

CHAPITRE I :

INTRODUCTION A L'IMMUNOLOGIE

1. Définitions

1.1. L'immunité est définie comme la résistance aux maladies. L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, ou contre des agressions internes, notamment la transformation tumorale, susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie.

Le terme « immunité » est dérivé du mot latin « *immunitas* » qui signifie « libre de... » = être libre des maladies.

1.2. La réponse immunitaire est l'ensemble des mécanismes permettant à un organisme de se défendre contre un agent agresseur.

1.3. Le système immunitaire est l'ensemble des organes/tissus, des cellules et des molécules qui participent à la réponse immunitaire.

1.4. L'immunologie est la science de l'immunité. C'est une discipline qui étudie, en physiologie et en pathologie, le fonctionnement du système immunitaire, les propriétés de ses effecteurs et de leurs cibles, *in vivo* et *in vitro*, les applications de ces dernières en biotechnologie, et les moyens de les stimuler ou de les réprimer.

La fonction physiologique principale du système immunitaire est de prévenir les infections et d'éradiquer les infections déclarées

Rôle du système immunitaire	Implications
Défense contre les infections	Un déficit immunitaire entraîne une aggravation de la sensibilité aux infections ; par exemple dans le sida La vaccination stimule les défenses immunitaires et protège contre les infections
Le système immunitaire reconnaît les greffons tissulaires et les protéines nouvellement introduites et y répond	Les réponses immunitaires sont des barrières importantes à la transplantation et à la thérapie génique
Défense contre les tumeurs	Possibilité d'une immunothérapie du cancer

Tableau I.1. Importance du système immunitaire chez le sujet sain ou malade.

Ce tableau résume certaines fonctions physiologiques du système immunitaire. Notez que les réponses immunitaires sont également responsables de certaines maladies.

2. Historique

L'immunologie a connue depuis le début du siècle dernier des progrès rapides faisant appel aux techniques et aux concepts les plus modernes de la biochimie, de la biologie cellulaire et de la biologie moléculaire. Après la période des grandes vaccinations où Pasteur et son école jouèrent un rôle déterminant, ce furent les découvertes des anticorps, du complément et de leurs fonctions qui occupèrent les immunologistes jusqu'en 1940. Les vingt années qui suivirent furent celles de l'analyse structurale et génétique des immunoglobulines. Puis vinrent les années de l'immunologie cellulaire et de l'immunogénétique. Le tableau I.2 indique les dates marquantes qui résument l'histoire féconde de l'immunologie.

Tableau I.2 Quelques grandes dates de l'immunologie**Immunité anti-infectieuse**

1721	L. Montagu : <i>la vaccination interhumaine</i>
1798	E. Jenner : <i>la vaccination bovine</i>
1880	L. Pasteur : <i>l'atténuation du bacille du choléra de la poule</i>
1884	E. Metchnikoff : <i>la phagocytose</i>
1885	L. Pasteur : <i>le vaccin contre la rage</i>
1890	R. Koch : <i>le phénomène de Koch et réaction d'hypersensibilité</i>
1890	E. Von Behring : <i>les antitoxines</i>
1897	P. Ehrlich : <i>les études sur l'immunité antitoxines</i>
1903	M. Arthus : <i>l'hypersensibilité semi-retardée</i>
1932	G. Ramon : <i>l'anatoxine</i>
1957	A. Isaacs : <i>l'interféron</i>
1983	L. Montagnier : <i>le virus du SIDA</i>

Sérologie

1895	J. Bordet : <i>le complément</i>
1896	M. Gruber et H. Durham : <i>l'agglutination</i>
1897	R. Kraus : <i>la précipitation</i>
1921	C. Prausnitz et H. Küstner : <i>les réagines</i>
1942	A. Coons : <i>l'immunofluorescence</i>
1945	R. Coombs : <i>l'utilisation des antiglobulines</i>
1946	J. Oudin et O. Ouchterlony : <i>l'immunodiffusion</i>
1953	P. Grabar : <i>l'immunoélectrophorèse</i>
1960	R. Yalow et S. Berson : <i>les dosages radio-immunologiques</i>

Immunologie moléculaire

1917	K. Landsteiner : <i>les haptènes</i>
1929	M. Heidelberger : <i>la sérologie chimique quantitative</i>
1938	E. Kabat : <i>les anticorps sont des gammaglobulines</i>
1956	J. Oudin : <i>les allotypes</i>
1958	R. Porter : <i>la structure des immunoglobulines</i>
1959	G. Edelman : <i>la séquence d'une immunoglobuline</i>
1963	J. Oudin et H. Kunkel : <i>les idiotypes</i>
1975	S. Tonegawa et P. Leder : <i>les gènes des immunoglobulines</i>
1980	C. Weissmann : <i>le clonage du premier gène de cytokine, gène de l'interféron α</i>
1984	M. Davis et T. Mak : <i>les gènes du récepteur des cellules T</i>
1987	D. Wiley et P. Bjorkman : <i>le cristal de la molécule HLA A2</i>

Immunologie cellulaire

1942	M. Chase et K. Landsteiner : <i>le transfert de l'hypersensibilité retardée par les cellules</i>
------	--

Tableau I.2 (suite)

1958	F. MacFarlane Burnet et N. Jerne : <i>la théorie de la sélection clonale</i>
1959	P. Medawar : <i>le phénomène de tolérance</i>
1962	J. Miller : <i>les effets de la thymectomie à la naissance</i>
1970	A. Mitchison : <i>la reconnaissance du porteur par les cellules T auxiliaires</i>
1971	R.K. Gershon : <i>les cellules T « suppressives », la tolérance « infectieuse »</i>
1973	R.M. Steinman : <i>les cellules dendritiques</i>
1975	C. Milstein et G. Köhler : <i>les hybridomes</i>
1975	R. Zinkernagel et P. Doherty : <i>la restriction allo génique</i>
1987	P. Marrack et H. Von Boehmer : <i>la sélection négative intrathymique</i>
1989	T. Mosman : <i>les cellules TH1 et TH2</i>
1995	S. Sakaguchi : <i>les cellules T CD4⁺ régulatrices naturelles</i>
1996-1998	J. Hoffman, C. Janeway, B. Beutler : <i>les Toll-like receptors (TLR)</i>

Immunogénétique

1901	K. Landsteiner : <i>les groupes sanguins A, B, O</i>
1936	P. Gorer : <i>les antigènes H-2 chez la souris</i>
1940	K. Landsteiner et A. Wiener : <i>les antigènes Rhésus</i>
1948	G. Snell : <i>les souris congéniques</i>
1958	J. Dausset : <i>les antigènes HLA</i>
1963	B. Benacerraf et H. McDevitt : <i>les gènes de réponse immunitaire</i>
1987-2007	J. Todd, L. Wicker : <i>génétique du diabète insulino-dépendant : une maladie auto-immune polygénique</i>

Immunopathologie

1902	C. Richet et P. Portier : <i>l'anaphylaxie</i>
1905	C. Von Pirquet : <i>la maladie sérique</i>
1956	I. Roitt et D. Doniach : <i>les autoanticorps anti-thyroglobulines</i>
1957	E. Witebsky : <i>l'auto-immunité</i>
1959	J. Hamburger et J. Merrill : <i>les greffes de rein chez l'homme</i>
1963	F. Dixon : <i>les glomérulonéphrites par dépôts de complexes immuns</i>
1967	K. et T. Ishizaka : <i>le rôle des IgE dans l'allergie</i>
1970	R. Good : <i>le démantèlement des déficits immunitaires congénitaux</i>
1973	J. Lindstrom : <i>les anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine dans la myasthénie</i>
1994	M. Feldmann et T. Maini : <i>les anticorps monoclonaux anti-TNF pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde</i>

3. La réponse immunitaire : Notions de base

Les organes et tissus lymphoïdes sont disséminés dans l'organisme, les **cellules circulent** dans ces organes et entre ces organes **via le sang et la lymphe**. Les **cellules communiquent** entre elles soit par **contact direct** soit à distance par le biais de molécules sécrétées solubles appelées **les cytokines**. Ce terme générique regroupe des lymphokines, des monokines, des chimiokines. On parle aussi pour certaines d'interleukine pour lesquelles il existe une nomenclature internationale.

Sur le plan physiologique, le système immunitaire joue un rôle important pour prévenir les infections, éradiquer les infections déclarées et empêcher la prolifération tumorale.

L'organisme dispose de deux systèmes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative : (Figure 1)

3.1. Immunité innée (ou naturelle) : elle est appelée ainsi car elle est présente dès la naissance et évolue peu au cours de la vie de l'individu. Elle constitue la première ligne de défense contre les infections et correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non adaptative. Elle repose sur une reconnaissance globale du non-soi.

L'immunité innée fournit une réponse immédiate en attendant que l'immunité acquise devienne opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes humoraux (complément, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation...) et cellulaires (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, telles que les polynucléaires, les cellules tueuses naturelles, ou NK pour Natural Killer, macrophages...). Son activation constitue la réponse inflammatoire.

3.2. Immunité adaptative (ou acquise) : L'immunité adaptative apparaît plus tardivement, elle constitue la seconde ligne de défense et intervient lorsque la réponse immunitaire innée n'arrive pas à supprimer le microbe envahisseur. Les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes, reconnaissent spécifiquement le microbe et développent une mémoire *vis-à-vis* de ce microbe qui assure son élimination d'une manière plus rapide et plus efficace à la prochaine fois qu'il rentre dans l'organisme.

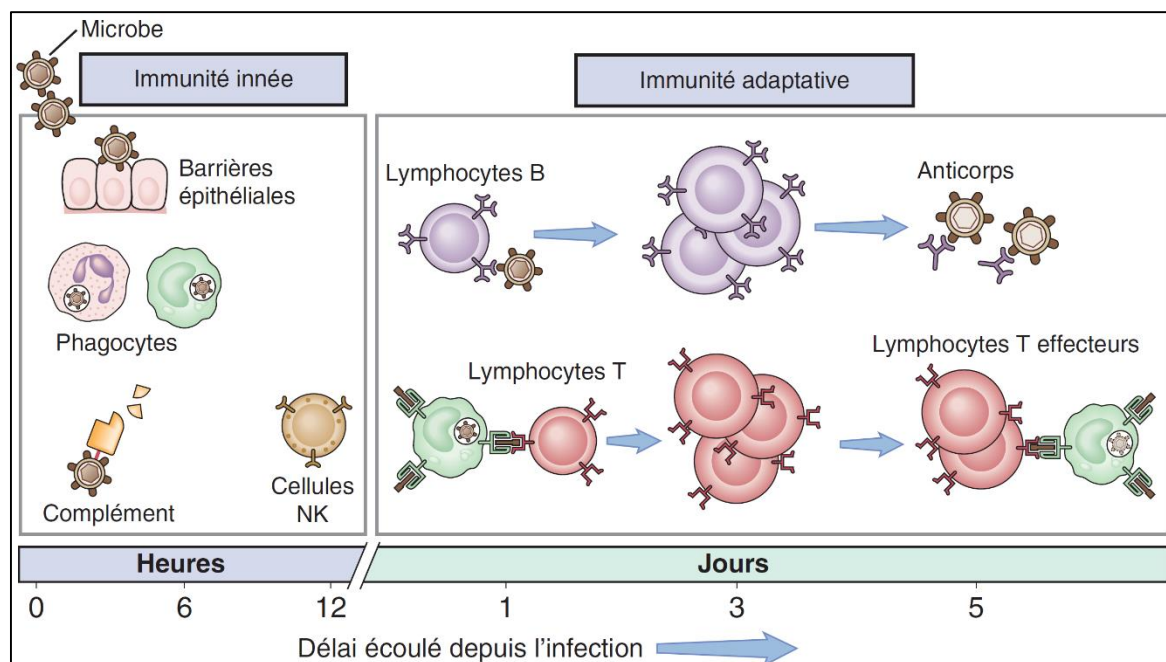


Figure 1. Principaux mécanismes de l'immunité innée et adaptative.

Les mécanismes de l'immunité naturelle assurent la défense initiale contre les infections. Certains des mécanismes empêchent les infections (par exemple les barrières épithéliales) tandis que d'autres éliminent les microbes (par exemple les phagocytes, les cellules NK et le système du complément). Les réponses immunitaires adaptatives se développent plus tardivement et sont assurées par les lymphocytes et leurs produits. Les anticorps bloquent les infections et éliminent les microbes, et les lymphocytes T éliminent les microbes intracellulaires. Les cinétiques des réponses immunitaires naturelles et adaptatives sont des approximations et peuvent varier en fonction des infections.

3.2.1. Types de réponses immunitaires adaptatives

On distingue deux types de réponses immunitaires adaptatives :

3.2.1.1. La réponse humorale : cette réponse se développe contre les pathogènes/antigènes extracellulaires (parasites, bactéries extracellulaires ...etc.). Elle est assurée par des molécules circulantes spécifiques des antigènes appelées « anticorps » qui sont produites par les lymphocytes B.

3.2.1.2. La réponse à médiation cellulaire : elle se développe contre les pathogènes/antigènes intracellulaires (virus...etc.). Elle est directement assurée par les lymphocytes T qui agissent sur les cellules anormales (cellules infectées, cellules tumorales...) et les tuent par mécanisme de cytotoxicité.

3.2.2. Les réponses immunitaires adaptatives primaire et secondaire

Quelle que soit la nature du pathogène (virus, bactérie...), il existe deux types de réponses adaptatives :

3.2.2.1. La réponse primaire : se développe au premier contact avec la pathogène. Elle est relativement lente à se mettre en route, de faible intensité, assez peu efficace, et de courte durée.

3.2.2.2. La réponse secondaire : se développe au deuxième et éventuellement 3e, 4e,... contact avec le pathogène. Elle a 4 caractéristiques : (Figure 1)

- plus rapide :** la prolifération clonale (multiplication des lymphocytes) démarre dans les 24 heures, à comparer aux quelques jours de la réponse primaire
- plus intense :** le nombre de cellules à la fin de la prolifération est beaucoup plus important
- plus longue :** au contraire de la réponse primaire qui se termine rapidement, la réponse secondaire s'étale considérablement dans le temps (plusieurs années, ce qui est très utile dans le cas des vaccins)
- plus spécifique :** les lymphocytes sélectionnés ont des récepteurs qui s'adaptent mieux à l'épitope (une partie de l'antigène), et sont donc plus efficaces.

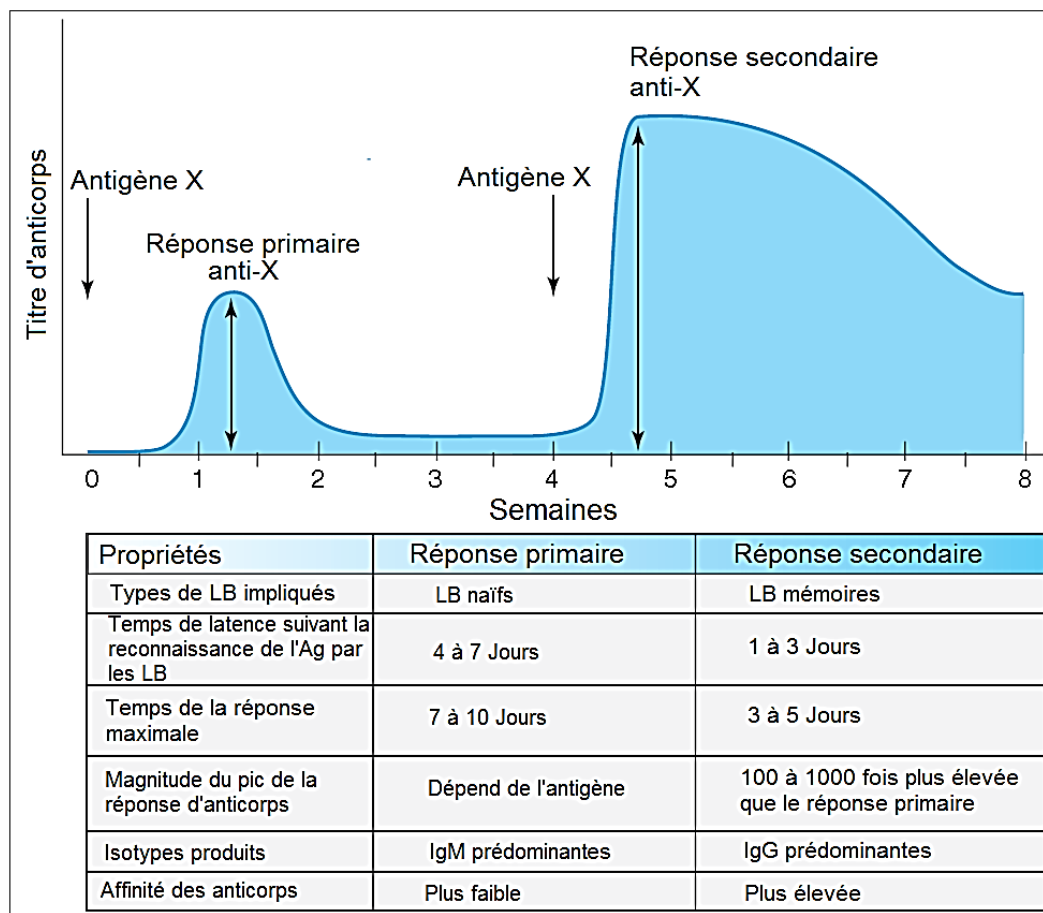


Figure 2. Caractéristiques des réponses immunitaires primaire et secondaire

3.2.3. Classification de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative est dite **active** lorsqu'il y a production ou transmission d'un état de résistance à un antigène par l'action directe d'anticorps ou de cellules spécifiques à cet antigène. L'immunité adaptative est dite **passive** lorsqu'il y a transmission d'un état de résistance par le transfert des anticorps à un autre individu. L'immunité active s'améliore au fil des expositions à un antigène donné, alors que l'immunité passive confère une protection de durée limitée.

L'immunité adaptative **active naturelle** résulte d'une infection. Le degré et la durée de la protection sont variables d'une maladie à l'autre. Cela explique pourquoi on doit vacciner les personnes qui ont eu certaines infections dans le passé (ex. : typhoïde).

L'immunité adaptative **active artificielle** résulte de l'immunisation provoquée par la vaccination sans les complications possibles de la maladie. Cette immunité exploite les caractéristiques du système immunitaire à des fins préventives.

