

le système immunitaire

Lorsqu'on étudie le corps humain, on a coutume de le décrire comme un assemblage de machineries remplissant des fonctions précises et comportant des parties bien isolées aux fonctions bien définies, les organes. Tout un chacun est ainsi assez facilement capable de situer le système nerveux avec le cerveau, la moelle épinière et les nerfs, le système digestif de la bouche à l'anus en passant par l'estomac et les intestins, le squelette, le système musculaire, le système circulatoire avec le cœur et les vaisseaux, pour ne citer que ceux-là. Mais bien peu de gens savent identifier et situer les organes de ce qui est pourtant un système essentiel pour assurer notre intégrité et notre survie : le **système immunitaire**. Il possède pourtant lui aussi des organes bien localisés et des fonctions clairement définies.

La fonction du système immunitaire est de maintenir l'intégrité physique du corps. Cela implique qu'il soit capable d'assurer **sa défense contre les agressions extérieures**, de **réparer les dommages** mais aussi de **lutter contre les dangers internes**, qu'il s'agisse simplement de faire le ménage ou bien de lutter contre les dérèglements cellulaires comme les cancers. Partant de cette définition, de nombreux auteurs ont utilisé l'analogie assez facile qui présente le corps comme un pays et son système immunitaire comme son système de défense. Lorsqu'il s'agit de faciliter la compréhension de concepts difficiles à partir de choses connues, cette analogie est intéressante. Nous avons pris le parti de l'utiliser dans un but purement pédagogique.

Cette analogie a par ailleurs des limites : le système immunitaire n'est pas qu'une armée ou une police, il joue aussi un rôle de pompier, d'éboueur ou de réparateur. Il est rigoureux mais aussi tolérant et surtout, il possède une phénoménale capacité

organes lymphoïdes
périphériques (ganglions)

organes lymphoïdes
centraux

végétations

amygdales

ganglions lymphatiques

tissu lymphoïde
des voies respiratoires

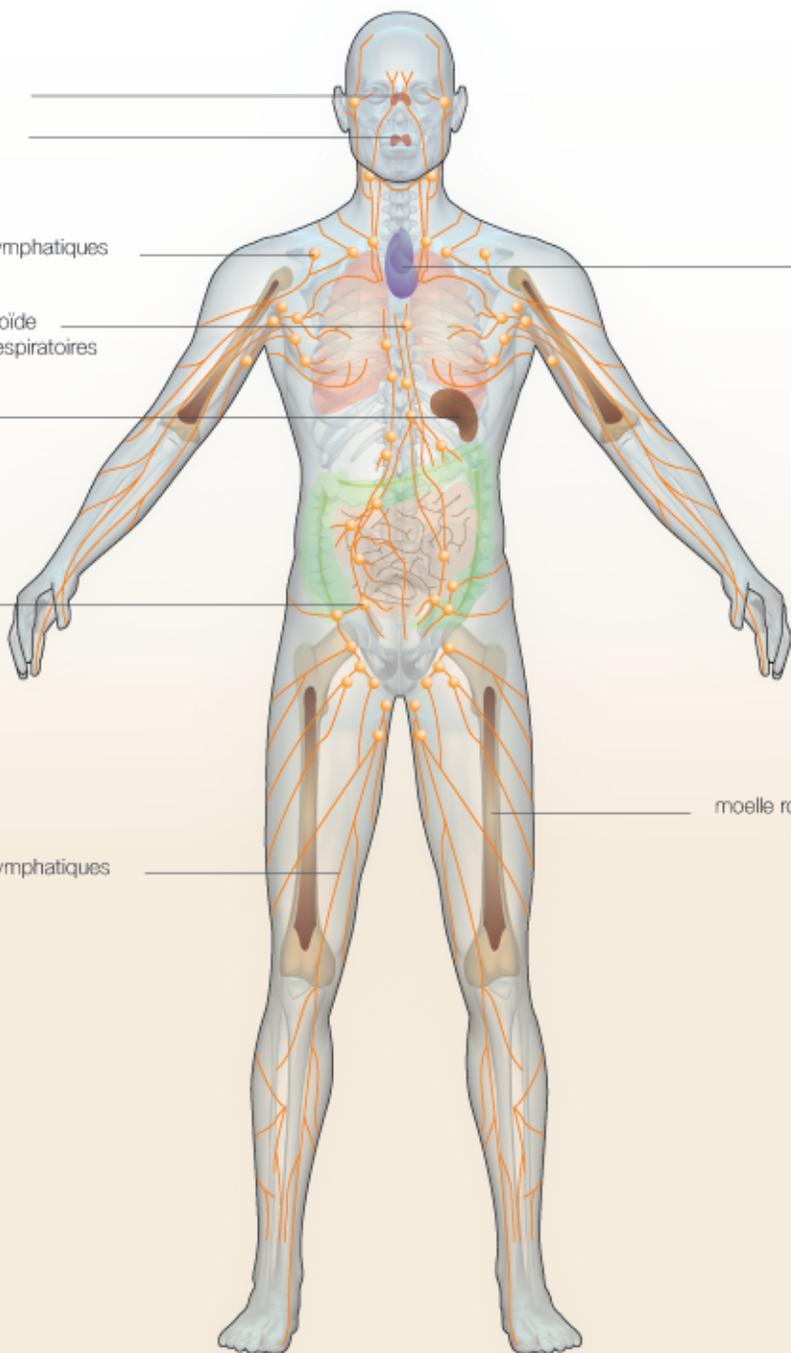
rate

tissu
lymphoïde
associé
à l'intestin

vaisseaux lymphatiques

thymus

moelle rouge des os



d'apprentissage et donc d'adaptation. Mais il est aussi le fruit d'une longue évolution et représente un authentique système cognitif d'acquisition des connaissances et de communication avec l'environnement extérieur et intérieur. Toutes les espèces vivantes possèdent des systèmes et des stratégies de défense contre les agressions dont la complexité va croissante avec celle de son hôte. Le système immunitaire des mammifères, et de l'être humain en particulier, rassemble les fonctions les plus élaborées du monde vivant. Il est ainsi capable de faire face à une multitude d'atteintes du corps, qu'elles soient mécaniques - lorsqu'on se coupe le doigt ou qu'on subit un choc - qu'elles résultent d'une attaque extérieure - de la morsure d'un animal à l'invasion par des parasites, bactéries ou virus - ou qu'il s'agisse d'un dérèglement interne - dégénérescence cellulaire, cancer. Mais il faut aussi avoir présent à l'esprit que le système immunitaire a une capacité limitée, qu'il peut faire l'objet de dérèglements propres et qu'il est lui-même vulnérable.

Dans le cadre de ce guide, nous nous limiterons à l'étude de ce qui permet de comprendre la lutte contre les infections virales. Même en se fixant cette limite, nous serons amenés à aborder les principales composantes du système qui permettent de lutter contre les maladies infectieuses, c'est-à-dire celles qui sont causées par des agents extérieurs.

Fig. 9 Anatomie du système immunitaire

les organes du système immunitaire

En partant de cette idée de système de défense, on imagine aisément que le système immunitaire puisse se trouver aux frontières avec l'extérieur du corps et particulièrement dans les zones d'échange afin de pouvoir veiller aux risques d'invasion. C'est bien ce que l'on observe. **La peau** constitue ainsi la première barrière de protection contre toute attaque extérieure. C'est aussi le cas des **muqueuses** remplacent la peau dans les zones de contact avec l'extérieur des orifices naturels : nez, oreilles, globes oculaires, bouche, anus, organes génitaux. Certaines muqueuses sécrètent des substances qui participent à cette défense. Dans les deux cas, ces barrières sont un lieu de concentration particulier des cellules de l'immunité.

Le système immunitaire dispose aussi de ses propres « voies de communication » dans lequel se trouvent des nœuds d'échange avec la circulation sanguine : le réseau de **vaisseaux lymphatiques** et les **ganglions** sont répartis dans tout le corps mais ils sont particulièrement concentrés près des voies respiratoires et digestives, c'est-à-dire là où la surface de contact avec l'extérieur est la plus étendue. Les végétations et les amygdales appartiennent à ce réseau. Dans cet ensemble, la plus grosse concentration de cellules immunitaires se trouve dans les tissus lymphatiques qui entourent l'intestin.

Autre organe de l'immunité, la **rate** cumule diverses fonctions et constitue une zone d'échanges des cellules du système. De ce qu'on en connaît, la rate remplit deux fonctions :

- < elle fait partie des organes lymphoïdes secondaires comme les ganglions et permet l'échange d'informations entre cellules de l'immunité ;
- < elle joue un rôle dans la régulation de la formation et de la destruction des globules rouges et d'autres composants du sang, notamment les facteurs de coagulation.

On identifie moins spontanément les organes nécessaires au renouvellement des cellules du système immunitaire. Comme la plupart des cellules du corps, le système immunitaire renouvelle régulièrement ses acteurs. Les nouvelles cellules immunitaires sont issues d'une lignée particulière capable de donner naissance à l'ensemble des cellules de l'immunité. Ce sont des cellules souches. Même si elles sont susceptibles de circuler partout dans le corps, elles sont localisées dans la **moelle osseuse**. Les grands os, les tibias notamment, en sont très riches. Le système de production des cellules de l'immunité comporte un autre organe à la fonction très particulière, le **thymus**, situé derrière le sternum. Son nom est utilisé pour caractériser les cellules qui en sortent, ce sont les cellules τ . Dans l'analogie militaire, on le qualifie d'école d'officiers puisque les cellules τ sont celles qui assurent le contrôle de tout le système.

Au-delà de la localisation des organes décrits ici, deux idées essentielles ne doivent pas être perdues de vue :

- < Le système immunitaire est avant tout constitué de **cellules autonomes** capables de circuler partout dans le corps. Elles sont dotées d'un système efficace de communication.
- < **Toutes les cellules du corps** ont un rôle à jouer dans sa défense et elles sont amenées à communiquer avec les cellules spécialisées de l'immunité.

Ces idées deviennent évidentes dans l'analogie militaire. Bien que les postes et les casernes soient importants, ils constituent plutôt des bases arrière. L'essentiel de l'efficacité réside dans la mobilité, l'omniprésence et les moyens de communication. Par ailleurs, les concepts de défense passive ou de sécurité civile laissent imaginer que, dans le corps aussi, la collaboration entre les organes de l'immunité et les autres contribuent à la défense.

origines et cellules souches

Tous les composants du sang sont issus d'une famille des cellules souches présentes dans la moelle osseuse. Ces cellules sont appelées **hématopoïétiques**, un mot formé de deux racines grecques qui signifie « précurseur du sang ». Ces cellules, comme les premières cellules à l'origine du fœtus, sont capables, en se divisant, de produire toutes les cellules spécifiques de l'organisme. Pour produire les cellules du sang, elles vont non seulement se multiplier par division cellulaire mais aussi se différencier - c'est-à-dire adopter des caractères spécifiques à une fonction précise - sous l'influence des signaux qu'elles reçoivent de l'extérieur et auxquelles elles sont sensibles. C'est de cette manière que sont produites toutes les cellules du système immunitaire.



1 les différents types de cellules de l'immunité

Les cellules souches en se différenciant donnent deux types de cellules précurseurs des composants du sang :

- < Les précurseurs des **cellules myéloïdes**. Ces cellules donneront ensuite d'une part les plaquettes et les globules rouges, d'autre part toute une famille de cellules dites phagocytes (polynucléaires et macrophages) qui forment les premières lignes de défense de l'immunité.
- < Les précurseurs des **cellules lymphoïdes**. Elles sont à l'origine de trois types de cellules de l'immunité, les lymphocytes NK, en charge de l'immunité naturelle, et les lymphocytes B et les lymphocytes T, ces derniers formant ce que l'on nomme l'immunité adaptative.

2 l'homéostasie ou comment le système se régule

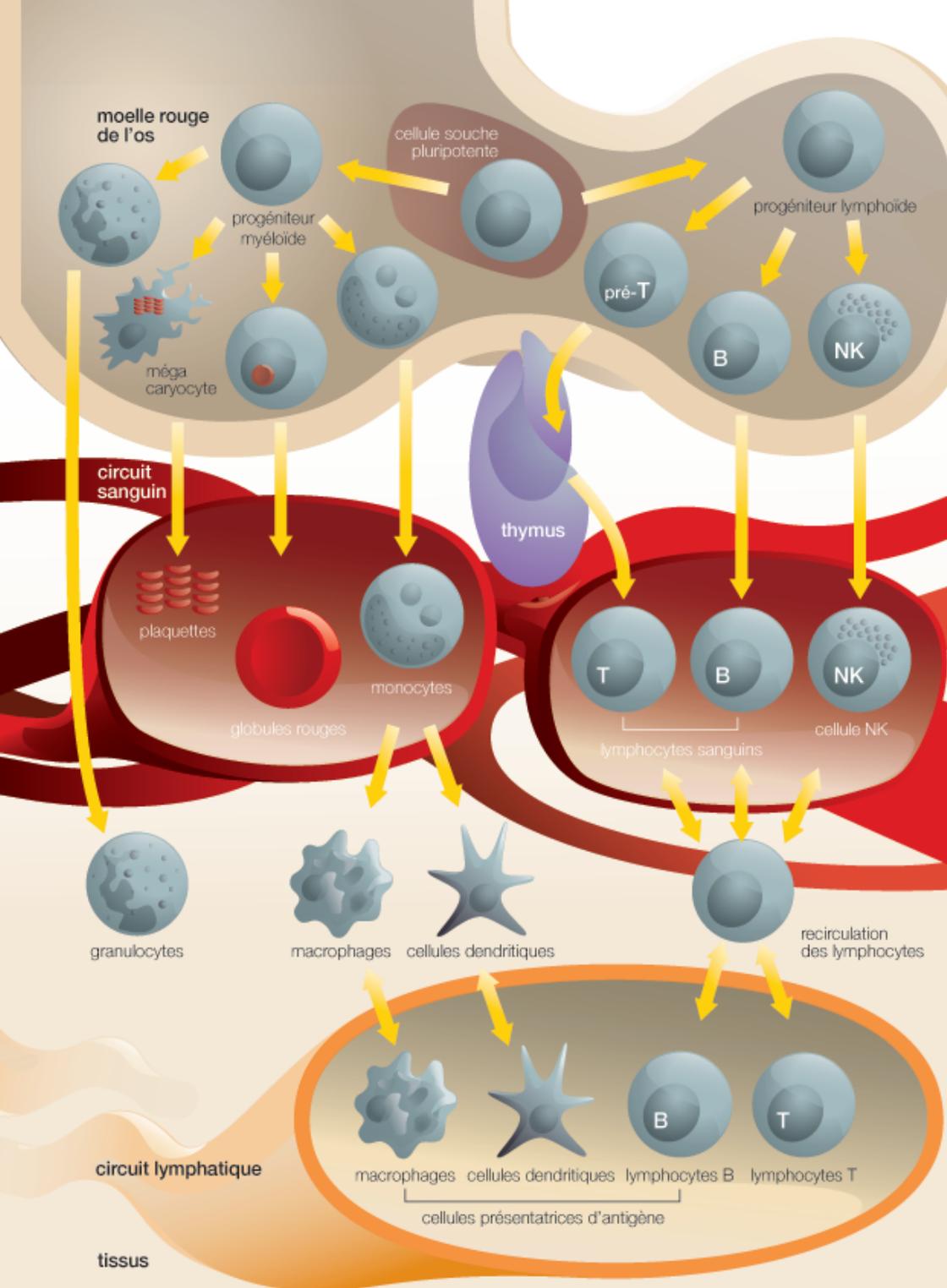
La production de toutes ces cellules n'est pas laissée au hasard. Elle est contrôlée par toute une série de signaux échangés notamment entre les cellules de l'immunité et les cellules hématopoïétiques. Ce système de signalisation permet la régulation de la production des cellules en fonction des besoins c'est-à-dire :

- < Assurer le renouvellement des cellules. Cela dépend de leur durée de vie qui est très variable - quelques heures pour des neutrophiles dans la circulation, des années pour les lymphocytes - selon leur fonction
- < Assurer l'équilibre du nombre de tous les types cellulaires de manière à garantir le bon fonctionnement du système
- < Assurer la production de cellules supplémentaires et compenser les pertes des cellules détruites en cas de maladie

A l'inverse, cette régulation suppose aussi une élimination des cellules. Elle a principalement lieu par un mécanisme d'autodestruction programmée des cellules et se produit dans différents cas :

- < Atteinte de la limite d'âge : la plupart des cellules immunitaires sont programmées pour une certaine durée de vie et ne vont pas au-delà ;
- < Destruction fonctionnelle : le mode de fonctionnement des lymphocytes par exemple prévoit que si elles n'ont pas trouvé leur utilité au bout d'une quinzaine de jours, elles s'autodétruisent ;
- < Mécanisme de défense : le système immunitaire contrôle ses propres cellules comme il le fait pour le reste de l'organisme et détruit celles qui présentent un dysfonctionnement Cette autodestruction des cellules a lieu essentiellement grâce à un mécanisme très sophistiqué et contrôlé par divers paramètres qui se nomme l'**apoptose**.

Fig. 10 Les cellules du système immunitaire

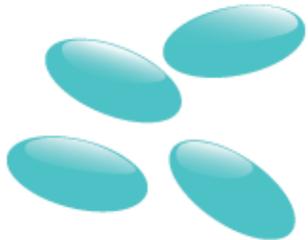
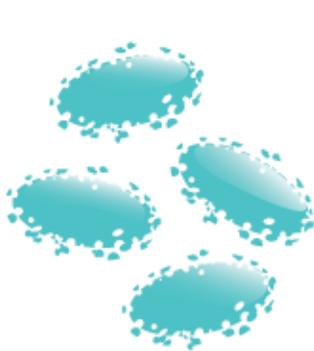
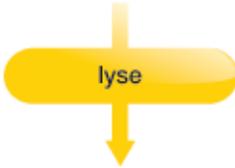




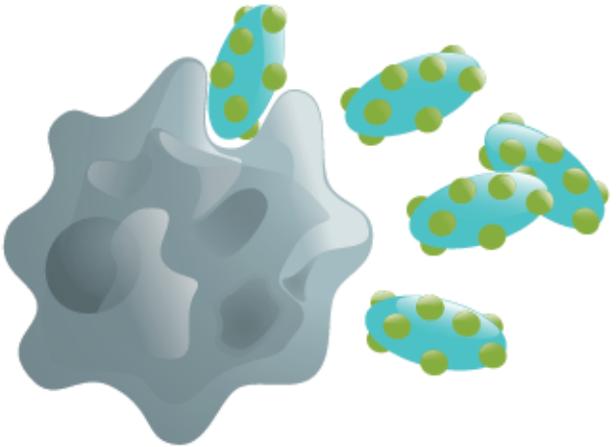
protéines du complément



bactéries



bactéries



immunité innée

La première protection de l'organisme contre les attaques extérieures est une barrière physique, c'est la **peau**. Elle recouvre toute la surface extérieure du corps. Elle constitue une protection surtout mécanique étanche pour les agents infectieux et ses sécrétions, comme la sueur, constituent un milieu hostile pour les micro-organismes. Les orifices qui permettent des échanges, tube digestif, cavités respiratoires ou appareil uro-génital sont recouverts quant à eux par un autre type de barrière, les muqueuses. Celles-ci peuvent notamment, par les fluides qu'elles sécrètent et les cils dont elles sont recouvertes, arrêter autant que possible les éventuels envahisseurs et tenter de les faire refluer vers l'extérieur.

1 Première barrière contre l'infection

Pourtant, il arrive que des organismes extérieurs pénètrent ces barrières, infectant l'intérieur du corps. Cela se passe soit à la faveur d'une faiblesse comme une blessure, soit parce que l'invasion est trop massive, soit parce que les envahisseurs sont apportés par un animal - piqûre d'insecte, chien enragé - ou encore parce que les envahisseurs profitent de la faiblesse des barrières - transport par l'alimentation, infections sexuellement transmissibles. À ce stade, les premières lignes de défense de l'organisme sont constituées par ce que l'on nomme l'**immunité innée**. Il s'agit de mécanismes simples qui comptent parmi les plus anciens dans l'évolution de l'immunité. On trouve ces moyens de défense chez la plupart des êtres vivants, les insectes notamment n'ont pas d'autre système de défense. Les différents mécanismes en jeu opèrent en deux étapes : la reconnaissance des objets étrangers puis leur élimination. L'immunité innée est avant tout le fait de protéines et de cellules qui circulent partout dans le corps, aussi bien dans le sang et les vaisseaux lymphatiques que dans les tissus, jusque sous les muqueuses et la peau. L'avantage de ce mode de défense est la rapidité de la réaction qui ne dépend que du temps de prise de contact. Il s'agit donc de moyens de défense immédiats.

Fig.11 Immunité innée : le complément

2 Reconnaître ce qui est étranger

L'objectif à atteindre étant l'élimination de tout ce qui est étranger, la première tâche à remplir est d'identifier les intrus. Reconnaître signifie ici que la protéine de l'immunité chargée de cette reconnaissance possède un motif complémentaire de celui de l'élément étranger de manière à y adhérer. C'est un peu comme un moule dont la forme est complémentaire de l'objet moulé. L'immunité innée possède ainsi des protéines capables de reconnaître des motifs étrangers, c'est-à-dire des motifs qui n'existent pas dans nos propres productions. Ces mécanismes de reconnaissance agissent sous différentes formes :

< Un ensemble de protéines principalement sécrétées par le foie forment ce que l'on nomme **le système du complément**. C'est une sorte de jeu de construction dont l'assemblage se réalise au contact de membranes cellulaires. Ces assemblages sont capables de percer des trous dans les membranes des cellules auxquelles ils se fixent, ce qui provoque leur destruction. Mais ce système attaque toutes les membranes. Si celles de nos propres cellules ne sont pas attaquées, c'est parce qu'elles possèdent l'antidote, une protéine exprimée dans les membranes qui désamorce le mécanisme d'assemblage du complément.

< La fixation des protéines du complément sur un objet étranger réalise aussi un marquage de cet objet qui le rend reconnaissable par les cellules immunitaires. On appelle ce procédé : **opsonisation**. Les cellules de l'immunité chargées de l'élimination sont capables de reconnaître facilement ce marquage et de détruire l'objet ainsi enduit. Le mécanisme utilisé pour cela est simple : ces cellules expriment à leur surface une protéine, un récepteur spécifique qui reconnaît les protéines du complément.

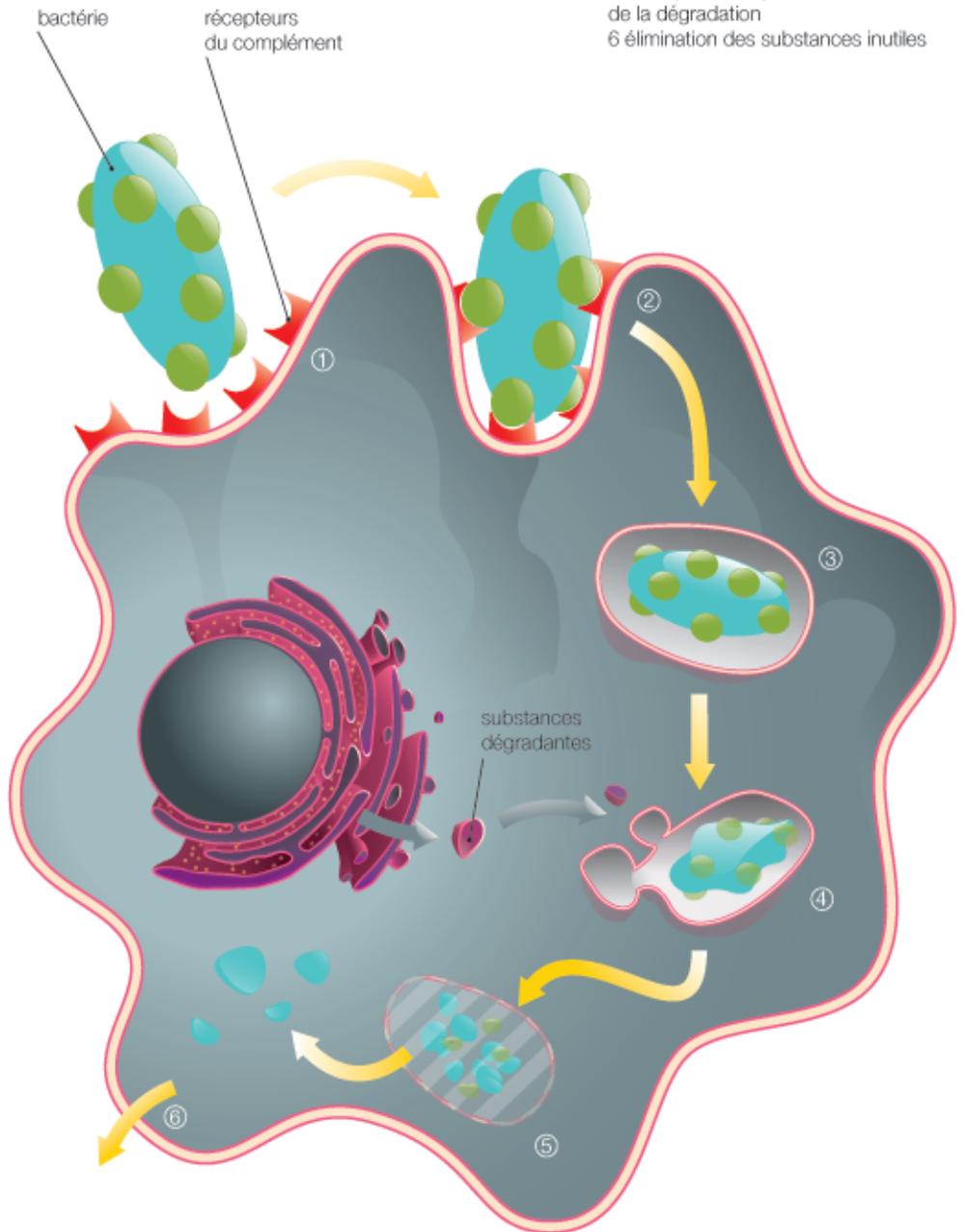
< Certaines cellules de l'immunité innée, les macrophages et les cellules dendritiques, possèdent sur la surface extérieure de leur membrane des récepteurs capables de reconnaître directement les formes étrangères et de s'y fixer. Il s'agit d'une famille de **récepteurs appelés Toll-like, scavenger et récepteurs mannose**, selon leur mode d'action ou selon le type de choses auxquels ils se fixent.

Fig. 12 Les macrophages et la phagocytose

3 Eliminer ce qu'on a reconnu

La plupart des cellules de l'immunité ont la faculté de pouvoir absorber et détruire les objets à éliminer par un processus appelé **phagocytose**, un terme issu du grec phagein qui signifie manger. C'est avant tout le rôle, dans la famille des cellules myéloïdes, de tous les phagocytes notamment les neutrophiles et en particulier d'un type de cellules, les **macrophages**, un mot signifiant selon la racine grecque, les « gros mangeurs ». Mais d'autres cellules de l'immunité ont aussi cette capacité. La phagocytose consiste pour un macrophage à entourer l'objet à éliminer jusqu'à former avec la membrane une bulle interne - le **phagosome** - qui le retient. Interviennent ensuite des mécanismes de destruction comme l'injection dans cette bulle de produits redoutablement destructeurs comme de l'acide nitrique ou de l'eau oxygénée qui attaquent les composants organiques et les réduisent en bouillie de molécules de base. Le produit de cette digestion est ensuite relargué dans la circulation pour y servir de matériau de construction ou pour être éliminé. Mais cette tâche ne se limite pas là, comme on le verra plus loin.

- 1 reconnaissance d'un pathogène opsonisé
- 2 ingestion
- 3 phagosome
- 4 destruction du pathogène
- 5 absorption des produits de la dégradation
- 6 élimination des substances inutiles



4 les cellules NK

Jusqu'ici, la tâche de l'immunité innée est simple : le système de défense doit éliminer tout ce qui est étranger. Il suffit pour cela de savoir distinguer le « soi » du « non-soi ». Mais il existe une tâche plus difficile pour le système immunitaire, celle de reconnaître les cellules du « soi » qui sont passées dans l'autre camp, autrement dit, qui sont infectées par un virus ou qui ont subi des transformations malignes. C'est le rôle d'une famille particulière de lymphocytes, les **Natural Killers**, en français : tueurs naturels, que l'on appelle **cellules NK**.

Pour détecter leurs cibles, les cellules NK utilisent toute une famille de récepteurs exprimés à leur surface, c'est-à-dire au niveau de leur membrane extérieure. Ils permettent de tester la présence ou l'absence de signaux de bon ou de mauvais fonctionnement émis par les cellules. Ainsi, lorsqu'elles sont en état de stress ou sous l'action de virus dont elles sont infectées, les cellules réagissent en exprimant certaines protéines à leur surface ou en cessant d'en exprimer d'autres. C'est ce type de message d'alerte que cherchent à sonder les cellules NK et qui déclencheront alors soit l'activation soit l'inhibition de leur rôle de tueur.

Lorsque la réponse aux différents tests effectués conclue que la cellule cible est devenue étrangère au soi, la cellule NK s'active à la détruire. Elle dispose pour cela de deux méthodes :

- < Elle sécrète toute une série de protéines capables de percer la membrane de la cellule cible - les perforines - un peu comme le font les protéines du complément ;
- < Elle est capable d'activer le système d'autodestruction de la cellule cible, l'**apoptose**, ce qui provoque son élimination.

5 les limites de l'immunité innée

L'immunité innée a un intérêt considérable dans l'ensemble des moyens de défense : elle est à déclenchement immédiat. L'ensemble du processus, élimination comprise, se compte au maximum en heures. Son efficacité dépend avant tout du nombre de cellules compétentes et de leur répartition ainsi que de l'ampleur et de la rapidité de l'invasion. Mais si ce système de défense n'a que peu d'inconvénients, il a surtout des limites.

La première est sa simplicité : il sait reconnaître un certain nombre de formes caractéristiques du « non-soi » mais ce nombre est constant et limité. Bien que cela recouvre la grande majorité des motifs des micro-organismes que l'on est susceptible de rencontrer, certains d'entre eux peuvent passer au travers de ces défenses. C'est notamment le cas de certains agents évolués capables de déployer des stratégies de camouflage qui leur permettent d'échapper aux détecteurs de l'immunité innée.

Ensuite, l'immunité innée oppose invariablement la même réponse à la même attaque, elle n'est capable ni de tolérance envers un agent inoffensif ni de renforcer sa vigilance et ses réactions face à un ennemi dangereux ou fréquemment rencontré. Ainsi, certains

agents pathogènes sont capables de déborder les premières lignes de défense par leur nombre ou leur capacité à se répliquer rapidement. Même si ce n'est pas la première rencontre d'un tel agent, la réponse innée sera la même.

C'est sans doute la raison pour laquelle l'évolution nous a doté d'une deuxième ligne de défense, adaptative, celle-là, l'immunité acquise ou adaptative.

immunité acquise ou adaptative

2.4

Par opposition à l'immunité innée il existe ce que certains auteurs et immunologistes appellent l'**immunité acquise** et que d'autres préfèrent nommer adaptative. Le choix du terme est indifférent. En effet, ce type d'immunité est capable de s'adapter par différents mécanismes aux situations qu'il rencontre mais il est aussi capable d'apprendre et de mémoriser les situations pour s'en resservir plus tard. Elle se différencie donc bien de la réponse innée, invariable, permanente et constante quelle que soit la situation. L'immunité adaptative est capable de moduler ses effets mais au-delà, l'évolution biologique des espèces lui a donné la capacité de contrôler l'intensité de la réponse innée. Elle est avant tout acquise, dans le sens où, chez le nouveau né, elle ne possède aucune base de connaissance et n'a donc aucune action, il lui reste tout à acquérir pour monter ses propres défenses.

Les trois systèmes de défense concernés par l'immunité acquise sont les anticorps et leurs lymphocytes producteurs ainsi que les deux familles de lymphocytes T, à savoir les lymphocytes auxiliaires et les lymphocytes cytotoxiques. Ces mécanismes ne sont pas indépendants de l'immunité innée, ils se sont construits dans l'évolution des espèces comme un perfectionnement des défenses de base et leur collaboration est systématique. Dans le règne animal, on trouve ainsi des espèces à des stades intermédiaires d'évolution, possédant une partie seulement de ces mécanismes.

Ce qu'il faut surtout retenir de l'immunité acquise c'est qu'il s'agit de mécanismes capables d'**apprentissage** et donc de **mémorisation**. En effet, l'apprentissage signifie qu'il y a un premier temps où le système de défense, confronté à sa cible, apprend à la reconnaître puis mémorise ces connaissances nouvelles et un second temps où le système, devenu expert, réagit plus rapidement et de façon adaptée. Il est dès lors facile de comprendre que le système immunitaire de chaque personne acquiert ainsi son expérience propre. Celle-ci s'enrichit au fur et à mesure du temps et les réactions individuelles face à un agent pathogène peuvent donc être différentes comme l'est l'histoire de ces personnes.

Dans la recherche médicale, comprendre cette capacité à mémoriser une première rencontre pour améliorer la réponse future de l'immunité a permis l'invention des vaccins. À l'époque de ces inventions, les connaissances détaillées des mécanismes étaient loin d'égaliser celles d'aujourd'hui. Il reste cependant encore bien des aspects à élucider.

1 lymphocytes B

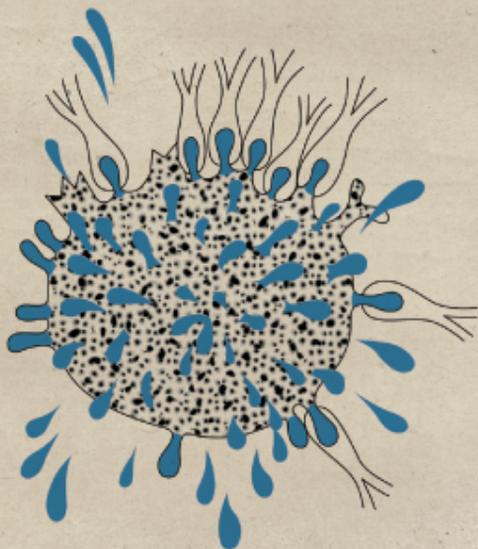
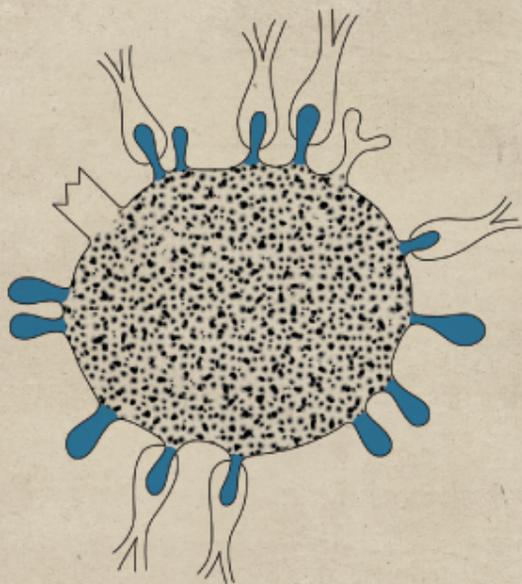
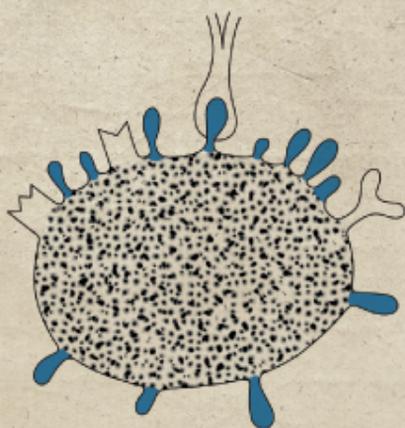
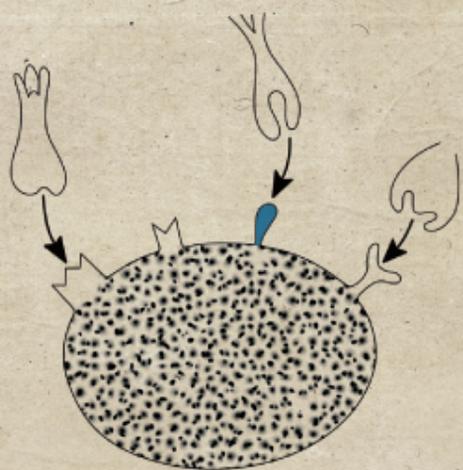
Le premier dispositif adaptatif du système immunitaire connu est celui des anticorps et des cellules qui les produisent, les lymphocytes B. Ces cellules sont appelées ainsi en raison des conditions de leur découverte chez les oiseaux dont l'organe responsable de leur production se nomme la bourse de Fabricius.

1 le portrait de l'envahisseur : l'antigène

Comme pour l'immunité innée, la première question qu'il s'agit de résoudre est de savoir reconnaître son ennemi. Tandis que la réponse innée se basait sur une image un peu floue et assez stéréotypée de l'envahisseur à combattre, un motif reconnaissable qui n'existe pas dans le « soi », la réponse acquise se monte grâce à la reconnaissance d'une image beaucoup plus précise et caractéristique de cet ennemi appelé l'**antigène**. Celui-ci n'est pas constitué par l'agent pathogène en entier mais par un échantillon suffisamment caractéristique, un peu comme son portrait ou **son empreinte**. L'antigène de telle bactérie, ce sera un bout de son enveloppe extérieure ou de ses constituants internes ou encore une protéine toxique qu'elle produit. Le reconnaître, c'est identifier son propriétaire à coup sûr. Bien évidemment, ce système n'est pas toujours aussi parfait et parfois l'antigène reconnu n'est pas la meilleure représentation de l'envahisseur. Si tel est le cas, la réponse immunitaire sera moins efficace.

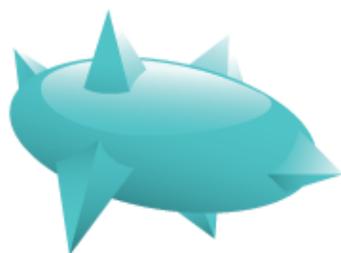
Fig. 13 Dessins originaux de Paul Ehrlich

reproduits de : Proceedings of the Royal Society B (1900), 66, 424



microbe 1

microbe 2



liaison possible

liaison impossible

extrémités à formes variables

extrémité à forme constante (Fc)

anticorps



récepteur Fc

capture par les phagocytes



activation du complément

2 reconnaître l'envahisseur : l'anticorps

L'anticorps est précisément le moyen de reconnaître un antigène. Cette reconnaissance fonctionne comme la pièce du puzzle qui correspond au trou restant ou comme la bonne clef qui s'insère dans la serrure, c'est trouver la pièce dont la forme correspond à celle dont on dispose. La correspondance entre les deux pièces, l'affinité qu'elles ont l'une pour l'autre, va déterminer l'efficacité de cette reconnaissance. Plus la forme de l'anticorps correspond précisément à celle de l'antigène, plus la reconnaissance sera forte et plus la réaction immunitaire sera efficace. Pour autant, la forme que peut reconnaître l'anticorps n'est pas nécessairement constituée par la totalité de l'antigène. Elle n'est constituée bien souvent que d'un échantillon de ce dernier. De même qu'une photo d'identité ne représente pas toute la personne photographiée mais elle permet de l'identifier, un échantillon bien choisi peut servir de figure de reconnaissance de l'antigène. On l'appelle un épitope.

Mais comment fabrique-t-on les anticorps ? C'est Paul Ehrlich, en 1894, qui, le premier, émit l'hypothèse que les anticorps n'étaient pas « moulés » selon la forme de l'antigène mais fabriqués au hasard. Il reçut le prix Nobel de médecine en 1907 pour cette découverte.

Fig. 14 Propriété des anticorps

Les lymphocytes B sont les cellules spécialisées dans la fabrication de ces protéines très particulières que sont les anticorps. Ressemblant à un « Y », l'anticorps a deux pointes dont les surfaces constituent les formes de reconnaissance. La base de cet « Y » a aussi une forme spécifique mais celle-ci est invariable. Elle est complémentaire de celle d'un récepteur membranaire qui se nomme FCR (Forme Constante Récepteur). Les gènes qui codent pour cette protéine sont répartis dans plusieurs chromosomes. Mais plus encore, il s'agit d'un véritable jeu de construction à partir duquel le lymphocyte peut réaliser des assemblages très variés selon les morceaux choisis. Précisément, ce choix va être réalisé au départ de la vie du lymphocyte, alors qu'il n'est pas encore actif. En choisissant au hasard dans une famille de gènes spécifique, chaque lymphocyte constitue une forme d'anticorps qui lui est propre. Le « jeu de construction » constitué par ces gènes permet cent millions de combinaisons différentes, de quoi synthétiser une diversité de formes suffisante pour reconnaître tout ce qui peut se présenter. Après avoir ainsi remanié son génome en composant le gène de son propre modèle d'anticorps, le lymphocyte B est prêt à remplir son rôle, il est mature.

La fonction du **lymphocyte B mature** est de patrouiller à travers le tissu lymphoïde à la recherche de la forme correspondante à son anticorps. Rien ne permet de présager qu'il le trouvera durant sa vie. Au bout de ce temps, si rien ne s'est produit, le lymphocyte meurt tandis que d'autres auront été produits dont la forme, probablement différente, trouvera peut-être plus facilement son complément. Ces lymphocytes B sont appelés **naïfs**. Ils circulent en exhibant leurs anticorps rattachés à la membrane extérieure, prêts à détecter l'antigène qui leur correspond. Lorsque cela se produit et selon l'affinité de cette reconnaissance, le lymphocyte B va s'activer. Cette activation nécessite la présence des signaux d'alerte et de mobilisation délivrés dans son entourage par une autre catégorie de lymphocytes : les lymphocytes τ CD4+. Ces signaux sont émis sous forme de protéines particulières appelées cytokines, auxquelles les autres cellules seront sensibles si elles possèdent les récepteurs capables de les détecter. Ces signaux mettent en alerte les autres cellules immunitaires, les attirent vers le lieu de l'action et provoquent la réplication des **cellules activées**.

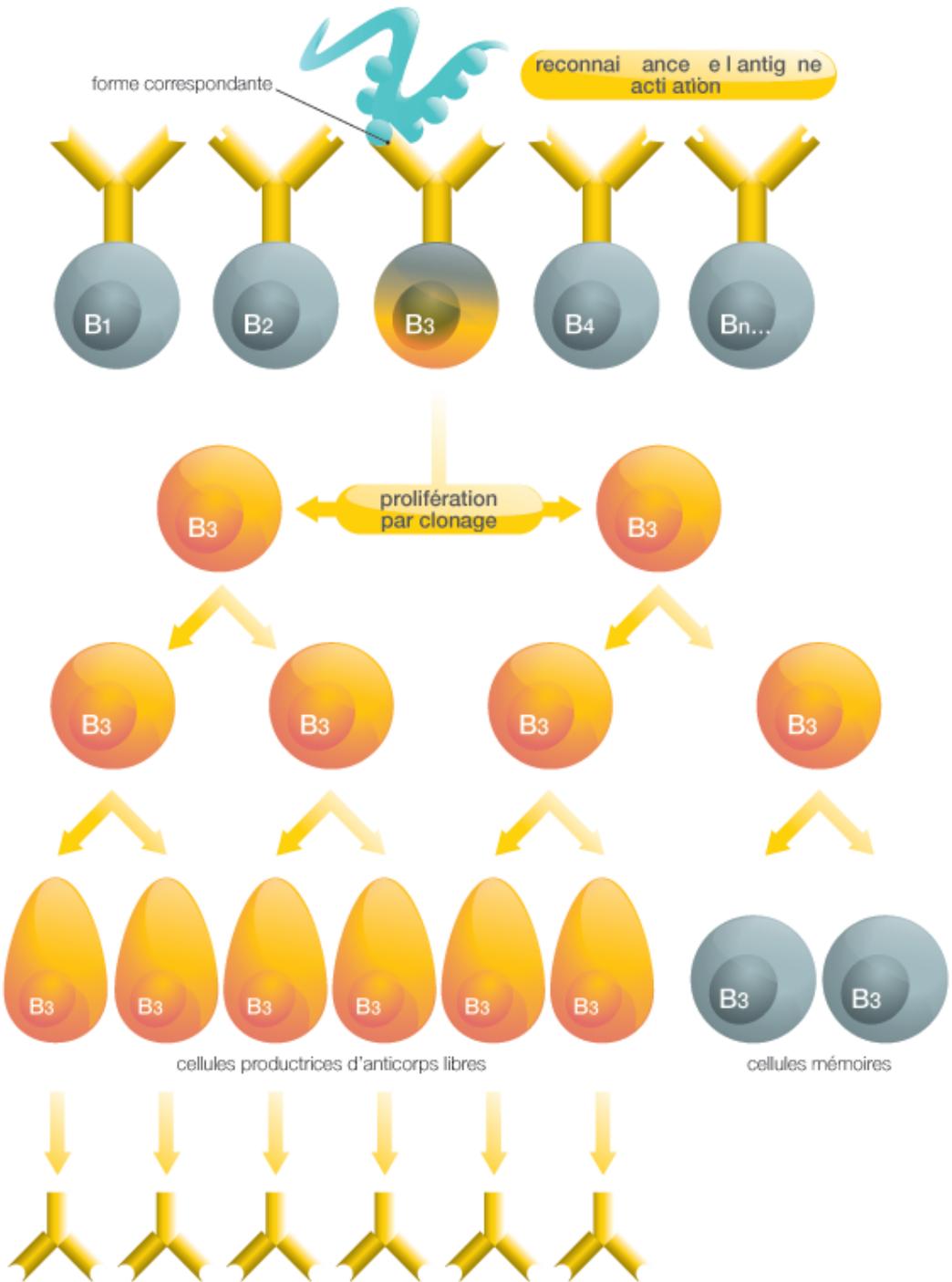
Fig. 15 Activation des lymphocytes B et mémorisation

Ainsi, l'activation des lymphocytes B est provoquée par la reconnaissance de l'antigène pour lequel leur anticorps est conçu. La conséquence de cette activation est principalement la multiplication de ces lymphocytes, autrement dit, la fabrication de clones capables de fabriquer en plus grande quantité le même anticorps, celui qui reconnaît l'antigène à l'origine de cette activation. Cela ne se fait pas tout seul : le concours des lymphocytes τ auxiliaires est indispensable à cette prolifération. De plus, les nouvelles cellules issues de cette reproduction, les **plasmocytes**, n'ont plus exactement le même rôle. Elles sont là pour produire en masse des anticorps non plus attachés aux lymphocytes mais libres, capables de circuler seuls dans le sang et dans les divers tissus de l'organisme ou encore de passer à travers les muqueuses, le placenta et les glandes mammaires. Ils iront se fixer sur leurs proies grâce à la complémentarité de leur forme. Cela constitue une autre forme d'opsonisation des envahisseurs. Ce procédé de marquage permet aux différentes cellules possédant des récepteurs FC tels que les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes NK, de reconnaître et de capturer plus vite et avec plus de facilité les corps étrangers à éliminer. Par ailleurs, les anticorps qui sont fixés sur leur antigène sont aussi capables de recruter les **protéines du complément** (*voir reconnaître ce qui est étranger p.37*), contribuant ainsi à la destruction des agents détectés sans l'intervention de cellules.

La durée de l'ensemble de ce processus, de la reconnaissance à la production d'anticorps libres est de plusieurs jours, de 3 à 5 en moyenne.

forme correspondante

reconnaissance et l'activation



3 le souvenir de la rencontre : la mémoire immunitaire B

La réponse immunitaire ainsi développée contre un envahisseur va se poursuivre aussi longtemps que les cellules seront stimulées par la présence de l'antigène reconnu. Ceux-ci sont progressivement éliminés jusqu'à ce qu'il n'en reste plus, supprimant par conséquent la stimulation des lymphocytes. Mais, tandis que la plupart des cellules devenues inutiles programmeront leur mort par apoptose, quelques unes subsisteront en devenant ce que l'on nomme des **cellules mémoire**. Celles-ci seront capables de vivre pendant des années en gardant trace de la bataille, c'est-à-dire en constituant un souvenir de l'antigène pour lequel elles savent fabriquer un anticorps. Et si d'aventure un jour l'une d'entre elle reconnaît à nouveau sa cible, sa réponse sera plus rapide et plus importante. Ainsi, au cours du temps, le système immunitaire constitue une mémoire de ses rencontres.

L'ensemble des lymphocytes B mémoire qui s'accumulent avec le temps constitue un répertoire. Il représente un catalogue des antigènes déjà rencontrés autrement dit, des envahisseurs pour lequel le système immunitaire est devenu compétent. Ce catalogue est original pour chaque personne. Cela explique aussi pourquoi la réponse immunitaire d'une personne à une infection est originale, elle dépend de son histoire. Il faut bien comprendre que les anticorps sélectionnés par telle personne contre un agent infectieux donné ne sont pas toujours absolument identiques à ceux qu'une autre personne aura fabriqué contre le même pathogène car leur forme est issue du hasard.

Les Anticorps - propriétés

L'immunité acquise du nouveau né est comme sa mémoire, vierge de toute connaissance et réduite à sa capacité à apprendre. Comment dès lors va-t-il affronter les dangers qui l'entourent dès sa sortie du ventre de sa mère ? La nature a évidemment bien fait les choses : le lait maternel est riche en anticorps produits par les cellules immunitaires de la mère. Ils vont servir au nouveau-né en attendant qu'il se forge ses propres armes. Les médecins de Molière avaient coutume de parler des humeurs du malade pour désigner les sécrétions du corps. De là le terme d'immunité humorale pour désigner le système de défense que constituent les anticorps sécrétés par la famille des lymphocytes B et de leurs dérivés, les plasmocytes. Les anticorps font partie d'une famille de protéines appelées immunoglobulines. Ils ont diverses formes et sont répertoriés comme IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Ce qui les différencie, c'est la taille et la partie dite constante, le pied de l'« Y », qui revêt diverses formes lorsqu'ils sont sécrétés par les plasmocytes. Certains anticorps sont spécialisés dans le passage des muqueuses, se retrouvent dans la salive ou les larmes et servent à neutraliser les agents pathogènes avant qu'ils n'entrent dans le corps. L'immunité humorale est ainsi désignée par opposition à l'immunité cellulaire qui désigne le système de défense constitué par les macrophages et les lymphocytes.

On parle d'anticorps neutralisants quand ils sont capables de bloquer l'effet pathogène de leur cible. Ainsi, les anticorps qui nous défendent contre le tétanos sont capables en se fixant sur les toxines émises par la bactérie du tétanos de neutraliser ses effets. De même, les anticorps neutralisant le virus de la grippe sont capables d'empêcher sa fixation aux récepteurs membranaires qui constituent sa cible. On dit des anticorps qu'ils sont monoclonaux lorsqu'ils sont produits par des plasmocytes de la même lignée, des clones produisant des anticorps exclusivement dédiés à une cible bien précise. Par opposition, les anticorps polyclonaux sont issus de clones différents, par conséquent, ils peuvent fixer différentes choses.

Cette propriété remarquable qu'ont les anticorps de pouvoir servir à détecter des objets biologiques bien précis a été largement mise à profit par les chercheurs en biologie pour rechercher la présence de tel élément particulier dans un bouillon de culture. Toute une technique de laboratoire a ainsi été développée autour des anticorps et de nombreuses entreprises de biotechnologie sont spécialisées dans la production d'anticorps spécifiques ou fabriqués « à la demande ».

La mémoire constituée par le répertoire des anticorps est ce que l'on interroge pour savoir si une personne a été en contact avec un agent pathogène donné. Ainsi, pour savoir si une personne est infectée par le VIH, la première chose que l'on recherche est la présence d'anticorps anti-VIH. C'est ce que l'on nomme une sérologie dont le résultat est annoncé comme positif ou négatif pour l'agent recherché.

En 1796, le Dr Edward Jenner, un médecin anglais, avait observé que les enfants des fermes au contact des animaux parfois atteints d'une maladie appelée la vaccine (de l'adjectif latin *vaccinus*, « propre à la vache », *vacca*) étaient immunisés contre une maladie, celle-ci bien humaine et mortelle, la variole. Il eut donc l'idée d'administrer à ses patients l'agent de la vaccine animale auquel les humains sont insensibles en vue de les immuniser. C'est ainsi que naquit la vaccination. On se rend compte à travers elle que l'antigène à l'origine de la réaction immunitaire créatrice d'anticorps et de leur mémorisation n'est pas forcément l'agent pathogène contre lequel on veut se protéger, il suffit qu'il lui ressemble.

2 HLA et CMH

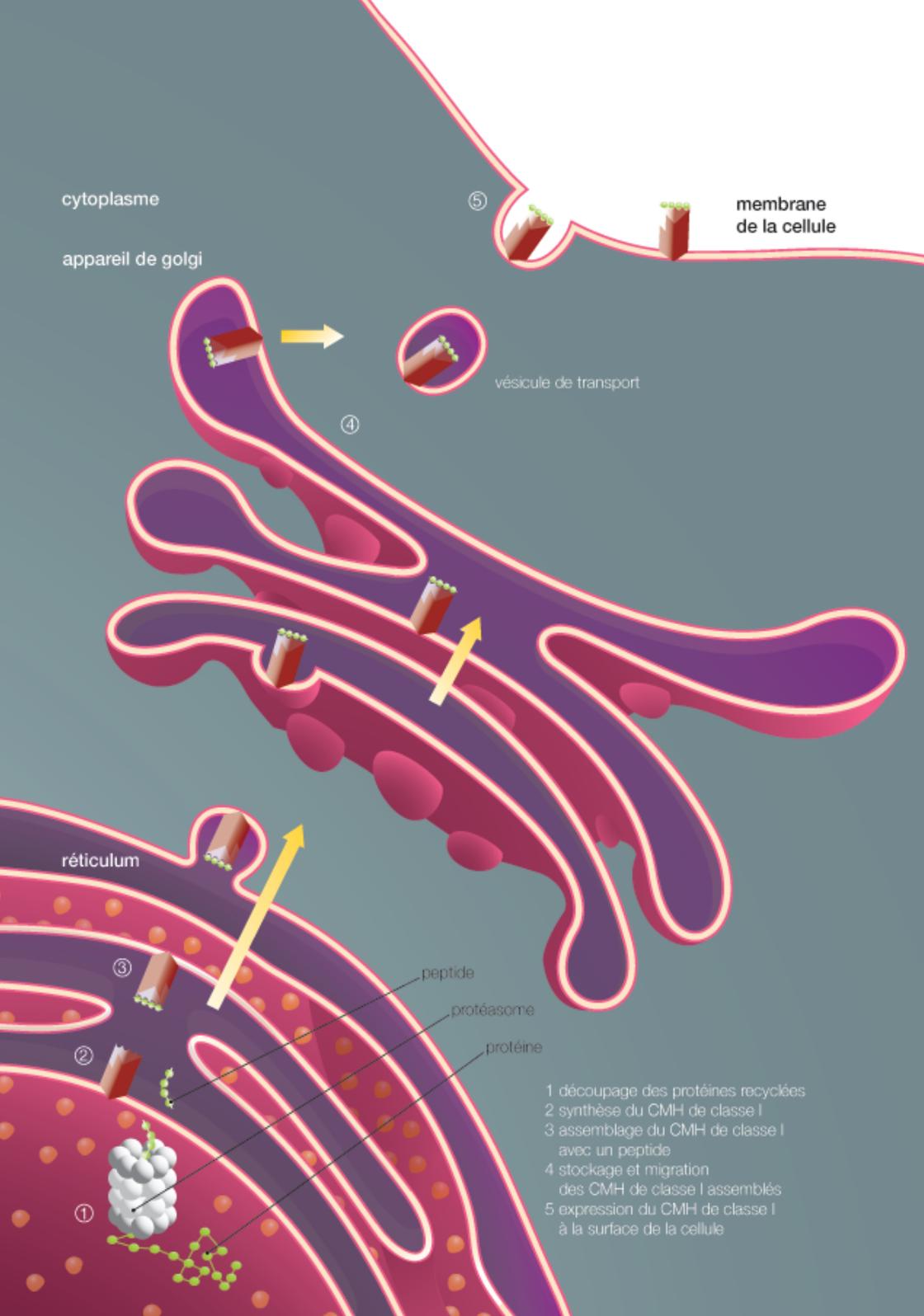
1 la marque d'identité du soi

La question essentielle que se pose l'immunité, c'est de savoir distinguer le soi du non-soi. Lorsque l'on se pose intuitivement la question à l'échelle de notre existence, l'idée qui vient assez facilement est celle de la propriété. Dans le cas d'une bibliothèque, par exemple, les livres qui lui appartiennent sont reconnaissables parce qu'ils comportent tous une marque d'inventaire de l'établissement. On peut ainsi facilement faire la différence avec les ouvrages d'une autre bibliothèque ou bien ceux qui circulent librement. De même on peut aussi se figurer que l'appartenance des citoyens à un pays est reconnaissable à ce qu'ils sont tous capables d'exhiber une carte d'identité commune mais différente d'un pays à l'autre. Au cours de l'évolution des espèces, l'immunité a développé un système de ce type. En effet, toutes les cellules - ou presque - sont capables de fabriquer une protéine membranaire qui est leur marque d'appartenance au même individu, c'est le **complexe majeur d'histocompatibilité** ou **CMH**. Pour faire en sorte que cette carte d'identité soit originale pour chaque individu, cette protéine est fabriquée à partir d'un ensemble de gènes caractéristiques de l'espèce et desquels certains seulement seront utilisés. La diversité de ces gènes et l'originalité de la sélection est encore renforcée par le mélange des gènes, déjà potentiellement différents, issus des deux parents. Cette mécanique, découvert notamment par le français Jean Dausset en 1958 - prix Nobel de médecine 1980 - a été nommé **système HLA** pour Human Leucocyte Antigen, parce qu'il est apparu comme une marque spécifique, un antigène, et qu'il a été identifié au départ sur les lymphocytes, bien avant que l'on comprenne tout le mécanisme auquel il est lié. Depuis lors, on a aussi réalisé qu'il concernait toutes les cellules.

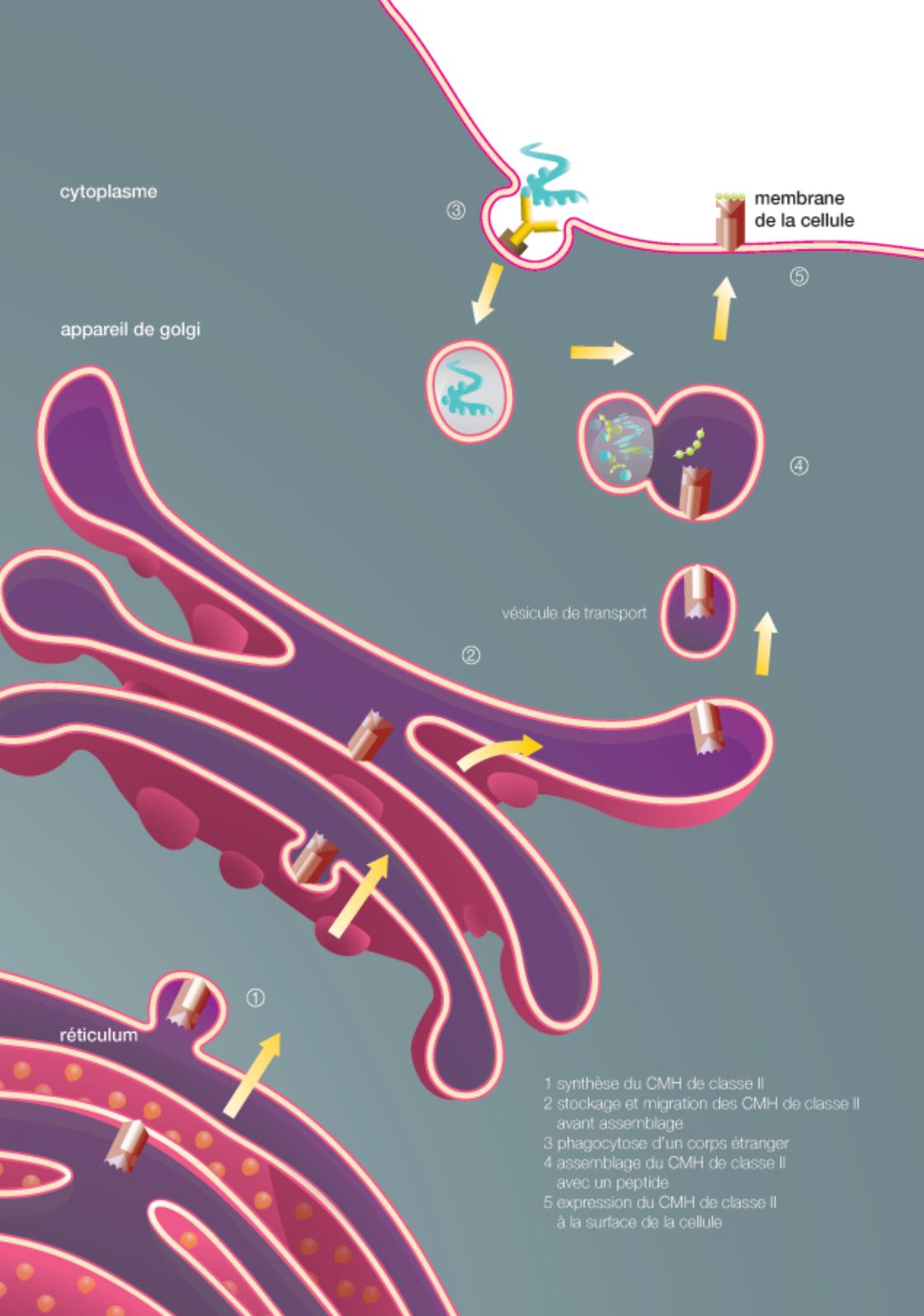
2 le CMH de classe I

Mais le CMH ne suffit pas à caractériser seul l'appartenance au soi. Le mécanisme est un peu plus sophistiqué. Chaque cellule se doit de renouveler ses protéines régulièrement afin de se protéger contre l'usure et la dégénérescence. Ainsi, parmi les mécanismes cellulaires, il en est un qui sert à éliminer les vieilles protéines usées. Ce mécanisme est assez complexe. Il comporte d'une part un dispositif de marquage des éléments à éliminer et d'autre part une machinerie, le **protéasome**, servant à découper les protéines éliminées en petits bouts d'une dizaine d'acides aminés, ce que l'on appelle des peptides.

Fig. 16 Fabrication et expression du CMH de classe I



- 1 découpage des protéines recyclées
- 2 synthèse du CMH de classe I
- 3 assemblage du CMH de classe I avec un peptide
- 4 stockage et migration des CMH de classe I assemblés
- 5 expression du CMH de classe I à la surface de la cellule



cytoplasme

appareil de golgi

réticulum

membrane de la cellule

vésicule de transport

- 1 synthèse du CMH de classe II
- 2 stockage et migration des CMH de classe II avant assemblage
- 3 phagocytose d'un corps étranger
- 4 assemblage du CMH de classe II avec un peptide
- 5 expression du CMH de classe II à la surface de la cellule

Le CMH possède à son extrémité extérieure une sorte d'écrin capable de recevoir un de ces **peptides**. Le mécanisme d'assemblage du CMH récupère un échantillon de protéines cellulaires pour l'associer au CMH qui, ainsi, l'expose à la surface de la cellule. C'est donc un peu comme si, en plus de la carte d'identité, une personne devait aussi présenter le contenu de sa poubelle. À la réflexion, c'est effectivement une marque d'appartenance à une certaine société. Mais la fonction ressemble là plutôt au roman d'espionnage. En analysant les poubelles on peut découvrir des « intrus », des choses qui ne se trouvent pas chez un individu « normal ». Ce que va rechercher le système immunitaire dans ce CMH associé à un débris intérieur, c'est précisément cela : la trace d'un intrus. Cette trace, ce peut être bien évidemment celle produite par un colonisateur ayant envahi la cellule, un virus par exemple. Mais il peut aussi s'agir de la marque d'un dysfonctionnement de la cellule comme un cancer. Puis, avec la découverte de fonctions différentes, ce CMH fut appelé CMH de classe I.

Fig. 17 Fabrication et expression du CMH de classe II

3 le CMH de classe II

Il est apparu qu'il existait un autre CMH. La différence entre les deux n'est pas très grande, juste ce qu'il faut pour être différencié par les cellules qui les identifient. La principale différence - mais ce n'est pas la seule - réside dans cet échantillon de matière biologique qu'ils présentent. Tandis que le CMH de classe I exhibe ce qu'on a appelé les poubelles de la cellule, le CMH de classe II récupère quant à lui un échantillon de substance étrangère captée par phagocytose. Conséquence immédiate, il n'est présent que sur des cellules immunitaires capables de cette tâche. Ainsi, les macrophages font ce travail de présentation de leur découverte. Les lymphocytes B aussi sont capables de capturer des antigènes grâce aux anticorps qu'ils fabriquent, puis de les phagocyter et d'en présenter des échantillons grâce au CMH de classe II. C'est pourquoi on appelle les cellules pourvues de cette fonction, les **cellules présentatrices d'antigène**. Il existe même une cellule de l'immunité dont c'est la tâche essentielle, un professionnel de la présentation d'antigène, c'est la **cellule dendritique**. On peut ainsi constater que ce qui fait la différence entre les phagocytes, c'est une certaine spécialisation dans la chaîne composée par la capture, la destruction des agents étrangers détectés et la présentation des échantillons antigènes. Mais à qui présenter ces antigènes ?

3 les lymphocytes T

Il est maintenant aisé de comprendre qu'il va falloir en face des CMH un moyen de scruter ce qu'ils présentent. Ce rôle est dévolu aux lymphocytes T. La principale clé de détection est un récepteur membranaire, une protéine exprimée par la membrane des lymphocytes T, le **TCR** pour T-Cell Receptor., autrement dit, le **récepteur de cellule T**. Dans son principe d'élaboration et de fonctionnement, ce récepteur a un peu quelque chose à voir avec les anticorps. En effet, comme eux, il possède un site fabriqué de manière aléatoire à partir d'un ensemble de gènes destinés à reconnaître de manière spécifique des antigènes étrangers. Lors de la maturation des nouvelles cellules T, chaque cellule sélectionne au hasard les gènes qui donneront à son récepteur T une forme de reconnaissance originale bien spécifique. C'est ce récepteur d'une part et la diversité de forme de ces récepteurs portés par la population de lymphocytes T d'autre part qui permettent de scruter les **épitopes** (*voir reconnaître l'envahisseur, l'anticorps p.45*) présentés par les CMH. Comme dans le cas des lymphocytes B porteurs d'anticorps, les nouveaux lymphocytes T **naïfs** sont à la recherche de la forme complémentaire qui leur sera apportée par une cellule présentatrice d'antigène. Là encore, lorsque cette reconnaissance se produit, le lymphocyte sera **activé**. Et bien entendu, ici aussi les cellules activées vont se multiplier, créant ainsi une population de nombreux clones qui possèdent tous la même forme de reconnaissance, démultipliant les forces lancées dans la bataille. En encore une fois, à l'issue des combats, le système va garder la trace et mémoriser le souvenir de l'ennemi rencontré puisque quelques cellules issues de ces rangs vont acquérir un caractère de longévité et vont alimenter le **répertoire** des pathogènes connus en devenant des **cellules mémoire**.

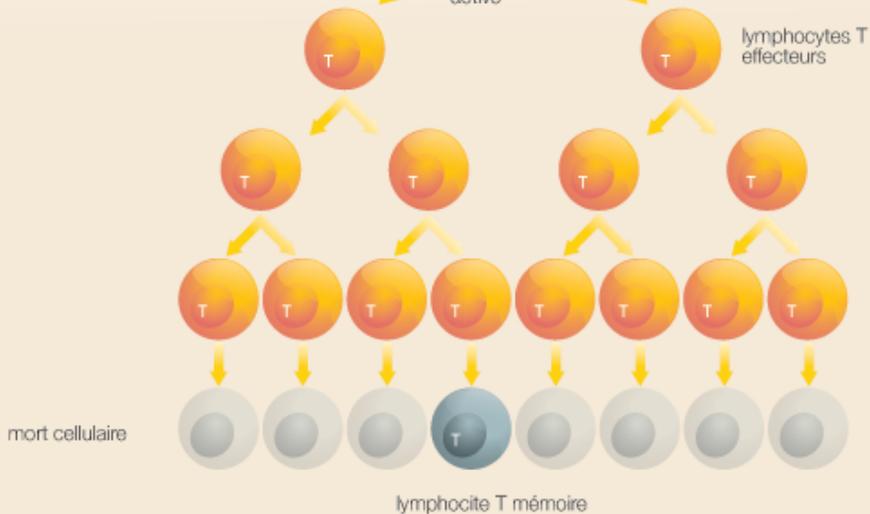
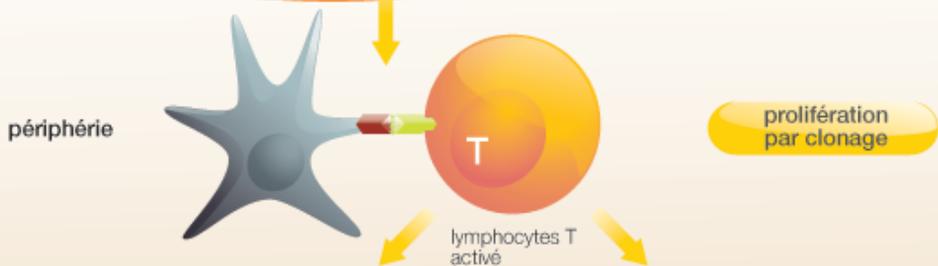
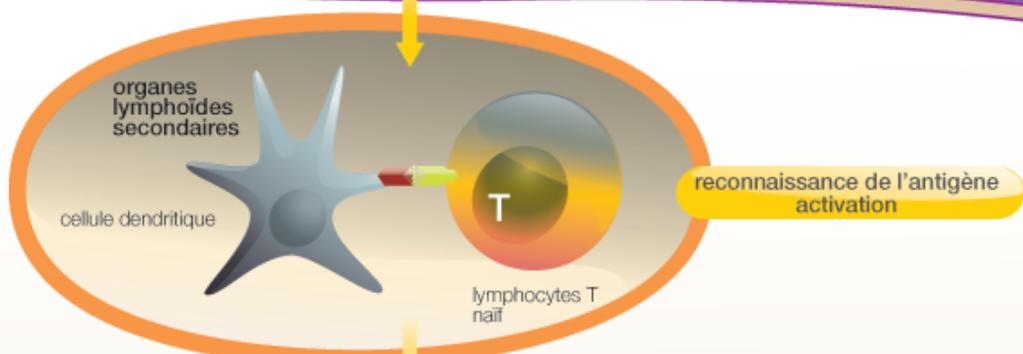
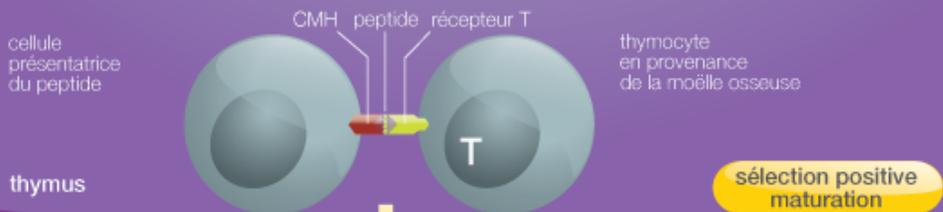
Fig. 18 Activation des lymphocytes T et mémorisation

1 CD4, CD8 et thymus

Il reste deux questions à résoudre pour tout comprendre dans cette histoire :

- < Qu'est ce qui fait la différence entre CMH de classe I qui présentent des échantillons issus du recyclage des cellules et CMH de classe II qui présentent des échantillons des ennemis capturés ?
- < Comment le système de reconnaissance fait-il la différence entre les échantillons du soi et ceux du non-soi ?

La réponse à ces deux questions est : le **Thymus**. Dans l'analogie militaire, le thymus représente l'école d'officiers. On considère ainsi les lymphocytes T comme les chefs sous l'autorité desquelles se trouvent toutes les autres cellules de l'immunité. Ce sont elles qui sont capables de reconnaître les ennemis parce qu'elles l'ont appris dans le thymus.



En effet, les futurs lymphocytes τ issus de la moelle osseuse entrent dans le thymus pour y subir deux sélections. La première est la capacité de leur TCR à interagir avec le CMH. Seules les cellules qui en sont capables seront conservées. La deuxième sélection sera la reconnaissance du « soi ». À l'issue de cette sélection, seules les cellules **incapables** de reconnaître les antigènes du « soi » qui leur sont présentées, autrement dit, incapables d'auto-détruire l'organisme, seront conservées. Ce sont donc les cellules dont le TCR reconnaît une forme inconnue, autrement dit, une forme à priori **étrangère** qui seront conservés. Toutes les cellules qui ne se seront pas conformées à ces sélections seront éliminées par apoptose. Cette sélection, extrêmement rigoureuse, élimine ainsi près de 90 % des candidats initiaux. À cette étape de la maturation, les cellules acquièrent deux autres récepteurs à leur surface, l'un capable de se lier au CMH de classe I, le récepteur CD8, l'autre au CMH de classe II, c'est le CD4. La dernière étape de maturation consistera à sélectionner les cellules de manière à les spécialiser pour l'un ou l'autre rôle seulement. Elles ne conserveront alors que le récepteur correspondant à ce rôle.

Le contact entre un lymphocyte et sa cellule cible est en réalité sensiblement plus complexe que la représentation que nous en donnons ici. Il met en jeu tout un protocole de reconnaissance et d'échange entre cellules, un peu à la manière d'une liaison informatique. Ce contact est appelé **synapse immunologique**.

Fig. 19 Synapses immunologiques entre lymphocytes et cellules cibles

Du thymus vont donc sortir deux populations de cellules :

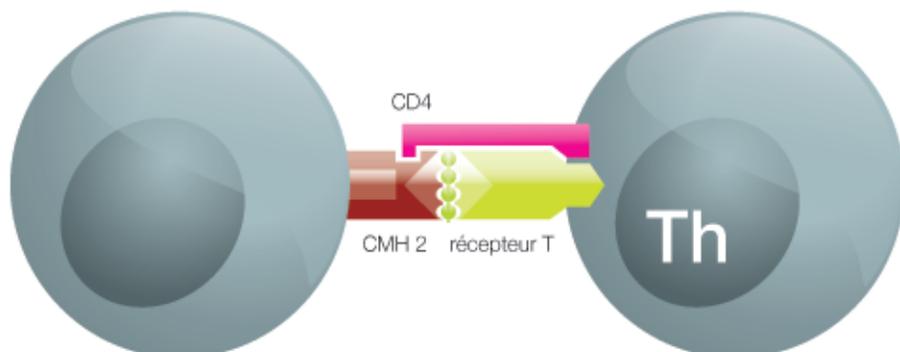
< **Les lymphocytes τ CD4+** encore appelés couramment lymphocytes ou cellules T4 ou CD4. Ce sont celles qui reconnaissent parmi les antigènes présentés par un CMH de classe II, sélectionné grâce au récepteur CD4, ceux qui sont étrangers. Ces lymphocytes sont appelés cellules τ auxiliaires, une traduction moins expressive que l'appellation anglaise : T-Cell Helper, en abrégé : Th.

< **Les lymphocytes τ CD8+** encore appelés couramment lymphocytes ou cellules T8 ou CD8. Ce sont celles qui reconnaissent parmi les antigènes présentés par un CMH de classe I, sélectionné grâce au récepteur CD8, ceux qui sont étrangers. Ces lymphocytes sont appelés cellules τ cytotoxiques, en abrégé τ_c ou en anglais CTL pour Cytotoxic T Lymphocyte.

Ces deux types de cellules ont en commun ce mécanisme de reconnaissance des antigènes. Mais leur rôle dans l'immunité est très différent.

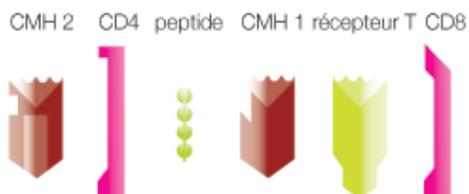
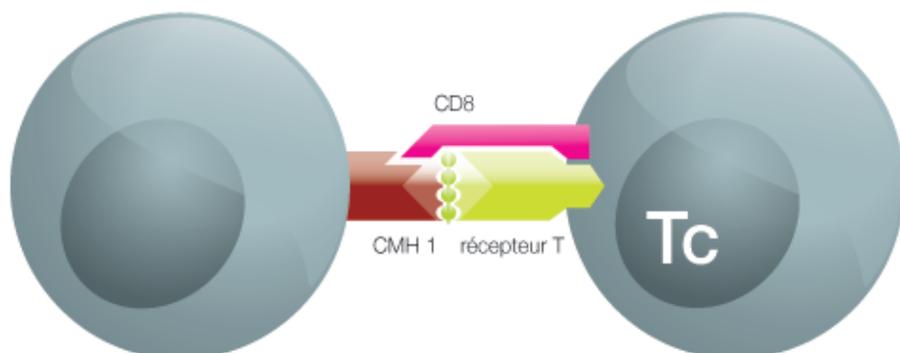
cellule cible : les cellules présentatrices d'antigène ;
cellule dendritique, lymphocyte B, macrophage

lymphocyte T CD4+



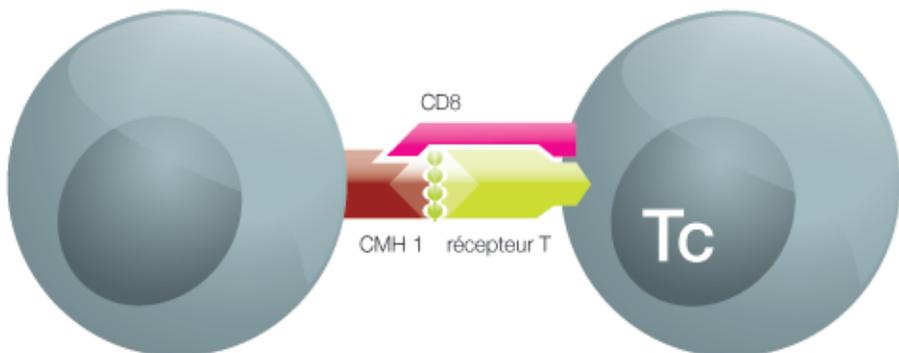
cellule cible : toutes les cellules de l'organisme
dont les cellules infectées par un virus ou anormales

lymphocyte T CD8+



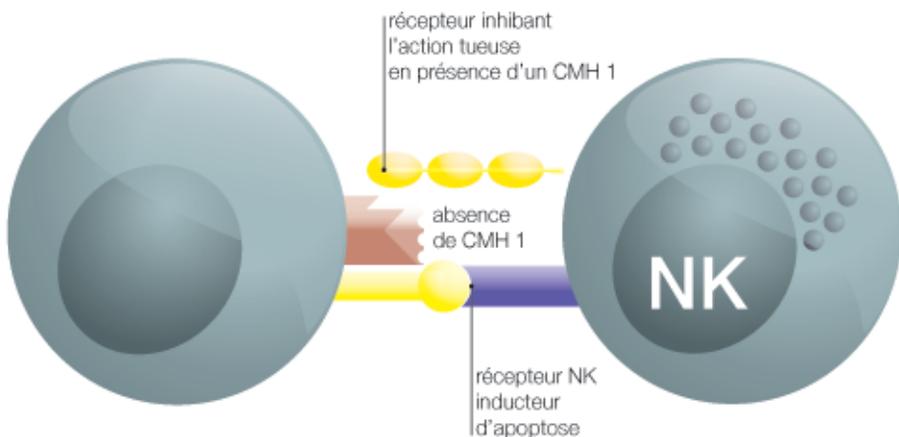
cellule cible

lymphocyte T CD8+



cellule cible

cellule NK



peptide CMH 1 récepteur T CD8



Les cellules Th ou lymphocytes T_{CD4+} , sont stimulées lorsqu'elles reconnaissent des antigènes étrangers que leur présentent les cellules présentatrices d'antigène, lymphocytes B, macrophages et surtout les cellules dendritiques. Leur rôle est de gouverner l'immunité. Pour cela elles communiquent avec l'ensemble du système immunitaire grâce à l'émission de cytokines.

Les cellules T_c ou lymphocytes T_{CD8+} , sont stimulées lorsqu'elles découvrent un antigène étranger présenté par une cellule quelconque du corps. Cela signifie que la cellule ainsi contrôlée s'est trouvée à produire quelque chose signant son dysfonctionnement. Typiquement, il s'agit de cellules envahies par exemple par des virus ou bien de cellules dont le mécanisme est altéré, des cellules cancéreuses. Le rôle du lymphocyte T_c est alors de détruire la cellule ainsi découverte. Elle possède pour cela les mêmes mécanismes de destruction que les cellules NK, c'est-à-dire, après s'être accolée à la cellule cible étrangère, la capacité à sécréter des protéines capables de perforer la membrane de la cible, les perforines, et d'autres protéines capables de déclencher le processus d'apoptose de cette cible. C'est cette propriété qui leur a conféré leur dénomination de cytotoxique.

2 plan B

A ce stade, cette belle mécanique pourrait sembler parfaite. Elle présente tout de même un risque : une cellule qui ne fonctionne pas normalement ou bien qui serait infectée par un virus, pourrait ne pas exhiber le CMH à sa surface. Elle deviendrait alors indétectable tout en étant corrompue. En fait, il n'en est rien. La mécanique de l'immunité consiste toujours à prendre pour inconnu et nuisible tout ce qui n'est pas reconnaissable. Et dans ce rôle, ce sont des cellules de l'immunité innée qui exécutent le travail : les lymphocytes NK (*voir les lymphocytes NK p.40*). Elles sont, en effet, capables d'éliminer les cellules du soi qui ne présentent pas de CMH de classe I. Cette fonction est encore renforcée par diverses protéines que les cellules qui ne fonctionnent pas bien peuvent exhiber à leur surface pour se signaler, comme une sorte de système d'alarme. Ces mécanismes facilitent d'autant leur détection et leur destruction par les lymphocytes NK.

Fig. 20 Plan B : les lymphocytes NK

Inflammation

Pour réagir à une agression, la machinerie immunitaire a besoin de mobiliser largement tous les moyens nécessaires. Elle va le faire en créant un phénomène appelé inflammation dont les effets sont bien connus : gonflement (oedème), chaleur et douleur. L'inflammation peut résulter d'une agression physique ou être la conséquence d'une infection. Mais elle peut aussi constituer une réaction de type allergique. L'inflammation se compose de différentes phases.

L'une de ces phases est vasculaire. Elle consiste en une dilatation des vaisseaux sanguins et l'augmentation de leur perméabilité afin de faciliter l'arrivée des cellules immunitaires. Les signaux provoquant ces effets sont d'origine locale. C'est d'abord l'histamine et la sérotonine, deux amines stockées dans diverses cellules de l'immunité locale comme les mastocytes. Ce sont aussi les prostaglandines et les leucotriènes, des acides gras produits par les cellules en état de stress qui ont des effets marqués, locaux (vasodilatation, attraction des leucocytes polynucléaires) et généraux, tels que la fièvre. D'autres signaux activent les plaquettes et les protéines du complément notamment.

L'autre phase est cellulaire. Elle fait intervenir notamment les cellules de la paroi des vaisseaux sanguins qui facilitent, par l'expression de récepteurs appropriés, l'adhésion des cellules immunitaires circulant dans les vaisseaux. Cela leur permet de s'arrêter puis de traverser la paroi à l'endroit où ces récepteurs sont exprimés. D'autre part, les macrophages et les lymphocytes, principalement, sécrètent des cytokines qui contrôlent l'inflammation. Certaines de ces cytokines sont pro-inflammatoires (IL1, IL6 et TNF α), d'autres au contraire sont anti-inflammatoires (IL4, IL10, et IL13). Elles modulent la réaction inflammatoire selon leur intensité en agissant sur les autres cellules de l'immunité.

Dans certaines maladies chroniques comme l'infection par le VIH, l'état inflammatoire devient permanent avec plus ou moins d'intensité. Cela ne va pas sans s'accompagner à la longue de complications au niveau de divers organes vitaux comme le cœur ou le foie et pourrait aussi expliquer l'apparition prématurée de cancers.

entre inné et acquis

Les chapitres précédents ont décrit les principaux acteurs de l'immunité. Il a aussi été question de leurs fonctions individuelles, voire, un peu de leurs relations. Mais le système immunitaire est avant tout un ensemble cohérent dont tous les acteurs agissent de manière très concertée. Et cette concertation s'étend aussi au reste des cellules du corps. Quel système de défense pourrait agir autrement que grâce à une belle organisation et des moyens de communication efficace ? Comment protéger l'intégrité du corps sans relations étroite avec ses membres ? La complexité de cette organisation est telle que tout n'en est pas encore compris à ce jour. Et si le détail des mécanismes dépasse sensiblement le cadre de cet ouvrage, il est malgré tout possible d'en apprécier les aspects les plus importants.

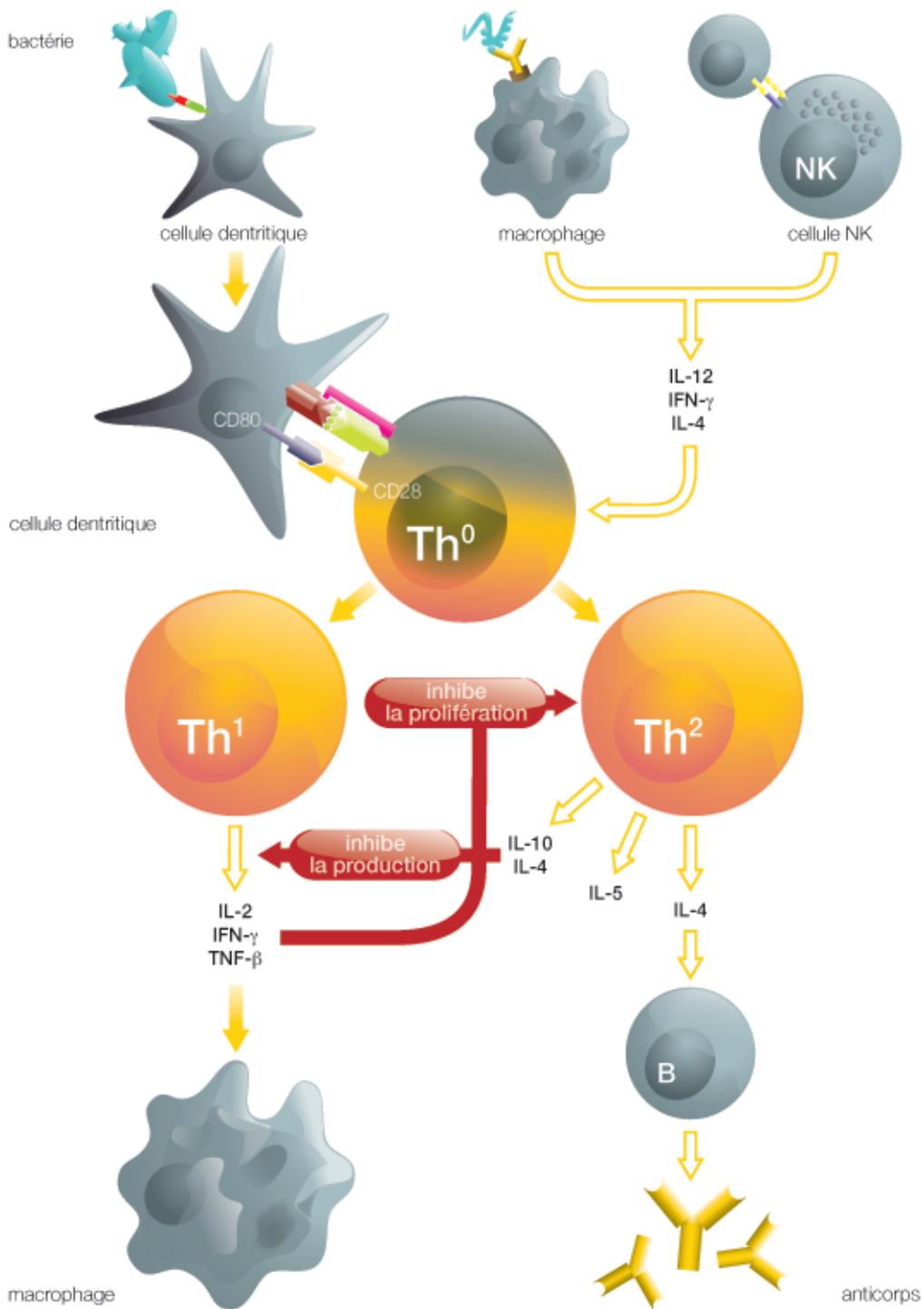
1 les moyens de communication

Pour communiquer entre elles, les cellules de l'immunité utilisent une batterie de signaux chimiques et de récepteurs de surface qui leur sont spécifiques. Ainsi, telle cellule placée dans des conditions précises va synthétiser à partir d'un gène donné une protéine signal et la conduire à la surface de sa membrane pour la sécréter. Cette protéine agira sur une autre cellule en étant captée par un récepteur spécifique que cette autre cellule aura exprimé dans sa membrane. Lorsque cette interaction a lieu, le récepteur déclenche à l'intérieur de cette autre cellule divers événements capables de changer son comportement. Les signaux utilisés par l'immunité sont des sortes d'hormones appelés **cytokines**, une famille de substances dans laquelle on trouve divers sous-groupes comme les **interleukines** ou les **interférons** ainsi que divers **facteurs de croissance**.

2 la gestion des équilibres

Ce qui fait la qualité et l'efficacité du système immunitaire des mammifères dont nous faisons partie, c'est à la fois l'extraordinaire diversité des réponses possibles aux agressions dont nous pouvons être victimes et la qualité de l'organisation du système et sa capacité à apprendre puis à restituer son expérience avec toujours plus d'acuité mais aussi de tolérance.

Face à un envahisseur, les soldats du système immunitaire n'agissent pas de manière désordonnée, chacun a un rôle précis et agit selon les ordres. Ce sont les lymphocytes qui assurent la coordination du système. Les éléments de l'immunité innée montent la garde et assurent les défenses en première ligne. Lorsqu'ils ont capté quelque chose, ils déclenchent l'alarme par divers signaux et font remonter au niveau du commandement l'identification de l'envahisseur. À ce stade, les décisions à prendre sont de deux ordres, d'une part employer les moyens appropriés et d'autre part, moduler l'intensité de la réponse. Ces choix seront surtout guidés par l'expérience acquise.



Dans le choix des moyens, les lymphocytes Th (ou T_{CD4+}) disposent de deux types de réponse : soit humorale, c'est-à-dire en favorisant la production d'anticorps, soit cellulaire, en stimulant surtout les macrophages. Ce choix dépend essentiellement des conditions dans lesquelles un lymphocyte Th naïf, appelé à ce stade Th0, va être stimulé et fait encore l'objet de recherches. Il amène les lymphocytes Th0 à se spécialiser soit :

< en **Th1** émettant Interleukine 2, Interféron γ et TNF α qui stimuleront principalement les macrophages et une réponse inflammatoire (*voir encadré Inflammation p.60*) mais aussi les lymphocytes NK et les lymphocytes T_c (ou T_{CD8+}) ;

< en **Th2** émettant Interleukine 4, 5 et 10 et favorisant ainsi la différenciation et la prolifération des lymphocytes B et la production d'anticorps.

Fig. 21 Élaboration d'une réaction immunitaire

Le type de réponse choisi s'inscrit alors dans les répertoires de lymphocytes mémoire et amène progressivement un individu à se singulariser. Ce mécanisme d'apprentissage ne donne pas les mêmes résultats chez tout le monde. Son originalité dépend de la diversité génétique du CMH, ce qui explique pourquoi tout le monde ne réagit pas de la même manière aux mêmes agressions.

L'intensité de la réponse est bien entendu fonction de celle de l'attaque. Plus il y a d'invasisseurs, plus le système sera stimulé et plus il va réagir. Mais le système immunitaire possède aussi divers mécanismes modérateurs capables de ralentir ses effets, d'adapter sa réponse qualitativement mais aussi de prévenir les débordements du système. Ainsi, les mécanismes Th1 et Th2 sont antagonistes. D'une part les Th2 sécrètent l'IL 4 et l'IL 10 qui régulent l'activité des macrophages à la baisse. D'autre part les Th1 émettent l'IFN γ capable de ralentir l'activation des lymphocytes B. C'est aussi le cas des lymphocytes T_{CD8} qui, lorsqu'ils sont activés, peuvent sécréter IL 4 ou IFN γ .

Du côté des anticorps et des lymphocytes B, il existe aussi divers mécanismes qui concourent à créer un équilibre entre activation et modération. Mais l'activité modératrice du système immunitaire est surtout le fait de lymphocytes T dédiés à cette tâche, les lymphocytes T régulateurs. La recherche est aujourd'hui particulièrement vivace dans ce domaine où il reste encore beaucoup de choses à découvrir. Les connaissances actuelles ne permettent pas encore d'exposer une vue générale et synthétique de la question. Néanmoins, l'objet de ces régulations est clair : permettre au système immunitaire d'adapter la réponse à l'attaque, éviter ou limiter les débordements d'activité et les réactions mal dirigées et permettre au système de revenir à la normale en détruisant les bataillons de cellules devenues inutiles lorsque le danger est écarté, principalement en déclenchant l'apoptose des cellules en surnombre.

Fig. 22 Molécule d'interleukine II (image wikipedia)



Quelques cytokines

Bon nombre d'appellations de cytokines sont issues de leur découverte et leur rôle tel qu'il est décrit aujourd'hui n'a plus qu'un rapport éloigné de cette origine. Ainsi le $TNF\alpha$, Tumor Necrosis Factor, autrement dit, le facteur nécrosant des tumeurs, doit son nom à Carswell, son découvreur en 1975 qui avait observé que cette protéine pouvait provoquer la nécrose d'une tumeur. Il est décrit aujourd'hui comme une cytokine émise par les cellules réagissant à une agression. Il agit en de nombreux endroits et sur différents organes en

contrôlant la diminution de l'appétit, la fièvre, la résistance à l'insuline, il favorise la migration des cellules immunitaires à travers les parois des vaisseaux sanguins, il stimule la phagocytose et augmente les signes de l'inflammation.

L'interleukine 2 : appelée initialement facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF), l'interleukine 2 est émise essentiellement par les lymphocytes T_{CD4+} en réaction à la reconnaissance de leur antigène spécifique. Les cellules réceptrices sont surtout les lymphocytes T, B et les NK. Elle accélère la prolifération des lymphocytes T_{CD4+} et $CD8+$, stimule la croissance et l'activité des cellules NK ainsi que l'activation des lymphocytes B.

Les interférons : la plupart des cellules de l'organisme, lorsqu'elles sont envahies par des virus, libèrent des interférons α et β . Véritables signaux d'alerte, ils protègent les cellules infectées par des virus en bloquant la production virale et protègent les cellules voisines de l'infection virale en induisant chez elles la synthèse de diverses protéines, notamment des enzymes capables de bloquer la réplication virale. Mais ils induisent aussi l'organisation des défenses en stimulant l'activité des macrophages et des cellules NK et augmentent l'expression des antigènes CMH de classe I.

L'interféron γ est sécrété par les lymphocytes T_{CD4+} et $CD8+$ et par les lymphocytes NK. Il agit en se fixant sur des récepteurs spécifiques membranaires qui activent la synthèse de diverses protéines responsables de ses effets :

- < Il protège les cellules contre les infections virales.
 - < Il stimule l'activité phagocytaire des macrophages, leur permettant de tuer les cellules tumorales.
 - < Il stimule la maturation des lymphocytes T et B et augmente la production d'anticorps.
 - < Il augmente l'expression des CMH de classe I et II par les macrophages.
 - < Il active les neutrophiles et les lymphocytes NK.
 - < Il active les cellules endothéliales et augmente leur capacité de fixation des lymphocytes.
- C'est pour cette raison que les interférons sont très utilisés comme médicament dans le traitement de maladies virales.

3 la gestion des déplacements

L'autre aspect essentiel d'un système de défense que l'on retrouve largement dans l'immunité, c'est évidemment la mobilité et la capacité à arriver rapidement au bon endroit avec les bons moyens. Là encore, il n'y a pas de diable extraordinaire dans la boîte mais un remarquable mécanisme fait de signaux émis et de récepteurs membranaires. La gestion des déplacements dans le système immunitaire est organisée de telle sorte que les cellules immunitaires suivent un parcours précis au long de leur existence où chaque phase correspond à un emplacement. Le parcours le plus démonstratif est celui de la **cellule dendritique** ou DC, Dendritic Cell. Lorsque les cellules précurseurs des DC quittent la moelle osseuse où elles sont produites, elles empruntent la circulation sanguine pour se répartir dans le corps à la recherche d'intrus. Lorsqu'elles auront rencontré leur antigène, elles vont abandonner leur lieu de veille et remonter les canaux lymphatiques vers le prochain ganglion pour présenter leur découverte aux lymphocytes T. C'est là que leur vie s'achève et que le lymphocyte ainsi activé prendra le relais pour se diriger à son tour vers la périphérie, vers le lieu de l'infection. Sur les grandes distances, c'est la force de la circulation sanguine qui permet aux cellules de se déplacer dans les vaisseaux. Mais comment ces cellules suivent-elles le bon chemin ? Deux mécanismes oeuvrant en parallèle sont en jeu.

Trouver la bonne adresse : Dans la circulation, le flux sanguin entraîne à toute vitesse toutes les cellules qui y baignent. Les cellules de l'immunité possèdent sur leur surface membranaire des sortes de harpons qui leur permettent de s'accrocher à d'autres protéines hérissées sur les cellules de la paroi des vaisseaux. La particularité de ce système c'est que n'importe quelle cellule ne porte pas n'importe quel crochet. Les cellules immunitaires portent des récepteurs spécifiques selon leur nature (lymphocytes B, T, NK, cellules dendritiques...) et leur état (naïfs, activés, mémoire...) tandis que les parois des vaisseaux sont recouvertes localement d'accroches spécifiques selon le lieu (poumons, intestins, peau, foie, ganglions lymphatiques) et le contexte (les cellules touchées par une lésion et les cellules de l'immunité présentes émettent des signaux à destination des cellules des vaisseaux). La bonne cellule passant au bon endroit est seule capable de s'accrocher à la paroi du vaisseau et de résister au flux. Une fois arrêtée, elle peut traverser cette paroi, une opération appelée **extravasation**, et se diriger dans les tissus vers le lieu où elle sera utile. Toute une famille de ces molécules d'adhésion qui permettent l'accroche est actuellement connue, des intégrines, des sélectines et d'autres protéines de la famille des immunoglobulines.

Suivre la bonne piste : pour se diriger, les cellules immunitaires utilisent un autre mécanisme : les **chimiokines** et leurs récepteurs. Les noms de chimiokine et de chimiotactisme dérivent du grec et désignent l'attraction ou la répulsion d'une cellule par une substance chimique. Ainsi, des cellules placées en condition de stress émettent des chimiokines. Les cellules immunitaires nécessaires possèdent à leur surface des récepteurs spécifiques de ces signaux qui leur permettent de suivre le signal à la trace étant entendu que la concentration en produit augmente lorsqu'on se rapproche de la source.

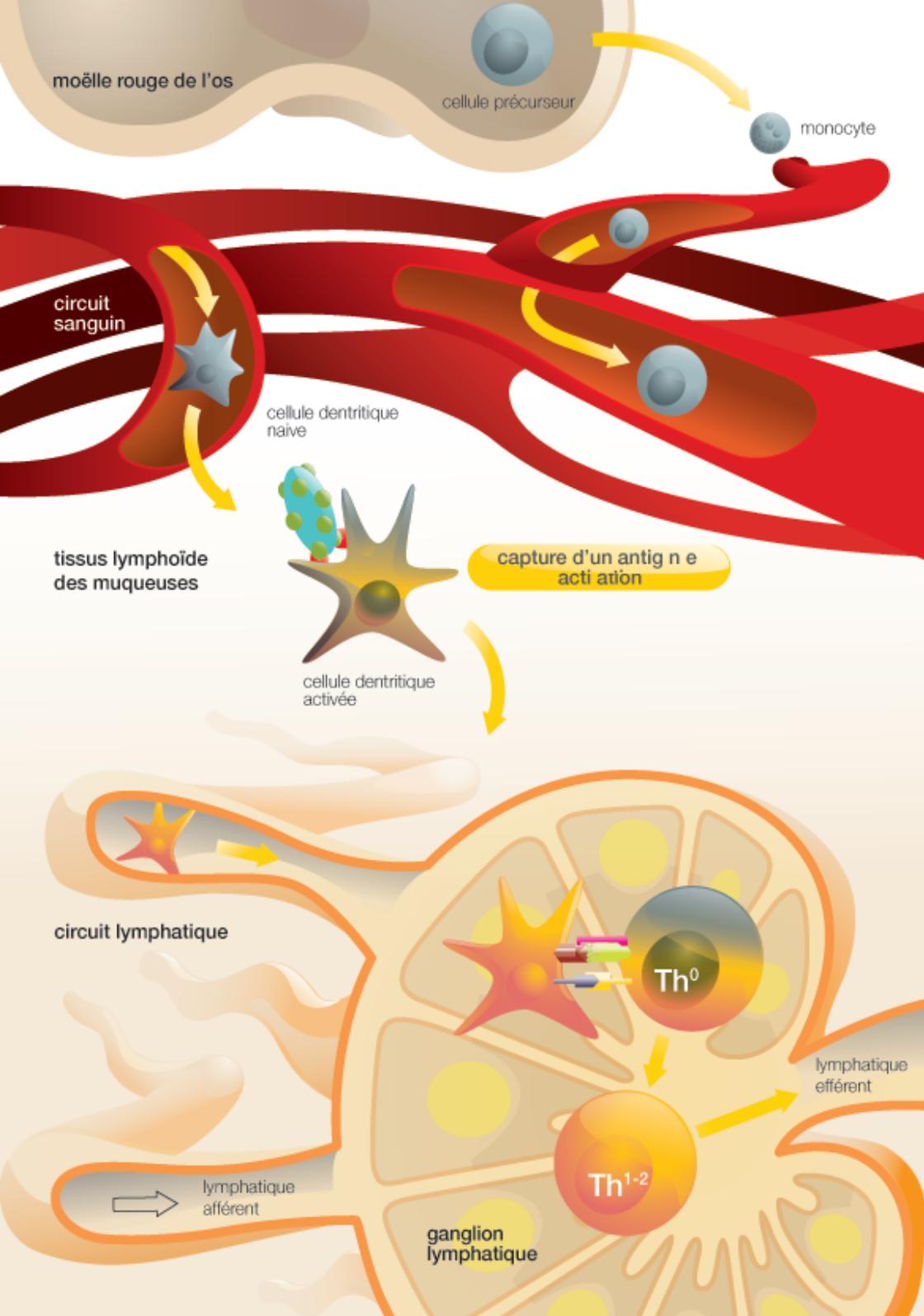
On connaît actuellement près d'une cinquantaine de ces molécules. Après avoir porté des noms les plus divers dérivés le plus souvent de leur découverte ou de leur fonction présumée, on a fini par leur créer une nomenclature plus simple. Les noms commencent par une série de lettres selon leur construction moléculaire, soit : C, CC, CXC et CX3C, puis L pour Ligand ou R pour Récepteur, puis un numéro d'ordre. Chimiokines et récepteurs ne sont pas strictement appariés. Il y a une certaine redondance dans le système. Ainsi, CCL5 précédemment appelé RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted) est une chimiokine détectée par les récepteurs CCR1, CCR3 et CCR5. Mais ce dernier est aussi sensible à CCL3 (ancien MIP-1 α) et à CCL4 (ancien MIP-1 β). À l'inverse, le récepteur CXCR4 n'est sensible qu'à CXCL12 (ancien SDF-1).

Fig. 23 Circulation des cellules immunitaires

4 entre inné et acquis

La réaction immunitaire d'une personne face à une attaque est le fait de mécanismes qui sont les mêmes chez tous les humains. Mais son déroulement n'est pas un standard universel et commun à tout le monde parce que chaque individu possède une originalité génétique et acquiert au fil de sa vie des éléments nouveaux, une sorte de culture de défense acquise à laquelle son système immunitaire se réfère et qu'il enrichit à chaque nouvelle agression.

Mais les réponses initiales ne sont pas les mêmes d'un individu à l'autre et ce, parce que nos gènes transmis par nos parents et combinés entre eux, diffèrent des autres. Ainsi, le CMH de chaque individu lui est-il propre. Mais cela signifie aussi que la capacité de ce CMH à fixer tel antigène plutôt que tel autre ne sera pas la même d'un individu à l'autre. Ce faisant, la sélection d'un TCR correspondant à la réponse de cet individu à ce pathogène ne ressemblera pas à celle d'un autre. D'ailleurs, le TCR en question, dont la forme est obtenue par une sélection aléatoire de gènes ne sera peut-être pas totalement la même non plus, même en réponse à un antigène identique. Et ainsi de suite... la diversité tant innée que acquise est la règle.



moëlle rouge de l'os

cellule précurseur

monocyte

circuit sanguin

cellule dendritique naïve

tissus lymphoïdes des muqueuses

capture d'un antigène

cellule dendritique activée

circuit lymphatique

lymphatique afférent

ganglion lymphatique

Th⁰

Th¹⁻²

lymphatique efférent

Les pathogènes que chaque individu rencontre au cours de sa vie diffèrent essentiellement d'une région du monde à l'autre. Les maladies ne sont pas les mêmes partout et les personnes qui ont appris à réagir aux infections connues dans leur région sont parfois très vulnérables lorsqu'ils voyagent loin de chez eux. Mais l'augmentation des migrations de population a aussi changé les choses. Et cette histoire ne date pas de notre siècle. Ce ne sont pas tant les armes à feu des envahisseurs de l'Amérique au quinzième siècle que les autochtones avaient à craindre, mais bien plus les maladies que les conquérants ont apportées avec eux. Selon certains historiens elles ont fait plus de victimes que les combats.

Fig. 24 La peste - gravure du moyen âge (image wikipedia)

Un exemple d'évolution génétique

Les gènes qui gouvernent la fabrication des innombrables récepteurs, cytokines et autres protéines nécessaires au bon fonctionnement de l'immunité peuvent varier d'un individu à l'autre et être le fruit d'une sélection naturelle. Un bon exemple nous est donné par la mutation delta 32. Elle concerne le gène responsable de la fabrication du récepteur $CCR5$. Les personnes porteuses de cette mutation ont des cellules qui fabriquent un récepteur $CCR5$ incapable de fonctionner. Cette mutation concerne une très faible proportion de la population du monde. Mais elle est particulièrement fréquente chez les européens de souche, jusqu'à 10 %. De longues recherches ont mis en évidence que la sélection remonte au Moyen Age, à l'époque où la peste noire ravageait l'Europe. Cette maladie mortelle a emporté au quatorzième siècle entre un quart et un tiers des Européens. Selon le professeur Christopher Duncan et le Dr Susan Scott de l'université de biologie de Liverpool, ces épidémies ont pu causer une sélection génétique de la population à cause de la résistance que conférait la mutation delta 32 à ses porteurs. On a ainsi abouti à une prépondérance des porteurs de la mutation qui subsiste encore aujourd'hui. C'est à cause de la résistance à l'infection par le VIH que confère cette mutation que les chercheurs se sont intéressés à cette extraordinaire démonstration de ce qui fait l'évolution lente de l'immunité chez les êtres vivants.

Pa. Doctor Schna-

-bel von Rom



Ne Credite, ab omni fabel
quod scribitur von einem vntil
der heylt der Contagion
et essort circa Sohn darinn
Cada vero fabel et an fabel
gleich wie der Corvus auf der Hagen
Ab Credite. zehet nicht dert hin
denn Romis regnat de Pagan.

Quis non deberet sibi asserere
sur seinet Regalder flecken
qua loquatur ab vris et fiam
und deuet seu confitetur
Wu mancher Credet abwasen get
des ihu kente en schwaerung
Marquison heyt seine Hobb
und essum de gebote seel