

CHAPITRE V :

A/ LA REPONSE IMMUNITAIRE SPECIFIQUE

1. Définitions

L'**immunité** est la capacité que possède un organisme de se défendre, en particulier quand il subit une agression par un agent infectieux. La réponse immunitaire est une réponse développée par l'organisme pour se défendre contre les agressions (agents pathogènes par exemple). L'organisme adopte deux mécanismes de défense ; non spécifique (ou naturel) et spécifique (ou adaptatif) (Figure 1). L'immunité innée est la première à intervenir, et se met en place très rapidement. Elle est constituée de barrières physiques (peau, muqueuses... etc.), de cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles...etc) et molécules (ex. complément). Tous ces éléments sont fonctionnels dès la naissance, sans nécessiter d'exposition préalable au microorganisme ou à ses antigènes.

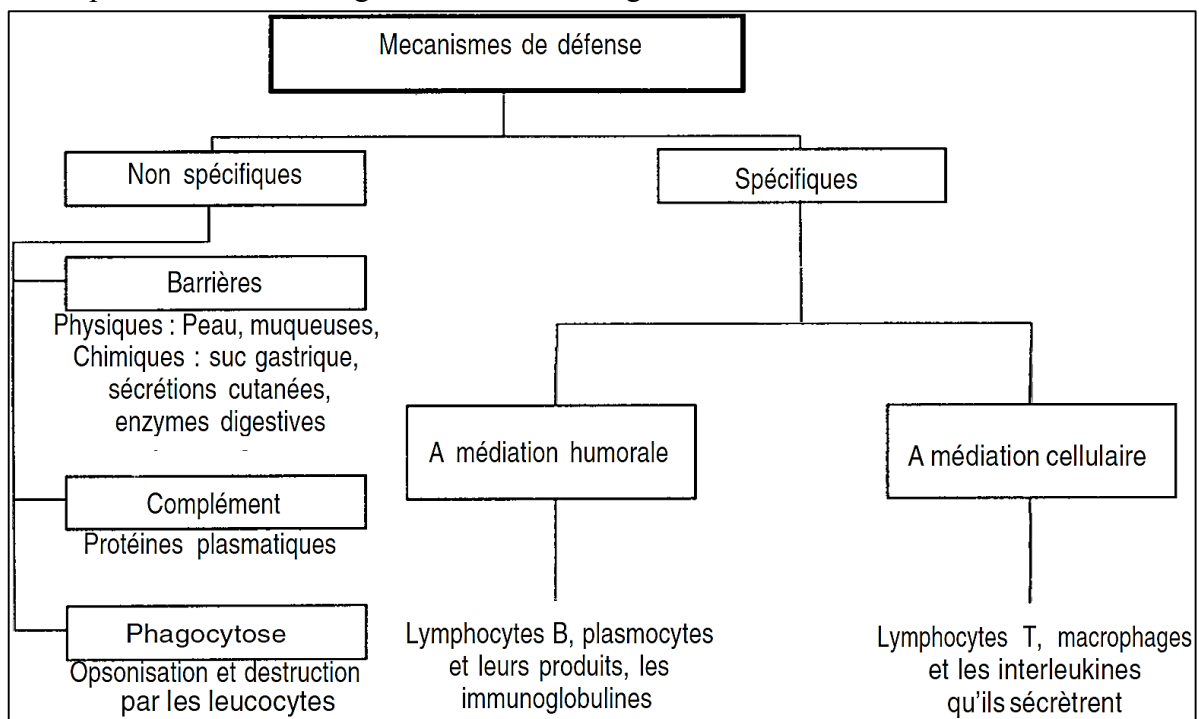


Figure 1. Types de l'immunité.

A la différence des mécanismes de défense non spécifiques, les systèmes de défense spécifiques ne sont pas entièrement fonctionnels à la naissance et il leur faut du temps pour se développer après exposition à l'agent infectieux ou à ses antigènes. L'immunité spécifique se divise en deux composantes, l'une faisant intervenir les anticorps (immunité humorale) et l'autre des cellules (immunité à médiation cellulaire). Les lymphocytes B (LB) sont responsables de la production des anticorps durant la réponse humorale. Les lymphocytes T sont responsables de la réponse cellulaire. Ils sont de deux types : les lymphocytes T auxiliaires (ou helper Th) et les lymphocytes T cytotoxiques (Tc). Les cytokines vont servir de médiateurs entre ces différents lymphocytes et permettre la coordination de la réponse immunitaire.

Les réponses immunitaires spécifiques présentent quatre attributs immunologiques: (1) la reconnaissance du Soi et du non-Soi,(2) la spécificité, (3) la diversité et (4) la mémoire immunitaire :

- (1) **La reconnaissance du Soi et du non-Soi:** capacité du système immunitaire de faire la distinction entre les molécules de l'organisme lui-même (le Soi) et les tolérer, et les molécules étrangères (le non-Soi) et les éliminer. La reconnaissance des antigènes implique les anticorps (LB) et les TCR (LT).

- (2) **La spécificité** : capacité du système immunitaire de reconnaître spécifiquement et d'éliminer certains agents pathogènes ou antigènes. Chaque antigène possède une structure moléculaire unique qui déclenche la production de cellules ou anticorps spécifiques dirigés contre lui.
- (3) **La diversité** : capacité du système immunitaire de combattre des millions de types d'agresseurs en reconnaissant chacun à ses marqueurs antigéniques.
- (4) **La mémoire** : capacité du système immunitaire de se souvenir des antigènes qu'il a rencontrés et d'y réagir promptement et efficacement lors d'expositions ultérieures.

2. Développement de la réponse immunitaire spécifique

Lorsque l'agent pathogène réussit à franchir les barrières des défenses naturelles non spécifiques, l'immunité adaptative entre en action dans les tissus lymphoïdes secondaires, en particulier dans la rate et les ganglions lymphatiques :

- L'antigène peut activer directement les lymphocytes B qui possèdent des récepteurs spécifiques (anticorps membranaires). Les lymphocytes B activés deviennent alors des plasmocytes et sécréteront des anticorps spécifiques qui vont contribuer à l'élimination de l'antigène, par opsonisation, activation du complément...etc.
- Les lymphocytes T sont incapables de reconnaître directement l'antigène libre, ils ne reconnaissent que les antigènes présentés sur des molécules de CMH. L'antigène est présenté aux lymphocytes T CD₄⁺ par des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, macrophages), et aux lymphocytes T CD₈⁺ par les cellules cibles (infectées ou tumorales). Les LT CD₄⁺ ainsi activés se différencient en LTh (Th1 ou Th2) dont le rôle est de sécréter des cytokines qui stimulent et/ou amplifient les réponses d'autres cellules (ex. LB et LTc). Les LTc reconnaissent les cellules infectées (ainsi que les cellules tumorales) et les détruisent par cytotoxicité cellulaire (Figure 2).
- Les LB contribuent donc au développement de la réponse humorale (déclenchée par les antigènes extracellulaires), alors que les LTc constituent les cellules principales de la réponse à médiation cellulaire (déclenchée par les antigènes intracellulaires). Quant aux LTh, ils interviennent dans les deux réponses humorale (LTh2) et cellulaire (LTh1).

2.1. La réponse immunitaire humorale (Figure 2b)

Les antigènes exogènes (extracellulaires) sont internalisés et dégradés par des cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, cellules B et cellules dendritiques); les peptides antigéniques résultants, complexés à des molécules de classe II du CMH, sont ensuite exposés à la surface de la cellule. Ce complexe associé à un peptide antigénique va être reconnu par les récepteurs T (TCR) présents à la surface des lymphocytes T auxiliaires CD₄⁺. Ces cellules prolifèrent et se différencient en LTh2 qui participent, par leur cytokines sécrétés, au développement de la réponse immunitaire humorale.

Les lymphocytes B reconnaissent les antigènes extracellulaires par leur anticorps membranaires, mais leur activation complète nécessite l'intervention des LTh. Les LTh se lient à l'Ag présenté sur les molécules de CMH-II des lymphocytes B, et sécrètent les cytokines. Ce qui conduit à l'activation des LB qui commencent à proliférer (expansion clonale) et se différencient en LB mémoires et plasmocytes. Les plasmocytes commencent à produire des anticorps de type l'IgM (lors d'une réponse primaire). Les anticorps ainsi produits sortent des ganglions lymphatiques pour rejoindre les sites d'entrée de l'antigène et participer à l'élimination de ce dernier (opsonisation, activation complément).

L'immunité humorale intervient plus particulièrement dans:

- la destruction des bactéries extracellulaires.
- la neutralisation des virus.
- l'inhibition des toxines.

Remarque : La majorité des antigènes doivent activer les LTh pour pouvoir activer les LB et induire la production d'anticorps, ils sont appelés antigènes thymo-dépendant. Il existe des cas où l'antigène active directement les LB cet antigène est appelé thymo-indépendant.

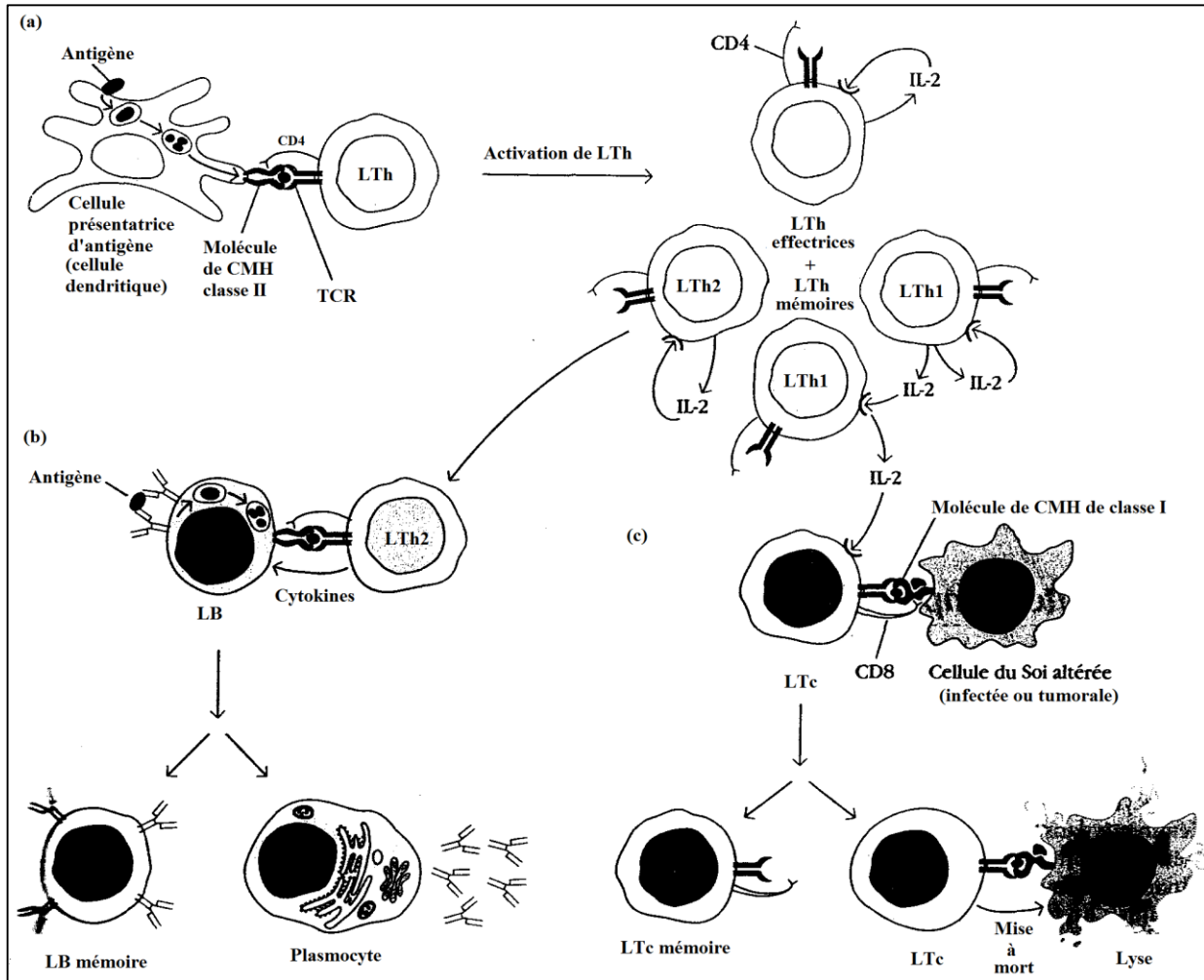


Figure 2. Interactions cellulaires impliquées dans l'induction des réponses immunitaires.

L'activation (par les cellules présentatrices de l'antigène) et la prolifération des LTh (a) sont nécessaires au déclenchement d'une réponse humorale (b) et réponse à médiation cellulaire contre des cellules du soi altérées (c).

2.2. La réponse immunitaire à médiation cellulaire (Figure 2c)

L'immunité cellulaire concerne plus spécialement l'immunité vis-à-vis des antigènes intracellulaires, elle se développe contre des:

- cellules infectées par les virus.
- cellules infectées par des bactéries à multiplication intracellulaire (mycobactéries, *Listeria*, corynébactéries, etc.).
- parasites intracellulaires (Leishmanies).
- allogreffes.
- cellules tumorales.

Les antigènes endogènes (intracellulaires) (c'est-à-dire les protéines virales ou tumorales produites par des cellules du Soi altérées) sont dégradés dans le cytoplasme puis présentés sur des molécules de classe I du CMH à la surface de la cellule cible (infectée ou transformée). Les lymphocytes T CD₈⁺ spécifiques de ces antigènes les reconnaissent à travers leur TCR. Les LT CD₈⁺ deviennent activés et se différencient sous l'influence des cytokines fournis par les LTh1 et LTc effecteurs et el LT CD₈⁺ mémoires. Les lymphocytes Tc produits au cours de cette réponse sont capables de tuer efficacement des cellules de l'organisme infectées par le virus et produisent de grandes quantités de TNF- α , d'IFN- γ et de chimiokines.

3. Développement de la mémoire

Quand les lymphocytes T et B sont activés lors d'un premier contact avec l'antigène, une fraction des cellules va évoluer en lymphocytes mémoire. Les lymphocytes mémoires possèdent une durée de vie plus longue, ils parcourent le corps (circulation-recirculation) en l'attente d'une deuxième introduction de l'antigène, la réponse sera cette fois plus rapide et plus intense.

4. La réponse immunitaire primaire et secondaire

L'état immunitaire entre un hôte n'ayant jamais été mis en contact avec l'antigène et celui d'un hôte déjà immunisé avec des lymphocytes B mémoires diffère profondément.

Lors d'un premier contact avec un antigène, la réponse présente les caractéristiques suivantes :

- Une période de latence relativement longue avant l'apparition d'anticorps.
- Une intensité faible (habituellement insuffisante pour conférer une protection efficace).
- Les anticorps produits sont majoritairement de type IgM.
- Une faible avidité des anticorps.
- Une durée courte.

Par comparaison, la réponse secondaire ou anamnétique, à la suite d'une nouvelle exposition, est plus rapide, plus forte et plus durable ; elle comprend surtout des IgG qui ont une meilleure avidité (Figure 3).

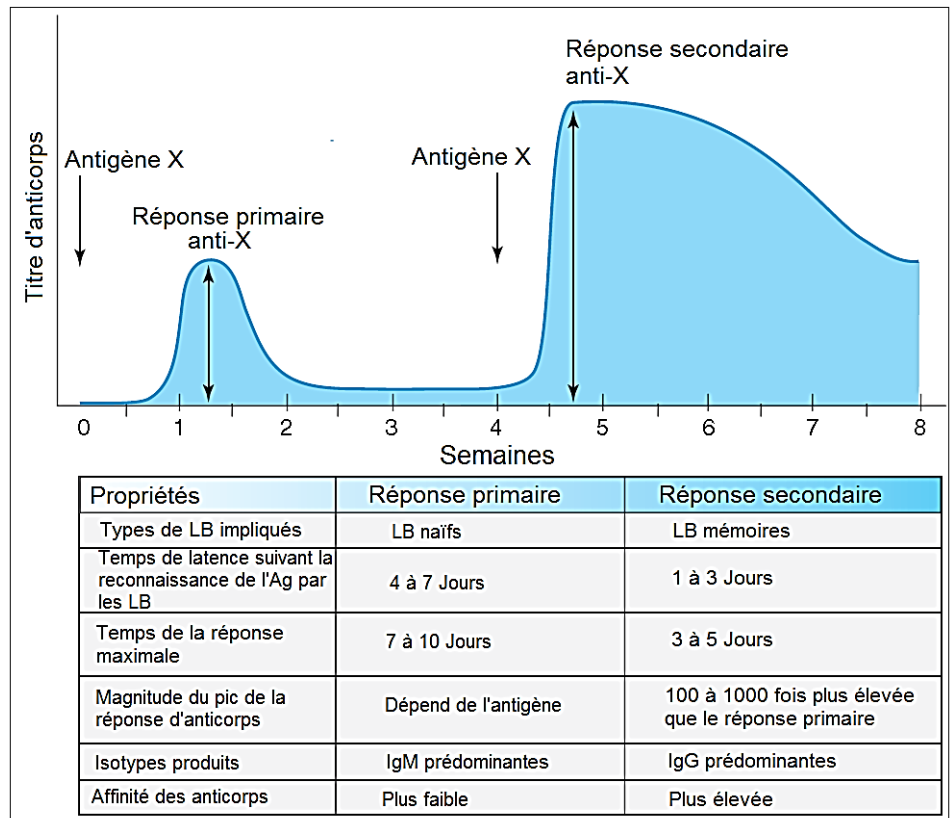


Figure 3. Propriétés des réponses primaire et secondaire.

B/ LES CYTOKINES

1. Définition et nomenclature

Les cytokines sont des glycoprotéines de faible poids moléculaire secrétées par les cellules en réponse à un stimulus. Ce sont des molécules de communication entre les cellules, et déclenchent la croissance, la différenciation, le chimiotactisme, l'activation, l'augmentation de la cytotoxicité ou la régulation de l'immunité. Les cytokines ont été initialement identifiées comme des produits des cellules immunitaires, toutefois, de nombreuses cytokines sont produites par des cellules non leucocytaires comme les fibroblastes et les cellules endothéliales.

Les cytokines qui sont produites par les monocytes/macrophages sont appelées **monokines** ; celles qui sont produites principalement par des lymphocytes sont appelées **lymphokines**. Le terme **interleukine** est employé pour désigner les cytokines qui agissent comme médiateurs entre leucocytes. Les cytokines qui induisent le chimiotactisme des leucocytes sont appelées **chimiokines**, et celles qui sont produites en réponse à une infection virale portent le nom d'**interféron**.

2. Propriétés générales des cytokines

- Les cytokines sont **inductibles** ; c'est-à-dire qu'elles ne sont pas présentes tout le temps dans la cellule, elles sont produites uniquement en réponse à une stimulation (Figure 1a) ; elles sont produites selon le besoin des réponses immunitaires.
- Les cytokines peuvent agir d'une manière **autocrine** (la cytokine agit localement sur la cellule qui l'a produite), **paracrine** (la cytokine agit localement sur une autre cellule se trouvant à proximité) ou **endocrine** (lorsqu'elles sont produites en grandes quantités, les cytokines peuvent passer dans la circulation sanguine et agir sur des cellules cibles se trouvant à distance) (Figure 1b).
- **La pléiotropie** : une cytokine donnée peut agir sur des cellules cibles différentes et entraîner des activités biologiques variées (Figure 1c①).
- **La redondance** : une même activité biologique peut être provoquée par des cytokines différentes dans une cellule donnée (Figure 1c②).
- **La synergie** : lorsque l'effet combiné de deux cytokines sur une activité cellulaire est plus grand que celui qui résulterait de l'addition des effets de chaque cytokine pris séparément on dit que ces cytokines agissent en synergie. (Figure 1c③).
- **L'antagonisme** : certaines cytokines exercent des effets antagonistes par inhibition des effets d'autres cytokines.

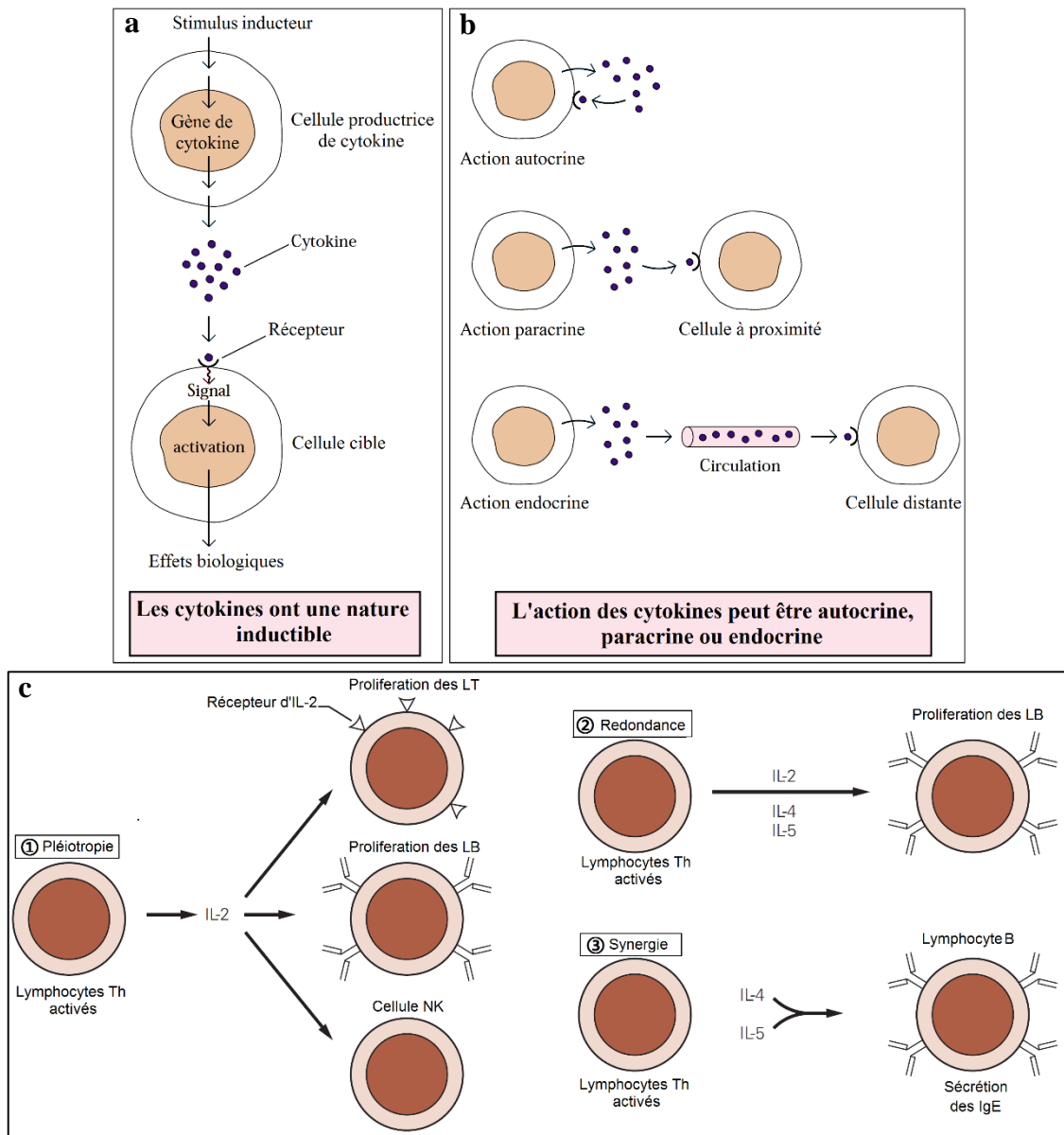


Figure 4. Quelques propriétés des cytokines.

3. Fonctions des cytokines

Les cytokines peuvent être regroupées en différentes catégories selon leurs fonctions :

- a) les cytokines des **réponses immunitaires**, comprenant la quasi-totalité des interleukines, mais aussi l'interféron gamma ($IFN\gamma$) et les deux formes de facteurs de nécrose des tumeurs ($TNF\alpha$ et $TNF\beta$).
- b) les cytokines **anti-virales** comprenant les interférons de type 1 ($IFN\alpha$ et β), de type 2 ($IFN\gamma$) et l'interleukine-16 (IL-16).
- c) les cytokines de **l'inflammation et de la fibrose** dont certaines sont pro-inflammatoires (IL-1, TNF, IL-6), d'autres anti-inflammatoires et/ou fibrosantes (IL-10, transforming growth factor bêta [TGF β]).
- d) les cytokines de **l'hématopoïèse** comprenant les différents facteurs de croissance (CSF pour "colony stimulating factors"), le stem cell factor (SCF), mais aussi l'IL-3, l'IL-5 et l'IL-7.
- e) les **chimiokines** impliquées dans le recrutement des cellules vers le site du conflit.

Le tableau suivant résume les cytokines les plus importantes, leurs origines et leurs fonctions :

Cytokine	Source	Fonctions
Interleukines		
IL-1	Mø, Endo, NK, DC	Activation de l'endothélium vasculaire ; induction de la fièvre ; activation des lymphocytes ; mobilisation des PMN ; induction des protéines de la phase aigüe
IL-2	LTh1	Prolifération des LT et des NK
IL-3	LT, MC, NK	Prolifération et différenciation des cellules hématopoïétiques
IL-4	LTh2, MC	Activation et prolifération des LB ; induction de la réponse de Th2 et inhibition de celle de Th1 ; induction des réponses à IgE
IL-5	LTh2, MC	Croissance et différenciation des éosinophiles ; activation des LB ; induction des réponses à IgA
IL-6	LTh2, Mø, DC	Activation des lymphocytes ; induction de la fièvre ; induction des protéines de la phase aigüe
IL-7	Moelle osseuse + thymus	Induction de la prolifération et différenciation des progéniteurs B et T
IL-10	LTh2, Mo, Mø, LB	Activation des LB ; suppression de l'activité des Mø ; induction de la réponse de Th2 et inhibition de celle de Th1
IL-12	Mo, Mø, DC, LB	Différenciation des LTh en LTh1 ; activation des LTh1 et NK.
Facteurs stimulant les colonies		
GM-CSF	LTh, Mø, Fb, Endo	Stimulation de la croissance des progéniteurs des Mo, PMN, éosinophiles et basophiles ; activation des macrophages
G-CSF	Fb, Endo	Stimulation de la croissance des progéniteurs des PMN
M-CSF	Fb, Endo	Stimulation de la croissance des progéniteurs des Mo
Facteurs de nécrose des tumeurs		
TNF α	LTh, Mo, Mø, DC, NK, LB, MC	Cytotoxicité vis-à-vis des tumeurs ; induction de la production des cytokines ; activation des Mø ; induction de la fièvre ; Activité antivirale
TNF β (lymphotoxine)	LTh1, LTc	Cytotoxicité vis-à-vis des tumeurs ; activation de la phagocytose par les Mø et PMN ; Activité antivirale
Interférons		
IFN α	Leucocytes	Inhibition de la réplication virale ; \uparrow l'expression du CMH-I
IFN β	Fb	Inhibition de la réplication virale ; \uparrow l'expression du CMH-I
IFN γ	LTh1, LTc, NK	Inhibition de la réplication virale ; \uparrow l'expression du CMH-I et II, activation des Mø, inhibition de la prolifération des LTh2
Chimiokines		
IL-8	Mo, Mø, Fb	Chimiotactisme des PMN
NAP-2	Plaquettes	Chimiotactisme des PMN
MCP-1	Mo, Mø, Fb	Chimiotactisme des Mø et des LTh mémoires
RANTE	LT	Chimiotactisme des LTh mémoires
Autres cytokines		
TGF β	LT, LB, Mø	Inhibition de la prolifération des lymphocytes ; promeut la réparation du tissu.

Co : chondrocytes ; DC : cellule dendritique ; Endo : cellule endothéliale ; Fb : fibroblaste ; LB : lymphocyte B ; LT : lymphocyte T ; LTh : lymphocyte T helper (auxiliaire) ; LTc : lymphocyte T cytotoxique ; MC : mastocyte ; Mø : macrophages ; Mo : monocytes ; NK : natural killer ; PMN : neutrophiles.