

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Abderrahmane Mira Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département Tronc Commun des Sciences de la Nature et de la vie

POLYCOPIE DE COURS

Notions de bases en Immunologie

Préparé par :
Dr. BOUDRIA Asma

Polycopié destiné aux étudiants en L2 du département TCSNV

Sommaire

<i>Chapitre I : Introduction à l'immunologie</i>	1
1. Historique.....	1
2. Immunité et système immunitaire.....	2
3. Composants du système immunitaire.....	3
<i>Chapitre II : Ontogenèse du Système immunitaire</i>	6
1. Les organes et tissus lymphoïdes	6
1.1. Les organes lymphoïdes primaires.....	6
1.2. Organes lymphoïdes secondaires.....	9
2. L'Hématopoïèse.....	14
<i>Chapitre III : Les cellules immunitaires Caractéristiques morphologiques et fonctions</i>	16
1. Les cellules de la lignée myéloïde.....	16
2. Les cellules de la lignée lymphoïde	19
<i>Chapitre IV : La réponse immunitaire innée</i>	23
1. Les barrières physico-chimiques.....	23
2. Les mécanismes de défense phagocytaires	24
2.1. Mécanismes de reconnaissance de l'antigène par les cellules de l'immunité innée.....	24
2.2. Mécanismes de phagocytose	26
3. Inflammation et recrutement de cellules immunitaires sur le site de l'infection.....	27
3.1. Molécules de communication cellulaire.....	28
3.2. La diapédèse	29

4. Le système du complément.....	31
<i>Chapitre V : La réponse immunitaire adaptative.....</i>	32
1. Le complexe majeur d'histocompatibilité : CMH.....	33
2. La présentation d'antigène.....	33
3. Identification des cellules immunitaires.....	34
4. La réponse immunitaire à médiation cellulaire.....	36
4.1. La présentation d'antigène aux lymphocytes T.....	36
4.2. Développement des lymphocytes T	37
4.3. Activation des T naïfs.....	38
4.4. Fonction effectrices des LT	41
5. La réponse humorale.....	42
5.1. Le récepteur antigénique des LB (BCR).....	42
5.2. Sélection du répertoire des LB	43
5.3. Activation des LB	44
Références bibliographiques.....	46

Chapitre I : Introduction à l'immunologie

1. Historique

L'immunologie est la branche de la biologie qui étudie l'immunité, et donc la capacité des organismes à résister aux infections. L'origine du terme « immunologie » est attribuée à Edward Jenner, qui posa les premières bases de la vaccination après sa découverte du vaccin contre la variole en 1796. Les observations de Jenner avaient montré qu'il existait une maladie de la vache qui était très proche de la variole chez l'humain et qui était appelée « la vaccine ». Celle-ci était communicable à l'homme mais elle ne provoquait chez lui que des lésions cutanées bénignes sous forme de pustules. Cependant, la contraction de la vaccine par l'Homme, le protégeait contre la maladie variolique. Les expériences de Jenner avaient démontré qu'il était possible d'acquérir une immunité contre une maladie extrêmement mortelle, c'est-à-dire la variole, grâce à l'inoculation de pus issu de pustules de vaccine à un individu sain.

Bien que ce procédé, qu'il avait nommé « vaccination », protège contre l'atteinte variolique, Jenner n'avait aucune idée sur la nature de l'agent qui causait la maladie. Il a fallu attendre le 19^{ème} siècle pour que d'autres savants relient l'existence des maladies contagieuses à l'infection par des microorganismes. C'est ainsi que Koch en 1883 et Pasteur en 1885 publient, respectivement, leurs découvertes des vaccins contre le Choléra et contre la rage. Ces découvertes révolutionnaires ont permis de mettre au point des moyens de prévention contre certains pathogènes des plus dangereux.

En 1882, un zoologiste russe du nom d'Elie Metchnikoff découvre, chez l'étoile de mer, des cellules capables d'engloutir et de digérer de nombreux microorganismes qu'il a appelé « macrophages ». Il décrit ces cellules comme étant des constituants clés du système immunitaire capables de lutter contre un large éventail d'agents pathogènes sans exposition préalable à celui-ci. En 1890, Emil von Behring et Shibasaburo Kitasato décrivent des substances contenues dans le sérum des individus vaccinés, et qui les protègent contre la maladie en se liant spécifiquement aux pathogènes ; ils les ont nommé « anticorps ». Les anticorps peuvent être générés contre une large gamme de substances dites « antigènes ».

Selon von Behring et Kitasato, la production d'anticorps spécifiques à un pathogène constituait une réponse immunitaire adaptative, contrairement au le phénomène de phagocytose décrit par Metchnikoff, qui est considéré comme un mécanisme de défense inné.

2. Immunité et système immunitaire

Sur terre, dans l'air, dans l'eau, sur toute la surface de notre corps et même dans les muqueuses, se développent des micro-organismes qui peuvent engendrer de potentielles infections. Par définition, le terme infection signifie l'invasion d'un organisme vivant par des micro-organismes pathogènes, (des bactéries, des virus, des champignons...etc), ceci implique un développement de ces pathogènes sur un ou plusieurs de ses tissus. Nous devons donc obligatoirement avoir de « l'immunité », et donc une capacité à résister à ces infections afin de préserver l'intégrité de l'organisme. Dans ce contexte, l'existence d'un « système immunitaire » capable d'assurer cette immunité est vitale.

Suite à des millions d'années, la nature nous a doté d'un système de défense hautement différencié et extrêmement adaptable, c'est « le système immunitaire ». Tous les organismes vivants possèdent un système immunitaire dont la fonction principale est de prévenir les infections et dont l'évolution permanente conditionne la survie de ces êtres.

L'ensemble des cellules, des organes et des molécules qui participent à la défense de l'organisme contre les infections est appelé système immunitaire, et la réaction coordonnée de ces cellules et molécules contre les agents infectieux constitue « la réponse immunitaire ». Par conséquent, il apparaît essentiel que la réponse immunitaires soit régulée afin d'éviter que le système immunitaire n'endommage des éléments de son propre corps, dit « le soi ».

Dans ce cadre, La distinction entre « le soi » et « le non-soi » est critique pour le déroulement d'une réponse immunitaire efficace. En effet, le système immunitaire est doté de mécanismes de détections et de reconnaissances très performants qui lui permettent d'établir une discrimination entre le soi et le non-soi , d'une part, et entre le non-soi pathogène et le non pathogène , d'autres part. Ces mécanismes lui permettent, également, d'éviter toute réaction excessive (cas des allergies) ou auto-immune (réaction contre le soi). Par exemple, les infections bactériennes représentent des attaques dangereuses, alors que l'inhalation de pollen

ou de poussière ne l'est pas. Les processus par lesquels le système immunitaire évite les réactions auto-immunes sont qualifiés de « tolérance ».

3. Composants du système immunitaire

Les mécanismes de défense de l'organisme se composent de plusieurs éléments capables d'assurer sa défense contre d'éventuelles attaques pathogéniques. Ces défenses sont organisées en deux lignes principales représentées par l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Le système immunitaire inné (immunité innée ou naturelle) est l'ensemble de mécanismes existant chez les individus sains avant l'infection, et responsables de la protection et de la prévention des attaques microbiennes. Les éléments de l'immunité innée sont capables de répondre très rapidement en cas d'infection, et mettent en jeu différents modules de défense qui sont ; soit constitutifs (les barrières physicochimiques) soit induits (cellules phagocytaires, cellules NK, réaction inflammatoire...etc.).

Cette première ligne de défense qu'est l'immunité innée est représentée par les barrières physicochimiques épithéliales. La peau est une barrière mécanique au développement bactérien, virale et parasitaire, grâce à une faible perméabilité et à une desquamation régulière. Cependant, elle constitue aussi une barrière chimique présentant des protéines et des peptides antimicrobiens capables d'induire une déstructuration enzymatique des membranes bactériennes. Contrairement à la peau, les muqueuses ne sont pas kératinisées et sont donc plus sensibles aux infections. Elles disposent donc d'un moyen de défense supplémentaire, « le mucus », qui forme une substance visqueuse emprisonnant les éléments étrangers qui seront ensuite éliminés par expectoration. Le mucus ainsi qu'un certain nombre de sécrétions corporelles (larmes, salive, lait maternel...) servent de barrière antibactérienne efficace car elles contiennent une protéine capable de détruire la paroi des bactéries Gram positives, nommée « lysozyme ». La fonction principale de tous ces éléments est donc de prévenir l'infection en bloquant la pénétration des pathogènes.

Si les pathogènes réussissent à passer les épithéliums des barrières cutanéomuqueuses et à pénétrer dans les tissus ou dans la circulation sanguine, le système immunitaire inné dispose de cellules spécialisées capables d'agir efficacement et de manière non spécifique pour les détruire. Ces cellules sont principalement représentées par les phagocytes, des lymphocytes spécialisés appelés cellules tueuses ou NK (Eng. *natural killer*), et par certaines protéines plasmatiques (les protéines du système du complément). En plus de sa capacité à assurer les défenses précoces contre les infections, la réponse immunitaire innée stimule le système immunitaire adaptatif contre les agents infectieux.

Bien que l'immunité innée soit en mesure de combattre de manière efficace un grand nombre d'infections, les microorganismes pathogènes ont pu évoluer de manière à résister à contourner les mécanismes de défense de l'immunité innée. La défense contre ces agents infectieux incombe alors à des éléments immunitaires plus performants qui constituent l'immunité adaptative.

A l'opposé des éléments de l'immunité innée, l'immunité adaptative n'est pas immédiate, les molécules effectrices qui contribuent à l'élimination de l'agent infectieux n'existent pas avant l'infection et n'apparaissent que quelques jours après celle-ci. Le système immunitaire adaptatif se compose de cellules spécialisées, appelées « les lymphocytes » et de leurs produits, notamment « les anticorps ». Les lymphocytes expriment des récepteurs qui reconnaissent, de manière spécifique, différents antigènes.

La réponse immunitaire adaptative n'est déclenchée que si les agents infectieux ou leurs antigènes (par exemple une toxine) traversent les barrières physico-chimiques et sont délivrés dans les organes lymphoïdes où ils peuvent être reconnus par les lymphocytes. Les réponses immunitaires acquises font intervenir des mécanismes spécialisés pour combattre différents types d'infections. Il existe deux types d'immunité adaptative, appelés « immunité humorale » et « immunité cellulaire », qui font intervenir différentes cellules et molécules, et sont destinées, respectivement, à opposer une défense aux pathogènes extracellulaires et intracellulaires.

L'immunité humorale s'effectue grâce à des protéines appelées « anticorps » qui sont produites par des cellules appelées « lymphocytes B », puis sont sécrétées dans la circulation,

les muqueuses et dans les liquides extracellulaires afin de bloquer l'accès des pathogènes aux tissus de l'hôte. De cette manière, les anticorps préviennent les infections avant leur déclenchement. Cependant, les anticorps ne peuvent pas pénétrer à l'intérieur des cellules ce qui les rend inefficace contre les pathogènes intracellulaires. La tâche d'éliminer les agents infectieux qui vivent et se divisent à l'intérieur des cellules de l'hôte incombe donc à un autre type de cellules, c'est les lymphocytes « T ».

De manière générale, une réponse immunitaire efficace dépend d'une coopération effective entre les éléments de l'immunité innée et ceux de l'immunité adaptative.

Tableau.1 : Propriétés des réponses immunitaires adaptatives.

Propriété	Conséquence fonctionnelle
Spécificité	Permet à des antigènes distincts d'induire des réponses spécifiques
Diversité	Permet au système immunitaire de répondre à une grande variété d'antigènes
Mémoire	Amplifie les réponses lors de contacts répétés avec un même antigène
Expansion clonale	Augmente le nombre de lymphocytes spécifiques d'un antigène pour faire face aux microbes
Spécialisation	Induit des réponses optimales pour la défense contre différents types de microbes
Atténuation et homéostasie	Permet au système immunitaire de répondre à de nouveaux antigènes
Absence de réactivité contre le soi	Empêche des lésions contre l'hôte au cours des réponses à des antigènes étrangers

Chapitre II : Ontogenèse du Système immunitaire

1. Les organes et tissus lymphoïdes

Le système immunitaire se compose de différents organes et tissus répartis dans l'organisme et qui constituent le lieu de production, de maturation et de résidence des cellules immunitaires, nommés « les organes lymphoïdes ». Ces organes peuvent être classés fonctionnellement en deux groupes principaux :

- les organes lymphoïdes primaires : représentés par la moelle osseuse et le thymus.
- les organes lymphoïdes secondaires : représentés par les ganglions lymphatiques, la rate, les amygdales et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses.

Les organes lymphoïdes primaires fournissent le microenvironnement approprié pour le développement et la maturation des lymphocytes en cellules immunocompétentes, tandis que les organes lymphoïdes secondaires sont le siège de résidence de certains lymphocytes mais aussi des sites où ces cellules peuvent interagir efficacement avec les antigènes et où la réponse immunitaire adaptative est initiée. Ces organes sont reliés entre eux par les vaisseaux sanguins et le réseau lymphatique. La circulation du sang et de la lymphe, ramène vers les organes lymphoïdes divers leucocytes (globules blancs) qui les peuplent et qui participent à la réponse immunitaire.

1.1. Les organes lymphoïdes primaires

a- La moelle osseuse

La moelle osseuse correspond au tissu mou présent dans la partie centrale des os **courts et plats** (sternum, côtes, vertèbres, ...). La moelle osseuse possède une double fonction hématopoïétique (production de cellules sanguines) et lymphoïde (maturation de lymphocytes).

La fonction hématopoïétique de la moelle osseuse, est due à la présence de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes (CSH) à partir desquelles proviennent toutes les cellules sanguines (globules blancs et rouges). Les cellules souches sont des cellules qui

peuvent se différencier en d'autres types cellulaires, elles sont dotées de la capacité d'auto-renouvellement et conservent maintiennent leur nombre par mitoses. Au troisième mois de gestation, les CSH sont retrouvées dans le foie fœtal et dans la rate, qui sont les organes majeurs dans le processus d'hématopoïèse entre le troisième et septième mois de gestation. Vers le 5^{ème} et 6^{ème} mois du développement, les CSH commencent à apparaître dans la moelle osseuse et ceci deviendra le lieu principal d'hématopoïèse vers la naissance.

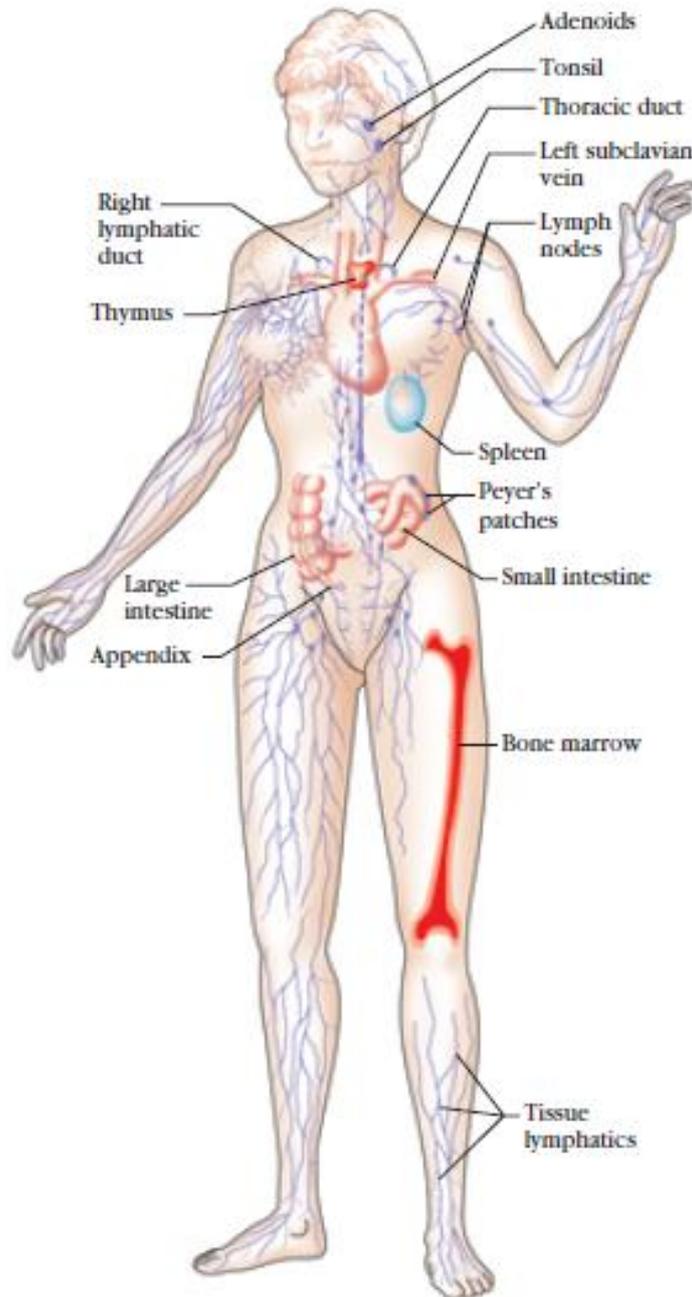


Figure 1. Répartition des principaux organes lymphoïdes dans l'organisme. (D'après kindt et al., 2007)

b- Le thymus

Le thymus se situe au niveau du médiastin antérieur, il est vascularisé par les artères thoraciques, et possède des tissus lymphatiques efférents qui drainent vers les ganglions médiastinaux. C'est un organe lympho-épithélial possédant deux lobes séparés par une cloison conjonctive. Cette cloison s'invagine au niveau du parenchyme pour individualiser le thymus en lobules thymiques. Chaque lobule constitue une unité fonctionnelle au niveau de laquelle on retrouve deux zones :

- **Une zone corticale** : ou cortex qui est une zone périphérique située sous la capsule conjonctive. Le cortex contient des lymphocytes T corticaux immatures en densité importante, des cellules épithéliales et quelques macrophages.
- **Une zone médullaire** : qui est une zone centrale qui contient les lymphocytes matures à plus faible densité, mais on y trouve des thymocytes, macrophages et des cellules dendritiques.

Le trajet de la zone corticale (cortex) vers la zone médullaire (médulla) permet la maturation des lymphocytes T à travers un processus de sélection thymiques qui s'opère en deux phases, et qui permet à ces lymphocytes de devenir « immunocompétents ».

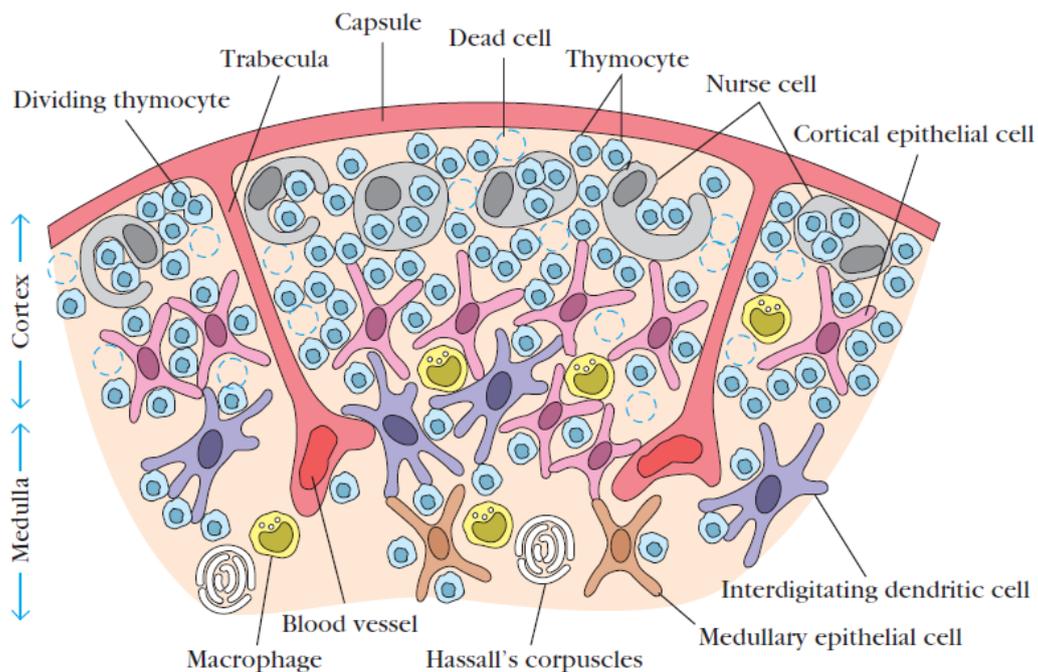


Figure 2 . Schéma représentant l'organisation anatomique d'un lobule thymique (D'après kindt et al.,2007)

1.2. Organes lymphoïdes secondaires

Les agents pathogènes disposent de plusieurs voies qui leur permettent d'entrer dans l'organisme en empruntant de nombreux itinéraires, et de mettre en place une infection n'importe où. Cependant, l'antigène et les lymphocytes finissent éventuellement par se rencontrer dans les organes lymphoïdes périphériques (les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses). Les organes lymphoïdes périphériques sont spécialisés dans la captation d'antigène, pour permettre l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. Les lymphocytes circulent en permanence à travers ces tissus, vers lesquels l'antigène est porté par les macrophages et les cellules dendritiques, puis présenté aux lymphocytes. L'organisation anatomique des organes lymphoïdes périphériques permet de concentrer les antigènes dans ces organes afin que les lymphocytes puissent localiser l'infection et y répondre.

a- Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont répartis dans tout l'organisme, le plus souvent groupés en **aires ganglionnaires**. Les ganglions lymphatiques sont des structures lymphoïdes hautement organisées situées aux points de convergence des vaisseaux lymphatiques, Les vaisseaux lymphatiques afférents drainent le liquide lymphatique à partir des différents tissus de l'organisme. La lymphe arrive dans les ganglions à travers les vaisseaux afférents, traverse les ganglions puis ressort à travers le vaisseau efférent. Par ce biais, des cellules phagocytaires portant des antigènes provenant de tissus infectés, appelées « cellules présentatrices d'antigènes » (CPA) , sont transportées vers les ganglions lymphatiques. Il arrive aussi que des antigènes, voyagent à travers la lymphe, ce qui permet aux cellules dendritiques se trouvant dans les ganglions lymphatiques de prélever un échantillon des antigènes qui ont franchis barrières épithéliales.

Un ganglion lymphatique se compose d'un cortex, qui constitue la zone plus externe, et d'une zone médullaire interne. Le cortex est composé : d'un cortex externe et de zones profondes, appelées zones paracorticales. On retrouve deux types de follicules lymphoïdes :

- Les **follicules lymphoïdes primaires** sont constituées d'une population uniforme de lymphocytes B et au niveau desquels on n'observe pas de réponse immunitaire, mais une multiplication accru de ces lymphocytes

- Les **follicules lymphoïdes secondaires** correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, contiennent des zones centrales appelées centres germinatifs où les lymphocytes B subissent une prolifération intense après avoir rencontré leur antigène spécifique et leurs cellules T coopérantes.

Le paracortex est la zone de passage des lymphocytes T et B de la circulation sanguine vers les ganglions, et c'est là que se produisent les interactions entre les LT et les cellules présentatrice d'antigène, ainsi qu'entre les LT et les LB. Les lymphocytes naïfs rejoignent les ganglions à partir de la circulation sanguine en passant par les veinules post-capillaires qui se trouvent dans la zone paracorticales, et les quittent avec la lymphe à travers le vaisseau efférent.

La **médulla** est la partie la plus interne des ganglions, correspondant à des cordons médullaires qui contiennent surtout des macrophages, des plasmocytes et des LB mémoires.

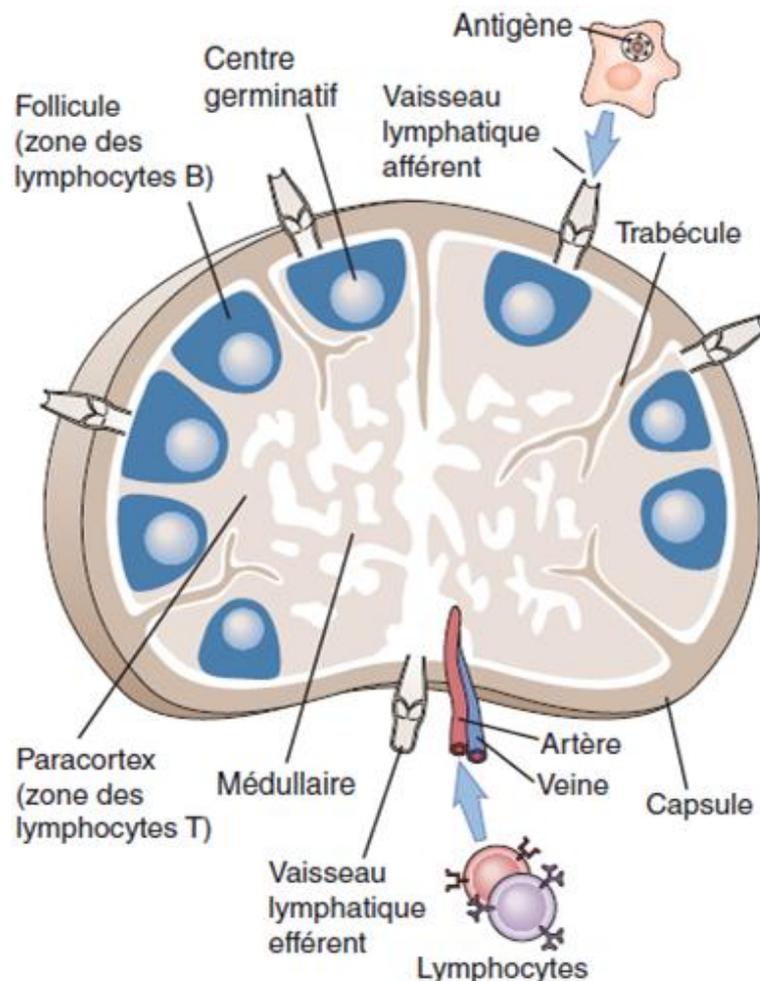


Figure 3 . Morphologie des ganglions lymphatiques. (d'après Abbas et Lichtman, 2016)

b- La rate

La rate est le plus grand organe lymphoïde, situé dans la partie abdominal. Il a pour fonction l'immunosurveillance des antigènes qui ont réussi à parvenir dans le circulation sanguine. Le sang qui afflue vers la rate est filtré et les antigènes transportés par le sang sont captés par les cellules dendritiques et les macrophages.

La majeure partie de la rate est composée de pulpe rouge, qui est le site de l'élimination des globules rouges en fin de vie. Les lymphocytes entourent les artéριοles entrant dans l'organe, formant des zones de pulpe blanche, dont la région intérieure est divisée en une gaine lymphocytaire péri-artériolaire (PALS), contenant principalement des lymphocytes T qui sont entourés de lymphocytes B qui forment la zone marginale aux limites de la PALS, où les LB forment des follicules primaires qui se développent en follicules secondaires en cas de réaction immunitaire.

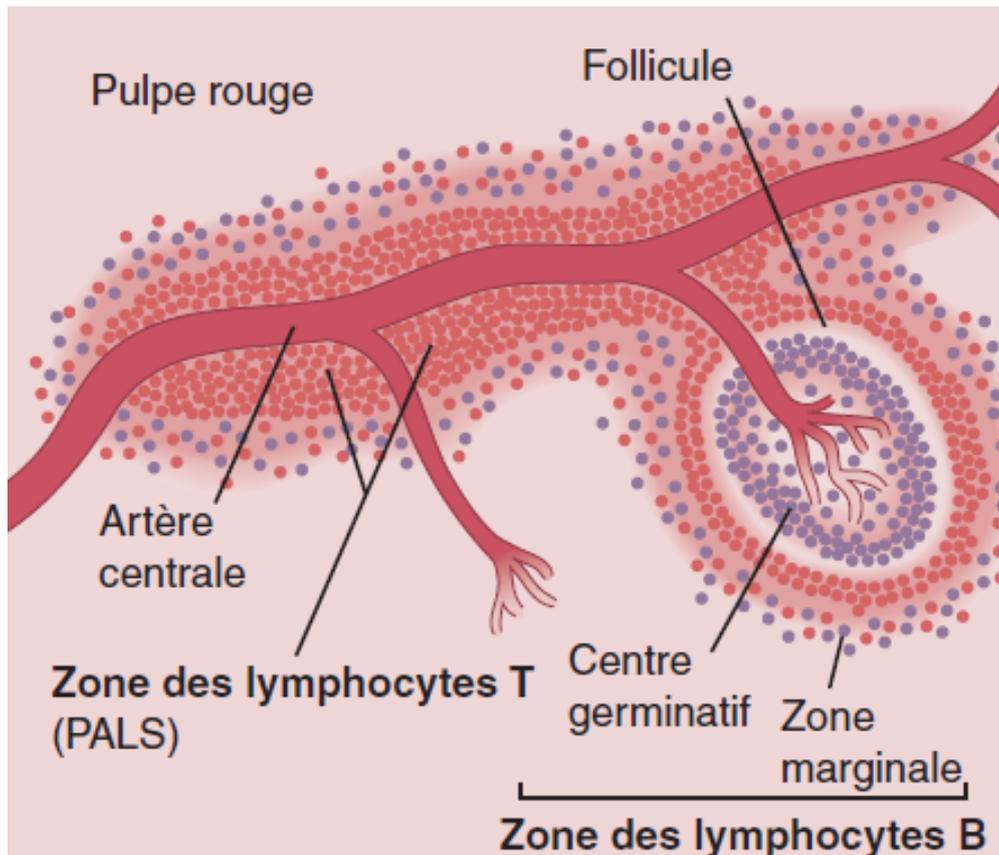


Figure 4 . Aspect morphologique du tissu splénique. (d'après Abbas et Lichtman, 2016)

c- Les amygdales

Les amygdales sont situées à l'entrée des voies respiratoires autour du pharynx. Grâce à cette localisation, les amygdales jouent un rôle clé dans la défense contre les pathogènes du tractus aéro-digestif.

Les amygdales sont constituées de follicules lymphoïdes situés sous un épithélium multi-stratifié non kératinisé, qui va former des invaginations appelées **cryptes**. Les follicules lymphoïdes sont, comme au niveau des ganglions lymphatiques, des zones caractérisées par la présence de lymphocytes B et sont particulièrement présent au niveau des cryptes. Entre ces follicules on observe des nappes diffuses de lymphocytes T.

d- Les plaques de Peyer

Les structures appelées plaques de Peyer dans l'intestin grêle, recueillent l'antigène des surfaces épithéliales du tube digestif. La plaque de Peyer possède dans sa partie la plus centrale un **dôme** de lymphocytes B entouré d'un plus petit nombre de lymphocytes T, où l'antigène est collecté par des cellules épithéliales spécialisées dites cellules multi-fenestrées, c'est « les cellules M ». L'activité d'endocytose des cellules M leur permet de capturer des antigènes présents dans la lumière intestinale et de les présenter ensuite aux cellules dendritiques afin d'induire une réponse immunitaire.

c- Le réseau lymphatique

Il s'agit d'un vaste système de vaisseaux qui collecte du liquide extracellulaire des tissus. Ce fluide extracellulaire est produit en continu par filtration à partir du sang, et s'appelle « la lymphe ». En effet, La lymphe est essentiellement constituée de plasma sanguin qui s'est échappé des capillaires sanguins sous l'effet de la pression hydrique. Environ 90 % de ce fluide revient vers les capillaires, tandis que les 10% restants sont repris par les vaisseaux lymphatiques, ce qui permet d'éviter les œdèmes.

Par conséquent, la lymphe contient un mélange de substances qui sont issues des épithéliums et des tissus. Les agents pathogènes qui pénètrent à travers les épithéliums ou colonisent les tissus sont concentrés dans les ganglions lymphatiques en drainant la lymphe de ces territoires.

Bien que très différents en apparence, les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (amygdales, plaques de Peyer...) partagent tous la même architecture de base. Chacun de ces tissus fonctionne selon le même principe qui consiste à piéger l'antigène provenant des sites de l'infection pour, ensuite, le présenter aux lymphocytes migrants, ce qui induit des réponses immunitaires adaptatives.

2. L'Hématopoïèse

Comme nous l'avons expliqué précédemment, toutes les cellules sanguines dérivent d'une seule et même cellule souche hématopoïétique pluripotente (CSH) qui réside dans la moelle osseuse. En raison de leur capacité Pour l'auto-renouvellement, les cellules souches hématopoïétiques sont maintenues à des niveaux stables tout au long de la vie adulte. Cependant, lorsqu'il y a une augmentation de la demande d'hématopoïèse (ex. en cas d'hémorragie), les CSH affichent une énorme capacité proliférative. Les CSH ne sont pas identifiables morphologiquement, et sont caractérisées par l'expression du marqueur membranaire du marqueur CD34. L'ensemble des phénomènes de différenciation qui aboutissent à la génération et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines à partir de ces CSH, est appelé «Hématopoïèse ».

Les CSH se transforment d'abord en progéniteurs pluripotents des lignées lymphoïde et myéloïde. Même si ces progéniteurs sont morphologiquement identiques aux CSH, ce premier pas vers la différenciation est marqué par l'acquisition de nouveaux marqueurs membranaires (le CD33, HLA-DR en plus du CD34 déjà présent au stade CSH),

Dans la moelle osseuse, les cellules hématopoïétiques se développent et arrivent à maturité dans un tissu de cellules stromales. La fonction de ces dernières est de soutenir et de favoriser la croissance et la différenciation des cellules hématopoïétiques. Les cellules stromales incluent les cellules adipeuses, les cellules endothéliales, Les fibroblastes et les macrophages. Elles influencent sur la différenciation des CSH en fournissant un microenvironnement inducteur hématopoïétique (HIM) qui consiste en une matrice extracellulaire et des facteurs de croissance et de différenciation. Ces facteurs sont des agents solubles qui arrivent à leurs cellules cibles par diffusion, d'autres sont des molécules liées à la surface membranaire des cellules stromales nécessitant un contact entre les cellules répondantes et les cellules stromales.

Un équilibre subtil de facteurs de croissance régule l'hématopoïèse, soit positivement soit négativement. Parmi les facteurs de régulation positive, on retrouve les facteurs stimulateurs de colonies, CSF (*Colony Stimulating Factors*) qui peuvent agir sur les cellules progénitrices en ayant un effet non-spécifique d'une lignée donnée ou bien avoir une action plus ciblée, en participant à l'acquisition de caractéristiques de différenciation spécifiques des cellules matures (ex. le G-CSF, « *Granulocytes Colony Stimulating Factors* »). Pendant l'infection, L'hématopoïèse est stimulée par la production de facteurs de croissance hématopoïétiques par les macrophages activés et les lymphocytes T. On retrouve également dans le stroma de la moelle osseuse des facteurs de régulation négative, parmi lesquels on citera le TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) et le TGF- β (*Transforming Growth Factor- β* ; un puissant inhibiteur de l'entrée en cycle cellulaire des progéniteurs).

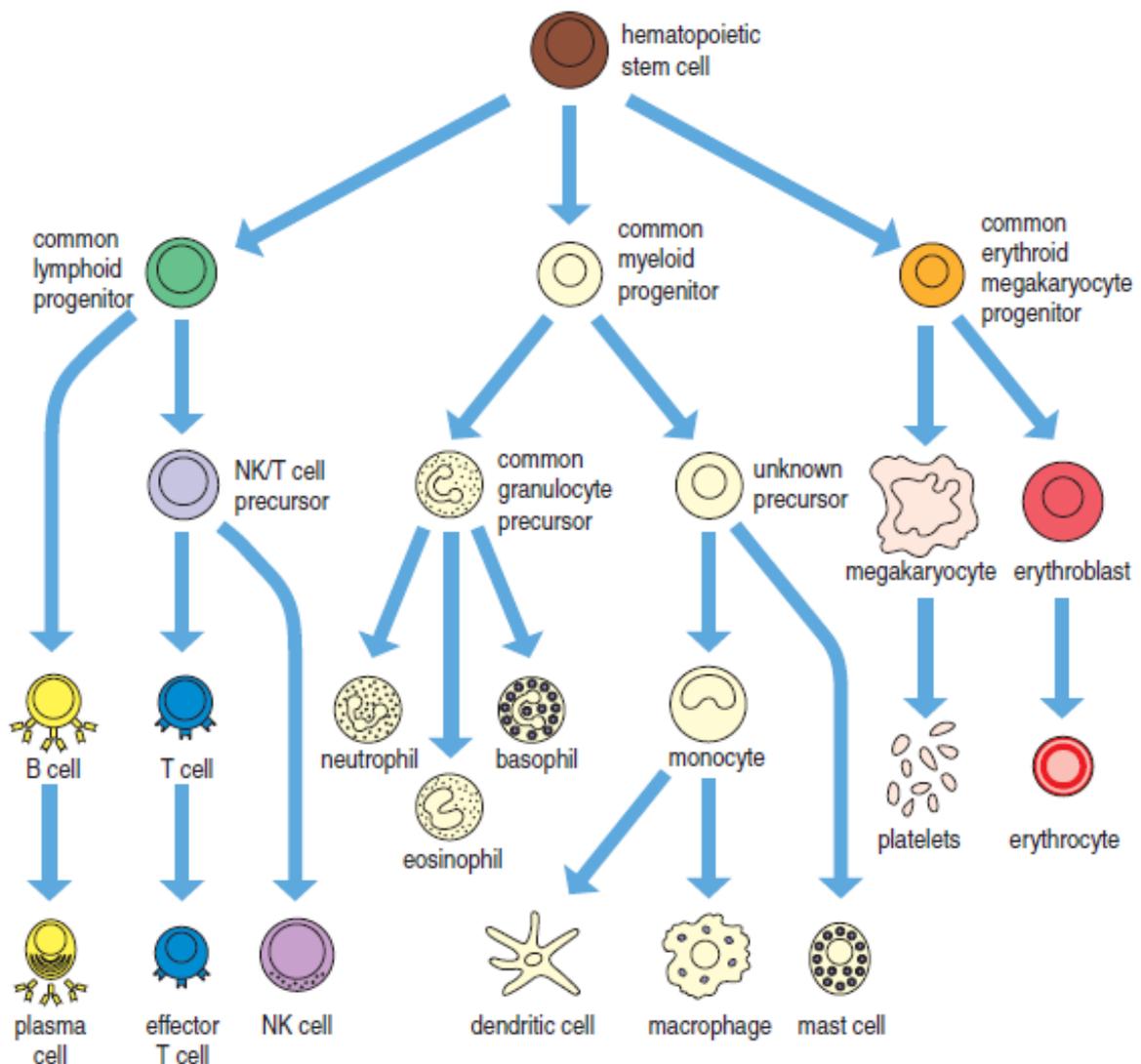


Figure 5. Hématopoïèse et cellules du immunitaires (D'après Parham, 2014)

Chapitre III : Les cellules immunitaires

Caractéristiques morphologiques et fonctions

On classe habituellement les cellules immunitaires en cellules de l'immunité innée et cellules de l'immunité adaptative. La différence entre ces deux classes de cellules réside dans la spécificité de leur reconnaissance des antigènes. De manière générale, la lignée myéloïde donne naissance aux cellules de l'immunité innée, tandis que la lignée lymphoïde génère les cellules de l'immunité adaptative. Cependant, la réaction immunitaire est le fruit d'une coopération cellulaire dans laquelle les deux systèmes, innée et adaptatif, interviennent.

1. Les cellules de la lignée myéloïde

Cette lignée donne naissance à la majorité des cellules de l'immunité innée, majoritairement représentés par les monocytes et les granulocytes.

1.1. Les monocytes

Les monocytes sont des leucocytes circulants qui se distinguent des granulocytes par une plus grande taille, ainsi que leur noyau dentelé. Cette appellation vient du fait que ce sont des cellules mononuclées. Ce ont des progéniteurs mobiles de cellules sédentaires. En effet, les monocytes circulent dans le sang périphérique et/ou adhèrent aux parois vasculaires avant de migrer dans les tissus pour devenir soit des macrophages, soit des cellules dendritiques.

a- Les macrophages

Le passage des monocytes à travers les proies endothéliales donne naissance aux macrophages qui sont présents uniquement dans les tissus. Macrophages signifie « grands phagocytes », et tout comme les neutrophiles, ils sont capables de changer drastiquement la forme de leur cytosquelette afin de phagocyter des corps très volumineux. Les macrophages

des tissus sont très volumineux, ont un aspect irrégulier caractérisé par un cytoplasme abondant contenant de nombreuses vacuoles de phagocytose.

Ce sont les éboueurs de l'organisme qui le débarrassent des cellules mortes, des débris cellulaires et des agents pathogènes. Les macrophages ont une durée de vie relativement longue, ils sont capables de recruter d'autres cellules immunitaires en cas d'infection et d'orchestrer une réponse immunitaire locale. Les macrophages peuvent aussi exercer des fonctions de cellules présentatrices d'antigènes.

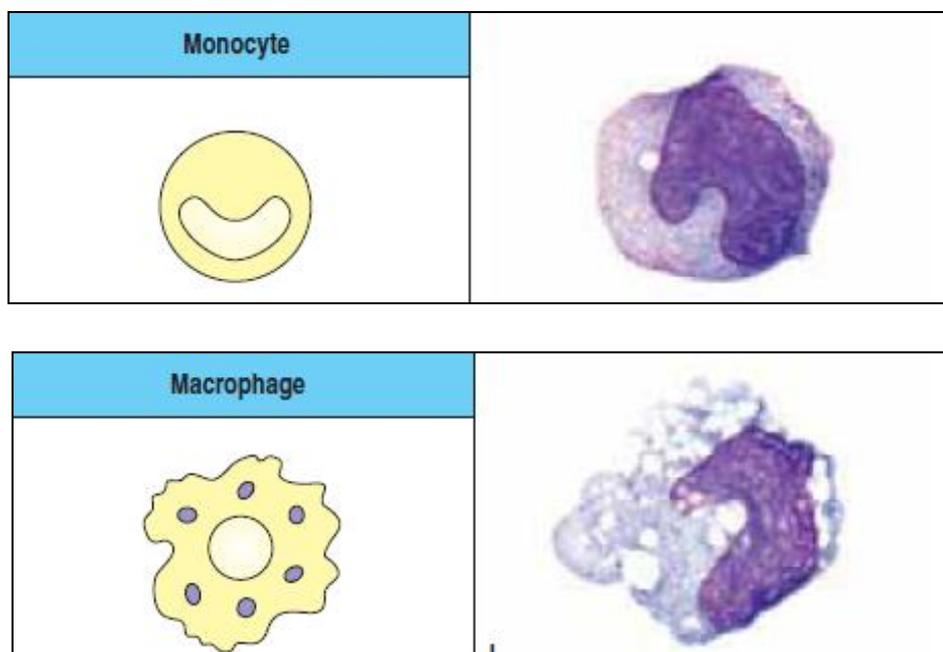


Figure 1. Représentation schématique et image prise sous microscope optique d'un macrophage et de son précurseur, le monocyte. (D'après Parham, 2014)

b- Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules résidentes dans les tissus caractérisées par une morphologie particulière en forme d'étoile. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles, capables d'activer des lymphocytes naïfs qui se trouvent dans les organes lymphoïdes périphériques. ces cellules possèdent une capacité importante de capture d'antigène lorsqu'elles sont immatures. A l'inverse des macrophages, elles ont une activité phagocytaire limitée (elles ne détruisent pas efficacement les antigènes) associée à une

activité de présentation des antigènes extrêmement efficace lorsqu'elles sont matures. Elles captent les antigènes en périphérie et les transportent vers les organes lymphoïdes secondaires pour initier la réponse immunitaire spécifique.



Figure 2 . Représentation schématique et image prise sous microscope optique d'une cellule dendritique (D'après Parham, 2014)

1.2. Les Granulocytes

Les cellules immunitaires dérivées de la lignée myéloïde sont représentées par Granulocytes (appelés aussi polynucléaires), ils se divisent en trois types : les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles. Toutes ces cellules ont les caractéristiques suivantes :

- Un noyau polymorphique (dit aussi « noyau multilobé »)
- La présence de granules cytoplasmiques contenant des substances toxiques pour les pathogènes.
- Une durée de vie plus courte que celle des monocytes et des lymphocytes
- Elles sont produites constamment et plus rapidement que les autres cellules immunitaires.
- Elles interviennent en plus grand nombre lors d'une infection.

a- Les neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles sont les plus abondants dans la circulation sanguine. Ils sont reconnaissables par leur noyau unique polylobé. Ce sont essentiellement des cellules phagocytaires, qui jouent un rôle majeur dans la défense antimicrobienne et dans l'inflammation aiguë.

Les neutrophiles sont spécialisés dans la phagocytose et l'élimination des micro-organismes. Ce sont des cellules effectrices de l'immunité innée qui peuvent être très rapidement mobilisés sur le site de l'infection pour agir dans des conditions d'anaérobiose qui sont, souvent, observées dans les tissus endommagés. Ces polynucléaires contiennent dans leur cytoplasme des granulations riches en enzymes qui leur permettent de dégrader les pathogènes, mais ils sont aussi capables de libérer des médiateurs antiseptiques et vasoactifs sur le site de l'infection comme les radicaux libres oxygénés et l'hypochlorite (eau de Javel).

Leur durée de vie est extrêmement courte, car ils meurent immédiatement sur le site de l'infection une fois qu'ils ont accomplis leur fonction de phagocytose. Les débris de Neutrophiles morts forment le pus. Un stock important de Neutrophile est maintenu dans la moelle osseuse et est libéré en cas d'infection.

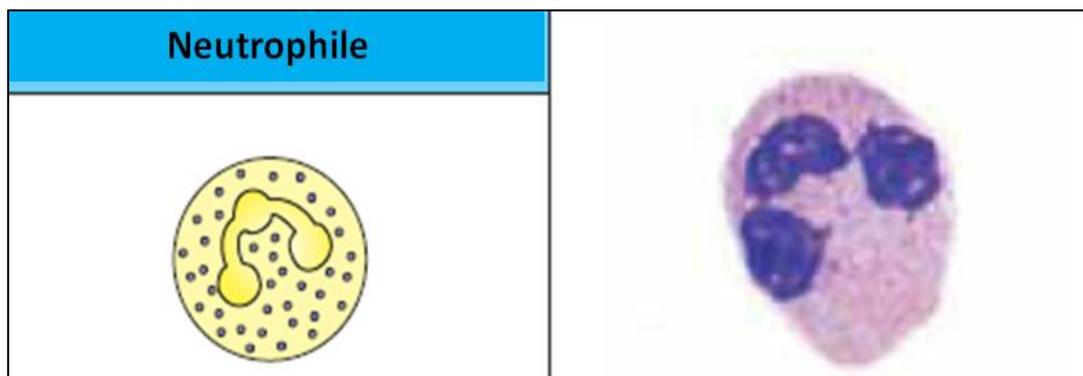


Figure 3. Représentation schématique et image prise sous microscope optique d'un Neutrophile (d'après Parham, 2014)

b- Les basophiles

Les polynucléaires basophiles ont un noyau unique bilobé peu visible du fait de la superposition de leurs granulations basophiles métachromatiques (colorées en rouge par le bleu de toluidine). Ils élaborent des sécrétions très acides, cytotoxiques et pro-inflammatoires. Leur équivalent tissulaire est représenté par les mastocytes qui sont nombreux dans les muqueuses, et ont un rôle physiologique anti infectieux.

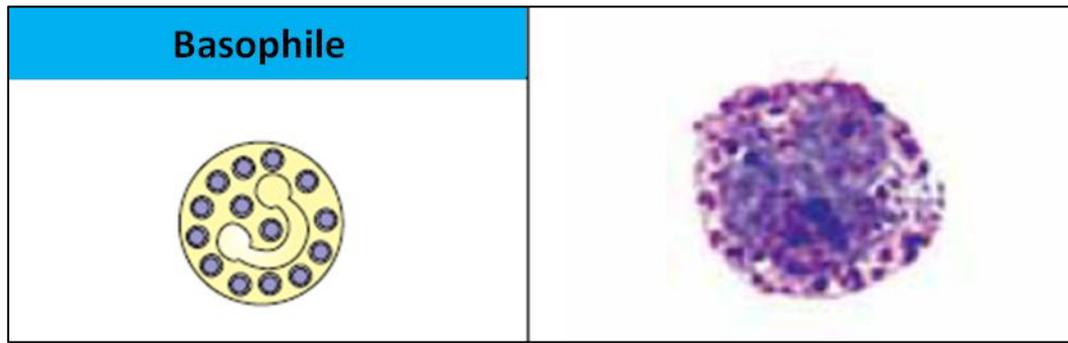


Figure 4. Représentation schématique et image prise sous microscope optique d'un Basophile (d'après Parham., 2014)

c- Les éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles ont un noyau unique bilobé, leurs granulations sont colorées spécifiquement en rouge orangé par l'éosine acide. Ceci est dû au caractère basique des composants des granules spécifiques cytotoxiques et pro-inflammatoires. Ils sont retrouvés principalement dans les tissus et leur rôle est capital dans les défenses antiparasitaires et certaines réactions d'hypersensibilité.

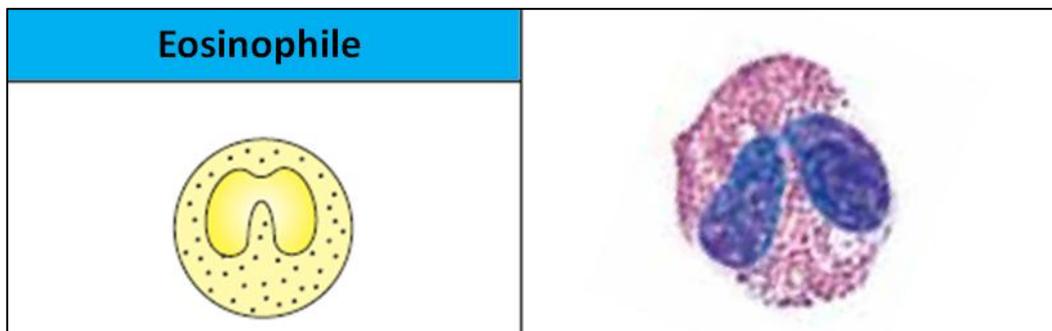


Figure 5 . Représentation schématique et image prise sous microscope optique d'un Basophile (d'après Parham., 2014)

2. Les cellules de la lignée lymphoïde

Parmi ces cellules, seuls les lymphocytes possèdent les caractéristiques de la diversité, de la spécificité et de la mémoire, les caractéristiques d'une réponse

immunitaire adaptative. Toutes les autres cellules jouent des rôles accessoires dans l'immunité adaptative, et servent à activer les lymphocytes, à augmenter la phagocytose de l'antigène, ou pour sécréter diverses molécules stimulatrices du système immunitaire.

Les lymphocytes T et les lymphocytes B ont une morphologie similaire. Il existe des sous-populations fonctionnelles de lymphocytes T et B définies par leur immunophénotype (ensemble de caractéristiques moléculaires membranaires) et par leur capacité à produire différentes cytokines.

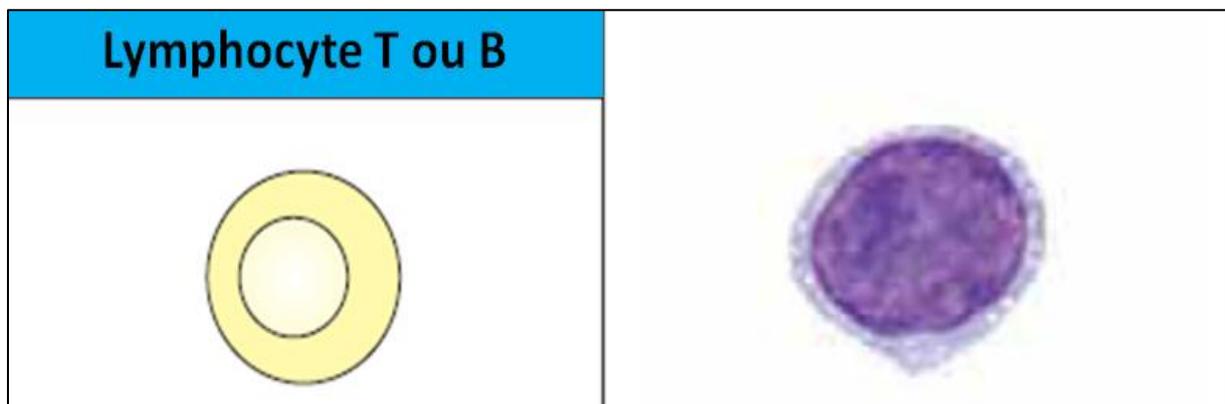


Figure 6 . Représentation schématique et image prise sous microscope optique d'un lymphocyte T ou B (d'après Parham., 2014)

a- Les lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT) sont responsables des réponses immunitaires à médiation cellulaires (régulation ou cytotoxicité). Ils sont capables de reconnaître spécifiquement des antigènes grâce à leur récepteur, le TCR (*T cell receptor*). Chaque LT possède un TCR qui lui est propre. Les LT ont besoin que les antigènes leur soient présentés par une cellule présentatrice d'antigène (reconnaissance d'un antigène apprêté). Ils peuvent se différencier en deux sous types :

- Les LTh : appelés LT auxiliaires jouent le rôle de régulateurs de la réponse immunitaire en activant d'autres cellules et en régulant leur fonction.
- Les LTc : dits cytotoxiques, sont capable de détruire les cellules du soi transformées ou altérées.

b- Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont responsables de la réponse humorale (production d'anticorps), Ils sont capables de reconnaître spécifiquement des antigènes via leur récepteur, le BCR (*B cell receptor*). Les lymphocytes B sont capables de reconnaître des antigènes qui leur sont présentés par une (CPA), mais ils peuvent aussi le reconnaître sans intermédiaire (reconnaissance de l'antigène natif). Une fois les LB activés, suite à l'interaction avec l'antigène, ils se différencient en plasmocytes, la forme de différenciation terminale des lymphocytes B. Ce sont les cellules qui produisent les anticorps, avec un rendement impressionnant de plus de 10^5 molécules par seconde.

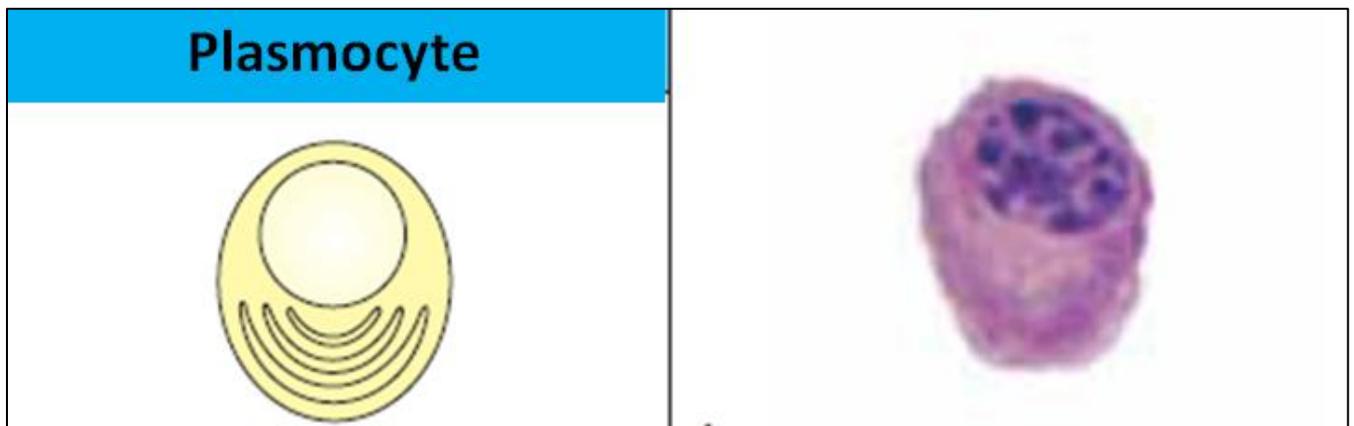


Figure 7. Représentation schématique et image prise sous microscope optique d'un lymphocyte T ou B (d'après Parham., 2014)

c- Les lymphocytes NK

Les cellules NK (*Natural Killer*) sont de grands lymphocytes granuleux intervenant dans le cadre de la réponse immunitaire innée. Elles reconnaissent et détruisent, par cytotoxicité, des cellules tumorales ou infectées par des virus.

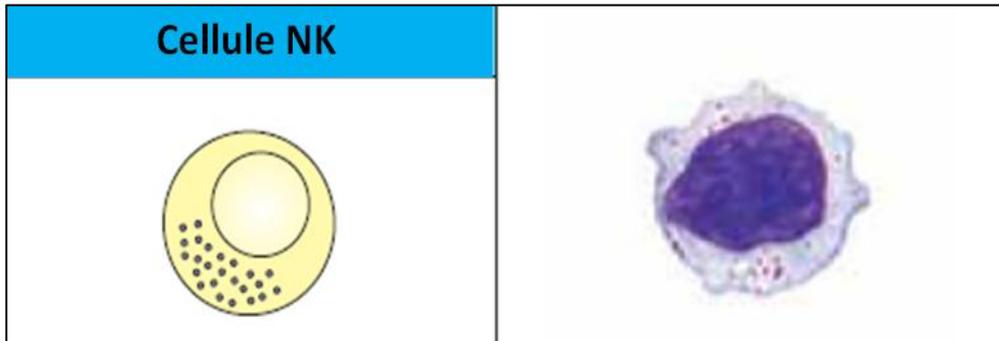


Figure 8. Représentation schématique et image prise sous microscope optique d'un lymphocyte T ou B (d'après Parham., 2014)

Chapitre IV : La réponse immunitaire innée

Les composants de l'immunité innée ou naturelle sont décrits comme étant l'ensemble des défenses présentes dans l'organisme avant l'infection. Ces composants peuvent être classés en 3 types : physico-chimiques, phagocytaires et inflammatoires.

1. Les barrières physico-chimiques

Représentée par la peau et les muqueuses (tractus respiratoire, digestif, de l'œil...), elles représentent la première ligne de défense de l'organisme en empêchant la pénétration des différents pathogènes. Ces barrières ont donc une fonction de prévention plutôt qu'un rôle défensif à proprement dit. La peau forme une barrière efficace et peu perméable grâce à sa couche externe kératinisée (principalement formée de cellules mortes). La sécrétion de sébum par les glandes sébacées, permet de maintenir une valeur du pH entre 3 à 5 qui limite la croissance de beaucoup de microorganismes (il en est de même pour la muqueuse gastrique au contenu acide).

Les muqueuses quant à elles, ne sont pas recouvertes de kératinisation, et sont donc assez perméables. Pour palier à ce problème, les cellules épithéliales qui constituent les muqueuses secrètent un liquide visqueux, appelé « mucus », qui piège les pathogènes potentiels. La présence de cilles à la surface des muqueuses permet d'expulser les corps piégés dans le mucus grâce à leurs mouvements synchronisés. Il faut également noter que la présence d'une flore commensale (formée de bactéries non pathogènes) permet de prévenir l'installation et la croissance d'autres bactéries pathogènes (acidification du milieu, compétitions pour les nutriments et sites de liaison).

Certains phénomènes, comme la fièvre, jouent aussi un rôle de défense contre les microorganismes pathogènes, car des températures élevées inhibent leur croissance. Par

exemple ; les poulets sont naturellement immunisés contre l'anthrax car leur température corporelle élevée inhibe la croissance de la bactérie.

Certains facteurs protéiques contribuent également à l'immunité innée. Parmi ces facteurs, une enzyme hydrolytiques appelée « Lysozyme » qui est largement présente dans les sécrétions corporelles ; comme le mucus et les larmes. Le lysozyme a la capacité de cliver, efficacement, les peptidoglycanes des parois bactériennes. D'autres facteurs protéiques assurent de manière très efficace les défenses innées, c'est le cas des protéines du complément. Le système du complément est principalement formé de protéines circulantes sous forme inactive, et leur activation dépend de leur contacte avec les pathogènes. Les protéines agissent en détruisant certains pathogènes, ou bien, en favorisant leur élimination par phagocytose.

2. Les mécanismes de défense phagocytaires

Les macrophages et les neutrophiles du système immunitaire inné fournissent une première ligne de défense contre de nombreux facteurs communs Les microorganismes et sont essentiels pour le contrôle des infections bactériennes communes. Cependant, ils ne peuvent pas toujours éliminer les organismes infectieux, et il existe des pathogènes qu'ils ne peuvent pas reconnaître. Les lymphocytes du système immunitaire adaptatif constituent un moyen de défense plus spécifique, et qui fournit une protection accrue contre la réinfection subséquente avec le même agent pathogène. Les cellules du système immunitaire inné, Cependant, jouent un rôle crucial dans l'initiation et la direction subséquente des réponses immunitaires adaptatives, et participant à l'élimination des agents pathogènes qui ont été ciblés par une réponse immunitaire adaptative.

2.1. Mécanismes de reconnaissance de l'antigène par les cellules de l'immunité innée.

Les systèmes immunitaires innés et adaptatifs peuvent, tous les deux, faire la distinction entre le soi et le non-soi. La différence entre les deux systèmes réside dans la manière avec laquelle ils arrivent à effectuer cette reconnaissance. L'immunité innée repose sur un nombre limité de récepteurs et de protéines sécrétées qui reconnaissent des

caractéristiques communes à de nombreux agents pathogènes, c'est d'ailleurs pour cela qu'elle est qualifiée de non-spécifique. En revanche, l'immunité adaptative repose sur des mécanismes de réarrangements génétiques dans les cellules somatiques pour générer un énorme répertoire de récepteurs antigéniques capables de faire une distinction extrêmement fine entre des antigènes étroitement apparentés.

Les cellules de l'immunité innée reconnaissent des structures qui sont partagées par différentes classes de microbes, et qui sont inexistantes chez les cellules de l'hôte. Chaque composant de l'immunité innée peut reconnaître de nombreuses bactéries, virus ou champignons. Les molécules microbiennes qui constituent les cibles de l'immunité naturelle sont appelés PAMPs (*pathogen associated molecular pattern*), c-à-d, motifs moléculaires associés aux pathogènes, ce qui indique qu'elles sont partagées par des microbes du même type (ex : les oligosaccharides riches en mannose, Les ADN riches en CpG...).

Les cellules de l'immunité innée comme, les macrophages et les neutrophiles, possèdent récepteurs de l'immunité innée qui reconnaissent ces structures partagées sont appelés récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires PRR (*pattern recognition receptors*), par exemple : le CD14, TLR, les récepteurs au mannose et glycanes.

L'avantage que présente la non-spécificité de l'immunité innée, réside dans le fait que les micro-organismes subissent souvent des mutations qui leur permettent de changer de séquences antigéniques, reconnues par les lymphocytes, pour échapper à l'immunité spécifique. Par contre ; il leur est impossible d'échapper à l'immunité innée en mutant simplement ou en n'exprimant pas les cibles de la reconnaissance de l'immunité innée car sans ces structures, ils perdraient leur capacité d'infecter et d'coloniser l'hôte.

Par ailleurs, étant donné que la réponse immunitaire adaptative nécessite, pour être mise en place, un délai de 4 à 7 jours à partir la réponse immunitaire initiale, l'immunité innée joue un rôle essentiel dans le contrôle des infections pendant cette période.

2.2. Mécanismes de phagocytose

Les cellules phagocytaires ont la capacité de changer drastiquement la forme de leur cytosquelette afin de pouvoir internaliser, efficacement, des corps étranger dont les dimensions varient entre 0,1 à 0,3 μm .. La captation de ces corps (ex. pathogènes) se fait grâce à des invaginations de la membrane cytoplasmique appelée « pseudopodes ». Ensuite, ils sont acheminés dans des vésicules recouvertes de clathrine formant ainsi un « phagosome ». le contenu du phagosome est ensuite digéré suite à la fusion avec un lysosome pour former un phagolysosome.

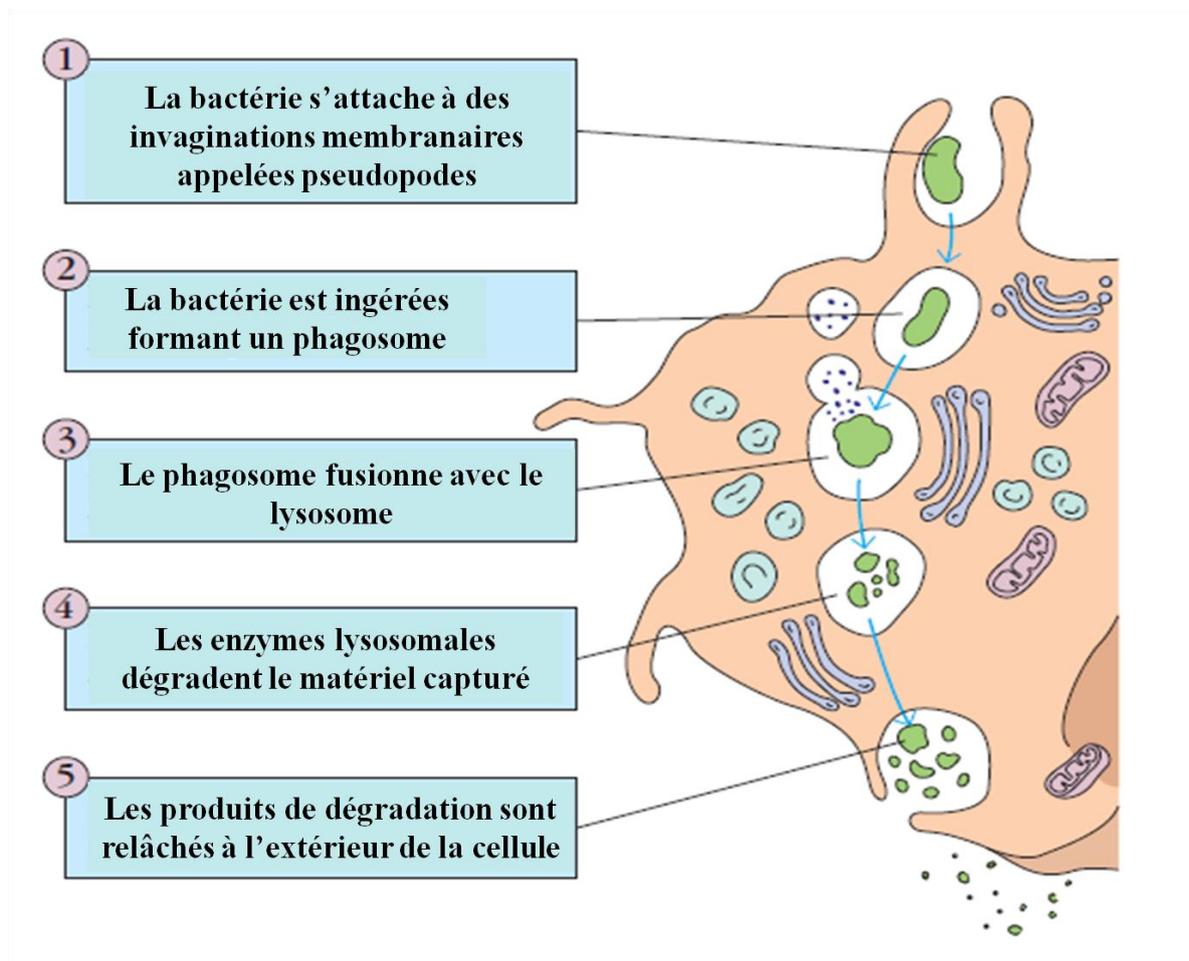


Figure 1. Schéma représentant les principales étapes de la phagocytose d'une bactérie (d'après Kindt et al., 2007)

3. Inflammation et recrutement de cellules immunitaires sur le site de l'infection

Dans la majorité des cas, une réaction inflammatoire est initiée à travers l'activation du système immunitaire inné. Ceci mène à l'amplification de la réponse immunitaire innée et au recrutement de cellules immunocompétentes sur le site de l'inflammation, notamment les neutrophiles. Les cellules recrutées traversent les vaisseaux sanguins pour arriver jusqu'au tissu infecté, par un mécanisme dit « d'extravasation ».

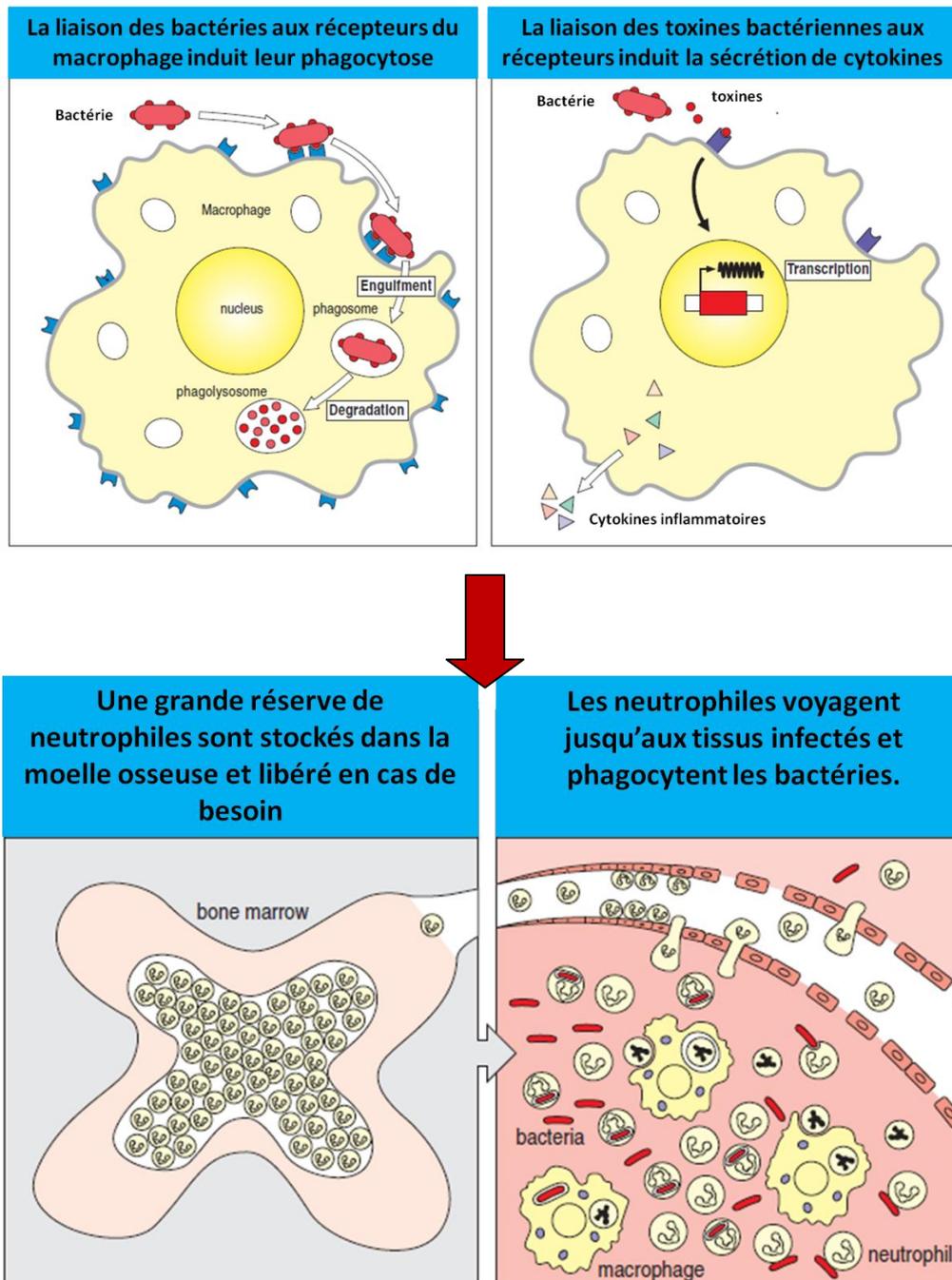


Figure 2. Recrutement des cellules de l'immunité innée

3.1. Molécules de communication cellulaire

Afin d'initier une réponse immunitaire efficace, une coopération entre différentes cellules est nécessaire. Pour cela, les cellules doivent pouvoir communiquer entre elles. La communication cellulaire est un phénomène basé sur les interactions ligands-récepteurs. Alors que les récepteurs sont encrés à la membrane cytoplasmique de la cellule qui reçoit le signal, les ligands, quant à eux, peuvent être soit solubles soit encrés à la surface de la cellule qui donne le signal. De ce fait, la communication cellulaire s'opère de deux manières :

- A distance : par sécrétion de médiateurs solubles (cytokines, hormones, neurotransmetteurs ...etc)
- Par interactions intercellulaires (cellule-cellule) : par contact direct entre deux cellules, l'une portant le récepteur à sa surface, et l'autre le ligand de ce récepteur.

a- Molécules de communication à distance

La détection d'agent infectieux dans les tissus par les macrophages résidents, induits la sécrétion de molécules solubles, appelées « les cytokines ». Ce sont des protéines d'un poids moléculaire variant entre 8 à 80 KDa, et qui servent de molécules de communication à distance. Les cytokines agissent de manière autocrine et paracrine dans le cadre d'une réaction immunitaire et se subdivisent en 3 classes principales : les interleukines (IL), les interférons (IFN) et les chimiokines (CXCL). C'est sous l'effet de ces cytokines, et notamment l'IL-8, que les neutrophiles migrent de la circulation vers le tissu infecté afin de phagocyter les pathogènes.

b- Molécules de communication par interactions intercellulaires

Dans cette classe de molécules, on citera principalement des récepteurs appartenant à la grande famille des immunoglobulines, mais aussi des molécules d'adhérence cellulaire comme les sélécines (récepteurs d'oligosaccharides), les intégrines et les cadhérines.

3.2. La diapédèse

La diapédèse est définie comme le mécanisme grâce auquel des cellules immunocompétentes traversent les jonctions endothéliales des vaisseaux sanguins pour arriver sur le site de l'infection. Seule les monocytes, les neutrophiles et les lymphocytes sont capables de diapédèse grâce à leur capacité à changer drastiquement la forme de leur cytosquelette pour passer à travers ces jonctions.

L'extravasation (passage du sang dans les tissus est un processus qui comporte plusieurs étapes) :

- a- **Interaction et roulement :** Lorsqu'un tissu sous-épithélial est infecté par des microorganismes, les macrophages résidents reconnaissent le pathogène et réagissent à celui-ci en produisant des cytokines (principalement le TNF (*tumor necrosis factor*) et l'IL-1). Ces cytokines induisent l'expression de molécules d'adhérence par l'endothélium des vaisseaux sanguins avoisinants ; appelées « sélectines ». Les neutrophiles et les monocytes circulants créent des liaisons faibles avec les sélectines grâce aux glucides présents à leur surface. Les liaisons avec les sélectines se rompent facilement sous l'action du flux sanguin, puis se font et se défont en aval, créant un mouvement de roulement des leucocytes sur la surface endothéliale.
- b- **Adhérence forte :** On retrouve un autre type de molécules d'adhérence à la surface des leucocytes, c'est « les intégrines ». Chez les leucocytes inactivés, elles possèdent une faible affinité pour leurs ligands. Lorsque les macrophages tissulaires détectent un pathogène, ils produisent des chimiokines qui diffusent dans le tissu, se lient à la surface luminale des vaisseaux sanguins, puis sont présentées en forte densité aux leucocytes qui roulent sur l'endothélium. Ces chimiokines augmentent l'affinité des intégrines des leucocytes pour leurs ligands présents sur l'endothélium, et de ce fait, une forte liaison est créée entre les leucocytes et l'endothélium, ce qui interrompt leur roulement.
- c- **Diapédèse :** La signalisation dépendante des intégrines induit une réorganisation du cytosquelette des leucocytes, qui s'étalent alors sur la surface endothéliale et commencent à passer à travers les jonctions endothéliales sous l'effet des chimiokines (notamment l'IL-8).

d- **Migration** : Les chimiokines stimulent la motilité leucocytaire. Une fois dans le tissu infecté, les leucocytes migrent le long du gradient de concentration des chimiokines pour s'accumuler au niveau du site de l'infection et détruire le pathogène.

Les neutrophiles meurent après avoir exercé leur fonction de phagocytose, et les débris cellulaires en résultants sont éliminés par les macrophages qui ont une durée de vie plus longue.

Le plus souvent ces étapes sont accompagnées d'une vasodilatation causant une rougeur locale et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, responsable de l'apparition d'œdème dans le tissu infecté. Ces symptômes constituent ce qu'on appelle une « **inflammation** ».

4. Le système du complément

Le système du Complément fait partie de l'immunité innée. C'est un ensemble de protéines à synthèse hépatique sous forme circulante dans le plasma et sous forme de récepteurs membranaires présents à la surface de nombreux types cellulaires, elles sont inactivées sur les surfaces du soi. Il existe 3 voies d'activation du complément

- La voie classique est principalement activée par les fragments Fc des immunoglobulines agrégées
- La voie des lectines est activée par les structures carbohydrates des microorganismes
- La voie alterne est activée par des substances d'origine bactérienne telles que le LPS des bactéries Gram négatives, des bactéries Gram positives, des virus ou des cellules infectées ou transformées

Les trois voies d'activation aboutissent à la formation de deux complexes moléculaires (les C3 convertases) ayant la même activité enzymatique qui est le clivage de la protéine C3 en

C3a et C3b. La voie commune aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui détruit la cible par lyse osmotique.

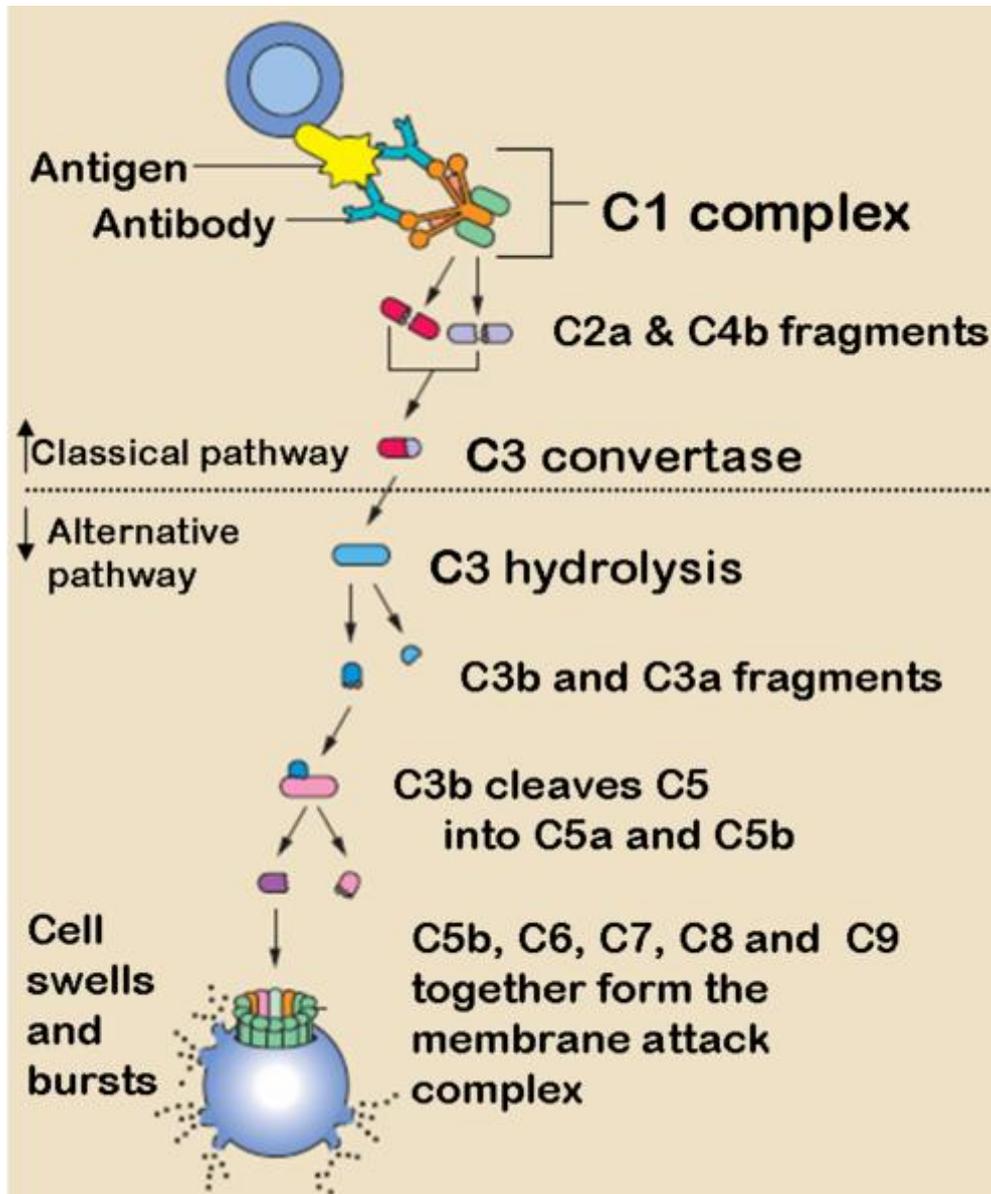


Figure 3. Différentes voies d'activation du complément

Chapitre V : La réponse immunitaire adaptative

Les microorganismes pathogènes utilisent différents mécanismes d'infection qui leur permettent de coloniser un hôte tout en contournant ses défenses immunitaires, et ainsi, d'assurer leur survie. Afin de défendre efficacement l'organisme, le système immunitaire doit s'adapter aux variétés de pathogènes présents dans la nature. L'existence d'un système immunitaire adaptatif est donc essentielle.

Le système immunitaire adaptatif doit protéger l'hôte contre :

- Les pathogènes extracellulaires : grâce à des anticorps sécrétés qui les empêchent d'infecter les cellules de l'hôte et favorisent leur phagocytose et neutralisent les toxines.
- Les pathogènes intracellulaires : grâce à l'action des lymphocytes T cytotoxiques qui lysent les cellules infectées.

De ce fait, l'immunité adaptative se subdivise en deux types :

- L'immunité humorale : dans laquelle les anticorps neutralisent et éliminent les microorganismes et les toxines extracellulaires.
- L'immunité à médiation cellulaire, dans laquelle les lymphocytes T éliminent les microorganismes intracellulaires.

La nature de l'antigène est déterminante dans le type de réponse immunitaire initiée (humorale ou cellulaire).

1. Le complexe majeur d'histocompatibilité : CMH

La majorité des cellules des mammifères présentent à leurs surfaces des fragments peptidiques provenant de leur production en protéines. Ces fragments protéiques constituent une sorte d'identité du « soi » reconnue par le système immunitaire. Ces peptides sont délivrés vers la surface cellulaire grâce à des glycoprotéines spécialisées dans les cellules hôtes, les molécules du CMH.

Le CMH rend possible la reconnaissance des antigènes présents sur les cellules du soi mais aussi ceux présentés par les CPA. On distingue deux classes principales de CMH :

- **Les molécules de CMH I** : est exprimé par toutes les cellules nucléées. Il sert à la présentation d'antigènes endogènes, provenant du cytosol.
- **Les molécules de CMH II** : est exprimé constitutivement par les CPA et sert à la présentation d'antigènes dégradés dans des vésicules d'endocytose (phagocytose et pinocytose).

NB : les étapes qui consistent en la phagocytose d'un antigène par une CPA, à sa dégradation dans des phagolysosomes, puis à la présentation de fragments peptidiques provenant de cet antigène, appelés « **épitopes** », en liaison avec des molécules de CMH II, font partie d'un processus appelé « **apprêtement de l'antigène** ».

2. La présentation d'antigène

Une réponse adaptative nécessite également une coopération cellulaire et fait intervenir des cellules hautement spécialisées, « les lymphocytes ». L'antigène est reconnu par deux molécules réceptrices très variables présentes à la surface des lymphocytes :

- **Le BCR (*B Cell Receptor*)**: récepteur antigénique, de la classe des immunoglobulines, présent à la surface des cellules B.
- **Le TCR (*T Cell Receptor*)** : récepteurs spécifiques des antigènes des cellules T.

Les antigènes en question peuvent provenir :

- Soit d'agents pathogènes qui se reproduisent à l'intérieur des cellules.

- Soit d'agents pathogènes (ou leurs produits) que les cellules ont captés par endocytose.

Ces antigènes sont présentés à la surface des cellules liés à des molécules de CMH. Les lymphocytes T ne reconnaissent que les antigènes peptidiques qui sont liés à des molécules de CMH, et nécessitent donc une activation par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

On distingue 3 types de CPA dites « professionnelles » :

- **Les cellules dendritiques** : sont considérées comme les CPA par excellence, car elles expriment un taux constitutivement élevé de CMH II et exercent une activité co-stimulatrice importante, ce qui leur permet d'activer les lymphocytes T naïfs.
- **Les macrophages** : ont une expression constitutive des molécules CMH II, elles jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène « CPA ».
- **Les lymphocytes B** : En plus de posséder un BCR qui leur permettent de reconnaître spécifiquement l'antigène, elles expriment également les molécules de CMH II de manière constitutive. De ce fait, les cellules B peuvent aussi jouer le rôle de CPA .

3. Identification des cellules immunitaires

Chaque cellule immunitaire possède à sa surface des marqueurs membranaires qui la caractérisent. L'identification des cellules immunitaires est possible grâce à l'étude du profil d'expression de ces protéines. Il s'agit de protéines encreées dans la membrane cytoplasmique dotée d'une double fonction :

- Une fonction de reconnaissance : elles peuvent reconnaître et lier un ligand spécifique (soit une molécule membranaire se trouvant à la surface d'une autre cellule, soit un médiateur soluble)
- Une fonction effectrice : Permet l'adhésion cellulaire et/ou de délivrer des signaux captés par les enzymes membranaires et transmis jusqu'au noyau.

Les lymphocytes T et B ne sont pas différenciables sous le microscope étant donné qu'ils ont la même taille et la même morphologie. Une détection des marqueurs membranaires

est donc nécessaire car chaque type de lymphocyte exprime à sa surface des protéines qui lui sont spécifiques.

a- Les lymphocytes B :

- Les LB sont caractérisées par la présence, à leur surface, de la protéine membranaire CD19 ainsi que d'une immunoglobuline membranaire appelée BCR.
- Le BCR est une immunoglobuline (Ig) de la famille des IgM qui possède un domaine d'encrage qui lui permet de se fixer à la membrane cytoplasmique et qui apparaît sous forme soluble dans la réaction primaire dépendante des LB.
- Chaque lymphocyte B ne synthétise qu'une seule variété d'IgM membranaire le rendant capable de reconnaître qu'une seule variété d'antigène.
- Chaque BCR possède deux sites de reconnaissance d'antigène situés sur la partie variable du récepteur.

b- Les lymphocytes T :

- Les lymphocytes T possèdent un récepteur pour l'antigène qui s'appelle le TCR.
- Les TCRs sont caractérisées par deux chaînes polypeptidiques α et β associées, constituant un site de reconnaissance de l'épitope.
- Contrairement au BCR, le TCR ne reconnaît que des antigènes de nature peptidique et n'existe pas sous forme soluble.
- **La molécule CD3 est associée au TCR** et sert de module de transduction du signal
- Il existe deux populations de lymphocytes T selon le type de corécepteur présent à leur surface :
 - ❖ **Les LTCD8** : possèdent à leur surface un TCR ainsi que le corécepteur CD8. Ce sont des lymphocytes à fonction cytotoxique capable de reconnaître des antigènes endogènes présentés par des molécules de CMH de classe I.
 - ❖ **Les LTCD4** : possèdent à leur surface un TCR ainsi que le corécepteur CD4. Ce sont des lymphocytes T auxiliaires (LTh) capables de reconnaître les antigènes qui sont présentés sur des molécules de CMH II.

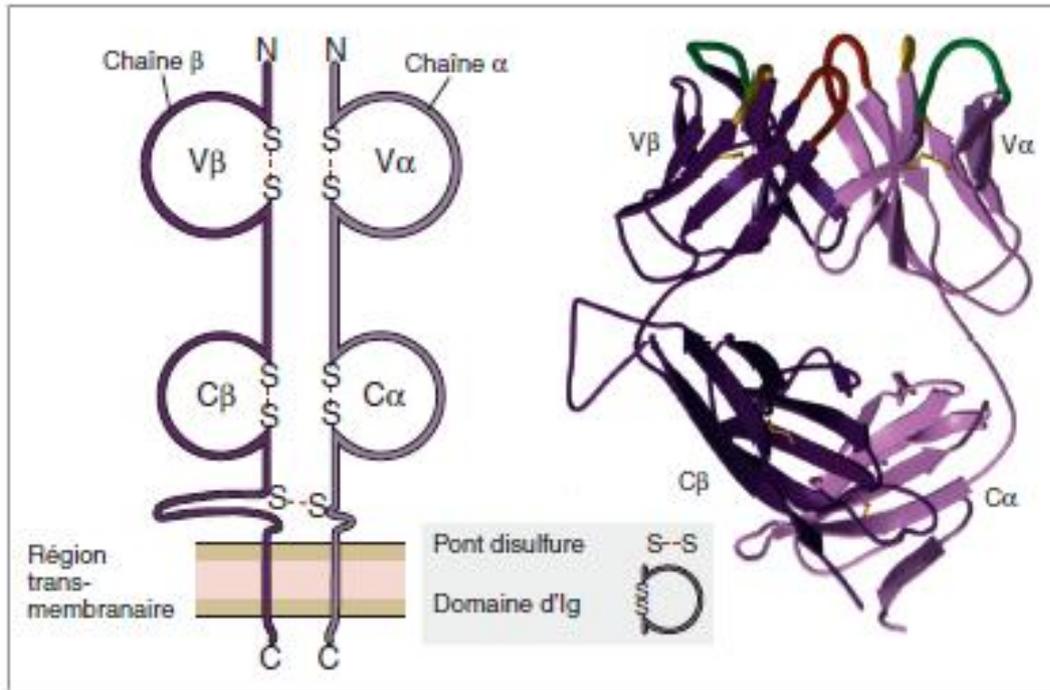


Figure 1. Structure du récepteur d'antigènes des lymphocytes T (TCR). (d'après Abbas et Lichtman, 2016)

4. La réponse immunitaire à médiation cellulaire

L'immunité à médiation cellulaire est représentée par l'ensemble des mécanismes de l'immunité adaptative dont le rôle est de lutter contre les infections par des pathogènes intracellulaires. Ce rôle est assuré par les lymphocytes T.

4.1. 1a présentation d'antigène aux lymphocytes T :

En plus de leur liaison au TCR, les deux classes de CMH se lient à deux autres molécules co-réceptrices ; le CD4 et le CD8 qui caractérisent les deux populations de LT.

a- Les lymphocytes TCD8 :

- Reconnaissent les complexes peptides-CMH I
- Après activation, ils détruisent les cellules du soi présentant des péptides du non soi cytosoliques

- Des antigènes viraux captés par des cellules dendritiques peuvent être transférés du système vésiculaire vers le cytosol par un processus appelé « **présentation croisée** », puis sont présentés sur le CMH I. La présentation croisée est une voie très importante pour l'activation initiale des LT par les cellules dendritiques.

b- Les lymphocytes TCD4 :

Reconnaissent les complexes peptides CMH II et sont spécialisés dans l'activation d'autres cellules immunitaires effectrices.

4.2. Développement des cellules lymphocytes T

Le développement des thymocytes se caractérise par des changements de molécules de surface cellulaire comme le complexe TCR/ CD3 et les protéines réceptrices CD4 et CD8. Ces changements reflètent l'état de maturation fonctionnelle de la cellule.

A l'entrée dans le thymus, les thymocytes n'expriment aucun marqueur de surface propre aux LT matures. C'est suite aux interactions avec le stroma thymique que se déclenche une phase initiale de différenciation caractérisée par l'expression de certaines molécules comme le CD2 caractéristiques des LT, mais pas des LT matures. A cause de l'absence de CD4 et CD8, ces cellules sont appelés « **LT doubles négatifs** ». Par la suite, surviennent des événements qui consistent en des réarrangements des chaînes β et α , afin de faire varier le répertoire de TCRs. Ceci s'accompagne de l'acquisition des deux corécepteurs CD4 et CD8, Les LT se retrouvent au « **stade double positif** ».

Les LT sont alors en possession de TCRs entièrement formés et qui ont la capacité de reconnaître des couples peptide-CMH. Des étapes de sélection sont mises en place afin de sélectionner les LT qui reconnaîtront les peptides du non-soi présentés par les molécules du CMH du soi.

La sélection positive a pour but de créer des LT capables de reconnaître des antigènes portés par le CMH du soi. Elle survient dans le cortex thymique et met en jeu des interactions avec les cellules épithéliales corticales. De manière générale, les lymphocytes dont les récepteurs interagissent faiblement avec les antigènes du soi reçoivent un signal de survie, c'est **la sélection positive**. Ceux dont le TCR n'a aucune affinité pour les couples peptide-CMH du soi meurent par apoptose.

Les thymocytes au stade double positif ayant réussi la sélection positive vont cesser d'exprimer cluster de différenciation (CD4 ou CD8) pour n'en exprimer qu'un seul et ainsi passer au stade « **simple positif** ». Le choix de cluster de différenciation dépendra de la molécule de CMH que le TCR reconnaîtra :

- Si le c'est un CMH I, il exprimera du CD8.
- Si le c'est un CMH II, il exprimera du CD4.

L'étape suivante met en jeu des interactions avec les cellules dendritiques et les macrophages du stroma thymique qui se trouvent au niveau de la médulla. Au cours de cette étape, les lymphocytes dont les récepteurs se fixent fortement aux antigènes du soi sont éliminés par apoptose afin d'éviter les réactions auto-immunes, **c'est la sélection négative**. Ceux qui reconnaissent faiblement les peptides présents sur les molécules de CMH, reçoivent des signaux de survie. Tous ces mécanismes servent à générer des LTs tolérants du soi.

4.3. Activation des T naïfs

a. Activation de LTCD4

De manière générale, un CPA activée a une expression plus élevée de molécules CMH II et de molécules de co-stimulation, notamment, la molécule B7. Afin d'activer les LTCD4 naïfs les CPA émettent 3 types de signaux stimulateurs :

- **Signal 1** : est induit par la liaison du TCR avec le complexe peptide-CMH II, c'est donc **un signal de reconnaissance**. Cependant, ce signal n'est pas suffisant pour l'activation du LT.

- **Signal 2** : est induit par la liaison du CD28 avec les molécules de co-stimulation les plus puissantes de la CPA, les molécules B7. La stimulation par la voie CD28 augmente la production d'IL-2 qui est un facteur de prolifération des LT. Cette activation induit l'expression du ligand CD40 (le CD40-L) par le LT qui établit une liaison avec le CD40 sur la CPA et induit l'expression du récepteur de l'IL-2 sur le lymphocyte T. ce deuxième signal est donc **un signal de survie et de prolifération**.
- **Signal 3** : La décision de se différencier en LTh1 ou en LTh2 est prise très tôt lors de la réponse immunitaire et dépend du type de cytokines produites au cours de la réaction immunitaire innée par les cellules y intervenant en réponse au pathogène. Le type de cytokines produites par la CPA induisent la différenciation des LTCD4 en LTh1 ou en LTh2. Ce dernier signal est donc un **signal de différenciation**.

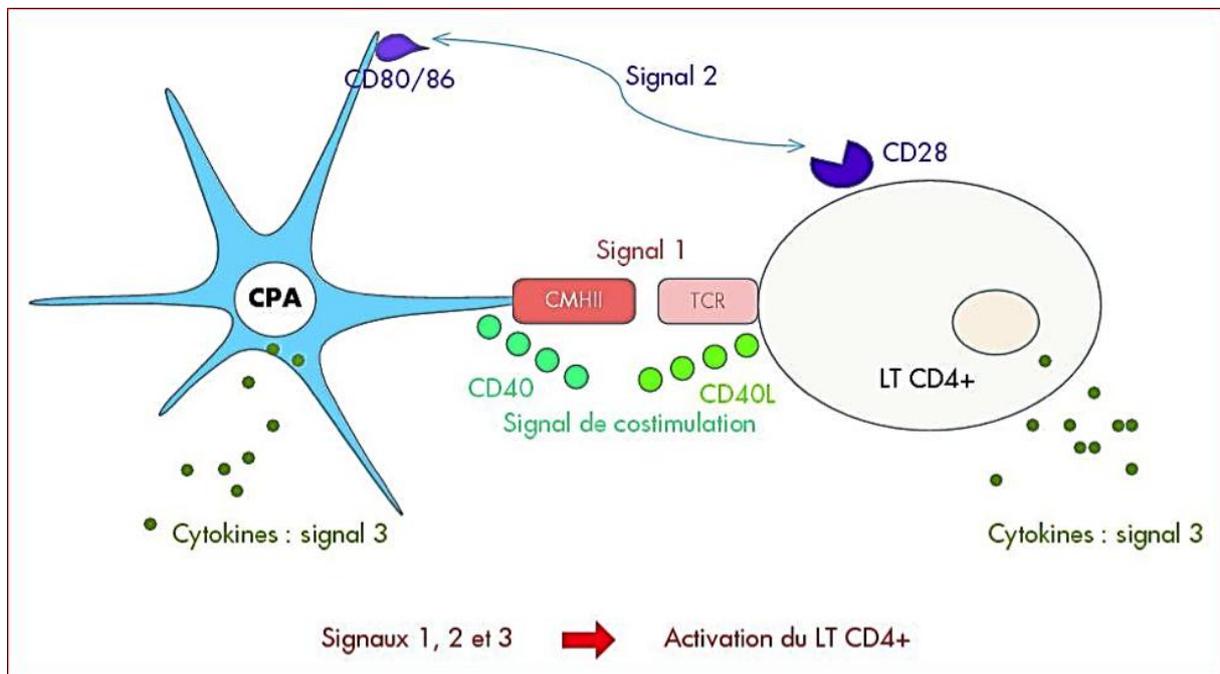


Figure 2. Signaux d'activation d'un LT naïf

Le signal de différenciation comprend les cytokines IFN_{γ} et IL-12 qui favorisent la différenciation des LTCD4 en LTh1. L' IFN_{γ} n'est pas exprimé par les LTCD4 naïfs, mais est exprimés par les cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages, NK). Une fois activées les LTCD4 vont produire de l' IFN_{γ} et le récepteur de l'IL-12 et se transforment en LTh1. Le développement des LTh2 dépend de l'IL-4. Cette cytokine induit la différenciation des LTCD4 naïfs en LTh2 après activation par l'antigène.

b. Activation des LTCD8

A cause de leur action destructrice, Les LTCD8 nécessitent plus de signaux de co-stimulation que les LTCD4 afin de devenir des cellules effectrices. Dans la majorité des cas la CPA seule est incapable d'activer les LTCD8, il faut de l'aide supplémentaire d'une cellule LTCD4 effectrice (LTh), nécessaire pour combler le déficit en co-stimulation de la CPA.

Il faut noter que dans le cas d'un LTCD8, un antigène exogène doit être présenté sur un CMH I par le phénomène de **présentation croisée**, par une CPA. De plus, les taux de B7 présents à la surface de cette CPA doivent être suffisamment élevés. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire qu'un LTCD4 (LTh1) intervienne afin d'activer la CPA.

En effet le LTh1 reconnaît les antigènes présentés par le CMH II exprimées à la surface de la CPA, et c'est l'interaction entre le CD 40-L (CD40-ligand) présent à la surface des LT-H1 et le cluster de différenciation CD 40 présent à la surface des cellules dendritiques qui induira l'augmentation de l'expression du B7 et de l'IL-2. Cette augmentation d'expression du B7 permettra ainsi la formation des signaux de co-stimulation suffisamment puissants pour permettre l'activation des LT cytotoxiques. Cela implique que l'activation du LTCD8 nécessite un LTCD4 fixé sur la même CPA. Les 3 signaux d'activation sont également réunis dans le cas des LTCD8.

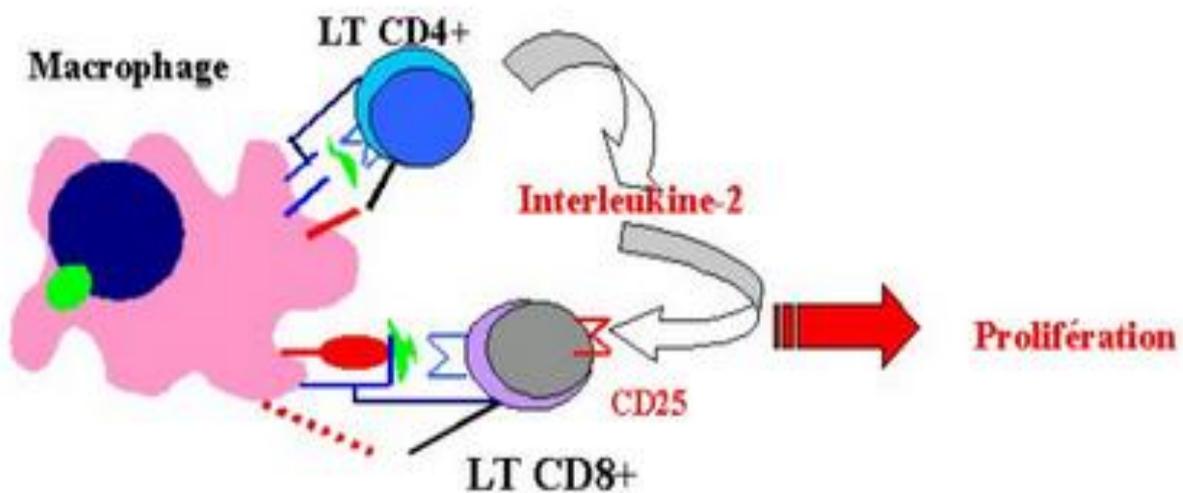


Figure 3. Activation des LTCD8

4.4. Fonction effectrices des LT

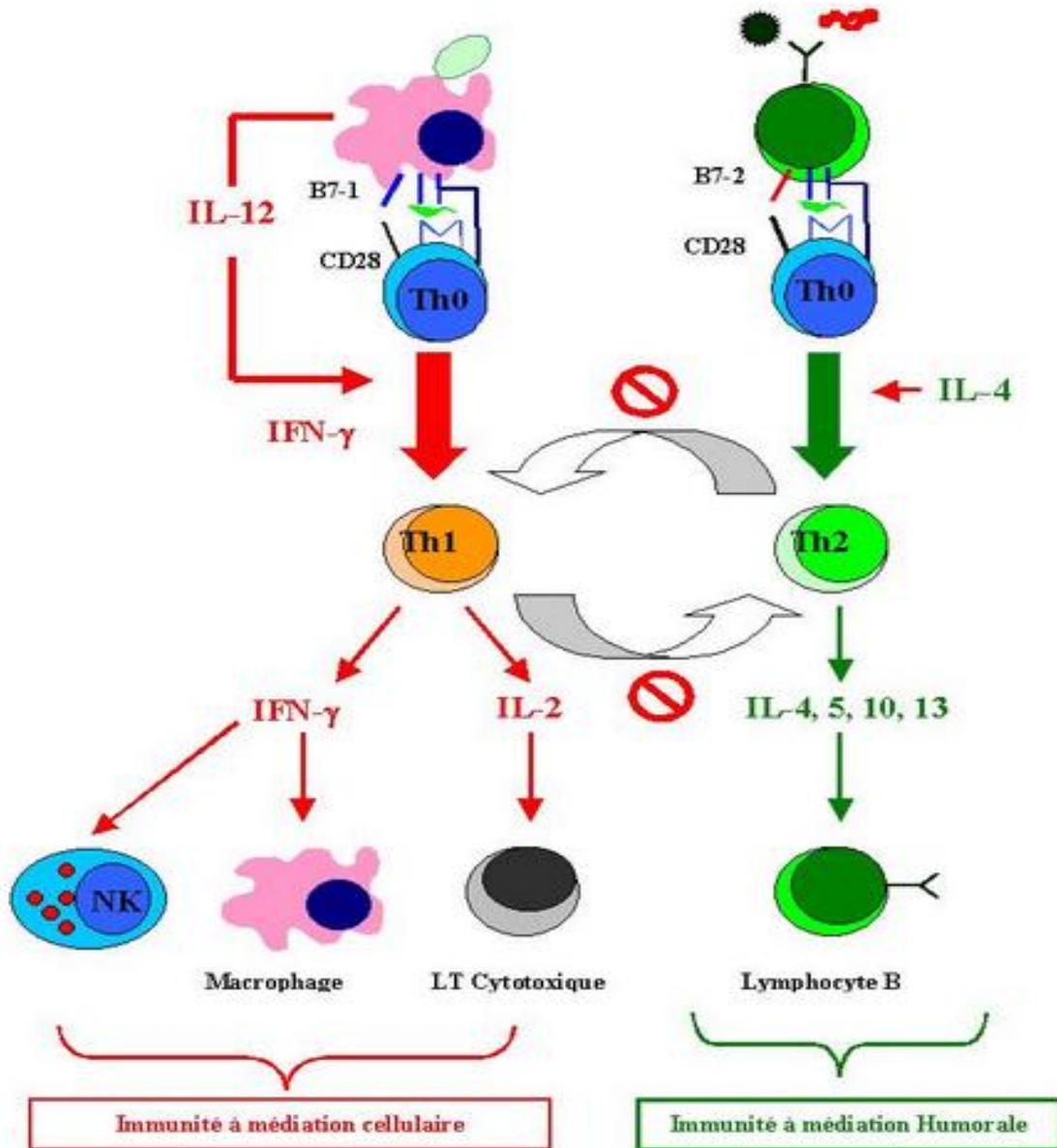


Figure 4. Différenciation et fonction effectrice des LTCD4

- ⇒ Les LTc (cytotoxiques) : s'exerce à travers la libération contrôlée et orientée de granules cytotoxiques contenant 3 principales enzymes cytotoxiques : Granzymes, la perforine, la granuloline.
- ⇒ Les LTh1 : certains microorganismes vivent dans les phagosomes des macrophages et empêchent leur fusion avec les lysosomes. Ces pathogènes peuvent être éliminés par les LTh1. Ce type de LTh peut également activer les LB pour leur faire produire une

gamme particulière d'anticorps. Les signaux nécessaires aux macrophages sont: l' IFN_γ et la liaison avec le CD40-L exprimé par le LTh1. Les macrophages activés subissent des changements qui augmentent leur activité microbicide et amplifie la réponse immunitaire (expression de $\text{TNF-}\alpha$ et son récepteur, radicaux libres).

⇒ Les LTh2 : si le pathogène persiste, les LTh2 peuvent former un granulome, zone infectée entourée par des LTh1 et LTh 2.

5. La réponse humorale

Les espaces extracellulaires remplis de fluides (humeurs) sont protégés par les éléments de l'immunité humorale. La réponse immunitaire humorale est celle durant laquelle des anticorps sont produits par les plasmocytes, en réponse à un antigène donné. L'immunité humorale joue un rôle plus important dans les défenses de l'hôte car les lymphocytes B, qui assurent cette branche de l'immunité adaptative, peuvent reconnaître et éliminer une large gamme de molécules, tandis que les lymphocytes T ne reconnaissent que les antigènes protéiques.

5.1. Le récepteur antigénique des LB (BCR)

L'immunoglobuline (IgM) de surface qu'est le BCR peut se lier à une grande variété d'antigènes contrairement au TCR qui ne se lie qu'aux Ag protéiques. Chaque LB n'exprime qu'un seul type de BCR en plusieurs copies qu'il aura acquis lors de son développement dans la moelle osseuse. Le BCR joue le rôle de récepteur antigénique et induit une signalisation intracellulaire après la reconnaissance de l'antigène. Le peptide antigénique est internalisé, puis apprêté et présenté à la surface du LB associé à une molécule de CMH II.

Les BCR est un hétéro-tétramère constitués de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères liées entre elles de manière covalente par des ponts disulfures. Chacune de ces quatre chaînes possède une région variable à son extrémité N-terminale. L'extrémité C-terminale est caractérisée par une région constante. Le BCR possède deux sites de liaison à l'antigène constitués par l'association des régions hypervariables de la chaîne lourde et des régions hypervariables de la chaîne légère.

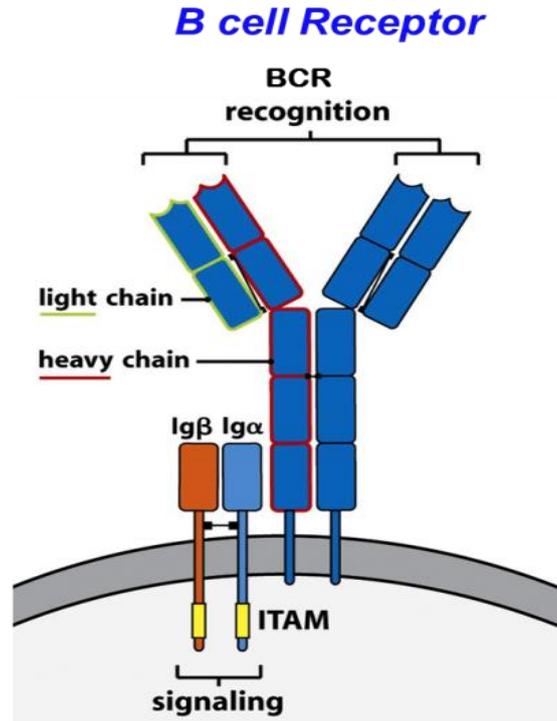


Figure 5. Représentation schématique de la structure d'un BCR

5.2. Sélection du répertoire des LB

Le but de cette sélection est :

- de produire des LB ayant des BCR susceptibles de reconnaître un grand nombre d'antigènes.
- D'éliminer les lymphocytes capables de réagir avec le soi (réaction auto-immune)

Dans la moelle osseuse, les cellules B immatures (expression IgM) subissent un processus de sélection durant lequel le nombre de clones autoréactifs est diminué, c'est « **la tolérance centrale** ». Si l'affinité du BCR pour l'antigène du soi est forte, cela induit une agrégation importante des récepteurs membranaires et les signaux intracellulaires aboutissent soit à une réédition des récepteurs (survie en cas de réussite) soit à une délétion clonale. Si l'affinité du BCR pour l'Ag du soi est faible, le LB reçoit un signal de survie. Une deuxième opération de **tolérance périphérique** permet d'éliminer les clones autoréactifs qui auront échappés à la tolérance centrale (ignorance clonale). Seuls les clones ayant une faible affinité

pour le soi survivent et poursuivent leur développement, majoritairement, dans les follicules primaires (stade B mature avec expression d'IgM et IgD membranaires).

5.3. Activation des LB

Les lymphocytes B naïfs reconnaissent les antigènes, mais ne sécrètent pas d'anticorps. Ils doivent être activés afin de se différencier en cellules effectrices sécrétant des anticorps.

a) activation thymodépendante des LB

La synthèse d'anticorps contre un antigène thymodépendant nécessite une coopération CPA-LTh2-LB.

- La captation d'antigène se fait par phagocytose par une CPA qui le présente sur une molécule de CMH II au LTh2 spécifiques de cet antigène.
- Le LT est activé grâce à des médiateurs solubles produits par la CPA (IL-1) induisant la synthèse d'autres facteurs soluble par le LTh2, principalement l'IL-4 qui provoque prolifération des LBs spécifiques pour l'antigène en question, c'est « **l'expansion clonale** ».
- Le LB se différencie en plasmocyte sécréteur d'anticorps.

L'hypermutation somatique due à une augmentation de mutations ponctuelles au niveau des régions variables des chaînes lourdes et légères qui ont pour but d'augmenter l'affinité à l'antigène. **La commutation de classe** due à des changements de régions constantes ce qui change les isotypes.

b) Activation thymo-indépendante

Elle concerne des antigènes thymo-indépendants capables d'activer directement les LB en absence de CPA et LTh (ex : les polysaccharides bactériens, flagelline polymérisée)

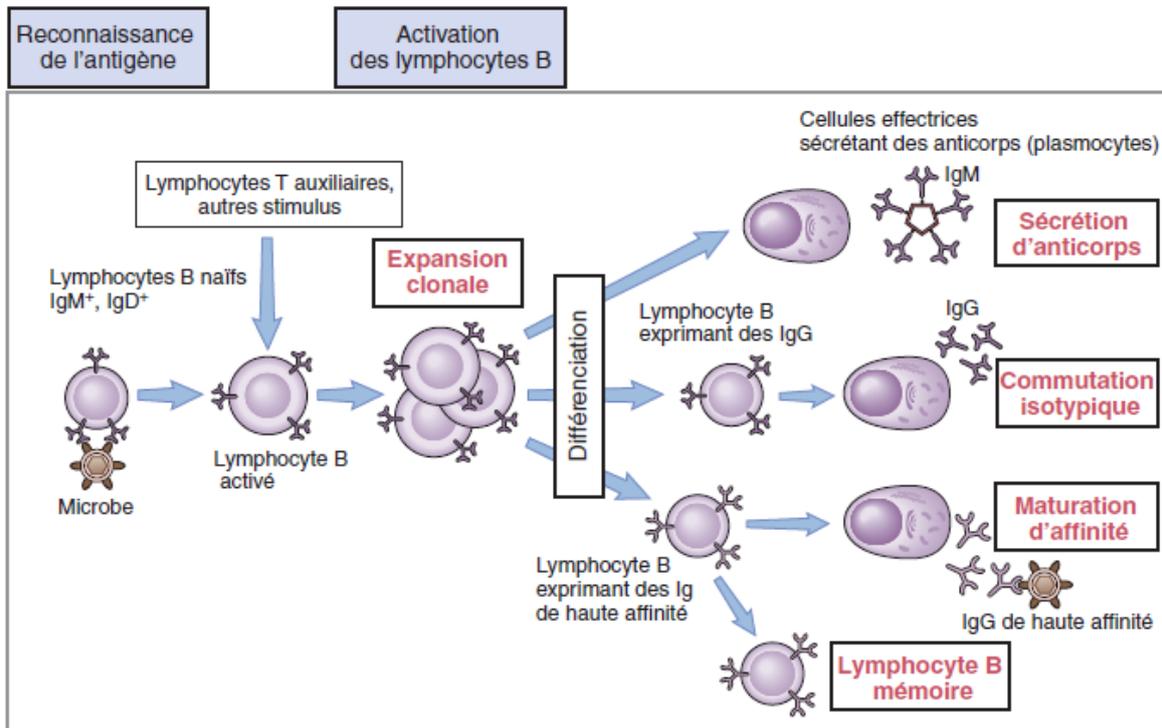


Figure 6. Phases des réponses immunitaires humorales (D'après Abbas et al, 2016)

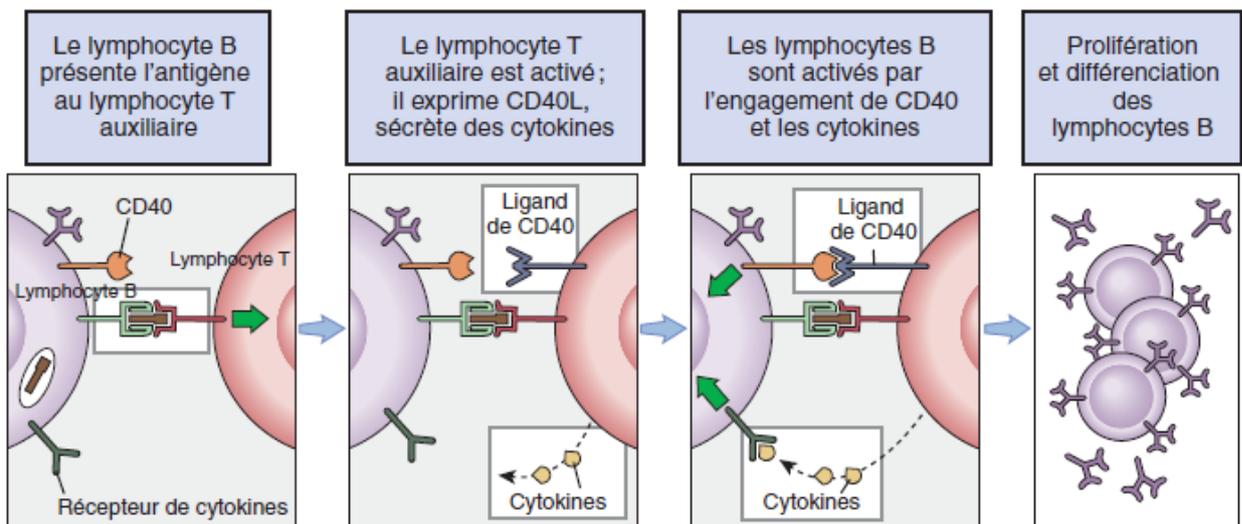


Figure 7. Mécanismes d'activation des lymphocytes B par les lymphocytes T auxiliaires. (D'après Abbas et al, 2016)

Bibliographie

A. K. Abbas et A. H. Lichtman. (2016). Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. (3e édition anglaise traduite par P. L. Masson). Elsevier.

D. Male, J. Brostoff, D. B. Roth, Ivan Roitt . (2007). Immunologie (7e édition anglaise traduite par P. L. Masson). Elsevier.

F. H. Khan. (2011). Elements of Immunology. Pearson Education.

K. M. Murphy. (2012). Janeway's Immunobiology (8th Edition). Garland Science.

P. Parham. (2014). The Immune System.(4th edition). GarlandScience.

T. J Kindt; R. A. Goldsby; B. A. Osborne; J. Kuby. (2007). kuby immunology (6th edition). New York . W.H. Freeman.

Sites internet

http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%206.html

http://aces.ens-lyon.fr/aces/thematiques/immunit-e-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-cellules-immunitaires/cellules_dendritiques/les-cellules-dendritiques#Induction_adaptative

<https://www.clinisciences.com/lire/immunit-e-innee-143/systeme-du-complement-150.html>