

Les réponses immunitaires

Introduction

L'**immunité** est définie comme la résistance aux maladies et, plus spécifiquement, aux maladies infectieuses. L'ensemble des cellules et tissus et des molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé **système immunitaire**. La réaction coordonnée de ces cellules et molécules contre les germes pathogènes porte le nom de **réponse immunitaire**.

La réponse immunitaire se déclenche parce que le système immunitaire reçoit **des signaux de « danger »**, et que certaines cellules sont capables de reconnaître des motifs moléculaires associés aux pathogènes (Pathogen Associated Molecular Patterns ou **PAMPS**) tandis que d'autres reconnaissent spécifiquement des molécules ou antigènes identifiés comme étant étrangers à notre organisme. On parle d'antigènes du **non-soi**.

À l'inverse, la réponse immunitaire ne se déclenche pas en présence d'**antigènes du soi**, et en absence de signal de danger.

L'organisme dispose de deux systèmes de défense: **l'immunité innée** et **l'immunité adaptative**.

I. Immunité innée

L'immunité innée, encore appelée naturelle, correspond à une réponse constitutive d'action **immédiate, non spécifique** de l'agent pathogène, **non adaptative**. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. Cette distinction passe par le fait que les cellules de l'immunité innée expriment un ensemble de récepteurs (pathogen Recognition Receptors ou **PRRs**) capables de reconnaître les PAMPS (leurs formes sont complémentaires). Les PAMP étant, par définition, présents chez un grand nombre de micro-organismes, une même cellule de l'immunité innée va donc réagir à un grand nombre de microbes.

Elle fournit une réponse immédiatement recrutée en attendant que l'immunité acquise devienne opérationnelle.

Elle fait intervenir des mécanismes de **protection physique** (barrière du revêtement cutané, ciliature bronchique, péristaltisme intestinal), des mécanismes **cellulaires** (cellules phagocytaires, cytotoxiques) et **humoraux** (complément, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation, etc...).

1. reconnaissance de l'Ag par le système immunitaire innée

Le système immunitaire innée est capable de distinguer le soi du non soi grâce à un ensemble de récepteurs qui sont désignés sous le vocable de « Pattern Recognition Receptors : PRR ». Ces récepteurs sont exprimés au niveau de différentes cellules : les

macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules NK (« natural killer »), les polynucléaires, les mastocytes et les cellules résidentes (fibroblastes, cellules musculaires, cellules épithéliales). Les PRR reconnaissent des motifs conservés présents chez les pathogènes qui sont appelés PAMPs (Pathogen associated Molecular Patterns).

➤ **Les PAMPs**

Ce sont des constituants de pathogènes exprimés exclusivement par eux et jamais par les cellules de l'hôte. Ils définissent des groupes car ils sont communs à de nombreuses espèces de pathogènes et sont hautement conservés.

On note parmi les PAMPs : LPS (Lipopolysaccharide) des bactéries Gram négatif, le peptidoglycane des bactéries Gram positif, les lipoarabinomannanes des Mycobactéries, la flagelline des pathogènes flagellés, ADN bactérien riche en motif CpG,.....

➤ **Les PRR**

Les PRR sont des récepteurs nécessaires au déclenchement de réponses immunitaires innée et adaptative, qui peuvent être solubles ou exprimés à la surface des cellules immunitaires ou même en intracellulaire. Schématiquement, les PRR peuvent se diviser sur la base de leur fonction en quatre groupes :

- Les récepteurs favorisant l'endocytose,
- Les récepteurs de chimioattractants,
- Les récepteurs solubles à action opsonisante et favorisant l'activation du complément (MBL, CRP (protéine C réactive), les surfactants A et D),
- Les récepteurs activateurs de signaux intracellulaires: TLR (Toll like receptor), NLR (NOD like repton) et RLH (RIG like helicase).

2. La réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est souvent déclenchée par une agression traumatique et/ou microbienne. Elle est caractérisée par une série de symptômes rougeur, chaleur, gonflement et douleur. Il existe deux types de réaction inflammatoire :

- **Inflammation aigue** : l'un des moyens de défense non spécifique de l'organisme,
- **Inflammation chronique** : fait partie de la réponse immunitaire spécifique.

Les deux types d'inflammation comprennent **trois phases classiques** :

- a) **Une phase d'initiation**, avec une dilatation des veinules puis, après une brève accélération du flux sanguin, un ralentissement circulatoire.

- b) **Une phase vasculaire**, caractérisée par l'augmentation de la perméabilité vasculaire due aux agents histaminiques (histamine, sérotonine) libérés par plusieurs types cellulaires.
- c) **Une phase cellulaire**, caractérisée par l'adhérence de plusieurs catégories de leucocytes sur l'endothélium capillaire, suivie de diapédèse et de migration de ces cellules vers le site de la réaction inflammatoire.

La réaction inflammatoire fait intervenir :

- Des éléments moléculaires : le système de la coagulation-fibrinolyse, le système des kinines et le système du complément.
- Des éléments cellulaires : tel que les phagocytes polynucléés (PNN, PNE), les monocytes/macrophages, les mastocytes/basophiles, les cellules NK.

L'enchaînement des mécanismes impliqués se fait selon 5 étapes :

Etape 1 : Libération d'amines vaso-actifs par les mastocytes dont les granules cellulaires sont riches en histamine et en sérotonine.

Etape 2 : activation de médiateurs plasmatiques par le biais de 03 systèmes : les kinines, le complément, et la coagulation.

Etape 3 : Intervention des médiateurs cellulaires, tous libérés ou sécrétés par les cellules du foyer inflammatoire :

- Les dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines , leucotriènes, PAF acether),
- Les cytokines et les chimiokines :
 - ✓ Cytokines : les interleukines (IL1 et IL6), le tumor necrosis factor (TNF α).
 - ✓ Chimiokines : IL8, MCP1, MIP 1 α , RANTES etc.

Etape 4 : Les chimiokines permettent l'attraction des monocytes et PNNs vers le foyer inflammatoire, tandis que les cytokines provoquent l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales qui permettent :

- L'adhésion des polynucléaires et monocytes,
- La migration trans-endothéliale de ces cellules.

Etape 5 : l'inflammation devient chronique avec l'arrivée des lymphocytes qui sont activés par les cellules dendritiques qui captent l'agent agresseur au niveau du foyer inflammatoire et le drainent, via les vaisseaux lymphatiques, vers le ganglion loco-régional où démarre la réponse immunitaire spécifique.

3. Les cellules phagocytaires

Les cellules phagocytaires ou les phagocytes sont les cellules capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes (les cellules phagocytaires = les éboueurs de l'organisme). Parmi ces cellules, on compte les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires.

En effet, ce sont les macrophages et les cellules résidentes qui rentreront généralement en premier en contact avec l'agent pathogène. Il y aura ainsi recrutement des autres cellules immunitaires et particulièrement des cellules dendritiques qui jouent un rôle essentiel dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative.

La phagocytose

- Les polynucléaires et les monocytes/macrophages attirés au foyer inflammatoire par chimiotactisme vont se charger de l'élimination des micro-organismes agresseurs grâce à des molécules membranaires comme les TLR, les récepteurs pour les fractions C3/C3b (opsonisation) du complément, les FcγR (opsonisation).
- L'internalisation se caractérise par la formation d'un phagosome qui va fusionner avec un lysosome, il se forme alors un phago-lysosome où le micro-organisme agresseur est détruit.
- Les activités microbicides et cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles dépendent de la libération d'enzymes protéolytiques et de la production de formes réactives de l'oxygène. On parle d'explosion oxydative.
- Les monocytes/macrophages ont des propriétés de phagocytose, de cytotoxicité et produisent de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires selon le microenvironnement où ils se trouvent.

Les cellules dendritiques (CD) :

Les cellules dendritiques forment un réseau de cellules sentinelles.

Les cellules dendritiques immatures des tissus captent les antigènes et migrent dans les ganglions pour achever leur maturation.

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles aux lymphocytes T. Ce sont les seules à pouvoir activer des lymphocytes T naïfs.

4. Les cellules NK

Le terme cellules NK signifie « Natural Killer cells » ou « cellules tueuses naturelles » dont l'activité cytotoxique pour les cibles cellulaires s'exerce directement sans spécificité, sans sensibilisation préalable par un antigène.

Les cellules NK n'expriment pas le récepteur spécifique de l'antigène des LT (TCR/CD3), ni l'immunoglobuline membranaire des LB (BCR). Elles sont définies phénotypiquement par une combinaison de marqueurs présents à leur surface dont les deux plus caractéristiques mais non spécifiques le CD16 (FcγRIIIA) et le CD56. Ce sont de grands lymphocytes granuleux, contenant des granules riches en perforines et granzymes, libérées lors de la phase effectrice de la cytotoxicité.

Fonctions :

Les cellules NK sont des cellules « sentinelles » ayant pour vocation d'éliminer rapidement les cellules anormales (tumoraux ou infectées), tout en respectant les cellules saines. Cette distinction cellules anormales/cellules saines est possible grâce à des signaux transmis par des récepteurs inhibiteurs (KIRL, CD94/NKG2A...) sensibles à l'absence d'expression des molécules du CMH de classe I, et des récepteurs activateurs (NCR, CD16, NKG2D...) détectant la présence de molécules de « détresse ».

-1. Cytotoxicité

La cytotoxicité directe des cellules NK vis-à-vis des cellules anormales peut s'exercer par différents mécanismes, en général similaires à ceux employés par les lymphocytes T CD8 comme la cytotoxicité dépendante de la perforine.

La Cytotoxicité Cellulaire Dépendante de la présence d'Anticorps (ADCC) :

La fixation de l'immunoglobuline (ayant reconnu la cible) par le récepteur de l'ADCC, le CD16 conduit à la dégranulation des cellules NK qui vont libérer à la synapse le contenu des granules cytoplasmiques, en particulier la perforine qui forme des pores dans la membrane de la cellule cible.

La cytotoxicité naturelle : à la différence de l'ADCC, elle s'exerce en l'absence d'anticorps. Elle fait intervenir des récepteurs activateurs de la cytotoxicité naturelle.

La cytotoxicité via la voie Fas/Fas Ligand : interactions Fas (sur la cible)-Fas ligand (sur la cellule NK). Cette voie conduit à l'apoptose de façon indépendante de l'exocytose des granules intracytoplasmique.

-2. Production de cytokines :

Les cellules NK possèdent également une importante fonction de sécrétion de cytokines particulièrement l'interféron gamma (IFNγ) et le Tumor Necrosis Factor (TNFα).

Ces cytokines participent :

- à la régulation de la réponse inflammatoire, par exemple par le recrutement et l'activation de macrophages et de cellules dendritiques

- au contrôle direct de la réplication virale par la production d'IFN γ
- au contrôle du type de réponse adaptative (orientation Th1/Th2/Treg)

Les cellules NK lysent les cellules infectées par des microbes intracellulaires et produisent la cytokine IFN γ , qui active les macrophages afin qu'ils détruisent les microbes phagocytés.

5. Le complément :

L'activation du complément donne lieu à la formation de nombreux produits doués d'activités biologiques diverses. Les uns se déposent à la surface des particules activatrices dont ils modifient les propriétés de membranes entraînant la lyse (pour le complexe lytique C5-9) ou la phagocytose (pour le C3b). Les autres produits d'activation, en particulier le C3a et le C5a entraînent une réaction inflammatoire locale. Par ces activités, le complément joue un rôle essentiel dans le système humoral de défense contre les agressions étrangères.

1. Défense contre l'infection

Le complément assure une défense anti-infectieuse par deux mécanismes :

- Lyse cellulaire** : L'action lytique du complément est due à la formation du complexe d'attaque membranaire, capable de lyser un large spectre de microorganismes (bactéries gram- notamment, ex : *Neisseria*)
- Opsonisation** : le dépôt des fractions C3b, C4b, iC3b, et C3dg (appelées **opsonines**) à la surface des microorganismes (bactéries, virus, champignons, levures et certains protozoaires) suite à l'activation du complément, entraîne l'intensification de leur phagocytose par les cellules phagocytaires (PN, Mo et Macrophages) exprimant les récepteurs du complément CR1, CR3 et CR4.

2. Rôle dans la réaction inflammatoire

La fonction pro-inflammatoire du complément, est essentiellement due aux **anaphylatoxines C5a, C3a et C4a** libérées lors de l'activation du complément.

Ces anaphylatoxines entraînent :

- Le recrutement des leucocytes qui expriment les récepteurs C5aR et C3aR (PN, PE, PB et Mo) au foyer de l'activation du complément (chimiotactisme).
- La contraction des muscles lisses et l'augmentation de la perméabilité vasculaire.
- La dégranulation des mastocytes et des basophiles entraînant la libération de l'histamine et d'autres médiateurs pharmacologiquement actifs.

6. Les cytokines :

En réponse à la présence de microbes (signal de danger), les cellules dendritiques, les macrophages et d'autres cellules sécrètent des cytokines qui servent de médiateurs dans de nombreuses réactions cellulaires de l'immunité innée.

Les cytokines sont des protéines solubles qui servent de médiateurs dans les réactions immunitaires et inflammatoires, et sont responsables des communications entre leucocytes et entre les leucocytes et d'autres cellules.

Les cytokines de l'immunité innée exercent des fonctions variées dans les défenses de l'hôte.

- stimuler l'inflammation (IL-1, TNF, chimiokines)
- activer les cellules NK (IL-12)
- activer les macrophages (IFN γ)
- prévenir les infections virales (interféron de type I).

II. Immunité adaptative

L'immunité **adaptative** ou **acquise** est **spécifique** de l'antigène. La réponse adaptative est **limitée** dans le temps à l'éradication de l'agresseur dont elle garde **la mémoire**.

Elle repose sur une distinction très fine du non-soi parce qu'au cours de leur fabrication dans les organes lymphoïdes primaires, la majeure partie des cellules de l'immunité adaptative reconnaissant des antigènes du soi sont éliminées. L'immunité adaptative, de mise en œuvre plus **lente** apparaît plus **tardivement** et est **spécifique** du pathogène. Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B et T. Ils sont respectivement responsables de l'immunité humorale et cellulaire. Les lymphocytes B peuvent reconnaître les épitopes dans leur forme native alors que les lymphocytes T reconnaissent les épitopes sous forme de peptides et à condition qu'ils soient présentés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Les réponses immunitaires adaptatives sont déclenchées lorsque les récepteurs d'antigènes des lymphocytes reconnaissent les antigènes. La réponse immunitaire se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires. La nature de l'antigène (Ag) est déterminante dans le type de réponse immunitaire à initier:

- les Ag à parasitisme intra-cellulaire nécessitent une réponse cellulaire
- les Ag à parasitisme extracellulaire et qui sont thymo-dépendants nécessitent une réponse humorale avec l'intervention des lymphocytes T (ly T).
- les Ag à parasitisme extracellulaire et qui sont thymo-indépendants nécessitent une réponse humorale sans l'intervention des lymphocytes T.

A. La réponse immunitaire spécifique cellulaire

1. Activation des lymphocytes T

Les lymphocytes T naïfs reconnaissent des antigènes présentés par les Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA) professionnelles -les cellules dendritiques- dans les organes lymphoïdes périphériques, ce qui stimule leur prolifération et leur différenciation en cellules effectrices et mémoires.

Les différentes interactions entre la CPA et le lymphocyte T vont induire l'activation de ce dernier

A. Le 1^{er} signal : (engagement du TCR) il résulte de l'interaction du TCR (sur le LT) et complexe CMH-peptide (exprimé par la CPA), et donne un **signal de spécificité**, mais ce signal n'est pas suffisant pour l'activation du LT. L'interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH doit être prolongée et de forte intensité pour être efficace dans l'activation du LT naïf.

Cette 1^{ère} liaison permettra le renforcement du contact entre les 2 cellules via les corécepteurs CD4, CD8 et les molécules d'adhésion : LFA1 (sur le LT) et ICAM1 (sur la CPA), CD 2 (sur le LT) et LFA3 (sur la CPA), ICAM3 (sur le LT) et DC-sign (sur la CPA). Une réorganisation du cytosquelette permet la formation d'une zone élargie de contact étroit entre le LT et la CPA, la **synapse immunologique**.

B. Le 2^{ème} signal (signal de costimulation) est induit par la liaison du CD28 et son homologue CTLA-4 (sur le LT) et les molécules de costimulation les plus puissantes sur la CPA : B7.1 (CD80) et B7.2 (CD86) respectivement.

Les signaux biochimiques déclenchés dans les LT par la reconnaissance de l'antigène et la costimulation entraînent l'activation de différents facteurs de transcription qui stimulent l'expression de gènes codant des cytokines, des récepteurs de cytokines et d'autres molécules participant aux réponses des LT. Cette activation induit :

- l'expression du CD40 ligand (sur le LT) qui établit une liaison avec CD40 sur la CPA.-
l'expression du CD25 (chaîne α du récepteur de l'IL2) sur le LT.

Les CPA activées vont également sécréter l'IL1 et l'IL6 qui induisent sur les LT l'expression du récepteur de l'IL2.

En absence du signal de costimulation, les LT deviennent anergiques.

La molécule CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen) dont l'expression est différée, reconnaît le même ligand (CD80/86) que la molécule CD28. Elle délivre un signal négatif à la CPA comme au LT. L'affinité de CTLA-4 pour CD80/86, près de 20 fois supérieure à celle du CD28, confère un avantage au signal négatif qui met un terme à l'activation.

C. Le signal 3 de progression du cycle cellulaire : est induit par la fixation paracrine et autocrine de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité.

Le 3^e signal est nécessaire pour induire la progression du lymphocyte activé dans le cycle cellulaire, initier la prolifération clonale et induire la différenciation fonctionnelle.

En réponse à cette activation (signaux 1+2+3), les LT secrètent des cytokines, dont certaines induisent la prolifération des LT stimulés par l'antigène, alors que d'autres, assurent les fonctions effectrices des LT.

2. Différenciation et polarisation des profils de LT CD4

Les LT CD4+ -(auxiliaires, helper) activés peuvent se différencier en sous-populations de lymphocytes effecteurs qui produisent différentes cytokines et exercent différentes fonctions. Ce sont de véritables chefs d'orchestre de la réponse immunitaire.

Les Lymphocytes Th 1: produisent de l'**IFN γ** , activent les phagocytes pour éliminer les microbes ingérés et stimulent la production d'anticorps opsonisants fixant le complément.

Les Lymphocytes Th 2: produisent de l'**IL-4** qui stimule la production d'IgE, et **IL-5** qui active les éosinophiles, qui interviennent principalement dans la défense contre les helminthes.

Les Lymphocytes Th 17 : produisent de l'**IL-17**, jouent un rôle dans la défense contre des infections bactériennes et fongiques extracellulaires et sont impliqués dans plusieurs maladies inflammatoires.

Les LT reg : les LT reg interviennent dans l'inhibition de la prolifération, de la sécrétion cytokinique, l'expression des récepteurs aux Chimiokines et la fonction lytiques des LT effecteurs. Il peuvent inhiber la production d'AC par les LB(dont les auto AC),les fonctions des monocytes, macrophages ,NK et cellules dendritiques.

3. La Fonction Cytotoxique des LTCD8:

La réponse immunitaire cellulaire spécifique cytotoxique résulte de l'activation des Ly TCD8+ impliqués dans l'immunité anti-tumorale et anti-virale. Elle nécessite la coopération entre différents types cellulaires : LyTCD8+, CPA, Ly T helper et cellules cibles.

Les mécanismes de la cytotoxicité utilisés par CTL et sont similaires. Le Ly TCD8+ qui a proliféré et qui s'est différencié en cellule cytotoxique (CTL), se lie via sa molécule de surface Fas Ligand à la molécule « Fas » sur la cellule cible, cette liaison va induire la fragmentation de l'ADN et la mort de la cellule cible par apoptose. D'autre part le CTL libère des molécules telles que les perforines et les granzymes qui est un autre mode de lyse cellulaire.

Le CTL libère du TNF α qui induit l'apoptose, et l'INF α qui a une activité antivirale et anti-tumorale.

B. La réponse immunitaire spécifique humorale

Les lymphocytes B naïfs sortent de la moelle osseuse et gagnent les organes lymphoïdes secondaires. La rencontre avec l'antigène induit l'activation des lymphocytes B, par le BCR et par des molécules accessoires. Le lymphocyte B qui a reconnu l'antigène peut le présenter à un lymphocyte T.

1. Activation des lymphocytes B

➤ Ag thymo-dépendants

La réponse humorale (anticorps) aux **Ag thymo-dépendants** nécessite l'intervention des Ly T et une coopération entre Ly TCD4+ et ly B au sein du centre germinatif, dans lequel , les LB prolifèrent et se différencient en plasmocytes à longue durée de vie sécréteurs d'immunoglobulines de classe IgG, IgA et IgE, ou en cellules B mémoire .

Les ly T et B reconnaissent des déterminants distincts sur l'Ag. Le ly B active le ly T en jouant le rôle de CPA, en effet le ly B reconnaît l'Ag via son BCR, il va l'internaliser et l'apprêter pour le présenter sous forme de peptide associé aux molécules HLA II au ly T helper.

Les 2 cellules deviennent polarisées, les interactions T-B sont bidirectionnelles. Il y aura liaison du CD28 (sur le lyT) et B7.1 et B7.2 (sur le ly B). L'activation du ly T, induit l'apparition rapide du CD40 Ligand à sa surface. La liaison CD40 L (sur LyT) et CD40 (sur LyB) est nécessaire pour l'activation du LB mais aussi, elle est indispensable pour la commutation isotypique des classes des Ig (switch).

Les cytokines sécrétées par le LyT induisent la différenciation des Ly B en plasmocytes sécréteurs d'Ig

➤ Ag thymo-indépendants

La majorité des antigènes donnant naissance à une réponse immunitaire humorale sont d'origine protéique et donc sont thymo-dépendants. Cependant il existe une minorité d'**antigènes** dits **thymo-indépendants** qui ne nécessitent pas une coopération des ly T CD4+. Ils induisent une réponse humorale faible, il n'y a pas de formation de centre germinatif, et donc les anticorps produits sont de classe IgM (pas de commutation isotypique), il n'y a pas non plus de mémoire.

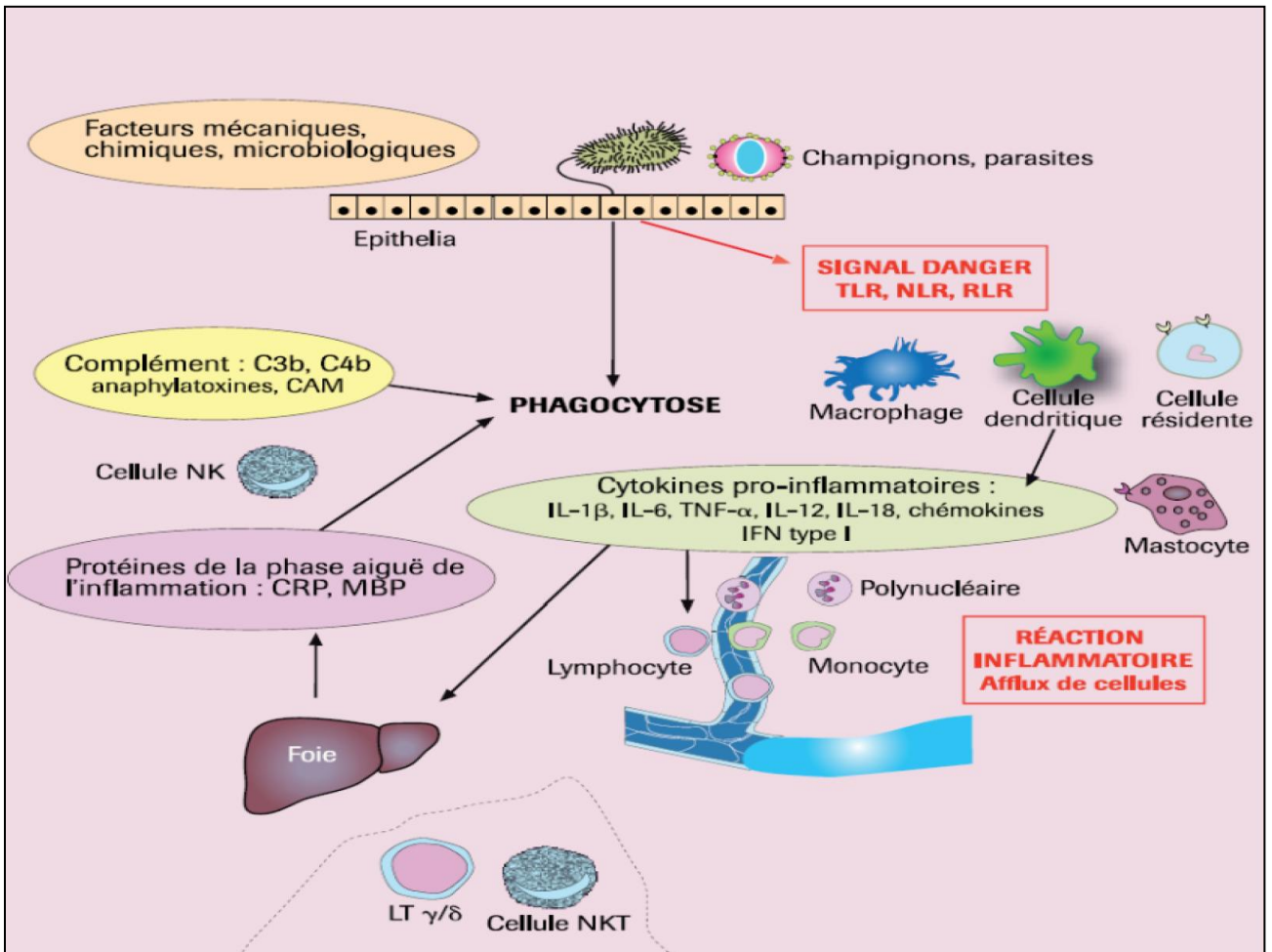
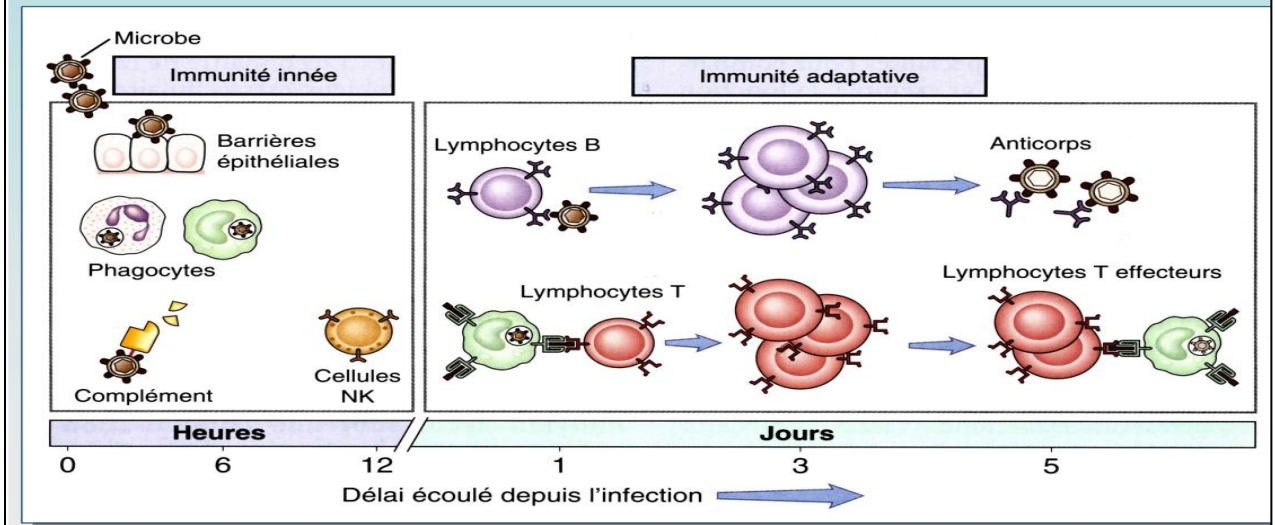
2. Mécanismes effecteurs des Ac

- Activation du complément
- Neutralisation
- Opsonisation /phagocytose
- ADCC
- Dégranulation des mastocytes et des PNB

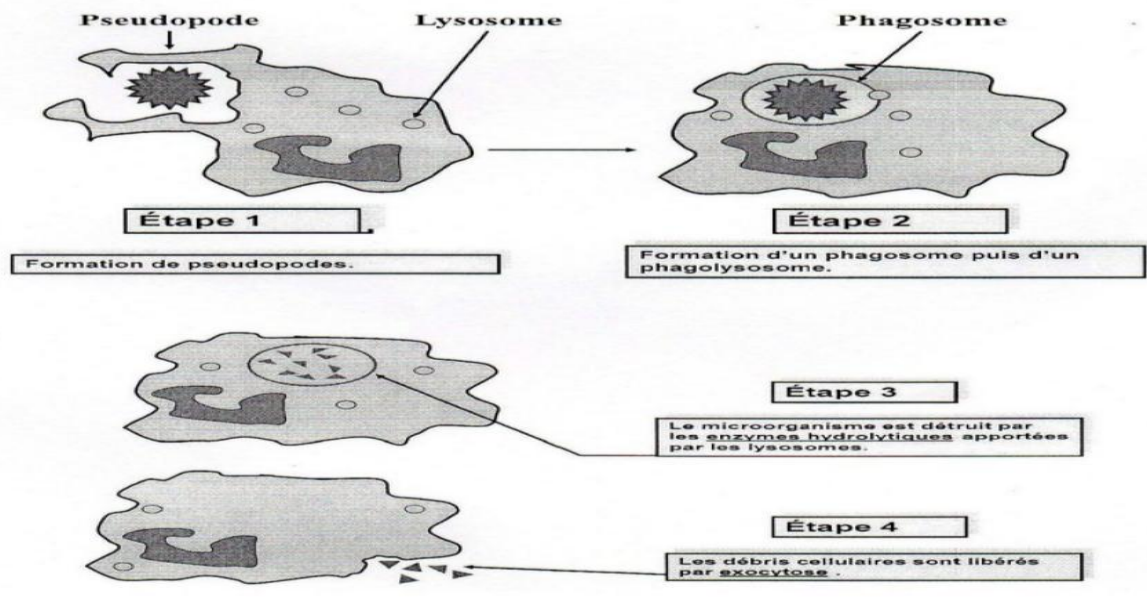
C. La réponse secondaire

La réponse immunitaire, qui se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires, est le résultat de la première rencontre entre les lymphocytes naïfs et l'antigène. **La réponse secondaire** se produit lors d'expositions ultérieures avec le même antigène. Cette réponse est **plus rapide**, **plus ample** et **plus durable**, donc **plus importante** et **plus efficace** pour éliminer l'antigène. La réponse secondaire résulte de l'activation des **lymphocytes mémoires**. Ces cellules qui ont une longue durée de vie ont été induites lors de la réponse primaire. La mémoire permet d'optimiser la capacité du système immunitaire à combattre les infections persistantes et récurrentes. La mémoire concerne aussi bien les lymphocytes B que les lymphocytes T.

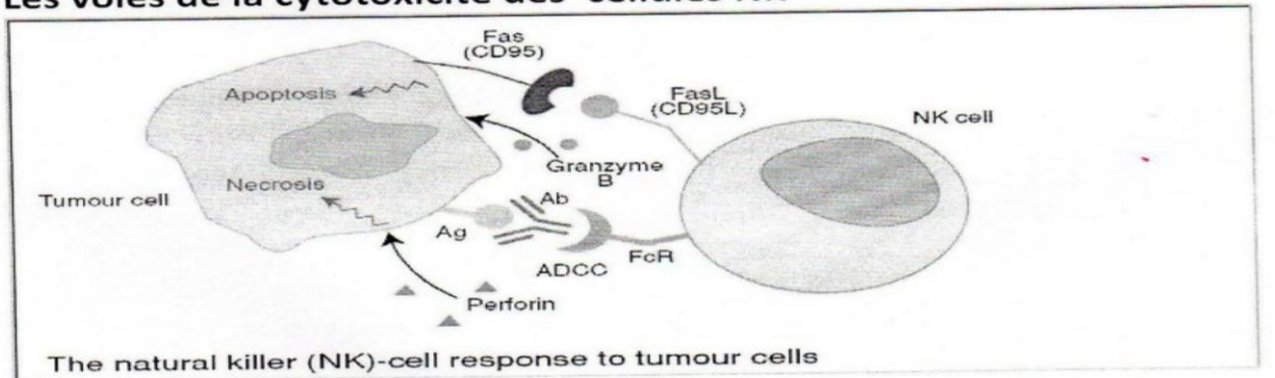
Il existe plusieurs lignes de défense



2. Les étapes de la phagocytose

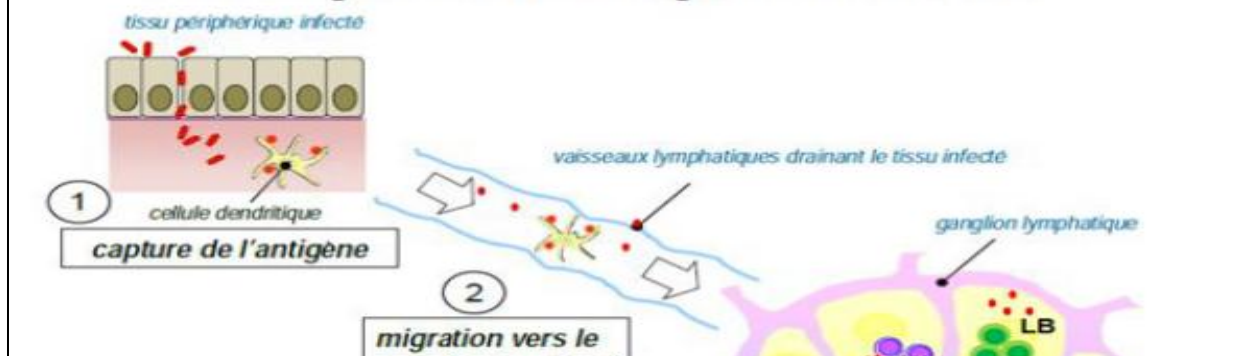


Les voies de la cytotoxicité des cellules NK



RIS : les CPA

Les CPA initient la réponse immunitaire adaptative
La RI adaptative se met en place dans les OLS



Activation des LyT naifs

- 1^{ier} signal: reconnaissance spécifique de l'Ag

- 2nd signal: interaction CD28/B7

- 3^{eme} signal: IL2/IL2R

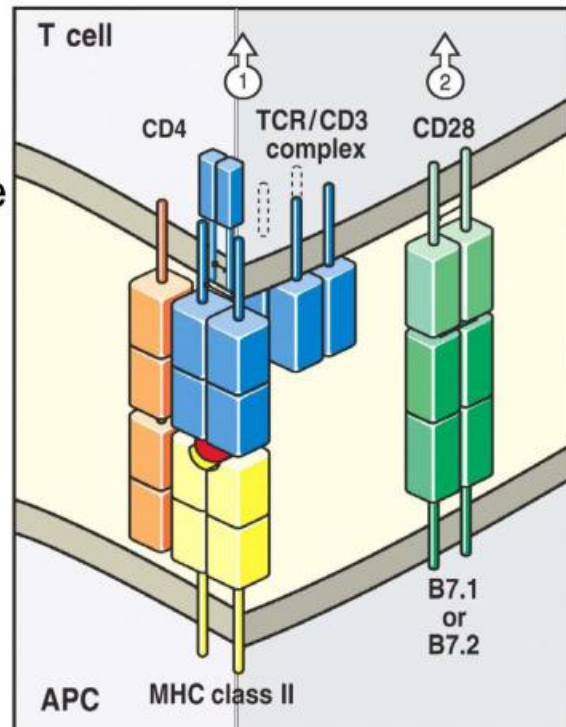


Figure 8-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Dynamique de la réponse humorale

