèrent fortement aux cellules grâce aux intégrines des CTL se liant à leurs ligands sur les cellules infectées, formant la synapse immunologique.

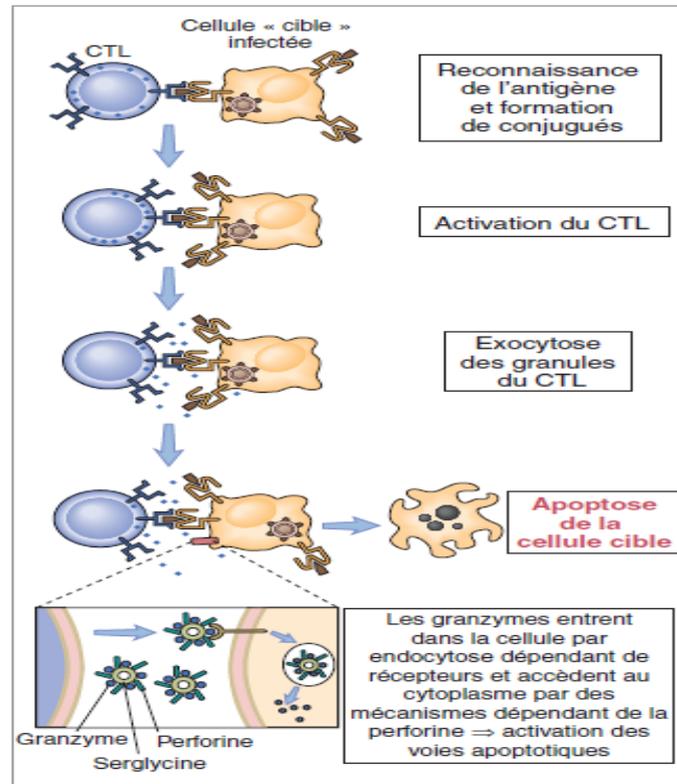
Le principal mécanisme d'action d'un lymphocyte T cytotoxique est la libération de **granules cytotoxiques** lors de la reconnaissance de l'antigène à la surface de la cellule cible pour induire sa mort (voir figure 51). Cette activité cytotoxique dépend essentiellement de deux types de protéines, les granzymes et la perforine.

**Les granzymes** sont des enzymes qui clivent et activent d'autres enzymes présentes dans le cytoplasme de la cellule cible appelées caspases, qui induisent l'apoptose lorsqu'elles sont activées.

**La perforine** intervient dans le transfert des granzymes dans la cellule.

La perforine et les granzymes peuvent entrer dans les cellules par endocytose dépendant de récepteurs, les deux protéines se lient à une glycoprotéine sulfatée appelée serglycine, qui agit comme un échafaudage pour ces granules. La perforine peut alors s'insérer dans la membrane endosomiale et faciliter le transfert des granzymes dans le cytoplasme pour induire la mort de la cellule.

Les CTL activés expriment aussi une protéine membranaire appelée, ligand de Fas, qui se lie à un récepteur inducteur de mort, appelé Fas (CD95) sur les cellules cibles. L'interaction de Fas active les caspases et induit l'apoptose de la cible. Les cellules en apoptose sont rapidement phagocytées puis éliminées.



**Figure 51** : Mécanismes de destruction des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques CD8<sup>+</sup> (Abbas et *al.*, 2009)

Dès que les lymphocytes T effecteurs éliminent l'agent infectieux, les stimuli qui ont déclenché la différenciation des lymphocytes T sont également éliminés. Il en résulte que le clone de lymphocytes spécifiques de l'antigène meurt, permettant ainsi au système de retourner à son état de repos initial.

#### 4.2.5. Développement des lymphocytes T mémoire

Après différenciation des cellules TCD4<sup>+</sup> et TCD8<sup>+</sup> en cellules effectrices, une partie des lymphocytes activés se différencient aussi en cellules mémoire qui survivent même après l'éradication de l'infection et après la disparition des antigènes et constituent une réserve de lymphocytes attendant le retour d'une infection. On les trouve dans les organes lymphoïdes, dans les muqueuses et en circulation.

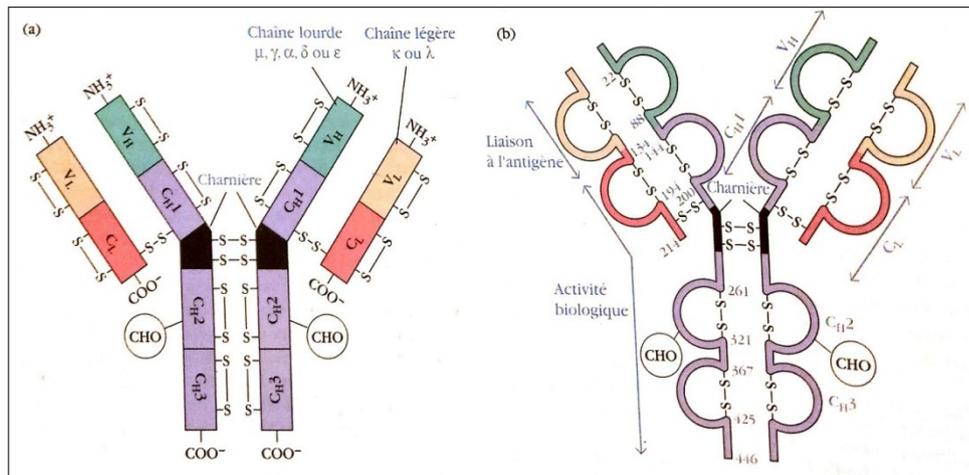
## 5. La réponse immunitaire humorale

L'immunité humorale, assurée par les lymphocytes B, est la branche de l'immunité adaptative dont le rôle est de combattre les infections causées par des microbes extracellulaires. Les lymphocytes B répondent à ce type de microbes en produisant des anticorps.

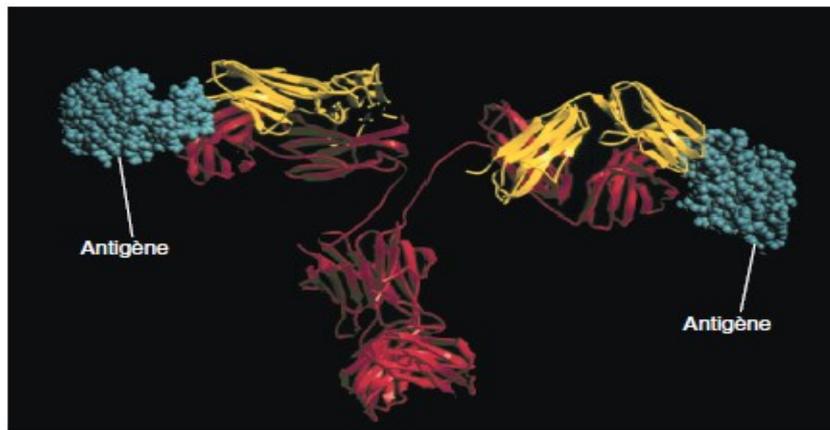
### 5.1. Les anticorps

- Les anticorps, appelés aussi immunoglobulines, sont formés de quatre chaînes polypeptidiques formant une structure flexible ayant la forme d'un Y avec deux chaînes lourdes (**H, Heavy**) et deux chaînes légères (**L, Light**), reliées entre elles par des ponts disulfures (figure 52).
- Une chaîne légère est constituée d'un domaine variable (**V**) et d'un domaine constant (**C**), tandis qu'une chaîne lourde comprend un domaine V et trois ou quatre domaines C.
- Chaque région variable de la chaîne lourde (appelée  $V_H$ ) ou de la chaîne légère (appelée  $V_L$ ), qui constitue le site de liaison de l'antigène, contient des régions hypervariables, ou **CDR** au nombre de trois CDR1, CDR2 et CDR3 (*complementarity-determining regions*) ou régions déterminant la complémentarité, c'est-à-dire structure complémentaire à celle de l'antigène (figure 53).
- Le fragment d'anticorps qui contient la chaîne légère (avec ses domaines V et C) fixée au domaine V et au premier domaine C d'une chaîne lourde renferme la partie de l'anticorps nécessaire à la reconnaissance de l'antigène, et porte le nom de fragment **Fab** (*fragment antigenbinding*).

Les autres domaines C de la chaîne lourde constituent la région **Fc**, (*fragment cristallin*), responsable de la majeure partie de l'activité biologique et des fonctions effectrices des anticorps. Entre ces deux régions Fab et Fc se trouve une partie flexible portant le nom de région charnière.



**Figure 52:** Représentation schématique de la structure des immunoglobulines (Godsby et al., 2003)



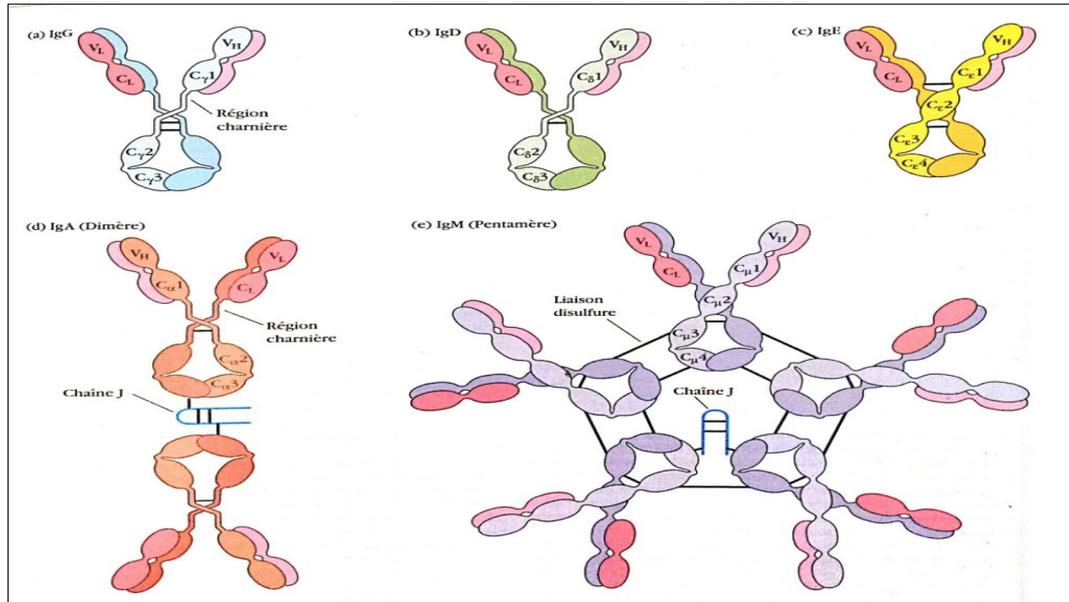
**Figure 53 :** Liaison d'un antigène à un anticorps (Janeway et al., 2009)

- Les anticorps sont subdivisés en cinq classes, ou isotypes, selon la structure des domaines constants des chaînes lourdes. Ainsi les chaînes  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$  correspondent respectivement aux immunoglobulines **IgG**, **IgM**, **IgA**, **IgD** et **IgE** quelle que soit la classe des chaînes légères appelés  $\kappa$  et  $\lambda$  (tableau 1).
- Les chaînes lourdes peuvent aussi être regroupées en sous-classes, qui diffèrent en nombre selon l'espèce considérée. Chez l'homme par exemple, il existe quatre sous-classes d'IgG et deux sous-classes d'IgA.

**Tableau 1:** Composition en chaînes des cinq classes d'immunoglobulines chez l'homme (Goldsby et al., 2003)

Classe	Chaîne lourde	Sous-classes	Chaîne légère	Formule moléculaire
IgG	$\gamma$	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	$\kappa$ ou $\lambda$	$\gamma_2\kappa_2$ $\gamma_2\lambda_2$
IgM	$\mu$	Aucune	$\kappa$ ou $\lambda$	$(\mu_2\kappa_2)_n$ $(\mu_2\lambda_2)_n$ $n = 1$ ou $5$
IgA	$\alpha$	$\alpha 1, \alpha 2$	$\kappa$ ou $\lambda$	$(\alpha_2\kappa_2)_n$ $(\alpha_2\lambda_2)_n$ $n = 1, 2, 3$ ou $4$
IgE	$\epsilon$	Aucune	$\kappa$ ou $\lambda$	$\epsilon_2\kappa_2$ $\epsilon_2\lambda_2$
IgD	$\delta$	Aucune	$\kappa$ ou $\lambda$	$\delta_2\kappa_2$ $\delta_2\lambda_2$

- Les différentes classes d'immunoglobulines diffèrent quant à leurs propriétés physiques et biologiques ainsi que par leurs fonctions effectrices. Par exemple la reconnaissance de l'antigène par l'IgM peut activer le complément alors que la reconnaissance du même antigène par l'IgE peut déclencher la dégranulation des mastocytes.
- En plus, les anticorps IgG, IgD et IgE possède deux sites de liaison pour l'antigène, alors que l'IgA sécrétée est un dimère, et par conséquent présente quatre sites de liaison pour l'antigène, tandis que l'IgM sécrétée est un pentamère, portant dix sites de liaison pour l'antigène. Par conséquent, chaque molécule d'anticorps peut fixer de deux épitopes à dix épitopes d'un antigène (figure 54).

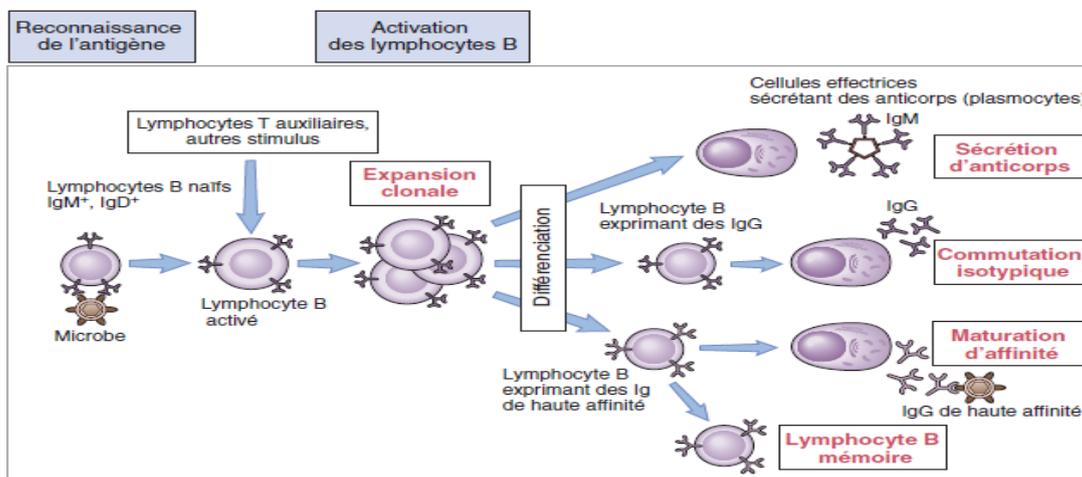


**Figure 54:** Structures générales des cinq classes majeures d'anticorps sécrétés (Goldsby et *al.*, 2003)

## 5.2. Les phases de l'immunité humorale :

Le lymphocyte B activé est avant tout la cellule qui va produire des anticorps. Cependant, il a d'autres fonctions dans la réaction immunitaire comme l'activation périphérique des Lymphocytes T, car le Lymphocyte B peut se comporter comme une cellule présentatrice d'antigène et sécréter différentes cytokines.

L'activation des cellules B naïves est déclenchée par l'antigène et par d'autres signaux, ce qui entraîne la prolifération de cellules spécifiques à cet antigène par expansion clonale et leur différenciation en cellules effectrices, les **plasmocytes**, qui sécrètent **des anticorps** (figure 55).



**Figure 55:** Phases des réponses immunitaires humorales (Abbas et *al.*, 2009)

Toutefois, les anticorps sécrétés présentent la même spécificité que les récepteurs membranaires des lymphocytes B naïfs (BCR) qui ont reconnu l'antigène déclencheur de la réponse humorale.

### 5.3. La reconnaissance de l'antigène et stimulation des lymphocytes B

Certains antigènes microbiens qui pénètrent dans les tissus ou sont présents dans le sang sont transportés et concentrés dans les follicules lymphoïdes et les zones marginales des organes lymphoïdes périphériques (**la rate, des ganglions lymphatiques et des tissus lymphoïdes des muqueuses**).

Dans les ganglions lymphatiques, les macrophages peuvent internaliser les antigènes et les présenter aux cellules B dans les follicules. La reconnaissance de l'antigène grâce aux récepteurs membranaires déclenche des voies de signalisation qui activent les lymphocytes B.

Comme pour les lymphocytes T, l'activation d'un lymphocyte B nécessite d'autres signaux supplémentaires que celui de l'antigène. Le pontage des immunoglobulines membranaires des lymphocytes B par l'antigène déclenche des signaux biochimiques qui sont transmis par les protéines  $Ig\alpha$  et  $Ig\beta$  associées aux immunoglobulines membranaires, contenant des motifs d'activation conservés à base de tyrosine (**ITAM**, *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) qui induisent l'activation de différents intermédiaires biochimiques (figure 56).

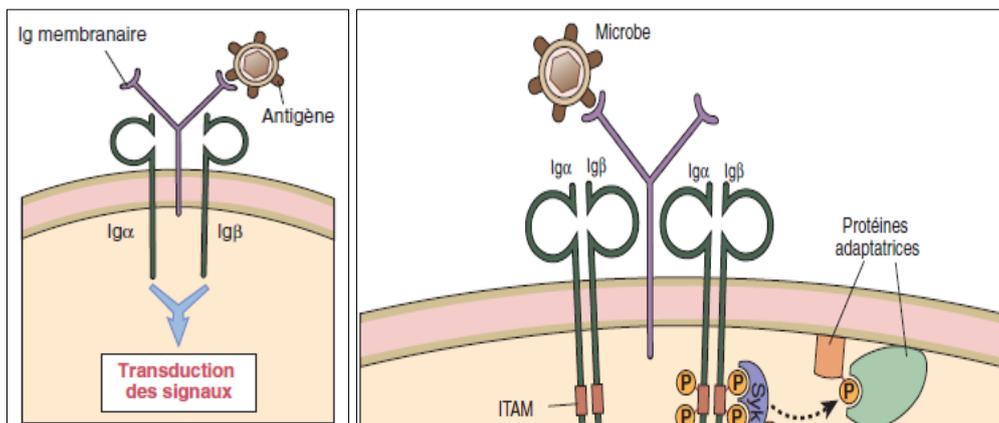


Figure 56: Récepteurs d'antigène des lymphocytes B (Abbas et al., 2009)

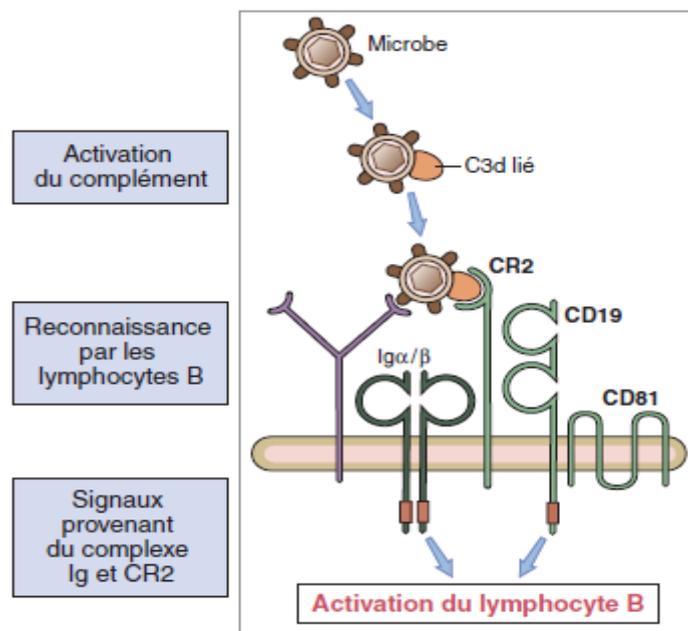
#### 5.4. Le rôle du complément dans l'activation des lymphocytes B

La réponse des cellules B à un antigène est intensifiée par la signalisation venant du **complexe corécepteurs du lymphocyte B** qui est formé de trois protéines : **CR2** (récepteur du complément 2) appelé aussi **CD21**, **CD19** et **CD81**.

Lorsque le système du complément est activé par un antigène, ce dernier est recouvert par les fragments de dégradation de la protéine du complément C3 qui est le C3d. Lorsque le lymphocyte B reconnaît l'antigène par son récepteur, il reconnaît simultanément C3d qui est fixé à l'antigène par le récepteur CR2.

L'engagement du CR2 stimule le récepteur CD19 qui active les voies de signalisation qui conduisent à la production d'anticorps par les cellules B (figure 57).

En effet, les produits du complément jouent le rôle du second signal pour les lymphocytes B après l'antigène, comme le font les molécules de costimulation des cellules présentatrices d'antigènes pour les lymphocytes T.



**Figure 57:** Rôle de la protéine C3d du complément dans l'activation des lymphocytes B (Abbas et *al.*, 2009).

## 5.5. Les types d'antigènes auxquelles répondent les cellules B

En fonction de la nature de l'antigène (protéines natives, polysaccharides, lipides ou autres.), l'activation des cellules B se fait selon deux voies différentes : l'une est dépendante des cellules T auxiliaires (helper) appelée : *réponse aux antigènes thymo-dépendants* et l'autre en est indépendante, connue sous le nom de *réponse aux antigènes thymo-indépendants*.

### 5.5.1. Les antigènes thymo-dépendants (ou antigènes T-dépendants)

Les réponses humorales à un antigène protéique, dites T-dépendantes (**TD**, *thymus-dependent*), sont induites par la liaison de la protéine aux récepteurs spécifiques des cellules B naïves. A cet effet, des signaux sont générés provenant soit du lymphocyte T auxiliaire ou alors directement des constituants microbiens, préparant ainsi le lymphocyte B à être en contact direct avec les lymphocytes T auxiliaires.

Une fois l'antigène fixé au BCR, le complexe BCR-antigène est internalisé par les lymphocytes B puis apprêté dans les vésicules endosomiales, et les peptides générés de cet antigène sont présentés sur la surface des lymphocytes B associés aux molécules du CMH de classe II.

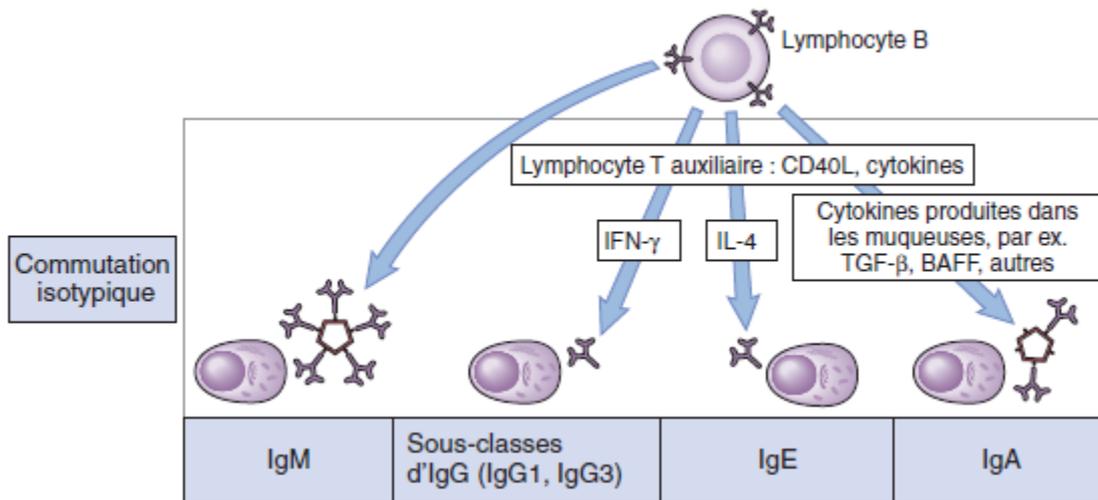
En parallèle, les lymphocytes T auxiliaires présents dans cette zone reconnaissent, grâce à leur TCR, le complexe peptide-CMH II. Cette interaction permet aux cellules T de transmettre des signaux activateurs (décrits plus loin) à la cellule B, ce qui induit sa prolifération et sa différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps.

Par ailleurs, le lymphocyte B ne peut être activé que par des lymphocytes T auxiliaires qui reconnaissent le même antigène, on parle de *reconnaissance combinée*. Néanmoins, les lymphocytes B et les lymphocytes T reconnaissent différents épitopes du même antigène protéique, c'est-à-dire que les lymphocytes B présentent l'antigène apprêté pour lequel ils possèdent des récepteurs spécifiques, et que les lymphocytes T auxiliaires reconnaissent de manière spécifique les peptides provenant du même antigène.

### 5.5.1.1. Mécanismes d'activation des lymphocytes B par les lymphocytes T auxiliaires

Les lymphocytes T auxiliaires expriment des molécules membranaires, **CD40L** qui se lie à son récepteur **CD40** porté par le lymphocyte B, et sécrètent des cytokines, qui se fixent à leurs récepteurs spécifiques à la surface de la cellule B.

Ces signaux stimulent également la commutation isotypique (de classe) des immunoglobulines et la maturation d'affinité qui caractérisent les réponses humorales élaborées contre les antigènes protéiques T-dépendants (figure 58).



**Figure 58:** Stimulation des lymphocytes B par les récepteurs membranaires et les cytokines des lymphocytes T (Abbas et *al.*, 2009)

- **La commutation de classe**

Après stimulation par des lymphocytes T auxiliaires, la descendance des lymphocytes B, qui exprimaient à la fois des IgM et des IgD, se met à produire des anticorps de différentes classes de chaînes lourdes (isotypes).

On sait que le site de fixation antigénique des anticorps est composé de deux domaines variables  $V_H$  et  $V_L$  et que la fonction effectrice de ces anticorps est assurée par l'isotype de la région C de la chaîne lourde. Un domaine V d'une chaîne lourde peut se lier à une région C d'isotype différent par le processus de commutation de classe selon les conditions d'adaptation des réponses humorales. Par exemple, lors d'une infection par des bactéries extracellulaires, ce sont les anticorps de type IgG qui opsonisent les bactéries pour induire leur phagocytose par les macrophages et les neutrophiles en se liant sur les récepteurs Fc de la

chaîne lourde  $\gamma$  présents sur les phagocytes. Par contre les défenses contre les parasites comme les helminthes font appel aux IgE qui, en recouvrant ces parasites se lient aux récepteurs des éosinophiles qui les éliminent de manière efficace.

- **La maturation d'affinité**

C'est un processus par lequel l'affinité des anticorps pour des antigènes protéiques augmente avec la durée ou la répétition de l'exposition aux antigènes. Contrairement aux lymphocytes T, les lymphocytes B vont subir une nouvelle modification des gènes codant pour le BCR dans les centres germinatifs des follicules (la zone B) des organes lymphoïdes secondaires au cours de la réponse secondaire.

***Que se passe-t-il dans le centre germinatif ?***

A la suite d'une stimulation antigénique secondaire, les cellules B sensibilisées migrent vers les follicules lymphoïdes où ils se multiplient très rapidement au contact des cellules dendritiques folliculaires donnant ainsi naissance à un centre germinatif (figure 59).

Les cellules B entrant dans le centre germinatif deviennent des centroblastes, qui entrent dans un cycle de division très court ne durant que 6 heures. Cette multiplication rapide conduit à de nombreuses mutations dans la partie variable du BCR, appelée ***hypermutation somatique***.

Les centroblastes qui survivent à ces mutations constituent les centrocytes, qui poursuivent leur maturation en se différenciant soit en plasmocytes qui produisent des anticorps de forte affinité soit en cellules mémoires qui circulent dans le sang et survivent plusieurs mois ou plusieurs années en l'absence de nouvelle exposition à l'antigène, prêts à répondre rapidement si l'antigène est réintroduit. En revanche, les lymphocytes B dont le BCR à une faible affinité meurent par apoptose.

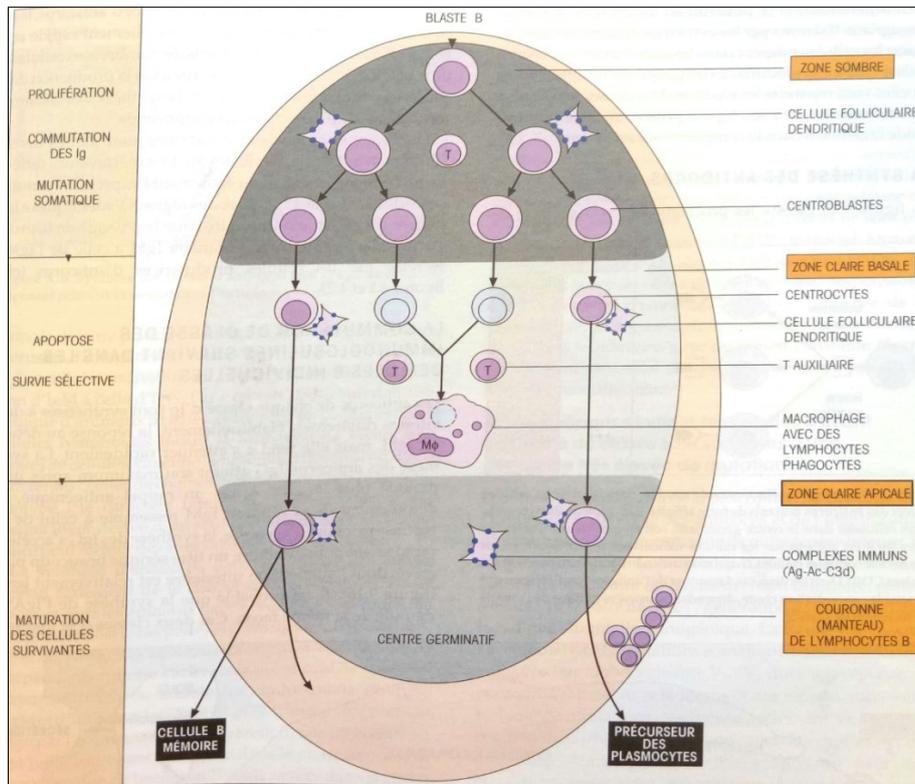


Figure 59 : Les évènements qui surviennent dans le centre germinatif (Delves et *al.*, 2008)

- **La réponse primaire et la réponse secondaire**

Lors de la première rencontre avec un antigène, il faut attendre quelques jours avant de voir apparaître les premiers anticorps, les IgM, dans le sang. Et les quantités d'anticorps produites lors de cette première rencontre qu'on appelle **réponse primaire** sont assez faibles.

Cependant, après une rencontre ultérieure avec le même antigène, la production d'anticorps est immédiate, et leur quantité est plus importante, on parle alors de **réponse secondaire** (figure 60). Au cours de cette réponse, les anticorps produits ne sont plus des IgM mais d'autres classes d'immunoglobulines, IgG, IgA ou IgE les mieux adaptés à la destruction de l'antigène (commutation isotypique). En plus, l'affinité pour l'antigène des anticorps est beaucoup plus élevée (maturation d'affinité).

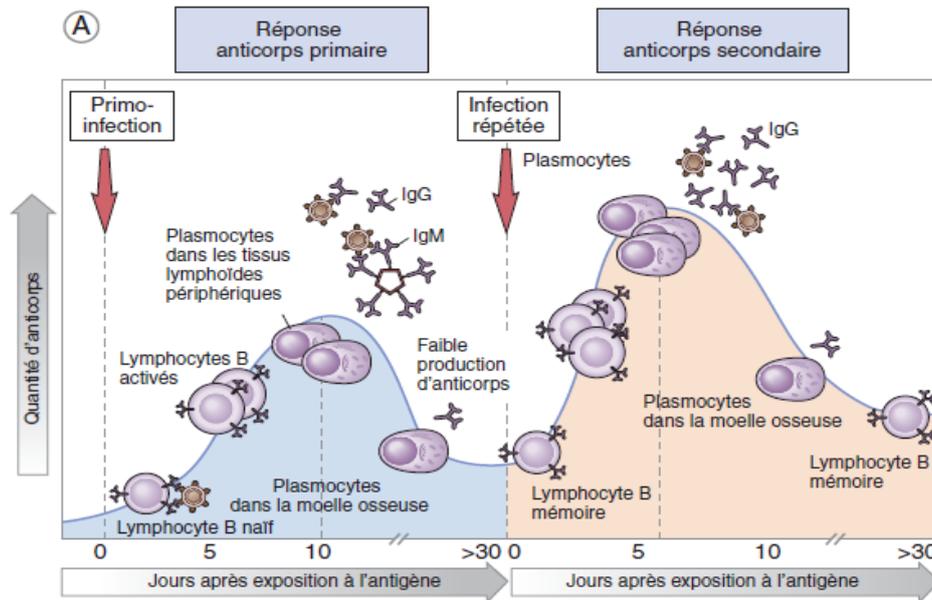


Figure 60: la réponse humorale primaire et secondaire (Abbas et al., 2009)

### 5.5.1.2. Les compartiments anatomiques de la réponse des lymphocytes contre les antigènes T-dépendants ?

Les étapes de ces réponses à anticorps contre les antigènes protéiques T-dépendants se déroulent dans différents compartiments anatomiques des organes lymphoïdes périphériques (figure 61). Les lymphocytes B naïfs reconnaissent les antigènes dans les follicules lymphoïdes et migrent à l'extérieur de ceux-ci afin de rencontrer les lymphocytes T auxiliaires, spécifiques de ces antigènes, en bordure des follicules. Cette interface entre les zones riches en lymphocytes B et les zones riches en lymphocytes T est le lieu où débute la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en cellules sécrétant des anticorps.

La maturation d'affinité se déroule dans les centres germinatifs, et la commutation isotypique peut se produire à l'extérieur des follicules et dans les centres germinatifs. Certains plasmocytes sécrétant des anticorps migrent dans la moelle osseuse, et continuent à produire des anticorps, même après l'élimination de l'antigène.

Les lymphocytes B mémoire se développent principalement dans les centres germinatifs et gagnent la circulation sanguine. Ils ne sécrètent pas d'anticorps, mais circulent dans le sang et survivent plusieurs mois ou plusieurs années en l'absence de nouvelle exposition à l'antigène, prêts à répondre rapidement si l'antigène est réintroduit.

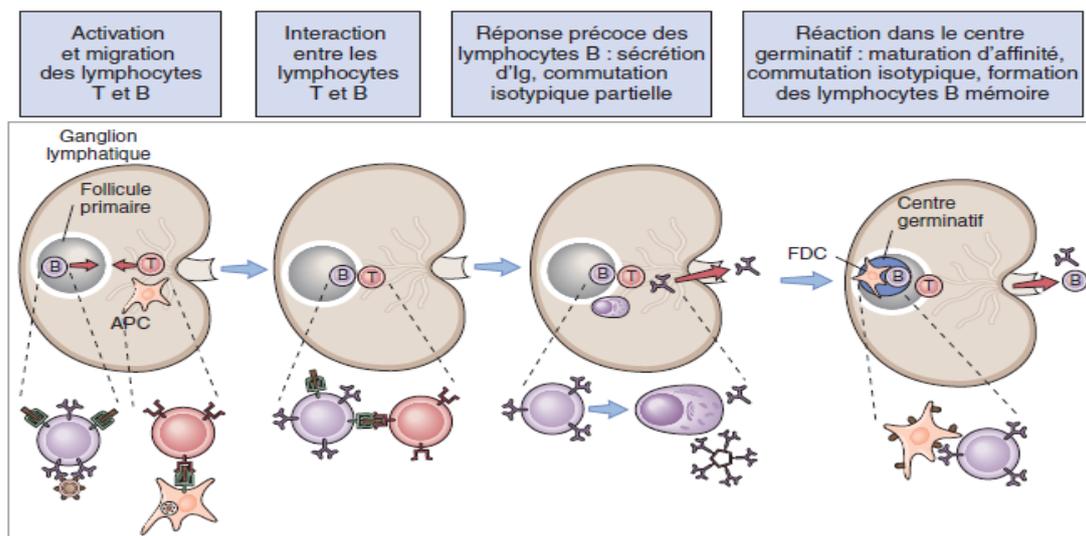


Figure 61: Anatomie des réponses immunitaires humorales (Abbas et *al.*, 2009).

### 5.5.2. Les antigènes thymo-indépendants (ou antigènes T-indépendants)

Les polysaccharides, les lipides et les autres antigènes non protéiques stimulent la production d'anticorps sans la participation des lymphocytes T auxiliaires. Par conséquent, ces antigènes non protéiques, et les réponses à anticorps dirigés contre eux, sont qualifiés de « **thymo-indépendants** ou T-indépendants » (**TI**, *Thymus-independent*). Ils peuvent induire une forte réponse humorale chez des individus athymiques (qui n'ont pas de thymus et donc déficitaires des cellules T). Ces antigènes sont de deux types (**TI-1** et **TI-2**) et agissent par des mécanismes différents.

A fortes concentrations, les antigènes TI-1 sont des activateurs polyclonaux des lymphocytes B (mitogènes), c'est-à-dire, ils induisent la prolifération et la différenciation des cellules B quelle que soit leur spécificité antigénique. Par contre lorsque les cellules B sont exposées à des concentrations faibles d'antigènes TI-1, seules les cellules B spécifiques d'épitopes de l'antigène seront activées.

Par exemple le LPS, qui est un composant majeur des parois cellulaires des bactéries gram-négative est un exemple d'antigène TI-1. Il active les cellules B à des doses au moins 100 fois supérieures à celles qui permettent l'activation des cellules dendritiques. Aux fortes concentrations, c'est un activateur polyclonal des cellules B. Aux faibles concentrations, il stimule la production d'anticorps spécifiques du LPS.

Les antigènes TI-2 sont des molécules très répétitives tels que la flagelline bactérienne ou les polysaccharides de la paroi bactérienne. Ils diffèrent des antigènes TI-1 par trois aspects, le premier ils n'agissent pas comme activateurs polyclonaux des cellules B, deuxièmement les antigènes TI-1 peuvent activer à la fois les cellules B matures et immatures par contre les antigènes TI-2 ne peuvent activer que les cellules B matures et inactivés les cellules B immatures, cela explique pourquoi les enfants en bas âge ne font pas d'anticorps contre les antigènes polysaccharidiques, puisque la majorité de leurs cellules B sont immatures, et troisièmement, bien que la réponse des cellules B aux antigènes TI-2 n'implique pas directement les cellules T auxiliaires, les cytokines libérées de ces cellules sont nécessaires à la prolifération des cellules B et à une commutation de classe vers d'autres isotypes autres que IgM.

Les réponses à de nombreux antigènes T-indépendants proviennent des lymphocytes B de la zone marginale de la pulpe blanche splénique, qui répondent aux antigènes polysaccharidiques provenant du sang. Quant aux lymphocytes B, dits B-1, ils répondent aux antigènes non protéiques dans les muqueuses et le péritoine (figure 62).

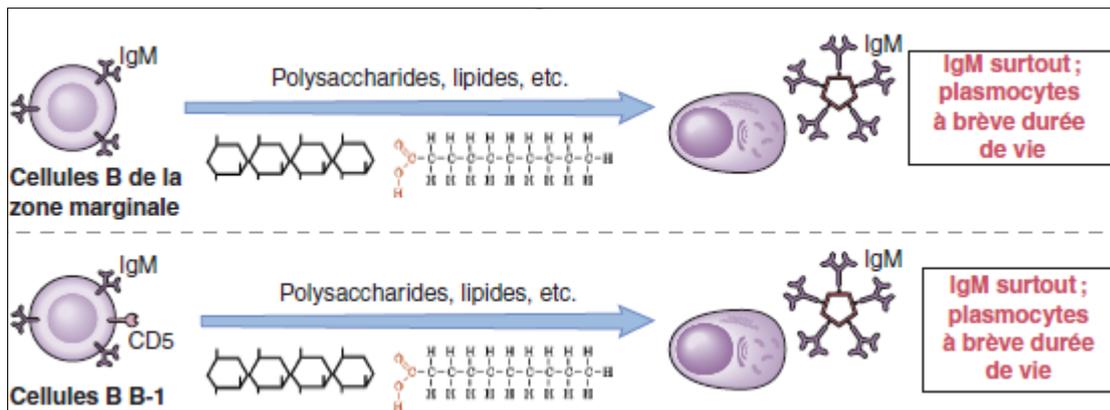


Figure 62: Sous population de cellule B (Abbas et *al.*, 2009)

### 5.6. La distribution et les fonctions effectrices des anticorps

Certains des lymphocytes B stimulés par les antigènes extracellulaires se différencient en cellules effectrices (plasmocytes), qui synthétisent et sécrètent des anticorps de différentes classes de chaînes lourdes dans les organes lymphoïdes secondaires. Ces anticorps gagnent la circulation sanguine, et peuvent donc atteindre n'importe quel site d'infection, ainsi que les sécrétions des muqueuses, où ils peuvent prévenir les infections par des microbes essayant de

traverser les épithéliums. Par conséquent, les anticorps sont capables d'exercer leurs fonctions dans tout l'organisme (tableau 2).

Les premiers anticorps produits au cours d'une réponse immunitaire humorale sont de nature **IgM**, car cette classe peut être produite sans commutation de classe et avant les lymphocytes B n'aient subi l'hypermutation somatique et donc ils ont une faible affinité pour l'antigène. Ils sont suivie après 15 à 20 jours de l'apparition d'IgG de plus forte affinité.

Cependant les IgM sont des pentamères possédant 10 sites de fixation antigénique qui peuvent lier des antigènes multivalents comme les polysaccharides. Ils sont surtout présents dans le sang et très peu dans la lymphe.

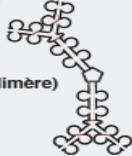
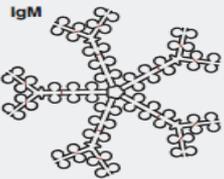
Les autres classes d'anticorps, IgG, IgA et IgE, ont une taille plus faible et diffusent rapidement du sang vers les tissus, les IgA forment des dimères et les IgG et IgE sont monomériques.

**Les IgG** sont les plus abondants dans le sang et dans les fluides extracellulaires. Ils favorisent la capture des pathogènes par les phagocytes et activent le système du complément. En plus, les nouveau-nés des mammifères acquièrent les anticorps IgG de leur mère par l'intermédiaire du placenta et, à partir du lait, par l'intermédiaire de l'épithélium intestinal, en utilisant un récepteur de Fc néonatal pour capturer et transporter les anticorps maternels. C'est ainsi qu'au cours des premières années de leur vie, ils sont protégés des infections par les anticorps provenant de leur mère.

**Les IgA** sont retrouvés dans les sécrétions, principalement dans le mucus des voies intestinale et respiratoire. Ils se lient aux microbes qui pénètrent à travers les muqueuses et les neutralisent. Comme ils peuvent bloquer l'adhérence des microbes et leur entrée à travers l'épithélium.

Enfin, les **IgE** ne sont présents qu'à de faibles quantités dans le sang et les fluides extracellulaires, mais ils se fixent fortement aux récepteurs présents sur les mastocytes induisant la libération de puissants médiateurs chimiques susceptibles d'expulser les agents infectieux.

**Tableau 2 :** Caractéristiques des principales classes d'anticorps  
(Abbas et *al.*, 2009 ; Richard et *al.*, 2015)

Isotype de l'anticorps	Sous-type	Chaîne H	Concentration sérique (mg/ml)	Demi-vie sérique (jours)	Forme sécrétée	Fonctions
IgA	IgA 1, 2	$\alpha$ (1 ou 2)	3,5	6	Monomère, dimère, trimère  IgA (dimère)	Immunité des muqueuses
IgD	Aucun	$\delta$	Trace	3	Aucune	Récepteur d'antigènes des lymphocytes B naïfs
IgE	Aucun	$\epsilon$	0,05	2	Monomère  IgE	Activation des mastocytes (hypersensibilité immédiate) Défense contre les parasites helminthiques
IgG	IgG 1-4	$\gamma$ (1, 2, 3 ou 4)	13,5	23	Monomère  IgG1	Opsonisation, activation du complément, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps, immunité néonatale, inhibition rétroactive des lymphocytes B
IgM	Aucun	$\mu$	1,5	5	Pentamère  IgM	Récepteur d'antigènes des lymphocytes B naïfs, activation du complément

Parmi les mécanismes effecteurs utilisés par les anticorps pour combattre les infections (figure 63):

- **Neutralisation des microbes et des toxines microbiennes**

La neutralisation est un mécanisme de défense très utile dans la mesure où elle bloque le développement de l'infection. Les anticorps, en se liant aux microbes et aux toxines, bloquent ou neutralisent le pouvoir infectieux des microbes.

- **Opsonisation et phagocytose**

Les anticorps recouvrent (opsonisent) les microbes et favorisent leur phagocytose en se liant aux récepteurs de Fc situés sur les cellules phagocytaires (tels que les neutrophiles et les macrophages). La liaison des régions Fc des anticorps à leurs récepteurs stimule aussi les fonctions microbicides des phagocytes, en produisant de grandes quantités d'intermédiaires réactifs de l'oxygène, de monoxyde d'azote et d'enzymes protéolytiques dans les lysosomes.

Par exemple, les bactéries encapsulées, comme les pneumocoques, leurs capsules riches en polysaccharides, les protègent de la phagocytose en l'absence d'anticorps, cependant l'opsonisation par les anticorps favorise la phagocytose et la destruction de ces bactéries.

- ***Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps***

Les cellules *natural killer* (NK) peuvent se lier à des cellules recouvertes d'anticorps et les tuer via un mécanisme appelé cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (**ADCC**, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). En effet, les cellules NK expriment un récepteur de Fc, appelé FcγRIII, en se liant aux d'anticorps IgG fixés à une cellule, les NK s'activent suite aux signaux délivrés par le récepteur et déchargent leurs granules, qui contiennent des protéines capables de tuer les cibles opsonisées.

- ***Réactions dépendantes de l'IgE des mastocytes et des éosinophiles***

Les anticorps IgE activent les mastocytes et les éosinophiles qui jouent un rôle important dans les défenses contre les infections à helminthes et qui sont impliqués dans les maladies allergiques.

Les mastocytes possèdent des récepteurs spécifiques des IgE (FcεRI) et des IgG (FcγRIII). Ils libèrent leurs granules et sécrètent des médiateurs lipidiques (prostaglandine) et inflammatoires (histamine) et des cytokines (TNF-α) lors de leur activation par la liaison d'anticorps à leur récepteurs Fc, induisant une réponse inflammatoire dirigée contre l'agent pathogène.

Toutes ces molécules libérées augmentent le flux sanguin et la perméabilité vasculaire, ce qui favorise l'accumulation dans les tissus de liquide et de protéines comme les anticorps ainsi qu'un afflux de leucocytes comme les macrophages, les éosinophiles et les lymphocytes effecteurs.

En plus, la plupart des helminthes ont une taille trop importante pour être phagocytés et possèdent des téguments épais qui les rendent résistants à la plupart des substances microbicides produites par les phagocytes. Cependant le rôle des IgE est de les opsoniser, favorisant ainsi l'intervention des éosinophiles porteurs, comme les mastocytes, de récepteurs Fc spécifique des IgE, appelés FcεRI. Ces cellules sont activées par des cytokines, comme l'IL-5, qui sont sécrétées par les cellules T dans le voisinage des parasites. Lorsqu'ils sont activés, les éosinophiles libèrent leurs granules, qui contiennent des protéines toxiques pour les helminthes.

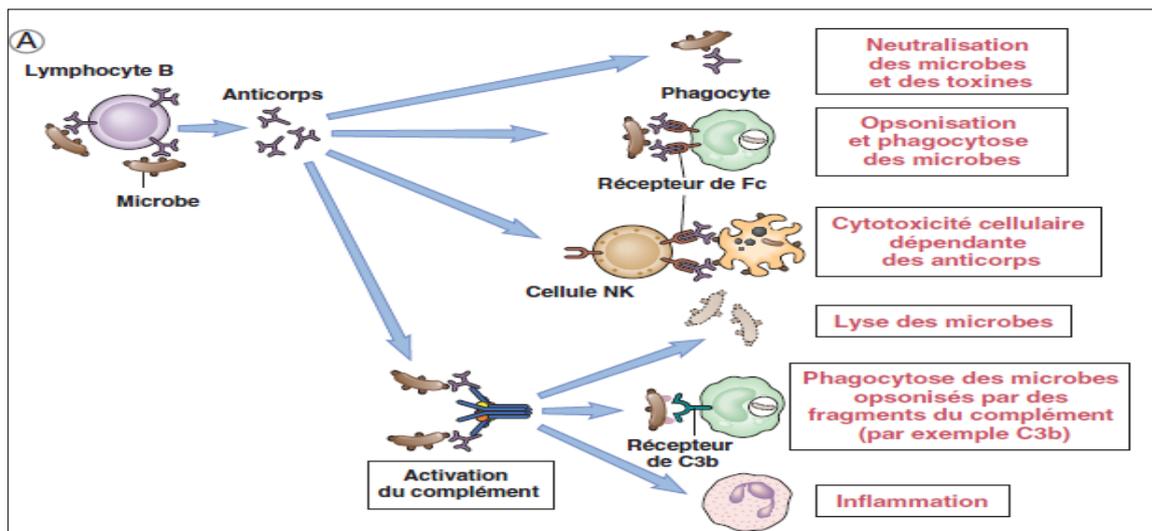


Figure 63: Fonctions effectrices des anticorps (Abbas et al., 2009)

## CHAPITRE VI : COOPERATION ENTRE LES REPONSES IMMUNITAIRES

### 1. Généralités

La coopération cellulaire lors des réactions immunitaires adaptatives est indispensable à la sélection et à la multiplication des lymphocytes.

A la suite de la phagocytose d'un antigène par les cellules phagocytaires comme le macrophage, *réaction innée* car les macrophages peuvent phagocyter les antigènes sans aucune spécificité. Les macrophages expriment à leur surface des déterminants antigéniques qui seront reconnus par des cellules immunitaires spécifiques comme les lymphocytes.

Seuls les lymphocytes spécifiques sont en mesure de reconnaître un épitope donné (*immunité adaptative*). En outre, il faut noter que la reconnaissance et la liaison de l'antigène par le lymphocyte T n'est possible que si l'antigène est présenté par le macrophage associé aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMHI et CMHII).

Enfin, le système immunitaire est doué de mémoire car des lymphocytes spécifiques se forment lors de la rencontre avec un antigène et ont une longue durée de vie. Lorsqu'un antigène est reconnu par un lymphocyte mémoire, le déclenchement de la réaction immunitaire est plus rapide et son intensité plus grande (réponse secondaire).

Nous avons déjà vu dans le chapitre précédent que l'activation des lymphocytes B dépend d'une coopération avec les lymphocytes T, qui s'effectue dans les organes lymphoïdes secondaires et que cette coopération repose sur plusieurs facteurs :

- Il faut un contact essentiellement par deux voies de costimulation appelées CD40/CD40 ligand et CD28 ou CTLA-4/B7. Ces voies de costimulation sont très importantes dans les phénomènes d'activation cellulaire et peuvent être utilisées comme cible thérapeutique.

- Il faut aussi différentes cytokines produites par les lymphocytes T (CD4) de type T<sub>H</sub>2 dont le type va déterminer le "choix" de l'anticorps produit (commutation isotypique).

Le développement d'une réponse immunitaire efficace implique donc des cellules lymphoïdes, des cellules de l'inflammation et des cellules hématopoïétiques. La communication entre ces cellules se fait grâce à un groupe de protéines appelées **cytokines**.

## 2. Définition des cytokines

Les cytokines sont des protéines ou des glycoprotéines, de faible masse moléculaire (inférieure à 30kDa), sécrétées par les leucocytes et toute une variété d'autres cellules de l'organisme. Tout comme les hormones qui servent de messagers au système endocrine, les cytokines servent de médiateurs dans les réactions immunitaires et inflammatoires, et sont responsables des communications entre leucocytes et entre les leucocytes et d'autres cellules.

Les cytokines ne sont généralement pas stockées sous forme de protéines préformées, mais elles sont produites selon les besoins des réponses immunitaires.

## 3. Propriétés des cytokines

- Les cytokines se lient à des récepteurs spécifiques de la membrane de leurs cellules cibles avec une forte affinité ce qui leur permet d'exercer leurs effets biologiques.
- Une cytokine est dite **autocrine**, si elle se lie aux récepteurs de la membrane de la cellule qui l'a sécrétée ; elle peut aussi exercer une action **paracrine** lorsqu'elle se fixe sur les récepteurs d'une cellule cible très proche de la cellule productrice, comme elle peut aussi exercer une action **endocrine** lorsqu'elle agit à distance de la cellule cible, en passant par la circulation sanguine pour atteindre sa cellule cible (figure 64).

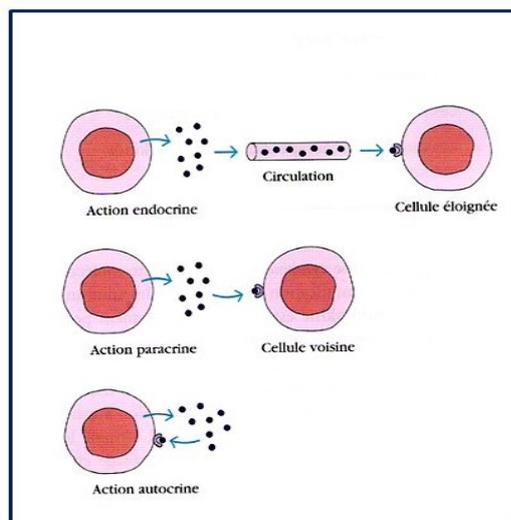


Figure 64 : Fonctions des cytokines (Goldsby et al., 2003)

- Les cytokines régulent l'intensité et la durée de la réponse immunitaire ou stimulant ou en inhibant l'activation, la prolifération et/ou la différenciation de différentes cellules qui

entrent en interaction, même si elles sont libérées en petite quantité. Par exemple les cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires activés agissent sur l'activation des lymphocytes B, des lymphocytes T cytotoxiques, des cellules NK, des macrophages, des granulocytes et des cellules souches hématopoïétiques.

- Les cytokines se caractérisent par plusieurs fonctions : la **pléiotropie** (la cytokine peut avoir différentes actions sur diverses cellules souches), la **redondance** (une même action biologique peut résulter de cytokines différentes), la **synergie** (la combinaison de deux cytokines augmente leur action biologique), l'**antagonisme** (la cytokine peut inhiber l'action d'une autre cytokine et l'induction en cascades (l'action d'une cytokine sur une cellule cible conduit à la production d'autres cytokines par cette cellule et ainsi de suite) (figure 65).

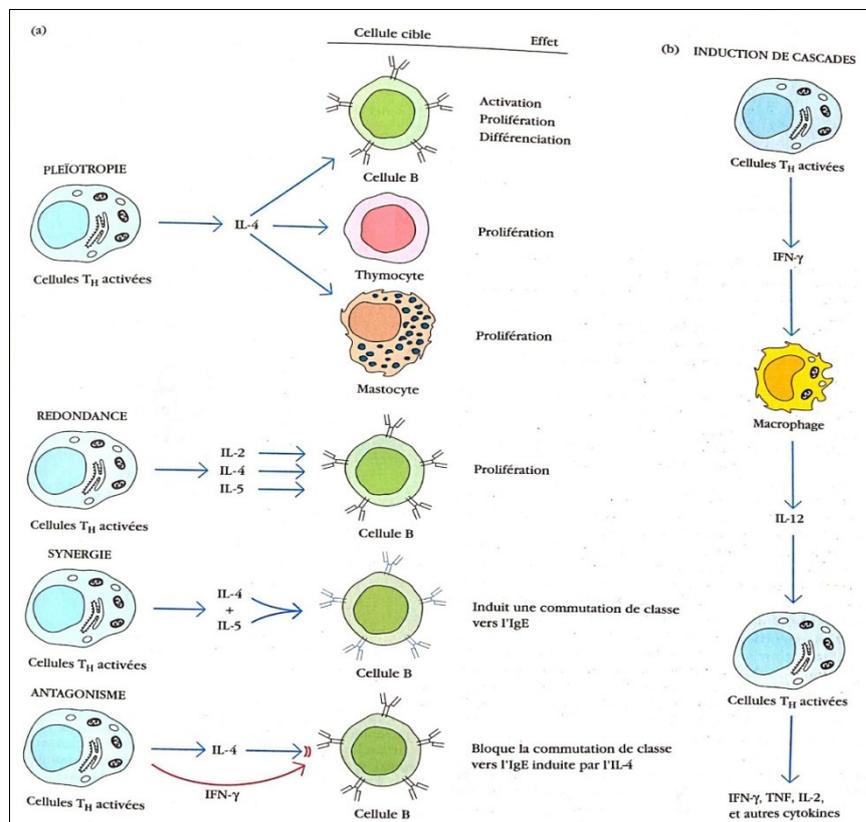


Figure 65 : Caractères de pléiotropie, de redondance, de synergie et l'antagonisme de l'action des cytokines (Goldsby et al., 2003)

- Les cytokines peuvent avoir différents noms :
  - **Monokines**: cytokines produites par les phagocytes mononucléés (monocytes, macrophages)
  - **Lymphokines** : cytokines produites par des lymphocytes activés, notamment les cellules TH.
  - **Interleukines** : cytokines agissant comme médiateurs entre leucocytes
  - **Chimiokines** : petites cytokines responsables de la migration des leucocytes

#### 4. Récepteurs des cytokines

Les cytokines élaborent un réseau de signaux intercellulaires complexes mis en jeu grâce à la présence de récepteurs spécifiques de hautes affinités constitués par l'association de plusieurs chaînes peptidiques. Les récepteurs solubles formés des domaines extracellulaires de ces récepteurs ont aussi des propriétés régulatrices des fonctions biologiques des cytokines.

Les récepteurs des différentes cytokines sont structurellement très divers, mais appartiennent presque tous à l'une des cinq familles de récepteurs protéiques :

- Récepteurs de la superfamille des immunoglobulines,
- Famille des récepteurs des cytokines de classe I (connue aussi sous le nom de famille des récepteurs des hématopoïétines),
- Famille des récepteurs des cytokines de classe II (connue aussi sous le nom de famille des récepteurs des interférons),
- Famille des récepteurs des TNF,
- Famille des récepteurs des chémokines.

La plupart des cytokines essentielles à la réponse immunitaire et inflammatoire se lient aux récepteurs de cytokine de classe I et II. La plupart de ces récepteurs sont des hétérodimères contenant une sous-unité spécifique de chaque cytokine et sous-unité de transduction du signal.

- **Récepteur de l'interleukine-2 (IL-2)**

En raison du rôle central de l'IL-2 et son récepteur dans la prolifération clonale des cellules T, le récepteur l'IL-2 est l'un des récepteurs des cytokines les plus étudiés. Il comprend trois sous-unités, la chaîne  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Les chaînes  $\alpha$  et  $\gamma$  appartiennent à la famille

des récepteurs des cytokines de classe I tandis que la chaîne  $\alpha$  a une structure complètement différente.

Il a été montré que l'immunodéficience combinée grave congénitale liée au chromosome X résulte d'un défaut du gène de la chaîne  $\gamma$ , localisée dans le chromosome X. Ces immunodéficiences observées dans cette maladie sont dues à la perte de toutes les fonctions des cytokines médiées par les récepteurs de l'IL-2.

### 5. Catégories des cytokines

Les cytokines fonctionnent comme des messagers moléculaires intercellulaires déclenchant des effets biologiques particuliers. Bien qu'elles soient sécrétées par de nombreuses cellules, les macrophages et les cellules T auxiliaires restent les deux principaux producteurs, la figure N°66 illustre les cytokines libérées par ces deux types de cellules qui activent à leur tour un réseau d'autres cellules qui entrent en interaction.

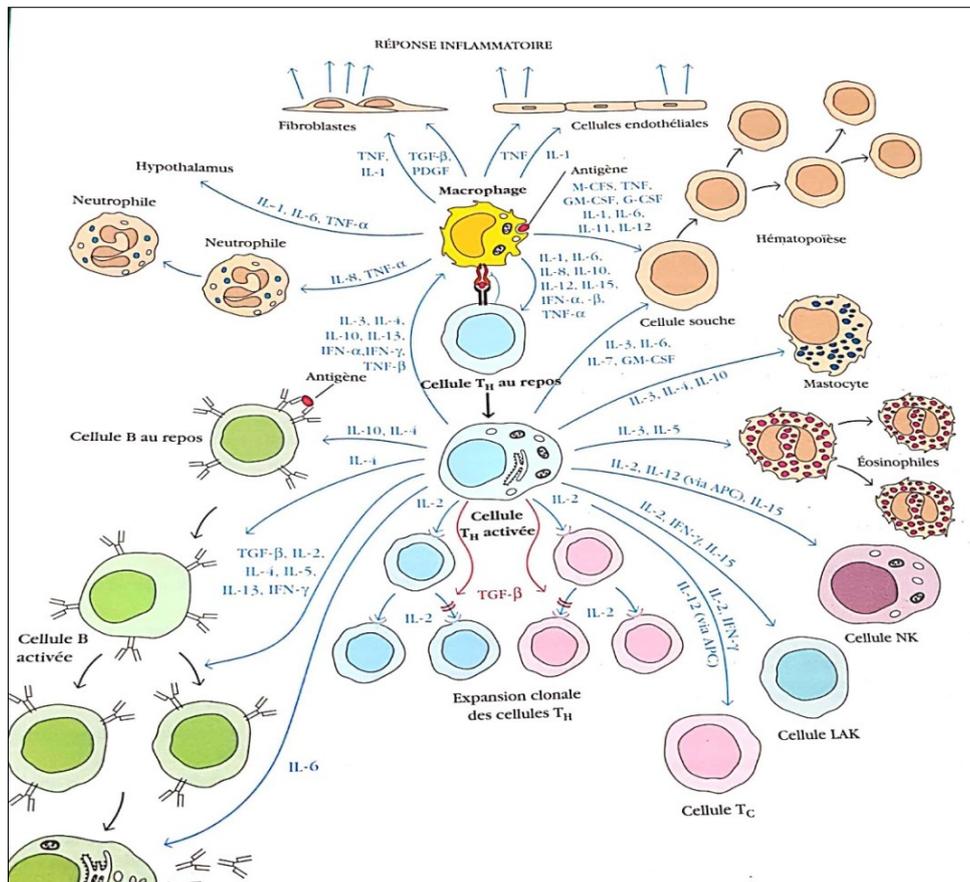


Figure 66 : Production des cytokines suite à l'interaction de l'antigène et des macrophages et l'activation des cellules TH (Goldsby et al., 2003).

Les cytokines peuvent être regroupées en différentes catégories selon leurs fonctions ou leur origine en :

### 5.1. Cytokines de l'immunité innée

Les cytokines qui jouent des rôles majeurs dans le système immunitaire innée incluent: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10, IL-12, interférons de type I (IFN- $\alpha$  et IFN- $\beta$ ), l'IFN- $\gamma$  et chimiokines (tableau 3). Le TNF, l'IL-1 et les chimiokines sont les principales cytokines participant au recrutement des neutrophiles et des monocytes sanguins dans les foyers infectieux.

**Tableau 3** : Les cytokines de l'immunité innée (Abbas et *al.*, 2009)

B Cytokine	Source(s) cellulaire(s) principale(s)	Cibles cellulaires principales et effets biologiques
Facteur de nécrose des tumeurs (TNF)	Macrophages, lymphocytes T	Cellules endothéliales : activation (inflammation, coagulation) Neutrophiles : activation Hypothalamus : fièvre Foie : synthèse de protéines de phase aiguë Muscles, tissu adipeux : catabolisme (cachexie) Nombreux types cellulaires : apoptose (in vitro)
Interleukine (IL-1)	Macrophages, cellules endothéliales, certaines cellules épithéliales	Cellules endothéliales : activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus : fièvre Foie : synthèse de protéines de phase aiguë
Chimiokines	Macrophages, cellules dendritiques, cellules endothéliales, lymphocytes T, fibroblastes, plaquettes	Leucocytes : augmentation de l'affinité des intégrines, chimiotactisme, activation
Interleukine-12 (IL-12)	Cellules dendritiques, macrophages	Cellules NK et lymphocytes T : synthèse d'IFN- $\gamma$ , augmentation de l'activité cytolytique Lymphocytes T : différenciation en lymphocytes T <sub>H</sub> 1
Interféron- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	Cellules NK, lymphocytes T	Activation des macrophages Stimulation de certaines réponses à anticorps
Interféron de type I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ )	IFN- $\alpha$ : cellules dendritiques, macrophages IFN- $\beta$ : fibroblastes	Toutes les cellules : action antivirale, augmentation de l'expression des molécules du CMH de classe I Cellules NK : activation
Interleukine-10 (IL-10)	Macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T	Macrophages, cellules dendritiques : inhibition de la production d'IL-12, réduction de l'expression des molécules de costimulation et des molécules du CMH de classe II
Interleukine-6 (IL-6)	Macrophages, cellules endothéliales, lymphocytes T	Foie : synthèse des protéines de la phase aiguë Lymphocytes B : prolifération des cellules productrices d'anticorps
Interleukine-15 (IL-15)	Macrophages, autres cellules	Cellules NK : prolifération Lymphocytes T : prolifération
Interleukine-18 (IL-18)	Macrophages	Cellules NK et lymphocytes T : synthèse d'IFN- $\gamma$

- **Le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ )**

Le TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*) est libéré par les macrophages activés en réponse aux microbes, en particulier le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif. Le TNF- $\alpha$  est un médiateur important de l'inflammation aiguë. Il permet le recrutement des neutrophiles et des macrophages vers les sites infectieux en stimulant la production des molécules d'adhésion et des chimiokines (des cytokines chimiotactiques) par les cellules endothéliales.

Le TNF- $\alpha$  agit également sur l'hypothalamus pour déclencher la fièvre et favorise également la production des protéines de la phase aiguë.

- **L'interleukine- 1 (IL-1)**

L'IL- 1 est une autre cytokine inflammatoire produite par les macrophages activés. Ses effets sont similaires à ceux du TNF- $\alpha$  et elle contribue aussi à activer les cellules T.

- **L'interleukine- 10 (IL-10)**

Libérée par les macrophages activés et les lymphocytes T auxiliaires (T<sub>H2</sub>), l'interleukine-10 agit comme cytokine inhibitrice. Elle inhibe la production d'IFN- $\gamma$  par les cellules T<sub>H1</sub>, ce qui oriente les réponses immunitaires vers un type T<sub>H2</sub>. Elle inhibe également la production des cytokines par les macrophages activés ainsi que l'expression du CMH de classe II et des molécules de costimulation par ces macrophages, ce qui entraîne une diminution des réponses immunitaires.

- **L'interleukine- 12 (IL-12)**

L'interleukine- 12 est produite par les macrophages activés et les cellules dendritiques. Elle stimule la production d'IFN- $\gamma$  et induit la différenciation des cellules T auxiliaires en cellules T<sub>H1</sub>. En outre, elle améliore les fonctions cytolytiques des cellules NK et T cytotoxiques.

- **Interférons de type I**

Les interférons de type I (IFN- $\alpha$  et IFN- $\beta$ ) sont produits par de nombreux types cellulaires et agissent en inhibant la réplication virale dans les cellules infectées. Ils augmentent l'expression des molécules du CMH de classe I sur les cellules ce qui les rend plus sensibles à la destruction par les CTL et activent également les cellules NK.

- **L'interféron gamma (INF- $\gamma$ )**

L'INF- $\gamma$  est une cytokine importante produite majoritairement par les cellules T<sub>H1</sub>, bien qu'il puisse également être produit, dans une moindre mesure, par les cellules T cytotoxiques et les cellules NK. Il a de nombreux effets à la fois sur l'immunité innée et sur l'immunité adaptative.

- **Chimiokines**

Les chimiokines est une grande famille des cytokines chimiotactiques produites par de nombreux types de leucocytes ainsi que par d'autres types cellulaires. Elles jouent un rôle important dans le recrutement des leucocytes vers les sites infectieux.

### 5.2. Médiateurs de l'immunité adaptative

Dans l'immunité adaptative, les cytokines sont sécrétées par les lymphocytes T, elles incluent IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, TGF- $\beta$  et IFN $\gamma$ .

**Tableau 4** : Propriétés des principales cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires CD4<sup>+</sup> (Abbas et *al.*, 2009).

B) Actions biologiques de certaines cytokines des lymphocytes T		
Cytokine	Action principale	Source(s) cellulaire(s)
Interleukine-2 (IL-2)	Survie, prolifération et différenciation des lymphocytes T effecteurs et régulateurs	Lymphocytes T CD4 <sup>+</sup> et CD8 <sup>+</sup>
IL-4	Lymphocyte B : commutation pour les IgE	Lymphocytes T CD4 <sup>+</sup> , mastocytes
IL-5	Activation des éosinophiles	Lymphocytes T CD4 <sup>+</sup> , mastocytes
Interféron- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	Activation des macrophages	Lymphocytes T CD4 <sup>+</sup> et CD8 <sup>+</sup> , cellules NK
TGF- $\beta$	Inhibition de l'activation des lymphocytes T ; différenciation des cellules T régulatrices	Lymphocytes T CD4 <sup>+</sup> ; nombreux autres types de cellules

- **L'interleukine 2 (IL-2)**

La première cytokine à être produite par les lymphocytes T auxiliaires, dans un délai de 1 à 2 heures après l'activation, est l'interleukine-2. Elle est aussi produite par les cellules par les cellules T cytotoxiques mais dans une moindre mesure. C'est le principal facteur de croissance des cellules T. Elle favorise également la croissance des cellules B et peut activer les cellules NK et les monocytes.

L'activation des cellules T se traduit par l'expression du récepteur de l'IL-2 (IL-2R), et la production d'IL-2. L'IL-2 se lie à l'IL-2R et favorise la division cellulaire.

- **L'interleukine 4 (IL-4)**

L'IL-4 est produite par les macrophages et les cellules T<sub>H2</sub>. Elle stimule le développement des cellules T<sub>H2</sub> et la commutation de classe des immunoglobulines vers l'isotype IgE.

- **L'interleukine 5 (IL-5)**

L'IL-5 est produite par les cellules T<sub>H2</sub> et agit en promouvant la croissance et la différenciation des lymphocytes B et des éosinophiles. Elle active également les éosinophiles matures.

- **Le facteur beta de croissance et de transformation (TGF-β)**

Le TGF-β (transforming growth factor) est produit par les cellules T et de nombreux autres types de cellules. Le TGF-β agit principalement comme inhibiteur des réponses immunitaires, il inhibe la prolifération des cellules T et l'activation des macrophages. Il agit également sur les neutrophiles et les cellules endothéliales pour bloquer les effets des cytokines pro-inflammatoires.

- **Interleukine 17**

L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules T<sub>H17</sub>.

## CHAPITRE VII : DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire est capable de distinguer le soi du non soi, lorsque ce n'est plus le cas, des maladies chroniques peuvent s'installer ou bien le système immunitaire peut se retourner contre l'organisme lui-même et détruire certains organes ou induire des dysfonctionnements à l'origine des *maladies auto-immunes*.

Cependant, les réactions immunitaires peuvent elles-mêmes provoquer des lésions tissulaires et des maladies comme les allergies. Les troubles qui sont provoqués par ces réponses immunitaires portent le nom d'**hypersensibilités**.

En plus, des dysfonctionnements peuvent affecter le développement et les fonctions du système immunitaire entraînant une augmentation de la sensibilité aux infections et de l'incidence de certains cancers, ils sont appelés **immunodéficiences**.

### 1. Les maladies auto-immunes

#### 1.1. Définition

L'une des caractéristiques les plus remarquables du système immunitaire normal est qu'il est capable de répondre à une variété considérable de microbes sans pour autant réagir contre les antigènes de soi. Cette absence de réponse aux antigènes du soi, est qualifiée de *tolérance immunitaire*. Il arrive que cette tolérance soit rompue par des facteurs environnementaux combinés à un terrain génétique particulier. On parle alors de **maladies auto-immunes**.

Une *maladie auto-immune* est causée lorsque le système immunitaire se retourne contre le soi et détruit ces propres cellules, en endommageant de nombreux tissus.

Les maladies auto-immunes les plus courantes : les thyroïdites auto-immunes, le diabète de type 1, la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde, etc (tableau 5).

**Tableau 5 :** Maladies auto-immunes classées selon les atteintes provoquées (Richard et *al.*, 2015)

	Maladie	Mécanisme	Conséquences
Organe spécifique	Maladie de Grave	Auto-anticorps contre la TSH-R	Hyperthyroïdie
	Thyroïdite d'Hashimoto	Auto-anticorps et cellules T autoréactives contre des antigènes de la thyroïde	Destruction des tissus thyroïdiens menant à une hypothyroïdie
	Diabète de type 1	Cellules T autoréactives contre des antigènes des îlots de Langerhans	Destruction des cellules β des îlots de Langerhans, sous-production d'insuline
	Sclérose en plaques	Cellules T autoréactives contre des antigènes du SNC	Plaques de sclérose au niveau du cerveau. Destruction des gaines de myéline. Faiblesse musculaire, ataxie, etc.
Systémique	Lupus érythémateux disséminé	Auto-anticorps et cellules T autoréactives contre l'ADN, la chromatine, les RNP	Glomérulonéphrite, vasculite, lésions dermiques, atteintes du SNC
	Syndrome de Sjögren	Auto-anticorps et cellules T autoréactives contre les RNP	Infiltration lymphocytaire des glandes exocrines. Sécheresse oculaire et buccale
	Polyarthrite rhumatoïde	Cellules T autoréactives contre des antigènes présents au niveau des articulations	Inflammation articulaire et destruction tissulaire. Atteintes systémiques

## 1.2. Les causes des dommages tissulaires

- Les maladies auto-immunes peuvent être dues à **la présence d'auto-anticorps** (auto-Ac) contre les antigènes du « soi » ou à des lymphocytes T contre les constituants du « soi ». Certaines d'entre elles sont spécifiques d'organe, c'est le cas par exemple de la *thyroïdite d'Hashimoto* où apparaissent des auto-Ac contre la thyroglobuline. Ces auto-Ac sont les marqueurs de cette maladie et c'est les lymphocytes T cytotoxiques qui sont responsables de la destruction de la thyroïde.

De même, dans le cas du *diabète de type 1* (diabète insulino-dépendant) des anticorps sont produits contre les cellules β productrices d'insuline dans les îlots de Langerhans du pancréas, mais la destruction de ces cellules est due aux lymphocytes T cytotoxiques stimulés par les lymphocytes T<sub>H1</sub>.

- Les causes environnementales**, tels que les infections, la consommation du tabac et l'exposition aux UV. Quelques fois, juste avant l'apparition d'une maladie auto-immune comme le diabète de type 1, des épisodes infectieux sont observés.

Les agents infectieux pourraient donc induire une inflammation qui, en endommageant les tissus, favoriserait le contact entre les antigènes du soi et les cellules immunitaires dans un contexte activateur.

- *Les causes génétiques*, qui sont dues à des mutations des gènes qui peuvent affecter l'élimination des cellules apoptiques ou la sélection négative des lymphocytes T. En plus, les maladies auto-immunes sont fortement associées à certains allèles du CMH, présentant préférentiellement des peptides du soi à leur surface et favorisant les cellules T autoréactives.

## 2. Les hypersensibilités

L'hypersensibilité est une réaction exagérée vis-à-vis de certaines substances généralement inoffensives comme dans la majorité des allergies (causées par les allergènes), ou contre des pathogènes dans certaines infections chroniques ou alors contre des auto-antigènes lors des maladies auto-immunes.

Les hypersensibilités sont classées selon le mécanisme responsable des lésions tissulaires, en : hypersensibilité de type I (immédiate), de type II, type III et type IV (figure 67).

- *L'hypersensibilité immédiate* (de type I, appelée le plus souvent *allergie*) est un type de réaction pathologique provoquée par la libération de médiateurs par les mastocytes. Cette réaction est le plus souvent déclenchée par la production d'anticorps IgE contre des antigènes environnementaux et par la liaison des IgE aux mastocytes de différents tissus.

- D'autres anticorps comme l'IgM et IgG en se liant à la surface des cellules via le complément ou les macrophages, peuvent s'avérer pathogènes. En agissant contre les antigènes cellulaires ou tissulaires peuvent provoquer des lésions tissulaires et des maladies (*hypersensibilité de type II*).

La pénicilline par exemple, peut se lier à la surface des globules rouges. Les IgG anti-pénicilline produite par le patient hypersensible, se lient alors aux globules rouges entraînant leur destruction et menant à de graves anémies.

- Parfois, les anticorps dirigés contre des antigènes solubles peuvent former des complexes avec les antigènes, et ces complexes immuns peuvent se déposer dans les vaisseaux sanguins de différents tissus et entraîner une inflammation et des lésions tissulaires. Ce type de pathologie est nommé *hypersensibilité de type III*.

- Enfin, certaines maladies sont dues aux réactions des lymphocytes T souvent contre des antigènes tissulaires du soi. Ces maladies impliquant les lymphocytes T correspondent à *l'hypersensibilité de type IV* ou *hypersensibilité retardée*.

	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Facteur immunitaire en cause	IgE	IgG		IgG	Cellules T <sub>H</sub> 1	Cellules T <sub>H</sub> 2	CTL
Antigène	Antigène soluble	Antigène associé à la cellule ou à la matrice	Récepteur de surface cellulaire	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène cellulaire
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Complément, cellules FcR <sup>+</sup> (phagocytes, cellules NK)	Les anticorps altèrent la signalisation	Complément, phagocytes	Activation des macrophages	Production d'IgE, activation des éosinophiles, mastocytose	Cytotoxicité
Exemple de réaction d'hypersensibilité	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie systémique	Allergie à certains médicaments (e.g. pénicilline)	Urticaire chronique (anticorps anti-FcεR1α)	Maladie sérique, réaction d'Arthus	Dermatite de contact, réaction tuberculinique	Asthme chronique, rhinite allergique chronique	Rejet de greffe

Figure 67: les différents types d'hypersensibilités (Janeway et al., 2009)

### 3. Les déficiences du système immunitaire (immunodéficiences)

Les immunodéficiences sont provoquées par des dysfonctionnements de différents composants du système immunitaire, entraînant une sensibilité accrue aux infections et à certains cancers.

Certaines de ces maladies peuvent provenir d'anomalies génétiques et sont appelées *immunodéficiences congénitales* (ou *primaires*) ; d'autres altérations du système immunitaire peuvent provenir d'infections, d'une malnutrition ou de traitements responsables d'anomalies de la fonction de différents éléments du système immunitaire. Il s'agit d'*immunodéficiences acquises* (ou *secondaires*).

### 3.1. Immunodéficiences congénitales liées à l'immunité innée

Les anomalies affectant deux composants de l'immunité innée, les phagocytes et le système du complément, constituent des causes importantes d'immunodéficiences (tableau 6).

Certaines mutations, comme par exemple une déficience en enzymes responsable de la phagocytose, telle que l'oxydase, l'enzyme qui catalyse la production dans les lysosomes d'intermédiaires réactifs de l'oxygène, qui sont microbicides. Il en résulte que les cellules phagocytaires sont incapables de détruire le microbe, ce qui pousse le système immunitaire de recruter plus de macrophages qui s'accumulent sous forme d'amas autour des infections à microbes intracellulaires, mais les microbes ne peuvent pas être détruits de manière efficace. Ces amas ont l'aspect de granulomes, d'où *la maladie granulomateuse chronique*.

D'autres déficiences en molécules faisant partie de la voie de signalisation de PRR ont été rapportées.

Des déficiences affectant les protéines du complément telle que la déficience de la protéine C3 qui se complique d'infections sévères et aboutit généralement à la mort.

**Tableau 6** : quelques déficits immunitaires congénitaux provoqués par des anomalies de l'immunité innée (Abbas et *al.*, 2009)

Maladie	Déficits fonctionnels	Mécanismes du déficit
Maladie granulomateuse chronique	Défaut de production d'intermédiaires réactifs de l'oxygène par les phagocytes	Mutations des gènes codant des composants d'une oxydase phagocytaire, le plus souvent le cytochrome b558
Déficit en complément C3	Défaut d'activation de la cascade du complément	Mutations du gène codant C3

### 3.2. Immunodéficiences congénitales liées à l'immunité adaptative

Les immunodéficiences liées à l'immunité adaptative sont causées par des mutations sur des gènes qui peuvent bloquer, soit la maturation des lymphocytes dans les organes lymphoïdes primaires comme la moelle osseuse ou le thymus, soit leur activation après la rencontre de l'antigène dans les organes lymphoïdes secondaires.

Les pathologies les plus graves sont dues aux dysfonctionnements des deux lignées lymphocytaires B et T, et sont classés comme *immunodéficiences combinées sévères (SCID, severe combined immunodeficiency)*.

Environ la moitié de ces cas sont liés au chromosome X et n'affectent par conséquent que les enfants de sexe masculin. Environ 50 % des cas de DICS liés à l'X sont provoqués par des mutations d'une sous-unité de signalisation d'un récepteur de cytokines, comme celle de la chaîne  $\gamma$  commune ( $\gamma_c$ ) partagé par de nombreuses cytokines comme IL-2, l'IL-4, l'IL-7, l'IL-9 et l'IL-15. Lorsque la chaîne  $\gamma_c$  n'est pas fonctionnelle, les lymphocytes immatures aux stades pro-T et pro-B ne peuvent plus proliférer en réponse à l'IL-7, le principal facteur de croissance de ces cellules.

Des anomalies propres à la maturation des lymphocytes T sont observées dans *le syndrome de Di George*, dans lequel le thymus ne se développe pas normalement ; ou d'autres anomalies propres à la maturation des lymphocytes B sont observées dans *l'agammaglobulinémie liée à l'X*, qui est provoquée par le dysfonctionnement d'une enzyme participant aussi à la maturation des lymphocytes B (Btk) (tableau 7).

**Tableau 7:** Caractéristiques de quelques déficits immunitaires congénitaux provoqués par des anomalies de la maturation des lymphocytes T et B (Abbas et *al.*, 2009)

Maladie	Déficits fonctionnels	Mécanisme du déficit
Syndrome de Di George	Diminution des lymphocytes T ; nombre normal de lymphocytes B ; concentrations normales ou diminuées des Ig sériques	Anomalies du développement des troisième et quatrième arcs branchiaux conduisant à une hypoplasie du thymus
Agammaglobulinémie liée à l'X	Diminution de tous les isotypes d'Ig sériques ; réduction du nombre de lymphocytes B	Blocage de la maturation au stade lymphocyte pré-B, à cause d'une mutation affectant la tyrosine kinase des lymphocytes B

### 3.3. Immunodéficiences acquises (secondaires) : le SIDA

Les immunodéficiences acquises ou secondaires sont acquises au cours de la vie. Elles peuvent être dues à la prise de drogues anti-inflammatoires ou d'immunosuppresseurs, ou SIDA (*Syndrome d'Immunodéficiência Acquise*) qui est de loin la première cause infectieuse de l'immunodéficiência acquise, causée par le VIH (*virus de l'immunodéficiência humaine*).

- **Mode d'affection du VIH**

Le VIH infecte les cellules grâce à sa principale glycoprotéine d'enveloppe, appelée gp120 qui se lie au récepteur CD4 et à certains récepteurs de chimiokines (CXCR4 sur les cellules T et CCR5 sur les macrophages) présents sur les cellules humaines. Par conséquent, le virus ne peut infecter efficacement les cellules que si elles expriment le récepteur CD4 et ces récepteurs de chimiokines. Ces deux molécules sont exprimées sur les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, les macrophages et les cellules dendritiques. Les cellules les plus affectées par le virus sont les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>.

Le VIH pénètre dans les lymphocytes TCD4<sup>+</sup> qui sont considérés comme les chefs d'orchestre du système immunitaire et détourne leur programme génétique à son profit.

A l'intérieur de la cellule hôte, le VIH se multiplie et en sort par bourgeonnement pour attaquer d'autres cellules TCD4<sup>+</sup>. Les lymphocytes TCD4<sup>+</sup>, dont le nombre se réduit ne peuvent plus assurer leur fonction. Pour l'organisme malade, la porte est ouverte à toutes les infections et des **maladies opportunistes** comme la tuberculose, la pneumonie mais également à l'apparition de pathologies tumorales.

Le virus peut aussi rester à l'état latent dans les lymphocytes, dans ce cas, le sujet ne présente aucun symptôme de la maladie ; il est un **séropositif** ou **porteur asymptomatique**.

Le traitement de ce type d'infection reste difficile, parce que le VIH échappe aux antiviraux par ces mutations répétées. Le seul moyen de lutte reste la protection en utilisant des préservatifs lors des rapports sexuels et en évitant de réutiliser des seringues souillées par du sang.

## CHAPITRE VIII : LES PRINCIPAUX TESTS EN IMMUNOLOGIE

La connaissance des mécanismes immunologiques a permis le développement de nombreuses techniques d'analyses aussi bien quantitatives que qualitatives, utilisant les anticorps, vecteurs de l'immunité humorale, mais aussi parfois des tests cellulaires.

La maîtrise de production des anticorps a ouvert le champ à de nombreuses techniques de purification par « affinité », mais aussi des applications thérapeutiques.

Le but de ces techniques est soit *qualitative*, c'est-à-dire la détection d'un antigène ou d'un anticorps dans un milieu; soit *quantitative* en se basant sur le dosage de l'antigène ou de l'anticorps.

Les méthodes utilisées se base sur :

- La détection d'un signal visible directement : méthodes de précipitation et agglutination.
- La détection d'un signal visible indirectement : marqueur radio-isotypique, marqueur enzymatique ou marqueur fluorescent.

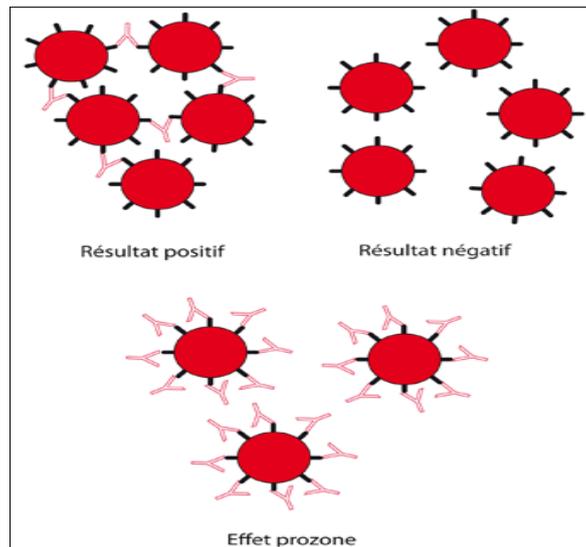
### 1. Agglutination

L'agglutination est une réaction entre un antigène et un anticorps spécifique qui forme un agglutinat visible. C'est un test simple, rapide, spécifique et peu coûteux, utilisé largement dans les laboratoires biologiques.

#### 1.1.Principe :

Les réactions d'agglutination font appel à des particules microscopiques (latex, gélatine ou globules rouges), recouvertes d'un antigène viral avec ses épitopes, qui seront mélangées à une dilution de sérum. Les anticorps sont capables de lier deux épitopes et établiront donc des ponts entre les particules qui seront visibles comme une agglutination microscopique ou macroscopique.

Un problème pouvant survenir avec ce genre de test est l'effet « **prozone** » : lorsqu'il y a une très grande quantité d'anticorps, il y a un déséquilibre entre la quantité d'anticorps et d'antigènes et la réaction ne se produit pas. Lorsque, dans ce cas, on dilue le sérum la réaction devient positive (figure 68).

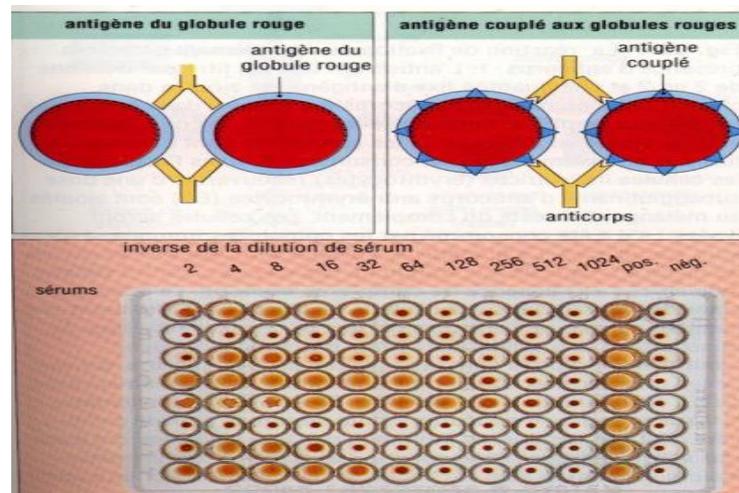


**Figure 68:** Test d'agglutination  
(Techniques diagnostiques, Université catholique de Louvain)

## 1.2. Les différents types d'agglutination

- **L'hémagglutination**

Ces réactions sont utilisées contre les cellules rouges (avec leurs propres protéines de surface fortement glycosylées comme antigènes) à la base du groupage sanguin (typage des antigènes ABO), au cours duquel les globules rouges sont mélangées à des anti-sérums dirigés contre les antigènes A ou B des groupes sanguins, si l'antigène est présent sur les cellules, ces dernières s'agglutinent, formant un culot visible (figure 69).



**Figure 69:** Hémagglutination  
(Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal)

- **Agglutination bactérienne**

Les anticorps produits contre des antigènes bactériens (lors d'une infection bactérienne) peuvent être détectée par des réactions d'agglutination.

Il s'agit d'établir une série de dilutions de sérums et d'effectuer la réaction de détection avec chaque dilution. La plus haute dilution offrant encore une réaction positive donnera le titre. Lorsqu'à une dilution de 1/32 on détecte encore les anticorps, mais plus à 1/64, on dit que le titre d'anticorps dans ce sérum est de 32.

Par exemple, on prend le sérum du patient dont on pense qu'il est infecté par une bactérie donnée, il est dilué dans une série de tubes auxquels la bactérie est ajoutée. Le dernier tube montrant une agglutination visible reflètera le titre de l'anticorps sérique du patient.

- **Agglutination passive**

L'agglutination passive utilise des particules synthétiques telles que des billes de latex qui servent de matrices aux réactions d'agglutination. Des billes de latex sur lesquelles est fixé un antigène spécifique sont mélangées avec le sérum du patient. Si les anticorps du patient se lient à l'antigène présent à la surface des billes, un agglutinat blanc laiteux apparaît indiquant une réaction d'agglutination positive.

## **2. Réactions de précipitation**

L'interaction entre un anticorps et un antigène soluble en solution aqueuse forme un réseau qui se développe éventuellement en précipité visible, qui dépend de la valence de l'antigène, qui doit être multivalent (possédant des épitopes différents) et de l'anticorps qui doit être bivalent (au moins 2 sites de fixation).

### **2.1. Réaction de précipitation en milieu liquide**

Lorsque des quantités suffisantes d'anticorps sont mélangées avec un antigène soluble on peut observer une réaction de précipitation.

Cette méthode permet aussi de quantifier les antigènes ou les anticorps dans l'échantillon auquel on s'intéresse. En effet, après que le précipité se soit formé, chaque tube est centrifugé pour récupérer le précipité qui est mesurée.

En portant sur une courbe la quantité de précipité en fonction des concentrations croissantes d'antigène, on obtient une courbe de précipitation comme le montre la figure 70. A la zone

d'équivalence, lorsque toutes les molécules d'anticorps sont liées à deux molécules d'antigènes différentes, il se forme alors un grand réseau qui favorise la réaction de précipitation.

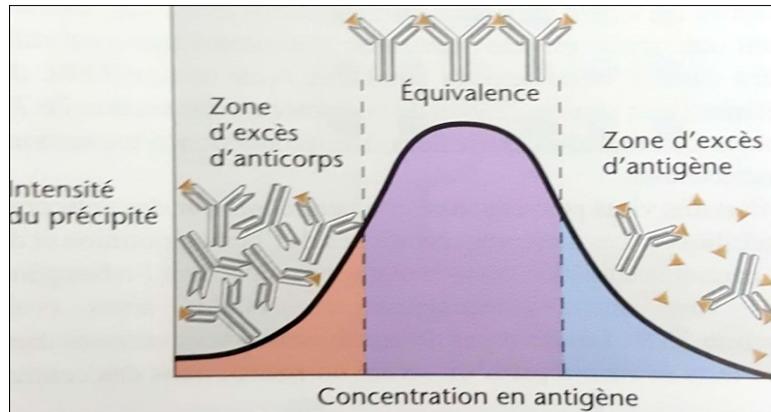


Figure 70: Précipitation Ag/Ac en milieu liquide (Madigan et al., 2007)

## 2.2. Réaction de précipitation en gels

Lorsqu'un antigène et un anticorps sont introduits dans un milieu gélifié en des points différents, ils diffusent et des précipités peuvent se former au point de rencontre si le rapport des concentrations d'antigène et d'anticorps s'y prête. On distingue, selon le type de support sur lequel le gel est appliqué, l'immunodiffusion en tubes ou en plaques :

### 2.2.1. Immunodiffusion en tube : *Méthode d'Oudin*

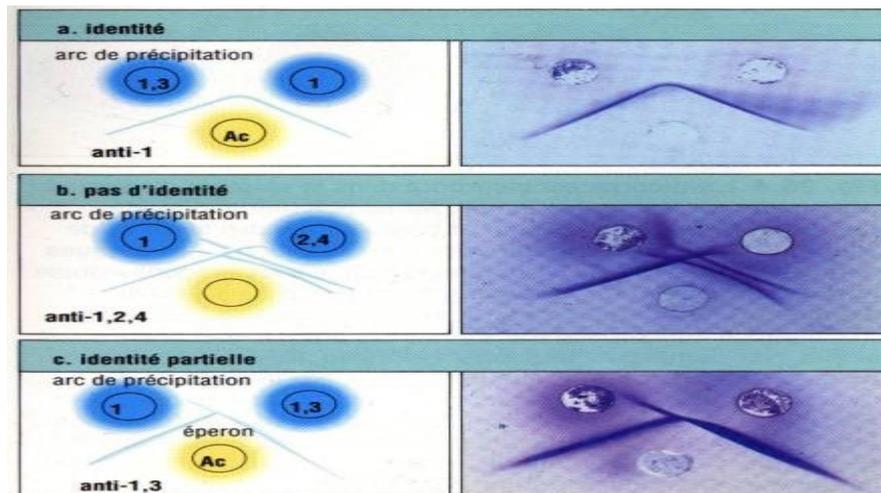
C'est historiquement la première des techniques d'immunoprécipitation en gel puisqu'elle a été décrite par Oudin en 1946. Le principe de la technique consiste à remplir un tube de verre avec un gel d'agar dans lequel un anticorps a été préalablement incorporé, puis à appliquer une solution d'antigène dans le tube. L'antigène progresse rapidement par simple diffusion dans le gel en créant un gradient de concentration.

Si la concentration initiale d'antigène est suffisante, un précipité se forme au niveau du front de progression de l'antigène. Cette méthode permet de dénombrer des systèmes précipitants différents (Ag-Ac).

**2.2.2. Immunodiffusion sur plaque : *Technique d'Ouchterlony***

Des plaques dans lesquelles sont creusés des puits sont utilisées dans cette technique. Les solutions d'antigènes et d'anticorps, placées dans des puits différents, diffusent librement dans le gel et donnent lieu à des précipités à la zone d'équivalence.

Cette méthode permet l'analyse d'un mélange d'Ag et l'identification de ses constituants. Lorsque deux protéines diffusent dans un gel à la rencontre des Ac, on distingue des réactions d'*identité*, de *non-identité* ou d'*identité partielle* (figure 71).

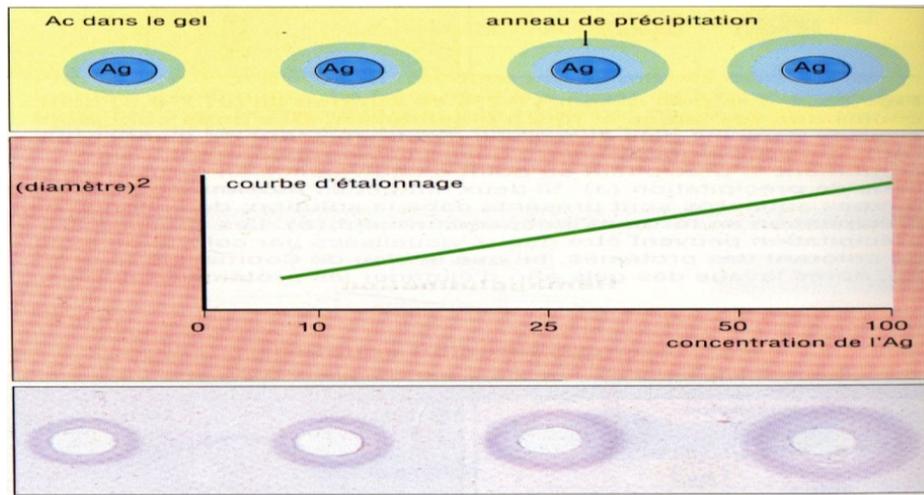


**Figure 71:** Immunodiffusion sur plaque  
(Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal).

**2.2.3. Immunodiffusion radiale : *Technique de Mancini***

Un gel d'agar dans lequel un anticorps a été préalablement incorporé est déposé sur une lame de verre. La solution d'antigène qui est déposée dans un puits diffuse dans l'agar et donne lieu à la formation d'un *halo de précipitation* dont le diamètre extérieur est proportionnel à la concentration initiale d'antigène (figure 72).

Cette technique a été proposée par Mancini pour doser certains antigènes. Il suffit en effet de calibrer la méthode en utilisant des quantités connues d'antigène purifié.



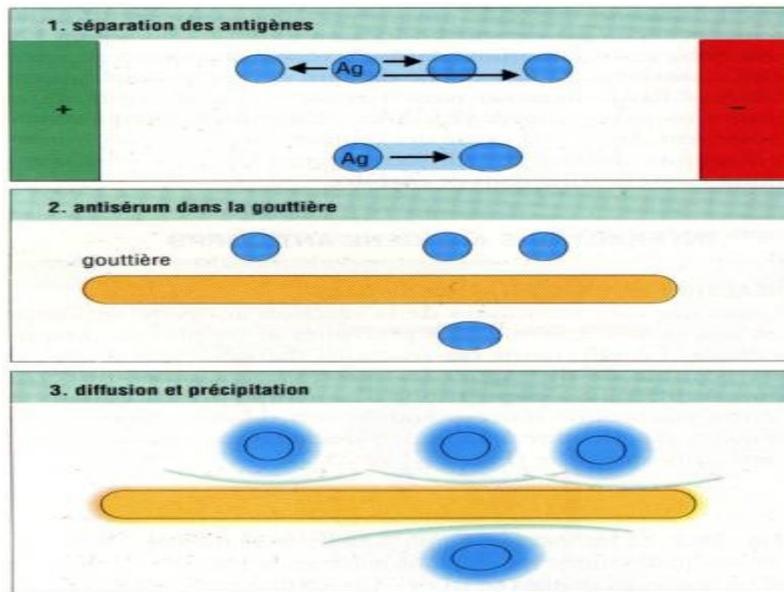
**Figure 72:** Immunodiffusion radiale simple (Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal)

#### 2.2.4. Immunoélectrophorèse

Une autre application de l'immunodiffusion est l'immunoélectrophorèse. Un champ électrique est appliqué aux fractions antigéniques placées dans des puits creusés dans une plaque d'agar pendant une à deux heures afin de séparer les molécules d'antigène selon leur mobilité électrophorétique (figure 73).

Le champ électrique est alors coupé et un antisérum polyspécifique est introduit dans une rigole parallèle au champ de migration de la préparation d'antigène. Les anticorps et les antigènes diffusent alors librement les uns vers les autres et donnent lieu à des précipités analogues à ceux décrits dans la méthode d'Ouchterlony.

Cette technique a longtemps été utilisée pour détecter la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum de patient atteint par exemple de myélome multiple.



**Figure 73:** Immunoélectrophorèse (Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal)

### 3. Techniques de fluorescence

L'immunofluorescence est une des techniques de détection les plus performantes pour détecter la présence d'un anticorps fixé sur un antigène tissulaire ou cellulaire

Des marqueurs fluorescents sont fixés de manière covalente à des anticorps spécifiques (la rhodamine qui fluoresce en rouge ou l'isothiocyanate de fluorescéine qui fluoresce en jaune-vert), et permet la détection directe de l'antigène à analyser.

On peut aussi utiliser des anticorps anti-Ig fluorescents pour détecter des anticorps fixés sur l'antigène tissulaire on parle alors dans ce cas d'immunofluorescence indirecte (figure 74). La lecture des coupes tissulaires ou des cellules ainsi marquées est réalisée à l'aide d'un microscope UV à fluorescence.

Ces anticorps fluorescents permettent l'identification des microorganismes directement dans les prélèvements pathologiques, par exemple le diagnostic d'infections virales comme le virus de la grippe A et B ou dans le diagnostic de la maladie de la coqueluche par l'identification de l'agent responsable (*Bordetella pertussis*).

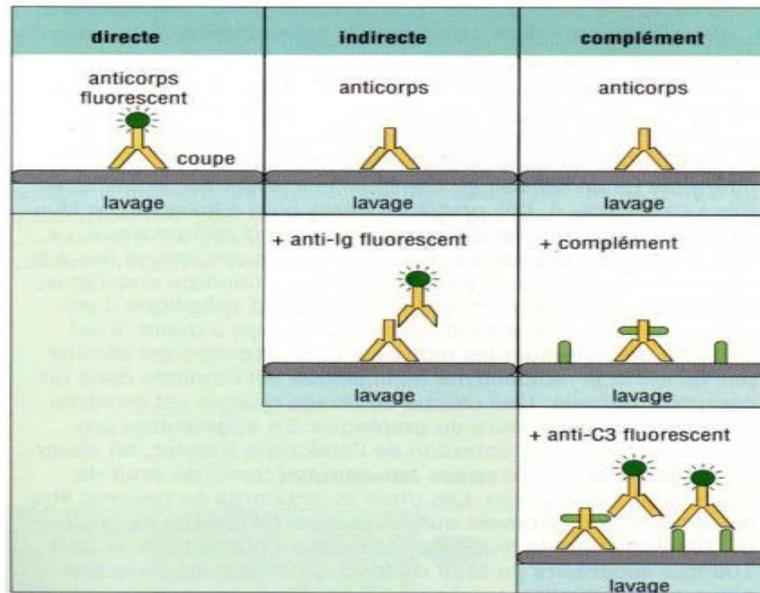


Figure 74 : Immunofluorescence directe et indirecte (Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal).

#### 4. Techniques immunoenzymatiques : le test ELISA

Le test ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) est un test immunologique destiné à détecter et/ou doser une protéine dans un liquide biologique. La technique dépend d'une enzyme qui marque l'anticorps. L'enzyme conjuguée à l'anticorps réagit avec un substrat incolore pour donner un substrat de réaction coloré appelé *substrat chromogène*. Parmi les enzymes utilisées : la phosphatase alcaline, la peroxydase de raifort et la  $\beta$ -galactosidase.

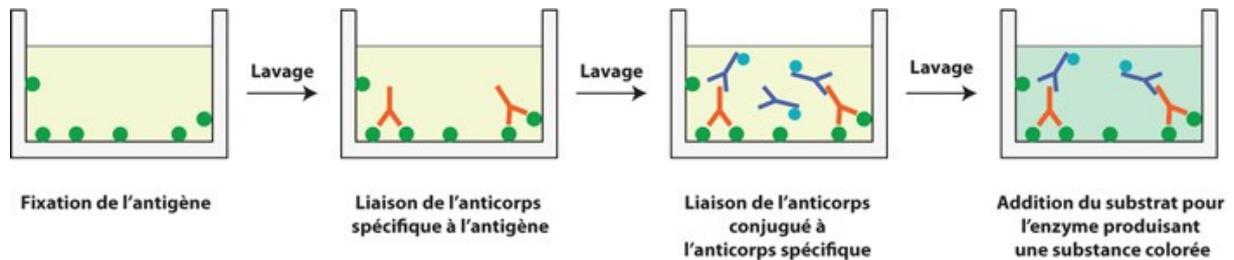
Pour détecter la présence dans un sérum d'un anticorps spécifique, l'antigène spécifique de l'anticorps à doser est déposé dans un puits à fond plat en plastique.

L'antigène est dilué dans un tampon bicarbonate à pH 9,6 ce qui favorise les interactions électrostatiques entre l'antigène et le plastique de la plaque et permet la fixation stable de l'antigène au fond du puits.

Des dilutions limites du sérum contenant l'anticorps à doser sont alors déposées dans les puits. Après un temps de contact suffisant, les puits sont lavés avec une solution saline de sorte que seuls les anticorps spécifiques restent fixés sur l'antigène et donc au plastique.

On révèle la présence de l'anticorps fixé au fond de la plaque en déposant ensuite dans le puits un anticorps anti-Immunoglobuline marquée avec une enzyme.

Après lavage, il ne reste plus qu'à révéler la présence des anticorps spécifiques en ajoutant le substrat de l'enzyme ayant servi à marquer les anticorps anti-Immunoglobuline et à lire la réaction colorée (voir figure 75).



**Figure75** : La technique ELISA  
(Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal)

Différents types d'ELISA sont utilisés (figure 76):

- **Un ELISA indirect** détecte la présence des anticorps comme par exemple les anticorps sériques contre le VIH.
- **L'ELISA sandwich** détecte l'antigène. Dans cette technique, l'anticorps (et non pas l'antigène) est immobilisé dans le puits et l'échantillon contenant l'antigène est ajouté.
- **ELISA compétitif** mesure aussi les quantités d'antigène. Dans cette technique, l'anticorps est tout d'abord incubé en solution avec un échantillon contenant l'antigène et le mélange antigène-anticorps est ensuite déposé dans un puits où est adsorbé l'antigène.

Plus la concentration de l'antigène est forte dans l'échantillon plus l'absorbance est faible (moins d'anticorps libre sera disponible pour se lier au puits qui contient l'antigène).

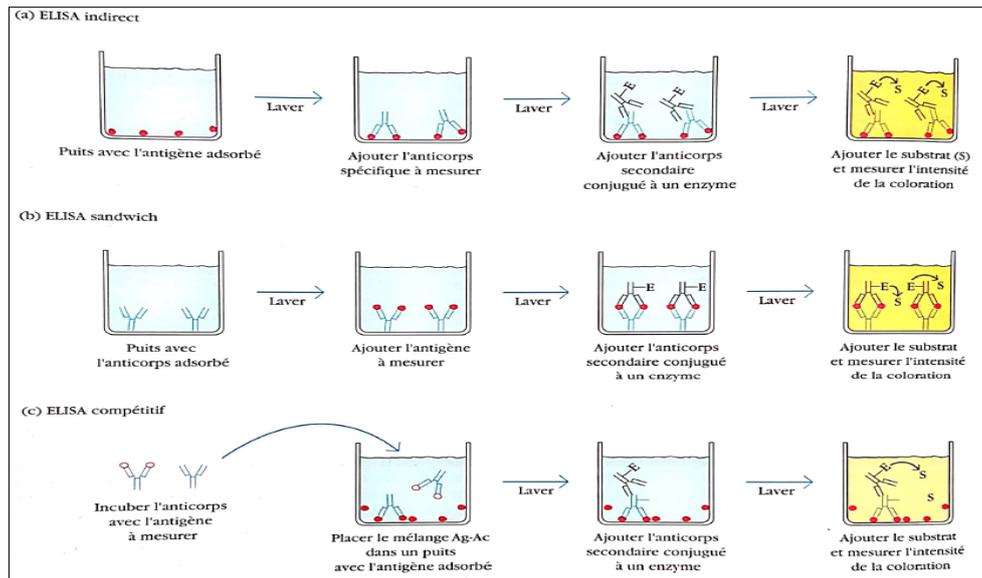


Figure 76: Les types d'ELISA (Goldsby et al., 2003)

## 5. Western blotting

Le Western blotting ou (Western blot), appelé aussi *immunotransfert*, est une technique qui permet l'identification d'une protéine spécifique dans un mélange complexe de protéines (figure 77).

La technique se déroule en plusieurs étapes :

- Des échantillons protéiques sont déposés sur un gel d'électrophorèse et sont séparés en fonction de leur poids moléculaire. Pour cela, un courant électrique est appliqué dans le gel. Plus les protéines ont une taille importante, moins elles migrent vite ;
- Une fois que les protéines ont migré, elles sont transférées sur une membrane qui peut être composée de nitrocellulose ou de polyfluorure de vinylidène (PVDF). La fixation des protéines à la membrane se fait grâce à des interactions hydrophobes et ioniques entre la membrane et les protéines ;
- Blocage de la membrane : cette étape est indispensable pour limiter les interactions non spécifiques ultérieures entre les anticorps et la membrane. Le blocage est réalisé dans une solution de protéines concentrées ;
- Détection : le principe consiste à appliquer sur la membrane des anticorps marqués qui sont spécifiques des protéines que l'on veut observer. On pourra ainsi observer leur position sur le gel

Les westerns blots sont largement utilisés dans les laboratoires de recherche qui s'intéressent aux rôles des protéines. Par exemple, les tests VIH de confirmation utilisent cette technologie pour détecter un anticorps anti-VIH dans un échantillon de sérum.

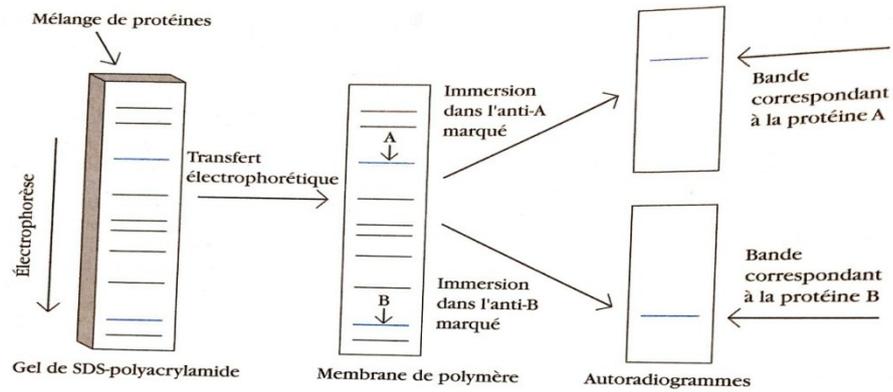


Figure 77: Technique Western blot (Goldsby et al., 2003)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abbas A.K., Lichtman A.H. et Masson P.L (2009) *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. 3<sup>ème</sup> édition Paris Elsevier Masson. ISBN : 978-2-81010-023-1.
- Abbas A.K., Lichtman A.H. et Pillai S. (2016) *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. 5<sup>ème</sup> édition Paris : Elsevier Masson. ISBN : 978-2-294-75242-1.
- Kierszenbaum A. (2006) *Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique*. 1<sup>ère</sup> édition Bruxelles : De Boeck et Larcier. ISBN : 2-8041-4910-2.
- Bach J-F. et Chatenoud L. (2002) *Immunologie : De la biologie à la clinique*. 4<sup>ème</sup> édition Paris : Flammarion. ISBN : 9782257145901.
- Burmester G.R. et Pezzutto A (2000) *Atlas de poche d'immunologie*. Edition Paris : Flammarion. ISBN : 2-257-15076-7.
- Chatenoud L et Bach J-F. (2012) *Immunologie : De la biologie à la clinique*. 6<sup>ème</sup> édition Paris : Médecine Sciences Publications -Lavoisier. ISBN : 978-2-257-20529-2.
- Delves P.J., Martin S.J., Burton D.R et Roitt I.M (2008) *Fondements de l'immunologie*. 7<sup>ème</sup> édition Bruxelles : De Boeck. ISBN : 978-2-8041-5690-9.
- Goldsby R.A., Kindt T.J. et Osborne B.A. (2003) *Immunologie: le cours de Janis Kuby*. 4<sup>ème</sup> édition Paris : Dunod. ISBN : 2 10 007396 6.
- Janeway C.A., Murphy R., Travers P., et Walport M. (2009) *Immunobiologie*. 3<sup>ème</sup> édition Bruxelles : De Boeck. ISBN : 978-2-8041-0793-2.
- Madigan M. et Martinko J. (2007) *Biologie des micro-organismes*. 11<sup>ème</sup> édition France : Pearson. ISBN : 978-2744072093.
- Prescott L.M., Harley J. et Klein P. (1999) *Microbiologie*. 2<sup>ème</sup> éd. De Boeck. ISBN : 2-8041-1591-7
- Richard D., Chevalet P., Fournel S., Giraud N., Gros F. Laurenti P., Pradère F. et Soubaya T. (2015) *Biologie : Tout le cours en fiches, Licence-capes-prépas*. 3<sup>ème</sup> édition France : Dunod. ISBN : 978-2-10-072153-5.
- Roitt I. (1990) *Immunologie*, 6<sup>ème</sup> édition Paris : Pradel. ISBN : 2-907516-11-6.
- Weil B. *Méthodes en immunologies* (chapitre 24). Laboratoires d'immunologie, Faculté de médecine Cochin-Port-Royal. [http://lvts.fr/Pages\\_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%2024.htm](http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%2024.htm)

Mark M. *Organes du système immunitaire*. Institut d'Embryologie. Faculté de Médecine et Hôpital Universitaire de Strasbourg. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire.[http://ency-medicale.weebly.com/uploads/5/5/6/4/55646567/9.\\_\\_sang\\_et\\_cellules\\_du\\_syste\\_me\\_immunitaire.pdf](http://ency-medicale.weebly.com/uploads/5/5/6/4/55646567/9.__sang_et_cellules_du_syste_me_immunitaire.pdf)

Initiation à la virologie. Diagnostic viral : *techniques diagnostiques*. Université catholique de Louvain (UCL)  
<https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/diagnostic-viral/techniques-diagnostiques>

Pelletier, S. (2013). *Définition des interactions entre l'immunité innée et adaptative pendant l'infection aiguë par le virus de l'hépatite C (VHC)*. Thèse doctorat en Microbiologie et Immunologie. Université de Montréal.