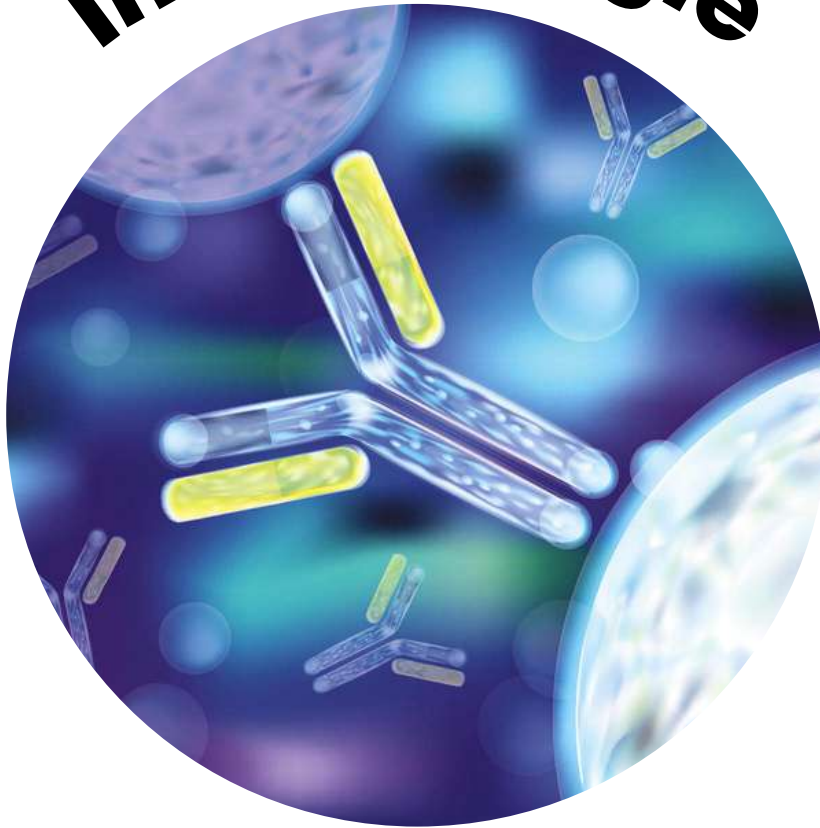


Immunologie



SCIENCES DE LA VIE



Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



Emploi



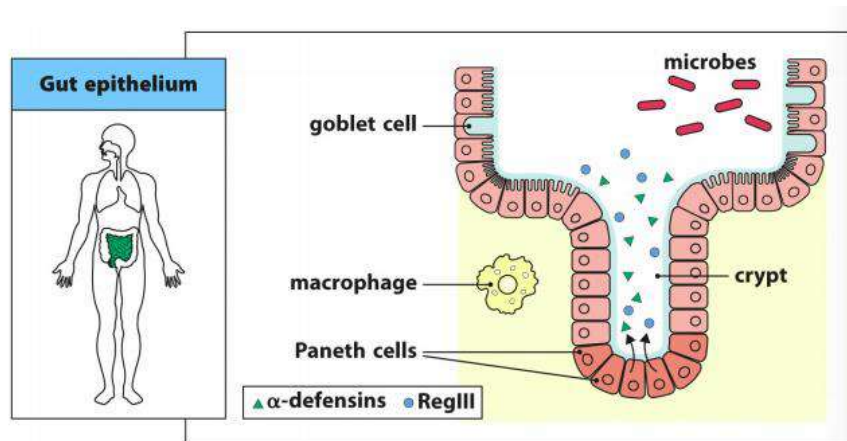
- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE



UNIVERSITE ABDELMALEK ESSAADI
FACULTE DES SCIENCES - TETOUAN
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

LE SYSTEME IMMUNITAIRE : Bases fondamentales.

RESPONSABLE
PROFESSEUR **ALI OUAROOUR**



JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 9TH ED. (© GARLAND SCIENCE 2017)

LICENCE FONDAMENTALE "SVI-S5"
LIEU DES COURS : FACULTE DES SCIENCES - TETOUAN
ANNEE UNIVERSITAIRE : 2019-2020

SOMMAIRE

IMMUNOLOGIE FONDAMENTALE :

I. Immunologie.....	3
II. Notions d'antigène.....	4
III. Organes du système immunitaire.....	7
IV. Cellules du système immunitaire.....	15
V. Molécules du système immunitaire.....	39
VI. Mécanismes de défense :.....	53
VII. Ante-immunité :.....	55
VIII. Immunité innée ou naturelle :.....	56
IX. Immunité adaptative ou spécifique :.....	60
X. Réponses immunitaires anti-infectieuses :.....	70
XI. Réponses antitumorales :.....	75
XII. Immunité intestinale :.....	79
XIII. Régulation de la réponse immunitaire effectrice :.....	87
XIV. Nutrition et SI : Notion d'immuno-nutrition.....	90

IMMUNOPATHOLOGIE :

A. Hypersensibilités :.....	94
I. Généralités.....	94
II. Type I : Hypersensibilité anaphylactique.....	95
III. Type II : Hypersensibilité par cytotoxicité dépendante d'anticorps.....	99
IV. Type III : Hypersensibilité due à des complexes immuns :.....	100
V. Type IV : Hypersensibilité à médiation cellulaire (retardée).....	101
B. Immunodéficiences :.....	101
I. Les immunodéficiences primaires ou congénitales (déficits innés).....	102
II. Les immunodéficiences secondaires ou acquises : cas de l'infection VIH/SIDA.....	105
C. Auto-immunité :.....	114
I. L'auto-tolérance :.....	114
II. Exemples de MAI :.....	114
III. Imbrication des MAI :.....	117
IV. Etiologie des réponses auto-immunes :.....	117

I. Immunologie :

1. Définition et origines :

L'immunité (*im-munus* : *im*, particule latine marquant la négation ; *munus* : charge, impôt, *immunitas* : dispense ou exemption de charge) désignait initialement la résistance d'un organisme vis-à-vis d'un agent infectieux auquel il est exposé. Cette définition s'est ensuite élargie à l'ensemble des réactions tendant à éliminer des substances étrangères. En biologie et en médecine, l'immunité est la propriété à ne pas contracter une affection suite à un 2^{ème} contact avec l'agent pathogène.

Actuellement, l'immunologie est définie comme étant l'étude des défenses de l'organisme contre toute situation potentiellement délétère pour l'hôte (nuisible pour la santé, et pouvant même entraîner la mort) : **i.** Combattre le "non soi" comme les micro-organismes pathogènes responsables d'infections et **ii.** Éliminer les cellules du "soi" stressées, endommagées ou pathogènes (cellules cancéreuses ou infectées par des virus, par exemple).

Mohammed Ibn Zakaria al-Razi, Abu-Bakr (RHAZES, 865-925), un savant musulman, fut le 1^{er} à diagnostiquer la variole et la rougeole ("*Al-Judari wal Hassaba*") et à décrire la différence clinique entre les deux maladies infectieuses. Ce n'est qu'à la fin du 19^{ème} siècle que **Robert Koch** et **Louis Pasteur** prouvèrent que les maladies infectieuses sont causées par des micro-organismes spécifiques.

Néanmoins, les origines de l'immunologie en tant que science remontent aux travaux d'**Edward Jenner** (1796) qui démontra que l'inoculation de la vaccine bovine (*administration d'une suspension issue de pustule de vache infectée par la vaccine*) pouvait protéger l'Homme contre la variole (maladie infectieuse due à un poxvirus totalement éradiqué depuis 1977). Ce fut la 1^{ère} démonstration de la notion d'atténuation des germes par passage d'une espèce animale à une autre.

Louis Pasteur, l'un des pères de la bactériologie et de la vaccination, est considéré comme le fondateur de l'immunologie en tant que discipline notamment grâce au développement d'un vaccin contre le choléra des poules et un autre contre la rage (1880, *vaccins par atténuation de la virulence des germes par chauffage, dessiccation*).

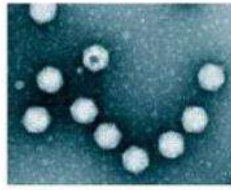
A partir de cette époque, la recherche de la nature des substances et des cellules qui conféraient à l'organisme un état d'immunité fut à l'origine de l'apparition de deux écoles. L'école "*cellulariste*", fondée par **Metchnikoff** (1884), repose sur la découverte de la phagocytose, et stipule une théorie phagocytaire de l'immunité. La découverte de l'immunité humorale et les anticorps (Ac) confortait l'école "*humoraliste*" de **Von Behring** et **Kitasato** (1890) et de **Paul Ehrlich**. Le rôle fondamental joué par les Ac a été renforcé par **Jules Bordet** qui a découvert (1899) le complément. En 1908, le prix Nobel de médecine fut attribué conjointement à Metchnikoff et Ehrlich.

2. Le système immunitaire :

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble d'organes, de cellules et de molécules dont la distribution couvre les différents points de l'organisme, et qui coopèrent pour l'élaboration de réponses immunes capables d'éliminer les agents infectieux. Ce système protège l'organisme contre quatre grands groupes de pathogènes définis selon les mécanismes immunologiques développés contre eux et selon leur habitat naturel (extra- ou intracellulaire) : **i.** Les bactéries, les parasites et les champignons extracellulaires, **ii.** Les bactéries et les parasites intracellulaires, **iii.** Les virus (intracellulaires) et **iv.** Les vers parasites extracellulaires. Actuellement, des infections dues à 208 virus, 538 bactéries, 317 champignons, 287 vers parasites ainsi que 57 protozoaires parasitaires sont répertoriées.



Bactéries



Virus



Parasites

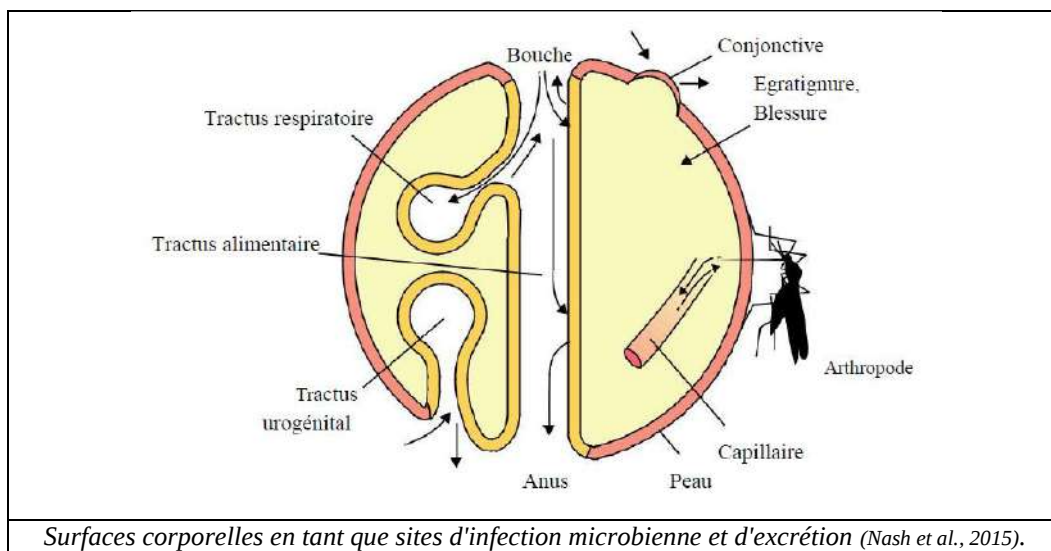


Champignons

Les différentes catégories de micro-organismes (Metalta, 2016).

Pour défendre l'organisme hôte, le SI doit développer des mécanismes de reconnaissance des agents pathogènes, des réponses effectrices (Mécanismes de défense variés), des boucles de régulation ainsi qu'une "mémoire" immunologique.

La mise en action du système immunitaire implique donc un grand nombre de mécanismes de défense adaptés à l'agent infectieux et à son comportement à l'intérieur de l'organisme hôte. En effet, les agents infectieux ont des tailles différentes, des voies d'entrée dans l'organisme hôte variées (peau / conjonctive / muqueuses respiratoire, digestive ou génitale), des habitats variés (extracellulaires / intracellulaires) et des mécanismes variés d'induction des pathologies.



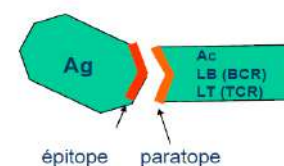
Surfaces corporelles en tant que sites d'infection microbienne et d'excrétion (Nash et al., 2015).

Aussi, les mécanismes de défense doivent-ils considérer les différentes stratégies de subversion du système immunitaire et des nombreux mécanismes d'échappement aux réponses immunes développés par les micro-organismes pathogènes.

II. Notion d'antigène :

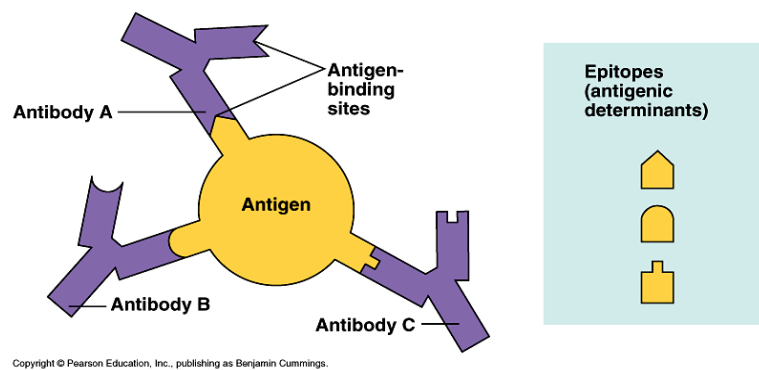
1. Définitions :

Un antigène (Ag : *Antibody Generating*) est une substance reconnue par le système immunitaire (antigénique), capable de susciter une réaction immunitaire spécifique (immunogène), humorale ou cellulaire. La région de l'Ag reconnue par un paratope comme le site de reconnaissance du récepteur de surface du lymphocyte B (BCR, *B-cell receptor*), celui des Ac ou encore celui du récepteur de surface du lymphocyte T (TCR, *T-cell receptor*) constitue l'épitope, également appelé déterminant antigénique.



Chaque molécule antigénique est constituée de nombreux épitopes ; l'Ag est, en fait, une mosaïque d'épitopes ou de déterminants antigéniques.

La valence d'un Ag est exprimée par le nombre maximum de molécules d'Ac qu'une molécule d'Ag peut fixer. Elle est donc inférieure ou égale au nombre de déterminants antigéniques.



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Par rapport aux protéines antigéniques (formées d'une multitude d'épitopes différents), certaines régions peptidiques sont considérées comme des *épitopes dominants* car ils sont toujours présentés au système immunitaire, notamment le système immunitaire adaptatif (peptides aptes à être présentés efficacement au lymphocyte T c'est-à-dire ils ont un bon apprêtement et un enchâssement correct dans la poche à peptide du CMH, complexe majeur d'histocompatibilité), d'autres régions peptidiques ne le seront que rarement, on parle d'*épitopes privés ou silencieux (ou encore invisibles)*.

Par ailleurs, certains Ag induisent des réponses immunologiques engendrant une résistance acquise à long terme contre certains agents infectieux, cet état de protection vis-à-vis de l'infection est dû à des déterminants antigéniques qualifiés d'*épitopes protecteurs*. Certains *épitopes non protecteurs* ne protègent pas contre la réinfection. La notion d'*épitopes dominants* est donc différente de celle d'*épitopes protecteurs*.

Tous ces épitopes appartenant aux protéines antigéniques sont soit séquentiels (*épitopes linéaires*) constitués d'une séquence primaire continue d'acides aminés ou conformationnels (*épitopes discontinus*) formés d'une séquence primaire discontinue d'acides aminés rapprochés entre eux grâce à la conformation spatiale.

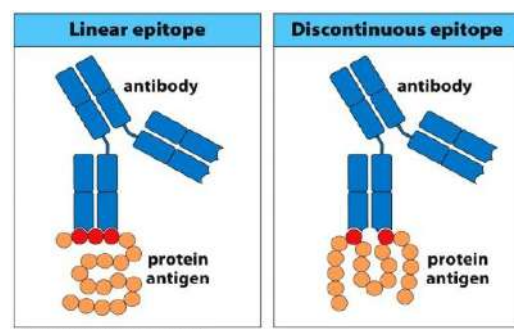


Figure 4-12 The Immune System, 3rd (© Garland Science 2005)

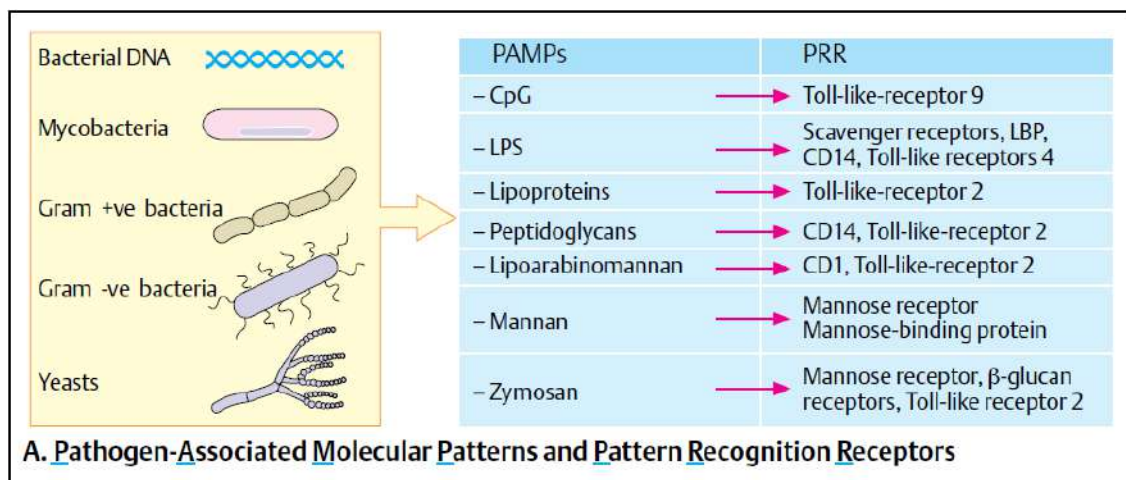
2. MAMPs ou PAMPs :

L'exemple d'Ag le plus caractéristique est celui des molécules antigéniques associées aux agents pathogènes tels que les bactéries, les virus, les champignons et autres parasites : PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Tout dernièrement, ces molécules sont davantage qualifiées de MAMPs (*Microbe-Associated Molecular Patterns*) du fait que le système immunitaire reconnaît des microbes sans forcément qu'ils soient pathogènes. Un microorganisme dit pathogène doit s'implanter dans l'organisme hôte et créer des troubles morbides. C'est l'agression de ces derniers contre son l'hôte qui va induire des dommages lesquels se traduiront par l'apparition d'une maladie.

Par rapport aux MAMPs ou PAMPs, il s'agit de stéréotypes, de motifs ou de patrons moléculaires qui, pour être antigéniques et entraîner une réponse protectrice de la part du système immunitaire, doivent obéir aux caractéristiques suivantes : **i.** être absents des cellules de l'hôte ; **ii.** être conservés au cours de l'évolution ; **iii.** être communs à beaucoup de micro-organismes pathogènes ce qui permet leur reconnaissance par un nombre restreint de récepteurs et **iv.** être essentiels à la survie des micro-organismes pour limiter les mutants qui échapperaient à la reconnaissance.

Les MAMPs ou PAMPs sont reconnus par des immunorécepteurs appelés PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) qui s'associent à eux. Ces récepteurs caractérisent particulièrement les cellules de l'immunité innée ou naturelle, mais ils sont retrouvés aussi au niveau des lymphocytes (cellule de l'immunité adaptative ou spécifique). Cette reconnaissance par les PRRs est relativement sommaire (pas très spécifique) puisqu'elle permet, sans très haute spécificité, de reconnaître des domaines moléculaires caractéristiques de familles moléculaires présents sur les agents pathogènes et non un épitope précis.

Certaines molécules dérivant des constituants du "soi" peuvent être des indicateurs d'infections cellulaires, de dommages tissulaires, de stress (cellules stressées ou nécrotiques et des lésions de la matrice extracellulaire) ou de transformations cellulaires. Elles peuvent être reconnues par des PRRs tels que les *Toll-like receptors* (TLRs) et entraîner l'activation des cellules de l'immunité innée. Ces indicateurs moléculaires sont qualifiés de DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*) ou "Alarmines".



Quelques exemples de PAMPs ou MAMPs et des PRRs correspondants : Yeasts (levure), champignon unicellulaire apte à provoquer la fermentation des matières organiques animales ou végétales ; CpG, motifs cytosine-phosphate-guanine d'ADN non méthylés bactériens et de quelques adénovirus ; LPS (lipo-polysaccharides) de la paroi des bactéries Gram⁻ ; zymosane, complexe de protéines et de glucides extrait de la membrane des cellule de levure contenant du β -D-glucane (Color Atlas of Immunology © Burmester et al., 2003).

3. Critères d'immunogénicité :

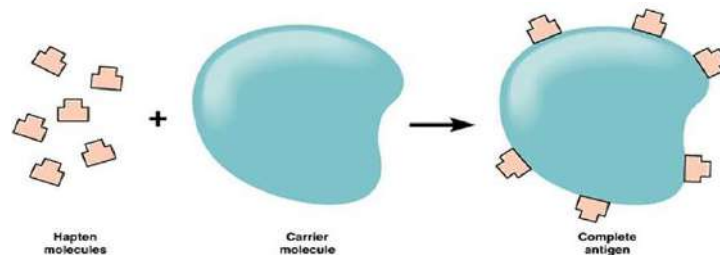
L'immunogénicité d'une molécule dépend d'un certain nombre de critères comme :

- i. le caractère étranger ou exogène de la particule par rapport à l'organisme hôte ("non-soi"),
- ii. la taille ou le poids moléculaire (plus une molécule est de grande taille plus elle est immunogène, comme les agrégats moléculaires dont le poids moléculaire est $> 100\text{KD}$, les petites molécules telles que les haptènes ne sont pas immunogènes),
- iii. la nature et la structure chimiques (les protéines et les polysaccharides sont d'autant plus immunogènes que leur structure est plus complexe, les lipides et les acides nucléiques sont peu voire pas du tout immunogènes),
- iv. la nature dégradable de la molécule (une molécule non hydrolysable a peu de chance de stimuler le système immunitaire adaptatif car incapable de dégager un épitope à partir d'un Ag),
- v. la forme particulière (une protéine globulaire constituée de sous-unité, structure quaternaire, est généralement très immunogène une fois dénaturée, les Ag solubles induisent moins les réponses immunes),
- vi. l'interaction avec le CMH de l'hôte (plus un Ag est mieux appréhété, plus il sera immunogène),
- vii. la dose (ou la quantité adéquate) et la voie d'administration (le taux de la molécule dans l'organisme hôte doit être optimal, ni trop faible ni trop élevé, administré en sous-cutanée ou

intramusculaire ; l'administration répétitive ou rappels, par ailleurs, aide à mieux stimuler le système immunitaire).

4. Notion d'haptènes :

Un exemple de molécule antigénique, mais pas immunogène, est celui des haptènes. Il s'agit de petites molécules de synthèse (mono-épitope dont le poids moléculaire est $< 10\text{kD}$) se liant aux Ac sans engendrer une réponse immunitaire ; leur association à une protéine porteuse (*carrier*) peut, néanmoins, induire de l'immunogénicité (taille optimale d'une molécule pour être immunogène est de 100kD).



Association de molécules d'haptènes à une protéine porteuse.

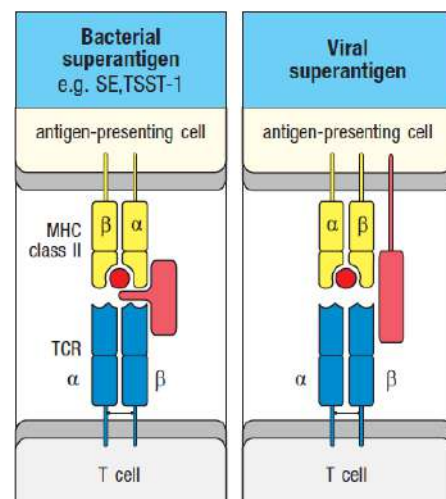
<https://www.creative-diagnostics.com/blog/index.php/immunogen-antigen-hapten-epitope-and-adjuvant/>

5. Notion de super-antigènes :

Il s'agit de molécules mitogènes (favorisant la mitose et la division cellulaire) capables d'activer un grand nombre de clones de lymphocytes T *via* le TCR, indépendamment de la spécificité antigénique, et sans être présentée par une molécule du CMH (*sans apprêtement*) : Liaison par pontage direct.

Ces Ag sont capables de se lier à la partie extérieure de la chaîne $V\beta$ du TCR des lymphocytes T_H2 , par exemple, et à de nombreuses molécules de CMH-II entraînant une activation polyclonale des T_H2 , sans que le TCR ne soit spécifique du peptide antigénique, et, par conséquent, une activation polyclonale des lymphocytes B grâce à des cytokines inflammatoires (IL-2, IFN γ et TNF α).

Il existe des super-Ag bactériens solubles, non liés à la membrane, comme les SE (*Staphylococcal Enterotoxins A, B, C1, C2, C3, D, E*), le TSST-1 (*Toxic Shock Syndrome toxin-1*). Les super-Ag viraux sont liés à la membrane comme le MMTV-1 (*Mouse mammary tumor virus-1*) qui est intégré dans le génome de l'hôte et transmis *via* le lait maternel.



Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

III. Organes du système immunitaire :

Le système immunitaire est formé d'organes individualisés et de tissus entre lesquels circulent des cellules de l'immunité naturelle et de l'immunité adaptative, dites cellules immunocompétentes. Par le biais de mécanismes de communication perfectionnés (impliquant des molécules solubles et membranaires), le système immunitaire est capable de produire et de réguler des réponses effectrices susceptibles de protéger l'organisme hôte.

Le système lymphoïde est composé de deux types d'organes :

- Les *organes lymphoïdes primaires ou centraux* (la moelle osseuse et le thymus) sont le site majeur de la lymphopoïèse où les lymphocytes se différencient, deviennent matures en acquérant leur compétence (notamment l'expression des immunorécepteurs, BCR et TCR). Ces organes sont également le siège de l'établissement de la tolérance centrale.
- Les *organes et tissus lymphoïdes secondaires ou périphériques* sont des sites de capture et de présentation de l'Ag aux lymphocytes, ils comprennent des organes encapsulés ou organes systémiques (les nœuds ou ganglions lymphatiques qui captent les Ag de la lymphe et la rate qui capte les Ag du sang) et des accumulations de tissu lymphoïde distribuées principalement au niveau des muqueuses (organes muqueux) appelées *tissus lymphoïdes annexés aux muqueuses* (MALT).

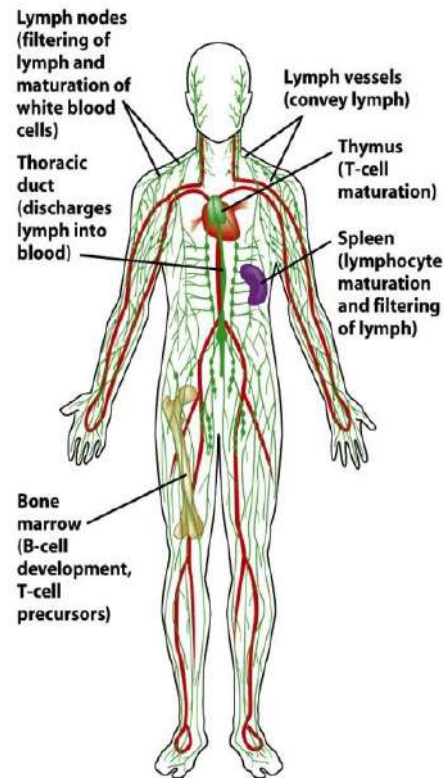
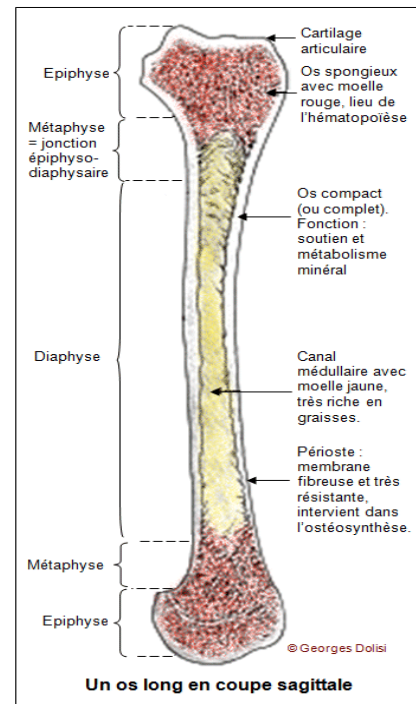


Figure 24-2
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

1. Moelle osseuse :

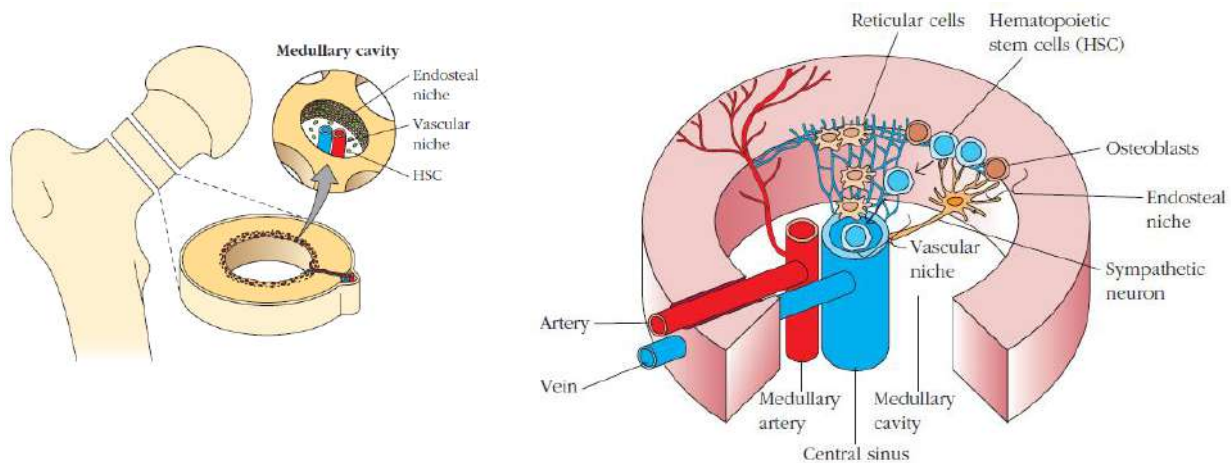
a. Définition :

Organe lymphoïde primaire, la moelle osseuse contient les cellules souches hématopoïétiques (HSCs, *Hematopoietic stem cells*) totipotentes, ou pluripotentes, responsables de la production de tous les précurseurs des cellules sanguines (*hématopoïèse*) : Hématies, plaquettes et cellules de l'immunité. La moelle osseuse est également le siège de la maturation des lymphocytes B (expression du BCR, surtout). chez l'Homme, elle est localisée dans les os plats et dans les épiphyses des os longs (os iliaques du bassin, tête de fémur, sternum, vertèbres, côtes, clavicule et crâne chez l'adulte). Elle est constituée d'un réseau de fibrilles vascularisé par des sinus sanguins. Elle contient des cellules adipeuses formant la moelle jaune (inactive) et du tissu hématopoïétique de la moelle rouge.



Les niches hématopoïétiques de la moelle rouge sont au nombre de deux : **i.** La niche endostéale, au contact de l'os, composée d'ostéoblastes, de fibroblastes et d'adipocytes, elle comprend aussi des ostéoclastes impliqués dans la résorption osseuse ; **ii.** la niche vasculaire consiste en un réseau de vaisseaux fenêtrés formés par des cellules endothéliales. Grâce à des contacts directs avec différentes cellules stromales, et des facteurs diffusibles et environnementaux, les HSCs sont auto-renouvelées. Le rôle du système nerveux sympathique dans cette régulation des HSCs semble également important. Ainsi, les différentes proliférations et différenciations qui

caractérisent l'hématopoïèse sont sous le contrôle, central et périphérique, de cytokines et de facteurs de transcription. L'hématopoïèse est, en effet, très régulée pour garantir les taux cellulaires d'équilibre propres à chacun des types de cellules sanguines. Les divisions cellulaires et les différenciations sont équilibrées par la mort cellulaire programmée ou apoptose.



Coupe transversale typique d'un os avec une cavité médullaire (à gauche). Vaisseaux sanguins (sinus central et artère médullaire) parcourant le centre de l'os et formant un réseau de capillaires en association proche avec la surface osseuse (endosteum) (à droite). Les cellules endothéliales et les cellules osseuses (ostéoblastes) produisent des niches qui soutiennent la cellule souche hématopoïétique (HSC), son auto-renouvellement et sa différenciation. Les cellules les plus immatures semblent être associées à la niche endostéale au contact de l'os ; quand ils mûrissent, ils migrent vers la niche vasculaire. Les cellules entièrement différenciées quittent la moelle osseuse (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

b. Hématopoïèse :

Il s'agit du processus physiologique permettant la création, la différenciation et le renouvellement continu et régulé de toutes les cellules sanguines (cellules immunitaires, les globules rouges et les plaquettes) à partir des HSCs multipotentes ($CD34^+$) présentes dans la moelle osseuse.

A partir des HSCs naissent, en effet, deux précurseurs à l'origine de deux lignées cellulaires : Le progéniteur commun myéloïde (CFU-GM, "colony forming unit" granulocytaire et monocyttaire) et le progéniteur commun lymphoïde (CFU-L, CFU-lymphocytaire). La lignée myéloïde donne, en plus des érythrocytes et des plaquettes, les monocytes / macrophages ($M\Phi$), les granulocytes (polynucléaires neutrophiles, PNNs, éosinophiles, PNEs, et basophiles, PNBs), les mastocytes et les cellules dendritiques (DCs). La lignée lymphoïde donne origine aux lymphocytes T, aux lymphocytes B, aux lymphocytes $T\gamma\delta$, aux cellules NK (*Natural Killer cell*), aux ILCs (*Innate Lymphoid Cells*), aux cellules iNKT (*invariant-Natural Killer T cells*) et aux cellules MAITs (*Mucosal associated invariant T cells*).

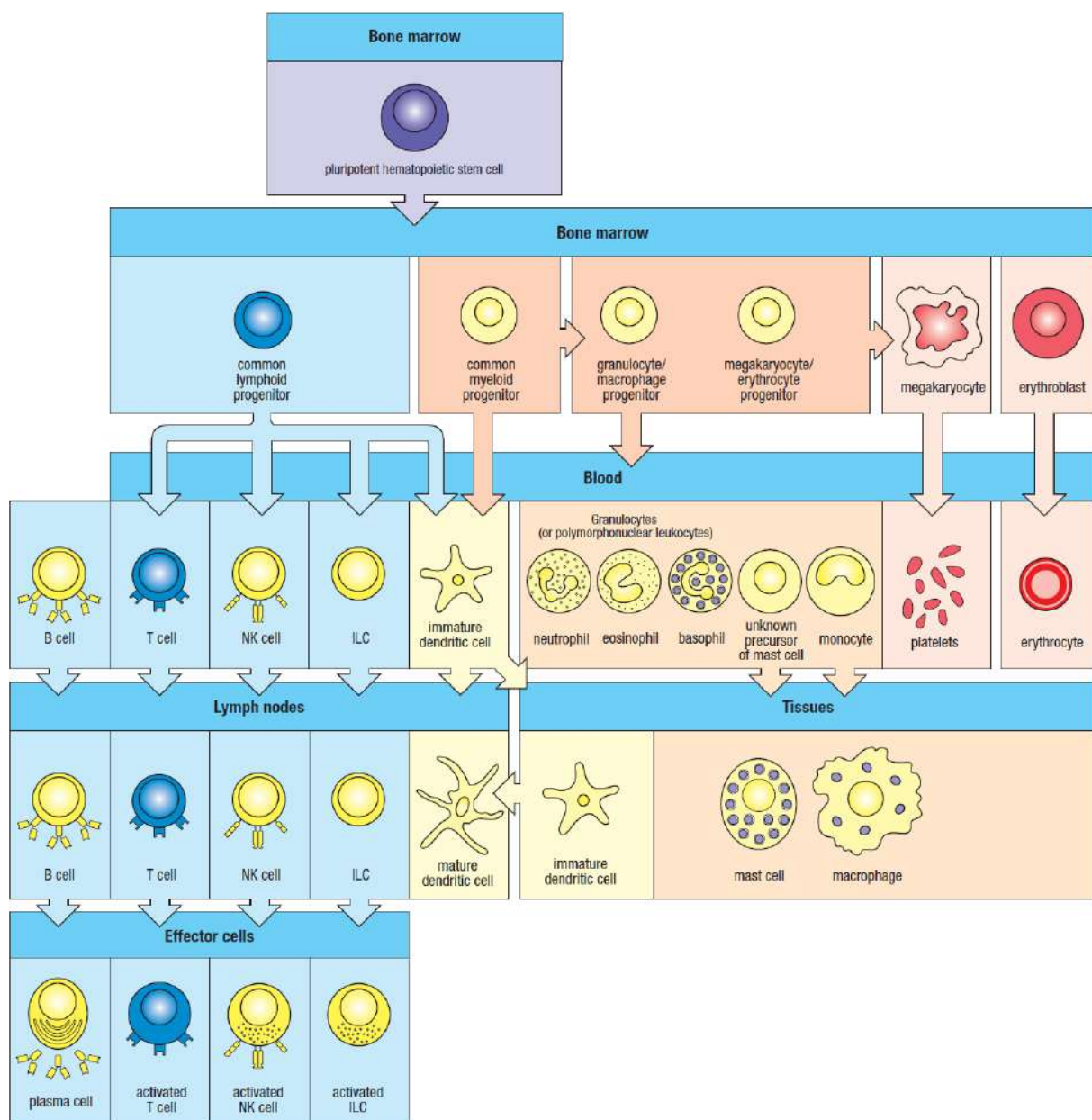
En outre, il est actuellement bien établi que les DCs sont essentiellement d'origine myéloïde (mDCs), mais elles peuvent être d'origine lymphoïde (DCs plasmacytoïdes, pDCs). Les monocytes entrent dans les tissus où ils se différencient soit en $M\Phi$ phagocytes soit en mDCs.

Il est à signaler que les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les plaquettes, bien qu'il ne s'agisse pas de cellules immunitaires proprement dites, elles jouent un rôle immunitaire important grâce à leur capacité à produire des cytokines, chimiokines, récepteurs et autres médiateurs solubles typiques des cellules de l'immunité capables d'entraîner une action pro-inflammatoire.

Grâce à une régulation contrôlée, l'hématopoïèse induit la production de cellules sanguines à des taux et pourcentages précis. En effet, la production cellulaire est fonction de facteurs de croissance stimulateurs et de facteurs inhibiteurs. En plus des cellules de l'immunité innée (naturelle), seules les cellules B finissent leur différenciation dans la moelle osseuse grâce à une interaction avec ses cellules stromales. Les cellules T quittent la moelle osseuse au stade pro-T pour finir leur différenciation au niveau du thymus.

Cell type	Cells/mm ³	Total leukocytes (%)
Red blood cells	5.0×10^6	
Platelets	2.5×10^5	
Leukocytes	7.3×10^3	
Neutrophil	$3.7\text{--}5.1 \times 10^3$	50–70
Lymphocyte	$1.5\text{--}3.0 \times 10^3$	20–40
Monocyte	$1\text{--}4.4 \times 10^2$	1–6
Eosinophil	$1\text{--}2.2 \times 10^2$	1–3
Basophil	$<1.3 \times 10^2$	<1

Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013.

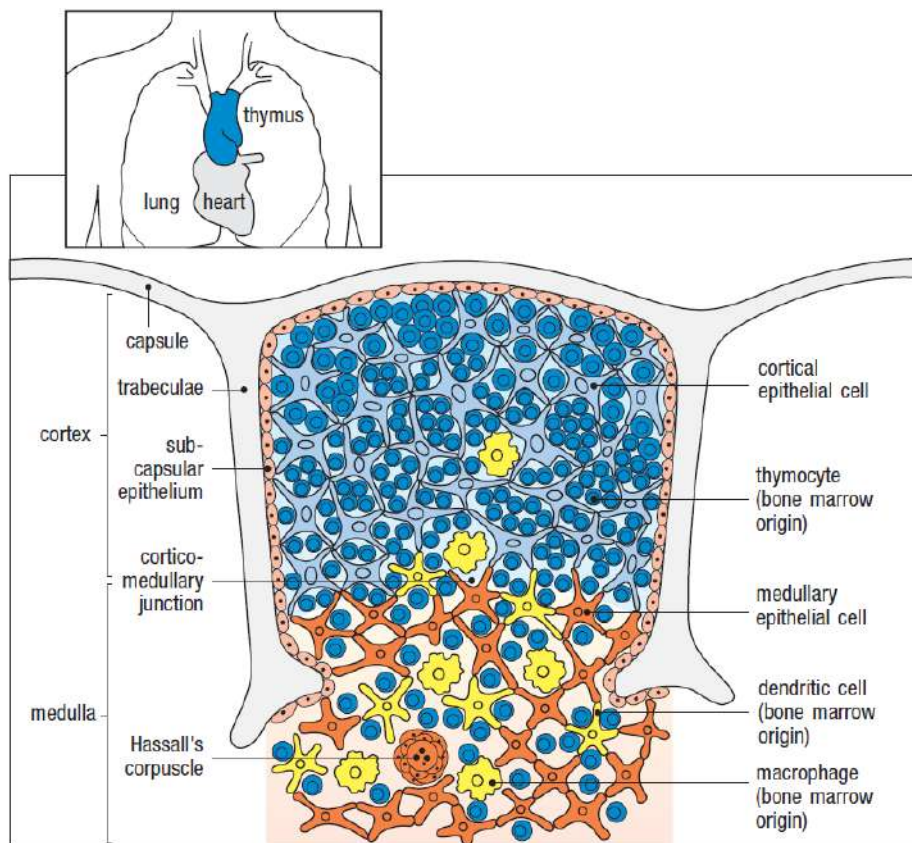


Hématopoïèse (Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017).

2. Thymus :

Le thymus est un organe lymphoïde primaire (lympho-épithélial), reposant sur le cœur, il est constitué de deux lobes séparés par une cloison et entourés d'une capsule. Au maximum de sa croissance, entre 10-20 ans, la taille du thymus est d'environ 5x4x1 cm pour un poids de 25 g. Chaque lobe thymique est divisé en lobules par des travées conjonctives. Le thymus est fortement vascularisé grâce à des vaisseaux provenant des artères thoraciques et possède des vaisseaux lymphatiques efférents qui drainent vers les nœuds lymphatiques médiastinaux. Chaque lobule comprend deux zones : Une zone périphérique, le *cortex*, peuplé de "thymocytes corticaux" qui sont produits par la multiplication des pro-thymocytes qui ont quittés la moelle osseuse et de cellules épithéliales corticales (cTECs, *cortical Thymic Epithelial Cells*), des MΦ sont également présents pour phagocyter les thymocytes qui meurent par apoptose ; une zone médullaire (*médulla*) qui contient, en densité plus faible, des lymphocytes T immatures différenciés, des cellules épithéliales médullaires (mTECs, *medullary Thymic Epithelial Cells*), des MΦ et des DCs.

Les pro-thymocytes se multiplient activement au contact des cTECs et deviennent des cellules T immatures ou thymocytes. Ces thymocytes poursuivent leur maturation sous l'influence d'hormones thymiques sécrétées par les mTECs et le corpuscule de Hassall (thymuline, thymosine $\alpha 1$, thymopoïétine, etc). Le corpuscule de Hassall est soupçonné, par ailleurs, d'être un site de dégradation cellulaire. Les thymocytes expriment progressivement des molécules de surface (CD3⁺, TCR, CD8⁺, CD4⁺ ; CD pour *cluster of differentiation*) qui seront le support de leur fonction : Reconnaître l'Ag présenté par les molécules du CMH.



Le thymus, organe lymphoïde primaire, est le siège de la différenciation des lymphocytes T. Il est constitué de deux lobes chacun formés de plusieurs lobules ; chaque lobule est subdivisé en cortex et médulla (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).

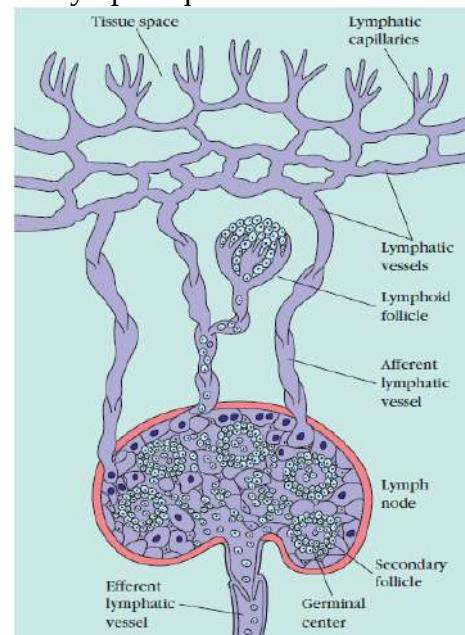
3. Nœuds lymphatiques ou ganglions lymphatiques :

Le système lymphatique est constitué de vaisseaux et de capillaires lymphatiques, où s'écoule la lymphe (*lymph*, pour "eau claire" en latin), et de *nœuds lymphatiques* (classiquement appelés ganglions lymphatiques). La lymphe est un liquide interstitiel résultant de la filtration du plasma du sang à travers la paroi des capillaires sanguins. De petits capillaires lymphatiques

s'ouvrent dans les espaces tissulaires et récupèrent la lymphe pour la transporter à des vaisseaux lymphatiques de plus en plus gros. Ces derniers ramènent la lymphe vers les nœuds lymphatiques : Organes lymphoïdes secondaires dispersés le long des vaisseaux lymphatiques.

La circulation lymphatique s'effectue dans un seul sens, des tissus vers le sang en traversant les nœuds. Mais le canal thoracique permet le passage de la circulation lymphatique à la circulation sanguine (*veines subclavières gauche et droite*).

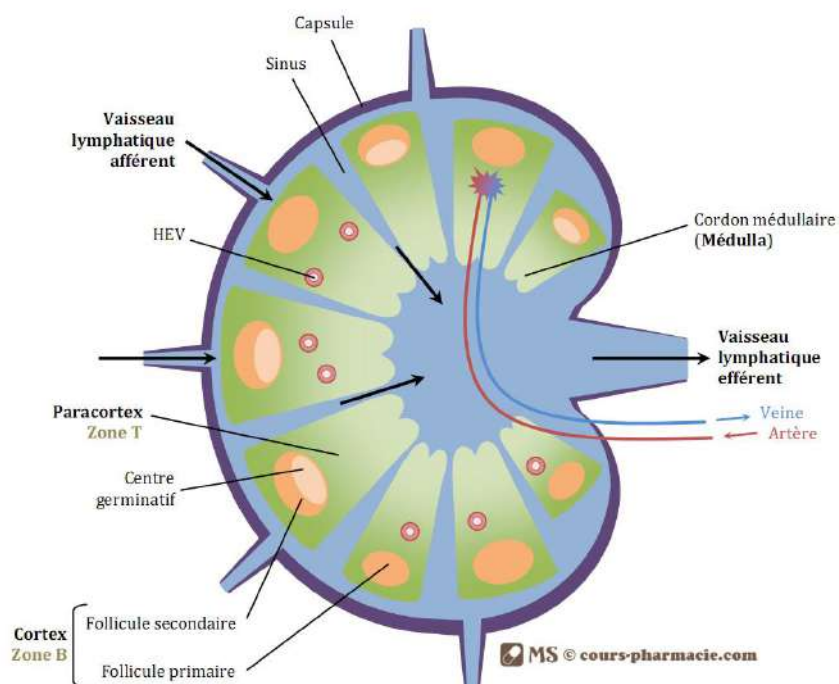
Les nœuds lymphatiques ont une double fonction : L'élimination des micro-organismes pathogènes par la phagocytose des MΦ, par exemple, et le développement des réponses immunitaires adaptatives (agrégation, activation et prolifération des lymphocytes T et B). Chez l'Homme, on dénombre environ 500-1000 nœuds lymphatiques répartis dans tous les points de l'organisme. Ce sont de petits organes vascularisés, arrondis ou réniformes, de 1 à 25 mm de diamètre entourés d'une capsule. Ils sont disposés sur le trajet des voies lymphatiques, particulièrement au niveau des confluent (pour chaque nœud lymphatique, plusieurs vaisseaux lymphatiques afférents et un seul vaisseau lymphatique efférent).



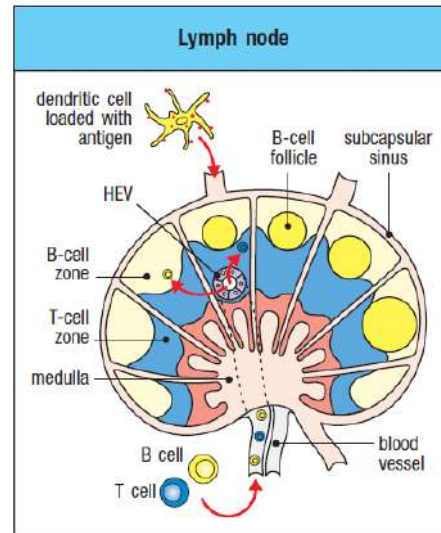
(Kuby Immunology, 6th edition, W.H. Freeman and Company, 2007)

Le parenchyme ganglionnaire comprend trois zones successives : La zone corticale (Zone B), la zone para-corticale (Zone T) et la zone médullaire (Zone des MΦ, des DCs et des plasmocytes, *antibody-secreting plasma cells*). La zone corticale est organisée en follicules lymphoïdes qui se développent en follicules secondaires contenant des centres germinatifs. Un centre germinatif est une structure lieu d'une forte prolifération et maturation des lymphocytes B activés.

Nœud lymphatique : Trois couches distinctes le forment, le cortex (Zone B), le paracortex (Zone T) et le cordon médullaire (médulla).



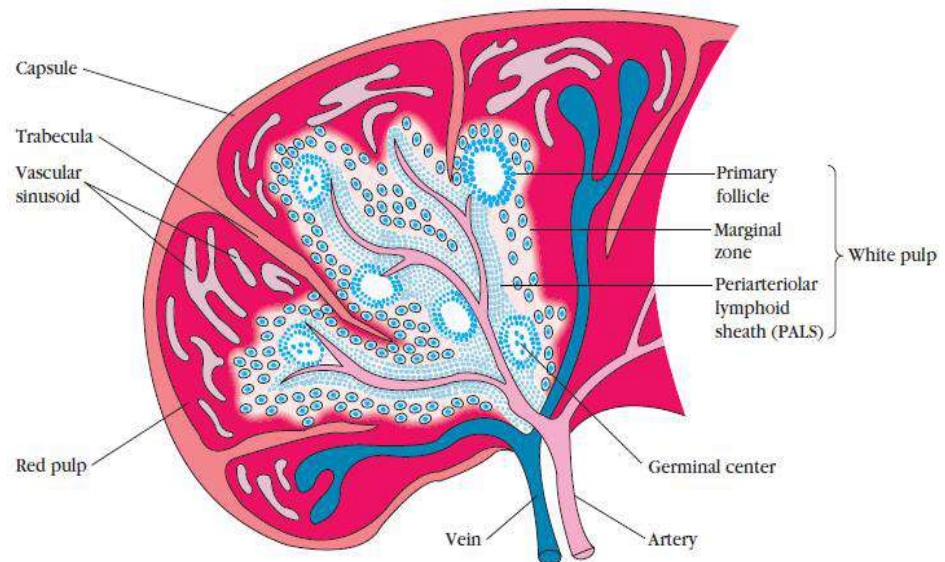
La lymphe apporte les Ag au nœud, par les vaisseaux lymphatiques afférents, libres ou en cargaison dans des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les DCs ou les MΦ. Les CPA présentent les Ag apprêtés (peptide associés aux molécules de CMH) aux lymphocytes T de la zone paracorticale qui s'activent et quittent le nœud par le vaisseau lymphatique efférent. Les Ag libres sont détectés par les lymphocytes B aux bordures de la zone T et des follicules de la zone B. Les lymphocytes T et B entrent dans le nœud lymphatique *via* des veinules post-capillaires, les veinules à haut endothélium (*high endothelial venules*, HEVs).



Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

4. Rate :

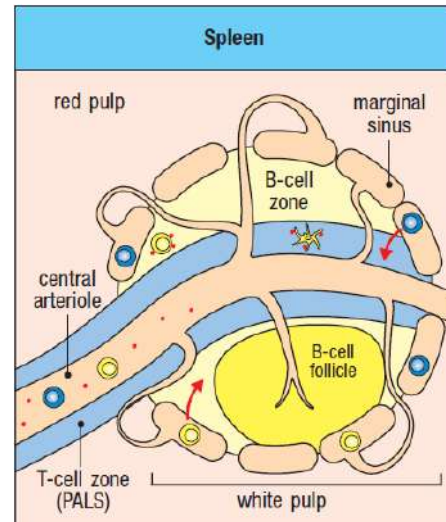
La rate est un organe lymphoïde secondaire placé en dérivation sur la circulation sanguine, mais non pourvu de vascularisation lymphatique : C'est le plus grand organe lymphoïde (environ 12x7x4 cm, et un poids de 200 g). La pulpe rouge (plus de 99% du volume de la rate) est à la fois un site de destruction des hématies sénescents (ce sont les MΦ qui, par phagocytose, dégradent les GR sénescents) et un réservoir d'hématies injectables par contraction de la rate. La pulpe blanche (moins de 1% du volume de la rate) est constituée de manchons ou gaines lymphoïdes périartériolaires (PALS, *Periarteriolar lymphoid sheaths*) : La couche périartériolaire d'un manchon est riche en lymphocytes T et la zone périphérique, ou zone marginale, riche en lymphocytes B. Cette dernière est organisée, comme dans les nœuds lymphatiques, en follicules lymphoïdes dites primaires qui peuvent devenir des follicules secondaires contenant des centres germinatifs.



Coupe schématique de la rate, organe lymphoïde secondaire : Pulpe blanche possédant une zone T (PALS) et une zone B (centre germinatif et zone marginale) et pulpe rouge (Kuby Immunology, 6th edition, W.H. Freeman and Company, 2007).

La rate est le lieu principal de capture des Ag injectés dans la circulation sanguine : La pulpe rouge est un filtre à Ag et la pulpe blanche est l'organe de réponse. L'Ag est livré dans le sinus marginal par des artérioles qui se ramifient à partir de l'artériole centrale. Le sinus marginal est la structure qui sépare la pulpe blanche de la pulpe rouge, et c'est à son niveau que les Ag peuvent être internalisés par les cellules B de la zone marginale (lymphocytes B MZ), les MΦ ou encore les DCs qui les transportent à la zone T (PALS) ou aux follicules des cellules B.

Les lymphocytes T et B entrent dans la rate via le même cheminement que les Ag, puis quittent le sinus marginal vers les PALS ou les follicules des cellules B.



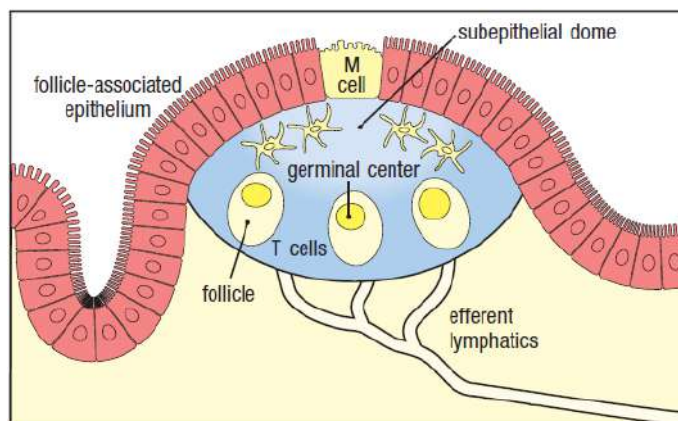
Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

5. Tissu lymphoïde annexé aux muqueuses :

Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses constitue à lui seul un système immunitaire commun aux muqueuses encore dénommé MALTs (*mucosal-associated lymphoid tissues*). Il s'agit de structures individualisées, non encapsulées, formant un tissu lymphoïde diffus qui infiltre toutes les muqueuses ou des nodules lymphoïdes comme la plaque de Peyer, l'appendice ou les amygdales. Ce système assure la protection des muqueuses exposées aux risques de l'environnement : Muqueuses oculaire, respiratoire, digestive, urogénitale, etc.

Au niveau des MALTs, on remarque une prépondérance de la réponse humorale sur la réponse cellulaire avec une production considérable d'Ac appartenant à l'isotype IgA. Ces Ac sont capables de traverser les muqueuses donc d'en assurer la protection. Dans le tube digestif, des îlots lymphoïdes disséminés dans la muqueuse intestinale, appelés plaques de Peyer (Johann Conrad Peyer, anatomiste suisse, 1677), constituent le GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) lorsqu'ils sont volumineux. Le GALT est formé des plaques de Peyer et des nœuds lymphatiques mésentériques. Il contient à lui seul plus de cellules immunitaires que tout le reste de l'organisme. Il renferme, par ailleurs, les cellules "M" (M de *microfolds*, microplis), portes d'entrée pour l'échantillonnage des Ag et des micro-organismes pathogènes capturés par transcytose : Ces cellules ne sont pas recouvertes de mucus contrairement aux cellules épithéliales intestinales (entérocytes).

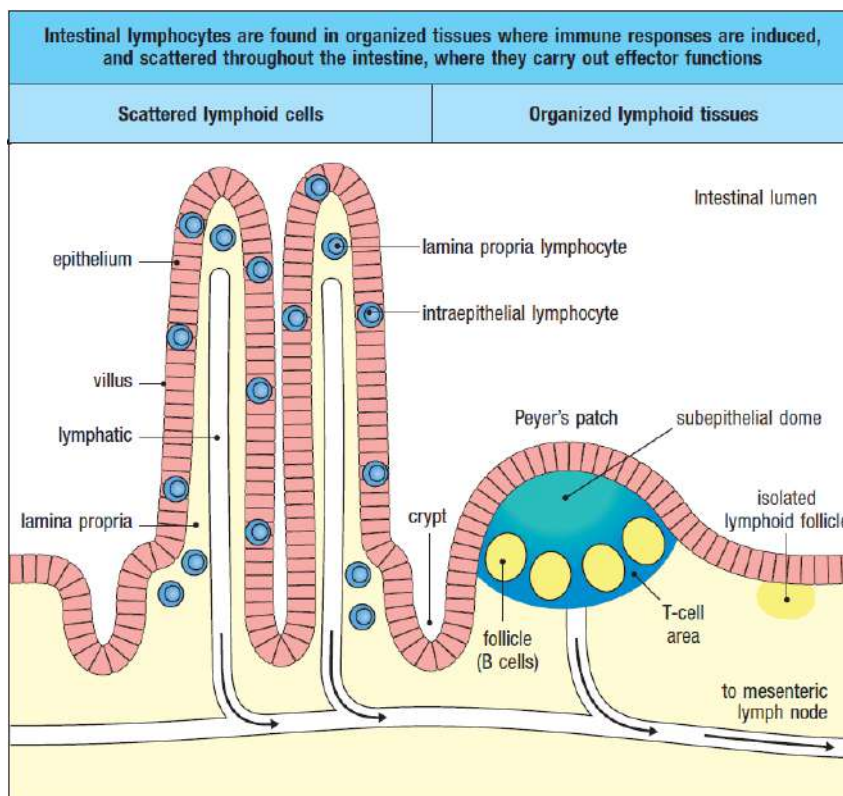
Plaque de Peyer avec un épithélium intestinal, une cellule M et un dôme sub-épithélial constitué de centres germinatifs et de zone T (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).



Au niveau de l'intestin grêle, l'épithélium intestinal sépare la lumière de l'intestin de la muqueuse intestinale ; il est responsable de l'absorption des nutriments et il est formé de microvillosités (*villi*). Cet épithélium repose sur une couche cellulaire nommée *lamina propria*. Les

lymphocytes sont présents dans des compartiments discrets des plaques de Peyer (contenant des zones T et des zones B) et des follicules lymphoïdes isolées (contenant majoritairement des follicules B), l'ensemble formant le GALT. Les plaques de Peyer et la muqueuse intestinale sont connectées par les vaisseaux lymphatiques efférents aux nœuds lymphatiques mésentériques, les plus grands nœuds de l'organisme. Ensemble, ces tissus organisés sont les sites de présentation de l'Ag aux cellules T et B et sont responsables de la phase d'induction des réponses immunitaires.

Beaucoup de lymphocytes sont dispersés dans la muqueuse intestinale en dehors des tissus lymphoïdes organisés : Il s'agit de lymphocytes T effecteurs, de plasmocytes et d'ILCs. Certains lymphocytes sont présents à l'intérieur de l'épithélium intestinal (IELs, *intraepithelial lymphocytes*) et de la *lamina propria*. Les vaisseaux lymphatiques drainent la lymphe aussi à partir de la *lamina propria* vers les nœuds lymphatiques mésentériques.



GALT (gut-associated lymphoid tissue) et les populations lymphocytaires (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).

IV. Cellules du système immunitaire :

1. Système CD :

Lors de conférences internationales de consensus, des désignations de validité internationale ont été établies et sont attribuées aux molécules de surface qui sont nommées «CD» (*cluster of differentiation*, classe de différenciation) associés à un numéro. Il s'agit de marqueurs de surface cellulaires utilisés pour identifier le type de cellule, le stade de différenciation et l'activité des cellules. Il existe plus de 440 molécules CD décrites chez l'Homme, certaines sont des récepteurs, des glycanes, des molécules d'adhésion cellulaire (CAMs, *cell adhesion molecules*), des enzymes membranaires, etc., et d'autres dont la fonction est encore inconnue. Beaucoup de marqueurs CD sont exprimés en différentes quantités en fonction du type de cellules, de façon que chaque catégorie cellulaire exprime une combinaison de marqueurs qui lui est propre.

Ainsi, les lymphocytes T sont identifiés par les marqueurs CD2 et CD3, les lymphocytes T_H par le CD4, les lymphocytes T_C par le CD8, les lymphocytes T actifs et les lymphocytes T régulateurs par le CD25, les lymphocytes B par le CD19, le CD20 le CD79, les phagocytes mononucléés par le CD64 et le CD68 et les cellules NK par le CD56.

Quelques exemples de marqueurs de surface CD.

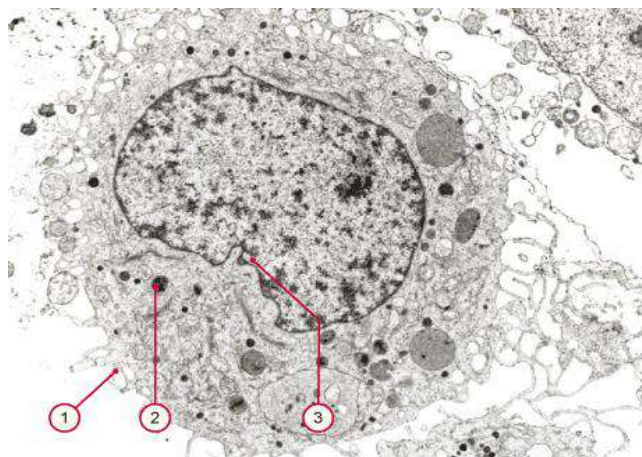
CD1 = molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui présente des molécules de lipides.
CD3 = caractérise les lymphocytes T, transduction de signal du TCR.
CD4 = caractérise les lymphocytes T-Helpers et Monocytes.
CD5 = fonction inconnue.
CD8 = caractérise les lymphocytes T cytotoxiques.
CD14 = récepteur du LPS (Ag de surface des bactéries gram⁻), interagit avec le *Toll-like Receptor 4* (TLR4), ce qui provoque la synthèse et la migration dans le noyau du facteur de transcription NFκB.
CD16 = caractérise les cellules NK, récepteur de faible affinité pour la région Fc des IgG (FcγRIII).
CD21 = CR2 des cellules B, récepteur du C3d et du virus d'Epstein-Barr (mononucléose et certains cancers).
CD28 = récepteur sur les cellules T pour la molécule B7 de co-stimulation des CPA.
CD40 = transduction du signal d'activation des cellules B (CD40L = CD154 des T_H).
CD360 = récepteur de l'interleukine 21, IL-21R.

2. Cellules de l'immunité innée ou immunité naturelle :

a. Monocytes (macrophages tissulaires, MΦ) :

Les monocytes sont des cellules sentinelles rondes, ou ovales, circulant dans le sang et dont le diamètre est de 10-18 μm. Leur durée de vie est courte (de 24h à 4-7 jours). Ils contiennent des granulations basophiles dites azurophiles contenant plusieurs variétés d'estérases, de lipases et de peroxydases. Les monocytes proviennent de précurseurs de la moelle osseuse, 85% des monocytes circulants (type classique) présentent les récepteurs au LPS (CD14) et pas de récepteur Fc (CD16) à leur surface, ils sont donc CD14⁺⁺ CD16⁻. Après leur production dans la moelle osseuse, les monocytes migrent dans la circulation périphérique où ils séjournent avant de migrer dans les tissus par diapédèse (passage trans-endothélial) et de se différencier en macrophages (MΦ) dérivés de monocytes (du grec "*gros mangeur*", *makros*, grand et *phagein* = manger) de durée de vie plus longue (quelques jours à quelques mois). Dans un tissu, un monocyte subit donc des modifications morphologiques et fonctionnelles qui le transforment en MΦ (la taille, par exemple, est augmentée de 5 à 10 fois). En conditions inflammatoires, les monocytes circulants sont également les précurseurs des DCs myéloïdes.

Les MΦ sont des cellules à surface très irrégulière, riches en lysosomes primaires et secondaires, leur membrane plasmique est pourvue d'un grand nombre de récepteurs et leur noyau est bosselé, et il a de l'euchromatine (cellule active). On distingue deux catégories de MΦ : Les MΦ dérivés de monocytes (MDM, cellules d'origine myélopoïétique) et les MΦ résidents dans les tissus (cellules d'origine embryonnaire, issues du sac vitellin, formées à partir des cellules de l'endoderme, elles se retrouvent dans les tissus bien avant la naissance et sont établis tôt lors de l'embryogenèse).



MΦ avec une surface très irrégulière (1), des lysosomes primaires et secondaires (2). Le noyau est bosselé (3), et il a de l'euchromatine (cellule active).

http://www.unifr.ch/anatomy/elearning/fr/bindegewebe/zelle/popup_zelle/f-macrophag.php

Selon leur localisation, les MΦ tissulaires (ou résidents) sont appelés histiocytes dans le tissu conjonctif, cellules de Kuppfer dans le foie, cellules microgliales dans le cerveau, cellules mésangiales dans le rein, ostéoclastes dans l'os, MΦ spléniques dans la rate, MΦ alvéolaires dans les poumons, MΦ pleuraux dans la cavité pleurale, MΦ péritonéaux dans le péritoine, etc. En fonction du microenvironnement de leur niche anatomique (surtout en termes de cytokines), les MΦ peuvent présenter un large spectre de plasticité se manifestant principalement par l'existence de deux profils : Les MΦ-M1 pro-inflammatoires et les MΦ-M2 anti-inflammatoires.

• Sécrétions des MΦ :

Les sécrétions des MΦ sont nombreuses dont certaines ont des actions locales (activation des cellules endothéliales et augmentation de la perméabilité vasculaire, activation des lymphocytes, remodelage de la matrice extracellulaire, recrutement des cellules immunocompétentes comme les PNNs ou les cellules NK au site de l'inflammation ainsi que des facteurs humoraux comme les IgG et le complément) et d'autres des actions systémiques (fièvre, production de chaleur, production des protéines de la phase aiguë).

Les principales sécrétions des MΦ sont les hydrolases acides des lysosomes, les protéines du complément (C1 à C5, Facteurs B et D, properdine), les facteurs de coagulation (V, VIII, IX, X), la fibronectine, les IFN α et β (interférons de type I), les IL-1/IL-6 (interleukines), le TNF α (*Tumor necrosis factor α*), les chimiokines (CXCL8) et les érythropoïétines (cytokines qui agissent sur l'hématopoïèse telles que GM-CSF, G-CSF ou M-CSF : Facteurs de stimulation de colonies).

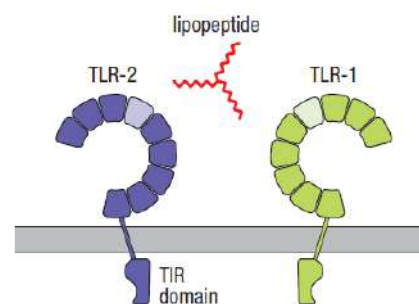
• PRRs des MΦ :

Les MΦ expriment un grand nombre de récepteurs tels que les PRRs qui reconnaissent certains constituants microbiens (MAMPs ou PAMPs) ainsi que des récepteurs pour plusieurs cytokines (dont les interférons) et chémokines. Des récepteurs pour l'élément du complément C3b (CR1 et CR3) et les fragments Fc γ des IgG et Fc ϵ des IgE (faible affinité) sont également présents.

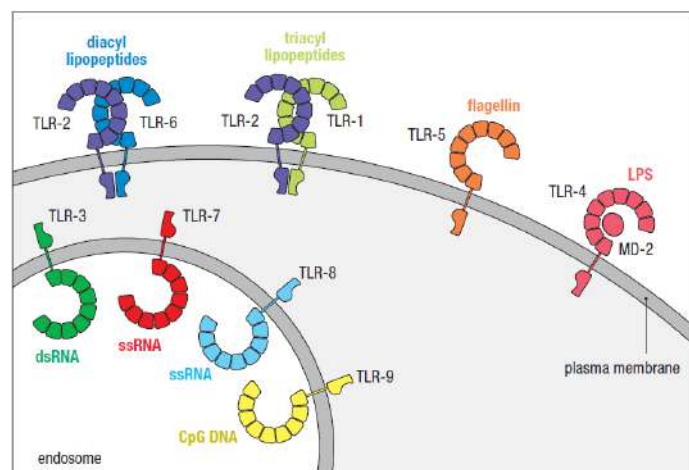
Les TLRs (*Toll-like receptors*) représentent la famille la plus importante des PRRs présents chez les MΦ. Ce sont des récepteurs transmembranaires ou intracellulaires, très conservés, qui possèdent un domaine extracellulaire riche en leucine d'environ 800 acides aminés et un domaine intracytoplasmique de 200 acides aminés semblable à celui du récepteur de l'IL-1 (domaine dit TIR de *Toll/IL-1 Receptor*). C'est une dimérisation de deux TLRs qui permet la reconnaissance de la particule antigénique.

Chez les mammifères, 13 TLRs sont connus, certains sont des récepteurs membranaires et d'autres sont présents sur la membrane des endosomes (récepteurs intracellulaires).

Les TLRs intracellulaires sont accompagnés d'autres PRRs intracellulaires tels que les NLRs (*NOD-like receptors, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*) et les RLRs (*RIG-I-like receptors, retinoic acid-inducible gene-I-like receptors*).



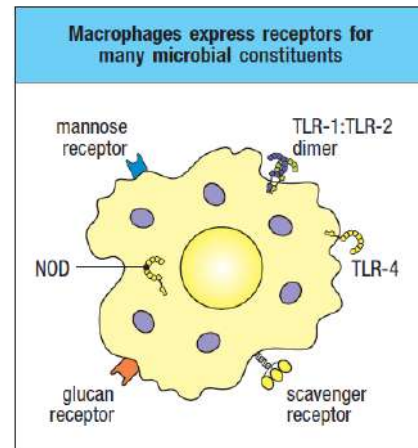
Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)



Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

D'autres PRRs de surface caractéristiques les MΦ : Les CLR (C-type lectin-like receptors) comme les récepteurs aux β-glucanes (monomères de D-glucose liés en β-1,3 et en β-1,6) ainsi que le récepteur au mannose, les récepteurs aux lipopolysaccharides (LPS) ou les *Scavenger receptors* (SRs), etc.

Ainsi, du fait de l'implication de l'ensemble de ces PRRs exprimés par les cellules de l'immunité innée dans la reconnaissance et la capture des particules antigéniques, et aussi l'existence d'une tolérance de ces cellules au "soi", l'emploi du terme "non spécifique" pour désigner l'immunité naturelle (ou immunité innée) est relativement incorrecte.



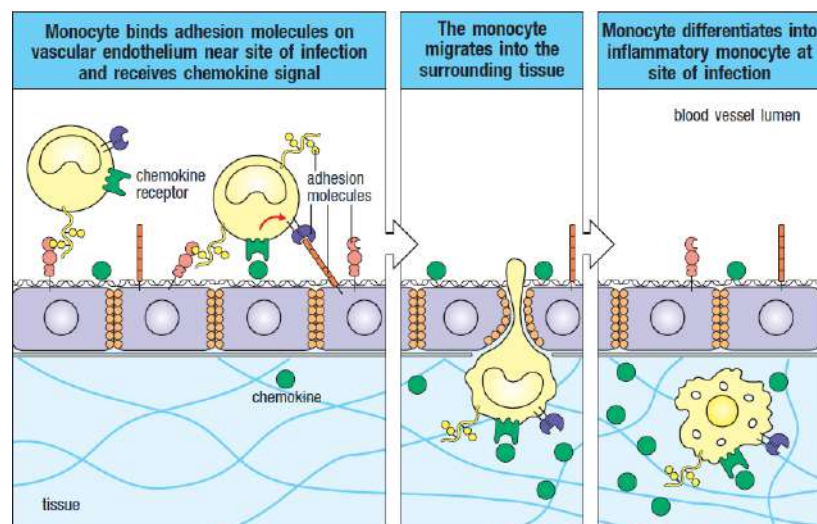
Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

• Migration :

Les monocytes/MΦ sont capables de migrer de la circulation sanguine vers les tissus infectés (Transmigration) suivant quatre étapes : Roulement, activation, adhésion et diapédèse. La migration peut amener les MΦ des vaisseaux sanguins aux tissus, *extravasation*, comme elle peut les ramener des tissus aux vaisseaux sanguins, *intravasation*.

L'extravasation des monocytes des vaisseaux sanguins aux tissus, par exemple, commence par un roulement grâce aux L-sélectines qui font adhérer modérément la cellule à l'endothélium vasculaire, une activation par des chémokines s'ensuit grâce à l'expression de récepteurs aux chémokines (CXCL8R) à la surface cellulaire, une adhésion forte à l'endothélium par les intégrines s'opère (exemple : LFA-1 est une intégrine de la surface du MΦ dont le ligand est la molécule ICAM, *Inter-Cellular Adhesion Molecules*, présente à la surface de la cellule endothéliale), et enfin une diapédèse se produit grâce aux chémokines (CCL21 et CCL12) sécrétées depuis le foyer tissulaire de l'inflammation. Au niveau tissulaire, les monocytes se différencient en MΦ et migrent vers le site de l'infection.

Extravasation des monocytes des vaisseaux sanguins aux tissus : Roulement grâce aux L-sélectines, activation, adhésion et diapédèse (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).

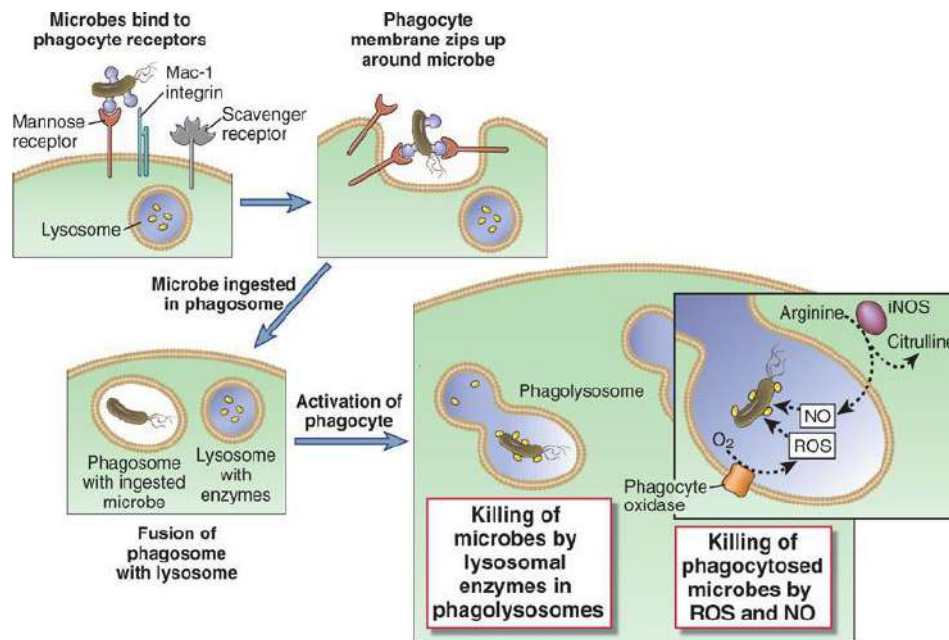


• Phagocytose :

Les MΦ sont des cellules "professionnelles" de la phagocytose. On distingue classiquement quatre phases dans la phagocytose : **i.** Migration du phagocyte vers sa proie ou chimiotactisme qui peut être d'origine bactérienne, tissulaire (prostaglandines et leucotriènes) ou plasmatiche (surtout, le C5a), **ii.** capture de la proie dans une vacuole endo-cellulaire appelée phagosome qui se réalise grâce aux pseudopodes (expansions cellulaires rétractiles), **iii.** destruction de la proie grâce à la

fusion du phagosome avec les lysosomes primaires (riches en hydrolase acides) pour former un phagolysosome (phase de bactéricidie) avec récupération de molécules utiles, et **iv.** formation d'un corps résiduel éliminé par exocytose.

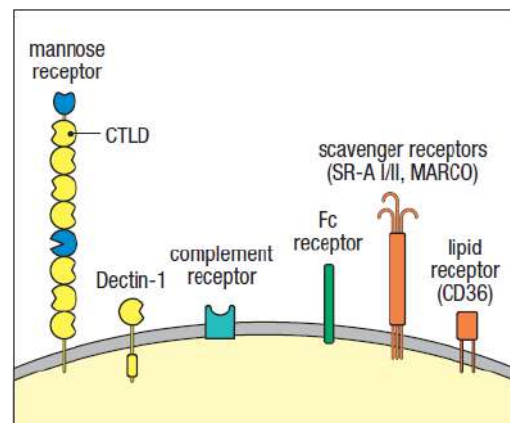
Lors de la phase de microbicidie, la digestion de la particule phagocytée se fait soit par les hydrolases acides des lysosomes soit par des composés toxiques comme les ROS (espèces réactives de l'oxygène) et les RNS (espèces réactives de l'azote). Ces mêmes substances peuvent être secrétées à partir des phagocytes et peuvent tuer des microbes extracellulaires.



Abbas et al., *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*, 5^{ème} édition, Elsevier-Masson SAS, 2016.

La particule étrangère peut être exceptionnellement phagocytée directement mais, en règle générale, elle est recouverte par les *opsonines*, substances plasmatiques qui facilitent la phagocytose.

Les opsonines peuvent, notamment, être des Ac naturels (ou Ac réguliers dont l'apparition semble spontanée comme les anti-A et les anti-B du système ABO) ou des Ac induits, le C3b (un élément du complément), la CRP (*C-Reactive Protein*), le MBL (*Mannose-Binding Lectine*) et la fibronectine. Les cellules "professionnelles" de la phagocytose (MΦ et PNNs) disposent de récepteurs de surface pour toutes ces opsonines : PRRs d'endocytose (récepteur au mannose, dectine-1, SRs, CD36, etc.), récepteurs aux éléments du complément (CRs), à la CRP, au MBL ou récepteurs à la fraction Fc des Ac.



Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017

• *Microbicidie* :

Les MΦ sont capables de microbicidie (ensemble d'actions qui tuent les microbes) qui peut être O₂-indépendante ou O₂-dépendante.

- *Microbicidie indépendante de l'O₂* se réalise par la production, en absence d'utilisation de l'O₂, de molécules antimicrobiennes et cytotoxiques telles que les enzymes hydrolytiques, les défensines (peptides circulaires formant des canaux perméables aux ions dans les membranes des cellules

bactériennes : β -défensines, peau et tractus respiratoire, et α -défensines, aussi appelées cryptidines, cellules de Paneth de l'intestin), le TNF- α (rétraction de l'endothélium vasculaire et donc augmentation de la perméabilité vasculaire), les lysozymes (muramidases qui hydrolysent les peptidoglycanes des surfaces microbiennes), les lactoferrines (effets bactériostatiques et bactéricides par la séquestration du Fe^{2+}), la VB₁₂BP (*vitamin B₁₂-binding protein*, compétition pour la vitamine B₁₂), les protéines S100 comme la psoriasine ou la calprotectine (désorganisation des membranes, lyse cellulaire, séquestration de cations divalents qui limite la croissance bactérienne et fongique) ou les cathélicidines (hélices α , antibactériens naturels modifiant la perméabilité membranaire). Aussi, la baisse du pH dans le phagolysosome a un effet directement bactériostatique ou bactéricide pour certaines bactéries.

- *Microbicidie dépendante de l'O₂* est possible grâce au "Burst" oxydatif (*Respiratory burst*). Il s'agit d'une explosion oxydative ou poussée respiratoire qui permet la production d'intermédiaires réactifs de l'O₂ (ROS, *Reactive oxygen species*) cytotoxiques. En effet, la consommation d'O₂ est multipliée par 10 à 20 après l'activation du M Φ , et l'O₂ consommé est réduit par le NADPH en ion superoxyde (O_2^-) qui permet la formation d'hypochlorite (en présence d'ion chlorure Cl^- , le H_2O_2 est converti en acide hypochlorique, HOCl , par la myeloperoxydase, MPO). Le HOCl est un agent bactéricide puissant (OCl^- , associé au Na^+ , forme l'eau de Javel) qui agit sur la membrane des bactéries en fixant le chlore, en oxydant les groupements SH et en décarboxylant les acides aminés en aldéhydes, ce qui provoque une perte de l'intégrité de la membrane bactérienne. L'ion superoxyde est directement toxique sur les micro-organismes, de même que le H_2O_2 (l'eau oxygénée) qui résulte de la dismutation du O_2^- catalysée par la superoxyde dismutase (SOD).

Des intermédiaires réactifs de l'azote (RNS, *Reactive nitrogen species*) sont également produits grâce à une enzyme, l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS). A partir de l'arginine, cette enzyme catalyse la production du monoxyde d'azote (NO, oxyde nitrique). A partir de ce dernier, des composés azotés hautement toxiques pour les agents infectieux sont produits comme l'anion peroxynitrite (ONOO^-).

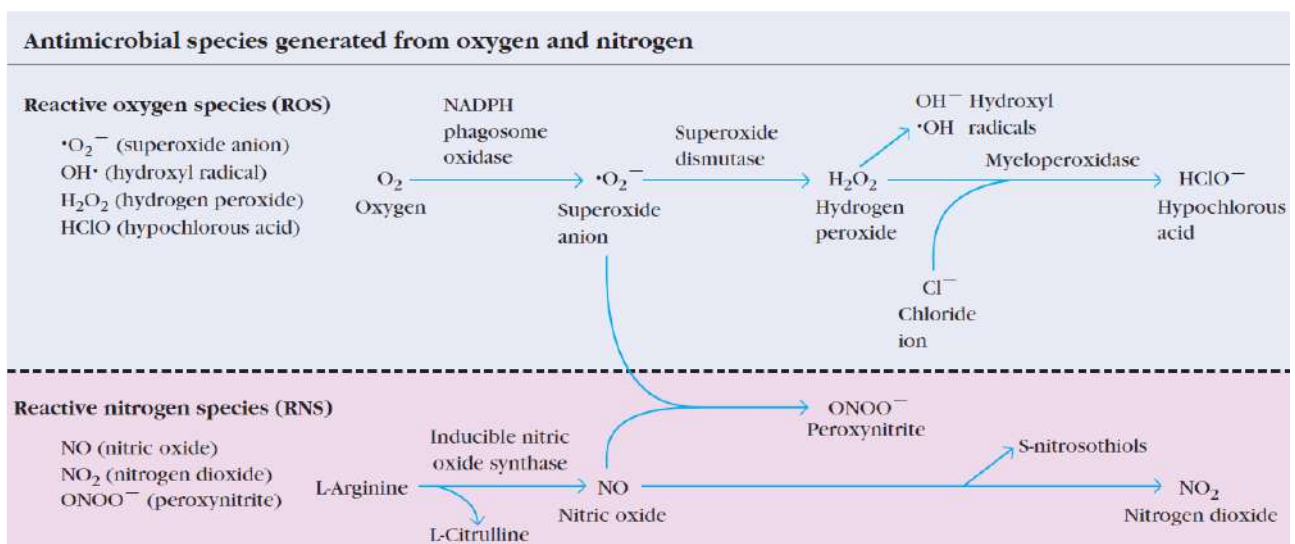
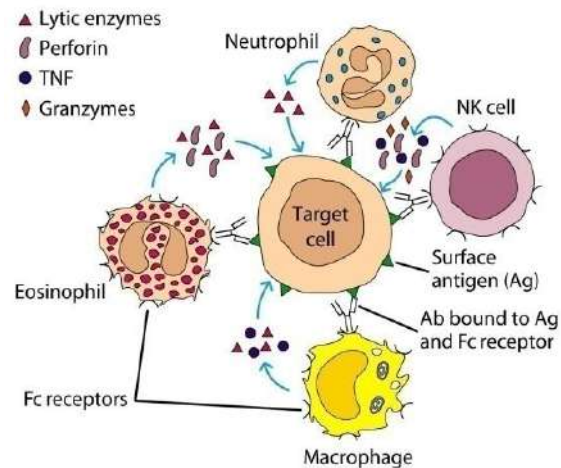


Schéma simplifié des voies de synthèse des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS) (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

• ADCC :

La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (ADCC, *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) est une action par laquelle des cellules immunitaires sont capables d'effectuer de la cytolyse par l'intermédiaire d'Ac qui opsonisent les cellules à détruire en se liant spécifiquement à des Ag de surface, il y a donc sensibilisation de la cellule cible.

En effet, le MΦ vient se lier au fragment Fc de l'Ac par son récepteur de la fraction Fcγ des Ac de la classe IgG (FcγR). Plusieurs substances cytotoxiques sont alors secrétées par le MΦ activé telles que les enzymes lytiques, ou le TNF, entraînant la lyse extracellulaire de la cellule cible. D'autres catégories de cellules de l'immunité sont également capables d'ADCC (lymphocytes T_C, cellules NK, PNNs ou PNEs).

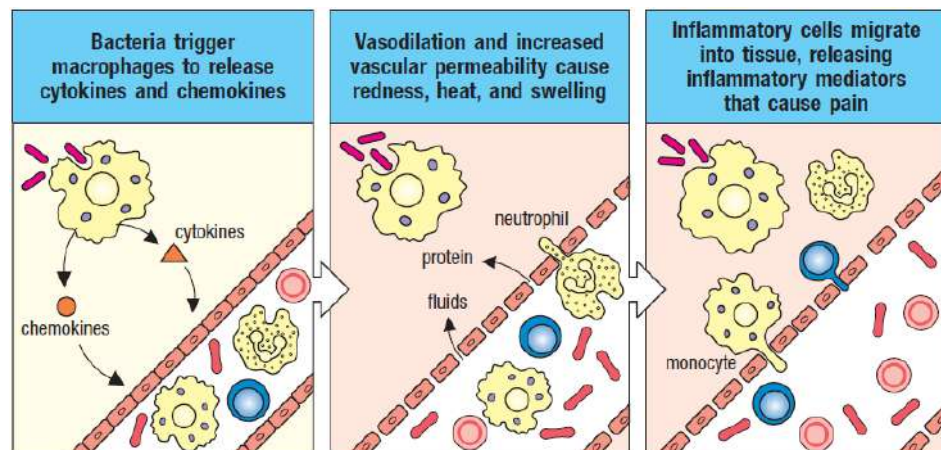


(Kuby Immunology, 6th edition, W.H. Freeman and Company, 2007)

• Déclenchement de la réaction inflammatoire :

L'activation des MΦ tissulaires par la phagocytose des bactéries pathogènes extracellulaires induit la sécrétion de cytokines et chimiokines qui déclenchent l'inflammation dans le site de la lésion tissulaire. Le TNFα s'accroche à des récepteurs de surface des cellules endothéliales entraînant une rétraction de celles-ci d'où une augmentation de la perméabilité vasculaire. Une vasodilatation locale par l'histamine assure l'exsudation plasmatique et la traversée des PNNs, suivis par les monocytes et les lymphocytes. Les Ac naturels, IgM et IgG, comme certains éléments du complément circulants, vont également arriver au site tissulaire de l'infection. Ainsi, la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire apportent des facteurs humoraux et cellulaires de l'immunité qui sont derrière l'apparition des quatre signes cardinaux de l'inflammation : *Chaleur, Rougeur, Gonflement* (ou tumeur) et *Douleur*.

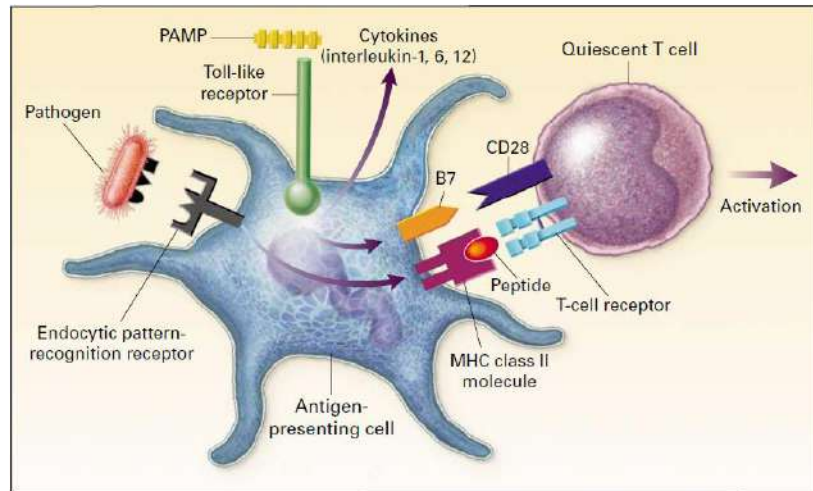
Activation des MΦ tissulaires par la phagocytose et déclenchement de la réaction inflammatoire (JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 9th ED., © GARLAND SCIENCE 2017).



• Présentation de l'Ag ou activité CPA :

Les MΦ sont des "professionnels" de la phagocytose, mais ils font aussi de la présentation d'Ag aux lymphocytes T_H et T_C : Ce sont donc des cellules présentatrices d'Ag (CPA) au même titre que les DCs. Le processus de présentation de l'Ag par les CPA suit les étapes suivantes : **i**- capture par phagocytose du pathogène ; **ii**- dégradation par des enzymes lytiques ou le protéasome, et dégagement de peptides antigéniques ; **iii**- association de l'Ag peptidique avec une molécule du CMH-I ou du CMH-II (apprêtement) ; **iv**- présentation à la surface cellulaire du couple peptide-CMH avec expression de molécules de co-stimulation (B7).

Processus de présentation de l'Ag par les MΦ : Connexion entre immunité innée et immunité adaptative. (Innate Immunity, R. Medzhitov and C. Janeway, The New England Journal of Medicine, Volume 343 Number 5, 2000).

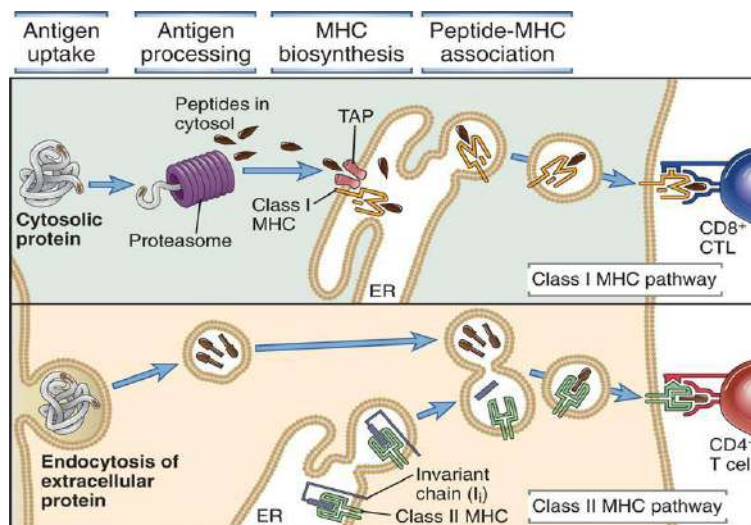


Les Ag extracellulaires suivent une voie d'apprêtement (*processing*) dite exogène qui les associe à du CMH-II alors que les Ag intracellulaires (virus) suivent une voie d'apprêtement dite endogène qui les associe à du CMH-I : Le complexe peptide-CMH-II sera reconnu par le TCR des lymphocytes T_H $CD4^+$ alors que le complexe peptide-CMH-I sera reconnu par le TCR des lymphocytes T_C $CD8^+$.

- *Apprêtement endogène* : Les Ag endogènes, c'est-à-dire les protéines cellulaires ou virales synthétisées dans le cytoplasme, sont d'abord ubiquitinylées puis dégradées en peptides courts par de grands complexes protéolytiques (immuno-protéasomes) au sein du cytoplasme. Les produits peptidiques sont acheminés vers le réticulum endoplasmique (translocation du peptide) par un transporteur, TAP (*transporter associated with antigen processing*) où s'effectue la liaison du peptide à la niche de la molécule de CMH-I. Une petite vésicule bourgeonne ensuite à la surface du RE pour aller fusionner avec la membrane cytoplasmique et ramener ainsi le complexe peptide-CMH-I à la surface de la CPA.

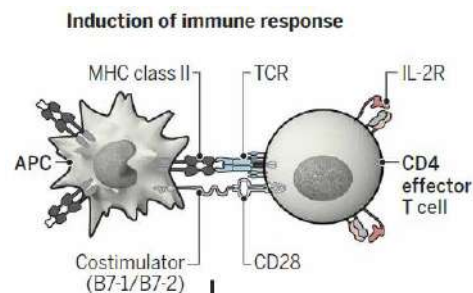
- *Apprêtement exogène* : Les Ag exogènes arrivent à l'aide de récepteurs de surface (PRRs d'endocytose) ou par pinocytose dans les vésicules endosomiales. Le pH acide des endosomes facilite la digestion des micro-organismes ou des protéines endocytées en peptides par diverses protéases telles que la cathepsine B et D. Les endosomes fusionnent avec d'autres vésicules contenant des molécules du CMH-II nouvellement synthétisées dans le RE. La niche de la molécule de CMH-II est provisoirement occupée par une chaîne dite I_i (*invariant chain*). Une molécule spéciale de CMH-II, HLA-DM, permet la liaison du peptide à la niche de la molécule de CMH-II en délogeant la chaîne I_i . Une petite vésicule ramène le complexe peptide-CMH-II à la surface de la CPA.

Voies d'apprêtement endogène (en haut) et exogène (en bas).



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

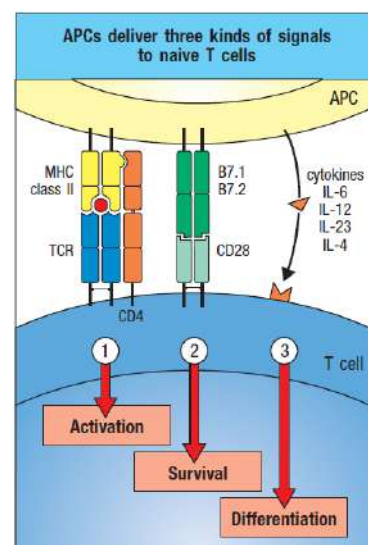
L'interaction entre les CPA "professionnelles" et les lymphocytes T a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires. Les CPA sont chargées de peptides antigéniques apprêtés par association à une molécule de CMH. L'interaction implique le TCR du lymphocyte T et le complexe peptide-CMH porté par la CPA, il s'agit du premier signal de l'activation du lymphocyte T (signal de reconnaissance ou de spécificité).



Une réorganisation du cytosquelette permet la formation d'une zone élargie de contact étroit entre le lymphocyte T et la CPA, la *synapse immunologique*. Dans une partie plus périphérique de cette structure, des molécules d'adhésion cellulaire (CAMs, *cell adhesion molecules*) assurent une interaction d'adhésion entre la CPA et le lymphocyte T_H. En effet, la plupart des CPA expriment sur leur membrane des CAMs telles que ICAM, pour *Inter cellular adhesion molecule*, LFA, pour *lymphocyte function associated*, et E-sélectines.

Dans la partie centrale de la *synapse immunologique* se localisent le TCR, le co-récepteur CD4, la molécule CD2 et la molécule de co-stimulation CD28. En effet, un deuxième signal est nécessaire pour poursuivre l'activation du lymphocyte T spécifique de l'Ag apprêté : Le signal de co-stimulation B7-CD28. Dans le nœud lymphatique, les CPA expriment les molécules B7 (CD80/CD86) à leur surface qui sont reconnues par le CD28 exprimé à la surface des lymphocytes T.

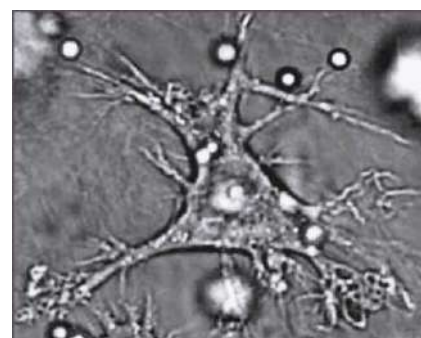
Un 3^{ème} signal dit de différenciation parvient au lymphocyte T qui consiste en des cytokines sécrétées par la CPA telles que l'IL-6, l'IL-12, le TGF- β ou l'IL-4. Le lymphocyte T doit disposer de récepteurs de surface pour ces cytokines de différenciation qui lui permettront d'adopter un profil phénotypique d'activation.



Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

b. Cellules dendritiques :

Découvertes en 1973 par Ralph Steinman, prix Nobel de médecine 2011, les cellules dendritiques (DCs, *dendritic cells*) sont des cellules sentinelles (beaucoup de PRRs à leur surface) caractérisées par la présence de longs prolongements cytoplasmiques, rappelant les dendrites des neurones (*dendron*, du grec, arbre), pouvant atteindre plus de 1 μ m. Leur dénomination est selon leur site de localisation dans l'organisme et aussi selon leur état de différenciation ou d'activation : Cellules de Langerhans (*épiderme et muqueuses*), DCs interstitielles (*cœur, poumons, foie, reins, tractus gastro-intestinal*), DCs interdigitées (*zones T*), DCs circulantes, DCs de la lymphe (*cellules voilées*). L'entrée des DCs dans un tissu donné est basée sur leur expression du récepteur de surface de la chémokine sécrétée par ce tissu.



BEHNSEN ET AL., PLOS PATHOGENS 2007 FEB; 3(2): E13.

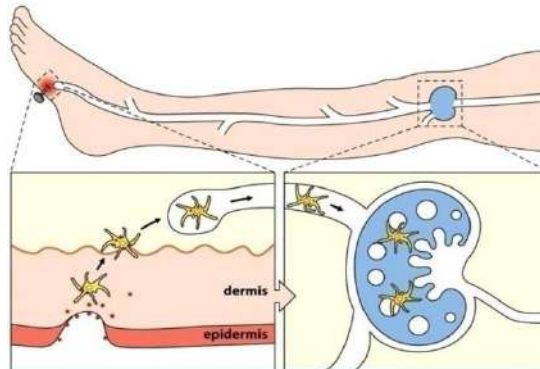
Bien qu'elles ne représentent que 0,5% des cellules mononucléées du sang, les DCs sont trouvées dans tous les organes. Il s'agit de grandes cellules possédant peu d'organites cytosoliques,

mais un grand nombre de mitochondries. Elles sont douées d'une motilité très élevée (capacité de migration). Les DCs sont subdivisées en deux sous-types, les DCs myéloïdes classiques ou conventionnelles (mDCs ou cDCs1 et 2) qui ont un précurseur commun avec les MΦ et qui sont résidents et les DCs plasmacytoïdes (pDCs) issues de la lignée lymphoïde et dont la morphologie ressemble à celle des plasmocytes, ce sont des cellules qui circulent dans le sang.

Douées d'une grande capacité de phagocytose (via des PRRs de type CLR, *C-type lectin-like receptors* tels que Dectine-1, DEC 205, DC-SIGN et langérine), les DCs présentent des peptides antigéniques associés aux CMH aux lymphocytes T, ce sont donc des CPA "professionnelles", surtout les cDCs. Leurs rôles effecteurs sont limités. Les pDCs, par exemple, n'ont pas une grande capacité CPA, mais elles secrètent les interférons (IFNs) de type I (IFN-α et IFN-β) lors d'une infection virale puisqu'elles expriment des récepteurs intra-cytoplasmiques tels que les TLR-7 et TLR-9 pour détecter les particules virales. Aussi, les DCs, en général, ont la capacité de sécréter des peptides antimicrobiens comme les défensines ainsi que les ROS et les RNS. Leur rôle de cellules sentinelles dans l'immunité innée se traduit aussi par la production de cytokines pro-inflammatoires pour recruter les cellules innées et les activer.

Les DCs immatures séjournent dans des tissus périphériques, et dès qu'elles capturent un Ag, elles se dirigent vers les nœuds lymphatiques via les vaisseaux lymphatiques afférents. Au cours de cette migration, elles apprêtent l'Ag. Arrivées au niveau de la zone T des organes lymphoïdes secondaires, les DCs devenues matures établissent des contacts appelés Kinapses ("kinesis" pour mouvement) avec les lymphocytes T dans le but de vérifier la spécificité de leur TCR vis-à-vis du peptide apprêté. Cette liaison n'engage que des liaisons faibles et réversibles du type sélectines. Ainsi, de multiples interactions cellule-cellule engageant des kinapses vont avoir lieu entre les DCs et les lymphocytes T jusqu'à ce qu'un contact spécifique s'établisse impliquant la mise en place d'une synapse immunologique.

Les DCs immatures de l'épiderme (cellules de Langerhans) résident dans les tissus périphériques ; leur activation est suivie d'une migration vers le nœud lymphatique. Devenues matures, elles y exercent leur activité CPA vis-à-vis des lymphocytes T_H0 (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).

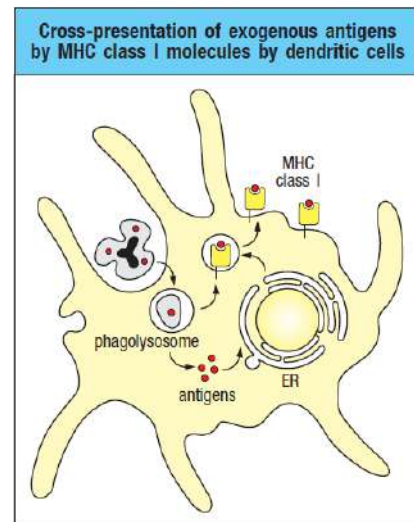


Devenues matures, les DCs expriment *de novo* des récepteurs de chimiokines (CCR7) qui servent à leur migration vers les nœuds lymphatiques. L'expression *de novo* du CCR7 permet, en effet, la reconnaissance des chimiokines CCL19 et CCL21 sécrétées dans les nœuds lymphatiques. Les CCL19 et CCL21 donnent aux DCs matures plus de signaux de maturation qui se traduisent par l'expression d'un haut niveau de molécules B7 de co-stimulation, de molécules de CMH et de CAMs comme ICAM-1, ICAM-2, LFA-1 et CD58. L'expression de ces molécules est à même de leur permettre d'exercer l'activité CPA.

Immatures DCs	Matures DCs
- CMH II intracellulaire - Molécules de co-stimulation peu exprimées - Endocytose importante - Pas d'activité CPA - Peu de digitations - Tissus périphériques (CCR6) - Sécrétion faible de l'IL-12	- CMH II membranaire - Molécules de co-stimulation très exprimées - Endocytose faible - Activité CPA importante - Nombreuses dendrites (excroissances) - Migration vers organes périphériques (CCR7) - Sécrétion importante de l'IL-12

Caractéristiques des DCs immatures et matures.

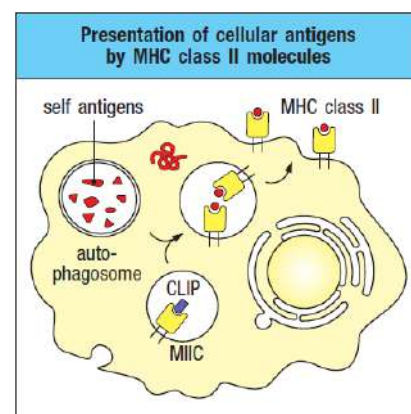
Certains sous-types de DCs sont déficitaires en termes de phagocytose d'Ag exogènes (surtout des protéines), aussi sont-ils capables de réaliser une "présentation croisée" d'Ag exogènes (pathogènes ou tumoraux) qu'ils associent à leurs molécules de CMH-I. Une des voies utilisées pour la réalisation de ce phénomène est la translocation de protéines depuis le phagolysosome vers le cytosol pour une dégradation dans l'immuno-protéasome. Les peptides qui en résultent passeraient à travers les TAPs dans le RE où ils seront apprêtés avec des molécules de CMH-I selon la voie usuelle. Une autre voie implique un transport direct des Ag du phagolysosome à une vésicule où des peptides sont susceptibles de lier des molécules de CMH-I.



Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

Dans ce deuxième cas, les peptides peuvent se joindre aux molécules de CMH-I grâce à des TAPs endosomiaux (pas de passage de l'Ag dans le cytoplasme). Les Ag exogènes peuvent aussi être dégradés dans les endosomes, et les peptides générés chargés sur les molécules de CMH-I lors de leur phase de recyclage au sein des endosomes. Le phénomène de "présentation-croisée" permettra ainsi la mise en place de réponses T CD8⁺ anti-infectieuses ou antitumorales alors qu'au départ l'Ag exogène était destiné à une présentation exogène associant le peptide à une molécule de CMH-II.

Un autre phénomène, l'autophagie, permet à des Ag endogènes de subir un apprêtement de type exogène pour la formation du complexe peptide-CMH-II. Ce processus peut concerner aussi bien des protéines appartenant à des pathogènes intracellulaires que des Ag faisant partie du "soi". Après autophagie, il y a fusion de l'autophagosome et des endosomes tardifs lesquels sont des vésicules intracellulaires venant du réticulum endoplasmique et qui contiennent des molécules de CMH-II (MIIC, *MHC class II compartment*).



Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017).

c. Polynucléaires : Cellules granulocytaires (ou granulocytes).

• Polynucléaires neutrophiles :

Les polynucléaires neutrophiles (PNNs) sont caractérisés par un noyau unique multilobé et par la présence de granules cytoplasmiques contenant de nombreux médiateurs chimiques (protéases, myéloperoxydase, lysozyme, lactoferrine, hydrolases acides, peptides antimicrobiens, etc., soit environ 300 protéines différentes). Leur demi-vie est brève (6-10h), et leur membrane plasmique porte des récepteurs pour les MAMPs ou PAMPs (PRRs), pour les éléments du complément comme le C3b (CR1 et CR3) ou les C3a et C5a (C3aR et C5aR), les chémokines et pour le fragment Fcγ des IgG (FcγR). Des CAMs (sélectines et intégrines) sont également abondantes.



Il s'agit de cellules spécialisées dans la phagocytose : "Professionnels" de la phagocytose au point où ils en meurent. Aussi, les PNNs ont une action bactéricide (O_2 -dépendante grâce au "burst" oxydatif et O_2 -indépendante) ainsi qu'ils sont capables d'ADCC.

Suite à une chimio-attraction par les chémokines libérées par les MΦ et les mastocytes au niveau du site d'une infection tissulaire, les PNNs migrent rapidement et massivement depuis la moelle osseuse pour exercer leur activité de phagocytose et éliminer les bactéries. Après élimination de l'agent pathogène, les PNNs meurent par une mort cellulaire programmée réunissant des aspects de la nécrose et d'autres de l'apoptose, la nétose (*netosis*). Un éclatement des membranes biologiques libère la chromatine, recouverte de nombreux composants microbicides provenant des granulations ou du cytoplasme, dans l'espace extracellulaire qui forme une matrice fibrillaire (une espèce de filet ou réseau de mailles) appelés NETs (*Neutrophil extracellular traps*). Les NETs, piège extracellulaire des neutrophiles, servent à capturer les micro-organismes de grande taille comme les champignons (et les bactéries) qui pourront être phagocytés par d'autres PNNs ou des MΦ. Ce sont ces mêmes MΦ qui vont phagocyter les PNNs morts par *netosis* (Efférocytose) et les dégradés pour éviter la libération de leurs substances toxiques : C'est la résolution du processus inflammatoire et le retour à l'homéostasie.

Schéma simplifié de la phase précoce du processus inflammatoire suite à une infection tissulaire (JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012).

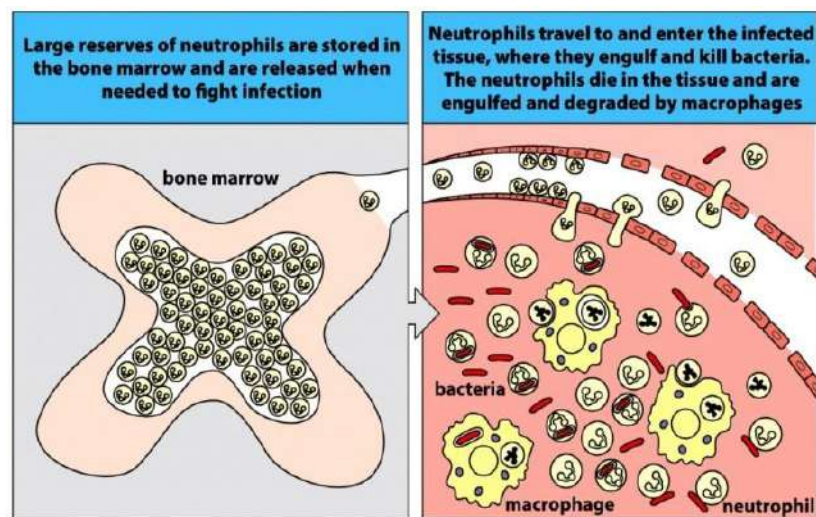
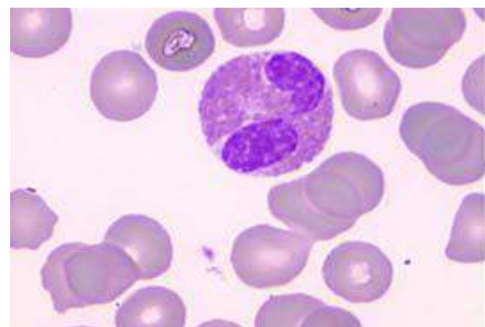


Figure 1.16 The Immune System, 3ed, (© Garland Science 2009)

• Polynucléaires éosinophiles :

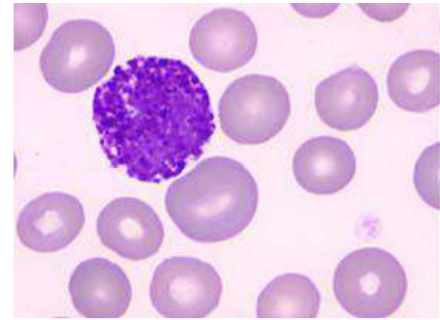
Les polynucléaires éosinophiles (PNEs) sont des cellules de 8-12 μm de diamètre, à noyau unique bilobé, elles renferment de grosses granulations éosinophiles (*corps cristalloïdes*) avec des protéines basiques majeures (MBP, 55% des protéines du granule) et une peroxydase. Ces protéines basiques exercent une activité cytotoxique vis-à-vis de larves parasitaires mais aussi de nombreuses autres cibles cellulaires. Les PNEs sécrètent aussi des cytokines et des chémokines.



Leur membrane plasmique est riche en récepteurs pour les MAMPs ou PAMPs (surtout les TLRs), le C3b, le fragment $Fc\gamma$ des IgG, le fragment $Fc\epsilon$ des IgE (faible affinité) et l'histamine. Les PNEs font moins de phagocytose en rapport aux PNNs, mais ils sont capables de détruire des parasites intracellulaires (ADCC) et de neutraliser les effets nocifs d'une dégranulation importante des mastocytes.

• Polynucléaires basophiles :

Les polynucléaires basophiles (PNBs, $10\text{-}50/\text{mm}^3$), d'une demi-vie tissulaire d'environ 7 jours, ils ont un noyau unique bilobé peu visible, ils sont riches en granules basophiles (médiateurs de l'inflammation : cytokines, histamine, héparine, leukotriènes, prostaglandines), ils ont les mêmes précurseurs sanguins que les mastocytes tissulaires ; ils sont, cependant, beaucoup moins nombreux que les PNNs ($1700\text{-}7000/\text{mm}^3$) et les PNEs ($50\text{-}500/\text{mm}^3$). Les PNBs interviennent dans les phénomènes d'hypersensibilité immédiate grâce au $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$. Ils ne sont capables, toutefois, ni de phagocytose ni de bactéricidie.

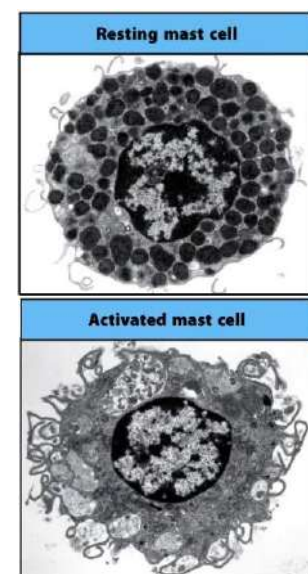


d. Mastocytes :

Les mastocytes (*mast*, *grasse en allemand*), cellules exclusivement tissulaires, sont présents dans la plupart des tissus bordant les vaisseaux sanguins (tissu conjonctif et muqueuses). Ils contiennent de nombreux granules riches en médiateurs chimiques de l'inflammation. L'activation des mastocytes entraîne la dégranulation (photographie du bas) et la synthèse de dérivés lipidiques. Les mastocytes sécrètent aussi beaucoup de cytokines et de chimiokines ce qui leur permet d'initier et d'amplifier la réaction inflammatoire.

La membrane plasmique des mastocytes porte des récepteurs pour les MAMPs (PRRs), le C3b, les C3a, C4a et C5a, le fragment $\text{Fc}\gamma$ des IgG et le fragment $\text{Fc}\epsilon$ des IgE (haute affinité).

Ce sont en fait des "veilleurs" de l'organisme (cellules sentinelles) puisqu'en mesure de détecter les MAMPs et les "signaux de danger" (DAMPs) d'un grand nombre d'agents de l'infection.



JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012

Grâce à une multitude de récepteurs de surface, l'activation mastocytaire entraîne une dégranulation des vésicules cytoplasmiques qui libèrent des médiateurs chimiques capables de recruter d'autres cellules immunocompétentes et d'initier et d'amplifier ainsi la *réaction inflammatoire* (des PNNs et des DCs, pour une activité antibactérienne ou des lymphocytes T CD8^+ et des cellules NK pour une action antivirale). Les médiateurs chimiques de l'inflammation sécrétés par les mastocytes sont de deux types : **i-** Les médiateurs préformés ou primaires libérés par les granules dès l'activation cellulaire (enzymes, comme des protéases, médiateurs toxiques, comme l'histamine et l'héparine, et des facteurs chimiotactiques pour les PNEs et les PNNs ainsi que le facteur d'activation plaquettaire) et **ii-** les médiateurs néo-synthétisés ou secondaires (cytokines, chémokines et médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique). La production de ces médiateurs lipidiques néoformés est liée au métabolisme de l'acide arachidonique. En effet, l'activation d'une phospholipase (A_2) mobilise deux voies de biosynthèse : La voie de la lipo-oxygénase (pour la production des *leucotriènes* comme la leucotriène B_4 , vasodilatateur et facteur chimiotactique pour les PNNs) et la voie de la cyclo-oxygénase (pour la production des *prostaglandines* comme le PGE_2 , un vasodilatateur, et des *thromboxanes*).

Concernant le rôle proprement effecteur des mastocytes, ces cellules peuvent libérer rapidement par exocytose granulaire des protéines directement antimicrobiennes (protéases, myéloperoxydase, etc.) ou agir indirectement en séquestrant des nutriments essentiels aux microbes

(lactoferrine) et participer à la réponse inflammatoire en dégradant la matrice extra-cellulaire (élastase, métalloprotéases).

e. Cellules lymphoïdes non conventionnelles : "Lymphocytes de l'immunité innée".

Il s'agit de catégories cellulaires issues de la lignée lymphoïde mais qui sont apparentées, au niveau fonctionnel, à des cellules de l'immunité innée. Les cellules lymphoïdes non conventionnelles (*Innate-like lymphocytes*) proviennent du progéniteur commun lymphoïde lequel produit la cellule pro-T originaire de la moelle osseuse qui viendra finir son développement au niveau du thymus et se différencier en lymphocytes T classiques caractérisés par un TCR $\alpha\beta$ restreint aux CMH du "soi" classique et ne reconnaissant que des peptides apprêtés.

Certains de ces lymphocytes non conventionnels n'ont pas de TCR comme les cellules NK (les plus anciennement découvertes et les mieux connues) ou les ILCs, d'autres possèdent un TCR non classique ou modifié comme les lymphocytes T $\gamma\delta$, et d'autres encore ont un TCR $\alpha\beta$ classique mais très peu diversifié comme les cellules iNKTs ou les cellules MAITs. Pour les cellules lymphoïdes non conventionnelles menues d'un TCR, la caractéristique commune est une diversité très limitée de leur TCR et le fait que ce récepteur soit non restreint au CMH classique mais plutôt à des pseudo-molécules de CMH.

• Cellules NK (Natural Killer cells) :

Les cellules dénommées cellules NK (pour *Natural Killer*) ont été qualifiées de cellules tueuses naturelles parce qu'elles exercent un effet cytotoxique direct sur les cellules anormales : Cellules infectées par des virus ou cellules cancéreuses.

Les cellules NK sont de grands lymphocytes (*Large granular lymphocytes*, LGL) granuleux (cytoplasme riche en granules lytiques azurophiles), il s'agit de cellules "sentinelles" (présentent dans le sang, les organes lymphoïdes secondaires, le foie, le poumon, le placenta, etc.). Ce sont des cellules ni T ni B puisque ne portant aucun des marqueurs T ou B (elles sont TCR $\alpha\beta$ ⁻ CD3⁻, CD19⁻, CD56⁺, N-CAM⁺). Les cellules NK ont une membrane cytoplasmique riche en PRRs et en récepteurs déclenchant la cytotoxicité comme le NKp46 (*natural cytotoxicity receptor*) ou le Fc γ RIII α , CD16 (récepteur de faible affinité des IgG). Elles sécrètent des cytokines (IFN- γ , interféron- γ et TNF- α) et des chimiokines inflammatoires (CXCL8, CCL3, CCL4, CCL5) pour le recrutement des PNNs, M Φ , DCs immatures et lymphocytes T activés.

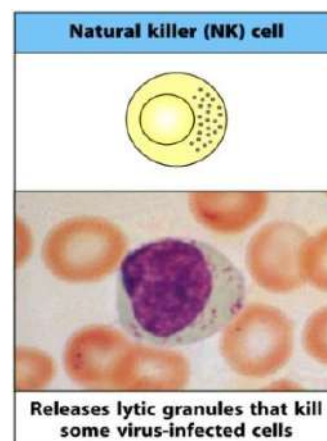


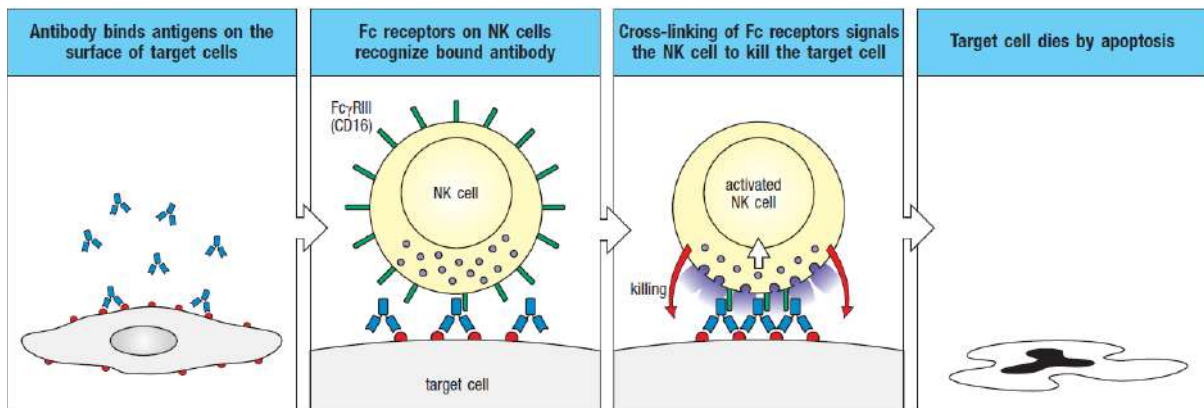
Figure 1.6 (Janeway's Immunobiology, 8th Edition, Garland Science 2012)

JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012.

Lorsque des Ac reconnaissent un Ag fixé sur une cellule-cible, ils permettent la fixation de la cellule NK, grâce au récepteur Fc γ RIII α , et le déclenchement de son activité cytotoxique, c'est la cytotoxicité cellulaire Ac-dépendante ou ADCC (pour *antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity*). La destruction des cellules cibles par ADCC se fait par le biais du système perforine / granzymes B, le TNF- α ou par induction de l'apoptose par des récepteurs de la mort (Fas/FasL et TRAILR /TRAIL, *Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand*, membre de la superfamille des TNF possédant une homologie avec le FasL). C'est le cas de la destruction des cellules cancéreuses, des cellules infectées par un virus ou encore des cellules stressées (lésions de l'ADN).

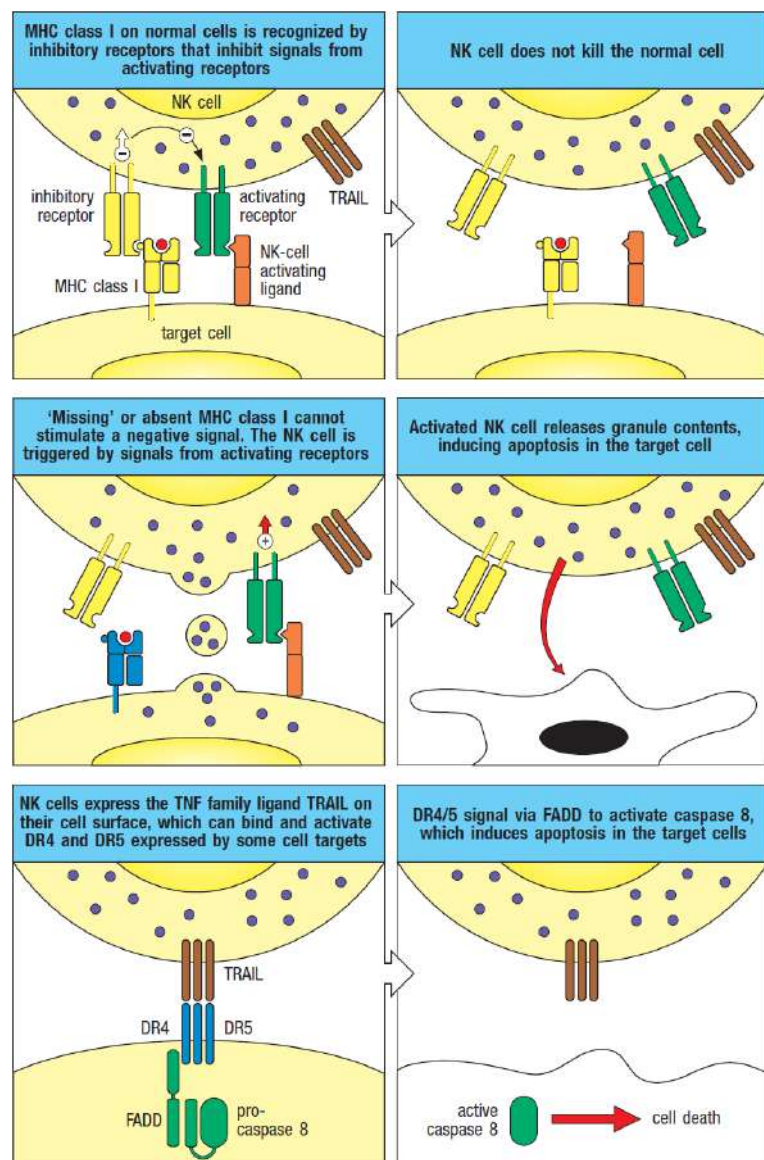
La destruction des cellules cibles par ADCC implique une balance entre des signaux activateurs (KAR, *killer activating receptors*) et des signaux inhibiteurs (KIR, *killer inhibitory receptors*). Les récepteurs inhibiteurs reconnaissent les molécules de CMH-I exprimées à la surface de toutes les cellules saines, leur activation n'entraîne pas de cytotoxicité NK (Tolérance). Les récepteurs activateurs, de leur côté, reconnaissent les molécules CMH-I non classiques (HLA-E,

protéines virales, molécules de stress cellulaire), leur activation entraîne une lyse cellulaire par cytotoxicité NK. Cette lyse cellulaire par perforine / granzymes B ou apoptose et les sécrétions de cytokines cytotoxiques et donc le résultat d'un équilibre dynamique entre des signaux activateurs et des signaux inhibiteurs ("Balance d'activation").



Lyse extracellulaire d'une cellule cible par le phénomène d'ADCC exercé par une cellule NK
(Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).

Les cellules NK font de la lyse cellulaire par perforine / granzymes qui dépend d'une balance entre des récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs. Elles peuvent aussi, grâce à des récepteurs de la mort (TRAILR), entraîner l'apoptose de la cellule cible ("missing" MHC class I, molécule de CMH-I altérée) (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).



Par ailleurs, les cytokines/chémokines secrétées par les cellules NK favorisent la maturation des DCs et l'activation des MΦ (deux catégories cellulaires douées d'une grande activité CPA) ce qui permet la mise en place de la réponse adaptative médiée par les lymphocytes T. A ce titre, les cellules NK peuvent être considérées comme une interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative (avec les DCs et les MΦ).

- *ILCs (Innate Lymphoid Cells) :*

Ce sont des cellules lymphoïdes innées qui n'expriment pas de TCR, elles ont des sécrétions comme les lymphocytes T, il s'agit d'effecteurs tissulaires jouant un rôle important dans la défense contre les micro-organismes ainsi que dans l'homéostasie tissulaire et les phénomènes inflammatoires. Les ILCs sont subdivisées en trois sous-classes : Les ILC1s, groupe où les cellules NK sont souvent classées, sont impliquées dans les réponses contre les pathogènes intracellulaires et l'activation des MΦ, ils se comportent fonctionnellement comme des lymphocytes T_{H1} ; les ILC2s, comme les lymphocytes T_{H2}, participent à l'immunité des muqueuses et le recrutement des cellules de l'immunité innée au site de l'infection ; les ILC3s font partie des réponses participant à l'élimination des bactéries et champignons extracellulaires ainsi que le recrutement des PNNs ; sur un plan fonctionnel, ils ressemblent aux lymphocytes T_{H17}.

- *Lymphocytes T $\gamma\delta$:*

Ce sont des cellules douées de cytotoxicité comme les cellules NK (d'ailleurs elles ressemblent morphologiquement aux cellules NK), mais possèdent la particularité d'exprimer un TCR $\gamma\delta$ de faible diversité (TCR gamma-delta, CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻) reconnaissant des Ag protéiques ou phospholipidiques associés au CD1d (pseudo-molécule de CMH-I associée à la β 2-microglobuline). Elles jouent un rôle d'immuno-régulation important au niveau des épithéliums ainsi qu'elles participent aux réponses antitumorales.

- *Cellules iNKT (invariant-Natural Killer T cells) :*

Ce sont des cellules possédant un TCR $\alpha\beta$ CD3⁺ semi-invariant (chaîne α toujours la même et chaîne β très peu variable), elles sont caractérisées par la présence de marqueurs de surface propres aux cellules NK, elles sont présentes dans les épithéliums et les tissus lymphoïdes, et elles reconnaissent des lipides microbiens (glyco-sphingolipides) associés à la molécule CD1d (le TCR est donc non restreint au CMH). Les cellules iNKT sont capables de cytotoxicité (ADCC, perforine/granzymes, Fas/FasL, etc.) et participent à différentes réponses immunitaires dont les réponses antitumorales.

- *Cellules MAIT (Mucosal associated invariant T cells) :*

Il s'agit d'une sous-population de lymphocytes T à TCR $\alpha\beta$ CD3⁺ semi-invariant (majoritairement CD4⁺ et CD8⁻), ils sont localisés dans les muqueuses (*Lamina propria*) et possèdent des propriétés antimicrobiennes. Les cellules MAITs reconnaissent des métabolites de la vitamine B bactérienne (VB₂ et VB₉) restreints à la molécule MR1 (*MHC-related protein 1*, associée à la β 2-microglobuline). Elles sont capable de cytotoxicité come les cellules iNKTs, c'est d'ailleurs pourquoi elles sont apparentées aux cellules iNKTs mais CD1d indépendantes (*CD1d independant like-NKT cells*).

3. Cellules de l'immunité adaptative ou spécifique : Les lymphocytes.

Les lymphocytes sont des leucocytes mononucléés ovoïdes, d'environ 8 à 9 μ m de diamètre, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et une chromatine condensée au repos (*G₀*). Ils participent aux réponses immunitaires adaptatives (dites spécifiques) grâce à des récepteurs de

surface de haute spécificité pour un Ag : Le TCR (*T-cell receptor*) des lymphocytes T et le BCR (*B-cell receptor*) des lymphocytes B.

Par la microscopie, fut-elle électronique, il est impossible de distinguer un lymphocyte T d'un lymphocyte B au repos. Après une rencontre avec l'Ag dans les organes et tissus lymphoïdes périphériques, les lymphocytes s'activent et donnent naissance à des cellules effectrices différenciées, les lymphoblastes de 10 à 14 μm de diamètre et une chromatine décondensée. Il devient alors possible de distinguer les lymphoblastes puisqu'un appareil de Golgi beaucoup plus développé (résultat des synthèses d'Ac) caractérise les lymphocytes B.

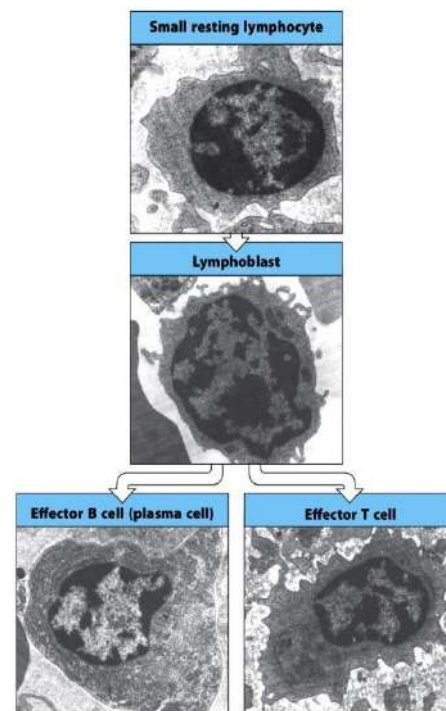


Figure 1-23 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

a. Lymphocytes T :

• Lymphocytes T_H vs. lymphocytes T_C :

On distingue deux populations principales de lymphocytes T d'après la présence de protéines membranaires spécifiques : **i.** Les lymphocytes T auxiliaires (lymphocytes *helpers*, T_H) ou lymphocytes T $CD4^+$, reconnaissent l'Ag présenté par une molécule de CMH de classe II (il s'agit d'Ag exogènes endocytés par les CPA) ; les T_H amplifient la réponse immunitaire et régulent l'implication des autres cellules du système immunitaire ; **ii.** Les lymphocytes T cytotoxiques (T_C) ou lymphocytes T $CD8^+$, attaquent et détruisent directement par le contenu de leurs granules les cellules étrangères ou anormales, ils reconnaissent l'Ag présenté par une molécule de CMH de classe I (il s'agit d'Ag endogènes, produits par la cellule cible).

L'expression de la molécule CD4 caractérise les cellules T_H et elle joue un rôle important dans l'interaction du TCR avec les molécules du CMH. Le TCR des lymphocytes T_C est associé quand à lui à la molécule CD8 qui joue le même rôle que celui de la molécule CD4.

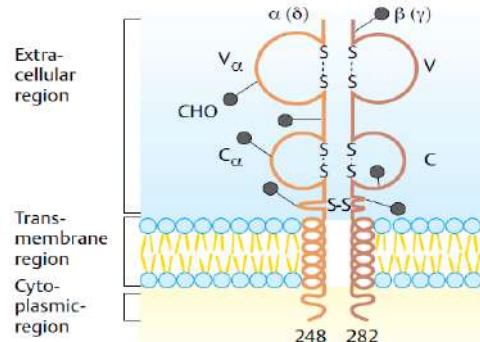
• $\alpha:\beta$ TCR :

A la surface des lymphocytes T (lymphocytes T_H et T_C), le récepteur de spécificité pour l'Ag s'appelle le $\alpha:\beta$ TCR ($\alpha\beta$ *T-cell receptor*), il est spécifique d'un épitope ou déterminant antigénique. Il est constitué de deux glycoprotéines, la chaîne α et la chaîne β possédant chacune une région variable (V) et une région constante (C). Les régions V et C des chaînes α et β contiennent deux résidus cystéine qui permettent la formation d'un pont disulfure. Aussi, les deux chaînes présence des domaines de type immunoglobuline (Ig) : Il s'agit d'une structure en boucle d'environ 110 acides aminés, stabilisée par une liaison S-S intra-chaîne et dont la structure tertiaire est en feuillet β . Le domaine transmembranaire est composé de 20 à 24 acides aminés majoritairement hydrophobes. Le CD3 est une molécule associée au $\alpha:\beta$ TCR, elle est composée de protéines transmembranaires (ϵ , γ , δ et ζ) impliquées dans la transduction du signal activateur grâce aux ITAMs (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*). Les lymphocytes T ($TCR\alpha\beta^+ CD3^+$)

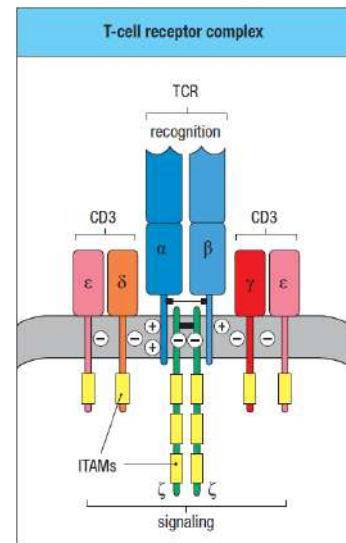
expriment également à leur surface la molécule CD2, un facteur d'adhésion qui se lie au récepteur LFA-3 des CPA (LFA pour *leucocyte function associated*).

Organisation du $\alpha:\beta$ TCR :

Deux glycoprotéines, la chaîne α et la chaîne β , possédant chacune une région variable (V) et une région constante (C sous forme de domaines de type Ig (ITAMs, immunoreceptor tyrosine-based activation motifs)).



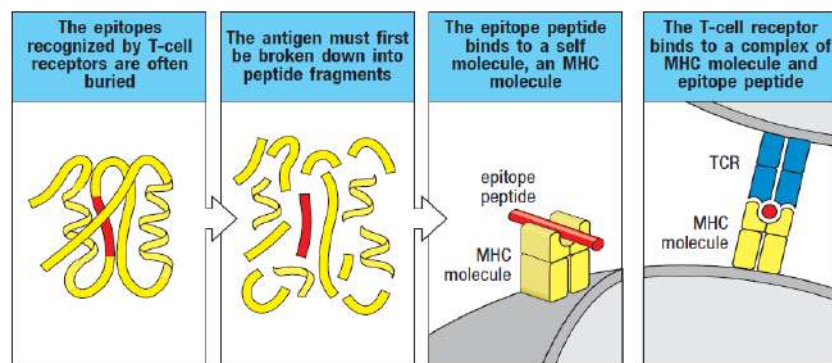
Color Atlas of Immunology © Burmester et al., 2003.



Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017

Le $\alpha:\beta$ TCR ne reconnaît que les Ag peptidiques, et non les Ag polysaccharidiques, séquentiels (accessibles ou non, de 8 à 9 acides aminés), non à l'état natif mais associés au CMH (c'est l'apprêtement antigénique). Les Ag doivent d'abord être dégradés par des protéases (au niveau des CPA) et l'épitope peptidique livré à une molécule de CMH (molécule appartenant au "soi") : C'est le phénomène d'apprêtement antigénique. C'est en tant que complexe peptide-molécule de CMH que les Ag peptidiques sont reconnus par les TCR des lymphocytes.

Le TCR des lymphocytes T ne reconnaît que les Ag apprêtés au niveau des CPA (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).



• Sélection positive et sélection négative des thymocytes dans le thymus :

Chez l'adulte, les précurseurs cellulaires des lymphocytes T, appelés cellules pro-T ou cellules T doubles négatives parce qu'ils n'expriment ni CD4 ni CD8, quittent la moelle osseuse et migrent vers le thymus où l'essentiel de leur maturation et leur différenciation s'effectue. Cet organe lymphoïde primaire sélectionne les thymocytes en différenciation sur un seul critère : Le TCR qu'ils expriment. Des mécanismes de "sélection" se mettent en place pour sélectionner uniquement les thymocytes qui reconnaissent les peptides du "non-soi" présentés par les molécules du CMH du "soi".

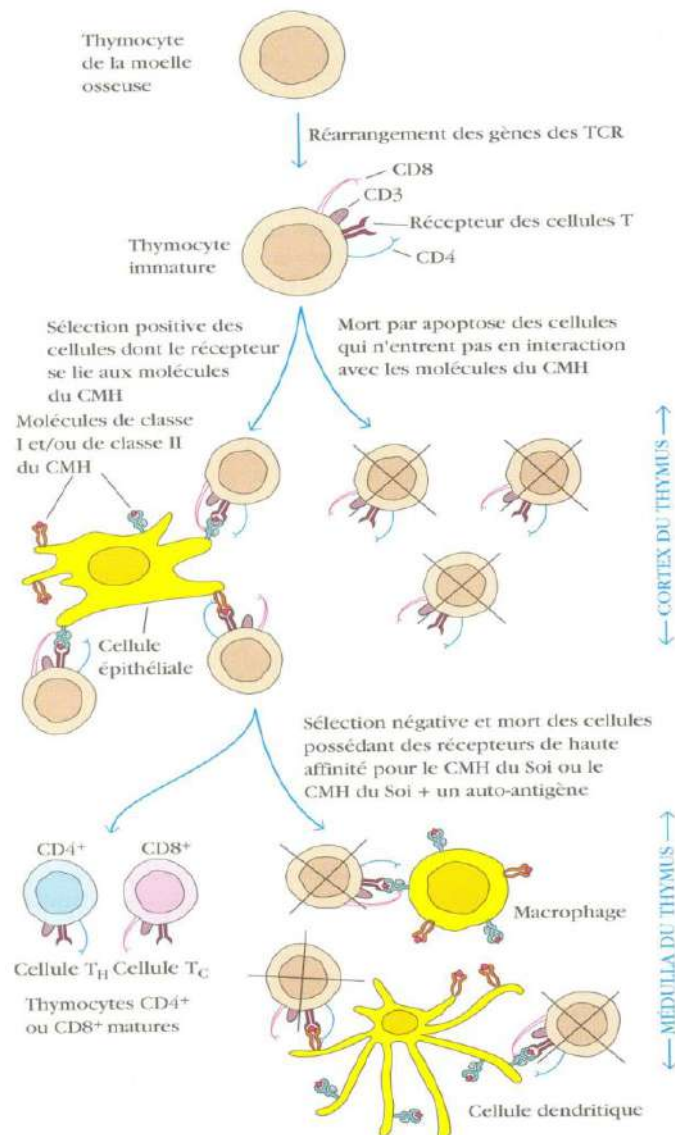
• **Sélection positive** : Seuls les thymocytes qui sont capables de reconnaître les molécules du CMH de l'organisme sont retenus (CMH du "soi"). Les cTECs sont les agents de la sélection positive qui se réalise au niveau du cortex. Si le TCR se lie à une molécule de CMH-I, le thymocyte exprimera du CD8 et cessera d'exprimer le CD4 pour devenir lymphocyte T_C. Si, par contre, il interagit avec

une molécule de CMH-II, il augmentera l'expression du CD4 et l'expression de la molécule CD8 sera inhibée pour devenir lymphocyte T_H.

• **Sélection négative** : Les thymocytes qui reconnaissent les Ag du "soi" associés aux molécules du CMH de l'organisme sont détruits. Les mTECs, les DCs et les MΦ sont les agents de la sélection négative qui a lieu dans la *médulla*. Les thymocytes conservés sont des cellules immunocompétentes, ils ont un TCR fonctionnel, interagissant avec le CMH du "soi" et ne reconnaissant pas les auto-Ag (Ag du "soi") : Ils peuvent quitter le thymus pour aller coloniser les organes lymphoïdes périphériques.

Dans le thymus, moins de 2% des thymocytes pro-T réussira à former un TCR fonctionnel et passer avec succès les sélections positive et négative (Délétion clonale par apoptose > 98%).

Sélection positive et sélection négative des thymocytes dans le thymus (Kuby Immunology, 6th edition, W.H. Freeman and Company, 2007).



• Activation des lymphocytes T :

Dans la moelle osseuse, la cellule souche hématopoïétique pluripotente (HSC) engendre un précurseur commun lymphoïde qui sera à l'origine de tous les types de lymphocytes. Le développement de la lignée lymphoïde commence donc dans la moelle osseuse et donne formation à une cellule appelée pro-T. Cette dernière quitte la moelle osseuse, et arrive par la circulation sanguine au niveau de la partie corticale du thymus.

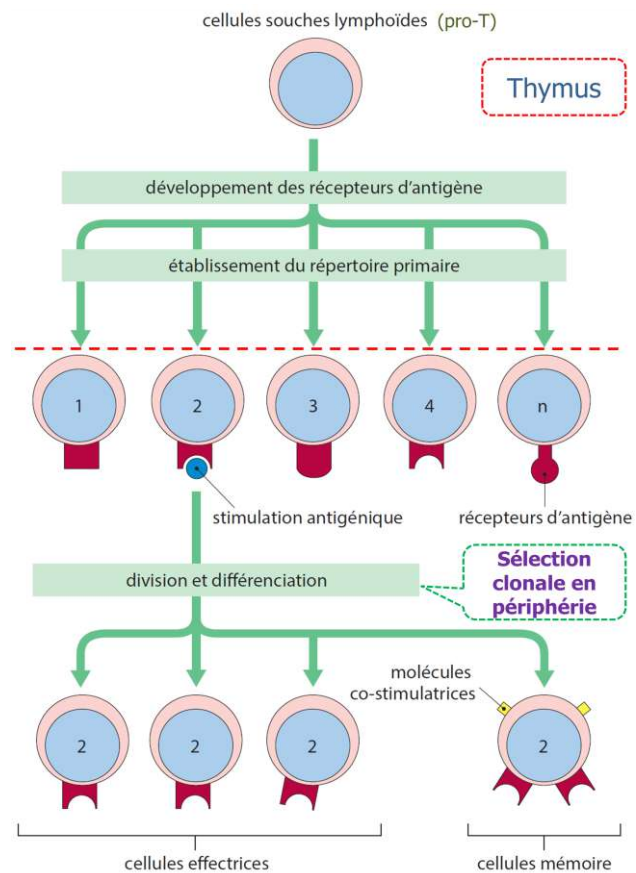
A ce niveau, le thymocyte pro-T continue sa différenciation pour générer un récepteur de haute spécificité, le TCR, qui est spécifique d'un seul Ag peptidique. Après leur différenciation, les thymocytes quittent le thymus en ayant adopté un profil cellulaire tel que celui de lymphocytes T_H , lymphocytes T_C , lymphocyte $T_{\gamma\delta}$, etc. Ces lymphocytes (appelés T naïfs ou T_0) iront séjourner dans les organes lymphoïdes secondaires avec possibilité de circulation en attendant de rencontrer l'Ag grâce aux CPA.

Les lymphocytes T naïfs circulent donc dans les organes lymphoïdes périphériques, comme les nœuds (ganglions) lymphatiques, ils passent du sang artériel aux ganglions par un endothélium vasculaire spécialisé appelé veinules endothéliales hautes (HEVs, *high endothelial venules*). L'entrée dans le ganglion lymphatique est régulée par des chimiokines qui dirigent la migration des cellules T à travers la paroi du HEV (diapédèse) et dans les zones paracorticales, où les cellules T rencontrent des DCs matures.

Les lymphocytes T qui ne rencontrent pas leur Ag spécifique reçoivent un signal de survie et quittent le nœud lymphatique à travers les vaisseaux lymphatiques pour retourner à la circulation. Seuls les cellules T qui rencontrent leur Ag spécifique à la surface des DCs matures perdent leur capacité à sortir du nœud lymphatique et deviennent activés ("*Priming*"). Chaque lymphocyte qui s'active suite à une interaction spécifique du TCR avec le complexe peptide-CMH porté par la surface des CPA se mettra alors à proliférer et former un clone : C'est la "sélection clonale". Ce phénomène fournit un grand réservoir de cellules effectrices et un autre moins grand de cellules "mémoire".

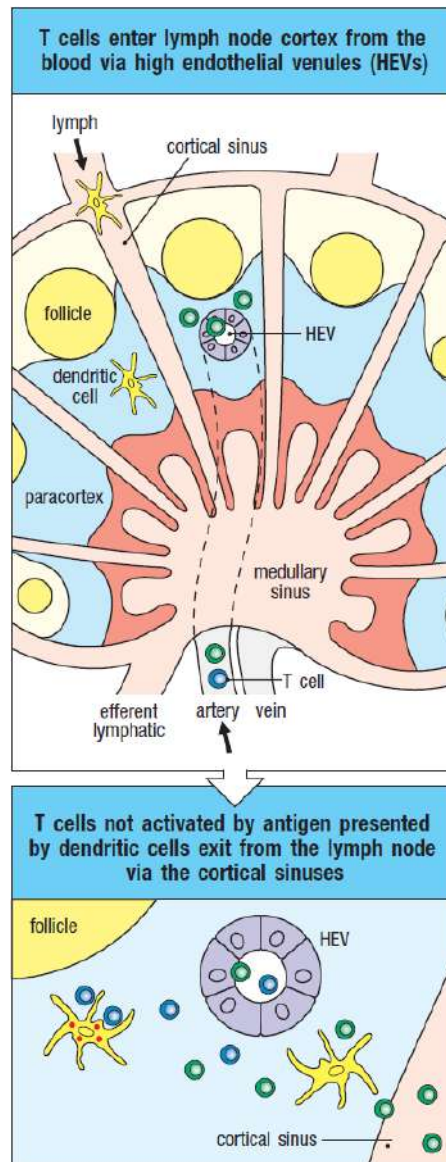
Après plusieurs jours, ces cellules effectrices T spécifiques de l'Ag retrouvent l'expression des récepteurs nécessaires pour sortir du nœud *via* les vaisseaux lymphatiques efférents et entrer dans la circulation en nombre considérablement augmenté.

Après activation et expansion clonale des cellules T_H naïves (T_{H0}) lors du 1^{er} contact avec l'Ag de spécificité, elles se différencient en lymphocytes T_{H1} ou T_{H2} (notion de balance T_{H1}/T_{H2}), mais aussi T_{H17} , T_{FH} , ou encore T_{reg} selon l'environnement cytokinique dans lequel elles se trouvent. Grâce à une combinaison de cytokines caractéristiques, les lymphocytes T_{H1} ($IFN\gamma$) orientent la réponse immunitaire vers l'immunité à médiation cellulaire (inflammatoire par les MΦ ou cytotoxique par les lymphocytes T_C), et les lymphocytes T_{H2} (IL-4, IL-5, IL-13 ou IL-10) orientent la réponse immunitaire vers l'immunité humorale (production d'Ac par les lymphocytes B transformés en plasmocytes).

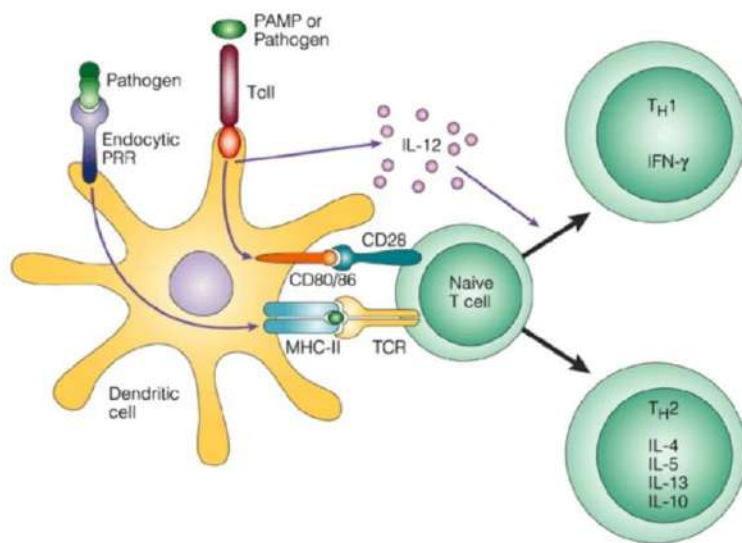


David Male, Immunologie, Aide-mémoire illustré, Traduction de la 5^e édition par Adelin Gustot, © De Boeck Supérieur s.a., 2019.

Les cellules T naïves rencontrent des Ag pendant leur recirculation dans les organes lymphoïdes périphériques (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).



Balance T_H1/T_H2 : Selon l'environnement cytokinique, les lymphocytes T_H0 se différencient soit en lymphocytes T_H1 qui activent les lymphocytes Tc ou les $M\Phi$ soit en lymphocytes T_H2 qui activent les lymphocytes B.



Designed by Dr.T.V.Rao MD

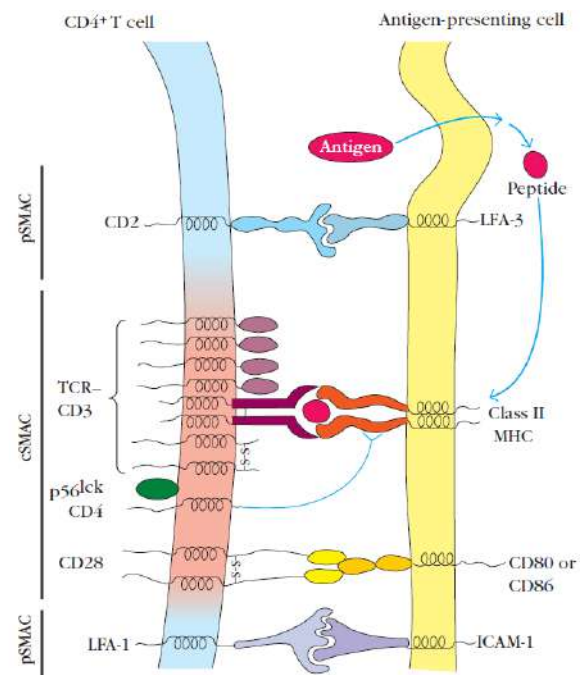
Nature Reviews | Immunology

40

• *Synapse immunologique : Supramolecular activation complex (SMAC)*

Lors de la présentation de l'Ag par les CPA, il se forme une "synapse immunologique", appelée aussi SMAC (*Supramolecular activation complex*), entre le lymphocyte T_H0 et la CPA qui fait intervenir trois types d'interaction : L'*interaction d'adhésion cellulaire* assurée par les CAMs (*cell adhesion molecules*) qui stabilisent la synapse, l'*interaction de reconnaissance* mettant en jeu le TCR, CD3 et CD4, d'un côté, et le complexe peptide-CMH-II, de l'autre, et enfin l'*interaction de co-stimulation* par le biais de molécules de co-stimulation (B7 des CPA et CD28 des T_H).

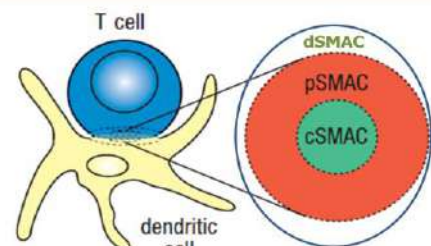
Lorsque le TCR reconnaît spécifiquement le complexe peptide-CMH à la surface de la CPA, une forte liaison s'établit et un processus d'expansion clonale débute.



Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013

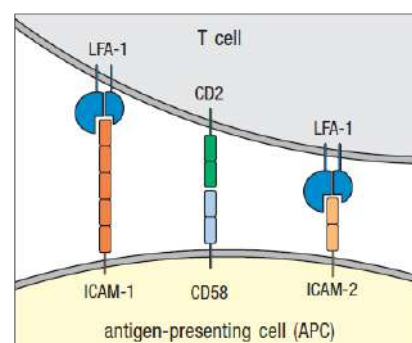
L'organisation des molécules au niveau de la "synapse immunologique" marque l'existence de trois zones. La zone centrale (ou cSMAC) qui regroupe les molécules qui participent aux interactions de reconnaissance et de co-stimulation (TCR, CD3, CD4, CD8, CMH, B-7, CD28, PKC- ϵ), la zone périphérique (ou pSMAC) où se trouvent les molécules d'adhésion cellulaire (LFA-1, ICAM-1, taline, une protéine du cytosquelette) et la zone distale (dSMAC) où se localisent des molécules qui interagissent avec la matrice extracellulaire (CD44, *extracellular matrix receptor-III*).

Organization of the immunological synapse



Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017

L'adhésion cellulaire au niveau de la "synapse immunologique" est assurée par des CAMs telles que les intégrines ($\alpha_L\beta_2$ intégrine = LFA-1 : leukocyte function-associated antigen 1 ; CD2 (LFA-2) et CD58 (LFA-3)) et les immunoglobulines (ICAM-1 et ICAM-2 : CD54 et CD102, intercellular adhesion molecules) (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).



b. Lymphocytes B :

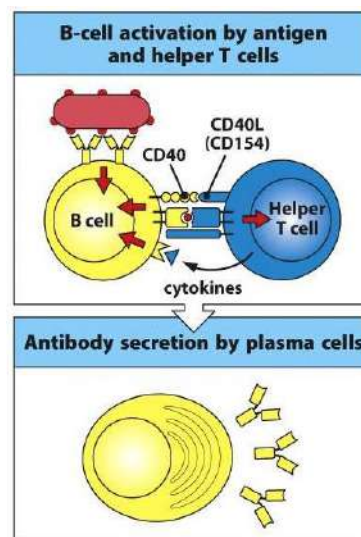
• *Lymphocytes B vs. plasmocytes :*

L'appellation des lymphocytes B provient de la lettre B de *Bone marrow* qui veut dire moelle osseuse en anglais (tout le développement des lymphocytes B a lieu au niveau du tissu stromal de la moelle osseuse), mais aussi de la lettre B de bourse de Fabricius, organe lymphoïde primaire où se déroule le développement des cellules B chez les oiseaux. Les lymphocytes B

conventionnels ou classiques, appelés B-2 (ils représentent entre 80-90% des cellules B), sont caractérisés par un récepteur de surface pour l'Ag qui s'appelle le BCR (*B-Cell Receptor*), il s'agit d'une immunoglobuline membranaire (mIg), et par un marqueur de surface, le CD19, un corécepteur. Les lymphocytes B expriment également à leur surface les molécules de CMH-I (comme toutes les cellules nucléées) et les molécules de CMH-II, ce qui fait d'eux des CPA. Par ailleurs, ils possèdent des récepteurs pour les MAMPs ou PAMPs (PRRs), les éléments du complément (CR, *complement receptor*), notamment pour le composant C3, et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG (FcγR).

Parvenus au stade terminal de leur différenciation après activation par l'Ag, les lymphocytes B n'expriment plus les mIg (BCR), ils deviennent plasmocytes producteurs d'Ac, molécules sécrétoires solubles (sIg), agents de l'immunité humorale. Les plasmocytes se caractérisent par un cytoplasme qui contient un appareil de Golgi et un réticulum endoplasmique rugueux très développés dédiés principalement à la synthèse des Ac qui seront sécrétés. La réponse humorale démarre quand l'Ag se fixe simultanément à plusieurs récepteurs à la surface de la cellule B (*cross-linking* des BCR). Pour que le lymphocyte B s'active après la présentation de l'Ag à la cellule T_H, il est nécessaire qu'il reçoive trois types de signaux : Le signal de reconnaissance BCR/Ag, le signal de co-stimulation CD40/CD40L et le signal de différenciation grâce aux cytokines du lymphocyte T_H activé. L'activation du clone de cellules B possédant le BCR spécifique de l'Ag va donner lieu majoritairement à des plasmocytes (cellules effectrices) producteurs d'Ac et de cytokines responsables de l'immunité humorale, et à des cellules "mémoires" en moins grande quantité.

Activité CPA des lymphocytes B
et différenciation en plasmocytes
producteurs d'Ac (JANEWAY'S
IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012).



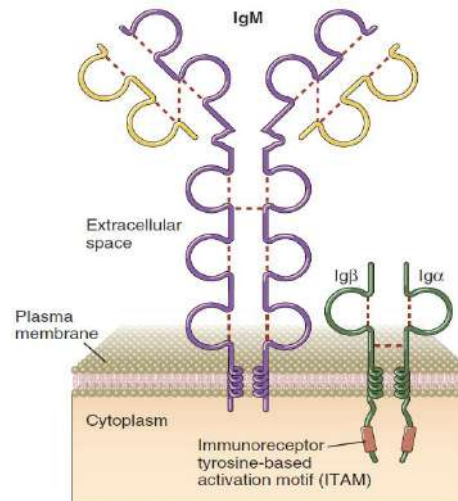
• Lymphocytes B-1 :

Il existe une hétérogénéité des lymphocytes B avec l'existence des lymphocytes B-1 et B-2, et de sous-populations particulières telles que les lymphocytes B de la zone marginale (B-MZ, dans la rate) et les lymphocytes B régulateurs (B_{reg}). Les lymphocytes B-1 non-conventionnels participent au système immunitaire inné (*Innate-like lymphocytes*, comme les cellules iNKT, MAIT et Tγδ), ils ne constitueraient que 5% des cellules B. Ils sont produits dans le foie foetal, occupent des niches comme les muqueuses aériennes et digestives (ils sont absents des nœuds lymphatiques) où ils se renouvellent et produisent principalement des IgM polyréactives spécifiques des polysaccharides (pas de diversité de leur répertoire). Ils ne produisent pas de cellules "mémoires", les réponses sont toujours de type primaire. Les lymphocytes B-2, quant à eux, font partie de l'immunité adaptative. Ils se différencient dans la moelle osseuse, et ils produisent des Ig de haute affinité.

• **BCR : Une immunoglobuline membranaire.**

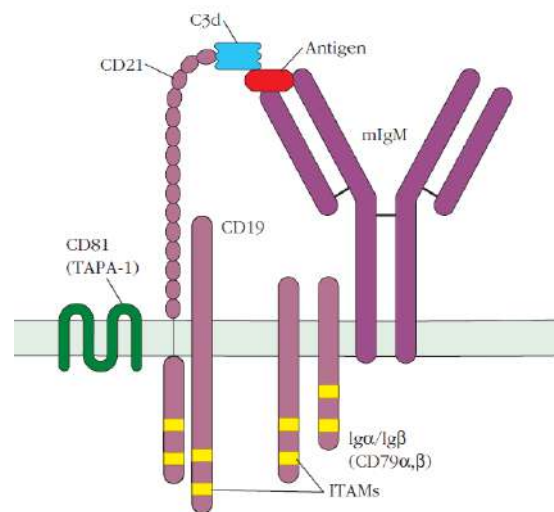
Le BCR (*B-Cell Receptor*) est constitué de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques lesquelles possèdent toutes un domaine constant (C) et un domaine variable (V). Les deux domaines V des chaînes légères et lourdes forment les deux sites de reconnaissance de l'Ag (le paratope). La voie de signalisation démarre par les $Ig\alpha$ et $Ig\beta$ ($CD79\alpha,\beta$) qui accompagnent le BCR grâce aux ITAMs, *Immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*.

Organisation du BCR : Les deux chaînes lourdes et les deux chaînes légères, ainsi que les $Ig\alpha$ et $Ig\beta$, sont caractérisées par la présence de domaines de type Ig : environ 110 AA, stabilisation par une liaison S-S intra-chaîne et structure III en feuillet β (Cellular and Molecular Immunology, Abbas et al., 8th Edition, 2014).



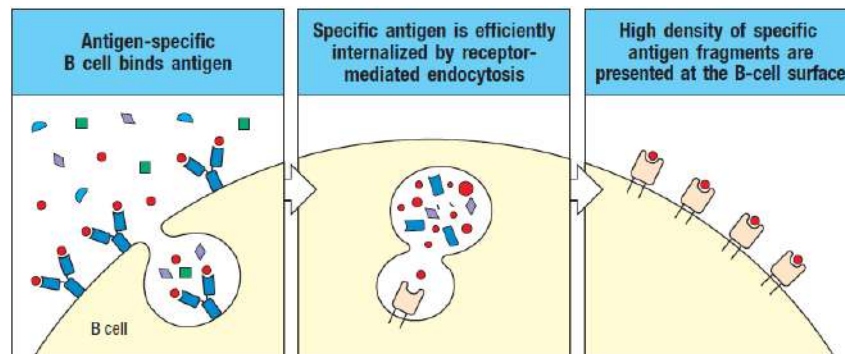
A la surface de chaque lymphocyte B on trouve environ 10^5 molécules de BCR intégrant le même site de liaison à l'Ag. Toutes ces molécules sont donc identiques, chaque lymphocyte B ne synthétise qu'une seule variété d'Ig capable de ne reconnaître qu'un seul épitope : Chaque molécule d'Ig possédant deux sites reconnaissant spécifiquement l'épitope. Le BCR reconnaît un Ag accessible à l'état natif, séquentiel ou conformationnel, peptidique de 8 à 16 acides aminés ou des oligosaccharides de 5 à 6 monomères.

Le BCR est associé à un corécepteur constitué de trois molécules : **i.** Le CD19 participe à la voie de signalisation intracellulaire grâce aux ITAMs, **ii.** le CD21 (CR2), un récepteur de l'élément du complément C3d, est impliqué dans la reconnaissance et la signalisation puisqu'il est également muni d'ITAMs et **iii.** le CD81 (TAPA-1, *Target of the antiproliferative antibody-1*), une protéine formée de 4 segments transmembranaires dont le rôle est inconnu. Les lymphocytes B utilisent leurs BCRs pour présenter des Ag spécifiques aux lymphocytes T. L'Ig de surface permet aux cellules B de se lier et d'internaliser très efficacement l'Ag spécifique, en particulier si l'Ag est une protéine soluble, comme la plupart des toxines.



Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013

L'Ag internalisé est traité dans les vésicules intracellulaires où il est lié aux molécules de CMH-II. Les vésicules sont transportées à la surface de la cellule, où les complexes peptide-CMH-II peuvent être reconnus par les TCR des cellules T.

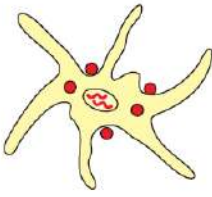
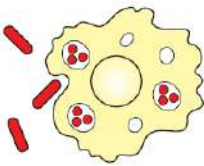
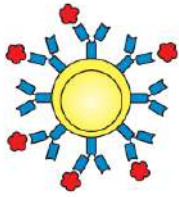


Les lymphocytes B utilisent leurs BCRs pour présenter des Ag spécifiques aux lymphocytes T (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).

• **Trois types de CPA pour trois buts différents :**

Les principales CPA sont donc les DCs, les MΦ tissulaires et les lymphocytes B : Trois types de CPA pour trois buts différents. En effet, les DCs sont des cellules "professionnelles" de l'activité CPA, elles présentent les Ag viraux et les allergènes aux lymphocytes T_H naïfs, les MΦ font de même vis-à-vis de pathogènes intra- et extracellulaires pour qu'une réponse cellulaire inflammatoire se mette en place, et, enfin, les cellules B présentent les Ag solubles, les toxines bactériennes et les virus, aux lymphocytes T_H naïfs pour induire une réponse humorale par les plasmocytes.

Trois types de CPA pour trois buts différents
(Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).

	Dendritic cells	Macrophages	B cells
			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells	+++ Macropinocytosis +++ Phagocytosis	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue-resident dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines - to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulation delivery	Inducible High on dendritic cells in lymphoid tissues ++++	Inducible - to +++	Inducible - to +++
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood
Effect	Results in activation of naive T cells	Results in activation of macrophages	Results in delivery of help to B cell

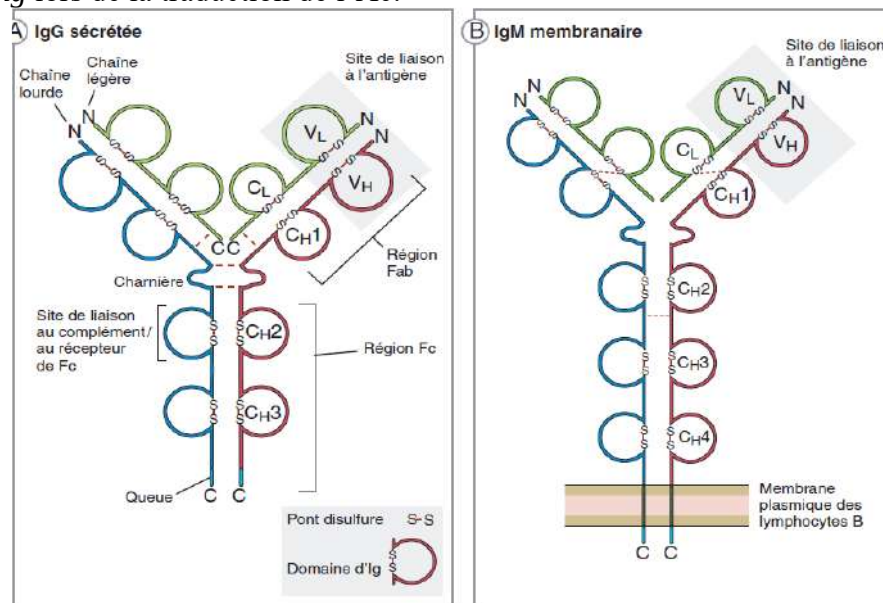
V. Molécules du système immunitaire :

1. Anticorps (immunoglobulines sécrétoires, sIg) :

a. Immunoglobulines de surface versus anticorps :

A la surface du lymphocyte B, le BCR, qui est une Ig membranaire (mIg), est capable de reconnaître et de se lier spécifiquement à un Ag. Le lymphocyte B, ainsi activé, devient plasmocyte, une cellule productrice d'Ac. L'Ac est une Ig sécrétoire (sIg) capable de reconnaître et de se lier spécifiquement au même Ag de spécificité du BCR. La molécule d'Ac est une copie soluble du BCR mais avec un segment transmembranaire différent (*Carboxy-terminus*). C'est un épissage

alternatif de l'ARNm qui préserve l'exon *membrane-coding* pour la traduction du BCR et l'exon *secretion-coding* lors de la traduction de l'Ac.

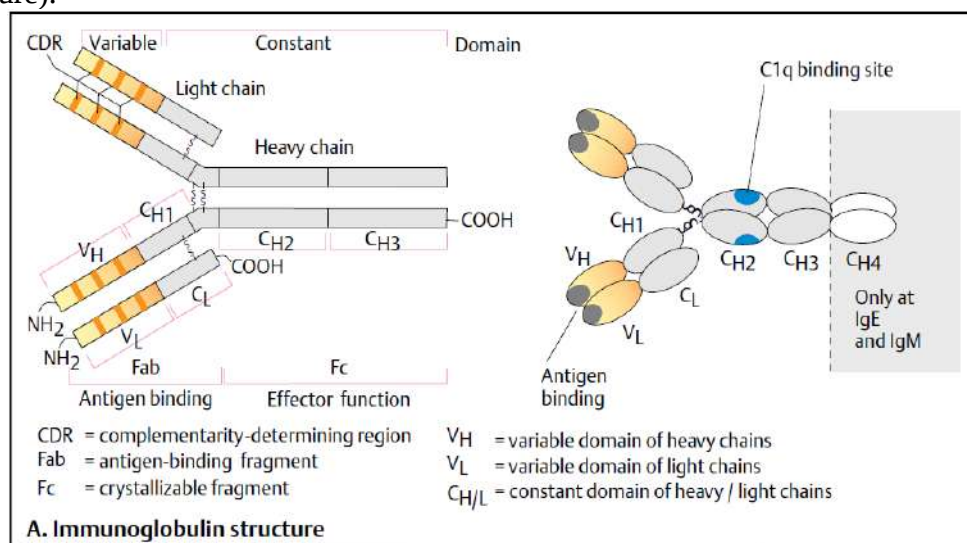


Schémas d'une molécule d'IgG sécrétée (A) et d'une molécule d'IgM membranaire (B).
Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman © 2009 Elsevier Masson SAS.

b. Structure générale des Ac :

La structure de base d'un Ac est identique quelle que soit la classe à laquelle il appartient : 4 chaînes polypeptidiques dont 2 chaînes légères identiques de 210 à 220 acides aminés et un poids moléculaire de l'ordre de 25 kDa (dite L pour *light*, de type kappa κ ou lambda λ) et 2 chaînes lourdes identiques de 450 à 600 acides aminés et un poids moléculaire de 50 à 70 kDa (dite H pour *heavy*, de type gamma, mu, alpha, delta ou epsilon) réunies entre elles par un nombre variable de ponts disulfures.

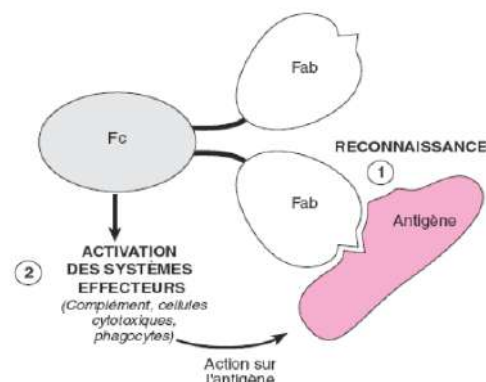
Une chaîne légère est formée d'une région variable (V) et d'une région constante (C) (on obtient donc, respectivement, VL et CL). De son côté, la chaîne lourde comprend une région V mais trois ou quatre régions C (symbolisées, respectivement, par VH et CH1, CH2, CH3 ou CH4). Chaque domaine, V ou C des 4 chaînes polypeptidiques (les 2 lourdes et les 2 légères), est caractérisé par une conformation tridimensionnelle appelée domaine de type immunoglobuline (Ig). Un domaine de type Ig est constitué d'environ 110 acides aminés en feuillet β avec une liaison S-S intra-chaîne (pont disulfure).



Color Atlas of Immunology © Burmester et al., 2003.

Les zones hypervariables, appelées régions déterminant la complémentarité (CDRs, *complementarity-determining region*), correspondent à trois zones de quelques acides aminés appartenant à la partie variable de chacune des chaînes lourdes et légères. Les autres parties variables entourant les CDRs constituent la charpente (FR, *framework region*). Les trois CDRs de la chaîne lourde coopèrent avec les trois CDRs de la chaîne légère pour constituer le paratope, partie de l'Ac qui entre en contact avec l'épitope.

La région Fc d'une Ig (fragment cristallisable, l'autre partie étant le fragment Fab pour *fragment antigen binding* responsable de la liaison avec l'Ag) est exclusivement formée par une partie de la région constante des chaînes lourdes : C'est la partie responsable de l'activité biologique de l'Ac. Différents sites de cette région sont plus ou moins glycosylés (les Ig sont des glycoprotéines). La structure de la région Fc détermine les propriétés de l'Ac : Demi-vie, stabilité. D'autres propriétés dépendent de la reconnaissance de la fraction Fc par des molécules du complément (C1q) ou par des récepteurs (FcR) : Fixation du complément, passage trans-placentaire, fixation à diverses cellules.



Immunologie, 5^{ème} édition, L. Chatenoud et JF. Bach.
Médecine-Sciences Flammarion

c. Classes et sous classes des Ac :

C'est la structure du polypeptide constant C_H de la chaîne lourde (plus particulièrement la fraction Fc) qui définit la classe et la sous classe de l'Ac. Ainsi, on distingue plusieurs types de chaînes lourdes, par ordre d'importance : les chaînes gamma (γ1, γ2, γ3, γ4) des IgG, les chaînes alpha (α1, α2) des IgA, la chaîne mu (μ) de l'IgM, la chaîne delta (δ) de l'IgD et la chaîne epsilon (ε) de l'IgE. Chez l'Homme, les Ac sont donc répartis en 9 classes et sous-classes : IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4), IgM, IgA (IgA1 et IgA2), IgD et IgE.

Certaines classes d'Ig polymérisent la structure de base : Les IgM sont des pentamères, les IgA sont le plus souvent des dimères (mais il existe des trimères et des tétramères). Dans les Ig polymériques, les unités sont réunies par des ponts disulfures et par une chaîne J (pour *joining*).

TABLE 3-2 Chain composition of the five immunoglobulin classes

Class*	Heavy chain	Number of C _H Ig domains	Subclasses	Light chain	J chain	Molecular formula
IgG	γ	3	γ1, γ2, γ3, γ4 (human) γ1, γ2a, γ2b, γ3 (mouse)	κ or λ	None	γ ₂ κ ₂ γ ₂ λ ₂
IgM	μ	4	None	κ or λ	Yes	(μ ₂ κ ₂) _n (μ ₂ λ ₂) _n n = 1 or 5
IgA	α	3	α1, α2	κ or λ	Yes	(α ₂ κ ₂) _n (α ₂ λ ₂) _n n = 1, 2, 3,
IgE	ε	4	None	κ or λ	None	ε ₂ κ ₂ ε ₂ λ ₂
IgD	δ	3	None	κ or λ	None	δ ₂ κ ₂ δ ₂ λ ₂

*See Figure 3-22 for general structures of the five antibody classes.

Composition des différents types de chaînes lourdes et légères des cinq classes d'Ig chez l'Homme
(Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

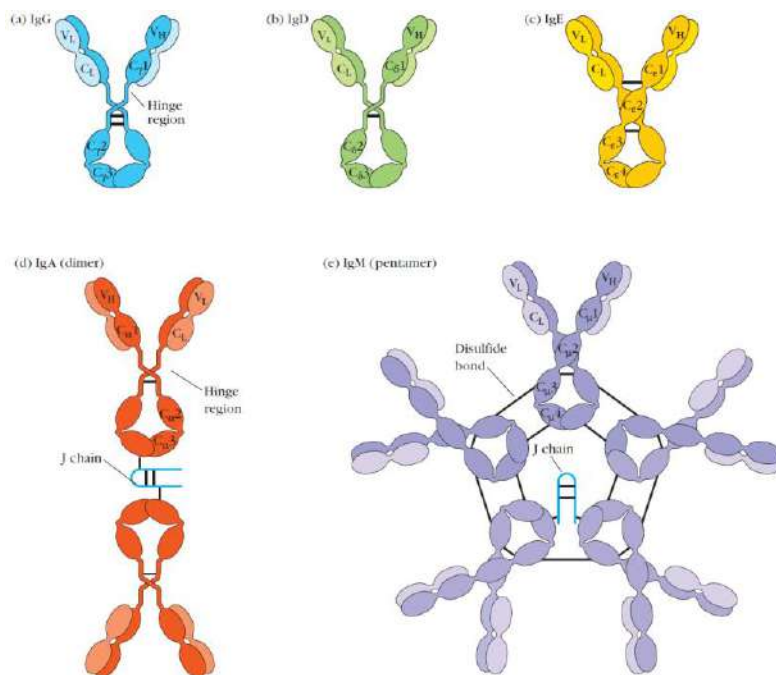
IgG, 85% des Ig, la plus abondante, 4 isotypes (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 en fonction de leur abondance), transfert placentaire et demi-vie longue grâce au récepteur FcRn, Ig d'opsonisation.

IgA, 7-15%, dimérique (80%), présente dans les sécrétions externes (salive, larmes, intestin, lait, etc.) et les muqueuses.

IgM, 5%, pentamère, Ig membranaire (BCR) essentielle pour la différenciation des B immatures et matures, 1^{ères} produites chez le fœtus et lors d'une réponse primaire humorale, très efficace dans la neutralisation des virus, l'agglutination bactérienne et l'activation du complément.

IgE, 0.02%, la moins abondante, dégranulation des mastocytes associée à l'hypersensibilité de type I (allergies).

IgD, 0.3%, très peu abondante, Ig membranaire (BCR) essentielle pour la différenciation des B immatures, pas de fonction connue.



Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013

	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE	IgD
Pois moléculaire (Kda)	190/966	146	146	165	146	160/406	188	184
Concentration sérique (mg/ml)	0.55-3.5	4-10	0.6-6	0.18-0.8	1-1.6	1-3.8	traces	0.02-0.05
Demi-vie sérique (jours)	5	23	23	8	23	6	2.5	3
Activation du complément	++++	+++	+	++++	-	-	-	-
Opsonisation	+	+++	++	++	+	+	-	-
ADCC	-	+++	++	+++	-	-	-	-
Transport placentaire	-	++++	+	+++	+/-	-	-	-

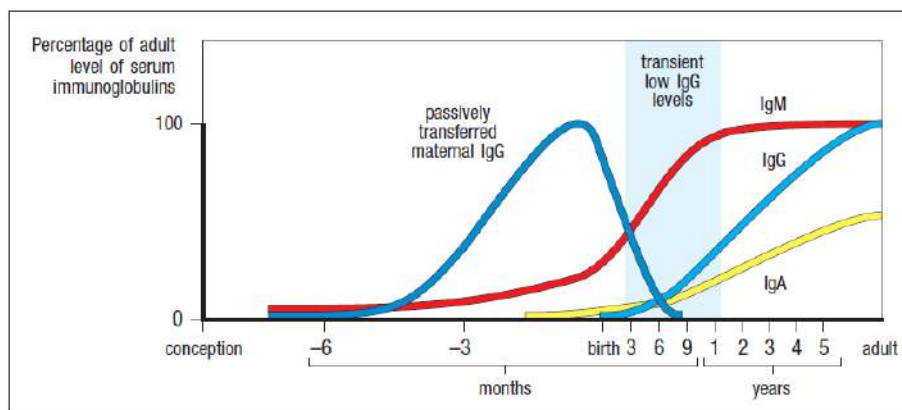
Propriétés des classes et sous-classes d'immunoglobulines.

Chez l'Homme, il existe une distribution sélective des isotypes d'Ig : Les IgG sont des Ac présents dans la circulation mais capables de traverser l'endothélium, les IgA sécrétoires (dimériques) sont présentes dans les muqueuses et les sécrétions (les IgA monomériques sont, avec les IgG, très présentes dans les fluides extracellulaires), les IgM sont essentiellement circulantes et les IgE sont surtout présentes dans les épithéliums. Normalement, il n'y a pas d'Ig dans le cerveau, organe immunologiquement privilégié.

Par ailleurs, les IgG qui traversent le placenta et les IgA sécrétoires du colostrum et du lait maternel protègent le nourrisson au cours des premiers mois de la vie où le système immunitaire n'est pas encore pleinement fonctionnel. En effet, les nouveau-nés ont des taux élevés d'IgG maternels, qui sont activement transportés à travers le placenta de la mère pendant la gestation.

Après la naissance, la production d'IgM commence presque immédiatement ; la production d'IgG, cependant, ne commence pas avant environ 6 mois, au cours de cette période le niveau total d'IgG chute à mesure que les IgG acquises maternellement sont catabolisées. Ainsi, les taux d'IgG sont faibles de l'âge de 3 mois à 1 an, ce qui peut conduire à la susceptibilité à la maladie.

Rôle des IgG et des IgA dans la protection du nourrisson au cours des premiers mois de la vie (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).



d. Variabilités des Ac :

Les différences de composition en acides aminés des chaînes polypeptidiques formant les Ac définissent différentes variabilités : Variabilité isotypique, variabilité allotypique et variabilité idiotypiques.

- **Ac isotypiques** : Ils sont définis par les domaines constants des chaînes lourdes qui distinguent les différentes classes et sous-classes d'Ig. Il s'agit d'Ac appartenant à la même espèce ;

- **Ac allotypiques** : Ils sont issus de l'haploïdie fonctionnelle à l'intérieur d'une même espèce (exclusion allélique, cela concerne une petite région au sein d'un domaine) ;

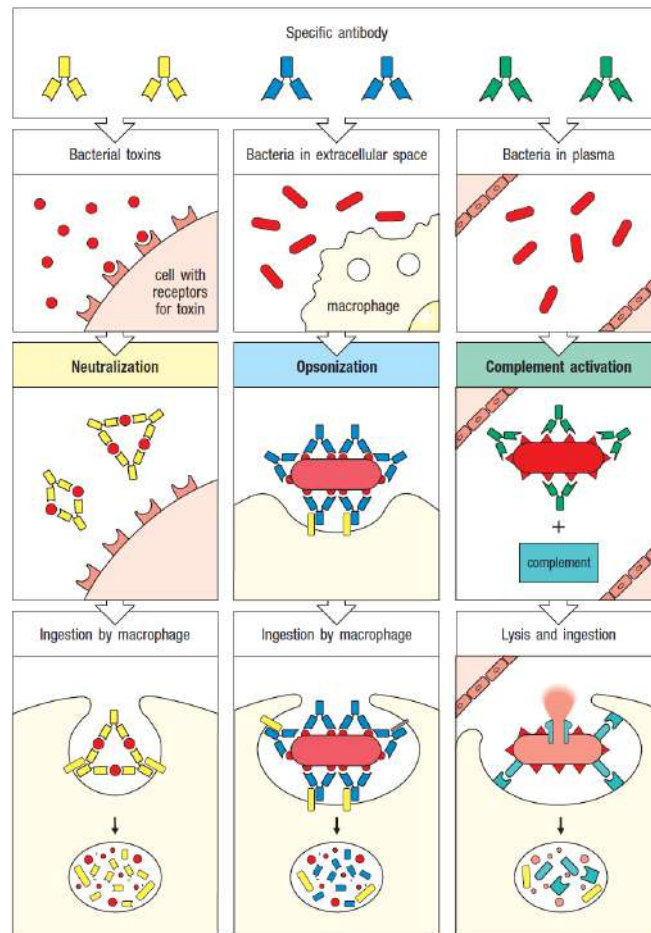
- **Ac idiotypiques** : Il s'agit d'Ac marqués par des modifications de la séquence en acides aminés de la région hypervariable (CDR) responsable de la spécificité du paratope de l'Ac : Il existe des idiotypes publics (modifications non directement liées au paratope, indépendantes donc de l'Ag et communes à plusieurs espèces d'Ac trouvés chez différents individus) et idiotypes privés (conséquences des mutations somatiques propres à chaque clone de lymphocytes survenant dans les centres germinatifs).

e. Fonctions effectrices des Ac :

Les fonctions effectrices principales des Ac dans l'élimination des Ag sont :

- la **neutralisation** qui empêche l'adhésion aux épithéliums des bactéries (protéines d'adhérence appelées "adhésines"), des toxines bactériennes et des particules virales ;
- l'**opsonisation**, phénomène par lequel les opsonines, c'est-à-dire les Ac et certains composants du complément, se fixent à la surface des bactéries pathogènes ; il se termine avec une phagocytose par les MΦ et les PNNs lesquels possèdent des récepteurs de surface pour les opsonines ; grâce aux opsonines, l'effet de la phagocytose est multiplié 1000 fois ;
- la **dégranulation** des mastocytes, PNBs et PNEs (IgE) ;
- l'**activation du complément** par les IgM/IgG (pas les IgA) qui pourrait aboutir à la formation d'opsonines, d'anaphylatoxines ou du complexe d'attaque membranaire du complément (CAM) : Phénomène de CDC, *complement-dependent cytotoxicity* ;
- la **cytotoxicité cellulaire Ac-dépendante** ou ADCC entraînant la mort médiée par les cellules NK

Fonctions effectrices
principales des Ac dans
l'élimination des Ag (Janeway's
Immunobiology, 9th ed., © Garland
Science 2017).



2. Cytokines :

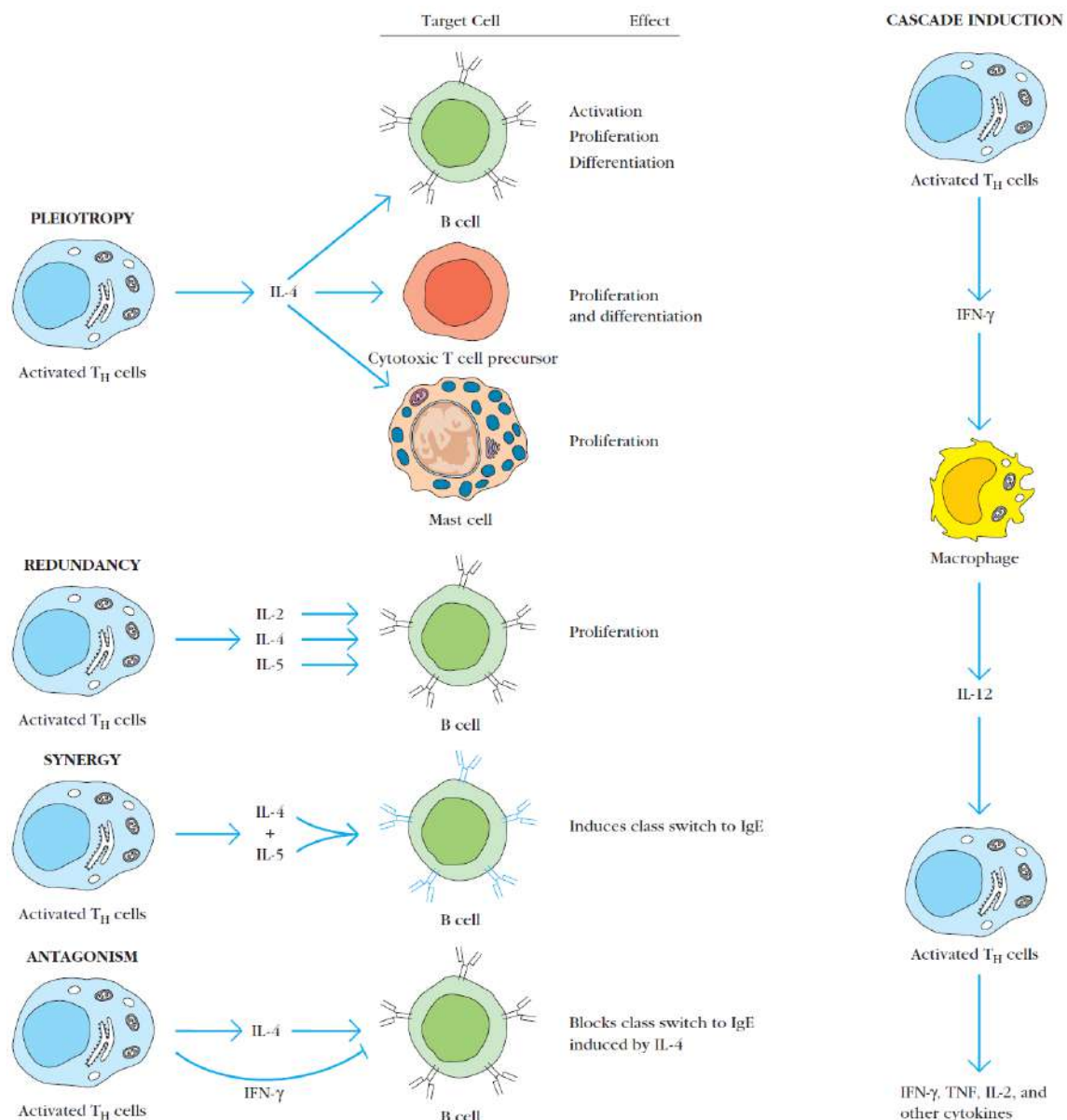
Les cytokines (du grec "*cyto*" : cellule et "*kinos*" : mouvement) peuvent être décrites comme les "hormones" du système immunitaire puisqu'elles interviennent dans la communication entre les cellules de l'immunité : Ce sont des molécules "signal". Elles sont également produites par des cellules qui n'appartiennent pas au système immunitaire comme les fibroblastes, les cellules de l'endothélium vasculaire, les cellules épithéliales ou encore les plaquettes. Les cytokines exercent leurs effets sur les cellules qui les ont produites (effet autocrine), sur d'autres cellules à proximité (effet paracrine) ou encore à distance sur des organes ou des tissus (effet endocrine).

Les cytokines sont de petites glycoprotéines (faible poids moléculaire situé entre 10 et 50 kDa) sans homologie dans leur structure. Elles sont toutes synthétisées *de novo* : On ne les trouve généralement pas dans les cellules au repos et elles ne sont produites qu'à la suite d'une activation. Elles agissent à faible dose (10-12 pg) pour amplifier ou supprimer la réponse immunitaire en cours (molécules de régulation des fonctions immunitaires). Beaucoup d'entre elles contrôlent l'activation, la prolifération et la différenciation cellulaires ; elles sont également impliquées dans l'hématopoïèse, l'hémostase, le métabolisme, etc. Certaines cytokines comme les TNFs (*tumor necrosis factors*) sont douées de capacité de cytotoxicité.

Les cytokines agissent "en cascade" (l'une peut induire la production de l'autre), elles sont pléiotropes (plusieurs effets différents sur plusieurs cellules différentes), redondantes (plusieurs cytokines peuvent partager les mêmes fonctions) et elles sont synergiques (action coordonnée de plusieurs cytokines d'où résulte l'accomplissement d'une fonction biologique) ou antagonistes (cytokines qui agissent en sens inverse). Une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires et une cellule donnée produit le plus souvent plusieurs cytokines distinctes.

Les principales cytokines sont les *interleukines* (répertoriées de IL-1 à IL-38), les *interférons de type I* (IFNs α et β), l'*interféron de type II* (IFN γ), les *facteurs de croissance hématopoïétiques*

(CSF, *colony stimulating factors*), les *facteurs de nécrose des tumeurs* (TNF α et β), les *facteurs de croissance transformant* (TGF α et β) et les chimiokines.



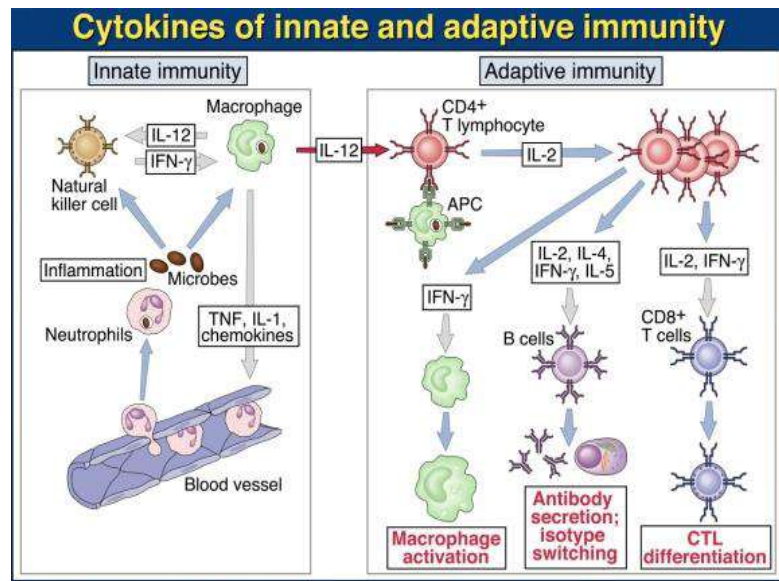
Action "en cascade" des cytokines et leurs différents types d'effets (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

Principalement sécrétée par les M Φ , l'IL-1 joue, avec le TNF α et l'IL-6, un rôle majeur dans l'inflammation. Cette cytokine est aussi un co-signal d'activation des lymphocytes T_H : Elle stimule leur prolifération, favorise l'expression du récepteur de l'IL-2 et augmente leur production de cytokines. En effet, l'IL-2 est un puissant stimulant des lymphocytes T, qui en expriment le récepteur spécifique lorsqu'ils sont activés.

Les IFNs de type I sont connus pour leur activité antivirale. L'IFN γ active les M Φ et augmente l'expression des molécules du CMH, stimulant donc la reconnaissance des Ag par les T_C.

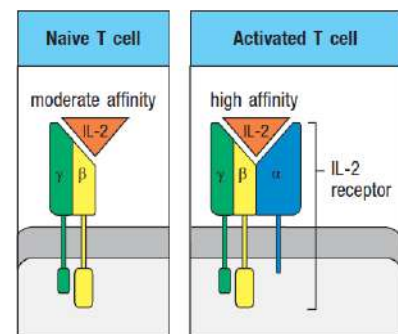
Les facteurs de croissance hématopoïétiques, CSF (GM-CSF, G-CSF, M-CSF), d'origine principalement fibroblastique et endothéliale, stimulent la multiplication et la différenciation des lignées conduisant aux granulocytes (G-CSF) et aux monocytes/M Φ (M-CSF). L'IL-3 est un facteur de croissance hématopoïétique à "large spectre", produite par les lymphocytes T.

Quelques cytokines de l'immunité innée et de l'immunité adaptative
(Abbas et al., Cellular and molecular Immunology, 7^e, 2012).



Les TNFs sont des facteurs qui ont une action antitumorale et un effet cachectique ; le TNF α est impliqué dans la physiopathologie du choc septique.

Les cytokines se fixent à des récepteurs membranaires spécifiques, plus ou moins abondants. L'expression de ces récepteurs est souvent soumise à l'action des cytokines elles-mêmes. Le récepteur de l'IL-2 a été à la base de l'étude et de la classification des récepteurs aux cytokines. Il existe un récepteur de faible affinité (constitué par les sous-unités $\beta\gamma$ exprimées de manière constitutive) et un récepteur de haute affinité uniquement exprimé après activation cellulaire (formé par les sous-unités $\alpha\beta\gamma$). La chaîne γ est commune et impliquée dans la signalisation ; la chaîne β est commune et impliquée dans la reconnaissance et la signalisation ; la chaîne α est impliquée dans la reconnaissance.

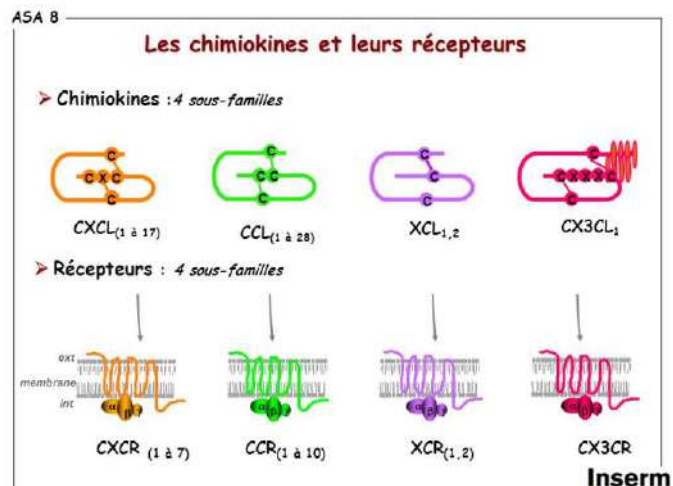


Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017

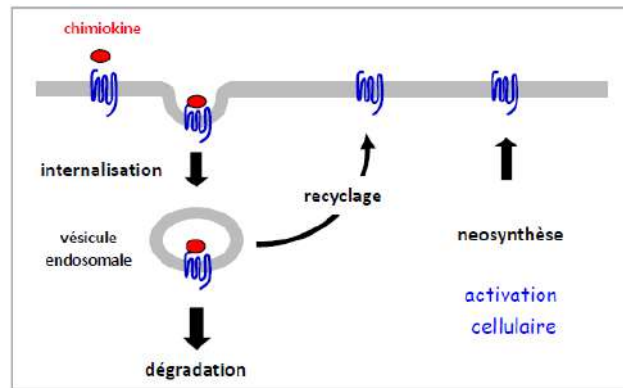
3. Chémokines (chimiokines) :

Les chémokines sont des cytokines à effet chimiotactique. Ayant un poids moléculaire compris entre 8 et 16 kDa (20-80% d'homologie), elles sont produites au site de l'inflammation, essentiellement par les M Φ , mais également par les cellules endothéliales. Elles guident vers le lieu de l'inflammation les PNNs, les M Φ et parfois les PNEs, les lymphocytes ou les cellules NK, qu'elles ont en plus la faculté d'activer.

On connaît une cinquantaine de chimiokines, divisées en 4 familles en fonction de 2 cystéines conservées (C, CC, CXC, CXXC ou CX₃C), agissant sur une vingtaine de récepteurs (*CCR1* à *CCR10*, *CXCR1* à *CXCR7*, *CX₃CR1* et *XCR1-2*) qui possèdent 7 domaines (hélices α) trans-membranaires et sont couplés aux protéines G (GPCRs, *G protein coupled receptors*). La quantité de ces récepteurs au niveau de la surface cellulaire est soumise à régulation.



La cellule, en effet, peut baisser le nombre de ces récepteurs en les internalisant dans des endosomes et en entraînant leur dégradation. Aussi, les récepteurs internalisés peuvent être conservés au niveau intracellulaire sans dégradation. Une exocytose après une activation cellulaire peut ainsi les ramener à la surface cellulaire et augmenter leur nombre (recyclage). Cette activation cellulaire peut également induire une néo-synthèse des récepteurs aux chimiokines.



4. Système du complément :

Ce système a été appelé complément parce qu'il complète l'action de l'Ac que l'on croyait capable de tuer une cible à lui seul. Les éléments du complément concourent à la destruction des agents infectieux, à l'élimination des complexes immuns et au contrôle/modulation des réponses immunitaires inflammatoires et adaptatives.

Il s'agit de plus de 50 protéines solubles (beaucoup sont des protéases) majoritairement produites dans le foie et certaines cellules dans les reins, l'intestin, le cœur et les tissus synoviaux des articulations (les MΦ et les cellules épithéliales en synthétisent). Elles sont présentes dans le sang (certaines sont membranaires), et elles agissent en cascades enzymatiques (5% des protéines plasmatiques). Elles aident au développement d'une réponse immunitaire adéquate. Parmi ces protéines plasmatiques, la C3 s'avère la plus importante en quantité et en activités. Le clivage de la C3 crée des fragments dont le C3b capable de s'attacher à des accepteurs (opsonisation) : Surface des bactéries, surface d'un complexe immunitaire (complexe formé par l'union de l'Ac à l'Ag). Certaines cellules, comme les MΦ et les PNNs, sont dotées de récepteurs spécifiques pour le C3b.

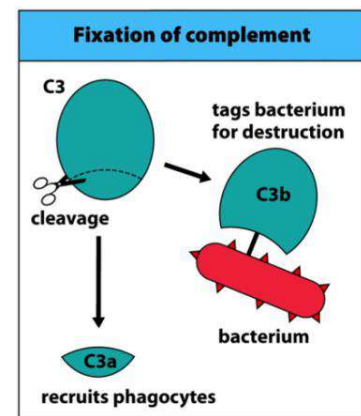


Figure 2.3 The Immune System, 3rd, © Garland Science 2009

Janeway's Immunobiology, 3th ed., © Garland Science 2009

Il existe trois voies d'activation du complément qui convergent vers la production de deux enzymes : La C3-convertase qui produit l'opsonine C3b et la C5-convertase qui catalyse la biosynthèse du C5a et du C5b. Ce dernier élément du complément déclenche une séquence de réactions terminales commune (impliquant les éléments du complément du C6 au C9) qui crée un complexe d'attaque membranaire (MAC, *membrane attack complex*) responsable de la lyse cellulaire en formant un pore dans la membrane de la cellule cible. Le système du complément agit aussi pour neutraliser le pouvoir infectieux des virus (effet neutralisateur).

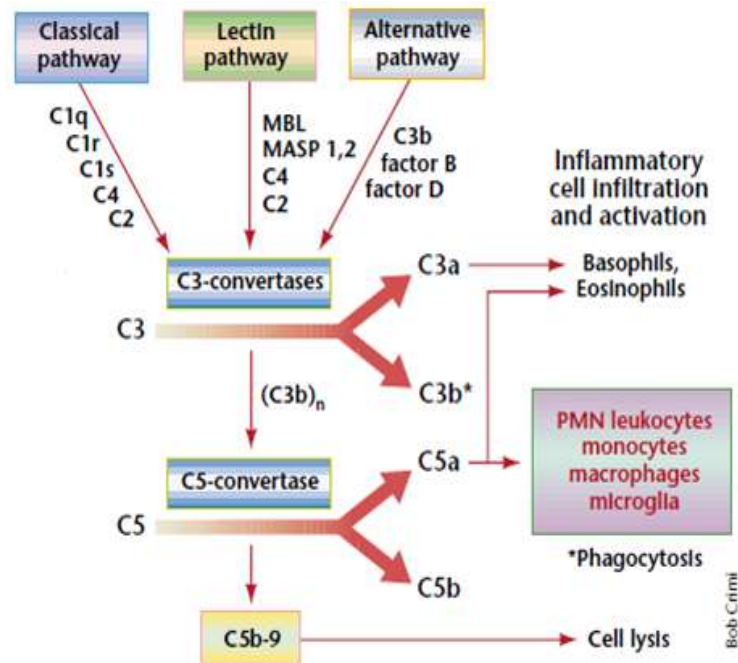
Quelques peptides qui apparaissent au cours de l'activation du système du complément entretiennent la réaction inflammatoire puisqu'ils activent la dégranulation des mastocytes ; il s'agit des C3a, C4a et C5a (*anaphylatoxines*). Aussi, le C5a est un facteur chimiotactique des phagocytes, il exalte leur pouvoir bactéricide.

a. Voie alterne du complément :

Elle est principalement initiée par les constituants de la surface de plusieurs micro-organismes (ex. : bactéries, champignons, certains virus et parasites) qui sont opsonisés par le C3b produit par hydrolyse du C3 dans le sérum de l'organisme hôte de manière "spontanée". Le *tick-over* est l'hydrolyse spontanée du C3 en C3(H₂O), forme bio-active du C3, dans la phase fluide. Ce contact surface du pathogène/C3b (liaison covalente entre le *thioester-containing domain*, TED, du C3b et des groupes hydroxyle ou amine de la surface microbienne) entraîne la genèse de la C3-

convertase alterne qui produira davantage de C3b (boucle d'amplification). La surface bactérienne n'exprime pas de protéines de régulation du complément et favorise la liaison de la properdine (ou facteur P produit par les PNNs activés et capable de se lier à la surface des microbes) qui stabilise la C3-convertase alterne (C3bBb). Le C3b sera aussi l'activateur de la production de la C5 convertase alterne (C3bBb3b). Le C3b sera aussi l'activateur de la production de la C5 convertase alterne (C3bBb3b).

Les trois voies d'activation du complément : Voie classique, voie alterne et voie des lectines (DEL ZOPPO, *Nature Medicine* 5, 995 – 996, 1999).



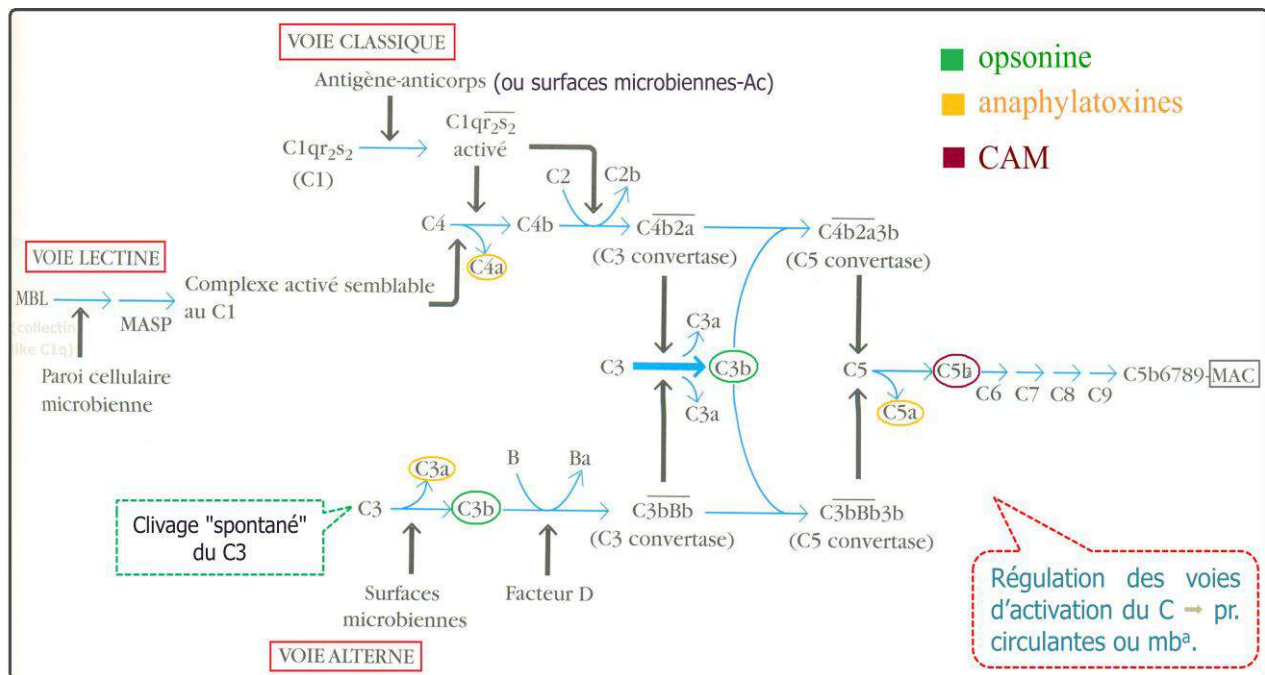
b. Voie classique du complément :

Elle est initiée par la liaison d'un Ac naturel ou induit (IgM ou certaines sous classes d'IgG) à un Ag. Le complexe C1 constitué d'une molécule de reconnaissance, le C1q, et deux sérine protéases, C1r et C1s, se fixe sur la fraction Fc des Ac (IgM 1000 x plus efficaces que les IgG pour activer le C1). La séquence de réactions qui s'ensuit génère deux complexes enzymatiques, l'un à activité C3-convertase classique (C4b2a) qui peut cliver le C3 en C3a et C3b et l'autre à activité C5-convertase classique (C4b2a3b) qui peut couper le C5 en C5a et C5b.

La voie classique peut également être initiée par la liaison d'une protéine sérique de la phase aiguë produite dans le foie, la CRP (*C-reactive protein*), aux résidus glucidiques des surfaces cellulaires microbiennes. Il s'agit d'un PRR soluble. Le C1q peut se lier alors à la CRP comme il peut lier directement la surface de l'agent infectieux.

c. Voie des lectines :

Elle est initiée par la liaison d'une protéine sérique produite dans le foie, la MBL (*mannan-binding lectin*), aux résidus glucidiques des surfaces cellulaires microbiennes. La MBL, qui est un autre PRR soluble, agit avec des sérine estérases, les MASPs (*MBL-associated serine proteases*) pour former des structures semblables à celles des composés C1, responsable de l'initiation de la voie classique. La séquence de réactions qui s'ensuit est la même que celle qui suit l'activation du C1 de la voie classique.

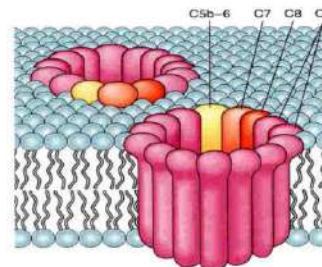


Les trois voies d'activation du complément : Voie classique, voie alterne et voie des lectines. Toutes les voies génèrent du C3b (couleur verte), des anaphylatoxines (couleur jaune) et du C5b qui réagit avec le C6, le C7, le C8 et le C9 pour produire le complexe d'attaque membranaire (MAC, membrane attack complex, couleur marron). MBL, mannan-binding lectin ; MASP, MBL-associated serine proteases (Goldsby et al., Immunologie, DUNOD éditions, 2001).

d. Rôle des éléments du complément (ou composants du complément) :

Les éléments du complément ont des effets immunologiques puisque la séquence terminale du complément a pour résultat une lyse directe des bactéries par la formation de pores (MAC). L'assemblage du MAC résulte de la liaison du C5b aux protéines C6, C7, C8 et à plusieurs molécules de C9 qui s'ancrent à la membrane de la cellule cible permettant de former un pore lytique (MAC, C5b-9).

Membrane attack complex (MAC) complement system

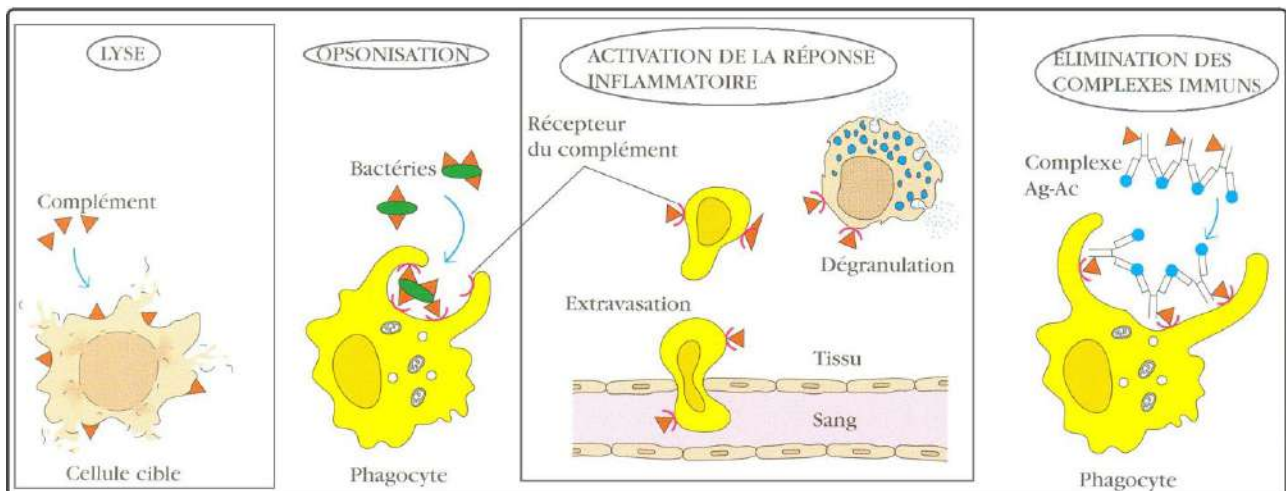


Formation of nonselective ion pores induce swelling of bacteria and killing

Aussi, le recouvrement des micro-organismes par des produits de dégradation du complément (opsonisation, notamment par le C3b) accroît leur phagocytose car les professionnels de la phagocytose (MΦ et PNNs) qui ont des récepteurs de surface pour le C3b.

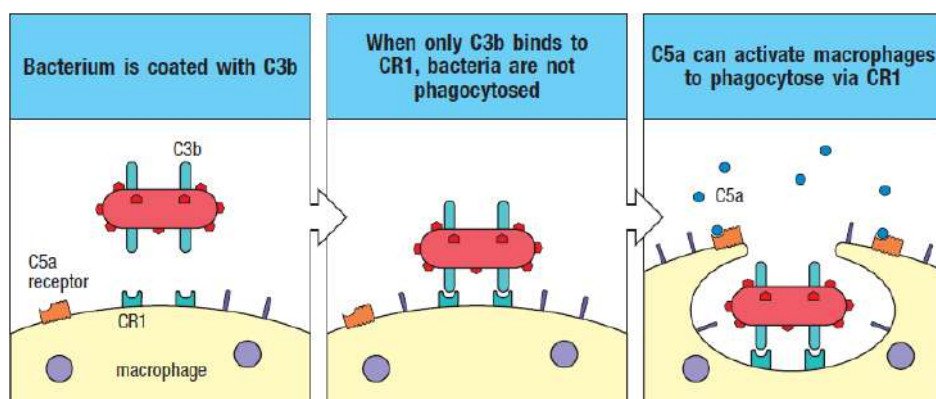
Par ailleurs, les composants du complément ont des effets inflammatoires puisque les petits fragments C3a, C4a et C5a, appelés anaphylatoxines, induisent la dégranulation des basophiles et des mastocytes, des phagocytes et des cellules endothéliales grâce à des récepteurs de surface pour le complément (CR). L'effet de la C5a est environ cent fois supérieur à celui du C3a dont l'effet est dix fois supérieur à celui du C4a dans la modulation aussi bien de l'immunité innée que de l'immunité adaptative.

Grâce au mécanisme de liaison du C3b à la fraction biologique des Ac, une accumulation dangereuse de complexes immuns (Ac-Ag) peut être empêchée : Des globules rouges par le biais de récepteur pour le C3b (CR1) ramènent les complexes immuns (Ac-Ag) jusqu'aux phagocytes, MΦ et PNNs, de la rate et du foie.



Goldsby et al., Immunologie, DUNOD éditions, 2001

L'anaphylatoxine C5a peut améliorer la phagocytose des micro-organismes opsonisés lors d'une réponse immunitaire innée. L'activation du complément conduit au dépôt de C3b à la surface des micro-organismes. Le C3b peut alors être lié par le récepteur de complément CR1 à la surface des phagocytes, mais cela à lui seul est insuffisant pour induire une phagocytose. Les phagocytes expriment également le récepteur de l'anaphylatoxine C5a, et la liaison au C5a activera désormais la cellule phagocytaire et provoquer la phagocytose des micro-organismes opsonisés.



Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017

5. Molécules du complexe majeur d'histocompatibilité :

• Définition :

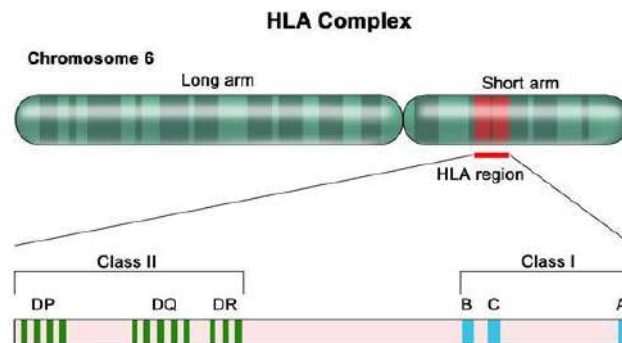
Pour les réactions immunitaires, les protéines membranaires les plus importantes sont les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou molécules du CMH (chez l'Homme, HLA pour *human leucocytes antigens*, H-2 chez la souris) qui forment une "niche" au sein de laquelle les peptides antigéniques sont accrochés. Les molécules du CMH sont codées par deux groupes de gènes polymorphes et multi-alléliques (pour chaque gène on connaît de nombreux allèles), d'expression codominante (l'hétérozygotie se traduit par l'expression des deux allotypes portés chacun par un chromosome 6, paternel et maternel). Au sein d'une famille, la probabilité d'une identité HLA entre frères ou sœurs est ainsi d'une chance sur quatre. Les loci des gènes du CMH sont très proches, le taux de recombinaison est très faible (moins de 0.5%) et la transmission se fait donc "en bloc" par haplotype. Ces loci sont situés sur le bras court du chromosome 6 humain :

- ♦ Les gènes de classe-I : Il existe trois gènes HLA de classe-I dits "classiques" : HLA-A, HLA-B et HLA-C dont les formes alléliques sont annotés HLA-A1, HLA-A2..., HLA-B1, HLA-B2..., HLA-C1, HLA-C2... etc.

♦ Les gènes de classe-II : Il s'agit de trois paires de gènes HLA de classe-II dits "classiques" : HLA-DP (gènes DPA1 et DPB1), HLA-DQ (gènes DQA1 et DQB1) et HLA-DR (gènes DRA1 et DRB1) dont les formes alléliques sont annotés HLA-DP1..., HLA-DQ1...HLA-DR1.... etc.

♦ Les gènes de classe-III : Ils codent pour certains éléments du complément (facteur B, C4 et C2), les TNF α / β , les TAPs (*Transporter associated with antigen processing*), les lymphotoxines, la HSP70 (*Heat shock protein 70*) et les sous-unités de l'immunoprotéasome (*LMP2, low-molecular mass polypeptide 2, et LMP7*).

Les loci humains HLA-A, B et C sont situés sur le chromosome 6, en aval des gènes de classe-II : HLA-DP, DQ et DR (© 2012 Terese Winslow LLC, dreamerbiologist.wordpress.com)



© 2012 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

• Molécules du CMH : Des glycoprotéines membranaires.

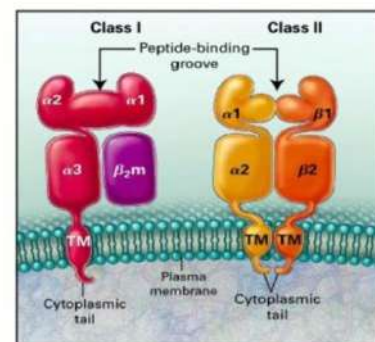
Les molécules du CMH-I sont composées d'une chaîne α (une glycoprotéine très polymorphique) associée de manière non covalente à la β_2 -microglobuline (monomorphique, gène non CMH). La cavité à peptide (ou niche/poche à peptide) est constituée d'un planché en feuillet β et des bords en hélice α , elle peut s'associer à des peptides formés de 8-10 acides aminés d'origine endogène selon le modèle "clé-serrure". La taille du peptide est fonction des extrémités de la cavité qui sont fermées.

Les molécules du CMH-II sont composées d'une chaîne α et d'une chaîne β (deux glycoprotéines, chaîne β la plus polymorphique). La poche à peptide peut avoir une association avec des peptides formés de 12-25 acides aminés d'origine exogène : Les extrémités de la cavité à peptide sont plus ouvertes d'où une taille plus grande du peptide.

Les molécules du CMH-I sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme (jusqu'à 10^5 par cellule sauf les neurones, les spermatozoïdes, les cellules trophoblastiques, les cellules des tubules rénaux, etc.). Les plaquettes expriment également les molécules du CMH-I. En s'associant avec des peptides du "soi", ils permettent l'échappement à la cytotoxicité des cellules NK ou des lymphocytes T_C.

Les molécules du CMH-II sont exprimées à la surface des CPA (DCs, M Φ et lymphocytes B) et les cellules épithéliales du cortex thymique (cTECs). Cette expression est stimulée par l'IFN γ , sécrété par les cellules endothéliales, ou par le TNF α , elle permet l'activation des lymphocytes T CD4⁺.

Chez l'Homme, 6 types de molécules du CMH-I peuvent être exprimés et 12 types de CMH-II pour chaque individu. Toutefois, chaque molécule de CMH (I ou II) peut s'associer à des dizaines de milliers de peptides différents à condition que l'enchâssement dans la poche à peptide du CMH soit correct pour que l'apprêtement puisse aboutir adéquatement.



Klein and Sato, 343(10):702-709, Sep 7, 2000.

• *Polymorphisme des molécules HLA :*

Les gènes codant pour les molécules HLA de classe-I et II classiques sont les plus polymorphes du génome humain, avec plus de 15 000 allèles décrits jusqu'en 2016.

Locus	Number of alleles (allotypes)	Locus	Number of alleles (allotypes)
HLA - A	3285	HLA – DPA1	42
HLA - B	4077	HLA – DPB1	587
HLA - C	2801	HLA – DQA1	54
There are also non-classical HLA - E, HLA - F and HLA - G	Relatively few alleles	HLA – DQB1	876
		HLA – DRA1	7
		HLA – DRB1	1825
		There are also HLA - DM and HLA - DO	Relatively few alleles

Polymorphisme des molécules de classe-I et de classe-II du CMH.

D'après <http://hla.alleles.org>, mise à jour en Octobre 2015.

Lors d'une infection, le polymorphisme des allèles HLA classiques pourrait expliquer des spécificités de réponses T différentes entre les individus. En effet, exprimant des formes alléliques différentes des gènes HLA, chaque individu serait susceptible de présenter des peptides différents aux lymphocytes T en provenance d'un même virus. Il résulte de ce phénomène l'existence de sujets bons ou mauvais répondeurs en fonction du type, de la quantité et du pouvoir immunogène des peptides qui seront présentés. Parmi les moins bons répondeurs, certains individus pourraient même être incapables de répondre efficacement à un Ag donné ce qui porte à conséquences sur l'immunité anti-infectieuse et l'efficacité de certains vaccins. Ainsi, les différences d'aptitude à répondre efficacement à une stimulation antigénique correspondraient à des différences de susceptibilité à de nombreuses maladies (associations HLA/maladies).

Par ailleurs, les molécules HLA dits "non classiques", de classe-I ou II, sont plus ou moins polymorphiques et peuvent être impliqués dans certaines étapes des réponses immunitaires (HLA-E, HLA-F, HLA-G ou HLA-DM et HLA-DO).

• *Typages HLA :*

Les typages HLA permettent la caractérisation des protéines HLA membranaires (phénotypage HLA) et la détermination des gènes HLA exprimés (génotypage HLA). Ils sont utilisés dans les cas des transplantations d'organes et des greffes de cellules souches hématopoïétiques pour vérifier le niveau d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur, pour la vérification d'une prédisposition aux maladies ou à une sensibilité médicamenteuse.

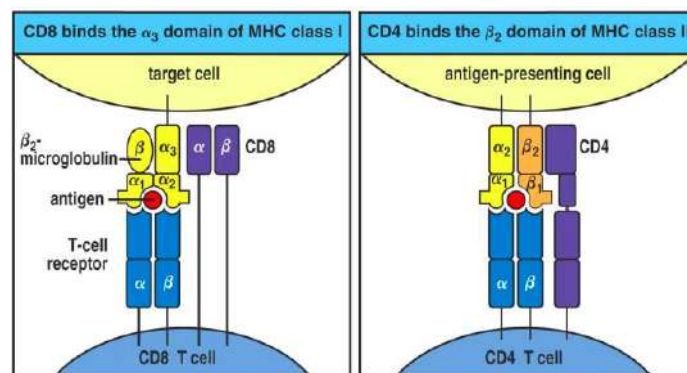
En sérologie, le phénotypage HLA est basée sur la technique de micro-lympho-cytotoxicité à l'aide d'Ac anti-HLA. Dans le cas d'une interaction de spécificité entre l'Ac est la molécule HLA à la surface cellulaire, l'ajout du complément entraîne une lyse cellulaire confirmant l'existence de la protéine HLA membranaire recherchée. Un exemple de phénotypage pourrait être HLA-A2, HLA-B27, HLA-Cw4, HLA-DR4. Dans le cas du locus C, la lettre "w" est ajoutée au locus HLA-C pour éviter toute confusion avec le système du complément : Exemple HLA-Cw4.

En biologie moléculaire, le génotypage HLA est réalisé par les techniques de PCR, réaction en chaîne par polymérase (PCR est l'abréviation anglaise de *polymerase chain reaction*). Il existe une nomenclature des gènes HLA classiques harmonisée au niveau international. La nomenclature actuelle (avril 2010) inclut le nom du gène, suivi des numéros de la famille allélique (2 premiers chiffres, aussi appelé 1^{er} champ ou *field* en anglais) et de l'allèle dans cette famille (2 ou 3 chiffres pour le moment, 2^{ème} champ), séparés par « * » et « : ». Exemple : HLA-A*02:101, HLA-

DRB1*13:01. Un exemple de typage HLA génétique pourrait être HLA-A*02:101, HLA-B*27:302, HLA-DRB1*04:82. Pour le génotypage HLA des molécules HLA de classe-II, il s'agit le plus souvent de la détermination du gène codant la chaîne β , d'où l'écriture : HLA-DRB1*04.

• **CMH : Élément central de la réponse adaptative.**

Les molécules du CMH participent à la reconnaissance de l'Ag car le $\alpha\beta$ TCR des cellules T_H et T_C reconnaissent un "ligand composite" (complexe peptide-CMH) : Environ un tiers du peptide antigénique (2-4 acides aminés) et deux tiers sont des acides aminés des deux hélices du CMH spécifique. La co-reconnaissance d'un peptide étranger et d'une molécule du CMH est connue sous le nom de restriction CMH parce que le produit d'un allèle du CMH particulier est apte à restreindre la capacité de la cellule T à reconnaître l'Ag. Cette restriction peut résulter soit d'un contact direct entre la molécule du CMH et le $\alpha\beta$ TCR des cellules T, soit d'un effet indirect du polymorphisme du CMH sur les peptides.



Immunobiology, Kenneth Murphy (8th ed, 2012).

Le CMH est donc un acteur central dans la réponse adaptative dès lors qu'il participe : **i-** à la différenciation des lymphocytes T_H par l'expression du complexe peptide-CMH-II à la surface des CPA ; **ii-** à la différenciation des lymphocytes B grâce à l'apparition du complexe peptide-CMH-II à la surface de la cellule B pour activer la cellule T_H qui va la booster en retour ; **iii-** à la différenciation des lymphocytes T_C et leur activation cytotoxique par expression du peptide-CMH-I à la surface des cellules cibles et **iv-** à l'activation du $M\Phi$ via l'expression du complexe peptide-CMH-II à sa surface pour activer la cellule T_H qui va le promouvoir en retour.

VI. Mécanismes de défense :

Pour défendre l'organisme, le système immunitaire doit développer une multitude de réponses immunes très variées organisées selon le schéma suivant : Reconnaissance, développement de réponses effectrices, régulation de celles-ci et développement d'une "mémoire". De leur côté, les micro-organismes pathogènes usent de stratégies diverses de subversion du système immunitaire et de nombreux mécanismes d'échappement aux réponses immunes.

Les mécanismes de défense mettent en jeu deux processus : **i-** L'**immunité innée** ou immunité naturelle, indépendante de l'Ag, d'action immédiate (pas de temps de latence), de spécificité limitée (récepteurs reconnaissant des "motifs moléculaires"), sans "mémoire", mais capable de déclencher l'immunité adaptative (cytokines, protéines de l'inflammation et activité de cellules CPA)

Recognition mechanisms of innate immunity	Recognition mechanisms of adaptive immunity
Rapid response (hours)	Slow response (days to weeks)
Fixed	Variable
Limited number of specificities	Numerous highly selective specificities
Constant during response	Improve during response
Common effector mechanisms for the destruction of pathogens	

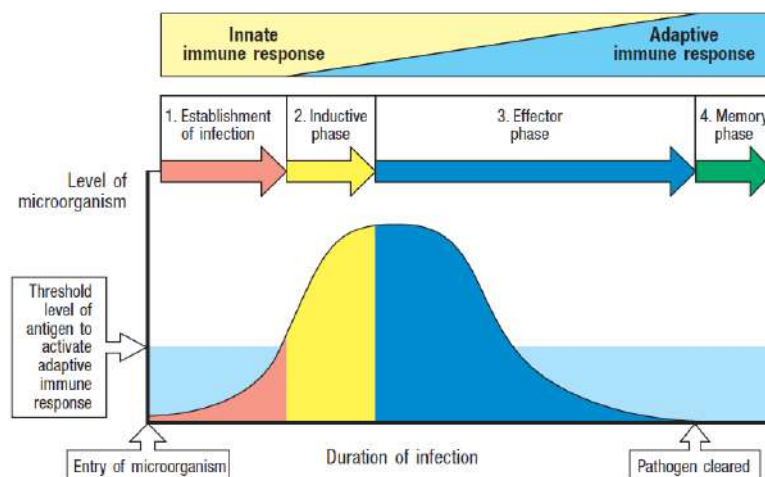
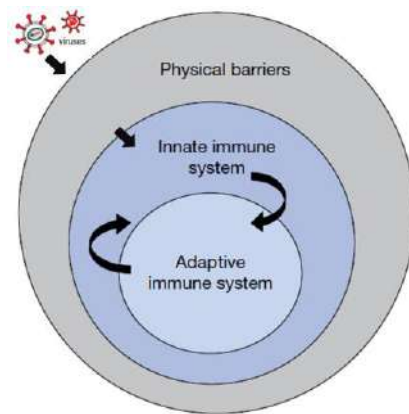
Figure 1.0 The Immune System, 3ed, (© Garland Science 2009)

et **ii- l'immunité adaptative** ou immunité spécifique dépendante de l'Ag, se développant en quelques jours (période de latence lors de la 1^{ère} rencontre avec l'Ag), spécifique de l'Ag, qui garde le souvenir de la rencontre ("mémoire" immunologique) et elle est capable de réactiver l'immunité innée (par des cytokines). Il existe une réelle coopération et une interdépendance des deux bras du système immunitaire, l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Néanmoins, si tous les êtres vivants possèdent une immunité innée, l'immunité adaptative, en revanche, est limitée aux êtres les plus évolués (vertébrés) comme les poissons (cartilagineux et osseux), les amphibiens, les reptiles, les oiseaux et les mammifères car elle est étroitement liée à l'expression des molécules de CMH et des récepteurs de surface des lymphocytes B (BCR) et des lymphocytes T (TCR).

1. Les trois étapes de l'immunité :

Chez les vertébrés, en général, et l'Homme, en particulier, l'immunité suit un schéma d'activation en trois étapes : **i-** Ante-immunité est l'ensemble des barrières anatomiques, physiologiques et microbiologiques qui empêche un pathogène d'envahir l'organisme hôte ; **ii-** Immunité innée ou naturelle s'active de manière immédiate (quelques minutes) dès que les barrières sont franchies par les agents infectieux (arrivée des MAMPs/PAMPs et apparition de DAMPs) en impliquant, dans un premier temps, des effecteurs préformés non spécifiques comme le complément, les peptides antimicrobiens, les IFNs, les TNFs ou la phagocytose (elle aboutit à l'élimination de 99% des agents infectieux) ; dans un deuxième temps, une immunité innée précoce ou induite (4-96 heures après l'arrivée du pathogène) sollicite le recrutement de cellules effectrices telles que les MΦ, les granulocytes ou les cellules NK, elle finit par le déclenchement d'une réaction inflammatoire ; **iii-** Immunité adaptative, dite tardive (plus de 96 heures après l'arrivée du pathogène) dont l'activation est induite par les acteurs de l'immunité innée une fois vaincue par la virulence du pathogène, elle implique une reconnaissance spécifique du pathogène par les lymphocytes T et B et la génération de lymphocytes "mémoires". Une fois tous les Ag du pathogène éliminés (ou que la dose d'Ag a chuté sous le seuil de réponse), la réponse immunitaire est inhibée. Le tissu infecté sera réparé, et les Ac, les cellules effectrices résiduelles, et la mémoire immunologique offriront une protection durable contre la réinfection dans la plupart des cas.



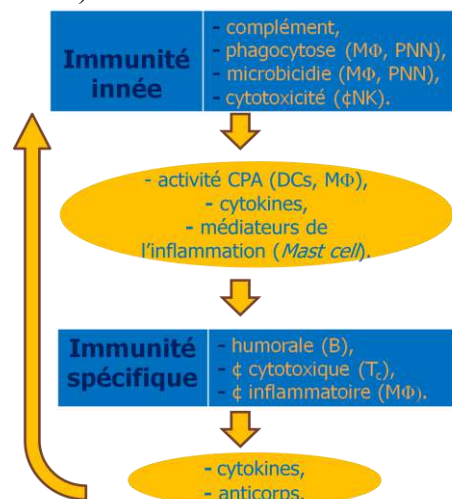
Evolution d'une infection aiguë typique achevée par une réponse immunitaire adaptative (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).

2. Coopération entre l'immunité innée et l'immunité adaptative :

a. Notion de coopération cellulaire :

Au cours d'une infection, l'immunité innée entre en jeu dès l'arrivée du micro-organisme pathogène. Si par ses réponses naturelles (humorales et cellulaires) elle n'arrive pas à l'éliminer, elle possède la capacité de faire la connexion avec le système immunitaire adaptatif (par le biais de l'activité CPA, des cytokines et des médiateurs de l'inflammation).

Les réponses immunitaires adaptatives sont donc amorcées par l'immunité innée lorsque le nombre des agents pathogènes dépasse une dose seuil d'Ag requise pour une réponse spécifique. Après 4 à 7 jours, les cellules effectrices et les molécules de la réponse adaptative commencent à éliminer l'infection tout en stimulant les réponses naturelles (via des cytokines et des Ac). A ce stade, une véritable coopération cellulaire s'établit entre les cellules du système immunitaire innée et les lymphocytes, agents cellulaires du système immunitaire adaptatif (interdépendance). Les réponses immunitaires innées et adaptatives agissent en interaction étroite, grâce à la coopération cellulaire, dans le but de protéger l'organisme hôte contre les agents pathogènes.



Ainsi, l'immunité innée est indispensable à l'activation de l'immunité adaptative en lui présentant les Ag. En retour, les produits de l'immunité adaptative (cellulaires et humoraux) améliorent les performances de l'immunité innée : Notions de coopération et d'interdépendance entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif.

b. Notion de modules effecteurs :

Les modules effecteurs correspondent à des ensembles de mécanismes de défense cellulaires et humoraux fonctionnellement cohérents servis à la fois par des réponses immunitaires innées et adaptatives comme la cytotoxicité, l'immunité intracellulaire, l'immunité des muqueuses ou l'immunité extracellulaire. En effet, les cellules innées et les cellules lymphocytaires adaptatives partagent ces diverses fonctions. Pour chaque type de cellules de l'immunité innée, il existe un type correspondant de lymphocytes T avec des caractéristiques fonctionnelles généralement similaires. Chaque ensemble de cellules innées et de lymphocytes T faisant partie d'un module effecteur est largement dirigé vers une catégorie distincte d'agents pathogènes.

VII. Ante-immunité :

Les deux processus de défense (immunité innée et immunité adaptative) ne prennent en charge qu'un infime nombre de pathogènes infectieux. L'immense majorité des micro-organismes pathogènes (plus de 99,9 %) sont, en réalité, éliminés ou au moins empêchés de pénétrer l'organisme hôte grâce aux barrières de l'**ante-immunité** : Barrières anatomiques, physiologiques et microbiologiques.

Empêcher l'introduction de l'agresseur est d'abord le rôle de la barrière cutanéomuqueuse (couche cornée de la peau et l'épithélium des muqueuses). Cette barrière anatomique (physique) constitue la première ligne de défense non spécifique : Imperméabilité de la peau, mouvements des cils vibratiles ou larmes, salive, mucus nasal et bronchique, suc gastrique, bile de la barrière épithéliale muqueuse.

Avec les barrières anatomiques, ils existent des barrières physiologiques renforçant l'action de l'ante-immunité : La température corporelle, le pH, les actions antifongiques (par certains acides

gras) et antibactériennes (par l'acide lactique) du sébum et de la sueur et les médiateurs chimiques tels que le lysozyme, les interférons ou les éléments du complément.

La flore normale des organismes hôtes (flore commensale cutanée, respiratoire, génitale et digestive) constitue également une barrière de l'ante-immunité, puisqu'elle représente une barrière microbiologique capable d'exercer des actions de bactéricidie contre les bactéries pathogènes comme elle peut nuire à leur croissance et à leur développement en entrant en compétition avec eux en rapport, notamment, aux éléments nutritifs.

Barrières de l'ante-immunité	
Barrières mécaniques (anatomiques ou physiques)	- Peau/muqueuses : Cellules épithéliales (jonctions serrées & couche kératinisée) ; - Flux d'air et de liquide ; - Mucus (mucines, glycoprotéines, enrobent le pathogène pour inhiber l'adhésion à l'épithélium) ; - Mouvements de cils des muqueuses (rejet des pathogènes vers l'extérieur).
Barrières physiologiques (chimiques)	- Température corporelle (fièvre inhibe la croissance de certains pathogènes) ; - Acides gras (glandes sébacées du derme) ; - Médiateurs chimiques (lysosyme "enzyme antibactérienne sécrétée dans les larmes, la sueur et la salive", lactoferrine, pepsine "enzyme antibactérienne sécrétée dans l'intestin", surfactant pulmonaire, interférons et complément) ; - pH acide (tue la plupart des microorganismes : Estomac, vagin) ; - Peptides antibactériens (β-défensines, peau et tractus respiratoire ; α-défensines = Cryptidines et phospholipase A₂ sécrétoire, cellules de Paneth de l'intestin ; RegIII, lectidines, protéines de la famille des lectines ; histatines, anti-microbes et antifongiques des séreuses et salive ; cathélicidines, hélices α).
Barrières microbiologiques	Flore normale (flore commensale cutanée, respiratoire, génitale, digestive) : - Compétition (nutriments, captation du fer) ; - Substances antibactériennes (acide lactique de lactobacilli vaginal, bactériocines, ex: colicines produites par <i>E. Coli</i>) ; - Blocage d'accès pour l'épithélium.

VIII. Immunité innée ou naturelle :

L'immunité innée est polyvalente et existe avant tout contact avec l'agent infectieux : Elle est donc indépendante de l'Ag. Sa mise en œuvre est immédiate (pas de temps de latence). Quelque soit l'agent infectieux rencontré (virus, bactéries, toxines, champignons ou parasites), le mode d'action est le même. Elle intervient avec une spécificité limitée (reconnaissance de structures communes à différents agents infectieux grâce aux PRRs qui reconnaissent des "motifs moléculaires") et sans "mémoire" : Elle contrôle la quasi-totalité des infections (99%). L'immunité innée possède la capacité de déclenchement de l'immunité adaptative. Elle dispose d'acteurs humoraux tels que le complément, les cytokines et les chimiokines, la CRP et le MBL (protéines de la phase aiguë) ou les Ac naturels (IgM de faible affinité pour l'activation de la voie classique ou la phagocytose) et d'acteurs cellulaires tels que les M Φ , les granulocytes, les mastocytes, les DCs, les cellules NK, les ILCs, les lymphocytes T $\gamma\delta$, les cellules iNKTs et les cellules MAITs.

1. Facteurs humoraux de l'immunité innée :

a. Complément :

L'activation du complément conduit à l'apparition du C3b, une opsonine, et des anaphylatoxines qui se fixent aux mastocytes et les activent. Le fragment C5b, une fois produit, adhère à la particule-cible et permet l'activation successive des facteurs C6, C7 et C8. Le complexe

ainsi formé catalyse la polymérisation du facteur C9 dans la membrane de la cible : Ce complexe lytique (MAC) forme un pore qui permet l'entrée d'eau et de sodium responsable de la lyse de la particule-cible.

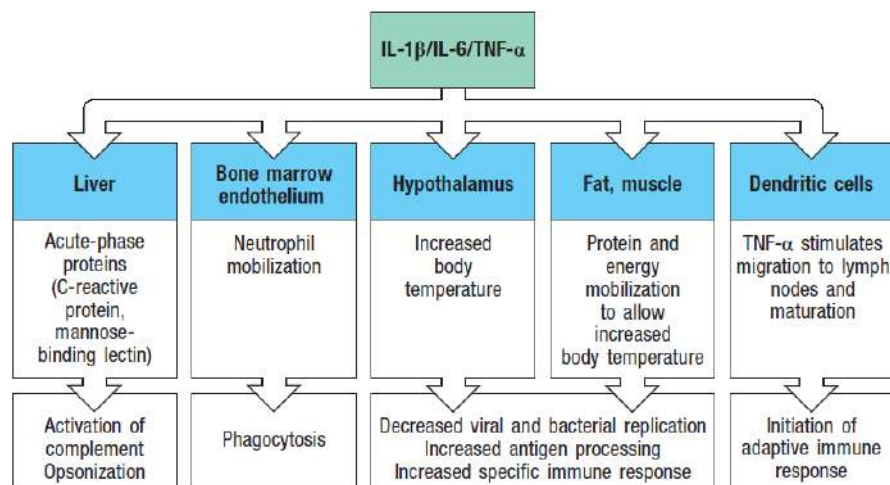
b. Interleukines -1 β et -6 (IL-1 β /IL-6) :

Ces deux cytokines ont une activité pléiotrope, elles agissent en particulier sur les cellules de l'hypothalamus et du foie (effets systémiques). Il s'agit de pyrogènes endogènes qui agissent sur le centre de régulation thermique de l'hypothalamus et engendrent une hyperthermie qui a un rôle bénéfique dans la lutte contre l'infection (inhibition de la croissance tissulaire des bactéries et la multiplication de nombreux virus par blocage des systèmes enzymatiques ; augmentation de la mobilité des granulocytes et leurs capacités bactéricides et accroissement de la production des interférons ; immunité adaptative mieux opérationnelle). L'hyperthermie résulte d'une action du système nerveux central sur le muscle et les adipocytes en altérant la mobilisation énergétique afin d'augmenter la température corporelle. Par ailleurs, les IL-1 β /IL-6 activent les cellules hépatiques (hépatocytes) qui sécrètent sous leur influence une quantité considérablement accrue de protéines de la phase aiguë de l'inflammation, dont la CRP (*C réactive protéine*) et le MBL (*mannose-binding lectin*).

c. Tumor necrosis factor α (TNF α) ou cachectine :

Le TNF α est, comme l'IL-1 et l'IL-6, une cytokine sécrétée par les M Φ résidents ayant une activité pléiotrope : Activation des cellules de l'immunité adaptative, pyrogène endogène, activation de la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation, stimulation de l'activité des polynucléaires. Cette cytokine est responsable de l'augmentation de la perméabilité vasculaire lors de l'inflammation (action locale) comme elle peut léser les cellules cancéreuses par simple contact. Le TNF α , pour le différencier du TNF β sécrété par les lymphocytes T activés, est une cachectine car, libéré massivement au cours d'infections graves, il accélère le catabolisme lipidique et entraîne une importante perte de poids (cachexie).

Actions systémiques des cytokines lors de la phase aiguë de la réaction inflammatoire (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).



d. Interférons de type I (IFN α et β) :

Ayant une activité antivirale, les IFNs de type I constituent un ensemble de glycoprotéines qui sont produites précocement et brièvement par les cellules infectées par un virus. Ils diffusent dans les tissus avoisinants et se fixent à des récepteurs spécifiques sur les cellules non infectées : La fixation de l'IFN dé-réprime la synthèse de plusieurs systèmes enzymatiques qui s'activeront si le virus pénètre dans la cellule et empêcheront l'information génétique virale de s'exprimer. La résistance à la réplication virale des cellules non-infectées passe par une activation de gènes qui cause la destruction de l'ARNm viral et inhibe la traduction des protéines virales. Aussi, les IFN α et

β entraînent l'inhibition du bourgeonnement des particules virales et la libération des acides nucléiques viraux.

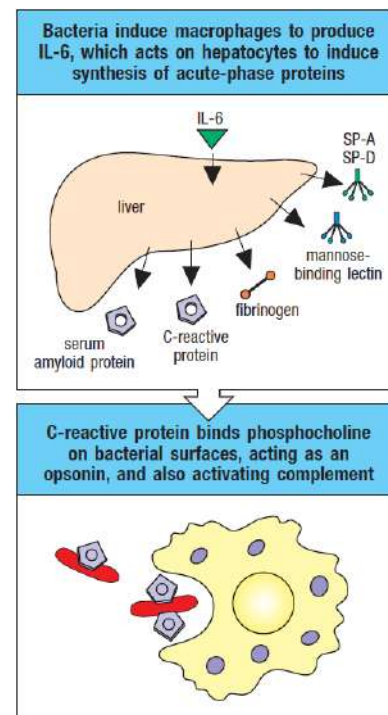
En outre, ces IFNs augmentent l'expression du CMH-I ce qui, d'un côté, augmente la résistance à la cytotoxicité des cellules NK des cellules normales, et, d'un autre côté, rend les cellules infectées par le virus plus susceptibles à la lyse par les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques. En plus de leurs multiples activités antivirales, les IFN de type I ont des effets immuno-régulateurs. Ils améliorent la présentation d'Ag par les DCs, ils activent les lymphocytes B et ils stimulent l'activité cytotoxique des MΦ et des cellules NK et prolongent la survie des lymphocytes T. Par ailleurs, ce sont également des pyrogènes endogènes.

e. CXCL8 (chémokine, IL-8) :

Cette chimiokine est l'une des plus importantes lors de la réaction inflammatoire, elle est produite par plusieurs catégories cellulaires telles que les MΦ, les fibroblastes, les cellules épithéliales et les cellules endothéliales. Elle permet l'attraction des PNNs (mobilisation, activation et dégranulation) et des cellules T naïves au site de l'infection lesquels expriment les récepteurs CXCR1 et CXCR2 dont cette chémokine est le ligand. Aussi, la CXCL8 joue un rôle important dans le processus de l'angiogenèse.

f. C réactive protéine (CRP) :

Il s'agit d'une protéine de la phase aigüe, avec le MBL, synthétisée par le foie. Elle doit son nom au fait qu'elle est capable de précipiter avec le polysaccharide C du pneumocoque. On ne la trouve normalement présente dans le sang qu'à l'état de traces (<12 mg/l). Son taux s'élève rapidement dès le début de la réaction inflammatoire sous l'influence de divers stimuli dont les plus importants sont les IL-1 β /IL-6 sécrétées par le MΦ activé. Le taux de CRP se normalise dès que le processus inflammatoire est contrôlé. En se fixant directement aux phospholipides de nombreuses bactéries (rôle d'opsonine), la CRP augmente la phagocytose puisque les cellules phagocytaires possèdent un récepteur de surface pour la CRP. Elle active également le complément par une activation équivalente à la voie classique : Le C3b alors généré augmentera à son tour la phagocytose.



Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

2. Réponses immunitaires innées :

Une fois les micro-organismes pathogènes dépassent les barrières naturelles, l'immunité innée est déclenchée par une réaction inflammatoire qui résulte de la libération de médiateurs de l'inflammation (dont des cytokines, l'histamine, l'héparine, etc.), notamment par les mastocytes et les MΦ résidents, et ultérieurement par les PNNs. Dès lors, des mécanismes innés tels que la phagocytose, la microbicidie (dépendante et indépendante de l'O₂), la cytotoxicité cellulaire des cellules NK (ADCC) et l'activation du complément (lyse cellulaire, booster la phagocytose, activer les mastocytes) se mettent en marche. Si les pathogènes résistent aux réponses immunitaires naturelles, l'activité CPA permet le déclenchement de l'immunité adaptative. Une fois la réponse immunitaire terminée et le pathogène, par conséquent, éliminé, un processus important appelé

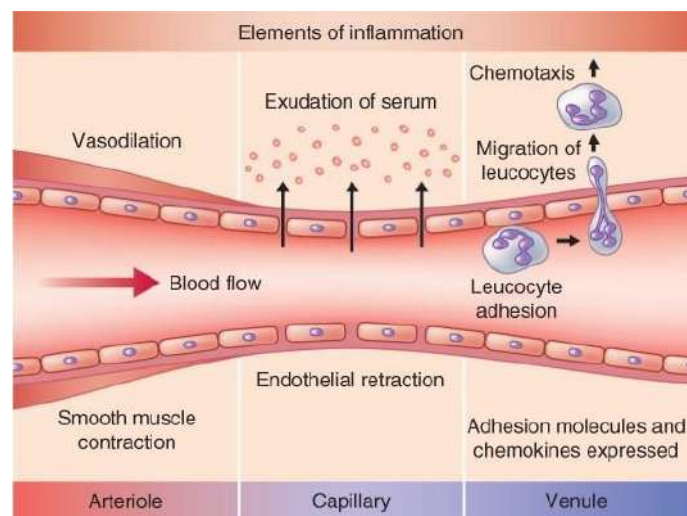
réparation tissulaire se met en place pour restaurer l'intégrité du tissu doublement agressé (par l'infection et par la réponse pro-inflammatoire qui en résulte).

3. La réaction inflammatoire :

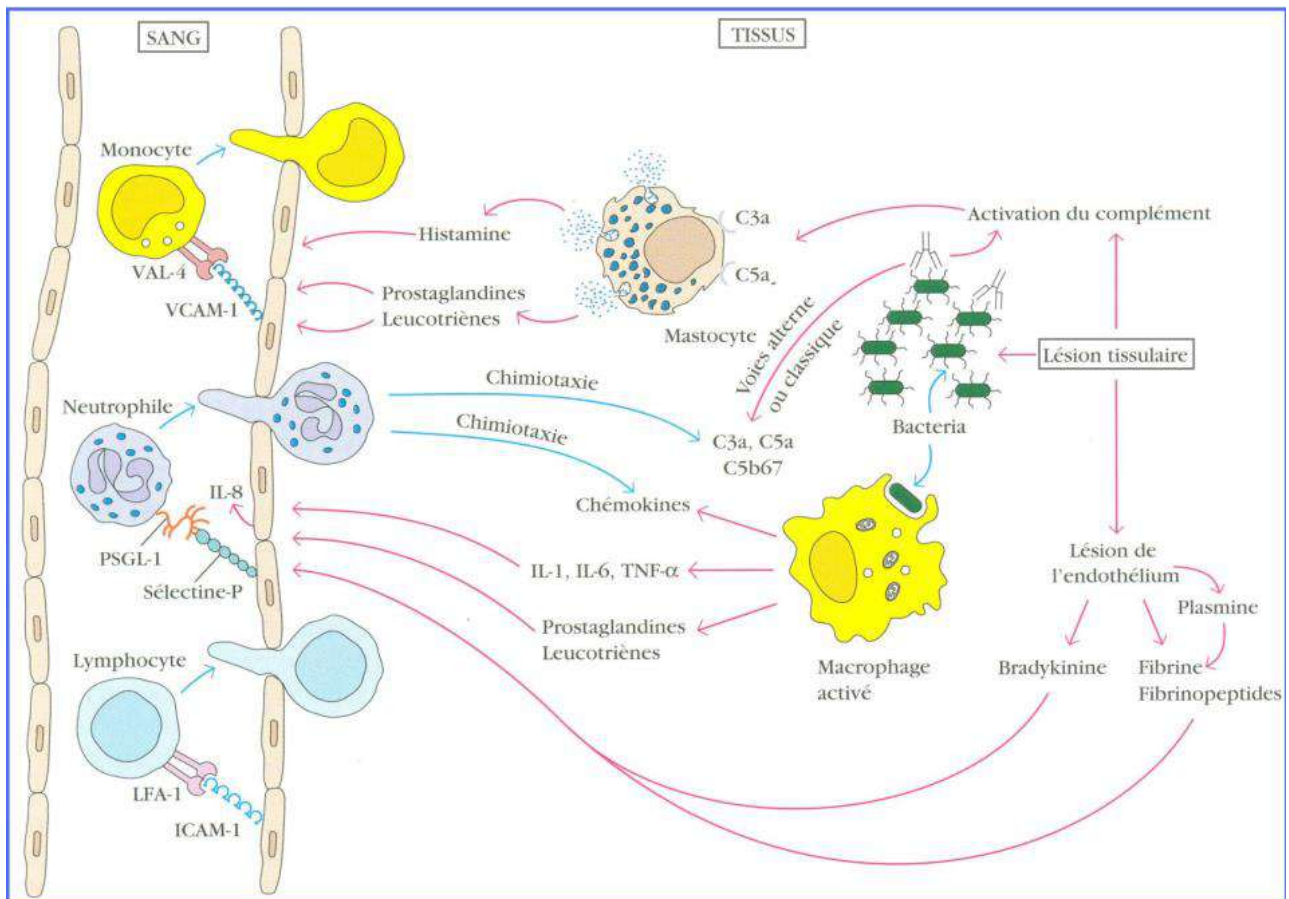
L'inflammation est la réponse des tissus à une agression d'origine exogène (cause infectieuse ou blessure) ou endogène (réaction d'hypersensibilité, par exemple). Elle a pour objet de diriger les molécules sériques et les cellules du système immunitaire vers le site de l'agression tissulaire. La réaction peut se décomposer en trois éléments : **i.** Augmentation du flux sanguin, **ii.** Augmentation de la perméabilité des vaisseaux de la zone affectée et **iii.** Migration de molécules et de cellules des vaisseaux vers les tissus. La réaction inflammatoire n'inclue pas seulement les défenses naturelles mais également, après élimination des bactéries, la réparation des tissus lésés pour qu'une intégrité tissulaire soit retrouvée et la protection restaurée.

Le traumatisme initial (la blessure) et les bactéries (par leurs MAMPs/PAMPs) sont responsables de l'apparition de substances vasoactives qui vont être à l'origine de la réaction inflammatoire locale. En effet, après une blessure une cascade protéique appelée "système de contact" (impliqué dans la coagulation) va activer le complément. Parallèlement, les cellules lésées par la blessure vont libérer des "signaux de danger" non pathogènes (DAMPs, *danger associated molecular patterns*), comme des molécules d'ADN, d'ARN, des protéines du choc thermique (HSPs, *Heat-Shock Proteins*), les IFN- α , l'IL-1, le CD40-L des plaquettes et des lymphocytes T activés et des métabolites de l'acide hyaluronique (un GAG ou glycoaminoglycane).

Grâce à leurs PRRs, les M Φ et les mastocytes vont reconnaître à la fois les MAMPs/PAMPs et les DAMPs et finiront par s'activer en libérant des cytokines et des médiateurs chimiques dont résulteront, dans le site de la lésion tissulaire, les signes cardinaux de l'inflammation : *Chaleur*, *Rougeur*, *Gonflement* (ou tumeur) et *Douleur*. En effet, à la vasodilatation locale suivent une augmentation du flux sanguin dans le site tissulaire affecté et une augmentation de la perméabilité des capillaires assurant l'exsudation plasmatique (protéines solubles) et l'extravasation des cellules immuno-compétentes, et apportant ainsi au niveau du foyer infectieux les facteurs humoraux et cellulaires du système immunitaire.



Actions majeures de la phase exsudative de l'inflammation aiguë.
<https://veteriankey.com/general-pathology-and-the-terminology-of-basic-pathology/>



Cellules et médiateurs chimiques impliqués dans une réaction inflammatoire aiguë locale : Une lésion tissulaire conduit à la formation de produits du complément qui se comportent en opsonines, anaphylatoxines ou agents chimiotactiques. La bradykinine et les fibrinopeptides induits par la lésion endothéliale (système de contact) médient des changements vasculaires. Les PNNs sont les premiers à migrer dans le tissu, où ils sont suivis par les monocytes et les lymphocytes. Les Ac naturels, IgM et IgG, comme certains éléments du complément circulants, vont également arriver au site tissulaire de l'infection (Goldsby et al., Immunologie, DUNOD éditions, 2001).

IX. Immunité adaptative ou spécifique :

1. Caractéristiques et acteurs de l'immunité adaptative :

L'immunité adaptative, dite acquise ou spécifique, est caractérisée par une spécificité de reconnaissance de l'Ag (elle est donc dépendante de l'Ag), une grande diversité (le répertoire des TCR des lymphocytes T et celui des BCR des lymphocytes B sont énormes) et la "mémoire" immunologique. Elle s'active, après une période de latence (surtout lors de la 1^{ère} rencontre avec l'Ag), pour l'élimination des pathogènes qui ont échappé à la réponse innée ou qui persistent malgré cette réponse. Après son entrée en action, elle possède la capacité de réactivation de l'immunité innée (grâce aux cytokines et aux Ac).

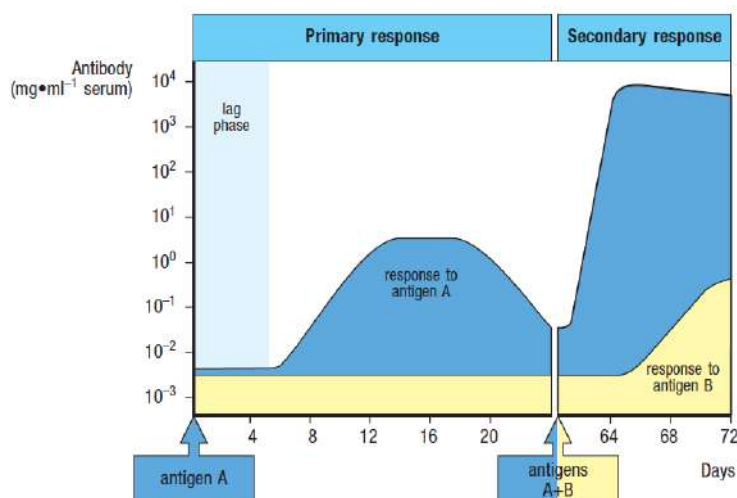
Les principaux acteurs cellulaires de l'immunité adaptative sont les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les cellules T sont représentées par deux catégories cellulaires : Les lymphocytes T_H CD4⁺ et les lymphocytes T_C CD8⁺. Avant activation, donc avant la rencontre de l'Ag, la cellule T_H est qualifiée de T_{H0} ou T_H naïve, son activation abouti à plusieurs profils phénotypiques tels que T_{H1}, T_{H2}, T_{FH}, T_{H17}, T_{reg}, etc. Les lymphocytes T_C CD8⁺ par leur TCR reconnaissent l'Ag associé à une molécule de CMH-I à la surface d'une cellule infectée par un virus. Les lymphocytes T_H, exprimant le corécepteur CD4, reconnaissent l'Ag associé à une molécule de CMH-II à la surface des CPA. Les lymphocytes B, quant à eux, deviennent plasmocytes après activation (cellules productrices d'Ac). Les acteurs humoraux de l'immunité adaptative sont, avec les Ac, les cytokines (IL, IFN, TNF, etc.) et les chimiokines.

2. Réponses immunitaires adaptatives primaires et secondaires :

La réaction immunitaire adaptative nécessite la participation de deux groupes de cellules : Les CPA et les lymphocytes. Les premières captent l'Ag peptidique et le présentent aux seconds qui le reconnaissent avec spécificité grâce au TCR : Il s'agit d'Ag peptidiques thymo-dépendants. Lors de la première entrée de l'Ag au niveau de l'organisme hôte, une réponse immunitaire adaptative dite "primaire" sera développée laquelle va engendrer également des lymphocytes "mémoires" (ayant le même TCR que les lymphocytes effecteurs). Au cours d'une deuxième entrée du même Ag, les lymphocytes "mémoires" générés lors de la réponse primaire seront responsables d'une réponse immunitaire adaptative dite "secondaire" caractérisée par plus de rapidité de déploiement, plus d'intensité et plus d'efficacité, même après plusieurs dizaines d'années de l'immunisation initiale.

Evolution d'une réponse Ac typique :

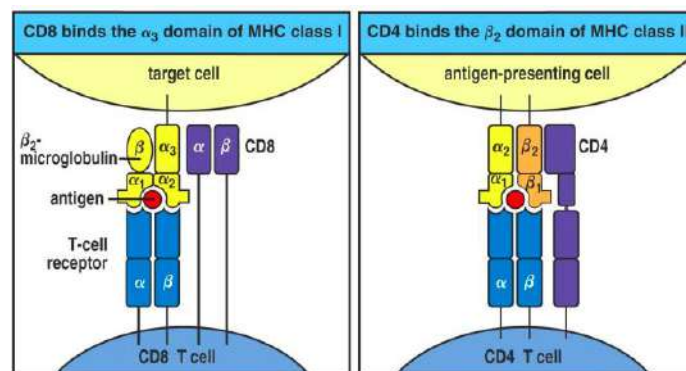
La 1^{ère} rencontre avec l'Ag A entraîne une réponse primaire (en bleu). La 2^{ème} rencontre avec le même Ag A induit cette fois-ci une réponse secondaire, plus rapide, persistante et plus efficace. La présentation simultanée d'un autre Ag B (en jaune) au moment du 2^{ème} contact du système immunitaire avec l'Ag A n'engendre qu'une réponse primaire pour l'Ag B : spécificité de la réponse humorale (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).



Deux types de réponses caractérisent l'immunité adaptative : La réponse humorale (par les lymphocytes B) et la réponse à médiation cellulaire (inflammatoire par les MΦ ou cytotoxique par les lymphocytes T_C). La dynamique d'activation des cellules T et des cellules B spécifiques de l'Ag au cours du 1^{er} contact avec un Ag (réponse primaire) et du 2^{ème} contact avec le même Ag (réponse secondaire) est similaire. L'amplitude de la réponse met un certain temps (temps de latence) avant de monter jusqu'à un plateau puis diminue progressivement de manière typique d'une réponse primaire. Lors d'une deuxième rencontre avec le même Ag, cette amplitude de la réponse monte plus rapidement pour atteindre un plateau beaucoup plus important puis diminue très lentement de manière typique d'une réponse secondaire.

3. Réponses immunitaires adaptatives vis-à-vis des Ag peptidiques thymo-dépendants :

Les Ag peptidiques, parce qu'ils passent par une présentation au lymphocyte T_H, sont dits Ag thymo-dépendants. En effet, les lymphocytes T_H CD4⁺ ou T_C CD8⁺ ne reconnaissent que les Ag peptidiques séquentiels, non à l'état natif c'est-à-dire associés, respectivement, au CMH-II et au CMH-I.

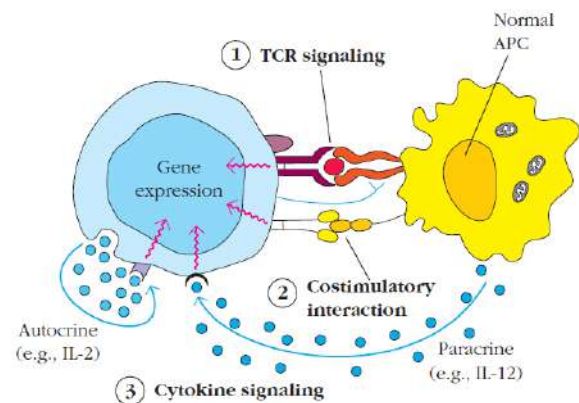


Restriction du TCR des T_H au CMH-II et du TCR des T_C au CMH-I (Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, 8th ed, 2012).

L'immunité innée a la capacité d'activer l'immunité adaptative dans le cas où elle se retrouve inefficace face à l'Ag. Celui-ci est endocyté par les CPA, il sera hydrolysé et des peptides seront dégagés et apprêtés par association aux molécules de CMH. Le complexe peptide-CMH-II sera ensuite présenté aux lymphocytes T_H , véritables "chef d'orchestre" de la réponse adaptative. Ces derniers entrent en contact avec le complexe peptide-CMH-II par l'intermédiaire du TCR (associé à la molécule CD3 et CD4), s'activent et subissent une transformation lymphoblastique.

a. Activation du lymphocyte T_H :

Le signal envoyé au lymphocyte T_H par l'interaction du TCR-CD4 et du complexe peptide-CMH-II porté par la CPA ne suffit pas à l'activer, un 2^{ème} signal dit de co-stimulation est également nécessaire faisant intervenir des glycoprotéines de surface portées par la cellule T_H (CD28) et la CPA (B7) qui lui présente l'Ag (interaction de type récepteur/ligand). Au niveau de cette synapse immunologique, un troisième type d'interaction de contact s'établit, elle implique des molécules d'adhésion cellulaire (CAMs).

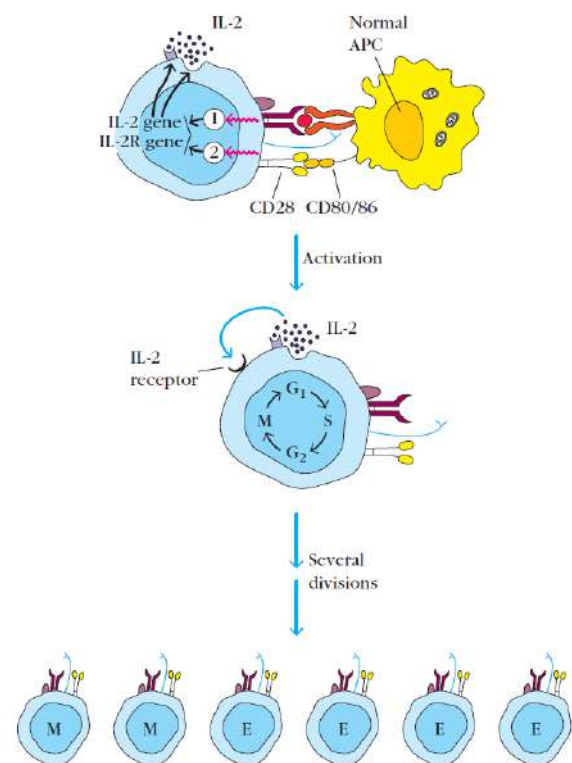


Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013.

Chronologiquement, c'est cette interaction d'adhésion qui se met la première en place au niveau de la future synapse immunologique. Elle implique, d'abord, des CAMs assurant une faible adhésion comme les sélectines ou certaines intégrines qui adoptent une conformation induisant de faibles forces d'adhésion. Une fois l'interaction de reconnaissance TCR/peptide-CMH-II vérifiée, l'adhésion au niveau de la synapse sera désormais assurée par des intégrines et des ICAMs de forte affinité. Beaucoup des interactions des CAMs sont de type récepteur-ligand (encore des signaux supplémentaires envoyés à la cellule T_H).

Aussi, l'activation du lymphocyte T_H nécessite des cytokines synthétisées par les CPA (l'IL-1 des MΦ activés, par exemple, communication paracrine), ce qui serait un troisième signal reçu par le lymphocyte T_H . Finalement activé, le lymphocyte T_H sécrète à son tour des cytokines, en particulier de l'IL-2, facteur de prolifération des lymphocytes T, ainsi que l'expression membranaire de récepteurs de haute affinité pour l'IL-2 par ces mêmes lymphocytes T (communication autocrine).

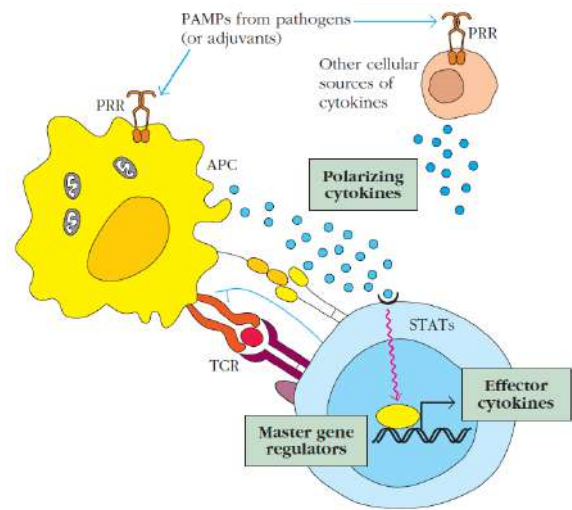
La liaison TCR/peptide-CMH-II, plus l'interaction des molécules de co-stimulation et l'action de certaines cytokines, provoquent l'activation du lymphocyte T_H qui subit des multiplications par mitoses (prolifération clonale) lesquelles vont distinguer un clone de lymphocytes T_H possédant tous le même TCR spécifique du peptide présenté par les CPA. Ce clone est composé majoritairement de cellules T_H effectrices et de cellules "mémoires" en quantité moindre (lymphocytes à vie longue) qui ne deviennent pas tout de suite effectrices.



Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013

b. Polarisation des lymphocytes T_H naïfs : Effets de l'environnement cytokinique.

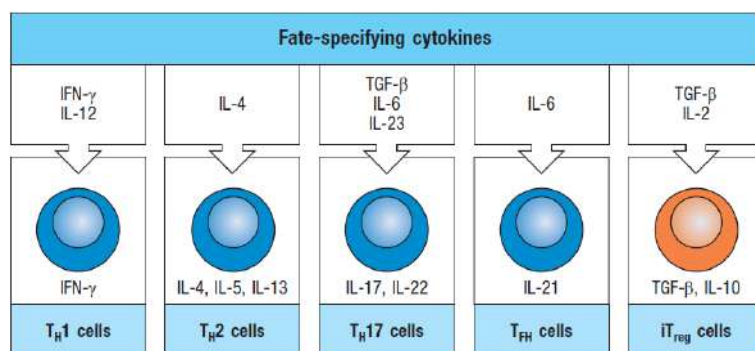
Des sous-populations distinctes de lymphocytes T_H effectrices (T_H1 , T_H2 , T_{FH} , T_H17 , iT_{reg} , etc.) sont spécialisées pour aider différentes cellules cibles à éradiquer différentes classes d'agents pathogènes. Ce sont essentiellement des cytokines polarisantes présentes dans le microenvironnement du lymphocyte T_H0 qui vont favoriser la prévalence d'un phénotype cellulaire plutôt qu'un autre. Ces cytokines proviennent dans l'essentiel des CPA (DCs) mais également d'autres cellules de l'immunité innée présentes. La prévalence d'un type de réponse spécifique, en plus du rôle des cytokines polarisantes qui parviennent au lymphocyte T_H , est également liée à une prédisposition génétique en rapport aux molécules du CMH, de TCR, etc., au genre et à la nature de la CPA et de son mode de présentation.



Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013

Ainsi, les cellules T_H1 se différencient en réponse à la signalisation séquentielle de l'IFN- γ et de l'IL-12, tandis que les cellules T_H2 se différencient en réponse à l'IL-4. L'IL-6 produit par les DCs agit avec le facteur de croissance transformant β (TGF- β) pour induire la différenciation des cellules T_H17 . Les cellules T_{FH} ont également besoin de l'IL-6 pour leur développement, bien qu'on ne comprenne pas actuellement quels signaux supplémentaires pourraient induire leur différenciation à partir des précurseurs naïfs. En l'absence d'agents pathogènes, la présence de TGF- β et d'IL-2, ainsi que l'absence de l'IL-6, favorisent le développement de cellules T_{reg} induites.

Cytokines polarisantes et différents profils des lymphocytes T_H (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).



- **Les lymphocytes T_H1** produisent des cytokines, telles que l'IL-2, l'IFN- γ et le TNF- β , qui activent les M Φ , ce qui leur permet de détruire plus efficacement les micro-organismes intracellulaires. Les lymphocytes T_H1 favoriseront donc des réactions à médiation cellulaire (inflammatoire par les M Φ ou cytotoxique par les lymphocytes T_C). Toutefois, les T_H1 peuvent activer aussi les cellules B pour produire des Ac opsonisants permettant la liaison au récepteur de la fraction Fc des phagocytes et la liaison au complément (IgG1 et IgG3 chez l'Homme).

- **Les lymphocytes T_H2** produisent des cytokines qui recrutent et activent des PNEs (IL-5), des mastocytes et des PNBs (IL-4), et favorisent une immunité accrue aux surfaces des muqueuses (IL-13) pour éradiquer les helminthes. Les lymphocytes T_H2 favoriseront des réponses humorales par l'activation des lymphocytes B afin qu'ils produisent les différents types d'Ac neutralisants.

- **Les lymphocytes T_H17** sécrètent des cytokines de la famille de l'IL-17 qui induisent des cellules épithéliales et stromales locales à produire des chimiokines qui attirent des PNNs vers les sites de

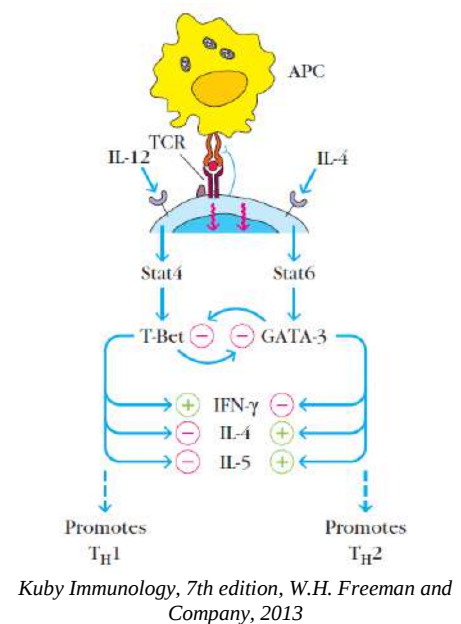
l'infection. Les cellules T_H17 produisent également de l'IL-22 qui, avec l'IL-17, peut activer les bactéries épithéliales.

- **Les lymphocytes T_{FH}** (*T follicular helper cells*) forment des interactions avec les lymphocytes B naïfs au niveau des follicules de la zone B, où elles favorisent les réponses humorales du centre germinatif. Les cellules T_{FH} produisant de l'IFN- γ activent les cellules B pour produire des Ac fortement opsonisants appartenant à certaines sous-classes IgG (IgG1 et IgG3 chez les humains), il s'agit de réponses de type 1 (T_H1). Les lymphocytes T_{FH} produisant de l'IL-4 entraînent des lymphocytes B pour se différencier et produire des IgE qui pourront activer les mastocytes et les PNBs pour une dégranulation caractéristique des réponses de type 2 (T_H2). Les cellules T_{FH} qui produisent de l'IL-17 semblent importantes pour la production d'Ac opsonisants dirigés contre les agents pathogènes extracellulaires dans le contexte de l'immunité de type 3 (T_H17).

- **Les lymphocytes iT_{reg}** (lymphocytes T régulateurs induits) suppriment généralement l'activité des lymphocytes T et des cellules immunitaires innées et aident à prévenir le développement de l'auto-immunité pendant les réponses immunitaires.

Les T_H $CD4^+$ forment donc plusieurs sous-populations caractérisées par des profils différents des cytokines sécrétées. Le développement des différentes sous-populations est antagoniste, l'induction du développement d'une sous-population réprime une autre sous-population. Par exemple, le développement des sous-populations T_H1 et T_H2 est marqué d'antagonisme : L'IL-12 et IFN- γ ("signature" des T_H1) bloque le développement des T_H2 via l'inhibition de la production de l'IL-4 ("signature" des T_H2), et réciproquement.

Aussi, il existe une plasticité entre les différentes sous-populations de lymphocytes T $CD4^+$: Des modifications épigénétiques des gènes cibles de facteurs de transcription peuvent entraîner des changements de profil cellulaire. Par exemple, des lymphocytes iT_{reg} ou T_{FH} peuvent ultérieurement se différencier en T_H1 . Ce phénomène permet une adaptation des cellules T effectrices au contexte immunologique. Les profils T_H1 et T_H2 étant les plus stables.



c. Réponses à médiation cellulaire :

Lorsque le lymphocyte T_H exprime le phénotype cytokinique correspondant à une cellule T_H1 , celle-ci oriente la réponse immunitaire spécifique vers des réponses à médiation cellulaire. Ces réponses sont généralement de deux types : **i-** Réponses cellulaires cytotoxiques dirigées contre les cellules infectées par des virus et les tumeurs, et dont le mécanisme effecteur est l'activation des lymphocytes T_C ou **ii-** réponses cellulaires inflammatoires dont le mécanisme effecteur est l'activation des $M\Phi$, elles sont dirigées contre les bactéries et les parasites intracellulaires.

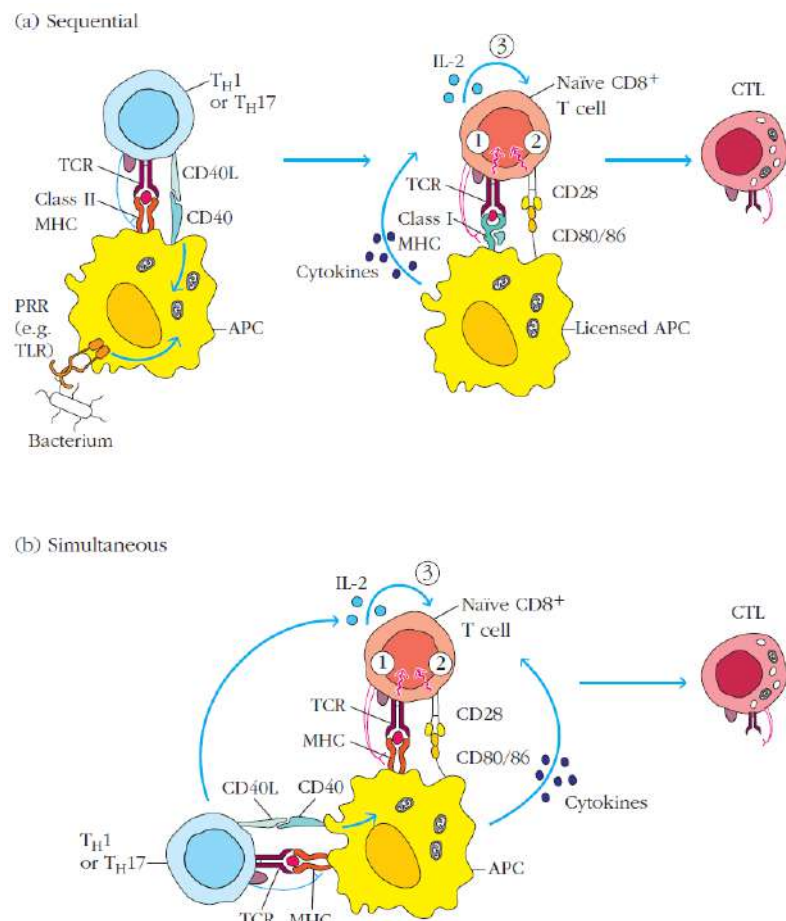
- **Réponse à médiation cellulaire cytotoxique** : Elle est généralement dirigée contre les cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales quand une DC présente l'Ag au lymphocyte T_H1 qui après activation va sécréter des cytokines dont l'IL-2 et l'IFN- γ pour activer un lymphocyte T_C ayant un TCR de même spécificité. Celui-ci aura au préalable reconnu l'Ag soit directement à la surface des cellules cibles, soit par l'intermédiaire de la DC qui présente à sa surface l'Ag associé au CMH-II et au CMH-I, ce qui la rend capable d'activer le TCR du T_H1 et le TCR du T_C .

Lors d'une réponse cellulaire cytotoxique, l'activation par rapport un Ag thymo-dépendant et la différenciation d'un lymphocyte T $CD8^+$ naïf (CTL-P : lymphocyte T cytotoxique-précurseur) en un CTL effecteur (fonctionnel) nécessitent plusieurs événements. Le CTL-P doit entrer en interaction avec le complexe peptide-CMH-I et des ligands co-stimulateurs sur une CPA "habilitée" (DC). L'habilitation des DCs se fait soit par interaction avec une cellule T_H $CD40L$ activée (par

exemple, une cellule T_H1 ou T_H17) soit par interaction avec des agents pathogènes (via des TLRs, par exemple).

Pour une prolifération et une génération de cellules "mémoires" optimales, l'aide des lymphocytes T_H $CD4^+$ est nécessaire. Cette aide des lymphocytes T_H $CD4^+$ se traduit par une habilitation préalable de la CPA à un apprêtement de l'Ag au CMH-I. Cette habilitation de la DC s'opère avant l'engagement de celle-ci avec un CTL-P (présentation séquentielle).

Sinon, l'aide peut être administrée en même temps que le CTL-P interagit avec la DC (présentation croisée) : La DC forme une synapse immunologique simultanée avec le lymphocyte T_H1 $CD4^+$ et le CTL-P. Ce contact simultané permettrait la livraison optimale de l'IL-2 générée par les cellules T_H $CD4^+$ aux cellules CTL-P.



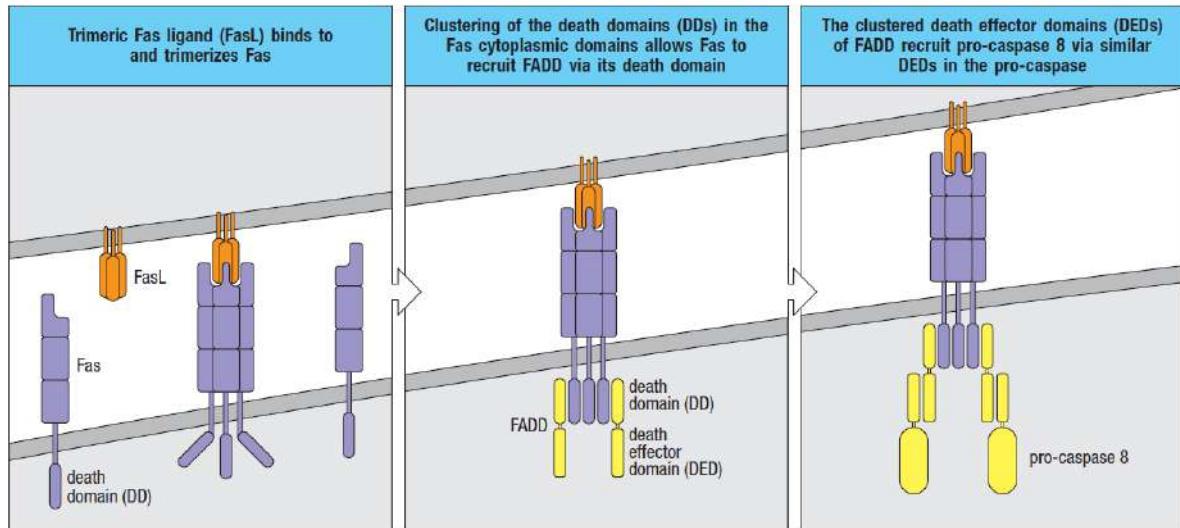
Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013.

En réponse à la stimulation du TCR, les CTL-P commencent à réguler à la hausse l'expression du récepteur de l'IL-2 (et commencent à produire plus de leur propre IL-2). L'IL-2 est essentiel pour réussir la différenciation en CTL fonctionnel. L'activation du lymphocyte T_C par un Ag thymo-dépendant engendre la stimulation de nombreux mécanismes de cytotoxicité :

i- Voie de l'exocytose des granules contenant perforine/granzymes (A et B)/granzyme stabilisées dans un complexe avec un protéoglycane (la serglycine). La cytotoxicité dépendante de la perforine et des granzymes B des lymphocytes T $CD8^+$ est similaire à celle des cellules NK. Après la reconnaissance spécifique de la cellule cible par engagement du TCR, les lymphocytes T_C , grâce au processus de dégranulation, libèrent au niveau de la synapse immunologique le contenu de leurs granules cytoplasmiques, surtout la perforine qui forme des pores dans la membrane plasmique de la cellule cible. Cette lyse membranaire peut à elle seule entraîner l'élimination de la cellule cible. Néanmoins, les pores de perforine permettent la pénétration dans le cytoplasme des granzymes A et B (serine estérase) qui peuvent induire l'apoptose de la cible de manière dépendante ou indépendante des caspases.

ii- Voie du Fas/FasL de l'apoptose : L'interaction du FasL sur le lymphocyte T_C (CD95L) et du Fas sur la cellule cible (CD95) initie la voie extrinsèque de l'apoptose. Le récepteur de surface cellulaire Fas contient un domaine de la mort (DD, *Death Domain*) au niveau de sa queue cytoplasmique. Lorsque le FasL lie le Fas, il se produit une trimérisation du récepteur. La protéine adaptatrice FADD (*Fas-associated protein with death domain* aussi appelée MORT-1) contient également un domaine de la mort et peut se lier aux domaines de la mort regroupés du Fas. La protéine FADD contient aussi un domaine appelé domaine effecteur de la mort (DED, *Death Effector Domain*) qui

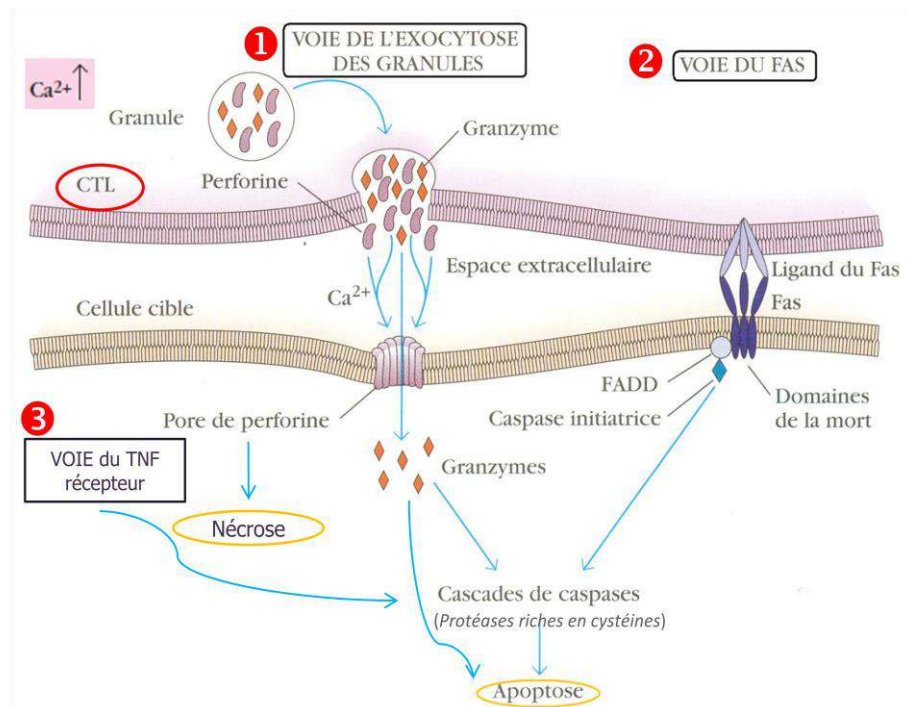
lui permet de recruter la pro-caspase-8 ou la pro-caspase-10, qui contient également un domaine DED. La pro-caspase-8 en grappes s'auto-active pour libérer une caspase active (caspase-3 ou caspase-7) dans le cytoplasme. Cette dernière caspase entraîne l'activation des enzymes pro-apoptotiques. Un autre mécanisme impliquant un récepteur de la mort est celui qui concerne l'interaction TRAIL-TRAIL récepteur (*TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*).



Voie du Fas/FasL de l'apoptose (Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017).

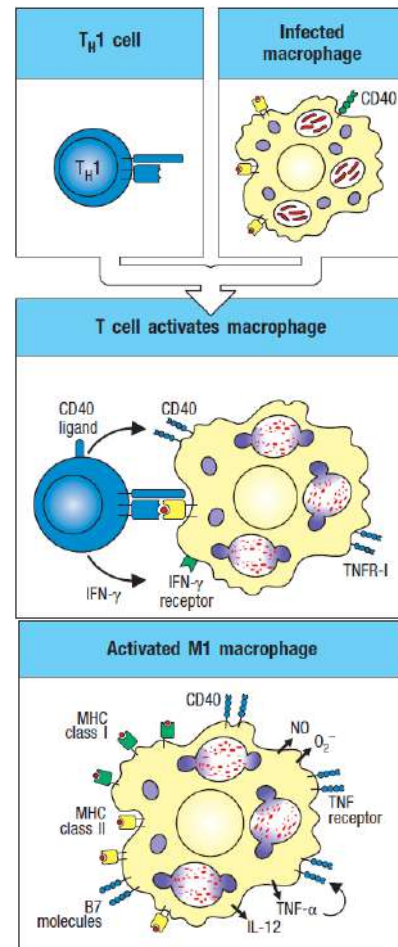
iii- Voie du récepteur au TNF α de l'apoptose (TNF-R, *Tumor Necrosis Factor Receptor*). La voie de signalisation intracellulaire pro-apoptotique du TNF-R implique son internalisation et le recrutement d'un domaine FADD et de la caspase-8 laquelle s'auto-active pour libérer une caspase active (caspase-3) dans le cytoplasme directement responsable de l'activation des enzymes pro-apoptose.

Présentation des trois voies cytotoxiques des T CD8⁺ (FADD, *Fas-associated protein with death domain*) (Goldsby et al., Immunologie, DUNOD editions, 2001).



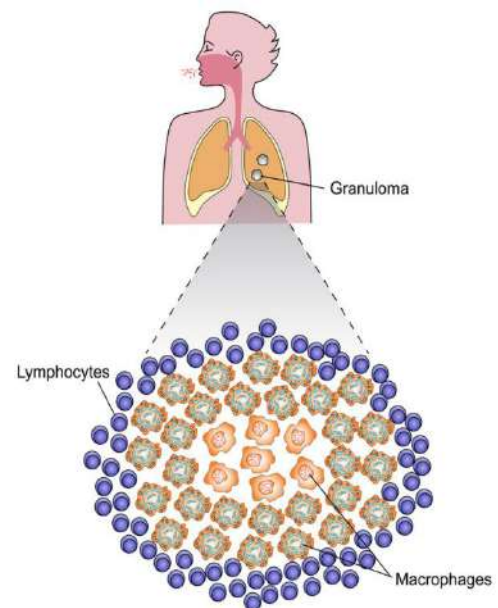
• *Réponse à médiation cellulaire inflammatoire :*

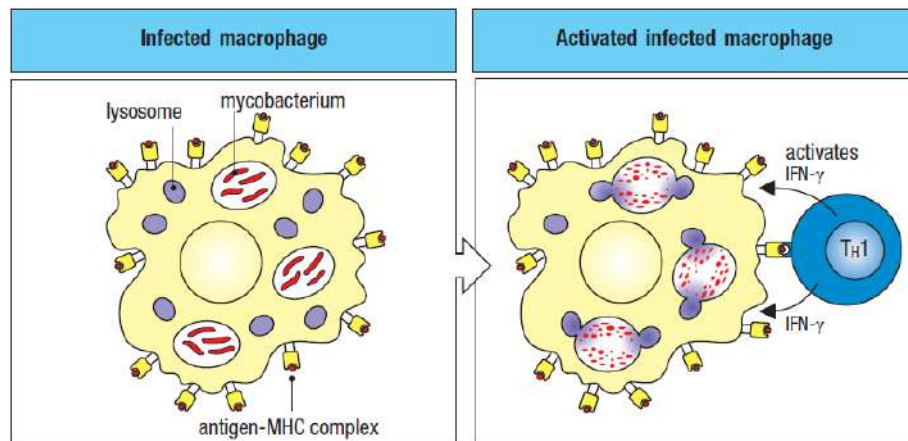
Lors de cette réponse, les lymphocytes T_H1 activent les $M\Phi$ pour qu'ils deviennent hautement microbicides contre les micro-organismes intracellulaires. Le $M\Phi$ infecté présente un peptide bactérien au lymphocyte T_H lequel, par le biais de l' $IFN\gamma$ et de la molécule de co-stimulation nouvellement synthétisés (CD40L du T_H1 qui se lie au CD40 du $M\Phi$), active le $M\Phi$ infecté et augmente ses capacités de microbicidie. La liaison de reconnaissance TCR-CD4/peptide-CMH-II ne suffit pas à elle seule pour activer le $M\Phi$. Les $M\Phi$ activés par les cellules T_H1 subissent des changements qui augmentent considérablement leur efficacité antimicrobienne et qui amplifient la réponse immunitaire. Les $M\Phi$ activés augmentent leur expression de CD40 et du récepteur au TNF, et sont stimulés pour sécréter le $TNF-\alpha$. Ce stimulus autocrine agit en synergie avec l' $IFN-\gamma$ sécrété par les cellules T_H1 pour induire une activation du $M\Phi$ classique, $M\Phi$ -M1, caractérisée par la production d'oxyde nitrique (NO) et de superoxyde (O_2^-). Le $M\Phi$ régule également l'expression de ses molécules B7 en réponse à la liaison au ligand CD40 sur la cellule T, et augmente son expression des molécules de CMH-II en réponse à l' $IFN-\gamma$, permettant ainsi une activation ultérieure des lymphocytes T CD4 au repos.



Janeway's Immunobiology, 9th ed., © Garland Science 2017

Par exemple, lorsque les mycobactéries, ou leurs constituants, sont phagocytées par les $M\Phi$, elles peuvent résister à la destruction en empêchant les vésicules intracellulaires dans lesquelles elles résident de fusionner avec des lysosomes contenant des agents bactéricides. Ainsi, les bactéries sont protégées contre la mort. Une réponse inflammatoire localisée caractéristique appelée granulome se développe. C'est le cas de *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch où le granulome se forme dans les poumons. Le granulome consiste en un noyau central de $M\Phi$ infectés qui peut inclure des cellules géantes multi-nucléées ($M\Phi$ fusionnés), entourés de grands $M\Phi$ souvent appelés cellules épithélioïdes. Ce noyau central est entouré de lymphocytes T, dont beaucoup sont des $CD4^+$. Toutefois, lorsque le $M\Phi$ est activé par une cellule T_H1 , les phagosomes fusionnent avec des lysosomes, et la bactérie peut être tuée.



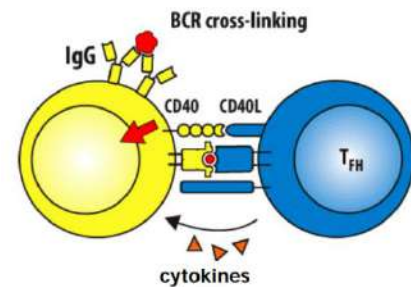


Mécanisme de défense de l'hôte contre l'infection intracellulaire par les mycobactéries. Les mycobactéries résistent à la destruction, elles sont protégées contre la mort. Cependant, lorsque le MΦ est activé par une cellule T_H1 , les phagosomes fusionnent avec des lysosomes, et la bactérie peut être tuée (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).

d. Réponses à médiation humorale :

La réponse humorale est dirigée contre les bactéries extracellulaires et toxines bactériennes, certains champignons ou des virus libres, le mécanisme effecteur est l'activation des lymphocytes B qui se transforment en cellule productrice d'Ac, le plasmocyte.

Lors de l'infection, le lymphocyte B va reconnaître spécifiquement l'Ag grâce à son BCR, il va alors l'internaliser aidé par les molécules de clathrine cytoplasmiques qui fixent les BCR dans la partie de membrane où se fera l'endocytose. L'Ag subira ensuite un apprêtement exogène qui va associer un peptide appartenant à la molécule antigénique à une molécule de CMH-II, et le complexe peptide-CMH-II sera présenté à la surface de la cellule B. Un lymphocyte T_H préalablement activé par le même peptide antigénique grâce aux DCs, s'active et se différencie en T_{H2} .



Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, 8th ed, 2012.

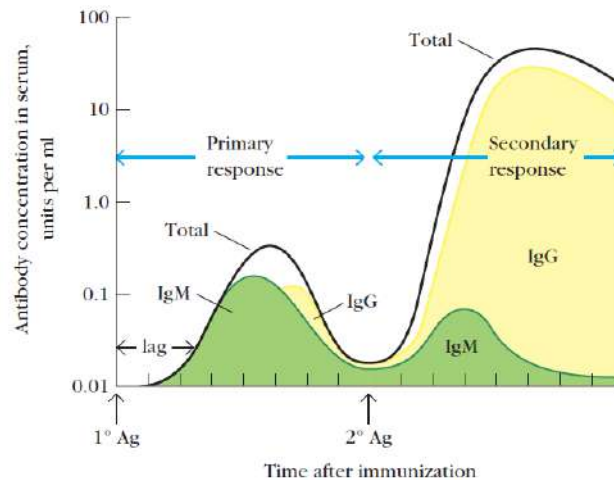
Le lymphocyte B présente le complexe peptide-CMH-II à cette cellule T_{H2} (cellule T_{FH} dans les centres germinatifs des zones B) qui envoie des signaux au lymphocyte B (cytokines de prolifération : IL-2, IL-4, IL-6 et cytokines de commutation de classe d'Ac : IL-2, IL-4, IL-5, $TNF\beta$, $IFN\gamma$) qui vont l'activer et l'orienter vers la production d'un isotype d'Ac. L'activation du lymphocyte B se complète par le signal de la liaison de reconnaissance BCR/Ag (nécessité d'un pontage des BCR par un Ag multivalent : *Cross-linking*) et les molécules de co-stimulation (CD40 du lymphocyte B et le CD40L du lymphocyte T_{FH}).

La prolifération cellulaire du lymphocyte B qui s'en suit génère des cellules effectrices B qui se différencient en plasmocytes sécréteurs d'Ac spécifiques de l'Ag et en cellules "mémoires" à vie longue. Les plasmocytes produisent des Ac de la classe IgM puis commutent (c'est le "switch") en cellules porteuses d'IgG, IgA ou IgE membranaires avant de se différencier en plasmocytes sécréteurs de ces mêmes classes d'Ac.

Lors d'une deuxième pénétration du même Ag, la réaction immunitaire est plus rapide dans ses effets et plus efficace car accélérée et amplifiée par les lymphocytes B "mémoires" qui se sont multipliés lors de la réponse primaire : C'est la réponse secondaire. L'affinité et la quantité d'Ac augmentent avec la pénétration répétée de l'Ag. Bien qu'une certaine maturation d'affinité se produit au cours de la réponse Ac primaire (apparition des IgG après la production d'IgM), l'essentiel de ce phénomène se produit lors de réponses ultérieures à des injections répétées d'Ag.

(réponses Ac secondaires).

La production de réponses Ac secondaires à partir de cellules B "mémoires" assurent donc des réponses plus intenses et plus efficaces. Les Ac produits lors de ces réponses immunitaires humorales protègent l'hôte de l'infection de trois façons principales : La neutralisation, l'opsonisation et l'activation du complément.



Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Temps de latence	5-10 jours	1-3 jours
Pic de réponse	Petit	Grand
Isotype des Abs	IgM > IgG	Augmentation des IgG, IgA ou IgE
Affinité des Abs	Faible et très variable	Plus élevée (maturation)
Induite par	TOUS les immunogènes	Seulement les Ags protéiques
Immunisation	Forte dose d'Ag, avec adjuvants	Faibles doses d'Ag

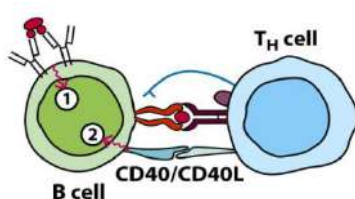
*Comparaison entre certaines caractéristiques de la réponse humorale primaire et secondaire
(Abs, anticorp ; adjuvant, substance favorisant l'immunogénécité de l'Ag).*

4. Réponses immunitaires adaptatives vis-à-vis des Ag thymo-indépendants :

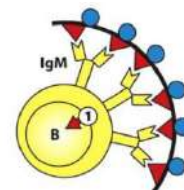
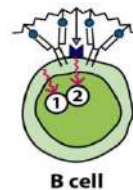
• Activation des lymphocytes B :

Les Ag thymo-indépendants (Ag TI) sont classiquement des substances polymériques (polysaccharides bactériens, flagelline polymérisée, glycolipides, acides nucléiques, etc.) capables de stimuler directement les lymphocytes B en l'absence de CPA et de lymphocytes T_H (généralement, ce sont des lymphocytes B de la zone marginale de la rate, B MZ, ou des lymphocytes B-1 des cavités péritonéales et pleurales, cellules B non-classiques appartenant à l'immunité innée). Les Ac libérés appartiennent dans ce cas à la classe des IgM et il n'y a pas de commutation isotypique (*switch*) : La réponse immunitaire est uniquement de type primaire (pas de production de lymphocytes B "mémoires").

Un deuxième signal est également nécessaire pour l'activation des cellules B par des Ag indépendants du thymus. Ce deuxième signal peut être émis par des PRRs comme les TLRs qui reconnaissent, par exemple, le lipopolysaccharide bactérien (LPS) ou l'ADN bactérien, il s'agit d'Ag TI-1. Les Ag TI-2 forment des épitopes répétitifs sur l'Ag induisant une agrégation (*cross-linking*) du BCR comme c'est le cas des polysaccharides ou des protéines polymériques (flagelline).



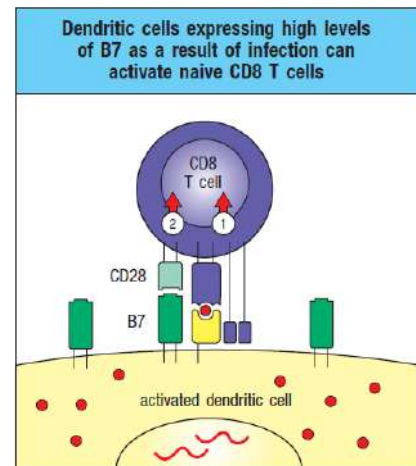
Ag thymo-dépendants (Ag peptidique où la cellule B nécessite l'aide d'une cellule T_H).



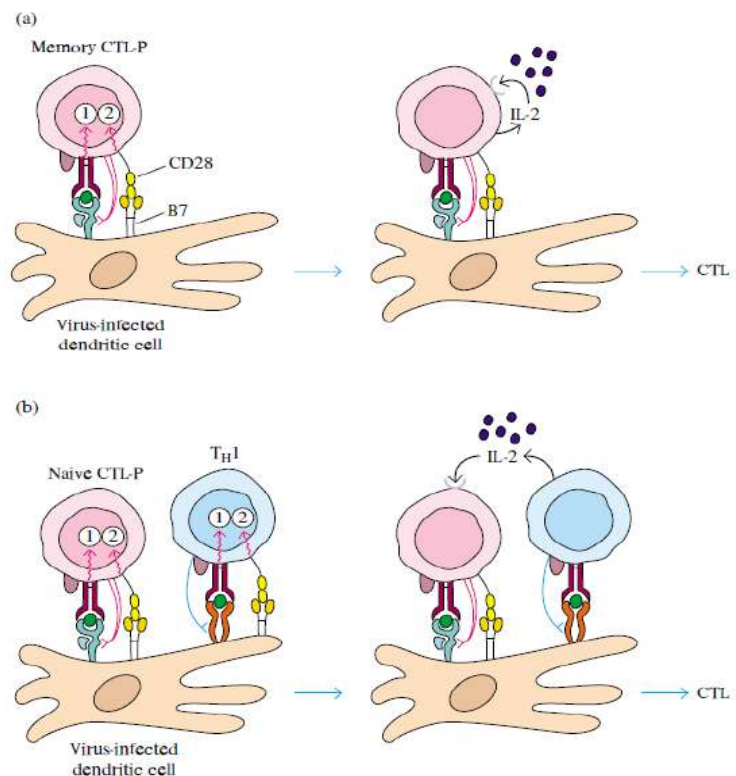
Ag thymo-indépendants (à gauche : Ag TI-1 où le signal 2 est donné par les PRRs, comme TLRs ; à droite : Ag TI-2 formant des épitopes répétitifs sur l'Ag induisant un cross-linking du BCR).

- **Activation des lymphocytes T_C** : La prolifération des lymphocytes $T\ CD8^+$ naïfs peut ne pas nécessiter l'aide des cellules T_H . Ils peuvent être activés directement par des CPA puissantes : Cas des DCs infectées par un virus qui font une surexpression de la molécule B7 de co-stimulation et de cytokines en raison de l'environnement inflammatoire produit par certains pathogènes. Les cellules $T\ CD8$ naïves grâce au TCR rencontrent des complexes peptide-CMH-I à la surface des DCs exprimant des niveaux élevés de molécules co-stimulantes et sont activés pour proliférer et, finalement, se différencier en cellules $T\ CD8$ cytotoxiques.

Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017



La prolifération des CTL-P (T_C précurseurs) "mémoires" peut ne pas nécessiter l'aide des cellules T_H . La reconnaissance de l'Ag par le TCR à la surface d'une DC infectée par un virus active le lymphocyte T_C et entraîne une sécrétion de quantités suffisantes d'IL-2. Cette cytokine auto-stimule le CTL-P lequel prolifère et se différencie en CTL-effecteurs (a).



Goldsby et al., Immunologie, DUNOD editions, 2001

X. Réponses immunitaires anti-infectieuses :

Une infection est une multiplication d'un micro-organisme pathogène (bactéries, virus, champignons ou parasites) au sein d'un organisme l'hôte qui se traduit le plus souvent par une sécrétion de toxines responsables de maladies dites infectieuses. Ces infections sont parmi les causes principales de mortalité dans le monde puisque l'OMS estime que 11.2 millions de morts leur sont annuellement directement attribuables (*WHO 2008 global burdens of disease estimates*).

Lors des infections, les pathogènes peuvent utilisés des mécanismes directs de dommages des tissus de l'hôte comme les exotoxines, les endotoxines ou des effets cytopathologiques directs ou alors faire appel à des mécanismes indirects qui endommagent les tissus de l'hôte tels la formation de complexes immuns, la production d'auto-Ac ou l'induction de l'immunité à médiation cellulaire. Les réponses immunitaires anti-infectieuses de l'hôte sont multiples et doivent être adaptées à la voie de pénétration de l'agent infectieux, à son mode de développement intra- ou extracellulaire et à la nature de sa pathogénicité.

1. Réponses innées et adaptatives contre les bactéries extracellulaires :

L'immunité innée développée rapidement (entre 0-4h) contre les bactéries extracellulaires implique beaucoup de phagocytose, exercée par des MΦ et des PNNs dont les PRRs reconnaissent des PAMPs, ainsi que la bactéricidie *via* des substances telles que le pH acide, les ROS, les NOS, les défensines, les lysozymes et les hydrolases acides. Aussi, les entérocytes et les cellules de Paneth, au niveau de la muqueuse intestinale, peuvent sécréter des peptides antimicrobiens (AMPs, *anti-microbial peptides*).

Antimicrobial mechanisms of phagocytes		
Class of mechanism	Macrophage products	Neutrophil products
Acidification	pH≈3.5–4.0, bacteriostatic or bactericidal	
Toxic oxygen-derived products	Superoxide O_2^- , hydrogen peroxide H_2O_2 , singlet oxygen $^1O_2^*$, hydroxyl radical *OH , hypochlorite OCl^-	
Toxic nitrogen oxides	Nitric oxide NO	
Antimicrobial peptides	Cathelicidin, macrophage elastase-derived peptide	α -Defensins (HNP1–4), β -defensin HBD4, cathelicidin, azurocidin, bacterial permeability inducing protein (BPI), lactoferricin
Enzymes	Lysozyme: digests cell walls of some Gram-positive bacteria Acid hydrolases (e.g., elastase and other proteases): break down ingested microbes	
Competitors		Lactoferrin (sequesters Fe^{2+}), vitamin B_{12} -binding protein

Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

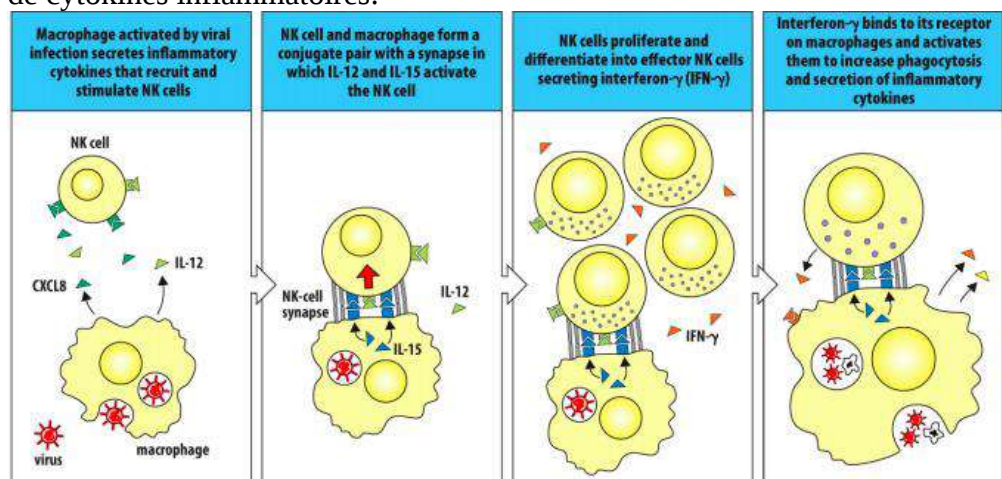
Les agents bactéricides peuvent agir directement dans le phagolysosome ou être sécrétés dans le milieu l'extracellulaire environnement. En outre, le complément joue un rôle important grâce aux voies alterne et des lectines pour produire des opsonines, le CAM et les anaphylatoxines. Les réponses innées contre les bactéries extracellulaires impliquent également les cellules lymphoïdes innées. Les cellules iNKT activent l'immunité adaptative, les cellules MAIT sont douées de cytotoxicité et les ILC-3 jouent un rôle clé grâce à ses cytokines telles que l'IL-22, l'IL-17, les lymphotoxines (LTs), le TNF le facteur GM-CSF.

L'activation des réponses adaptatives contre les bactéries extracellulaires, due principalement au rôle important joué par les MΦ, résulte essentiellement en des réponses spécifiques humorales par la production d'Ac. Ces derniers peuvent assurer l'opsonisation, la neutralisation, le phénomène d'ADCC ou l'activation de la voie classique du complément. L'immunité adaptative à médiation cellulaire, grâce à des cytokines telles que le TGF- β , l'IL-6 et l'IL-23, implique les lymphocytes T_H17 lesquels produisent l'IL-17, cytokine clé de l'activation des PNNs.

2. Réponses innées et adaptatives contre les bactéries intracellulaires :

Les réponses innées contre les bactéries intracellulaires impliquent la phagocytose qui n'est pas très efficace puisqu'une résistance à la dégradation intra-phagocytes apparaît ; il y a souvent intervention des cellules NK activées par l'IL-12 produite par les MΦ. Les cellules NK produisent à leur tour beaucoup d'IFN- γ qui active les MΦ pour qu'ils augmentent leur phagocytose et produisent davantage de cytokines inflammatoires.

Coopération
cellulaire entre les
cellules NK et les MΦ
dans la défense contre
les microbes
intracellulaires
(Janeway's
Immunobiology, 4th ed. ©
Garland Science 2015).

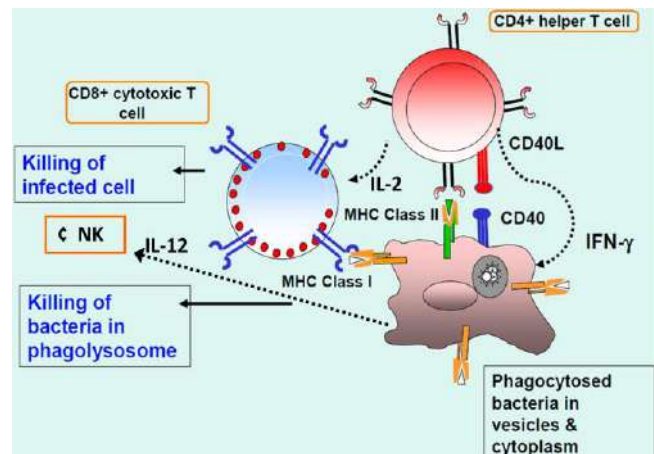


Ces réponses innées concernent aussi les ILC-1 dès lors qu'elles peuvent par l'IFN- γ et le TNF- α qu'elles sécrètent activer les M Φ ; les ILC-1 peuvent, par ailleurs, exercer une cytotoxicité par leur production de ROS.

Les réponses adaptatives aux agents pathogènes intracellulaires impliquent l'immunité à médiation cellulaire orchestrée par les lymphocytes T_H1. L'activation des cellules T_H1 par les M Φ infectés, en effet, entraîne la synthèse de cytokines qui induisent l'activation du M Φ -M1 (pro-inflammatoire) à travers une action synergique du CD40L et de l'IFN- γ . Les M Φ infectés de façon chronique perdent la capacité de tuer les bactéries intracellulaires, et le Fas-L lié à la membrane ou la LT- β (lymphotoxine- β) produits par la cellule T_H1 peuvent tuer ces M Φ qui libèrent les bactéries phagocytées lesquelles sont absorbées et tuées par des M Φ frais.

Les cellules T_H1 stimulent aussi la production de nouveaux monocytes en agissant sur les cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse grâce à l'IL-3 et le facteur GM-CSF.

Aussi, il y a une coopération entre les lymphocytes T_H1 et les T CD8⁺ dans la défense contre les microbes intracellulaires qui se termine par une lyse des cellules infectées par les lymphocytes T_C. Ces réponses adaptatives à médiation cellulaire impliquent en plus les lymphocytes T $\gamma\delta$ qui sécrètent de l'IFN- γ .



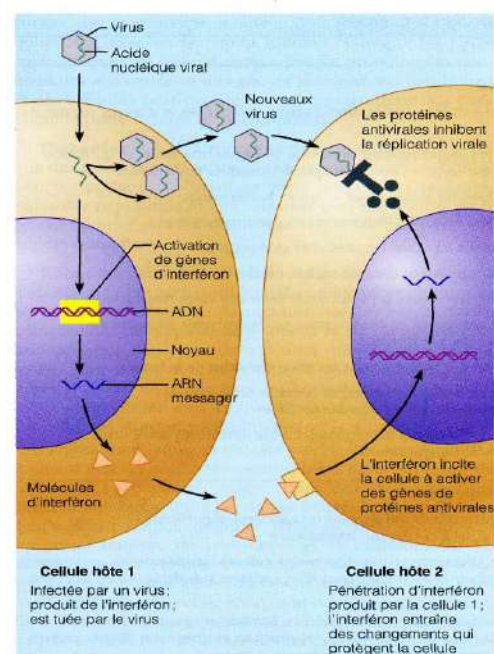
Coopération entre les T CD4⁺ et les T CD8⁺ dans la défense contre les microbes intracellulaires.

3. Réponses innées et adaptatives contre les cellules infectées par les virus :

Contre les infections virales, l'immunité innée fait intervenir de manière rapide (<4h), d'abord, des cytokines telles que les IFNs de type I (IFN α/β), produits par des pDCs et des cellules infectées, qui exercent un effet antiviral protecteur pour les cellules non infectées, et, ensuite, les cellules NK qui s'attaquent aux cellules infectées qu'elles lysent par cytotoxicité.

Les IFNs de type I induisent la résistance à la réplication virale des cellules non-infectées par activation de gènes qui cause la destruction de l'ARNm du virus et inhibe la traduction des protéines virales. Aussi, ces IFNs induisent une augmentation de l'expression du CMH-I à la surface des cellules non-infectées ce qui augmente leur résistance aux cellules NK.

En s'activant, les cellules NK libèrent de l'IFN γ qui fini par stimuler les M Φ . Ces derniers, par l'IL-12, potentialise la cytotoxicité des cellules NK d'autant plus que les cellules infectées expriment moins les molécules de CMH-I : Réponses innées précoces (4-96h).



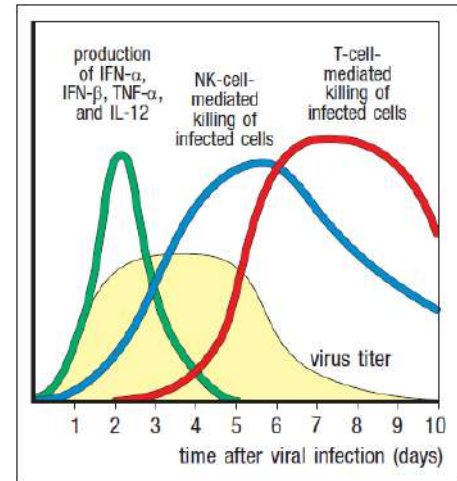
© 2013 Pearson Education, Inc.

Au cours de cette phase cellulaire précoce, des cellules comme les ILCs, iNKT et MAIT peuvent être impliquées dans l'élimination des cellules infectées grâce à leur cytotoxicité. L'infection virale mène, en effet, à l'activation des CPA résidentes et des sous-populations de cellules T non conventionnelles. La reconnaissance des PAMPs par la CPA (M Φ et DC résidents)

au cours d'une infection virale mène à la production de cytokines pro-inflammatoires qui comprennent l'IL-12 et l'IL-18. La stimulation par ces cytokines des cellules ILC1, iNKT, MAIT et $T\gamma\delta$ conduit à une production robuste de cytokines par ces types cellulaires pour inhiber la réplication virale et stimuler, par conséquent, les réponses des lymphocytes adaptatifs circulants. Pendant la phase de rétablissement de l'infection virale, la libération de l'IL-33 favorise la production d'amphirégulines par les ILC2 pour favoriser la réparation des tissus. De même, l'IL-22 produite par les ILC3 peut favoriser l'intégrité des barrières et limiter directement la réplication virale pour résoudre l'infection virale.

Les réponses adaptatives contre les cellules infectées par les virus sont tardives (>96h) et, surtout, à médiation cellulaire cytotoxique recrutant des lymphocytes T_C . En effet, l'activité CPA des mDCs entraîne l'activation des lymphocytes T_H1 lesquels stimulent les CTL-P ; cette activation des cellules de l'immunité adaptative est également liée à la sécrétion de l'IL-12 par les $M\Phi$, cette cytokine dynamise, par ailleurs, les effets des cellules NK.

Une réponse humorale tardive productrice d'Ac neutralisants contre les Ag viraux peut apparaître aussi (cas du virus libre). Lors d'une réponse secondaire, la réponse à médiation cellulaire et celle humorale apparaissent très rapidement, mais avec plus de force, en parallèle avec l'action cytotoxique des cellules NK qui devient secondaire.

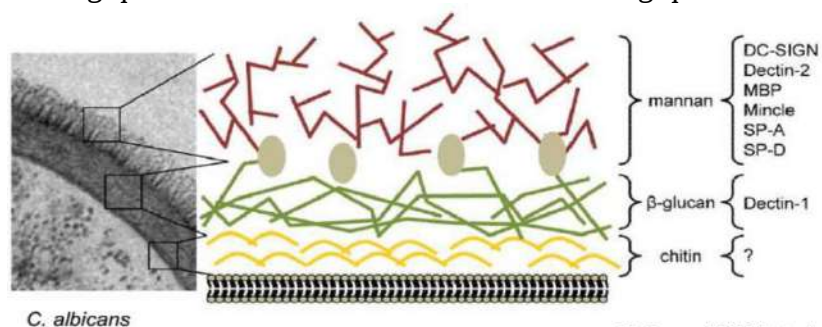


Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

4. Réponses innées et adaptatives contre les champignons :

Les champignons peuvent vivre dans le milieu extracellulaire et dans les phagocytes. Ils sévissent généralement chez des individus immunodéprimés c'est-à-dire des personnes avec un affaiblissement du système immunitaire ce qui constitue un facteur d'exposition aux maladies. Les réactions immunitaires contre des infections fongiques (immunité antifongique) combinent souvent des réponses aux bactéries extra- et intracellulaires.

Principalement, l'immunité innée contre les champignons recrute les PNNs (activés par les lymphocytes T_H17) et les $M\Phi$ (activés par l'IFN- γ) qui reconnaissent par leurs PRRs des MAMPs ou PAMPs. Ces phagocytes peuvent exercer des actions, impliquant aussi le complément, comme la phagocytose ou la microbicidie. Par ailleurs, une flore commensale équilibrée représente une barrière microbiologique très efficace contre les infections fongiques.



Nat Immunol 2012 September ; 13(9): 817-822.

Présence de MAMPs (ou PAMPs) à la surface de *Candida albicans*, une espèce de levure du règne des champignons, susceptibles d'être reconnues par les PRRs des PNNs et des $M\Phi$.

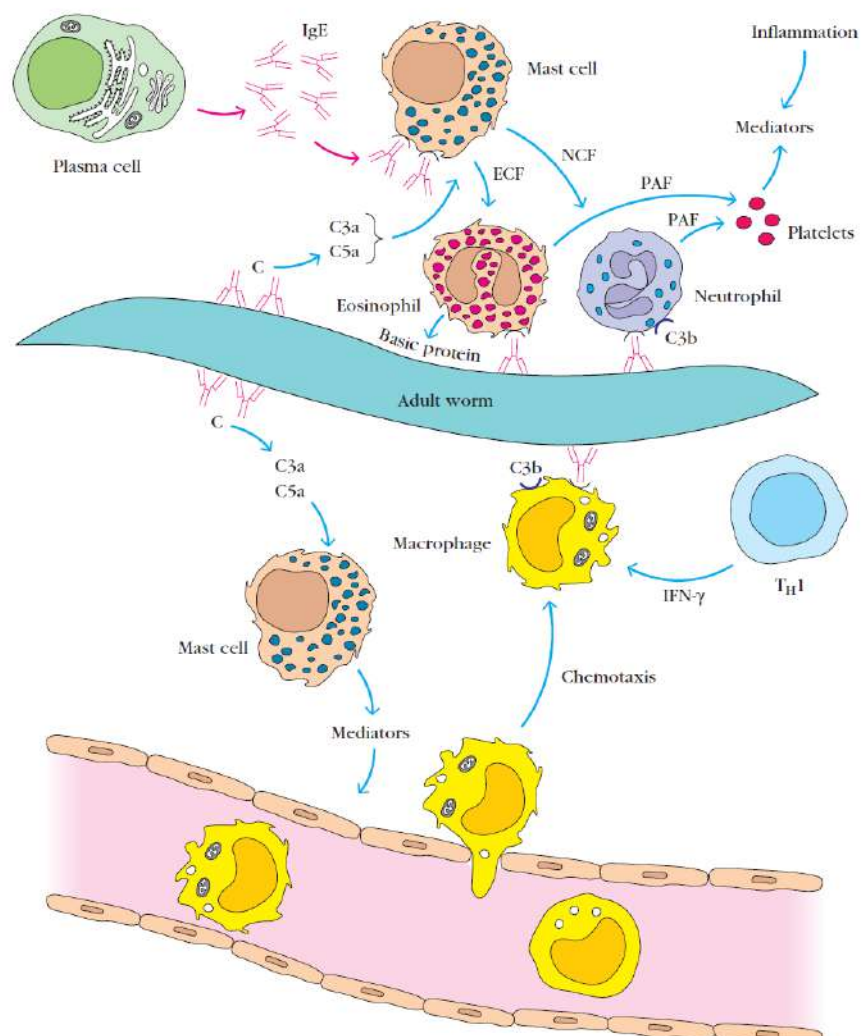
L'immunité adaptative est surtout à médiation cellulaire inflammatoire impliquant des réponses de type T_H1 ; les réponses de type T_H2 sont généralement sans effets, voire nuisibles, pour l'hôte : Aucune relation entre la présence d'Ac (IgG et IgE) et la guérison.

5. Réponses innées et adaptatives contre les parasites :

Les infections parasitaires sont divisées en deux catégories : Les helminthiases sont des infections dues à des helminthes (vers parasites) et les parasitoses qui sont des infections par des protozoaires.

Contre les helminthiases, l'immunité innée est très inefficace, la réponse principale reste la phagocytose. Toutefois, beaucoup d'helminthes (oxyures, anguillules ou encore les bilharzies) sont résistants à la phagocytose et se répliquent dans les MΦ. La réponse adaptative est une réponse de type T_H2 avec production de l'IL-4 et de l'IL-13. Les lymphocytes T_H2 habilitent les lymphocytes B qui se transforment en plasmocytes producteurs d'IgE. La liaison de ces IgE à la surface des PNEs, des PNBs ou des mastocytes grâce au récepteur $Fc\epsilon R$ entraîne la dégranulation de ces catégories cellulaires qui libèrent des médiateurs chimiques de l'inflammation.

Contre les parasitoses (paludisme dû à *Plasmodium Falciparum* ou toxoplasmose due à *Toxoplasma Gondii*), l'immunité adaptative est essentiellement à médiation cellulaire inflammatoire réactivant des MΦ par de l' $IFN\gamma$ sécrété par des lymphocytes T_H1 (les réponses de type T_H2 sont non bénéfiques). Ces cellules T_H1 activent des cellules T_C par le biais de cytokines telles que l' $IFN\gamma$ et l'IL-2. Un rôle déterminant de l'IL-4 dans les réponses antiparasitaires a également été démontré. Aussi, une réaction inflammatoire peut apparaître suite à une activation des PNEs qui libèrent des médiateurs chimiques par fixation d'IgE grâce au $Fc\epsilon R$.



Réponse immunitaire contre *Schistosoma mansoni*, un plathelminthe (ver plat) responsable de la bilharziose intestinale. La réponse englobe une composante humorale par les IgE et une composante à médiation cellulaire impliquant les cellules T_{CD4^+} (C, complément ; ECF, eosinophil chemotactic factor; NCF, neutrophil chemotactic factor; PAF, platelet-activating factor) (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

Résumé des réponses immunitaires contre les pathogènes extracellulaires, les bactéries intracellulaires et les cellules infectées par des virus (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).

Phases of the immune response			
	Immediate (0–4 hours)	Early (4–96 hours)	Late (96–100 hours)
	Nonspecific Innate No memory No specific T cells	Nonspecific + specific Inducible No memory No specific T cells	Specific Inducible Memory Specific T cells
Barrier functions	Skin, epithelia, mucins, acid	Local inflammation (C5a) Local TNF- α	IgA antibody in luminal spaces IgE antibody on mast cells Local inflammation
Response to extracellular pathogens	Phagocytes Alternative and MBL complement pathway Lysozyme Lactoferrin Peroxidase Defensins	Mannan-binding lectin C-reactive protein T-independent B-cell antibody Complement	IgG antibody and Fc receptor-bearing cells IgG, IgM antibody + classical complement pathway
Response to intracellular bacteria	Macrophages	Activated NK-dependent macrophage activation IL-1, IL-6, TNF- α , IL-12	T-cell activation of macrophages by IFN- γ
Response to virus-infected cells	Natural killer (NK) cells	IFN- α and IFN- β IL-12-activated NK cells	Cytotoxic T cells IFN- γ

XI. Réponses antitumorales :

1. Apparition du cancer :

L'homéostasie du tissu normal est maintenue par un processus hautement régulé de prolifération cellulaire équilibrée par la mort cellulaire programmée. Lorsqu'il y a rupture de cet équilibre, un processus cancéreux se développe. Un cancer se traduit donc par l'apparition de cellules tumorales qui sont caractérisées par des changements dans la régulation de leur croissance leur permettant de : **i.** proliférer indéfiniment en devenant insensibles aux signaux antiprolifératifs (cellules immortelles échappant à l'apoptose), **ii.** induire l'angiogenèse tissulaire, **iii.** envahir le tissu sous-jacent et **iv.** métastaser, éventuellement, dans d'autres tissus (envahir les vaisseaux sanguins, voire les voies lymphatiques).

2. Surveillance immunologique :

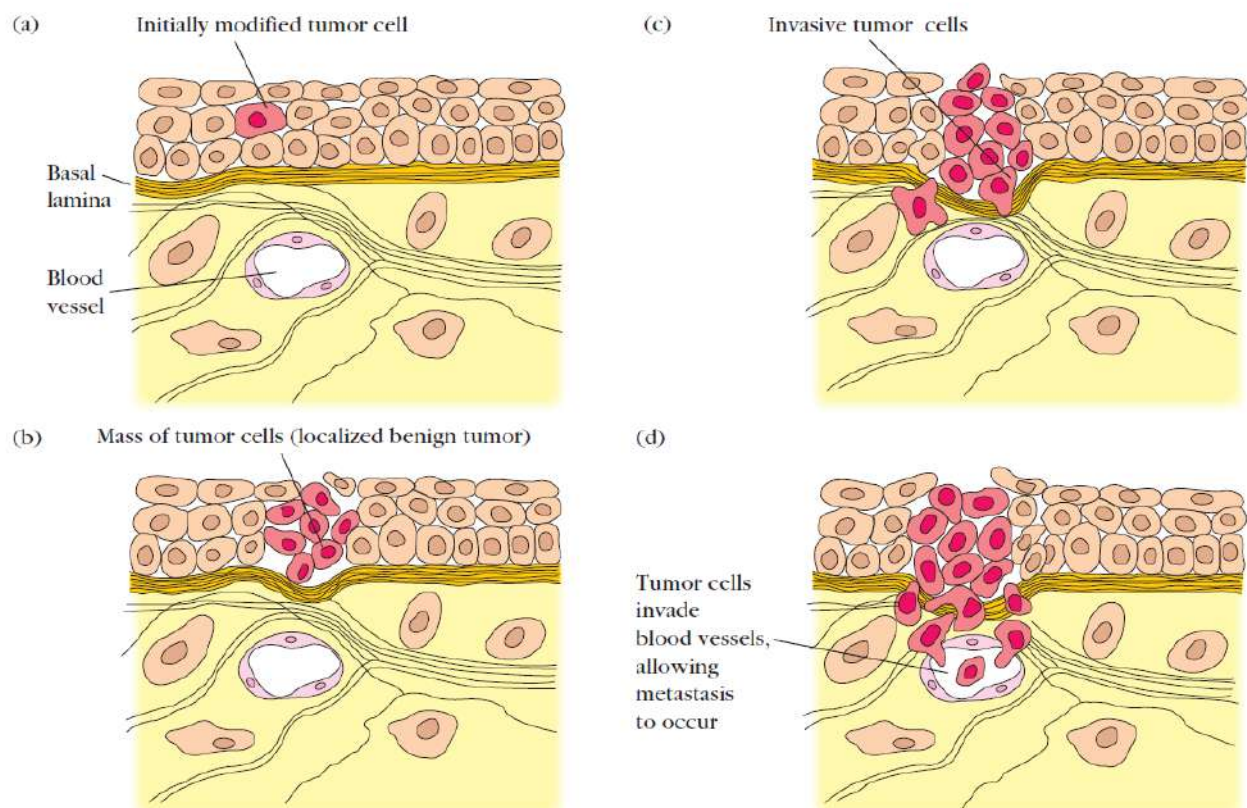
Plusieurs arguments suggèrent que la réponse immunitaire joue un rôle protecteur au cours de la carcinogenèse. Dans les années 1970, la notion d'immuno-surveillance a été proposée par Burnet (Concept de Burnet, 1971). Selon cette théorie, toutes les cellules de notre organisme sont soumises à une *surveillance immunologique*. En effet, une augmentation de l'incidence des cancers chez les patients immunodéprimés a été rapportée (patients souffrant de déficits des RAGs, des STATs, de l'IFN- γ , la perforine, par exemple).

Dans le cas du cancer, cette surveillance devrait permettre la détection et l'élimination des cellules cancéreuses. La seule condition requise pour induire une telle réponse antitumorale est que les cellules néoplasiques expriment des marqueurs de surface nouveaux reconnaissables par les lymphocytes. Cela est vérifié dans certains cas de cellules cancéreuses lesquelles possèdent des caractéristiques membranaires particulières. Des centaines d'Ag associés aux tumeurs et reconnus par le système immunitaire ont été, en effet, isolés et classés en 5 grands groupes.

3. Ag nouveaux associés au cancer :

Plusieurs néo-Ag tumoraux spécifiques dus à une mutation induite par des agents chimiques, physiques ou viraux (TSTA, *tumor specific transplantation antigen*) ont été isolés dont le 1^{er} était

associé à un mélanome humain, et a été appelé MAGE-1 (*melanoma antigen-1*). L'Ag tumoral le mieux caractérisé immunologiquement est le NY-ESO-1 (*New York esophageal squamous cell carcinoma-1*), qui est très immunogène, et il est exprimé par une variété de tumeurs humaines, y compris les mélanomes. Des changements des composants osidiques de certaines glycoprotéines de surface lors des divisions cellulaires ou une surexpression d'Ag normaux peuvent constituer aussi des néo-Ag à la surface de la cellule tumorale. Par ailleurs, certains néo-Ag tumoraux sont dus soit à la résurgence de certains Ag de type fœtal/embryonnaire qui servent plutôt à la surveillance de la croissance tumorale (*TATA, tumor associated transplantation antigen*, comme la α -1-fœtoprotéine synthétisée par le foie ou l'Ag carcino-embryonnaire des cellules gastro-intestinales, *CEA*, qui est une glycoprotéine membranaire), soit à des Ag dérivés de virus infectant les cellules tumorales (protéines codées par des virus comme les protéines E6/E7 de papillomavirus dans les cancers du col de l'utérus, des Ag du virus d'Epstein-Barr dans les lymphomes). Ce dernier type de néo-Ag tumoraux peut dériver également d'infections des cellules tumorales par des bactéries ou des parasites.



Croissance tumorale et métastase : **a)** Une seule cellule développe des propriétés de croissance modifiées à un site tissulaire. **b)** La cellule modifiée prolifère, formant une masse de cellules tumorales localisées, ou une tumeur bénigne. **c)** Les cellules tumorales deviennent progressivement plus invasives, se propageant à la lamina basale sous-jacente. La tumeur est maintenant classée comme maligne. **d)** La tumeur maligne métastase en générant de petits amas de cellules cancéreuses qui se délogent de la tumeur et sont transportés par le sang ou la lymphe à d'autres sites dans le corps. [Adapted from J. Darnell et al., 1990, *Molecular Cell Biology*, 2nd ed., Scientific American Books.]

4. Réponses immunitaires antitumorales :

De nombreux mécanismes immunologiques peuvent participer à des degrés divers, et avec une chronologie variable, à la défense de l'organisme contre les tumeurs. En effet, plusieurs cellules immunocompétentes infiltrant les tissus tumoraux (les lymphocytes T $CD4^+$ et T $CD8^+$, les lymphocytes B, les cellules NK, les lymphocytes $T\gamma\delta$, les cellules iNKT ou les M Φ associés aux tumeurs, TAMs : *Tumor-associated macrophages*).

Par exemple, il a été avéré que dans 80% des tumeurs, une perte d'expression des molécules de CMH-I (signal inhibiteur pour les cellules NK) est accompagnée d'une surexpression de ligands des récepteurs activateurs en conditions de stress d'où une activation des cellules NK.

Le système T-dépendant (immunité à médiation cellulaire cytotoxique et réponses anticorps T-dépendantes) contrôlerait essentiellement le développement des tumeurs dues à des infections virales. La lyse des cellules tumorales par cytotoxicité cellulaire des lymphocytes T_C implique perforine/granzymes, Fas/FasL, etc.

Aussi, divers facteurs cytotoxiques, incluant le TNF- α et le TNF- β , aident à induire la mort des cellules tumorales. Cette lyse des cellules tumorales peut aussi se réaliser par l'intermédiaire des Ac qui impliquent des mécanismes tels que la CDC (cytotoxicité dépendante du complément), l'ADCC ou l'opsonisation.

Le rôle anti-tumoral du complément semble aussi important en raison de son activité lytique, de ses propriétés

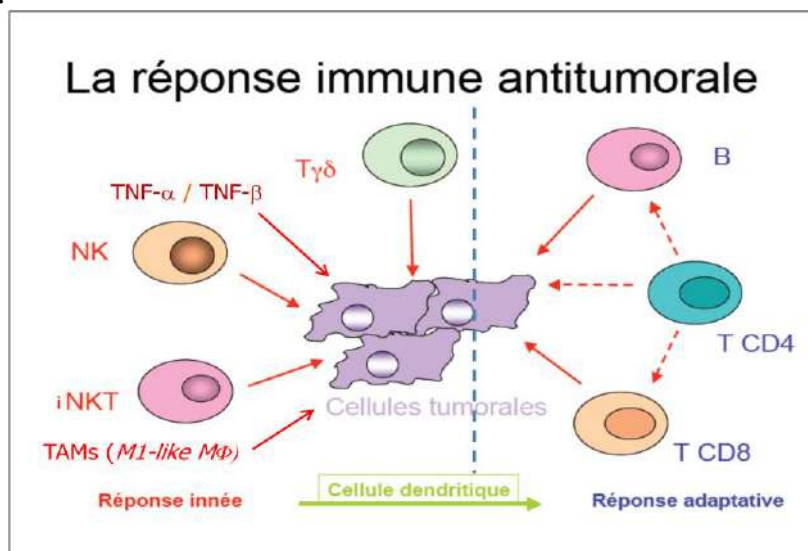
de chimiotactisme et d'opsonisation des cellules stressées. Cependant, de récentes études ont permis de repositionner le complément en révélant ses effets pro-tumoraux, plus particulièrement des anaphylatoxines C3a et C5a, dans une grande variété de cancers.

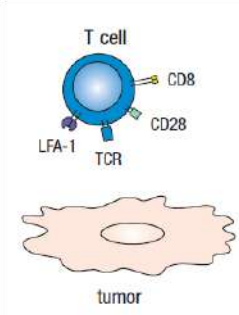
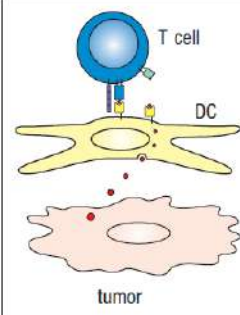
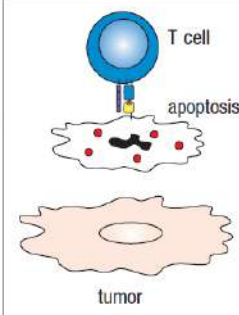
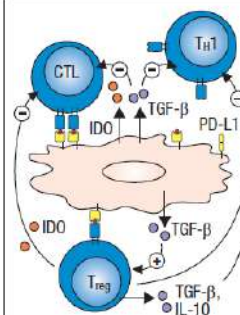
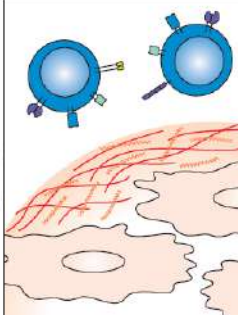
Par ailleurs, il y a une catégorie de lymphocytes qui sont plus apparentés à l'immunité innée qu'à l'immunité adaptative comme les lymphocytes T $\gamma\delta$ et les cellules iNKT qui semblent également jouer un rôle important dans les réponses antitumorales.

En outre, dans le microenvironnement tumoral du sein, une autre catégorie cellulaire, les TAMs sont des composants très importants. En effet, les monocytes recrutés au niveau du tissu tumoral se développent en un large éventail de TAMs avec différentes fonctions selon le microenvironnement tumoral. Les TAMs de type M1 et M2 représentent les deux extrêmes de cette population. Les TAMs de type M1 (*M1-like M Φ*) sont activés par des cytokines sécrétées à partir de cellules T_H1 comme l'IFN- γ ou le TNF et présentent une capacité antitumorale. Les TAMs de type M2 (*M2-like M Φ*) sont activés par des cytokines sécrétées à partir de cellules T_H2 telles que l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13. Les TAMs de type M2 favorisent la progression tumorale par la sécrétion de cytokines comme les métalloprotéases matricielles (MMPs), le facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A), la chimiokine CCL18 et l'IL-10 : Ces molécules promeuvent donc la croissance des tumeurs et la métastase.

5. Echappement immunologique :

Peu à peu, certains changements phénotypiques des cellules tumorales et des mécanismes d'échappement finissent par instaurer un état tolérogène des tumeurs et une subversion du système immunitaire. Les réponses antitumorales deviennent inefficaces avec apparition d'un état d'immunodépression spécifique ou non-spécifique qui permet un échappement à l'immuno-surveillance. Les cellules tumorales génèrent, en effet, un microenvironnement tumoral immunosuppresseur résistant à la mort cellulaire médiée par les lymphocytes T via la surproduction des protéines anti-apoptotiques.



Mechanisms by which tumors avoid immune recognition				
Low immunogenicity	Tumor treated as self antigen	Antigenic modulation	Tumor-induced immune suppression	Tumor-induced privileged site
No peptide:MHC ligand No adhesion molecules No co-stimulatory molecules	Tumor antigens taken up and presented by APCs in absence of co-stimulation tolerize T cells	T cells may eliminate tumors expressing immunogenic antigens, but not tumors that have lost such antigens	Factors (e.g., TGF- β , IL-10, IDO) secreted by tumor cells inhibit T cells directly. Expression of PD-L1 by tumors	Factors secreted by tumor cells create a physical barrier to the immune system
				

Principaux mécanismes par lesquels les cellules tumorales échappent à la réponse immunitaire

(Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).

Parmi les mécanismes d'échappement :

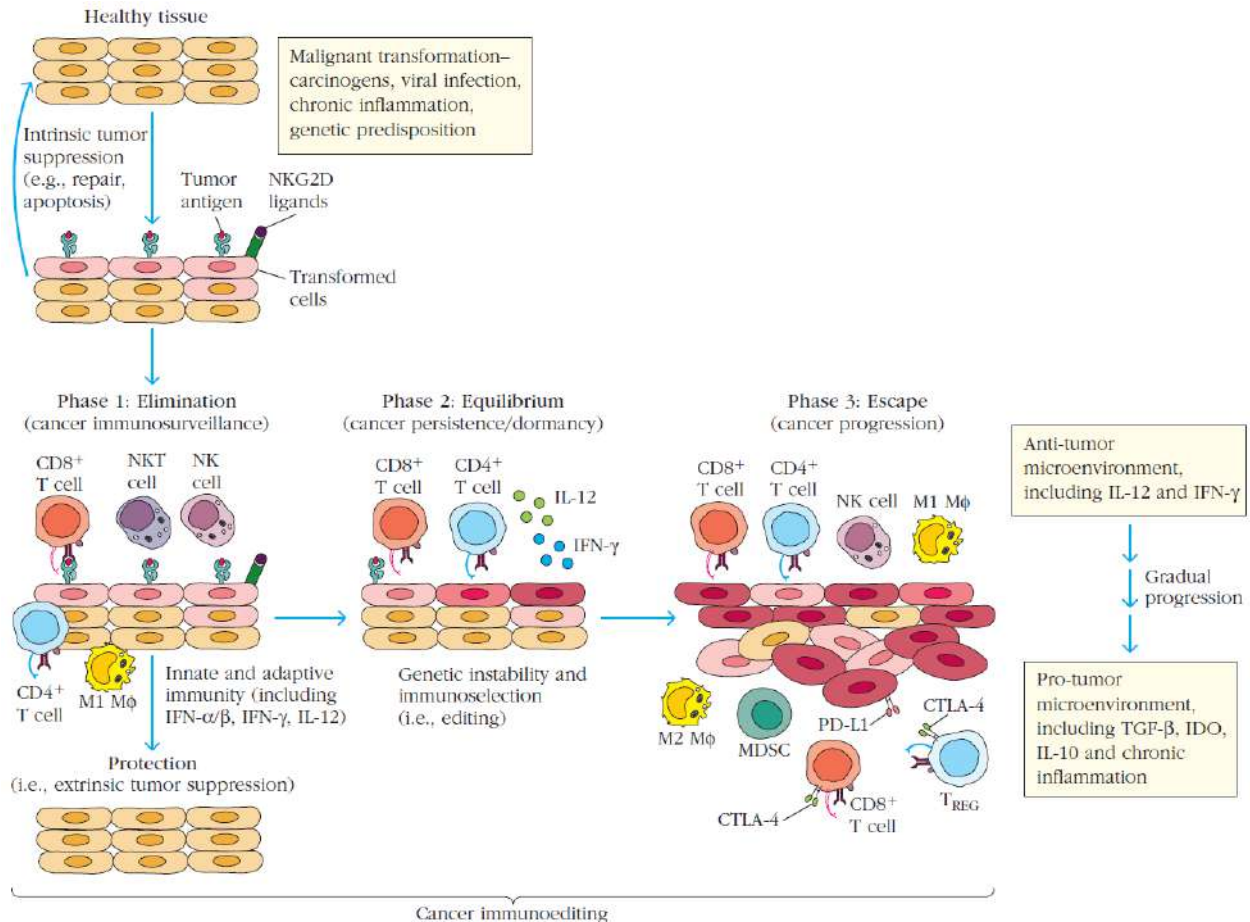
- Une faible immunogénicité des cellules tumorales empêchant l'établissement des interactions de reconnaissance, de co-stimulation et d'adhésion au niveau de la synapse immunologique (HLA peu exprimé) ;
- Considération des cellules tumorales comme du "soi" d'où, par une présentation croisée des DCs, les Ag tumoraux sont présentés en l'absence de signaux de co-stimulation instaurant un état tolérogène des lymphocytes T ;
- Modulation antigénique se traduisant par une réduction de l'expression des Ag tumoraux ou par une internalisation des Ac ;
- Augmentation de l'expression des molécules anti-apoptotiques (*bcl-2*, *c-flip*, etc.) ;
- Apparition de mécanismes d'inhibition des lymphocytes tels que l'activation des Treg par TGF- β /IL-10 secrétées par les cellules tumorales, l'induction des TAMs de type 2 pro-tumoraux (*M2-like MΦ*) et des cellules suppressives dérivées de la lignée myéloïde (MDSCs, *myeloid-derived suppressor cells*) par le microenvironnement tumoral, l'expression de molécules de co-stimulation inhibitrices sur la surface de la cellule tumorale telles que la protéine CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) et le PD-1L (*programmed death ligand 1*) ou le FasL et l'expression de l'IDO (*indolamine-2,3-dioxygenase*), une enzyme qui prive les lymphocytes de tryptophane, une molécule vitale ;
- Production de collagène par les cellules tumorales qui forme une barrière physique empêchant l'accès aux lymphocytes T (camouflage antigénique) : Le tissu tumoral devient un site immuno-privilegié.

6. Concept d'immuno-édition des cancers (*Cancer Immunoediting*) :

Le concept d'immuno-édition, ou "théorie des 3E", a été proposé par Robert Schreiber pour prolonger et revisiter la théorie de l'immuno-surveillance en stipulant que l'interaction entre le système immunitaire et la cellule tumorale suit une évolution en trois phases :

- Phase d'Élimination* des cellules tumorales via les Ag tumoraux (immuno-surveillance),
- Phase d'Équilibre* où certaines cellules tumorales acquièrent des mutations qui leur permettent de résister à la destruction immunitaire (stratégie d'*immunoediting* des cellules tumorales) ; même si la réponse immunitaire adaptative maîtrise la prolifération et la propagation des cellules tumorales, il n'y a pas d'éradication de la tumeur ;

iii- Phase d'Échappement de la cellule tumorale (génétiquement instable) au contrôle immunologique grâce à de nouvelles mutations et une immunogénicité diminuée ce qui, avec le temps, induit une domination des réponses immunitaires inhibitrices et le système immunitaire passe ainsi d'une activité antitumorale à une activité pro-tumorale à cause d'un état immunosuppressif au niveau du microenvironnement tumoral.



Le système immunitaire reconnaît et cible les cellules tumorales en trois phases : Phase I, Elimination, Phase II, Équilibre et Phase III, Echappement. (MDSC, myeloid-derived suppressor cells; PD-L1, programmed death ligand 1; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

XII. Immunité intestinale :

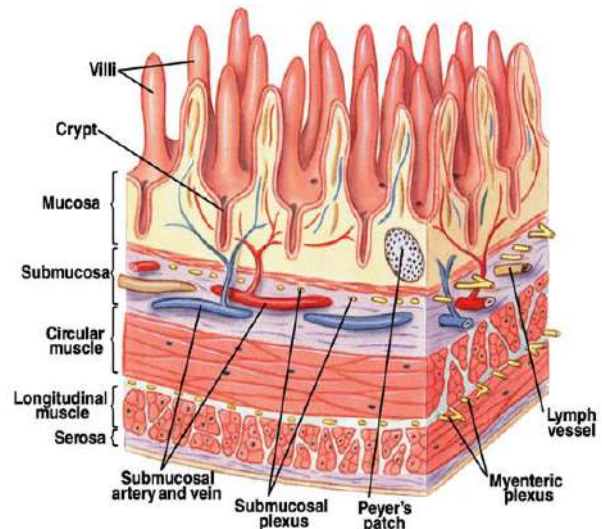
1. Paroi digestive :

La structure histologique de la paroi digestive du tractus gastro-intestinal est constituée de différentes couches qui sont, à partir de la lumière intestinale :

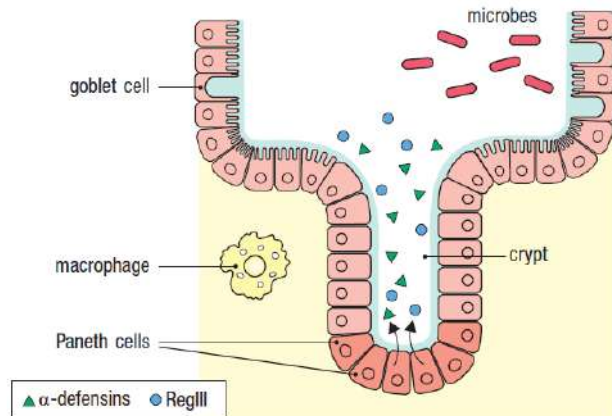
- La muqueuse comportant, l'épithélium intestinal (épithélium glandulaire avec villosités et cryptes) reposant sur une membrane basale, la *lamina propria* (ou chorion, c'est du tissu conjonctif lâche où se trouvent les plaques de Peyer) et la musculaire muqueuse constituée de cellules musculaires lisses (ou *muscularis mucosæ*) ;
- La sous-muqueuse, tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques où se localise le plexus nerveux de Meissner (nerfs) ;
- La musculature, constituée de différentes couches de cellules musculaires lisses entre lesquelles se trouve le plexus nerveux myentérique d'Auerbach (nerfs) et des cellules de Cajal (cellules qui contrôlent le rythme du péristaltisme) ;

iv. La sous-séreuse situé dans le péritoine (ou l'adventice), il s'agit aussi de tissu conjonctif souvent riche en adipocytes.

Au niveau de l'épithélium intestinal, des cellules souches du fond des cryptes génèrent plusieurs catégories cellulaires dont **i-** les cellules épithéliales intestinales appelées entérocytes, elles sont très abondantes et certaines sécrètent des amines ou peptides hormonaux tels que histamine, sérotonine, somatostatine, gastrine, insuline, glucagon, etc. (cellules entéroendocrines), **ii-** les cellules de Goblet (*goblet cells*) qui sont des cellules caliciformes sécrétrices de mucus, **iii-** les cellules de Paneth, exprimant des PRRs, elles sont présentes dans les cryptes et produisent plusieurs protéines antimicrobiennes telles que les α -défensines (cryptidines), le lysozyme et la lectine antimicrobienne RegIII (*Regenerating islet-derived protein 3*) et **iv-** entre les entérocytes, des lymphocytes T CD8⁺ appelés lymphocytes intra-épithéliaux (IELs, *Intra-epithelial lymphocytes*) se chargent d'éliminer les cellules épithéliales intestinales stressées.



© 2013 Pearson Education, Inc.



Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

2. Microbiote intestinal : Barrière microbiologique.

La flore commensale intestinale est appelée microbiote (ou microbiome), il s'agit de micro-organismes qui colonisent le tube digestif ($\approx 10^{14}$ cellules dont plus de 95% appartiennent à quelques 200 espèces de bactéries différentes ; certains sont des bactériophages, des champignons ou des protistes). Alors que des bactéries pathogènes peuvent léser les cellules épithéliales intestinales et s'étendre dans les tissus sous-jacents, de nombreux micro-organismes du microbiome intestinal ne causent normalement aucun dégât et sont confinés dans la lumière de l'intestin grâce à une couche protectrice de mucus : Notion de symbiose ou mutualisme.

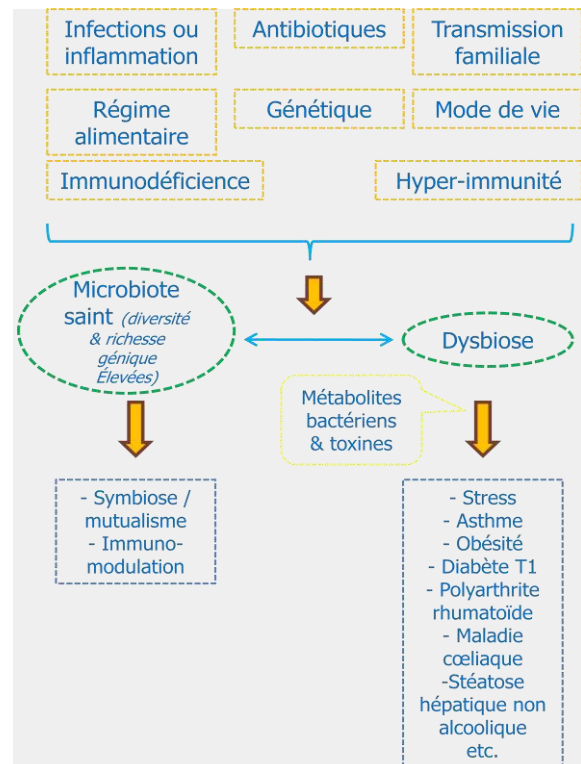
L'homéostasie intestinale hôte-microbiote est médiée par plusieurs médiateurs cellulaires et solubles : **i-** la barrière intestinale qui se compose d'un épithélium spécialisé très étanche car les entérocytes sont reliés par des jonctions serrées apicales, **ii-** la double couche de mucus (couche interne au contact de l'épithélium et la couche externe), **iii-** les peptides antimicrobiens sécrétés par les cellules épithéliales, **iv-** les cellules spécialisées dans l'échantillonnage bactérien : Cellules M et DCs, **v-** les structures lymphoïdes secondaires (MALTs), lieux privilégiés d'induction des réponses adaptatives, **vi-** le microenvironnement cytokinique plutôt tolérrogène, et enfin **vii-** les plasmocytes de la *lamina propria* sécrétant les IgA dans la lumière intestinale.

De manière générale, un microbiote sain (diversité et richesse génique élevées) favorise la santé de l'Homme grâce à différentes fonctions bénéfiques pour l'hôte (digestives, métaboliques, immunitaires ou neurologiques). En effet, le microbiome et ses métabolites ont des activités immuno-modulatrices directes ou indirectes sur l'immunité innée et adaptative.

Le microbiote intestinal favorise, par exemple, le développement et la maturation du système immunitaire intestinal, peut moduler la polarisation des cellules T ainsi qu'il induit les fonctions de l'épithélium. Aussi, le microbiote est considéré comme participant à l'immunité innée puisqu'il joue un rôle important comme barrière microbiologique qui inhibe la prolifération des micro-organismes pathogènes. Il est capable de produire des antibiotiques microbiens et limite physiquement par son importance l'accès des Ag et des germes pathogènes aux cellules épithéliales et aux muqueuses sous-jacentes.

D'ailleurs, une dysbiose intestinale se traduisant par des changements de la composition et du fonctionnement du microbiote du tractus gastro-intestinal (floraison de pathobionts, perte du microbiote ou perte de sa diversité) peut causer des maladies multifactorielles comme le stress, l'asthme, l'obésité, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn (maladie inflammatoire chronique intestinale), etc.

Plusieurs facteurs peuvent influencer la qualité du microbiote tels que les infections ou l'inflammation, les antibiotiques, le régime alimentaire, le mode de vie, la transmission familiale, l'immunodéficience (mutations des protéines immunitaires de régulation comme certains NLRs ou l'IL-10), la génétique ou l'hyper-immunité (surexpression de médiateurs pro-inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-12 ou le TNF).



3. Immunité innée : Rôle des entérocytes.

L'immunité innée joue un grand rôle au niveau des muqueuses qui peut s'agir d'un rôle purement physique comme l'effet-barrière des épithéliums ou l'effet chimique des sécrétions muqueuses riches en molécules antiseptiques protectrices comme le lysozyme, la lactoferrine ou les défensines. Au niveau de la muqueuse intestinale, les cellules épithéliales (entérocytes) jouent un rôle crucial dans la défense innée contre les agents pathogènes.

En effet, les relations symbiotiques entre les bactéries commensales intestinales et leur hôte passent par l'interaction entre les MAMPs (ou PAMPs) et les PRRs, comme les TLRs, des entérocytes qui n'induit pas de réponses inflammatoires excessives, mais au contraire apporte des effets protecteurs (tolérogènes). Cette stimulation continue par le microbiote permet de moduler la tolérance : C'est l'activation basale des TLRs. Les TLRs sont ainsi activés de façon basale, et ils permettent à l'organisme hôte de discriminer les pathogènes de la flore commensale. En effet, dans l'épithélium muqueux, il existe une compartimentalisation des TLRs : Les TLRs au niveau apical, en contact avec la lumière intestinale, subissent l'activation basale tandis que les TLRs exprimés au pôle baso-latéral (TLR-5, par exemple, reconnaissant la flagelline bactérienne), côté *lamina propria*, sont activés quand la barrière épithéliale est franchie.

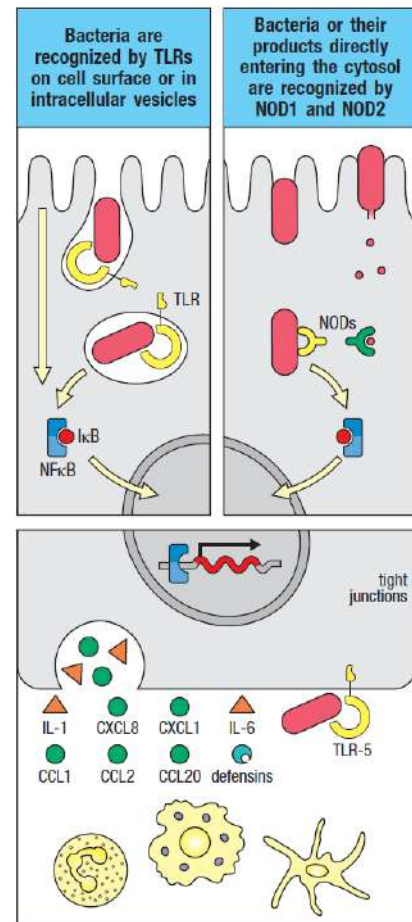
Les germes pathogènes (plus invasifs à cause de leurs facteurs de virulence) arrivent à pénétrer la barrière épithéliale, alors que la flore commensale n'en est pas capable dans les conditions physiologiques. Les TLRs présents dans les vésicules intracellulaires ou sur les surfaces baso-latérales ou apicales des cellules épithéliales reconnaissent différents composants des bactéries

envahissantes et les récepteurs NOD1 et NOD2 cytoplasmiques (NLRs) détectent les peptides de paroi cellulaire des bactéries.

Par ailleurs, les entérocytes, en plus de leurs systèmes de reconnaissance (PRRs), ils possèdent des systèmes effecteurs efficaces tels que les β -défensines, les cathélicidines, la RegIII α , le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6 ainsi que la production de certaines chimiokines capables du recrutement des cellules immunocompétentes.

Les PRRs des entérocytes activent le facteur nucléaire NF κ B induisant la production de chimiokines qui attirent les PNNs, les M Φ et les DCs et de l'IL-1 et l'IL-6 qui activent les M Φ . Les M Φ et les DCs participent activement à la protection du tissu épithélial tout en jouant leur rôle de CPA. Les M Φ sont les plus nombreux, en s'activant, ils font de la phagocytose ainsi qu'ils recrutent les PNNs. Par une production de l'IL-10, ils inhibent toute réponse inflammatoire délétère. Les DCs, quant à eux, parce qu'elles peuvent avoir des profils fonctionnels différents, elles peuvent être responsables, selon la situation, de réponses adaptatives effectrices ou tolérogènes.

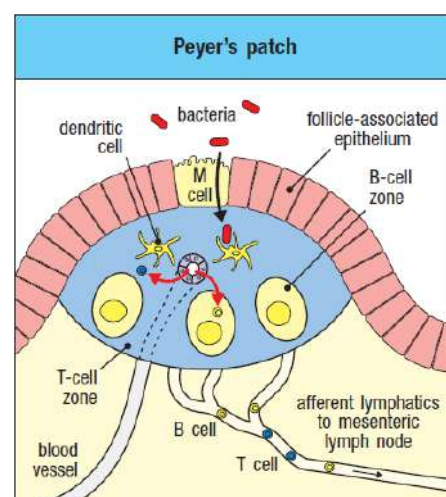
Les cellules de l'immunité innée, comme les PNEs et les mastocytes, sont facilement sollicitées. Leurs sécrétions potentiellement très toxiques se neutralisent mutuellement, maintenant un état non inflammatoire dans les muqueuses. En outre, les ILCs (*Innate Lymphoid Cells*) sont capables d'initier et d'orienter les réponses immunes intestinales.



Rôle des entérocytes dans la défense innée contre les agents pathogènes (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).

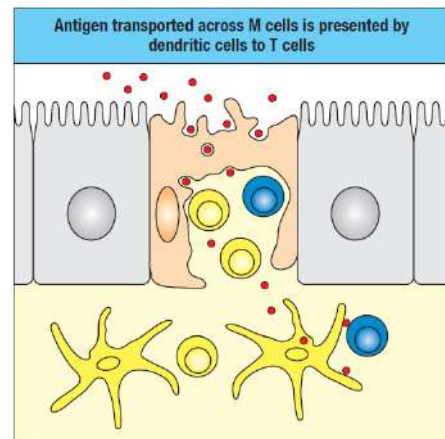
4. Plaques de Peyer :

Dans la muqueuse intestinale, des îlots lymphoïdes disséminés, appelés plaques de Peyer, constituent, avec des follicules lymphoïdes isolés, le GALT (*gut-associated lymphoid tissue*). Ces îlots comportent trois zones : L'épithélium de surface qui renferme les cellules M intercalées entre les entérocytes (de nombreuses microvésicules caractérisent les cellules M qui leur permettent un contact étroit avec des DCs, des M Φ et des lymphocytes au niveau de leur membrane basale), des follicules lymphoïdes dont la morphologie est identique à celle des ganglions (Zone B) et, au dessus des follicules, le dôme contient des lymphocytes T (Zone T) ainsi que des DCs et des M Φ . Comme pour les ganglions lymphatiques, les cellules T et B pénètrent dans les plaques de Peyer via les HEVs dans les zones T.



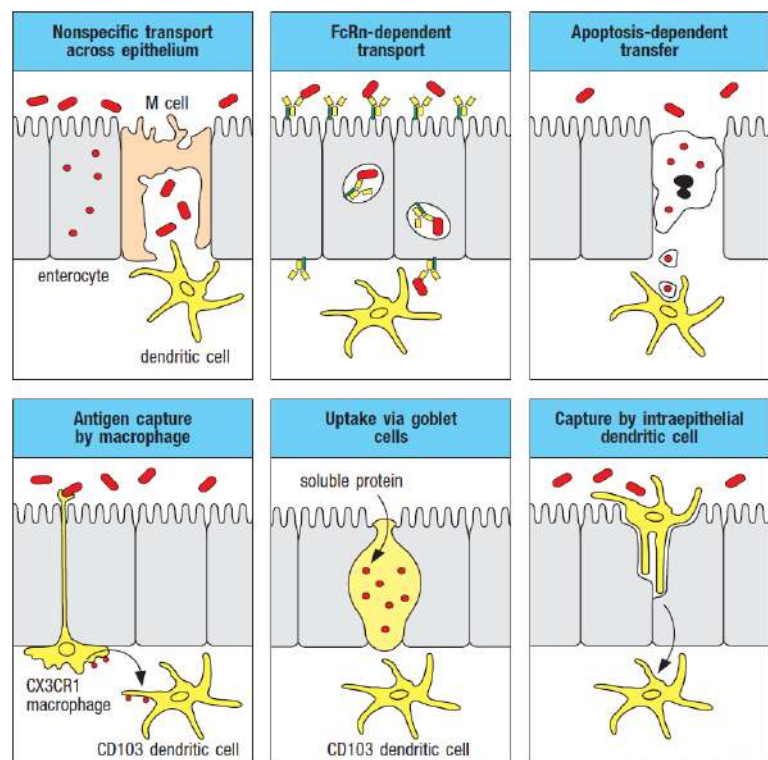
Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

Les cellules M, dépourvues de villosités et ne produisant pas de mucus, sont particulièrement adhésives et captent de façon sélective les microparticules, souvent antigéniques, qui parviennent à leur contact, puis les font traverser leur cytoplasme par transcytose sous forme de vésicules et les libèrent dans le microenvironnement immuno-compétent sur lequel elles reposent notamment aux DCs qui résident dans le dôme sous-épithélial. Au niveau de la *lamina propria*, les DCs chargées d'Ag vont ensuite interagir avec les cellules T dans la zone T. Si les Ag que portent les DCs ne sont pas reconnus localement par les lymphocytes T, les DCs peuvent migrer vers les ganglions lymphatiques mésentériques pour réussir leur activité CPA.



Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

La capture d'Ag au niveau de la lumière intestinale par des cellules mononuclées de la *lamina propria* peut impliquer plusieurs mécanismes : **i-** Les Ag solubles comme des protéines alimentaires peuvent être transportés directement à travers ou entre les entérocytes, ou pris par les cellules M de l'épithélium intestinal à l'extérieur des plaques de Peyer ; **ii-** Les entérocytes peuvent capturer et intérioriser des complexes immuns (Ag-Ac) au moyen du récepteur Fc néonatal (FcRn) présent à leur surface et les transporter à travers l'épithélium par transcytose ; des DCs de la *lamina propria* expriment aussi le FcRn et d'autres récepteurs Fc et peuvent capturer et intérioriser les complexes immuns Ag-Ac ; **iii-** Un entérocyte infecté par un agent pathogène intracellulaire subit une apoptose et est phagocyté par une DC ; **iv-** Des MΦ peuvent étendre leurs expansions cellulaires entre les cellules de l'épithélium sans perturber son intégrité, internaliser l'Ag et le transmettre aux DCs voisines pour le présenter aux cellules T ; **v-** Les cellules de goblet sécrétant du mucus peuvent transporter des Ag solubles vers les DCs de la *lamina propria* et **vi-** Les DCs peuvent pénétrer l'épithélium intestinal et capturer les bactéries en émettant des dendrites avant de retourner à la *lamina propria*.



Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

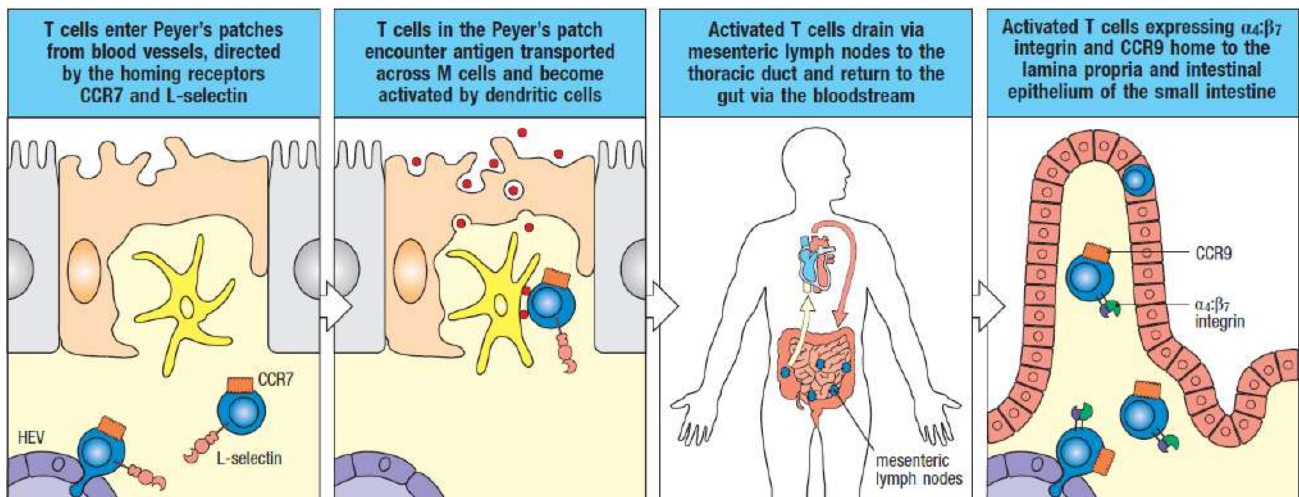
5. Immunité adaptative : Réponses effectrices à médiation cellulaire.

Dans la muqueuse intestinale, afin de maintenir un état de tolérance vis-à-vis des germes commensaux (microbiote), des réponses immunitaires adaptatives tolérogènes sont constamment développées : **i-** Activation de DCs tolérogènes CD103⁺ ; **ii-** Différenciation des lymphocytes T_H, habilités par des DCs, en lymphocytes T_{reg} synthétisant des cytokines immunosuppressives comme

le TGF- β , l'IL-35 ou l'IL-10 ; **iii-** Activation des lymphocytes B et leur transformation en plasmocytes à IgA sécrétoires dont les fonctions sont non inflammatoires.

Les réponses effectrices à médiation cellulaire dans la muqueuse intestinale peuvent se déclencher principalement soit vis-à-vis de certains germes pathogènes chaque fois que leur facteur de virulence est important, soit par rapport à des bactéries commensales sortant de leur niche muqueuse ou atteignant des seuils quantitatifs élevés.

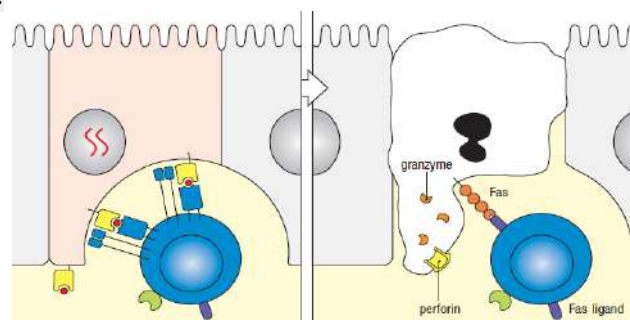
Ainsi, les cellules T naïves portent le récepteur de chimiokine CCR7 et la L-sélectine qui dirigent leur entrée dans les plaques de Peyer *via* les HEVs. Dans la zone T, ils rencontrent un Ag qui a été transporté jusqu'au tissu lymphoïde par les cellules M. Il est présenté par les DCs locales. Pendant l'activation, et sous le contrôle sélectif des DCs résidents de l'intestin, les cellules T perdent la L-sélectine et acquièrent le récepteur de chimiokine CCR9 et l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Après l'activation, mais avant la différenciation complète, les cellules T habilitées ("*priming*") sortent de la plaque de Peyer *via* le vaisseau lymphatique drainant, en passant par le ganglion lymphatique mésentérique pour entrer dans le canal thoracique. Le canal thoracique se vide dans la circulation sanguine, ce qui renvoie les cellules T activées à la paroi de l'intestin grêle. Ici, les cellules T porteuses de CCR9 et $\alpha_4\beta_7$ sont attirées spécifiquement pour quitter la circulation sanguine et entrer dans la *lamina propria* : Redistribution des cellules T effectrices dans le système immunitaire intestinal, "*homing*".



Priming des cellules T naïves et homing des cellules T effectrices (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).

Aussi, les M Φ et les DCs résidentes activés par des pathogènes sécrètent de l'IL-23 et de l'IL-1 β , qui orientent les cellules T_H vers un profil T_H17, et stimulent les lymphocytes T $\gamma\delta$ et les ILCs du groupe 3 pour sécréter IL-17 et IL-22. Ces 2 cytokines favorisent la réponse de l'hôte en stimulant l'épithélium intestinal à sécréter des chimiokines qui attirent les PNNs. L'IL-17 et l'IL-22 induisent également la production de peptides antimicrobiens qui, à leur tour, modulent la composition microbienne de la lumière intestinale.

Au niveau de l'épithélium intestinal, des lymphocytes, en majorité des cellules T CD8⁺ avec un TCR $\gamma\delta$ ⁺, sont infiltrés entre les entérocytes et sont appelés lymphocytes intra-épithéliaux (IELs, *Intra-epithelial lymphocytes*). La fonction principale de ces IELs est l'élimination des cellules épithéliales modifiées (infectées par un virus, stressées, etc.) par des mécanismes de cytotoxicité tels que la voie perforine/granzymes ou la voie FasL.



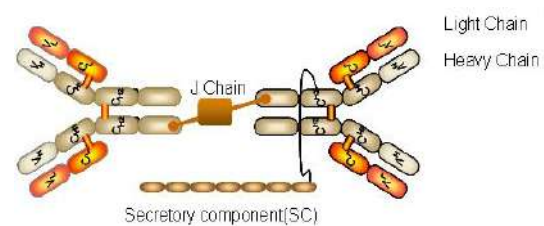
Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

Les IELs sont donc impliqués dans la réparation de l'épithélium grâce à la synthèse du TGF- β et du facteur KGF (*Keratinocyte Growth Factor*) ; ainsi, ils limitent la colonisation de l'épithélium par les bactéries, favorisant les réponses humorales dans les muqueuses *via* le TGF- β .

6. Immunité adaptative : Réponse effectrice humorale.

Au sein de la muqueuse intestinale, la réponse adaptative humorale débute au niveau des follicules lymphoïdes, et elle est orientée vers la production d'IgA. Les M Φ et les DCs, situés dans le dôme sous-épithélial des plaques de Peyer, en interagissant avec les cellules M ou grâce à leurs projections trans-épithéliales, pourront capturer l'Ag dans la lumière intestinale et engager leur activité CPA. Le lymphocyte T_{H0} sera activé par la présentation de cet Ag luminal ("*priming*") et orienté vers le profil T_{H2} lequel est susceptible d'activer à son tour un lymphocyte B ayant lié avec son BCR l'Ag en question. Les lymphoblastes B quittent le follicule et poursuivent leur maturation dans les ganglions lymphatiques mésentériques. Les cellules B activées acquièrent des récepteurs de "*homing*", passent dans la circulation générale par le canal thoracique puis vont aller peupler les muqueuses (intestinales et aussi respiratoires, beaucoup d'Ag respirés sont également avalés). Par voie sanguine, les cellules B effectrices colonisent alors tous les territoires muqueux (MALTs) : "*Homing*". Elles terminent à ce niveau leur différenciation en plasmocytes et produisent des IgA sécrétoires spécifiques de l'Ag grâce à une commutation de classe par l'IL-6 et le TGF- β .

Les IgA sécrétoires (sIgA), effecteur humoral majeur et caractéristique des MALTs, ont la particularité de résulter de la combinaison d'IgA dimériques (2 molécules d'IgA et une pièce de jonction ou pièce J) synthétisées par les plasmocytes de la *lamina propria* des muqueuses et de la pièce sécrétoire (pIgR, *polymeric Ig receptor* est une protéine de transport) élaborée dans les cellules épithéliales. Leur association se fait lors d'un phénomène de transcytose dirigée

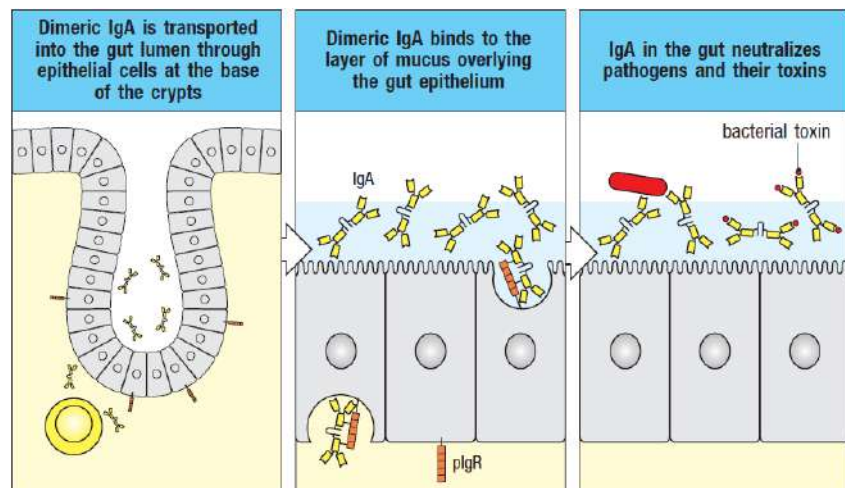


Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, 8th ed, 2012

permettant aux IgA dimériques captées par la pièce sécrétoire au niveau baso-latéral des cellules épithéliales à la base des cryptes, d'être internalisées et libérées au pôle apical sous forme de sIgA complètes. Les polysaccharides de la pièce sécrétoire (SC), issue du clivage du pIgR, se lient aux mucines qui composent le mucus au niveau de la surface apicale de l'épithélium où les sIgA auront des propriétés anti-inflammatoires (pas d'activation du complément).

Néanmoins, en tapissant la surface des muqueuses, plusieurs actions sont attribuées aux sIgA : **i-** capter les Ag (pathogènes ou toxines) et empêcher leur entrée dans le tissu sous-jacent (neutralisation), leur grande taille et leurs quatre fragments Fab leur permettent de constituer de volumineux complexes immuns qui favorisent l'élimination des Ag ; **ii-** grâce à leur taille, ces complexes Ag-sIgA peuvent également être captés par les cellules M, et grâce à une transcytose inverse, connaîtront un adressage ciblé vers les plaques de Peyer ; **iii-** pendant leur passage dans la cellule épithéliale, les sIgA sont capables de reconnaître des virus et de les éliminer lors de leur sortie apicale dans la lumière de la muqueuse ; **iv-** si les sIgA ont reconnu dans la *lamina propria* un Ag ayant réussi à traverser la barrière épithéliale, elles peuvent effectuer sa transcytose sous forme d'un complexe immun, permettant l'exclusion de cet Ag ; **v-** les sIgA peuvent internaliser dans des endosomes des entérocytes les Ag captés à la surface des muqueuses pour les ramener vers la *lamina propria* ; **vi-** enfin, en dehors d'une agression par un agent infectieux, et c'est peut-être là une de leurs actions la plus souvent assurée, les sIgA auront pour rôle de prévenir l'envahissement de l'épithélium et des tissus sous-jacents par les germes de la flore commensale (microbiote).

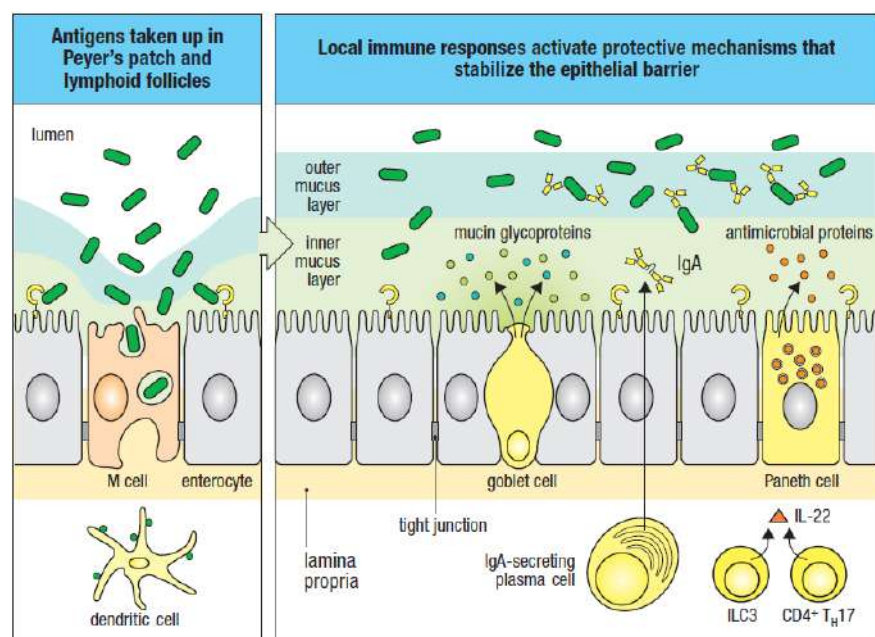
Transcytose des sIgA à travers l'épithélium intestinal à la base des cryptes par le pIgR. Le complexe est transporté dans une vésicule à travers la cellule jusqu'à la surface apicale, où le pIgR laisse le composant sIgA. Le glucide sur la pièce sécrétoire lie les mucines dans le mucus (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).



7. Homéostasie des muqueuses : Cohabitation pacifique hôte-microbiote.

Les réponses efficaces contre des Ag pathogènes sont très régulées, de manière générale, les réponses le plus souvent déployées par le système immunitaire intestinal sont non inflammatoires et tolérantes vis-à-vis de la plupart des Ag environnementaux et de la flore commensale. En effet, les bactéries commensales dans la lumière intestinale accèdent au système immunitaire par les cellules M. Les Ag sont capturés par les DCs dans les plaques de Peyer et les follicules isolés dans des conditions non inflammatoires. La présentation de ces Ag génère des cellules B à commutation IgA qui se localisent dans la *lamina propria* sous forme de cellules plasmiques productrices d'IgA. Ces IgA lient ensuite les bactéries commensales, modifiant leur expression génétique, limitant leur accès à l'épithélium et bloquant leur liaison à la surface. Le blocage de la pénétration de l'épithélium est facilité par la présence de couches épaisses de mucus qui contiennent également des glycoprotéines de mucine qui ont des propriétés antibactériennes. En outre, la stimulation des PRRs sur les cellules de Paneth induit la production de peptides antimicrobiens tels que la RegIIIγ et les défensines, qui sont également stimulés par l'IL-22 dérivé des cellules TH17 et des ILC-3. L'IL-22 resserre également la barrière épithéliale. Les MΦ phagocytaires trouvés immédiatement sous l'épithélium peuvent ingérer et tuer les bactéries qui pénètrent à la surface.

Plusieurs processus locaux assurent une homéostasie pacifique entre l'hôte et le microbiote (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).



Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

XIII. Régulation de la réponse immunitaire effectrice :

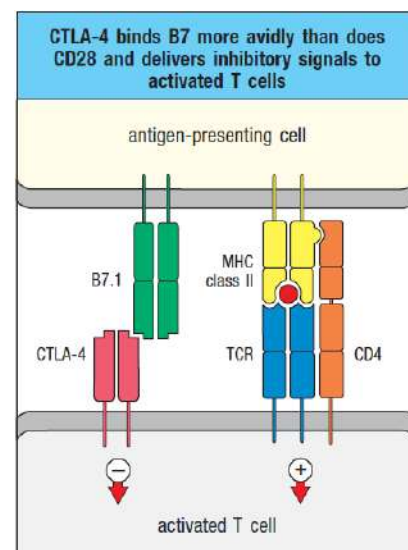
Le système immunitaire se montre tolérant vis-à-vis des Ag du "soi" (concept d'auto-tolérance), des nutriments, de particules inertes ou encore de la flore commensale au moment où une réponse immunitaire (naturelle ou spécifique) est développée contre les organismes pathogènes tels que les bactéries, les virus, les champignons ou les vers parasites. La tolérance est l'incapacité à développer une réponse immunitaire, et elle est liée à une tolérance naturelle développée au cours de l'ontogenèse et à une tolérance immunitaire, centrale et périphérique. En absence de tolérance, les réponses anti-infectieuses développées par le système immunitaire nécessitent un contrôle à même de les orienter (choix de la branche, cellulaire ou humorale), de fixer leur intensité (par prolifération ou contraction clonales) et de contrôler leur durée. Cette régulation de la réponse immunitaire effectrice s'opère par plusieurs mécanismes immunologiques.

1. Cytokines :

Les cellules du système immunitaire échangent des informations par des contacts membranaires et des médiateurs solubles : Les cytokines (ILs, facteurs de croissance et chimiokines). Jusqu'en 2010, plus d'une centaine de cytokines et molécules apparentées ont été répertoriées. Leur durée de vie dans la circulation est brève, environ 30 min. Leur sécrétion est brève, contrôlée, souvent à effets autocrine ou paracrine, mais parfois à distance. Grâce à leurs effets pléiotropes et redondants, ils contrôlent le déclenchement et la régulation de toute réponse immune. Les cytokines sont des régulateurs positifs ou négatifs (activités stimulatrices ou inhibitrices) d'un type de réponse immunitaire et de son ampleur.

2. Compétition antigénique (CD28/CD80 ou CTLA-4/CD80).

Le signal de co-stimulation des T_H engage l'interaction de son CD28, d'expression constitutive, avec la molécule B7.1 (CD80) de la CPA. Il existe des molécules de co-stimulation, d'expression inductive, qui permettent l'inhibition lymphocytaire, il s'agit de la protéine CTLA-4 (CD152, *cytotoxic T lymphocyte associated protein-4*) qui a 31% d'homologie avec le CD28 mais une affinité plus importante pour la B7, et la molécule PD1 (*Programmed death-1*) dont le ligand est le PD1-L. L'interaction de la CTLA-4 avec la molécule B7.1 apporte un signal d'inhibition aux cellules T activées en entraînant, par exemple, une limitation de la production de l'IL-2, facteur de croissance autocrine/paracrine des lymphocytes T.

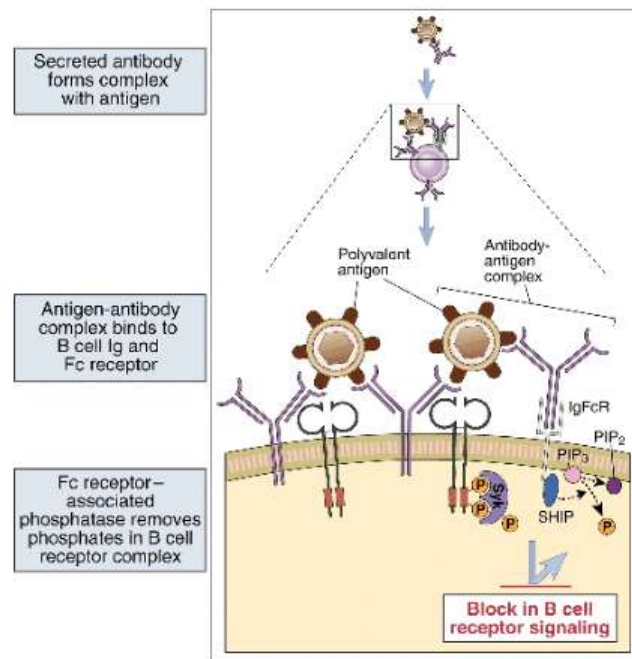


Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

3. Rétrocontrôle négatif par des Ac :

Des complexes Ag-Ac peuvent se lier simultanément aux BCR et à des récepteurs Fcγ sur le lymphocyte B spécifique d'un Ag (FcγRIIB ou CD32), ce qui conduit à l'émission d'un signal inhibiteur en bloquant la cascade d'activation de la voie de signalisation.

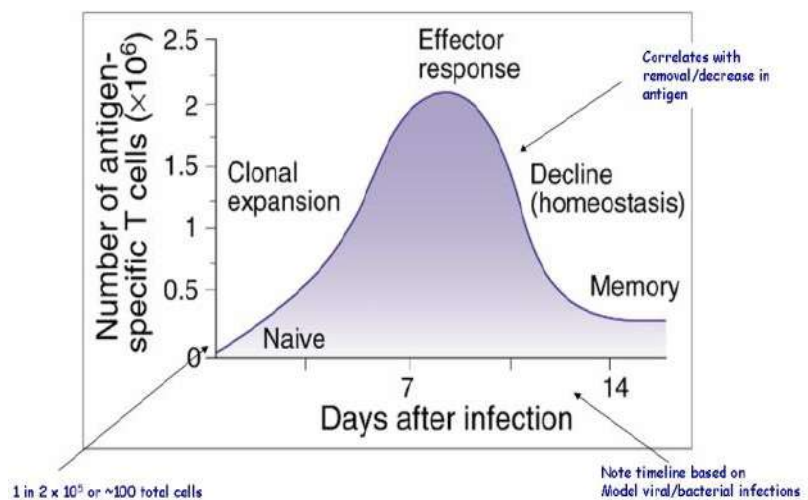
Régulation de l'immunité humorale par les récepteurs Fc :
Le complexe Ag-Ac se lie simultanément aux BCR et à des récepteurs Fc γ sur le lymphocyte B spécifique d'un Ag : Pontage des deux récepteurs.



Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All Rights Reserved.

4. Apoptose des lymphocytes T et B :

Lors d'une réponse à médiation humorale ou à médiation cellulaire, une régulation du nombre des cellules B ou T activées peut se faire par apoptose après élimination (ou clairance) de l'Ag. En effet, lors des réponses immunitaires primaires Ag thymo-dépendantes, trois étapes se distinguent : Le recrutement de clones T spécifiques de l'Ag, leur expansion clonale plus ou moins intense, puis une disparition d'une grande partie des cellules effectrices générées (> 95%), ou *contraction clonale*, s'accompagnant de la persistance de lymphocytes T "mémoires".

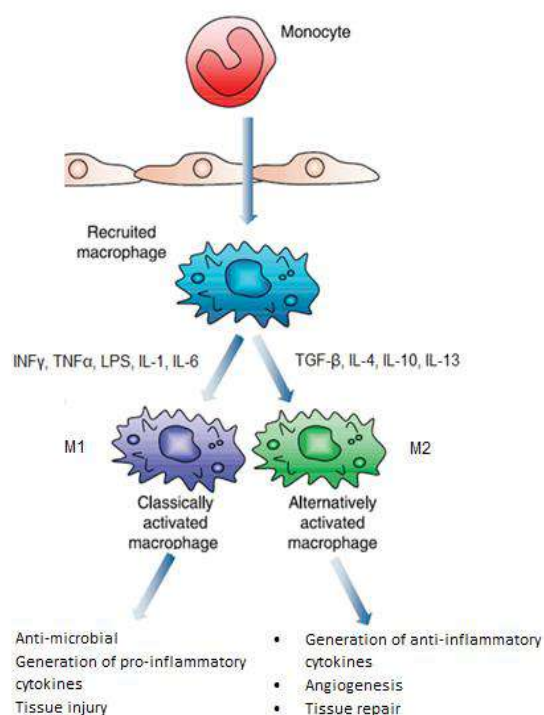


La contraction clonale résulte d'une mort apoptotique induite par l'activation (AICD, *Activation Induced Cell Death*) qui implique le PD1 ou la CTLA-4 et des signaux pro-apoptotiques. La diminution du nombre des cellules effectrices peut aussi se produire suite à une apoptose passive liée à l'élimination de l'Ag et une carence en IL-2 : On parle de mort par négligence.

5. MΦ-M2 :

Dans les tissus, les monocytes se différencient en MΦ dont on distingue deux types : Les MΦ-M1 pro-inflammatoires et les MΦ-M2 anti-inflammatoires. Les premiers sont capables de phagocytose et de microbicidie alors que les seconds sont importants dans la résolution de la réponse immune inflammatoire et le retour à l'homéostasie tissulaire grâce à l'élimination de cellules apoptotiques et la production de facteurs nécessaires à la réparation tissulaire et l'angiogenèse comme le TGF-β (remodélisation, cicatrisation) et le VEGF (facteur de croissance vasculaire). La prévalence des MΦ-M2 est liée à IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β et les glucocorticoïdes. Ces MΦ anti-inflammatoires (CD68⁺/ CD163⁺) existent en 3 sous-types M2a, M2b et M2c. Ils arrêtent la réponse inflammatoire et réparent le tissu par un recrutement de fibroblastes.

La polarisation des MΦ n'est pas une décision dichotomique M1 ou M2, mais un ajustement et un affinement phénotypiques selon la situation.



Prévalence MΦ-M1 pro-inflammatoires / MΦ-M2 anti-inflammatoires.

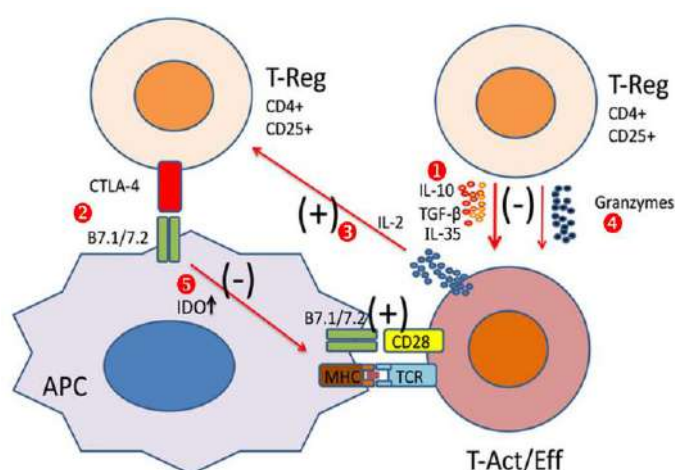
6. Lymphocytes T de régulation, T_{reg} :

Il existe des cellules T de régulation ou T_{reg} (≈10% des lymphocytes T_H) capables d'induire une inhibition des cellules immunocompétentes cibles à différents niveaux : Activation, prolifération, différenciation et fonction effectrice. Les T_{reg} sont des lymphocytes TCRαβ⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ (IL-2Rα) FoxP3⁺ (*forkhead box P3*, un facteur de transcription). On distingue les lymphocytes T régulateurs naturels (nT_{reg}) produits par le thymus (récemment appelés rT_{reg}), et les lymphocytes T régulateurs induits (iT_{reg}) ou adaptatifs produits en périphérie (récemment appelés pT_{reg}).

Les mécanismes de suppression des T_{reg} vis-à-vis des réponses immunes des lymphocytes T peuvent être directs sur les T_H1/T_H2 ou indirects par modulation de l'activité CPA des DCs.

L'immuno-régulation des T_{reg} implique une inhibition chimique (1- TGFβ, IL-10, IL-35, etc.), par contact (2- CTLA-4/B7) et par lyse (4- grâce aux perforine/granzymes). Enfin, les T_{reg} peuvent entrer en compétition en rapport aux cytokines d'activation des T effecteurs, notamment l'IL-2, par le biais du récepteur de haute affinité IL-2Rα (3-), ou des molécules de co-stimulation des CPA.

Un dernier mécanisme immuno-suppresseur implique l'activation de l'IDO (5- *indoleamine-2,3-dioxygenase*), une enzyme qui converti le tryptophane en kynurénine, créant un microenvironnement immuno-inhibiteur.

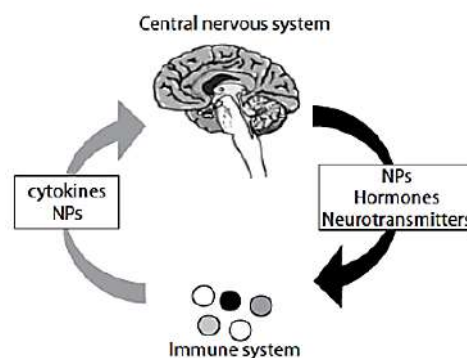


7. Contrôle neuroendocrinien :

La neuro-endocrino-immunologie est une branche de l'immunologie qui étudie les interactions entre le système nerveux, le système endocrinien et le système immunitaire. Dans certains cas, des événements de type neurologiques peuvent affecter les fonctions du système immunitaire. Dans d'autres, les réponses immunitaires, ou les cytokines, peuvent affecter le comportement d'un individu souffrant d'une infection : Fièvre, perte d'appétit, mobilité réduite et somnolence. La plupart de ces changements sont liés à l'activité de l'IL-1 et l'IL-6 sur le cerveau.

La régulation neuroendocrine des réponses immunitaires semble importante dans le ralentissement des réponses immunes et inflammatoires, en particulier par le biais des corticostéroïdes. Aussi, divers cytokines et hormones, ainsi que les récepteurs correspondants, sont produits à la fois par le système neuroendocrine et par le système immunitaire et leurs permettent de communiquer. Les interactions neuro-immunitaires jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie.

L'évidence la plus importante des interactions des systèmes neuroendocrine et immunitaire est l'existence d'une innervation originaire du système nerveux autonome au niveau de la rate, le thymus, la moelle osseuse et les nœuds lymphatiques. Par le biais de cette innervation, des changements de fonctions cérébrales peuvent affecter les multiples réactions immunitaires. En effet, les cellules immunitaires comme les lymphocytes et les MΦ ont des récepteurs pour un grand nombre d'hormones et de neuropeptides qui peuvent changer leur activité fonctionnelle. Par ailleurs, plusieurs cytokines, neuropeptides (*enkephalines* et *endorphines*), neurotransmetteurs (*norépinephrine* et *acétylcholine*) et hormones (*LH* et *prolactine*) sont synthétisés par les leucocytes et peuvent moduler l'activité du système neuroendocrine, le comportement, le sommeil et la thermorégulation (avec le système sensoriel, comme la racine dorsale ganglionnaire).



Le **Système Immunitaire** détecte des informations (signaux de danger), élabore des stratégies de défense au niveau local et systémique et communique ces informations au **SNC** (par cytokines et neuropeptides, NPs) qui module ces mécanismes de défense (par NPs, hormones et neurotransmetteurs) : Vers une réponse intégrée (physiologique et comportementale) adaptée à la lutte anti-microbienne.

XIV. Nutrition et système immunitaire : Notion d'immunonutrition.

La relation entre nutrition et immunité est complexe et pas complètement éclaircie. Cependant, un concept de base semble important, c'est celui du caractère bidirectionnel de cette interaction. En effet, le système immunitaire est très sensible aux déficits et déséquilibres nutritionnels mais les réponses immunitaires peuvent, à leur tour, avoir un impact sur le statut nutritionnel. Certaines cytokines inflammatoires, par exemple, ont des effets sur le système nerveux central et périphérique et peuvent diminuer la prise alimentaire en causant une perte de poids et des déficits nutritionnels.

1. Malnutrition et système immunitaire :

La malnutrition (dénutrition) peut être primaire résultant d'un régime alimentaire déséquilibré ou inadapté (famine, conflits, etc.) ou secondaire résultant d'une incapacité à absorber ou assimiler certains éléments nutritifs par rapport à un statut pathologique (infectieux, inflammatoire) et qui conduit à une anorexie et/ou à une augmentation de la demande de nutriments.

La malnutrition (dénutrition) a un impact fort sur les éléments du système immunitaire inné et adaptatif. Mais les déficiences nutritionnelles sont généralement complexes et impliquent une déficience en macronutriments (notamment les protéines) et une déficience variable en

micronutriments tels que la vitamine A, la vitamine B6 et B12, la vitamine C, la vitamine E, le zinc, le fer, le cuivre ou le sélénium. Les déficiences concernant les macronutriments se traduisent, généralement, par une baisse de la masse pondérale, une atrophie des tissus lymphoïdes et une baisse du nombre des cellules CD4⁺ circulantes. Les déficits en micronutriments possèdent des effets très larges sur le fonctionnement du système immunitaire même si les altérations de l'immunité cellulaire semblent être supérieures à celles touchant l'immunité humorale.

TABLE I. Immune defects in nutrient deficiency

Clinical characteristics	Primary nutrient deficiency	Associated nutrient deficiency	Immune system	Immune response
Wasting, stunting, ↓ weight for height, growth (z score), nongenetic short stature	Protein calorie deficiency (marasmus)	Zinc, magnesium, selenium, copper, iron, vitamin A	Thymic atrophy, ↓ lymph nodes, tonsils, T cells, ↑ IgA, IgG is normal or ↑	↓ Skin test reactivity; ↓ cytokine response; might respond to vaccines; risk of bacterial, viral, parasitic, opportunistic infections
Moon face, edema, apathy, ↓ muscle mass, hepatomegaly, anemia	Protein deficiency (kwashiorkor)	Zinc, magnesium, selenium, copper, iron, vitamin A	Altered T-cell subsets, ↑ IgA, IgG is normal or ↑	↓ Skin test reactivity; ↓ cytokine response; might respond to vaccines; risk of bacterial, viral, parasitic, opportunistic infections
Diarrhea, skin lesions, infections, alopecia, poor wound healing	Zinc	Rarely iron, copper	Lymphopenia, thymic atrophy, altered T-cell subsets	↓ Skin test reactivity, ↓ cytokine response
Anemia, pallor, spoon-shaped nails, pica, infections	Iron	Zinc	T-cell defects, ↓ IgG levels, ↓ phagocytic activity	↓ Cytokine response, risk of parasitic and opportunistic <i>Candida</i> species infections
Neutropenia, anemia	Copper	↑ Zinc (might be causative)	Lymphopenia	Reduced IL-2 response
Muscle aches and pains, cardiomyopathy, infections	Selenium	Not reported	↓ Antioxidant defense	↑ Viral virulence
Xerophthalmia, keratomalacia, diarrhea and respiratory infections	Vitamin A	Zinc	Lymphopenia, ↓ mucosal barrier function	↓ T-cell response, especially T _H 2, ↓ phagocytic cell and NK cell function
Neurologic symptoms, atopic disease with ↑ IgE	Vitamin E	Selenium	↓ Antioxidant defense, ↑ IgE levels	↑ PGE ₂ production, ↑ viral virulence
Scurvy, purpura, petechiae, hyperkeratotic lesions, recurrent furunculosis, stress exercise	Vitamin C	Not reported	↓ Plasma glutathione	↓ Phagocyte function, risk of infections

PGE₂, Prostaglandin E₂.

Effets de certains déficits nutritionnels spécifiques sur l'immunité
(Journal of Allergy and Clinical Immunology. Vol. 115, Issue 6, Pages 1119-1128, June 2005).

2. Métabolisme et système immunitaire :

Beaucoup d'interactions existent entre le métabolisme et le système immunitaire et qui semblent être orchestrées par un réseau complexe de médiateurs solubles dérivés des cellules immunitaires et des adipocytes (ou cellules adipeuses les plus abondantes dans le tissu adipeux). Les deux acteurs principaux du tissu adipeux sont les MΦ et les adipocytes lesquels sont en intercommunication permanente. Les adipocytes sécrètent une nouvelle classe de cytokines appelées les adipokines telles que l'adiponectine, la leptine, la résistine et la visfatine (découverte récemment). Les adipokines sont considérées comme un lien important entre l'obésité, la résistance à l'insuline et les troubles inflammatoires. Chez l'humain, les adipokines agissent comme hormones pour influencer l'homéostasie énergétique et réguler la fonction neuroendocrine. Comme les cytokines, ils affectent les fonctions immunitaires et les processus inflammatoires dans tout le corps. Le MΦ quant à lui sécrète au niveau du tissu adipeux des cytokines et chémokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-6, l'IL-1β, la CCL2 ou la résistine. Divers autres produits sont aussi présents dans le tissu adipeux comme les médiateurs de la coagulation comme le

plasminogen-activator inhibitor type 1 et certains facteurs du complément. Tous ces produits jouent un rôle important à l'interface entre les systèmes immunitaire et métabolique.

La croissance du tissu adipeux pendant le gain de poids (obésité) conduit au recrutement de MΦ par divers signaux, qui peuvent inclure des chimiokines synthétisées par des adipocytes telles que la CCL2. Ces MΦ se trouvent principalement autour des adipocytes apoptotiques. Divers médiateurs synthétisés par des adipocytes et des MΦ résidents pourraient contribuer à l'inflammation locale et systémique. L'ensemble "adipocytokine-cytokine" pourrait favoriser un milieu pro-inflammatoire. En effet, l'obésité est associée à une réponse inflammatoire chronique caractérisée par une production anormale de cytokines, une synthèse accrue des protéines de la phase aiguë, comme la CRP, et l'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires.

L'adiponectine et la leptine sont les adipokines les plus abondantes produites par les adipocytes redéfinissant ainsi le tissu adipeux comme un composant clé non seulement du système endocrinien, mais aussi du système immunitaire.

- **Adiponectine** : Cette adipocytokine a des effets anti-inflammatoires aussi bien sur l'immunité innée que sur l'immunité adaptative dont la concentration sérique est importante (5-10 mg/ml) mais qui baisse avec l'obésité. Concernant le système inné, elle entraîne une baisse de l'expression des CAMs endothéliales, une baisse des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-6 ou INFγ), une réduction de la phagocytose comme elle augmente la production des cytokines anti-inflammatoires (surtout l'IL-10) et l'expression du récepteur de haute affinité de l'IL-2. Par rapport au système adaptatif, l'adiponectine induit une réduction de la lymphopoïèse des cellules B ainsi qu'une baisse des réponses des cellules T.

- **Leptine** : C'est une hormone peptidique qui régule les réserves de graisses dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété, elle a une similarité de structure avec l'IL-6. Il s'agit d'une adipokine pro-inflammatoire capable d'augmenter la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-6, IL-12, certaines chimiokines), l'activation des PNNs et des cellules NK et la production des ROS. Concernant l'immunité adaptative, la leptine augmente la lymphopoïèse et favorise les réponses de type T_H1 en augmentant la sécrétion des IFNs. Elle stimule la production, la maturation et la survie des thymocytes dans le thymus et elle augmente la prolifération des cellules T naïves et leur sécrétion d'IL-2 grâce à des récepteurs de la leptine présents sur les lymphocytes, les monocytes et les PNNs. Une insuffisance en leptine ou de son récepteur mène à l'obésité autant chez la souris que chez l'humain. Chez ces individus obèses, la fonction thymique est grandement diminuée, des réponses inflammatoires augmentées, une réduction de la fonction des cellules NK et une réduction de l'explosion oxydative (*burst oxydatif*) sont observées. En outre, l'obésité est caractérisée par une augmentation des concentrations en cytokines pro-inflammatoires circulantes et une augmentation de la production des protéines de la phase aiguë : Etat inflammatoire chronique. Lors de privation de nourriture, l'absence de sécrétion de la leptine contribue à induire un état immunosuppresseur.

3. Immunonutrition :

L'immunonutrition est l'ajout dans les produits destinés à la nutrition parentérale ou entérale, en quantité supérieure à la normale, de nutriments spécifiques destinés à aider les fonctions immunitaires afin d'améliorer le pronostic. La nutrition parentérale est l'ajout de macronutriments sous forme élémentaires, acides aminés, acides gras et glucose, et de micronutriments, vitamines, minéraux, par perfusion intraveineuse. La nutrition entérale est l'administration d'aliments sous forme liquide sans passer par la bouche par une sonde introduite dans l'estomac ou dans l'intestin grêle.

Les principaux immuno-nutriments concernés dans la modulation nutritionnelle du système immunitaire sont la glutamine, l'arginine, la glycine, les acides gras poly-insaturés oméga-3, les nucléotides, la taurine ou les vitamines, des antioxydants, comme la vitamine E, la vitamine C, le sélénium, le cuivre, le fer, la β-carotène et le zinc.

Principaux immuno-nutriments concernés dans la modulation nutritionnelle du système immunitaire et leurs actions.

Molécule	Actions
Glutamine	Combustible oxydatif pour la division rapide des cellules
Arginine	Augmente les fonctions des lymphocytes T
Glycine	Amélioration des réactions immunes
Taurine	Baisse de la synthèse du TNF α et l'augmentation des capacités antibactériennes des M Φ
Nucléotides	substrats essentiels pour des cellules à renouvellement rapide
Vitamine A	Propriétés anti-infectieuses et renforcement de l'intégrité de la barrière épithéliale
Antioxydants	Vitamine E, vitamine C, sélénium, cuivre, fer, β -carotène et zinc
Glucane	Energétique, structurale
Acide gras oméga-3	Réduction des médiateurs pro-inflammatoires chez les personnes stressées
Zinc	Structure/fonction des métalloprotéines et expansion clonale des lymphocytes
Fer	Stimulation de l'immunité

IMMUNOPATHOLOGIE

A. HYPERSENSIBILITES :

I. Généralités :

1. Définitions et prévalence :

Les mécanismes effecteurs normaux de l'immunité cellulaire ou humorale dépendent, respectivement, de l'activation des lymphocytes T et B. Une stimulation excessive de ces mécanismes effecteurs par un Ag chez un hôte sensibilisé peut endommager les tissus : On parle alors de *réactions d'hypersensibilité (allergies, du grec "allos" autre et "ergon " réaction)*. En 1906 déjà, Von Pirquet définit l'allergie comme étant une réaction immunitaire : "*Réactivité spécifique chez l'hôte à l'égard d'un agent lors d'un second contact*". Bien que le mot "hypersensibilité" implique une réponse accrue, cette dernière n'est pas toujours très intense, mais elle peut être inappropriée à un Ag dont la dangerosité n'est pas avérée (allergène). L'hypersensibilité serait donc une réaction immunitaire excessive et anormale à un Ag normalement inoffensif.

Les réactions d'hypersensibilité sont liées à une reconnaissance spécifique par le système immunitaire (*via* les TLRs des DCs, par exemple) d'Ag de l'environnement connus sous le nom d'allergènes. La notion d'hypersensibilité est donc différente de celle des intolérances lesquelles ne sont pas liées à une activation spécifique du système immunitaire.

Dans les pays développés ou en voie de développement, une augmentation de la prévalence des maladies allergiques a été constatée ces dernières décennies. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en effet, 50 % de la population mondiale sera affectée par au moins une maladie allergique en 2050.

2. Causes des maladies allergiques :

Concernant les causes des maladies allergiques, beaucoup de facteurs environnementaux ont été incriminés : Pollution, naissance en période pollinique, régimes alimentaires modernes, stress, sédentarité, urbanisation, tabac, infections, antibiotiques etc. Chez une personne prédisposée génétiquement, ces facteurs environnementaux pourraient entraîner des modifications épigénétiques à même de moduler l'expression du génome.

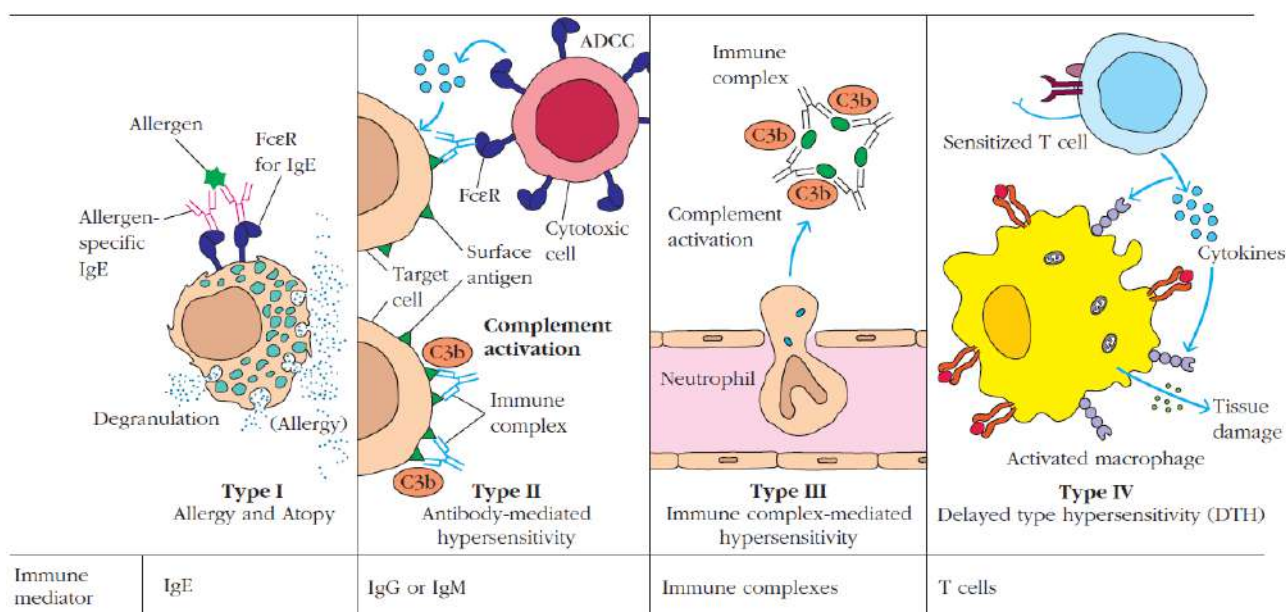
Au-delà de l'incrimination de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux, une théorie a été avancée en 1989 pour expliquer la prévalence accrue des maladies allergiques : *Théorie hygiéniste*. Cette théorie stipule que l'augmentation du niveau d'hygiène, associée à la vaccination et l'usage des antibiotiques, entraînerait une absence d'infections *in utero* et à la petite enfance. Cet environnement assaini serait donc l'explication au constat d'une association inverse allergie-endotoxines (exemple des enfants de fermiers peu allergiques : Vivre à la campagne, où il y a une plus forte exposition antigénique bactérienne, moins d'hygiène, plus d'animaux d'élevages, etc. protégerait contre le développement des maladies allergiques).

Par ailleurs, en 2003, une nouvelle théorie est venue recadrer la théorie hygiéniste : *Théorie des "vieux amis"*. Il est bien établi que le microbiote intestinal (flore commensale intestinale) aide beaucoup à la mise en place de défenses pleinement efficaces. La théorie des "vieux amis" avance l'idée que les facteurs environnementaux (susmentionnés plus d'autres tels que l'assainissement des eaux, la stérilisation de composés, l'usage intensif d'antibiotiques, etc.) causeraient une attaque de la flore commensale intestinale (responsable de 80% des activités du système immunitaire) laquelle se traduirait par une baisse de la diversité des micro-organismes symbiotiques chez l'Homme, les "vieux amis", d'où une dérégulation du système immunitaire.

3. Classification de Gell et Combs

En 1965, P.G.H. Gell et R.R.A. Coombs ont proposé une classification dans laquelle les réactions d'hypersensibilité sont réparties en quatre types (I, II, III et IV) impliquant chacun des mécanismes, des cellules et des molécules différents.

Dans les trois premiers types (Réponses Ac-dépendantes), les symptômes se manifestent chez une personne sensibilisée dans les minutes ou les heures qui suivent la rencontre avec l'allergène : **i-** Hypersensibilité médiée par une IgE (type I), **ii-** hypersensibilité médiée par une IgG ou une IgM (type II) et **iii-** hypersensibilité médiée par un complexe immunitaire (type III) ; **iv-** le quatrième type d'hypersensibilité (type IV) dépend de réactions de la branche à médiation cellulaire, ces dernières sont initiées par les cellules T_{DTH} (DTH, *delayed-type hypersensitivity*) et sont appelées *hypersensibilité retardée*, pour marquer que les symptômes n'apparaissent que quelques jours après la rencontre avec l'allergène.



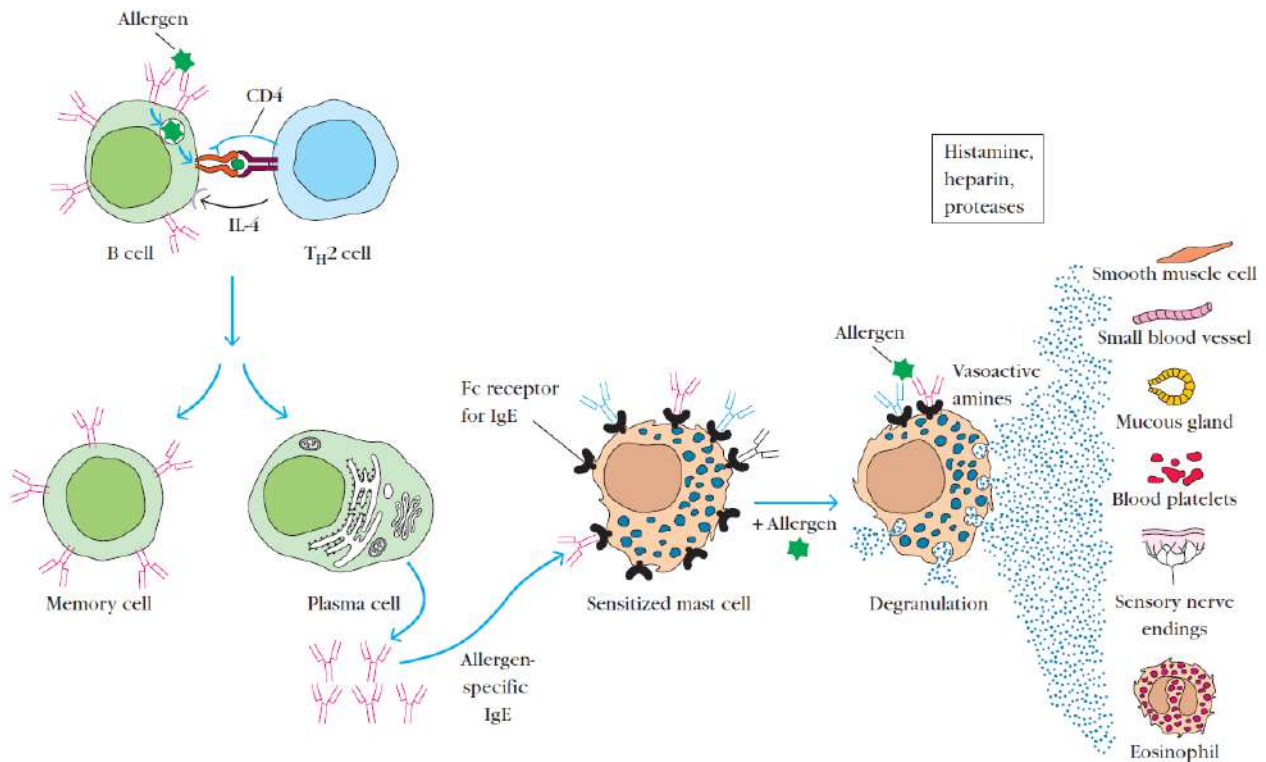
Il existe 4 de types de réaction d'hypersensibilité dont les mécanismes immunologiques causent des dommages tissulaires. Les types I, II et III sont Ac-dépendants : la réponse de type I est liée aux IgE qui induisent une activation des mastocytes alors que les types II et III sont liés aux IgG. La réponse de type II est dirigée contre les surfaces cellulaires ou les Ag de la matrice extracellulaire ; la réponse de type III est dirigée contre les Ag solubles, et les dommages tissulaires sont dus à des réponses générées par des complexes immuns. Les réactions d'hypersensibilité de type IV sont à médiation cellulaire, la réponse inflammatoire cause des dommages tissulaires à cause d'une activation des $M\Phi$ par des T_H1 particuliers les T_{DTH} (*delayed-type hypersensitivity*) (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

II. Type I : Hypersensibilité anaphylactique

1. Rôle de l'IgE :

Ce type de réactions correspond à ce qui est appelé les "allergies" qui se traduisent par des réactions anaphylactiques locales à des *allergènes* exogènes (pollen végétal, médicaments, aliments, venin d'insectes, poussière domestique, spores de moisissures, poils et squames des animaux, etc.). Elle est qualifiée d'*hypersensibilité immédiate* puisqu'elle survient avec un délai de trente secondes à trente minutes. En effet, lors du 1^{er} contact entre l'organisme hôte et l'allergène, les CPA stimulent des lymphocytes T_H qui prolifèrent en cellules T_H2 capables de produire des cytokines telles que les IL-4, IL-10 ou IL-13. Ces cytokines non seulement aident à l'activation des lymphocytes B, mais aussi favorisent une commutation isotypique (*switch*) pour la production d'IgE spécifiques de l'allergène d'origine. En effet, l'IL-4, par exemple, stimule la production de

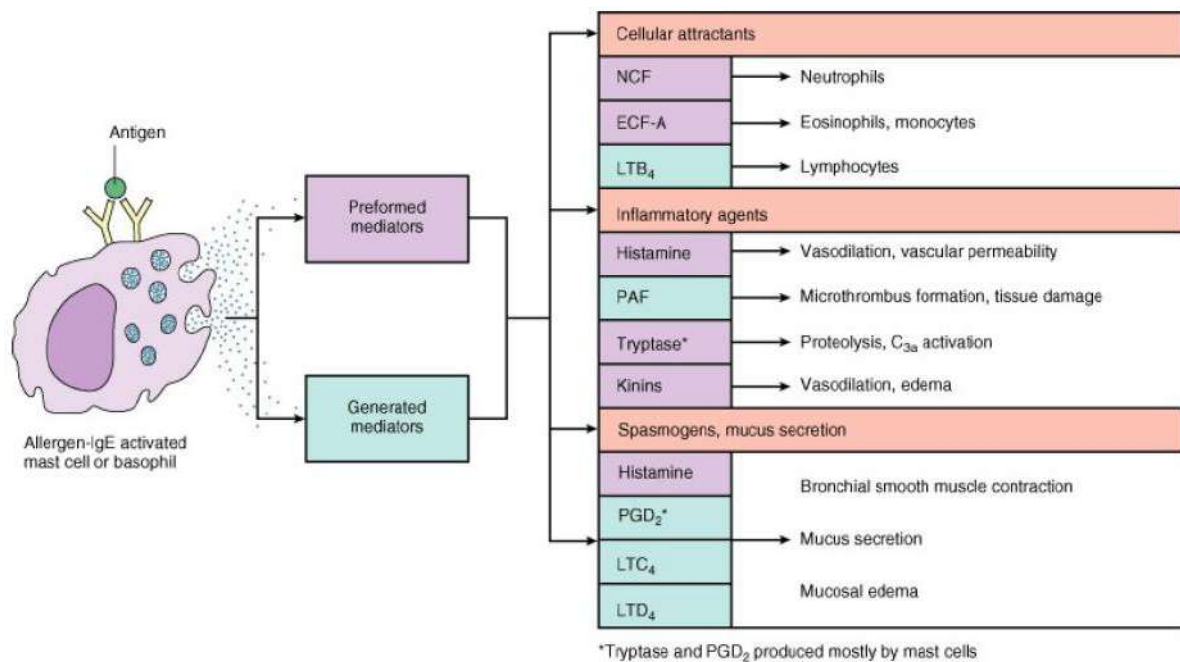
l'isotype IgE grâce à son récepteur présent à la surface des plasmocytes. Cette première phase asymptomatique appelée "*induction de l'allergie*" se termine avec la fixation des IgE sur la surface des mastocytes tissulaires et des PNBs du sang grâce à un récepteur de haute affinité (FcεRI) : Ils sont dits *sensibilisés*. Les MΦ et les PNEs peuvent également fixer les IgE par l'intermédiaire d'un récepteur de faible affinité pour la Fc (FcεRII ou CD23).



Mécanisme général sous-tendant une réaction immédiate d'hypersensibilité de type I. L'exposition à un allergène active les cellules T_H2 qui stimulent les cellules B pour former des plasmocytes sécrétant des IgE. Les molécules IgE sécrétées se lient aux récepteurs FcεRI sur les mastocytes et les PNBs sanguins. Une deuxième exposition à l'allergène conduit à un pontage des IgE liés à la surface cellulaire, déclenchant la libération de médiateurs chimiques (amines vasoactives) à partir des mastocytes et des PNBs. Les médiateurs provoquent une contraction musculaire lisse, une perméabilité vasculaire accrue et une vasodilatation (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

Lorsque l'organisme reçoit pour la seconde fois l'allergène, ce dernier vient se fixer directement sur les IgE des mastocytes : Phase de "*déclenchement de l'allergie*". Le contact de l'allergène avec les IgE spécifiques fixées par leur région Fc aux mastocytes initie une séquence d'événements intracellulaires conduisant à la dégranulation avec libération brutale de médiateurs chimiques de l'inflammation. Les manifestations cliniques sont liées à la nature du tissu lieu de la dégranulation : Arbre bronchique (asthme), œil (conjonctivite allergique), muqueuses nasales (rhume des foins), intestins (allergie alimentaire), peau (eczéma, urticaire, etc) ou réaction systémique (choc anaphylactique). Il s'ensuit un appel des MΦ et des PNNs qui libèrent des lysozymes (enzymes lytiques) responsables de dommages tissulaires.

Il existe des médiateurs chimiques préformés (médiateurs primaires comme l'histamine) et des médiateurs néo-synthétisés (médiateurs secondaires). L'histamine, constituant majeur des granules (10%), est l'un des médiateurs essentiels de l'inflammation puisque ses actions interviennent dans la vasodilatation vasculaire, l'augmentation de la perméabilité des capillaires sanguins (d'où les œdèmes), la contraction de muscles lisses surtout au niveau de la paroi des bronchioles (vasoconstriction), l'activation des cellules sécrétrices de mucus, l'attraction de certains leucocytes ou encore l'augmentation des sécrétions lacrymales. Les leucotriènes et les prostaglandines (médiateurs secondaires) ont les mêmes types d'effets que l'histamine (notamment la prostagaldine PGD2) sauf que ces effets sont plus tardifs, mais plus prolongés.



Médiateurs chimiques des mastocytes et des PNBs : Histamine & héparine : contraction du muscle lisse (broncho-constriction), sécrétion de mucus, œdème muqueux pour l'asthme et vasodilatation artériolo-capillaire par les récepteurs H1 et augmentation de la perméabilité vasculaire ; Enzymes protéolytiques : remodelage de la matrice extracellulaire et production du fragment C3 et des kinines qui ont un rôle de vasodilatation et de chimio-attraction ; LT-C4 (leucotriène), LT-D4, PG-D2 (prostaglandine) : contraction des muscles lisses bronchiques, sécrétion de mucus et œdème muqueux, augmentation de la perméabilité vasculaire ; PAF : activation des plaquettes (formation de micro-thromboses), contraction des muscles lisses ; LT-B4 : chimio-attraction des PNNs et activation de leurs fonctions oxydatives.

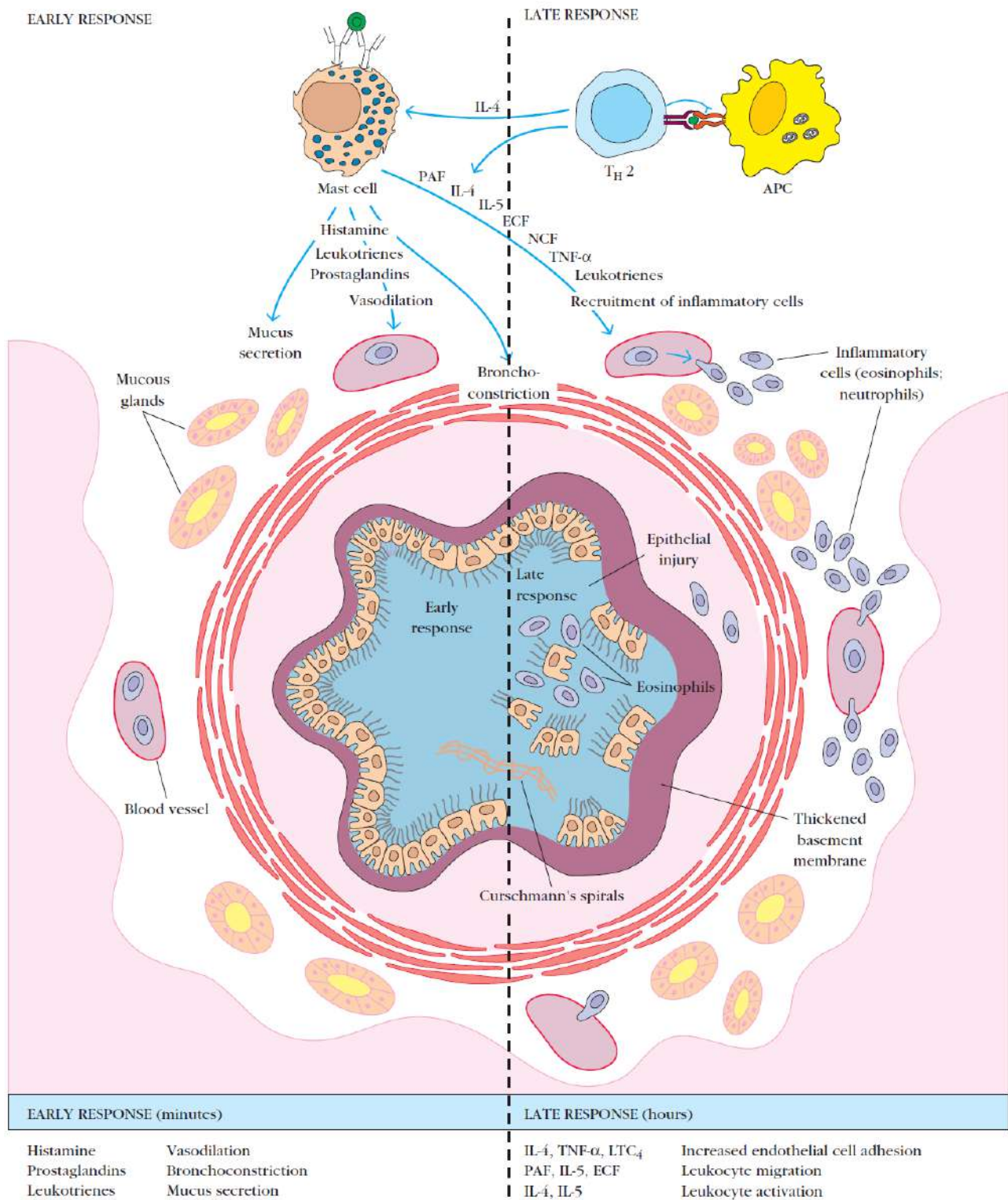
2. Facteurs de risque :

Parmi les facteurs de risque dans les allergies il y a la prédisposition familiale au développement d'allergies atopiques et le taux d'IgE. Ainsi, lorsque les deux parents sont allergiques, il y a un risque de 50% pour que l'enfant soit aussi allergique. Aussi, plus les taux sériques d'IgE sont élevés plus les risques de développer une allergie atopique sont grands (< à 0.1-0.4 mg/ml chez les individus normaux et > à 1mg/ml chez les individus gravement allergiques).

S'il est vrai que la prédisposition héréditaire reste le facteur prédominant, le mode de vie (hygiène plus importante, augmentation du taux d'allergènes à l'intérieur de l'habitat, etc.) et les facteurs environnementaux (pollution, tabac, etc.) peuvent également déclencher des allergies.

3. Réponse initiale et réponse tardive :

La réponse asthmatique peut être divisée en réponse initiale et en réponse tardive. Lors de la réponse initiale, la dégranulation des mastocytes entraîne la libération de médiateurs préformés (histamine, tryptase, chymase, etc.) dont les effets sont immédiats (vasodilatation, adhésion leucocytaire, bronchoconstriction, etc.). La réponse tardive apparaît des heures plus tard et elle implique des médiateurs lipidiques (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes) ainsi que des médiateurs supplémentaires, incluant IL-4, IL-5, IL-6, le TNF- α , le ECF (facteur de chimiotactisme des PNEs) et le PAF. L'effet global de ces médiateurs est le maintien des effets immédiats et l'initiation des effets retardés (augmentation de l'adhésion cellulaire endothéliale, accumulation et activation de cellules inflammatoires dans le tissu bronchique, PNEs et PNNs, inflammation, orientation T_H1/T_H2, remodelage tissulaire). Ces cellules provoquent des lésions tissulaires significatives par libérations d'enzymes toxiques, de radicaux oxygénés et de cytokines.

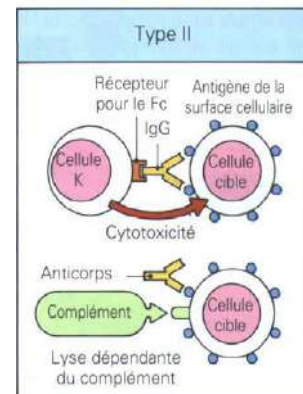


Réponse inflammatoire initiale et réponse inflammatoire tardive dans l'asthme (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

III. Type II : Hypersensibilité par cytotoxicité dépendante d'anticorps (ADCC/CDC)

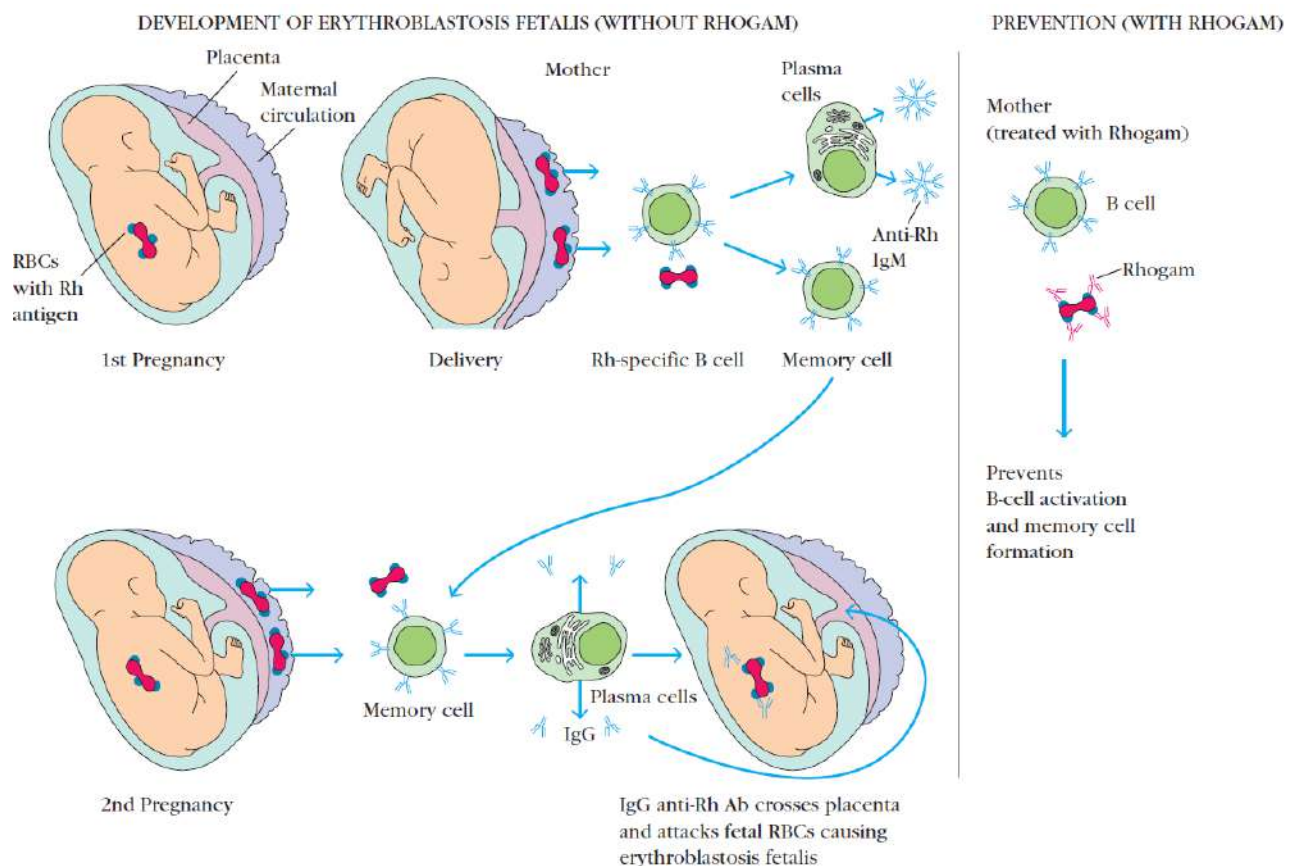
1. Mécanismes d'action des Ac :

Ce type d'hypersensibilité implique la mort des cellules recouvertes d'Ac (essentiellement IgG ou IgM) fixés à un Ag de surface. La destruction cellulaire peut être provoquée par des phagocytes (MΦ ou PNNs) ou des cellules NK auxquels les cellules adhèrent par l'intermédiaire des IgG ou du C3b qui les recouvrent (les phagocytes possèdent des récepteurs pour le fragment Fc et le C3b). La mort cellulaire peut également être due à l'activation de la cascade complète du complément (CDC) qui crée des pores à la surface des cellules cibles grâce au CAM. Les cellules portant des IgG peuvent aussi être tuées par des polynucléaires, des MΦ ou des cellules NK par un mécanisme extracellulaire (ADCC).



2. Exemple de la maladie hémolytique du nouveau-né :

L'érythroblastose fœtale est due à une incompatibilité rhésus. A la naissance du 1^{er} enfant, l'hémorragie introduit chez la mère Rh⁻ (dd) un grand nombre de GR de l'enfant Rh⁺ (Dd). Les Ac formés sont principalement des IgM anti-Rh et des cellules "mémoires" lesquelles, lors d'une grossesse ultérieure, sont capables de produire des IgG anti-Rh qui traversent la barrière placentaire et se fixent aux Ag D présents sur les GR fœtaux Rh⁺. Ceci aboutira alors à leur destruction par un mécanisme d'opsonisation. Actuellement, au moment de la naissance du 1^{er} enfant, les mères Rh⁻ sont traitées, dans les 24 à 48 heures qui suivent l'accouchement, avec de petites quantités d'IgG anti-Rh.



Maladie hémolytique du nouveau-né (érythroblastose fœtale) : Incompatibilité rhésus se produit quand une mère Rh⁻ porte un fœtus Rh⁺. Le traitement par Ac anti-Rh, ou Rhogam, est utilisé tout de suite après le 1^{er} accouchement (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

IV. Type III : Hypersensibilité due à des complexes immuns

1. Mécanismes d'action des Ac :

L'organisme peut être exposé à un excès d'Ag pendant des périodes prolongées (exemple : infection persistante par un micro-organisme). Le contact de tels Ag avec les Ac aboutit à la formation de complexes immuns insolubles en des points donnés de l'organisme et peut donner lieu à des réactions inflammatoires aiguës. Si le complément est fixé et activé, on observe une libération des médiateurs mastocytaires dont les facteurs chimiotactiques provoquent un afflux de polynucléaires qui phagocytent les complexes immuns et libèrent des enzymes protéolytiques lysosomiaux endommageant les tissus. Une activation ultérieure du mécanisme d'attaque membranaire du système du complément peut aussi contribuer à la destruction du tissu.

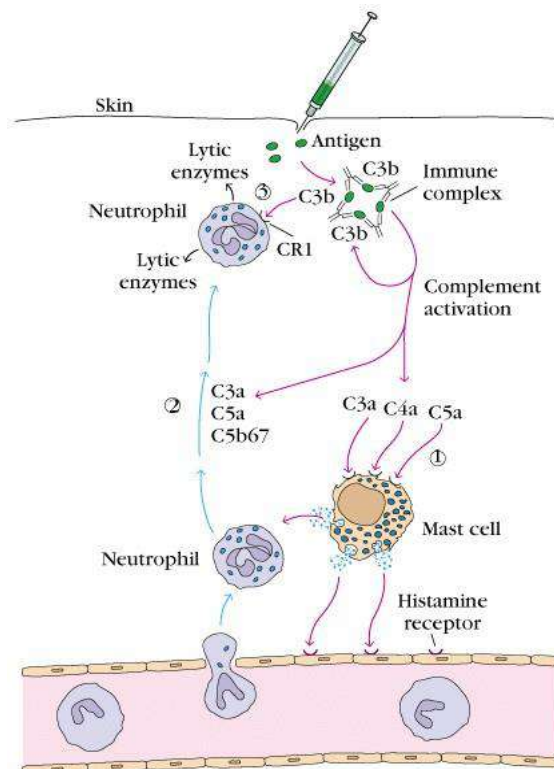
L'aggrégation des plaquettes aux complexes immuns cause des micro-thrombus et aboutit à la libération d'amines vasoactives. Ces derniers provoquent une perméabilité vasculaire au niveau de certains sites comme les articulations, les poumons et les glomérules du rein, ce qui augmente le passage des Ac à partir des vaisseaux. Les micro-thrombus, de leur côté, peuvent conduire à une ischémie (arrêt ou insuffisance de la circulation de sang) localisée au niveau des capillaires des glomérules rénaux ou le myocarde.

2. Réactions de type III localisées :

Lorsque les taux d'Ac circulants sont élevés, l'Ag est précipité près de son site de pénétration dans l'organisme. La réaction cutanée est caractérisée par une infiltration de polynucléaires et de réactions œdémateuses (infiltration séreuse se traduisant par un gonflement diffus) et érythémateuses (rougeur congestive de la peau) maximales après 3 à 8h (*réaction d'Arthus*). Des réactions intrapulmonaires de type Arthus induites par des spores bactériennes, des champignons ou des protéines fécales desséchées peuvent aussi être à l'origine d'une pneumonie ou d'une alvéolite.

3. Réactions de type III généralisées :

Lorsque les complexes immuns sont formés dans le sang, une réaction peut se développer, dans les jours ou les semaines qui suivent l'exposition aux Ag, partout où ils peuvent se déposer : Paroi des vaisseaux sanguins, membrane synoviale des articulations, membrane basale des glomérules du rein ou plexus choroïde du cerveau. Les symptômes manifestés incluent de la fièvre, de la fatigue, une vascularite généralisée (éruptions) avec œdèmes et érythème, une lymphadénopathie, une arthrite et, par fois, une glomérulonéphrite : On parle de *maladie sérique*.



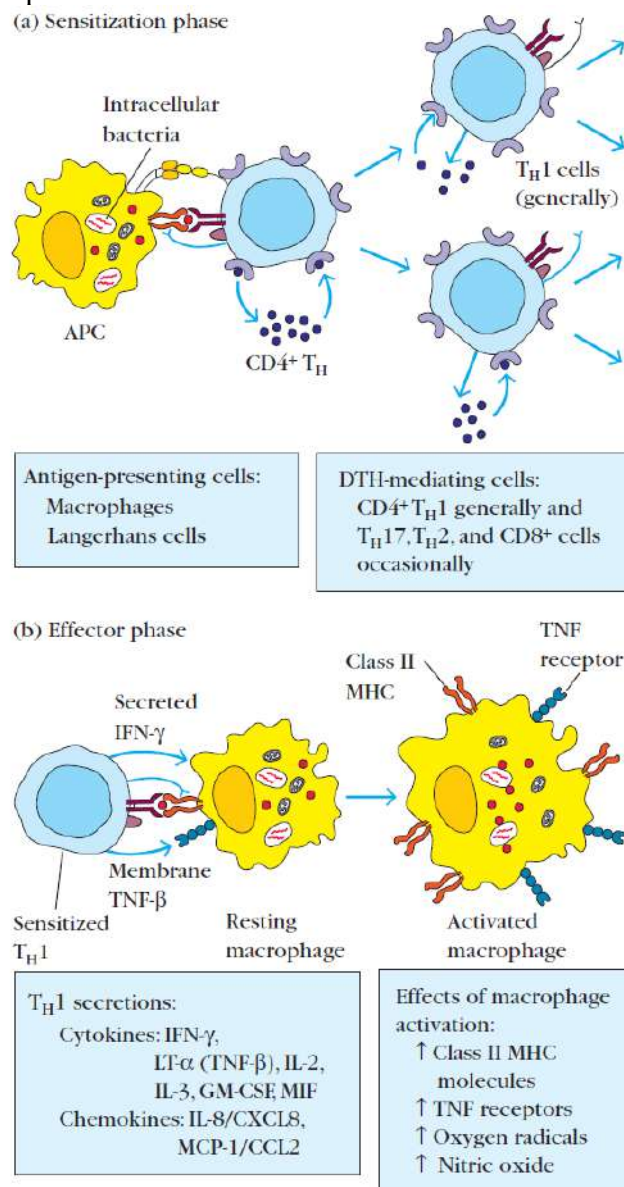
Réaction d'Arthus : Le complexe immunitaire peut activer les mastocytes grâce au récepteur $FC\gamma RIII$, et un appel des cellules de l'inflammation s'ensuit ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire et du flux sanguin. Une accumulation de plaquettes dans la lumière du vaisseau sanguin peut, en dernier lieu, entraîner une occlusion vasculaire (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

V. Type IV : Hypersensibilité à médiation cellulaire (retardée)

Contrairement aux autres types, l'hypersensibilité de type IV ne fait pas intervenir les Ac. Elle est basée sur l'interaction entre l'Ag et des lymphocytes sensibilisés (Dermatite de contact, lésions tuberculeuses, etc.). Généralement, ces cellules semblent appartenir à une sous-population T_H1 appelée cellules T_{DTH} (*delayed-type hypersensitivity*). L'activation de ces cellules sensibilisées se traduit par la libération de diverses cytokines, y compris l'IL-2, IFN- γ , du facteur d'inhibition des M Φ (MIF), du facteur chimiotactique et activateur des M Φ (MCAF), de la lymphotoxine (LT) et du TNF- β (cytotoxines). La libération de ces chimiokines et de ces cytokines recrute des M Φ et d'autres leucocytes au site d'entrée de l'Ag. Les M Φ activés sont plus efficaces que les M Φ nouvellement recrutés pour présenter l'Ag et prolonger ainsi la réponse DTH. Les cellules T_H1 peuvent également stimuler la production des M Φ par le biais de l'IL-3 et du facteur GM-CSF.

Il est maintenant admis que d'autres sous-ensembles de lymphocytes T_H participent à la formation des cellules DTH (T_H2 et T_H17) et des lymphocytes T_{CD8^+} .

Après l'activation des M Φ , des lésions tissulaires dues à des réponses immunitaires à médiation cellulaire non-appropriées sont observées. Les caractéristiques d'une réaction de type IV sont le délai nécessaire au développement de la réaction (48 à 72 h) et l'accumulation de M Φ et non pas de PNNs, comme dans une réaction de type III. Par ailleurs, la stimulation continue des mécanismes d'hypersensibilité retardée par la persistance d'Ag peut conduire à des réactions granulomateuses chroniques (induration, durcissement d'un tissu, œdème, nécrose tissulaire).



Réponse d'hypersensibilité retardée : (a) phase de sensibilisation : T_H prolifèrent et se différencient en T_{DTH} . (b) phase effectrice : sécrétion de cytokines et chimiokines par les T_{DTH} avec activation des M Φ qui entraîne une perpétuation de la réponse T_{DTH} . MCAF = facteur chimiotactique et activateur des M Φ ; MIF = facteur inhibiteur de la migration des M Φ (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

B. IMMUNODEFICIENCES :

Les syndromes des déficits immunitaires sont caractérisés par une anomalie héréditaire ou acquise des moyens de défense anti-infectieuse vis-à-vis des agents pathogènes. La complexité des

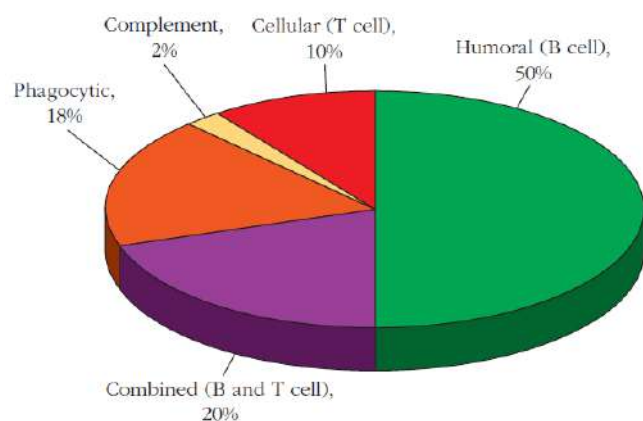
mécanismes immunologiques explique la variété des déficits immunitaires. Ceux-ci peuvent affecter l'immunité spécifique humorale ou cellulaire assurée par le système lymphoïde et l'immunité innée qui repose sur les fonctions granulocytaires et macrophagiques comme sur l'action du complément.

I. Les immunodéficiences primaires ou congénitales (déficits innés)

Les immunodéficiences primaires, congénitales (héréditaires) ou innées, sont d'origine génétique, détectables dès les 1^{ers} mois de la vie (quand l'immunité conférée par les Ac maternels disparaît) et peuvent affecter n'importe quel composant du système immunitaire (plus de 340 déficits décrits) : Anomalies dans le développement des lymphocytes, altérations des fonctions des granulocytes, perte de récepteurs des MΦ, absence de certains éléments du complément. Elles sont caractérisées par la survenue d'infections sévères, récurrentes et/ou inhabituelles.

Distribution des immunodéficiences courantes.

Les déficiences immunitaires primaires peuvent impliquer la réponse immunitaire adaptative (déficits en lymphocytes T et B) ou innée (phagocyte, complément ou autres déficits). Les déficits de la fonction des phagocytes ne constituent qu'environ 18%, la plus grande partie des déficits concerne les lymphocytes B/Ac et/ou des lymphocytes T (Song et al., 2011, *Clinical and Molecular Allergy* 9:10).



1. Déficits de l'immunité innée :

Les immunodéficiences de la lignée myéloïde affectent les fonctions de l'immunité innée. La plupart de ces défauts se traduisent par des anomalies quantitatives ou qualitatives des PNNs, des MΦ et du système du complément.

a. Déficits des phagocytes :

Les déficits quantitatifs des PNNs peuvent concerner une réduction des neutrophiles dans le sang périphérique au-dessous de $1500/\text{mm}^3$ (*neutropénies*, $\text{PNNs} < 500/\text{mm}^3$: risque majeur) ou une absence presque complète des neutrophiles (*agranulocytoses*). La symptomatologie se résume souvent à des infections bactériennes. Ces défauts génétiques sont probablement dus à une production diminuée du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (*G-CSF*, *granulocyte colony-stimulating factor*) lequel n'active pas correctement les cellules souches myéloïdes à se différencier. Par ailleurs, le déficit des polynucléaires peut aussi être qualitatif. C'est le cas, par exemple, de la granulomatose septique chronique (*CGD*, *chronic granulomatose disease*) qui se caractérise par des monocytes et des polynucléaires qui, à cause d'un défaut de l'explosion oxydative (carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase et en myéloperoxydase), ne parviennent pas à produire les intermédiaires réactionnels de l' O_2 normalement activés par la phagocytose tels que le peroxyde d'hydrogène et les produits réactifs résultants (comme l'acide hypochloreux qui tue les bactéries phagocytées) : Phagocytose "frustrée".

b. Déficits des CAMs et des PRRs :

Les déficits qui touchent les cellules de l'immunité innée peuvent concerner les CAMs (*Cellular Adhesion Molecules*) ou des éléments de la signalisation des PRRs. En effet, l'altération des intégrines des phagocytes comme celle qui concerne la sous-unité β_2 commune (CD18) ou des

défauts du ligand de la sélectine *sialyl-Lewis^X* peuvent prévenir l'adhésion des cellules phagocytaires et la migration vers les sites d'infection (déficit d'adhésion des leucocytes). Concernant les PRRs, l'impossibilité de transmettre des signaux par des TLRs, en raison de défauts de la protéine adaptateur MyD88 ou la kinase IRAK4, par exemple, nuit à la détection de nombreux agents infectieux par les cellules immunitaires innées.

c. Déficits du complément :

Concernant les défauts du système du complément, plusieurs déficits héréditaires touchant l'un des composés du complément ont été décrits (C1, C2, C3, C7, notamment). Ces anomalies exposent à l'accumulation de complexes immuns, à des manifestations auto-immunes et à la sensibilité à des infections. Des défauts des premiers composants de la voie alternative et du C3 conduisent à la susceptibilité aux agents pathogènes extracellulaires, en particulier les bactéries pyogéniques. De même, un déficit de composants du complément comme le C1r, C1q, C1s, C4 et C2 peut entraîner un défaut de production de la C3-convertase classique. Ces défauts des premiers composants de la voie classique affectent principalement le traitement des complexes immuns et la clairance des cellules apoptotiques, conduisant à une maladie aux complexes immuns. Une déficience de la MBL, molécule impliquée dans l'activation de la voie des lectines, est associée à des infections bactériennes, principalement dans la petite enfance. Des déficits permanents de C5, C6, C7, C8 et C9 (composants du complexe d'attaque membranaire, MAC) ont été décrits chez l'Homme mais dans presque tous les cas les individus paraissent sains et ne sont pas particulièrement sujets aux infections. Une susceptibilité, toutefois, aux souches de l'espèce *Neisseria*, agents responsables de la méningite et de la gonorrhée, peut apparaître ce qui implique que la voie MAC est importante pour la défense contre ces organismes. Les déficits, enfin, peuvent inclure les récepteurs au complément (CRs) ou les facteurs de régulation.

2. Déficits en lymphocytes B :

C'est le cas de l'*agammaglobulinémie congénitale de Bruton*, rebaptisée *agammaglobulinémie liée à l'X* après qu'on eut découvert que le gène responsable était localisé sur le chromosome X. Elle se caractérise, chez les individus de sexe masculin, par un effondrement de la production des cinq classes d'Ig. Cette déficience résulte d'un dysfonctionnement qui affecte la transduction du signal dans les cellules B (défaut de la tyrosine kinase de Bruton, *Btk*). Ainsi, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont normales et les infections virales comme la rougeole et la varicelle sont facilement combattues. Par contre, parce que les cellules B demeurent au stade pré-B, des infections récidivantes pyogènes (productrices de pus) des bactéries capsulées sont fréquentes dès l'âge de trois à six mois, c'est-à-dire après disparition des IgG passées de la mère à l'enfant.

La base de la prévention consiste en l'injection intraveineuse régulière d'Ig : 200 à 300 mg/kg toutes les trois semaines, qui permettent d'obtenir des taux d'IgG à 70 % de la normale.

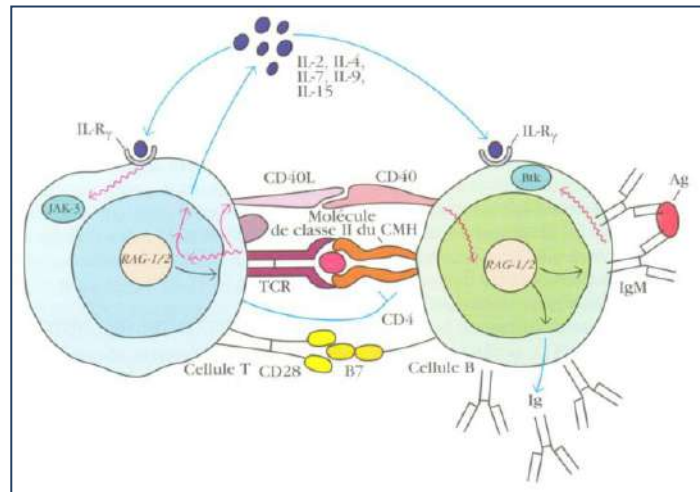
3. Déficits en lymphocytes T :

L'*aplasie thymique* ou *syndrome de Di George* est une embryopathie dominée par le défaut de développement des ébauches thymiques. Comme c'est dans le thymus que les précurseurs lymphoïdes provenant de la moelle osseuse terminent leur maturation pour aboutir à la formation de lymphocytes T matures dits naïfs, la conséquence de cette atrophie du thymus est qu'aucune réponse immunitaire à médiation cellulaire n'est détectable et bien que les malades puissent lutter contre les infections bactériennes courantes, ils peuvent être gravement infectés par la vaccine ou la rougeole, ou encore par le BCG administré par erreur. Les taux sériques des Ig sont normaux ou élevés, mais la production d'Ac est partiellement perturbée (implication des cellules T_H dans l'activation des cellules B).

Une greffe thymique néonatale (moins de douze semaines) permet de restaurer l'immunocompétence. Dans les syndromes de Di George partiels (hypoplasie thymique), un traitement par les hormones thymiques synthétiques (*thymuline, thymosine ou thymopoïétine*) paraît indiqué.

4. Défauts dans l'interaction cellulaire :

Une communication défectueuse entre les cellules T et B ou un dysfonctionnement dans la signalisation intracellulaire peuvent conduire à une immunodéficience grave. Une mauvaise communication intercellulaire peut trouver son origine dans des mutations délétères des gènes qui codent pour des récepteurs de surface (récepteurs des cellules T ou B, récepteur de l'IFN γ), des molécules impliquées dans les interactions spécifiques des lymphocytes T et B ou des molécules de la cascade de signalisation intracellulaire qui assurent la transduction du signal.



Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013

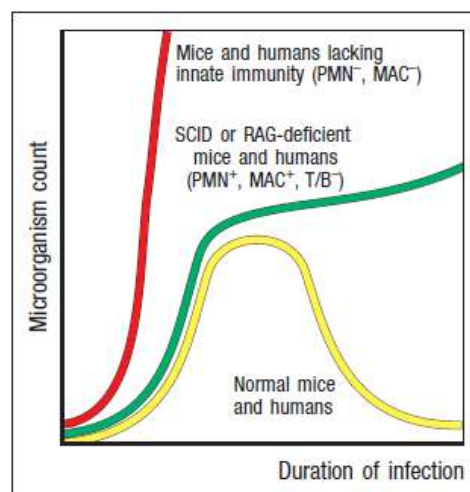
5. Déficiences en cellules souches :

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont des affections héréditaires caractérisées par un défaut profond de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale auxquelles peuvent s'ajouter des déficits de la lignée myéloïde. Les premières infections surviennent très précocement avant le sixième mois de vie. Le plus souvent, il s'agit d'un défaut dans les gènes activateurs des recombinaisons (*RAG-1* et *-2*), enzyme de réarrangement des TCR et BCR, qui rend ces derniers immunologiquement non-fonctionnels.

Les DICS peuvent résulter aussi de défauts dans la chaîne commune γ_c des récepteurs de certaines interleukines (IL-2, IL-4, IL -7, IL -9 ou IL -15) ou la kinase 3 Janus (*JAK-3*). La déficience de la chaîne γ_c des récepteurs d'IL des lymphocytes T (*ou DICS lié à l'X*) est la forme la plus fréquente de DICS. Le caractère héréditaire récessif lié à l'X de ce DICS explique que seuls les garçons sont touchés lorsqu'ils héritent du chromosome X muté de la mère, qui n'est donc pas compensé par un second chromosome X sain. Dans le déficit en *JAK-3*, quant à lui, c'est le gène porté par le chromosome 19 qui code pour cette enzyme qui est concerné, et qui est nécessaire pour la fonction de la chaîne γ_c qui assume la transduction des signaux des TCR et des IL-R. A ces états peut s'associer une absence de récepteurs de cellules myéloïdes (qui donnent les M Φ et les polynucléaires).

Dans le cas des DICS, une greffe de moelle osseuse histocompatible (provenant d'un frère ou d'une sœur) peut reconstituer les réponses immunitaires. Dans les conditions idéales de greffe, une reconstitution immunologique rapide (deux à trois mois) est obtenue dans plus de 80 % des cas.

Evolution temporelle de l'infection chez les souris et les humains normaux et immunodéficients. La courbe rouge montre la croissance rapide des micro-organismes en l'absence d'immunité innée, en l'absence de $M\Phi$ (MAC) et de leucocytes polymorphonucléaires (PMN). La courbe verte montre l'évolution de l'infection chez les souris et les humains qui ont une immunité innée mais qui n'ont pas de lymphocytes T ou B et donc pas d'immunité adaptative. La courbe jaune montre le cours normal d'une infection chez les souris ou les humains immunocompétents (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).



II. Les immunodéficiences secondaires ou acquises : cas de l'infection VIH/SIDA.

L'immunodéficiency peut être une conséquence de l'âge, de la dénutrition/malnutrition (carences en vitamines B12, acide folique, zinc, fer, vitamine C, etc.), de troubles de la prolifération des lymphocytes, d'agents tels que les rayons X, de produits cytotoxiques ou d'infections par des agents pathogènes.

L'immunodéficiency la plus connue est associée au *Virus de l'Immunodéficiency Humaine*, VIH. Le SIDA (*syndrome de l'immunodéficiency acquise*) est un état affaibli du système immunitaire causé par le VIH et qui le rend vulnérable à des infections opportunistes telles que celle due à *Pneumocystis carinii* (protozoaire peu répandu responsable d'une forme très particulière de pneumonie) ou au *cytomégalovirus* (pneumonie virale) qui peuvent être mortelles. Le SIDA peut apparaître au bout de 2 à 15 ans après l'infection selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), et il est associé à un syndrome (ARC : *AIDS related complex*) caractérisé par une hyperthermie, un amaigrissement et une lymphadénopathie généralisée et persistante.

Selon l'OMS (World Health Organization, 2017, http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/cases_all/en/), le nombre total de personnes de par le monde vivant avec l'infection VIH/SIDA est d'environ 37 millions (près de 25.8 millions en Afrique Subsaharienne), le nombre estimé de décès dus au SIDA en 2017 avoisine le million de personnes et les nouveaux cas d'infection au VIH est de l'ordre de 1.8 millions.

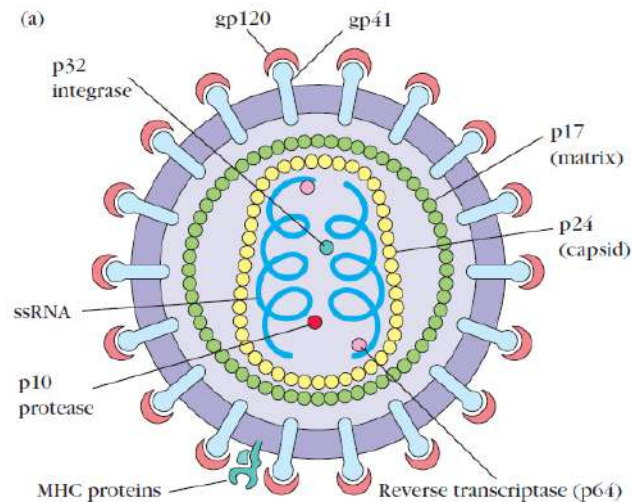
1. Le VIH : Un rétrovirus qui s'attaque au système immunitaire.

Le VIH, un rétrovirus humain, a été isolé en 1983 par Luc Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur de Paris à partir de ganglions lymphatiques d'un malade. Deux types de VIH ont été mis en évidence : Le *VIH-1*, le plus répandu dans le monde et le plus virulent, et le *VIH-2*, il est plus atténué et moins transmissible, il est localisé principalement en Afrique de l'Ouest et certains pays d'Asie comme l'Inde. Pour le VIH-1, 4 sous-groupes ont été identifiés : M (Major, 9 sous types ou clades, A, B, C, D, F, G, H, J, K), O (outlier), N (non M non O) et P, dernier identifié en 2009. De plus, de nombreuses formes recombinantes entre ces sous-types (formes recombinantes circulantes) ou entre formes recombinantes sont apparues du fait de la co-infection de patients par des VIH-1 de sous-types distincts. Plusieurs virus de type différent peuvent coexister chez une même personne séropositive. La variabilité du virus est également présente au sein de l'autre souche, le VIH-2.

Le virion est approximativement sphérique et mesure 120 nm de diamètre, soit environ 60 fois plus petit que les cellules T qu'il infecte. Chaque virion porte 72 projections de glycoprotéine (gp) composées de trimères de la gp120 et de trimères de la gp41. La gp41 est une molécule transmembrane qui traverse la bi-couche lipidique de l'enveloppe virale, la gp120 est associé à la

gp41, et ensemble ils interagissent avec le récepteur cible (CD4) et le coreceptor (CXCR4 ou CCR5) sur les cellules hôtes. L'enveloppe virale provient de la cellule hôte et contient des protéines membranaires de la cellule hôte, y compris des molécules de CMH-I et CMH-II. Dans l'enveloppe se trouvent la matrice virale (p17) et le "core", ou la nucléocapside (p24). Le génome du VIH consiste en deux copies d'ARN simple brin (ssARN), qui sont associées à deux molécules de la transcriptase inverse (p64) plus la p10, une protéase, et la p32, une intégrase.

Diagramme schématique en section transversale du VIH
(Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).



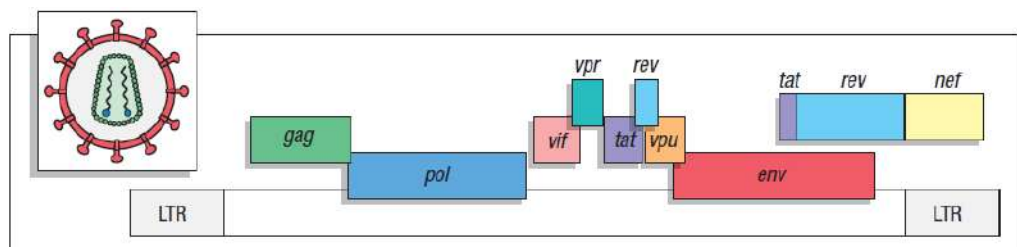
Il s'agit donc d'un rétrovirus à ARN (famille des lentivirus) qui utilise une *transcriptase inverse* (rétro-transcriptase) pour convertir son ARN génomique en un ADN, appelé *provirus*, qui est intégré dans le génome de la cellule cible. Lorsque le provirus est exprimé pour former de nouveaux virions, la cellule se lyse. Le VIH est un virus bourgeonnant dont le génome a été caractérisé et la structure établie.

L'origine simienne du VIH-1 et 2 ne fait aujourd'hui plus aucun doute. Il s'agit donc d'une zoonose où une maladie infectieuse est transmissible, dans les conditions naturelles, des animaux vertébrés à l'Homme, et inversement. En effet, de nombreux critères permettent d'affirmer que les petits singes mangabey infectés par le SIVsm (*Simian Immunodeficiency Virus from sooty mangabeys*) sont la source du VIH-2. Le SIVcpz (*Simian Immunodeficiency Virus from chimpanzee*) serait lui le parent du VIH-1.

2. Génome du VIH :

Le génome du VIH est de seulement 9200 nucléotides, il est constitué de 9 gènes qui codent pour 15 protéines : Gènes *Env* (protéines de l'enveloppe, surtout la gp120 et la gp41), gène *Gag* (structure : protéines de la matrice et la capside virale) et gènes *Pol* (transcriptase inverse, protéase et intégrase). Il existe d'autres gènes qui sont régulateurs de la réplication : gènes *tat*, *nef*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *vpx*. Le génome viral est limité de deux séquences hautement conservées appelées LTR (*long terminal repeats*). Ces LTR servent d'éléments de régulation en interagissant avec différentes protéines virales et de l'hôte lors du cycle de réplication.

Génome du VIH avec les gènes codants et les gènes régulateurs de la réplication
(Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017))



3. Mode de transmission :

Plusieurs liquides biologiques peuvent contenir le VIH. Plus la quantité de virus (charge virale) est importante dans le liquide contaminant, plus le risque de transmission est élevé.

- *Voie sanguine* : La maladie est transmise par infection avec du sang contenant le VIH. L'utilisation des brosses à dents, coupe-ongles, ciseaux, rasoirs, et aiguilles de tatouage et d'acupuncture des personnes contaminées comporte donc un risque.

- *Voie sexuelle* : Chez les personnes séropositives, le VIH est présent dans toutes les sécrétions sexuelles : Sperme, liquide séminal et sécrétions vaginales. Toute relation sexuelle non protégée avec un partenaire de sérologie inconnue est potentiellement contaminante.

- *Transmission placentaire et allaitement* : Le VIH peut se transmettre de la femme enceinte séropositive à son enfant durant le troisième semestre de la grossesse ou lors de l'accouchement : 30% des enfants nés de mères infectées par le VIH sont eux-mêmes infectés. Un nouveau-né de mère séropositive est nécessairement positif au test de dépistage du VIH pendant les 9 jusqu'aux 18 mois de sa vie, car les Ac de la mère passent dans le sang fœtal pendant la grossesse. S'il n'a pas été contaminé par le VIH, il est seulement séropositif apparent. L'allaitement par une mère séropositive peut être aussi une voie de transmission du VIH à l'enfant.

4. Mécanisme d'action du VIH :

Le VIH appauvrit la population de lymphocytes T_H (destruction en quelques semaines de plus de 80% des $T\ CD4^+$ de l'organisme) : Plus de 1000 cellules/mm³ de sang chez les individus sains contre moins de 200 chez les sidéens. Le VIH-1 présente un tropisme donc pour les lymphocytes $T\ CD4^+$ et s'accroche à la molécule CD4 par la gp120 et un récepteur d'une chimokine, dans un premier temps c'est le CCR5, plus tard c'est le CXCR4. Dans le cas des souches qui présentent un tropisme pour le système monocytes/MΦ, elles utilisent la molécule CD4 et le récepteur de la chimokine CCR5 (même si plus tard dans l'infection, les MΦ expriment le CXCR4). Les récepteurs permettant l'entrée du VIH-1 dans la cellule, à savoir CD4, CCR5 et CXCR4, sont, cependant, moins exprimés que sur les lymphocytes $T\ CD4^+$.

Il est à noter que les deux récepteurs aux chimiokines possèdent des ligands naturels : Les protéines MIP-1α et MIP-1β (*macrophage inflammatory protein-1α/-1β*) ou RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and presumably Secreted*) sont des β-CC-chimokines produites naturellement par les lymphocytes $T\ CD8^+$ lors de la réponse anti-VIH et dont le récepteur est le CCR5 alors que la chimokine CXCL12, ou facteur SDF-1 (*stromal cell derived factor-1*), est le ligand naturel du CXCR4.

La première étape de l'infection est la liaison de la gp120 sur la molécule CD4. Cette liaison entraîne un changement conformationnel de la gp120 qui dégage un site de liaison au co-récepteur d'entrée (CCR5, tropisme R5, ou CXCR4, tropisme X4). La liaison de la gp120 avec le co-récepteur modifie la structure de l'enveloppe virale et conduit à l'exposition d'une région hydrophobe d'une autre protéine de l'enveloppe virale, la gp41. Cette région est appelée "peptide de fusion". Grâce à ce peptide de la gp41, la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique se réalise suivie de l'entrée de la nucléocapside virale dans le cytoplasme de la cellule cible. La nucléocapside libère alors l'ARN viral et les enzymes virales dont la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. Cet ARNv est d'abord transcrit en ADN double brin par le concours de la transcriptase inverse avant de migrer vers le noyau. L'ADNv est intégré dans le génome de la cellule hôte par l'entrée en jeu de l'intégrase virale. L'intégration se produit dans les régions génomiques où la transcription est active afin de permettre la formation des ARNm viraux.

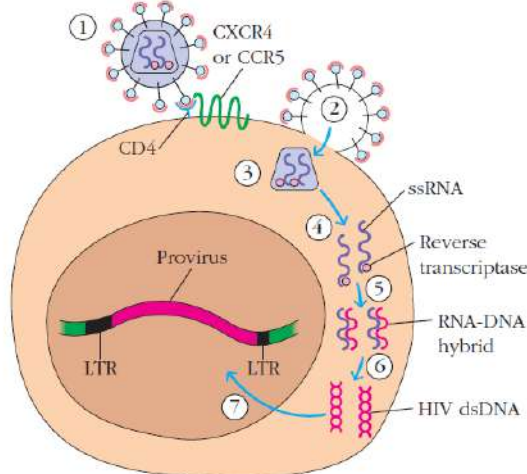
C'est l'activation des cellules $T\ CD4^+$ qui initie la transcription du génome VIH. La synthèse des précurseurs des protéines virales devient dès lors possible par le biais de l'ARN polymérase II (RNAPII) de la cellule hôte. Les protéines fonctionnelles finales n'apparaissent qu'après intervention de la protéase du virus. L'assemblage des protéines de l'enveloppe, celles de la capside et d'une copie de la transcriptase inverse permet à de nouvelles particules virales de

bourgeonner à la surface de la cellule infectée. Le bourgeonnement du virion se fait généralement dans des régions de la membrane cellulaire riches en cholestérol appelées radeaux lipidiques. Ceci favorise la sortie du virion, sa stabilité et la fusion avec une nouvelle cellule puisqu'il emporte avec lui des molécules de l'hôte comme le HLA-DR et l'ICAM-1 qui facilitent son attachement à une nouvelle cellule cible. En phase aiguë de l'infection, et en absence de traitements, 1 à 10 milliards de virions sont produits chaque jour chez un patient.

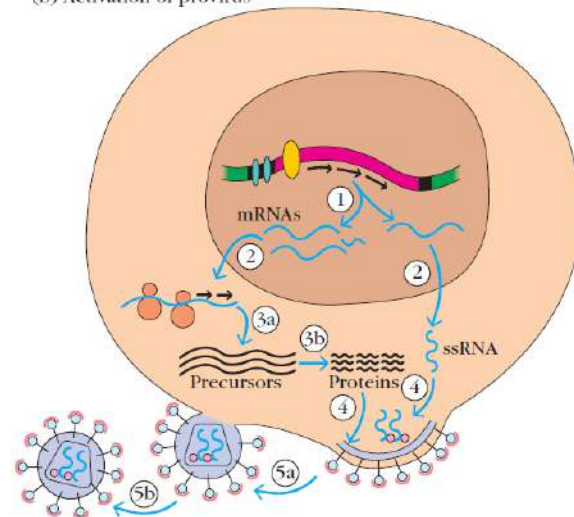
Afin de construire une défense efficace contre le virus, la cellule de l'hôte possède un système de facteurs de restriction viraux. Ces facteurs sont, néanmoins, sujet à l'erreur car ils peuvent être dégradés à leur tour par des protéines accessoires virales. Ainsi, le VIH détruit les cellules T_H le plus souvent totalement, entraînant une chute de leur nombre dans le sang périphérique. Ce manque de lymphocytes T perturbe tout le système immunitaire et les risques d'infection se multiplient.

Cycle viral du VIH : *a-* Après l'entrée du VIH dans les cellules et la formation de l'ADN double brin, l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte crée le provirus. *b-* Le provirus reste latent jusqu'à ce que les événements dans la cellule infectée déclenchent son activation, conduisant à la formation et à la libération de particules virales (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

(a) Infection of target cell

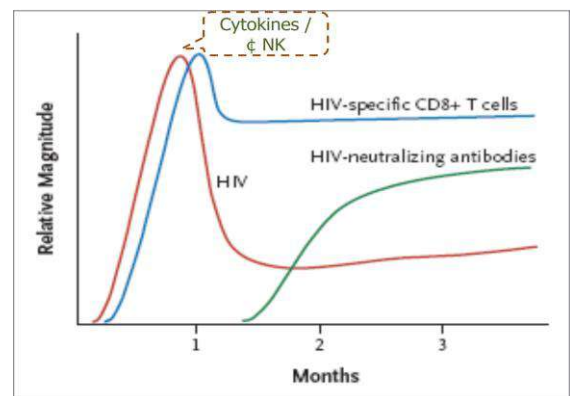


(b) Activation of provirus



5. Réponses immunes contre le VIH :

Après le franchissement de la barrière épithéliale par le VIH, il se produit, dans les 15 premiers jours, des réponses innées anti-VIH impliquant une augmentation de la production de certaines cytokines, surtout par les pDCs, comme les IFNs de type-I, les TNFs et certaines ILs. Lors de la phase aiguë de l'infection par le VIH, sont également produites beaucoup de chémokines, puis les protéines de la phase aiguë. Avec cette réponse humorale innée, apparaît une réponse cellulaire impliquant les cellules NK. La réponse immune adaptative contre le VIH englobe une augmentation des lymphocytes T CD8⁺ spécifique des Ag du VIH.



Après le 6^{ème} mois post-infection, des Ac neutralisants contre la gp110 de l'enveloppe, puis les protéines p24 et p18 du core apparaissent.

Si le virus finit par déjouer les défenses de l'organisme, c'est entre autres parce qu'il est extrêmement instable (apparition de virus mutants), c'est-à-dire que ses gènes et son enveloppe se modifient si rapidement que le système immunitaire est dépassé, réagit trop fortement et finit par s'épuiser. En effet, les virus à ARN tels que le VIH ne possèdent pas les ADN polymérases qui détectent et corrigent les erreurs de la réplication dus à la transcriptase inverse. La réplication du virus étant intense, il s'en suit la génération d'un taux élevé de mutations sur l'ADN rétro-transcrit. Ces mutations peuvent toucher des gènes importants pour le virus et les mutations aboutiront alors à des ADN proviraux incapables de donner naissance à des particules virales infectieuses mais elles peuvent également induire des polymorphismes tout à fait viables, ceci notamment au niveau du gène *Env*. Ceci explique l'apparition, au cours de l'évolution de l'infection, de différents groupes puis sous types de virus (variabilité). La réponse immunitaire décalée par rapport à l'intense et très rapide réplication virale n'arrive pas à faire face à un taux de variants beaucoup trop nombreux.

L'épuisement du système immunitaire entraîne des défauts fonctionnels des lymphocytes T_C à mesure que l'infection progresse, surtout, une diminution de la production des cytokines, de la prolifération et de la différenciation en cellules effectrices. De leur côté, les cellules NK voient leurs récepteurs inhibiteurs augmenter en même temps que leurs récepteurs activateurs diminuer ce qui se traduit par une baisse de sécrétion des cytokines et des chimiokines et une chute de la capacité d'ADCC : La charge virale augmente en conséquence. Ledit épuisement est aussi le résultat d'une baisse de la production thymique. En outre, la destruction des lymphocytes T_H17 du GALT (il s'agit de cellules CD4⁺) entraîne une altération de l'épithélium d'où une translocation bactérienne responsable de l'apparition de beaucoup d'infections. Les Ac qui apparaissent après une infection par le VIH ne sont, généralement, pas neutralisant et possèdent des titres très bas.

En outre, le VIH use de sa très grande capacité de camouflage dans certaines muqueuses pour échapper aux différentes réponses immunes déployées contre lui. Ce camouflage s'explique par le fait que le VIH persiste en s'intégrant, sans transcription, dans le génome de cellules dites "réservoir" représentées surtout par des lymphocytes T CD4⁺ "mémoires". Des travaux récents montrent que les MΦ pourraient également être des réservoirs viraux. Ces réservoirs sont des endroits dans l'organisme où une forme répliquative du virus est toujours présente malgré la prise en continu d'une thérapie antirétrovirale. Des sites anatomiques comme le GALT et le système nerveux central sont suspectés de contenir des cellules favorisant l'établissement de ces réservoirs.

Une autre raison qui explique la persistance du VIH-1 dans l'organisme est la présence de sanctuaires viraux. Ces derniers sont des endroits dans l'organisme où le traitement antirétroviral n'atteint pas les concentrations requises pour être efficace. Les MΦ tissulaires, le système nerveux central et les organes lymphoïdes sont reconnus comme des sanctuaires viraux empêchant l'élimination complète du VIH-1. Il existe également des sanctuaires immunologiques comme les yeux ou les testicules où le virus n'est pas détecté par le système immunitaire.

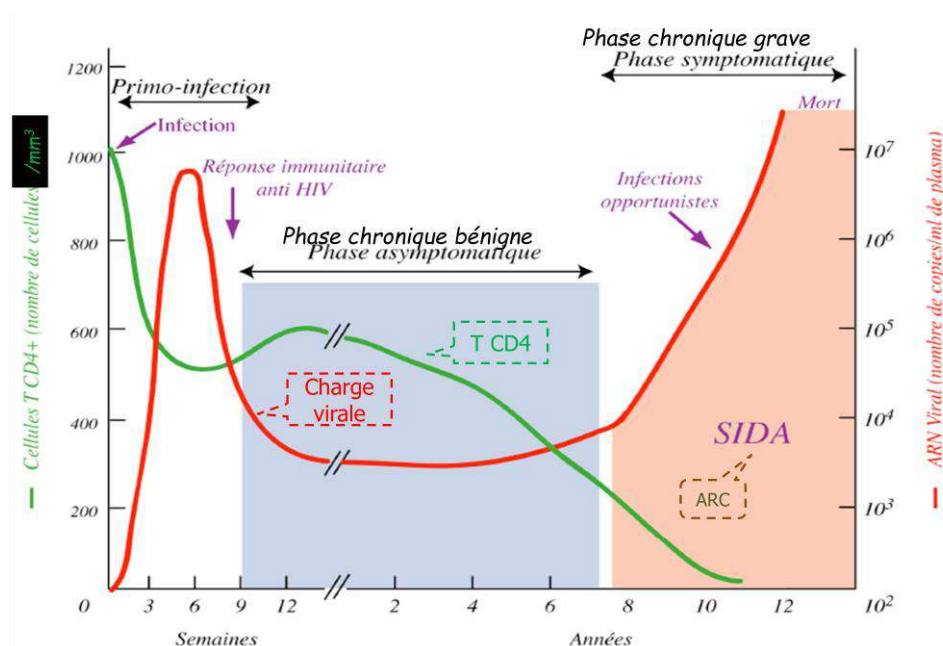
6. Symptômes et évolution :

L'évolution de la maladie est bien connue et comporte plusieurs phases :

- *Phase de primo-infection aiguë* : Trois à quatre semaines après la contamination (jusqu'à l'apparition des Ac anti-VIH et l'établissement d'une séroconversion détectée avec les tests ELISA), la plupart des individus ne ressentent aucun symptôme. Au cours de cette phase, le VIH se réplique en grandes quantités. Il circule dans le sang et se fixe à différents points de l'organisme, en particulier, dans les ganglions lymphatiques. Le nombre de lymphocytes T CD4⁺ du patient chute rapidement, puis revient presque à la normale lorsque son système immunitaire répond à l'infection et limite la réplication et la dissémination du virus. Au fil du temps, la charge virale diminue progressivement pour devenir stable après 12 à 20 semaines.

- **Phase chronique bénigne** : Certains individus, environ 40%, entrent après la primo-infection dans une phase asymptomatique prolongée, qui peut durer de 8 à 12 ans. Au cours de cette période, les sujets sont en bonne santé apparente, et leurs numérations de lymphocytes T CD4⁺ restent cantonnées dans les limites inférieures des valeurs normales (750-500 cellules/mm³). Le VIH, qui continue à se répliquer, détruit progressivement le système immunitaire. Mais chez certains patients apparaît une phase symptomatique, qui peut durer de quelques mois à plusieurs années, et qui est caractérisée par une chute rapide des numérations des lymphocytes T CD4⁺ (500-200 cellules/mm³) et par une lymphadénopathie généralisée persistante. Des infections opportunistes peuvent aussi se manifester sans mettre en danger la vie du malade.

- **Phase chronique grave ou SIDA** : Après la phase chronique bénigne, une destruction plus sévère du système immunitaire provoque l'apparition de la maladie qui caractérise la phase symptomatique tardive ou SIDA. Le SIDA peut apparaître à partir de 2 ans après la contamination, mais en moyenne il apparaît après 8 à 10-15 ans (OMS, décembre, 2014). Cette phase peut, elle aussi, durer de quelques mois à plusieurs années. Il n'est pas rare que les patients aient à ce moment des numérations de lymphocytes T CD4⁺ inférieures à 200 cellules/mm³, et la mort de l'ensemble des lymphocytes T_C, des MΦ et des DCs, et qu'ils subissent de ce fait les infections opportunistes caractéristiques. La mort par infections opportunistes ou par cancer survient en un an ou deux. Un état de démence peut également s'installer : Anomalies de la connaissance, de la motricité et du comportement.



Évolution typique d'une infection par le VIH non traitée. Les premières semaines sont caractérisées par une maladie virale aiguë de type grippal, parfois appelée maladie de séroconversion, avec des titres élevés de virus dans le sang. Une réponse immunitaire adaptative contrôle la maladie aiguë et restaure en grande partie les niveaux de cellules T CD4, mais sans éradiquer le virus. Les infections opportunistes et autres symptômes deviennent plus fréquentes à mesure que le nombre de lymphocytes T CD4 dans le sang périphérique diminue, à partir d'environ 500 cellules/mm³ de sang. Lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 tombe en dessous de 200 cellules/mm³ de sang, le patient serait atteint du sida. ARC (AIDS related complex) ; syndromes associés au SIDA (hyperthermie, amaigrissement et lymphadénopathie généralisée et persistante).

- **Maladies opportunistes associées au SIDA** : Chez les séropositifs, le décès est généralement causé non pas directement par le VIH, mais par les maladies opportunistes. Celles-ci se produisent lorsque le système immunitaire n'est plus capable de protéger l'organisme contre les agents qui se trouvent normalement dans l'environnement et auxquels les sujets sains sont résistants.

L'infection opportuniste la plus fréquemment associée au SIDA est la pneumonie à *Pneumocystis carinii* causée par un champignon normalement présent dans les voies aériennes, et aisément endigué par un système immunitaire fonctionnel. On remarque, en outre, associées au SIDA, des pneumonies bactériennes et la tuberculose (bacille de Koch, *Mycobacterium tuberculosis*). Les infections opportunistes virales, provoquées spécialement par des membres de la famille du virus de l'herpès, sont fréquentes. De nombreux malades développent des cancers, dont les plus communs sont le *lymphome malin à cellules B* (ou hématosarcome) et le *sarcome de Kaposi* (associé à l'herpèsvirus 8 humain, HHV8). Ce dernier est un cancer développé aux dépens des cellules des vaisseaux sanguins, qui provoque des lésions cutanées pourpres et peut s'étendre aux organes internes.

Infections	
Parasites	<i>Toxoplasma</i> spp. <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Leishmania</i> spp. <i>Microsporidium</i> spp.
Intracellular bacteria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> <i>Salmonella</i> spp.
Fungi	<i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida</i> spp. <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i>
Viruses	Herpes simplex Cytomegalovirus Herpes zoster
Malignancies	
Kaposi sarcoma – (HHV8) Non-Hodgkin's lymphoma, including EBV-positive Burkitt's lymphoma Primary lymphoma of the brain	

Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

7. VIH contrôleurs et patients ALT :

Les patients VIH contrôleurs (ou HIC de l'anglais *HIV controllers*) sont des patients infectés par le VIH depuis plus de 5 ans et dont la virémie est basse ou indétectable en l'absence de traitement antirétroviral : Il faut que les 5 dernières charges virales consécutives en ARN soient inférieures à 400 copies/ml. Ils représentent moins de 1% de tous les patients infectés par le VIH. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour comprendre la résistance naturelle des HIC à l'évolution de l'infection par le VIH : **i-** le virus se répliquerait mal, **ii-** il existerait une prédisposition génétique chez ces patients et **iii-** le système immunitaire de ces patients pourrait bloquer la réplication virale de manière efficace.

Identifiés dans les années 1990, certains patients désignés comme Asymptomatiques à Long Terme (Patients ALT), définis sur la base d'un critère immunologique, ont comme caractéristique de maintenir un taux de lymphocytes T CD4⁺ élevé (supérieur à 500 CD4/mm³) pendant plusieurs années sans traitement antirétroviral et sans signes cliniques du SIDA. Ils représentent de 2 à 15% des patients infectés par le VIH. La réplication virale chez ces patients est spontanément faible et partiellement contrôlée ce qui les rapproche de la classe des VIH contrôleurs.

8. Traitements de l'infection VIH/SIDA :

Dans le cas d'une infection par le VIH, les traitements antirétroviraux utilisés sont généralement pour ralentir l'évolution de l'infection et retarder ainsi l'instauration de la phase chronique grave ou stade SIDA. Les traitements aident par ailleurs à la reconstitution d'un système immunitaire fonctionnel. Ils ciblent les points vulnérables du cycle de la réplication virale que sont, d'un côté, l'entrée du virus dans la cellule hôte, et de l'autre côté, l'action de la transcriptase inverse, la protéase, l'intégrase et l'assemblage des virions. En date de la mi-2017 (OMS, 2017), environ 20,9 millions de personnes recevraient des traitements antirétroviraux.

a. Inhibition de l'entrée :

Aussi bien dans l'infection des cellules T_H que celle des monocytes/MΦ, le VIH utilise un récepteur de chimiokines (CXCR4 et CCR5, respectivement) pour s'accrocher à la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. Les inhibiteurs de l'entrée peuvent être des inhibiteurs de la fusion

membranaire qui se fixent sur la gp41 de l'enveloppe du VIH, ou les ligands naturels desdits récepteurs ou des antagonistes. Pour les ligands naturels il s'agit du SDF-1 dont le récepteur est le CXCR4 et des protéines MIP-1 α et MIP-1 β ou RANTES des β -CC-chimiokines dont le récepteur est le CCR5. Actuellement, deux agents ciblant l'entrée du virus sont sur le marché soit le *Maraviroc* et l'*Enfuvirtide*.

b. Antiviraux classiques : Inhibiteurs de la transcriptase inverse.

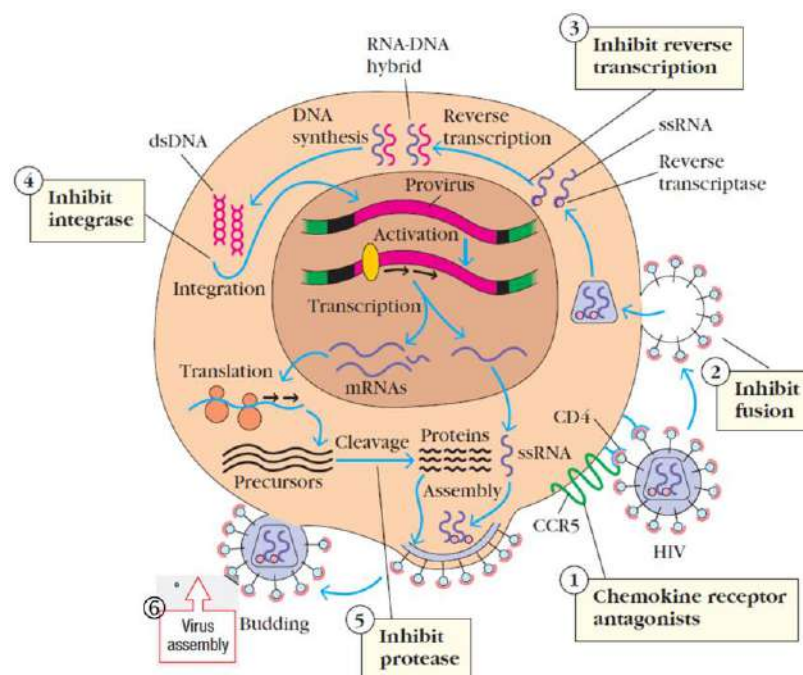
L'une des grandes familles de médicaments destinés à lutter contre le VIH est celle des inhibiteurs de la transcriptase inverse. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse peuvent être classés en deux groupes : NRTI (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) et NNRTI (*non nucleoside reverse transcriptase inhibitor*). Les NRTI sont des analogues des nucléosides, qui sont insérés par la transcriptase inverse dans la chaîne d'ADN viral en formation, ce qui a pour effet de rendre celle-ci totalement inutilisable : Les protéines du virus ne peuvent plus dès lors être synthétisées. Parmi les molécules les plus connues de ce groupe, la zidovudine (ou AZT, abréviation d'azidothymidine) et le Tenofovir. Les NNRTI quant à eux inhibent l'activité de la transcriptase inverse en s'attachant directement à l'enzyme. Ceci crée une poche hydrophobe qui restreint la mobilité de l'enzyme et l'empêche d'accomplir ses fonctions. L'Efavirenz est la molécule de ce groupe qui est la plus utilisée.

c. Antiprotéases :

Un autre point vulnérable dans le cycle du VIH est lié à une enzyme du virus, une protéase, qui coupe les protéines virales synthétisées par l'ADN (et inutilisables telles quelles) en fragments fonctionnels actifs. Une nouvelle classe de médicaments, les antiprotéases, empêche cette enzyme de fonctionner et, par conséquent, le virus de se reconstituer. Ces médicaments (*Atazanavir*, *Darunavir* et *Saquinavir*) sont toujours en cours d'évaluation, mais les résultats très encourageants qu'ils ont donnés, notamment, en association avec un ou deux analogues des nucléosides, ont accéléré leur mise sur le marché.

d. Inhibiteurs de l'intégrase virale :

Parmi les médicaments utilisés en tant qu'agents thérapeutiques pour combattre le SIDA, et qui sont à divers stades de développement, il y a ceux qui interfèrent avec l'intégration du provirus dans le génome de l'hôte. En effet, l'intégrase est l'une des trois enzymes clés du cycle rétroviral et la mise au point d'inhibiteurs de cette enzyme pourrait éviter l'infection chronique au VIH-1, liée à l'intégration de l'ADN proviral.



Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013

De plus, en raison de l'absence d'enzyme homologue humaine connue, il serait plus aisé d'obtenir des molécules anti-intégrase de faible toxicité et de haute sélectivité.

Bien que de nombreux composés aient montré, *in vitro*, une inhibition de l'intégrase, seuls le S-1360 (*Shionogi & Co. Ltd*) et le L-870,810 (*Merck Research Laboratories*), deux dérivés des dikéto-acides sont allés jusqu'en phases d'essais cliniques. Actuellement, à l'échelle mondiale, seul le *Raltegravir* et le *Dolutégravir* sont commercialisés depuis 2007.

e. Inhibition de l'assemblage des virions :

Les protéines Gag du VIH-1 contrôlent l'assemblage des particules virales ainsi qu'elles jouent un rôle dans la production de la capside immature et du core mature du virion. Ces données ont mené à la mise au point de médicaments qui ciblent directement Gag et empêchent la formation et le bourgeonnement des virions infectieux. Ces antiviraux perturbent également les événements tardifs du cycle de vie du rétrovirus, comme la maturation de la capside virale. Toutefois, ils sont encore au stade préliminaire de développement. Le Bevirimat (BVM, anciennement PA-457) est un dérivé d'acide bétulinique qui interfère avec la production de la capside du VIH en empêchant le clivage de la protéine Gag précurseur : Cette drogue inhibe la réplication du VIH par inhibition de la maturation. La molécule est bien tolérée, et elle a entraîné une réduction importante de la charge virale chez environ 50% des patients. Le manque d'efficacité du BVM chez les non-répondants est le résultat de polymorphismes d'origine naturelle chez les isolats viraux. Cependant, le médicament a quelques problèmes de formulation et de biodisponibilité.

f. Traitements des infections opportunistes :

L'usage des médicaments disponibles pour lutter contre les infections opportunistes associées au SIDA s'est traduit par un réel bénéfice clinique et a prolongé la survie des patients. Par exemple, de récents médicaments préventifs et curatifs pour le traitement de la pneumonie à *P. carinii* ont fait diminuer de façon spectaculaire l'incidence de cette infection opportuniste.

g. Multithérapie ou HAART :

L'emploi alterné ou en combinaison de ces divers médicaments et d'autres dérivés (bithérapie, trithérapie, quadrithérapie) peut empêcher l'apparition de formes résistantes, réduire la toxicité et prolonger la survie du patient. Normalement, la prise simultanée de trois médicaments est recommandée afin de lutter contre le virus, soit deux NRTIs combinés à un inhibiteur de protéase, d'intégrase ou de transcriptase inverse. Ce genre de thérapie est appelée la *highly active antiretroviral therapy* (HAART). Cependant, une résistance peut se développer au fil du temps rendant le traitement moins efficace. De plus, la HAART s'avère non seulement coûteuse, mais elle présente également des effets secondaires pour le moins incommodes (problèmes rénaux, cardiaques ou gastriques). Ces dernières années, les coûts élevés de la multithérapie qui interdisaient son application à l'échelle mondiale ont été largement réduits : 10 000 US\$ par personne et par an dans les années 80-90 contre 140 US\$ en 2013 (selon l'ONUSIDA, 2013).

h. Prévention :

Par ailleurs, les efforts de prévention portent sur l'éducation sanitaire de la population, en ce qui concerne les voies de transmission du virus et les mesures personnelles qui réduisent les risques d'infection. Il est indispensable de toujours prendre des précautions lors des rapports sexuels (utilisation de préservatif), même entre partenaires tous deux séropositifs ou souffrant du SIDA (une nouvelle contamination aggrave l'évolution de la maladie et le pronostic). Il faut à tout prix éviter l'échange de seringues afin de réduire le risque de transmission du VIH entre toxicomanes.

C. AUTOIMMUNITÉ :

Le système immunitaire agit normalement contre les Ag étrangers. Dans le thymus, les lymphocytes T, qui assurent la régulation des réactions immunitaires, ont appris à ne pas considérer les Ag du "soi" (*auto-Ag*) comme des ennemis. Parfois, néanmoins, le mécanisme de contrôle est défaillant. Quand cela se produit, des *auto-Ac* (c'est-à-dire des Ac réagissant avec des constituants du "soi") sont formés. La réponse inappropriée à des auto-Ag peut également impliquer la branche à médiation cellulaire. Le terme de "*maladies auto-immunes, MAI*" s'applique essentiellement aux cas où il est montré qu'un événement de type auto-immun contribue à la genèse d'une maladie ; mais il peut être appliqué aussi aux cas où des auto-Ac bénins sont produits à la suite de lésions tissulaires (tels que les Ac anti-cœur produits après un infarctus du myocarde). Les MAI sont la 3^{ème} cause de morbidité dans les pays développés après les cancers et les maladies cardiovasculaires.

I. L'auto-tolérance :

Les premières conceptions de la tolérance à nos propres tissus remontent à 1898 lorsque Paul Ehrlich (bactériologiste allemand et lauréat du prix Nobel en 1908) observa qu'il ne pouvait immuniser des chèvres contre leurs propres érythrocytes : Dogme "*Horror Autotoxicus*". En 1959, Frank Macfarlane Burnet (Australien, prix Nobel en 1960, partagé avec Medawar) a avancé la théorie de la sélection clonale (*clones interdits*) selon laquelle chaque individu possède des clones de lymphocytes spécifiques d'épitopes étrangers mais les clones "anti-soi", c'est-à-dire susceptibles de reconnaître les propres tissus de l'individu, seraient éliminés durant l'embryogenèse (physiquement ou fonctionnellement). La conception actuelle de l'auto-tolérance, qui date depuis le début des années 80, admet que certains lymphocytes sont capables de reconnaître nos propres tissus car ils possèdent des récepteurs au "soi". Cette auto-tolérance résulte d'un côté d'un "*apprentissage*" durant l'ontogenèse et de l'autre côté d'une *immuno-régulation* qui entretient l'auto-tolérance.

Cette induction de l'auto-tolérance immuno-réglée est liée à des mécanismes centraux (*délétion* par apoptose et *Editing* dans le thymus et la moelle osseuse) et des mécanismes périphériques tels que **i-** la *ségrégation antigénique* (ignorance immunologique) où une barrière physique s'entremet entre les auto-Ag et le système lymphoïde (sites immunologiquement privilégiés comme le cerveau, la chambre antérieure de l'oeil, la thyroïde, le pancréas, le testicule, etc.) ; la ségrégation antigénique peut aussi s'opérer dans des fluides extra-cellulaires contenant des facteurs solubles tels que le TGF β qui a des propriétés anti-inflammatoires ; par ailleurs, les cellules tissulaires de ces sites privilégiés, par l'expression du PDL-1 peuvent inhiber les lymphocytes T activés en interagissant avec le récepteur PD-1 exprimé à leur surface ; **ii-** l'*anergie* qui se traduit par une absence de co-stimulation sur les CPA pour les cellules auto-réactives (si les lymphocytes T auto-réactifs reconnaissent le complexe peptide/CMH en l'absence de signaux de costimulation sur la CPA, ils ne peuvent pas développer de réponse immune effectrice, ils sont dits anergiques) ou encore **iii-** l'implication des lymphocytes T_{reg} qui assurent une suppression des clones auto-réactifs (une suppression physique par cytotoxicité ou une suppression fonctionnelle par des cytokines telles que l'IL-10, le TGF- β ou l'IL-35).

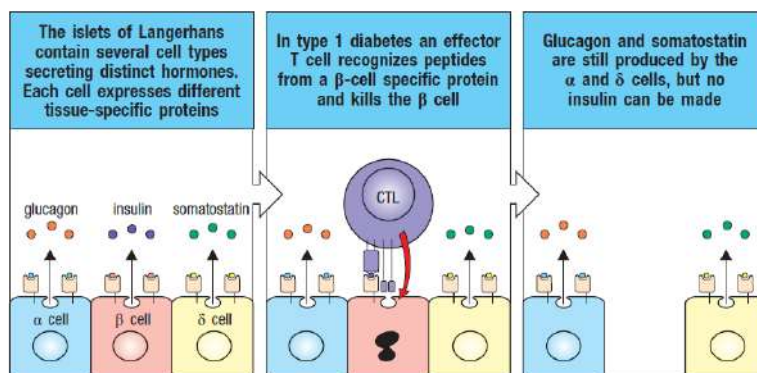
Les manifestations auto-immunes sont, en résumé, dues à une rupture de ces mécanismes qui entretiennent l'auto-tolérance.

II. Exemples de MAI :

Les MAI peuvent être classées le long d'un spectre allant de *maladies spécifiques d'organe* aux *maladies non-spécifiques d'organe*.

• **Diabète de type I ou diabète insulino-dépendant** : Selon l'*International Diabetes Federation* (IDF, 2015), 8.8% des adultes de la population mondiale est diabétique dont 10–15% avec le T1DM (le T2DM est prédominant). Toujours selon la même source, en 2015, le nombre de personnes mortes de diabète est d'environ 5 millions (1.5 million sont morts de SIDA en 2013).

Le diabète sucré insulino-dépendant (Diabète de type I ou *Type 1 diabetes mellitus*, "T1DM") est un bon exemple des maladies associées à des réponses immunes spécifiques d'un organe. Des lymphocytes T_C, aidés par des cellules T_H, détruisent sélectivement les cellules β des îlots de Langerhans disséminés dans tout le pancréas par une reconnaissance d'Auto-Ag à leur surface.



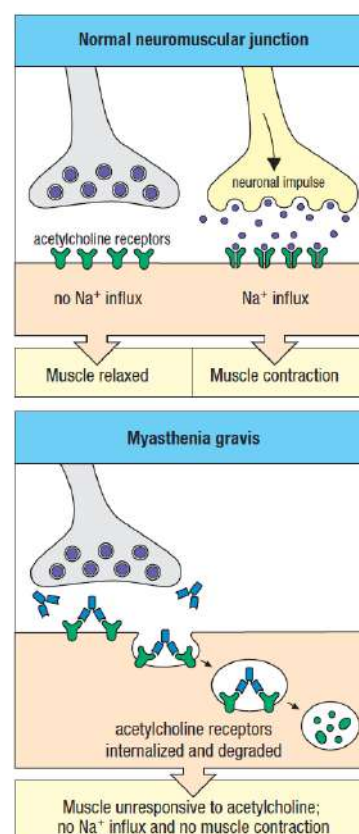
Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

De plus, l'exposition des cellules B aux auto-Ag des cellules β mène à la production d'auto-Ac ciblant les îlots, et qui servent de biomarqueurs de la maladie asymptomatique.

Les autres catégories cellulaires (cellules α et δ qui produisent le glucagon et la somatostatine) sont préservés de l'attaque du système immunitaire.

• **Myasthénie** : Une autre MAI spécifique d'organe est la myasthénie, maladie neuromusculaire caractérisée par une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variable.

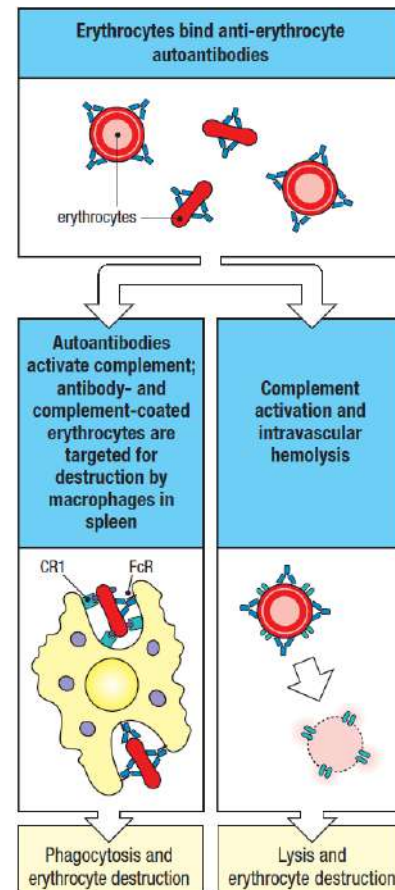
Dans des circonstances normales, l'acétylcholine libérée par les motoneurones stimulés à la jonction neuromusculaire se lie aux récepteurs de l'acétylcholine sur les cellules musculaires squelettiques, déclenchant une contraction musculaire. Dans la myasthénie (*myasthenia gravis*), des auto-Ac contre la sous-unité α du récepteur de l'acétylcholine sont produits. Ces auto-Ac se lient au récepteur sans l'activer et provoquent également l'internalisation et la dégradation du récepteur. Comme le nombre de récepteurs sur le muscle est diminué, le muscle devient moins sensible à l'acétylcholine : Il y a inhibition de la contraction musculaire volontaire.



Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

- **Anémie hémolytique auto-immune** : Au milieu du spectre des MAI se trouvent des maladies associées à des réponses immunes non tout-à-fait spécifiques d'un organe comme l'anémie hémolytique auto-immune où des auto-Ac dirigés contre des auto-Ag de la surface des globules rouges (GR) entraînent une lyse cellulaire. En effet, des IgG anti-Ag I (*anti-antigène grand i*) se fixent à la surface des GR et facilitent leur phagocytose par les MΦ de la rate qui possèdent le FcγR. Aussi, des auto-Ac de classe IgM activent la voie classique du complément et fixent le C3 lequel est reconnu par le récepteur CR1 et CR3 des MΦ ce qui induit une phagocytose. La liaison de certains auto-Ac rares fixant le complément peut entraîner la formation du MAC (*membrane-attack complex*) à la surface des GR induisant leur hémolyse.

Les causes possibles de l'apparition de l'anémie hémolytique auto-immune peuvent être une prise médicamenteuse, des infections (*Mycoplasma pneumoniae*) ou une mutation du CD95/CD95L (Fas/FasL) responsable d'un défaut d'élimination des lymphocytes auto-réactifs.



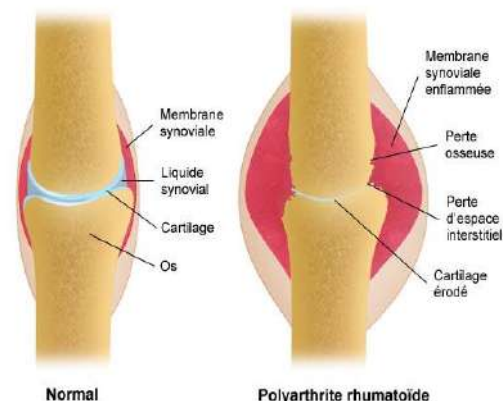
Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

- **Polyarthrite rhumatoïde** : A l'autre extrémité du spectre se trouvent les MAI non-spécifiques d'organe ou systémiques, dont la *Polyarthrite rhumatoïde* qui se caractérise par une attaque de la membrane synoviale des articulations, en croissance maligne, par des cellules immunocompétentes.

L'inflammation de la membrane synoviale, provoquée par un déclencheur inconnu, attire les lymphocytes et les MΦ autoréactifs vers le tissu enflammé, et des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, IL-6, IL-17 et TNF-α sont produites. Les fibroblastes activés par les cytokines produisent des métalloprotéinases matricielles (MMPs, *matrix metalloproteinases*) qui contribuent à la destruction des tissus, des ostéoclastes destructeurs d'os sont également activés par certaines cytokines. Il en résulte la

formation de complexes immuns constitués des facteurs rhumatoïdes (auto-Ac de la classe IgM), d'IgG lesquelles sont des auto-Ac dirigés contre des Ag citrullinés, par exemple, les anti-CCP (*anti-cyclic citrullinated peptide*) et du complément. L'activation du complément induit une réaction inflammatoire excessive au sein de plusieurs articulations.

L'attaque de la membrane synoviale permet de considérer cette maladie comme spécifique d'organe, mais le fait que les mécanismes immunologiques qui la sous-tendent impliquent des complexes immuns susceptibles d'être véhiculés par la circulation générale un peu par tout la rend caractéristique des maladies non-spécifiques d'organe.



MAI avec spécificité d'organe

- ☞ **Diabète sucré insulino-dépendant**
- ☞ **Thyroïdite de Hashimoto** → effet cytotoxique sur des cellules de la thyroïde.
- ☞ **Maladie de Basedow** → hyperactivation des cellules thyroïdiennes par un auto-Ac contre le récepteur de la TSH.
- ☞ **Anémie pernicieuse** → neutralisation de l'absorption de la vitamine B12 par production d'auto-Ac contre une protéine membranaire (facteur intrinsèque).
- ☞ **Stérilité masculine** (quelque cas) → agglutination des spermatozoïdes.
- ☞ **Myasthénie**
- ☞ **Syndrome de Goodpasture** → lésion de la membrane basale du poumon et du glomérule.
-
-
-
- ☞ **Sclérose en plaque** → attaque de la gaine de myéline par des cellules T.
- ☞ **Anémie hémolytique auto-immune** → destruction des érythrocytes par des Auto-Ac.
- ☞ **Purpura thrombocytopénique idiopathique** → destruction des plaquettes par des Auto-Ac.
-
-
-
- ☞ **Sclérodermie systémique** → destruction du tissu conjonctif par des auto-Ac, plus une infiltration des T CD4⁺.
- ☞ **Polyarthrite rhumatoïde**
- ☞ **Lupus érythémateux disséminé (LED)** → destruction du tissu conjonctif par des Ac anti-nucléaires (ANA).

MAI sans spécificité d'organe

III. Imbrication des MAI :

Il est courant qu'un même individu présente en même temps plusieurs troubles à caractéristiques auto-immunes. Généralement, ces associations se font entre des désordres d'une même région du spectre. Ainsi, les malades ayant une thyroïdite auto-immune ont un risque plus grand de développer une anémie pernicieuse que des individus normaux (10% contre 0.2%). En ce qui concerne les maladies non-spécifiques d'organe, le LED est régulièrement associé à la polyarthrite rhumatoïde, ainsi qu'à d'autres maladies plutôt rares. Des associations entre les maladies des deux extrémités du spectre ont été observées, mais elles sont rares.

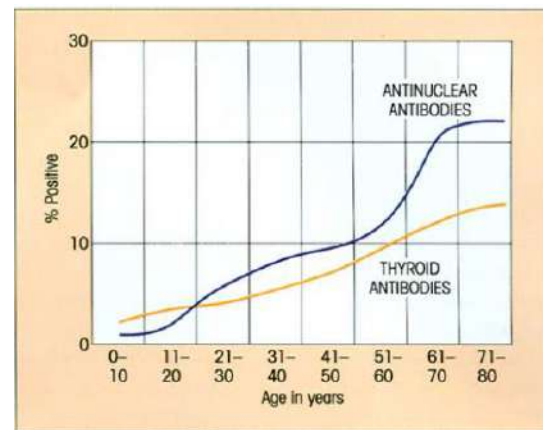
IV. Etiologie des réponses auto-immunes :

L'étiologie des MAI est largement inconnue, mais une chose est sûre c'est que ces maladies sont multifactorielles. Elles sont, en effet, favorisées par le *vieillessement* ou des *facteurs génétiques*, *immunologiques* (anomalies de la régulation immunitaire), *extrinsèques* (nutrition, mimétisme avec des bactéries, des virus), *hormonaux* (œstrogènes) et *psychologiques* (stress).

1. "Vieillessement" du système immunitaire :

Dans tout mécanisme, il y a toujours un risque de dysfonctionnement qui grandit à mesure que l'organisme vieillit. De même, concernant le système immunitaire, il y a toujours possibilité que des composants du "soi" provoquent une réponse immunitaire. En effet, si des auto-Ac sont identifiables, à des taux relativement faibles (taux physiologiques d'auto-Ac non dommageables pour l'organisme et indispensable au maintien d'un état permanent de vigilance), dans la population générale, leur fréquence, cependant, augmente régulièrement avec l'âge (jusqu'à 60-70 ans).

Le "vieillessement" du système immunitaire ou immuno-sénescence du système immunitaire se manifeste par une atrophie du thymus et une baisse des potentialités des mécanismes de défense innés et adaptatifs ainsi que de l'apparition du phénomène de "Inflammaging" qui est une altération du programme de différenciation hématopoïétique et un déséquilibre du nombre des cellules souches qui favorise la lignée myéloïde d'où une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. L'ensemble de ces altérations expose aux risques d'une augmentation du dysfonctionnement qualitatif du système immunitaire.

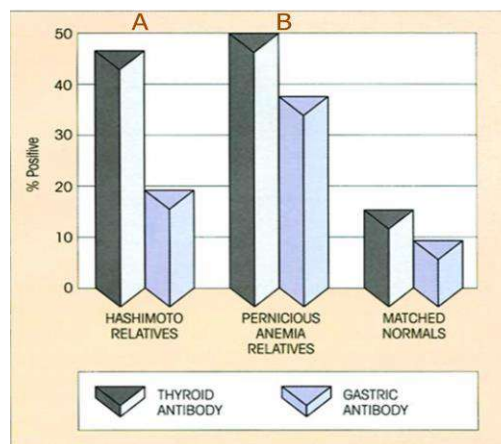


Fréquence des auto-Ac dans la population humaine.

2. Facteurs génétiques :

Les phénomènes auto-immuns ont tendance à survenir dans une même famille. Par exemple, les parents au premier degré (frères, sœurs, père et mère) de malades atteints de thyroïdite de Hashimoto présentent tous des taux élevés d'auto-Ac anti-thyroïde et des thyroïdites manifestes ou infra-cliniques.

Présence d'auto-Ac chez les parents au 1^{er} degré de malades atteints de thyroïdite de Hashimoto (A) ou d'anémie pernicieuse (B).



L'existence d'une prédisposition génétique est également prouvée par la concordance des MAI chez les jumeaux monozygotes (75% de concordance dans la spondylarthrite ankylosante, 25 % dans le LED, 30-60% dans le diabète de type 1, 53% dans la thyroïdite de Hashimoto, etc.).

La prédisposition génétique stipule que les MAI soient supposées génétiquement programmées. En effet, il existe beaucoup de gènes de susceptibilité aux MAI comme ceux du système HLA, des cytokines, du complément, des Ig, du récepteur FcR, des protéines Fas/FasL, FoxP3, etc. La susceptibilité HLA, par exemple, a largement été démontrée puisqu'il existe une forte association entre MAI et certains types HLA. Parmi les exemples d'associations du type HLA avec la susceptibilité à l'auto-immunité il y a le HLA-DR3 avec la myasthénie, le HLA-B27 avec la spondylarthrite ankylosante, le HLA-DR3/DR4 ou HLA-DR2 avec le diabète de type 1 ou encore le HLA-DR4 avec la polyarthrite rhumatoïde, etc.

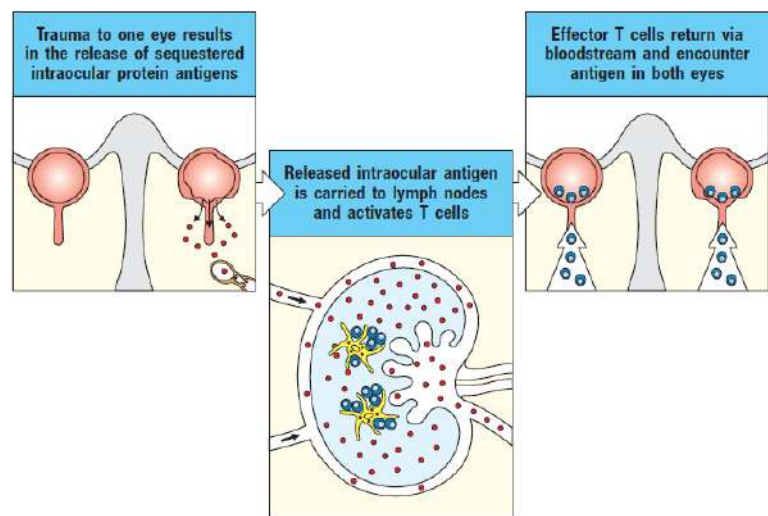
3. Facteurs immunologiques :

Chez les individus génétiquement prédisposés, l'auto-immunité peut être déclenchée par de multiples dysfonctionnements immunitaires dont l'échec des mécanismes d'auto-tolérance intrinsèques : Rupture de l'auto-tolérance ou rupture de la tolérance du "soi".

a. Non établissement de l'auto-tolérance :

Les premières théories, du moins celles concernant les maladies spécifiques d'organe, considéraient que certains auto-Ag sont confinés à un organe (*Ag séquestrés*) et que l'absence de contact avec le système lymphatique ne permet pas l'établissement d'une auto-tolérance. Ainsi, un quelconque incident aboutissant à la libération de ces Ag est susceptible de provoquer la formation d'auto-Ac. Aussi, certains auto-Ag ne sont pas présentés au niveau du thymus (*Ag ignorés*), les lymphocytes T auto-réactifs de ces Ag ne sont donc pas éliminés par la sélection négative. C'est le cas d'un certain nombre de constituants tels que le sperme (lésion des testicules), la protéine basique de la myéline, la MBP (barrière hémato-encéphalique), les protéines du cristallin (lésion de l'œil) ou le cœur (suite à un infarctus du myocarde, il y a production d'IgM naturelle anti-NMHC-II, *anti-non muscle myosin heavy chain type II*) qui peuvent déclencher la formation d'auto-Ac lorsque certains de leurs composants sont libérés directement dans la circulation sanguine. En plus, bien que les Ag séquestrés peuvent ne pas induire une réponse par eux-mêmes, si une réponse est induite ailleurs, ils peuvent servir de cibles d'attaque.

Les dommages à un site immunologiquement privilégié peuvent induire une réponse auto-immune : Le traumatisme de l'œil libère des Ag intraoculaires qui diffusent par voie lymphatique jusqu'au ganglion afférent où des CPA peuvent activer des lymphocytes T auto-réactifs. Ces cellules T activées migrent vers l'œil malade mais aussi vers l'œil sain où elles attaquent les tissus (Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017).



Certains déterminants antigéniques sont ignorés du système immunitaire à cause de leur localisation au sein de la molécule antigénique, ils sont appelés *épitopes cryptiques* (ou épitopes privés, invisibles ou silencieux tels que la protéine basique de la myéline dans la sclérose en plaques).

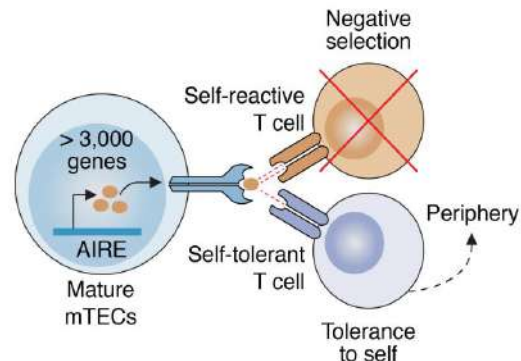
b. Défaillances dans les mécanismes de l'auto-tolérance :

L'auto-immunité (ou l'auto-réactivité) serait due à une rupture de l'auto-tolérance à cause de défaillances centrales (*problèmes dans la délétion et l'Editing au niveau du thymus et de la moelle osseuse*) ou périphériques (*problèmes d'ignorance immunologique, d'anergie ou de suppression clonale par les lymphocytes T_{reg}*). En effet, la perte de l'auto-tolérance est due à un échappement des lymphocytes T auto-réactifs à la délétion centrale (absence du gène *Aire*, *auto-immune regulator*, dont la protéine est un facteur de transcription) ou à la suppression en périphérie par une action des lymphocytes T_{reg} *Foxp3*⁺ (suppresseurs) ; lorsqu'il y a un déficit des lymphocytes T_{reg} *Foxp3*⁺ ou que leur activité est inhibée ou réduite (vieillesse), l'auto-immunité est plus grave et se prolonge.

Lors de la sélection négative, le gène *Aire* favorise l'expression de certains Ag spécifiques aux tissus du "soi" (plus de 3000 gènes codant des protéines du "soi" seraient activés) par les cellules épithéliales thymiques de la médulla (mTECs), provoquant la délétion par apoptose des thymocytes immatures qui peuvent réagir à ces auto-Ag (thymocytes autoréactifs). En l'absence du

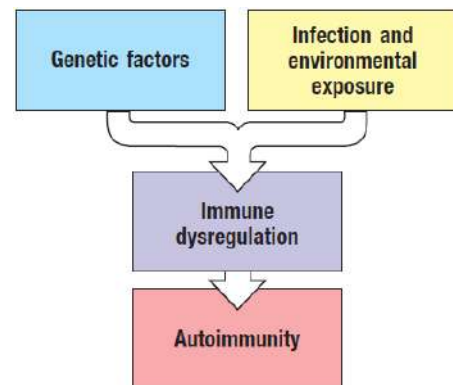
gène *Aire*, cette délétion ne se produit pas, et les thymocytes autoréactifs se développent et sont exportés vers la périphérie où ils pourraient causer une MAI. En effet, les personnes qui n'expriment pas le gène *Aire* développent un syndrome auto-immun appelé APECED (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*).

Implication du facteur de transcription *Aire* (Autoimmune regulator) dans l'établissement de l'auto-tolérance dans le thymus : *Aire* semble médier la transcription de certains auto-Ag dans les mTECs du thymus qui permet à la sélection négative d'éliminer les T auto-réactifs. En l'absence de *Aire*, des T auto-réactifs peuvent échapper à l'apoptose au niveau du thymus (Anderson & Su. *Nat. Rev. Immunol.* 16, 247–258, 2016).



4. Facteurs extrinsèques :

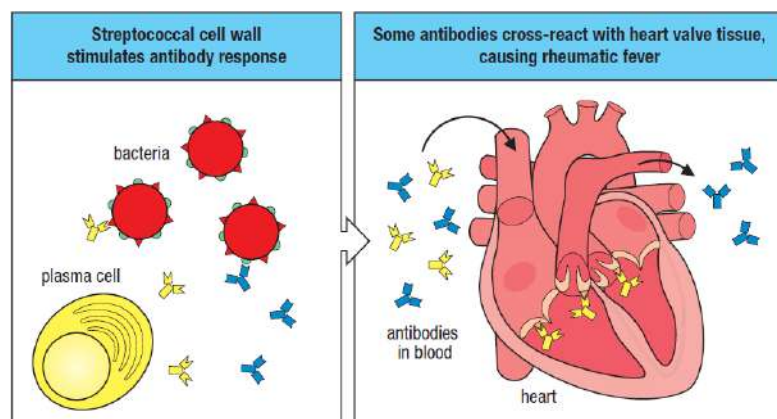
Chez les individus génétiquement prédisposés, l'auto-immunité peut être déclenchée par des facteurs environnementaux dont certaines infections. Les facteurs environnementaux, en dehors des agents infectieux, dont l'implication dans la pathogenèse des MAI est avérée sont : **i-** Microbiote intestinal (acteur clé du développement et de la régulation du système immunitaire) ; **ii-** certains médicaments ; **iii-** la silice cristalline (le dioxyde de silicium, SiO_2 , produits des silicates) ; **iv-** certains solvants ; **v-** le tabagisme ; **vi-** les rayonnements ultraviolets (exposition au soleil), etc.



Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017

Par ailleurs, lors des infections, certains Ag d'agents infectieux (viraux ou bactériens) possèdent des déterminants antigéniques (épitopes) similaires à des déterminants humains et peuvent être impliqués dans la pathogenèse auto-immune grâce à des réactions croisées : *Mimétisme moléculaire*. C'est le cas, par exemple, du rhumatisme articulaire aigu (maladie de Bouillaud), où les Ac produits contre les toxines des streptocoques β -hémolytiques du groupe A réagissent contre les articulations mais également contre le muscle cardiaque (épitopes de la protéine M partagent des déterminants antigéniques avec la myosine cardiaque et les protéines de la membrane du sarcolemme au niveau du tissu des valvules) et induisent des cardiopathies (valvulopathies se compliquant en angines streptococciques).

Certains Ac contre les Ag de la paroi cellulaire streptococcique réagissent avec les Ag sur le tissu des valvules cardiaques. Un épitope dans le cœur est structuellement similaire, mais pas identique, à un épitope bactérien (*Janeway's Immunobiology, 9th ed. © Garland Science 2017*).



5. Facteurs hormonaux :

Sur environ 9 millions de personnes atteintes d'une MAI aux USA, approximativement 6.7 millions sont des femmes. Cette prédisposition à l'auto-immunité est plus apparente dans certaines maladies que dans d'autres. Aussi, la présence d'auto-Ac est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Dans le cas du LED, la prédominance féminine est très nette (sexe ratio de 9 pour 1). En effet, les femmes tendent en général à développer des réponses immunitaires plus vigoureuses (meilleure activité CPA, taux plus élevés de lymphocytes T CD4⁺ et d'IgM sériques) qui tendent à être de type T_H1 pro-inflammatoires (activation des cellules T_H1, des cellules T_C, des MΦ et, uniquement, des cellules B produisant l'IgG2a). Ces réponses pourraient intensifier le développement de l'auto-immunité. Beaucoup de gènes impliqués dans l'amplification de la réponse immunitaire sont effectivement sur le chromosome X.

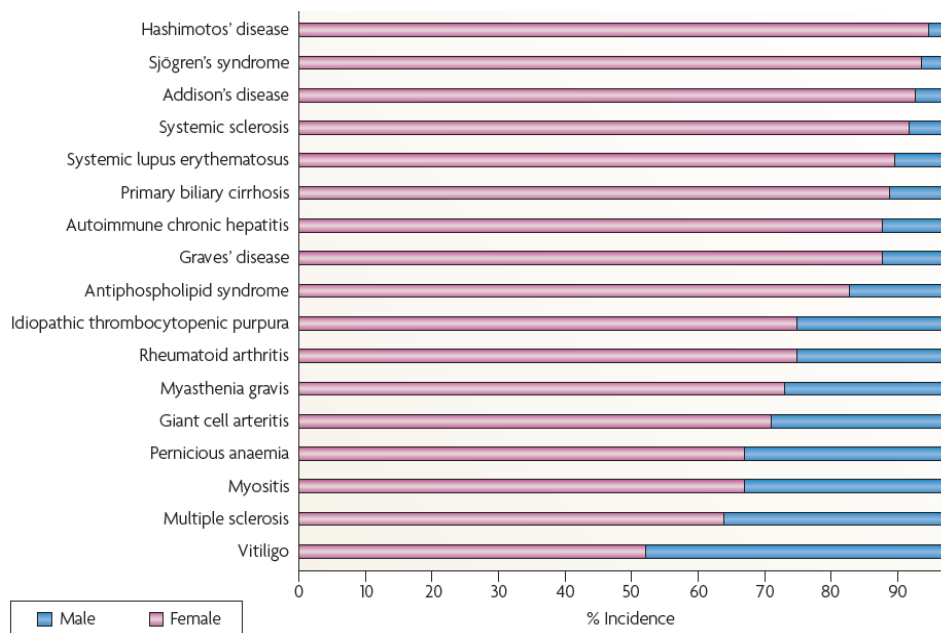


Figure 2 | **Sex distribution of the most important autoimmune diseases.** The depicted diseases are the ones which usually show female predominance^{21,102}.

Les femmes représentent environ 80% des cas d'auto-immunité aux USA
(NATURE Reviews|Immunology, 10, 2010).

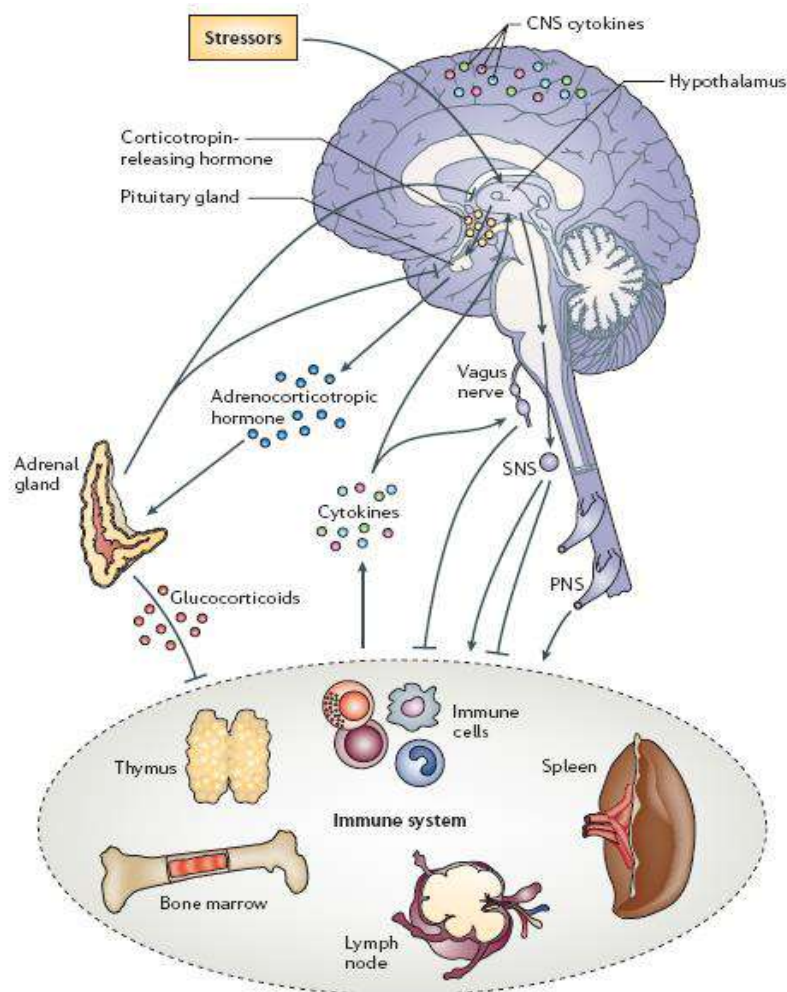
Une explication du sexe ratio (F/H) élevé dans les MAI implique possiblement les stéroïdes sexuels, notamment les œstrogènes, qui sont capables de modifier la réponse immunitaire en changeant les profils d'expression des gènes. En passant à travers la membrane cytoplasmique, ils peuvent se lier à un récepteur cytoplasmique et conduire à l'activation ou, dans certains cas, à la répression de l'expression de gènes. En effet, le complexe récepteur-hormone se lie à une séquence spécifique de l'ADN qui agit comme un modulateur de la transcription. Ainsi, il est très probable que les stéroïdes sexuels joueraient un rôle important d'immuno-stimulation par l'intermédiaire de leurs récepteurs. Enfin, un déficit en vitamine D chez les femmes a également été incriminé.

6. Facteurs psychologiques :

Dans les MAI, on retrouve très souvent un *stress* qui précède de peu l'épisode initial et les poussées ultérieures. Un interrogatoire attentif découvre ce stress au moins 80 fois sur 100 dans la polyarthrite rhumatoïde et 90 fois sur 100 dans la maladie de Basedow. Les effets dangereux du stress s'expliquent par les communications multiples qui relient le système nerveux central et le système immunitaire. Lorsqu'ils subissent une agression, les neurones libèrent des neuropeptides dont beaucoup peuvent se fixer sur des récepteurs portés par les lymphocytes et les MΦ. Ce

processus provoque la sécrétion de diverses cytokines, en particulier l'IFN γ , fabriqué principalement par les lymphocytes T_H1. L'IFN γ favoriserait le développement de la réaction auto-immune par trois mécanismes :

- Augmentation de la perméabilité de la muqueuse du grêle, ce qui accroît la quantité de peptides antigéniques pénétrant dans la circulation sanguine ;
- Expression aberrante des molécules HLA-DR sur certaines cellules, ce qui permet la présentation d'un peptide du "soi" aux cellules T CD4⁺ et sa reconnaissance, qui restait impossible tant que le peptide était isolé ;
- Activation plus forte des cellules T CD4⁺.



Les glucocorticoïdes agissent directement et indirectement sur les cellules immunocompétentes pour supprimer l'induction des réponses pro-inflammatoires ; le système nerveux central et le système nerveux périphérique agissent également sur les organes et les cellules du SI par la voie des neurotransmetteurs (Sternberg, Nature, 2006).

Bon courage



LIENS UTILES 🙌

Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

