

Chapitre I

Généralités sur les réponses immunitaires

1. Introduction et généralités

I.1.1. Définitions

I.1.1.1. Immunologie, Immunité, Le Soi et le Non-Soi

Branche de la biologie, **l'immunologie** étudie la nature et le fonctionnement du système immunitaire (système physiologique majeur des vertébrés). Ce dernier joue un rôle essentiel dans la protection de l'organisme contre les agents extérieurs, pour lui préserver son immunité. **L'immunité** est l'ensemble des mécanismes mis en jeu par le système immunitaire pour lutter contre tout type d'agression que l'organisme pourrait subir. Pour cela, l'organisme doit disposer des mécanismes biologiques permettant **la reconnaissance** et **la tolérance** de ce qui lui appartient en propre ou **“le Soi”** d'un côté; et **la reconnaissance** et **le rejet** de ce qui lui est étranger ou **“le Non-Soi”** d'autre côté. Ces deux notions constituent la base de fonctionnement du système immunitaire. En fait, les substances étrangères ou les agents infectieux constituent les antigènes exogènes. Tandis que, les cellules tumorales par exemple représentent les antigènes endogènes lesquelles l'organisme doit s'en débarrasser. L'ensemble des conséquences de la reconnaissance du non-soi aboutit à **la réponse immunitaire**.

I.1.1.2. Immunité Innée et Immunité acquise

Pour faire face aux agressions, le système immunitaire développe deux types de réponse immunitaire :

I.1.2.1. L'immunité innée

Elle réunit un ensemble de mécanismes, déjà prédisposés (d'où le nom d'immunité innée ou **non-acquise**) qui interviennent rapidement pour empêcher la pénétration ou la prolifération d'agents infectieux dans l'organisme. L'immunité innée se déroule de la même façon contre n'importe quel type d'agresseur (**non adaptative**), et ne développera pas de mémoire à l'égard des agents pathogènes. De plus, la réponse sera comparable lors des rencontres ultérieures de l'organisme avec le pathogène. L'immunité innée n'est pas toujours suffisante pour éradiquer le pathogène, mais elle est indispensable. Elle permet à l'organisme de mener à bien une 1^{ère} défense en attendant que l'immunité adaptative prenne le relais (de 5 à 7 jours).

L'immunité innée comprend deux lignes de défense : Une défense externe, constituée de **barrières physiques et chimiques** empêchant la pénétration de l'agresseur dans l'organisme (peau, muqueuses, mucus, larmes, suc gastrique, bile, etc.). Une défense interne, qui permet la lutte contre les agresseurs ayant réussi à pénétrer dans l'organisme. Cette ligne de défense fait appel aux **cellules phagocytaires** (les neutrophiles, les monocytes et les macrophages), aux cellules qui libèrent des médiateurs inflammatoires (ex. l'histamine) de même qu'aux cellules Natural Killer (ou cellules NK). Les composants de cette défense interne incluent aussi certaines protéines du complément et des cytokines, comme l'interféron.

I.1.2.2. L'immunité acquise

Elle fait référence aux mécanismes développés au moment de l'agression (donc elle n'est pas innée) pour faire face à l'agent pathogène. Cette immunité s'adapte au type de l'agresseur (réponse **adaptative**), et de ce fait elle développe une réponse **spécifique** pour chaque type de pathogènes.

L'immunité acquise fait intervenir la production d'anticorps spécifiques, par les lymphocytes B (LB), qui circulent dans le milieu intérieur (sang et lymphe) et interviennent dans **l'immunité à médiation humorale (IMH)**. Les anticorps maintiennent l'intégrité du milieu extracellulaire en neutralisant les bactéries, les virus, les toxines ou autres molécules étrangères se trouvant dans le sang ou la lymphe. L'immunité acquise implique également la production de lymphocytes T (LT) cytotoxiques qui sont chargées de maintenir l'intégrité des tissus en détruisant les cellules infectées par des virus, les cellules modifiées par une mutation, comme les cellules cancéreuses, ou encore les cellules greffées (rejet de greffe). Les lymphocytes T interviennent dans **l'immunité à médiation cellulaire (IMC)**. Les effecteurs de l'immunité acquise (anticorps, lymphocytes T) n'existent pas ou

seulement en tout petit nombre lors du premier contact avec un antigène donné. Leur multiplication ne se produit qu'à la suite de la reconnaissance de l'antigène. Ils apparaissent progressivement, d'où la lenteur de la réponse immunitaire acquise. Lors d'un second contact avec le même antigène, des cellules "mémoires" (**immunité à mémoire**) permettent une réponse plus rapide, plus intense et une protection plus durable de l'organisme. C'est sur cette caractéristique que repose le principe des vaccins.

I.1.2. Aspects généraux de la réponse immunitaire innée

L'immunité innée (également appelée immunité naturelle ou native) fait référence au fait que ce type de défense développé par l'hôte est toujours présent chez les individus sains, prêt à bloquer l'entrée des microbes et à éliminer rapidement ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus de l'hôte. L'immunité innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes, elle est mise en jeu immédiatement et est fonctionnelle 4 jours (96 heures).

Elle met en jeu différents mécanismes de défense :

- Des **mécanismes constitutifs** (permanents) constitués essentiellement par les barrières physicochimiques, comme la barrière peau-muqueuse, le suc gastrique.
- Des **mécanismes induits** constitués par les éléments activables comme la phagocytose et la réponse inflammatoire, qui nécessite les cellules phagocytaires et les cytokines.

La réponse immunitaire innée est induite suite à l'**interaction spécifique** entre des récepteurs du soi appelés **PRR** (*Pattern Recognition Receptors*) et des molécules du non-soi appelées **PAMP** (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) exprimés chez niveau des microorganismes qu'ils soient pathogène ou non (Lipopolysaccharides LPS, Mannoses, ARN doubles brins, CpG ...etc.). Elle peut également être déclenchée par d'autres signaux regroupés sous le terme de Signaux de Danger ou **DAMP** (*Danger Associated Molecular Pattern*) délivrés par des cellules du soi endommagées (soit altérées, ex : cellules cancéreuses) ou des irritants chimiques (ex : polluants) ou même des perturbations physiques (ex : forces mécaniques), ce qui induit l'inflammation dite "stérile".

Les PRR sont des groupes de récepteurs (ex : *Toll-Like Receptors* TLR, *Formyl-peptides Receptor* fPR, *Nod-Like receptor* NLR, ...etc.), dont les gènes ne sont pas polymorphe, ils sont tous les mêmes au sein d'une espèce. Ces récepteurs sont exprimés au niveau de différentes cellules : les macrophages, les cellules dendritiques (*Dendritic cells*, DC), les cellules tueuses naturelles ou NK (*natural killer*), les polynucléaires, les mastocytes et les cellules résidentes (fibroblastes, cellules musculaires cellules épithéliales).

I.1.2.1. Composants de l'immunité innée

Le système immunitaire inné est composé d'épithéliums, qui constituent des barrières à l'infection, de cellules en circulation et présentes dans les tissus ainsi que de plusieurs protéines plasmatiques. Ces éléments jouent des rôles différents mais complémentaires dans le blocage de l'entrée des microbes et dans l'élimination de ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus de l'hôte.

a. Barrières physicochimiques

Les voies d'entrée les plus fréquentes des microbes, à savoir la peau, le tractus gastro-intestinal et le tractus respiratoire, sont protégées par des épithéliums continus qui constituent des barrières physiques et chimiques contre les infections. Les trois principales interfaces entre l'organisme et le milieu extérieur sont la **peau**, le **tractus gastro-intestinal** et le **tractus respiratoire**. Les microbes peuvent pénétrer dans les hôtes à partir du milieu extérieur à travers ces interfaces par contact physique, ingestion et inhalation. Ces trois portes d'entrée sont bordées par des épithéliums continus qui interfèrent physiquement avec l'entrée des microbes. Les cellules épithéliales produisent également des antibiotiques peptidiques qui tuent les bactéries.

Les épithéliums internes sont dits épithéliums muqueux ou **muqueuses** parce qu'elles sécrètent un liquide visqueux appelé mucus, lequel contient plusieurs glycoprotéines appelées mucines. Les microorganismes recouverts de mucus adhèrent plus difficilement à l'épithélium et dans les muqueuses comme celles de l'arbre respiratoire, les microorganismes peuvent être entraînés avec le mucus, déplacés en permanence par le battement des cils vibratiles.

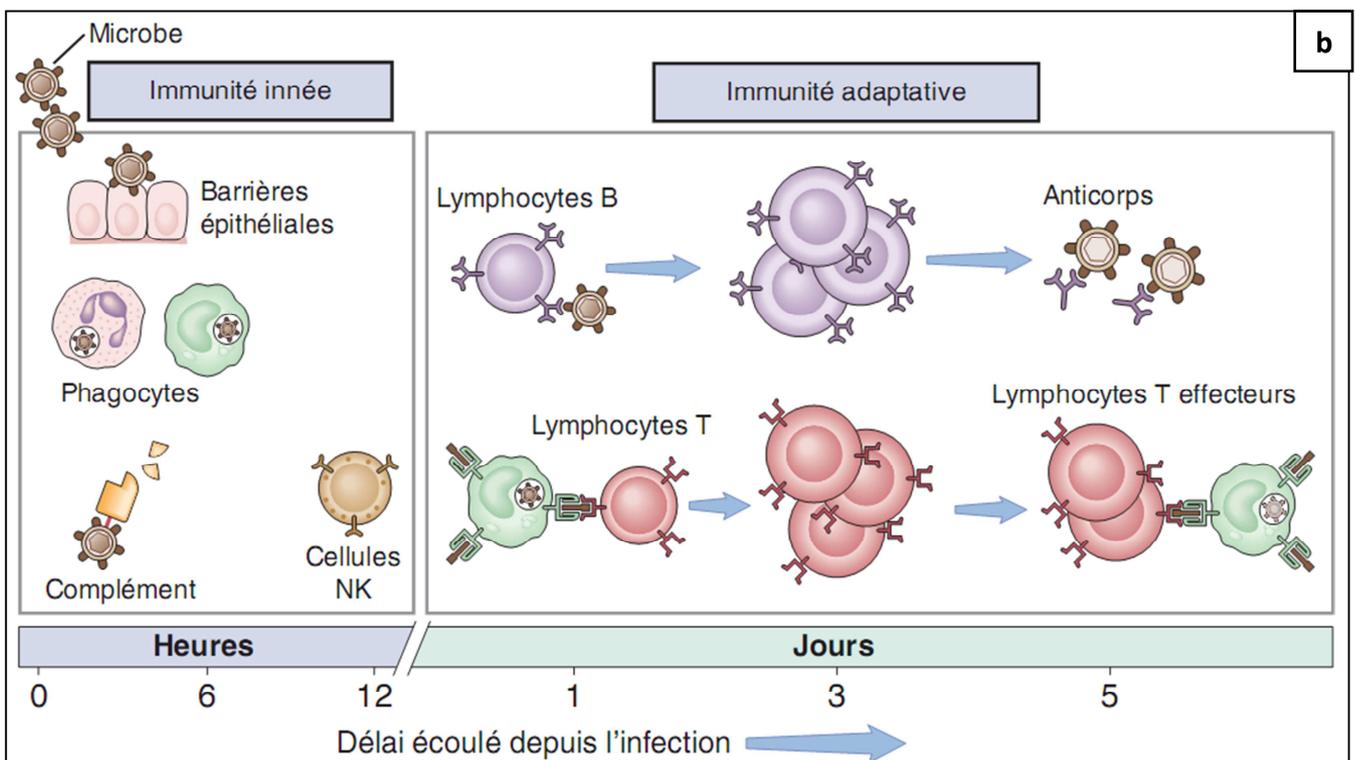
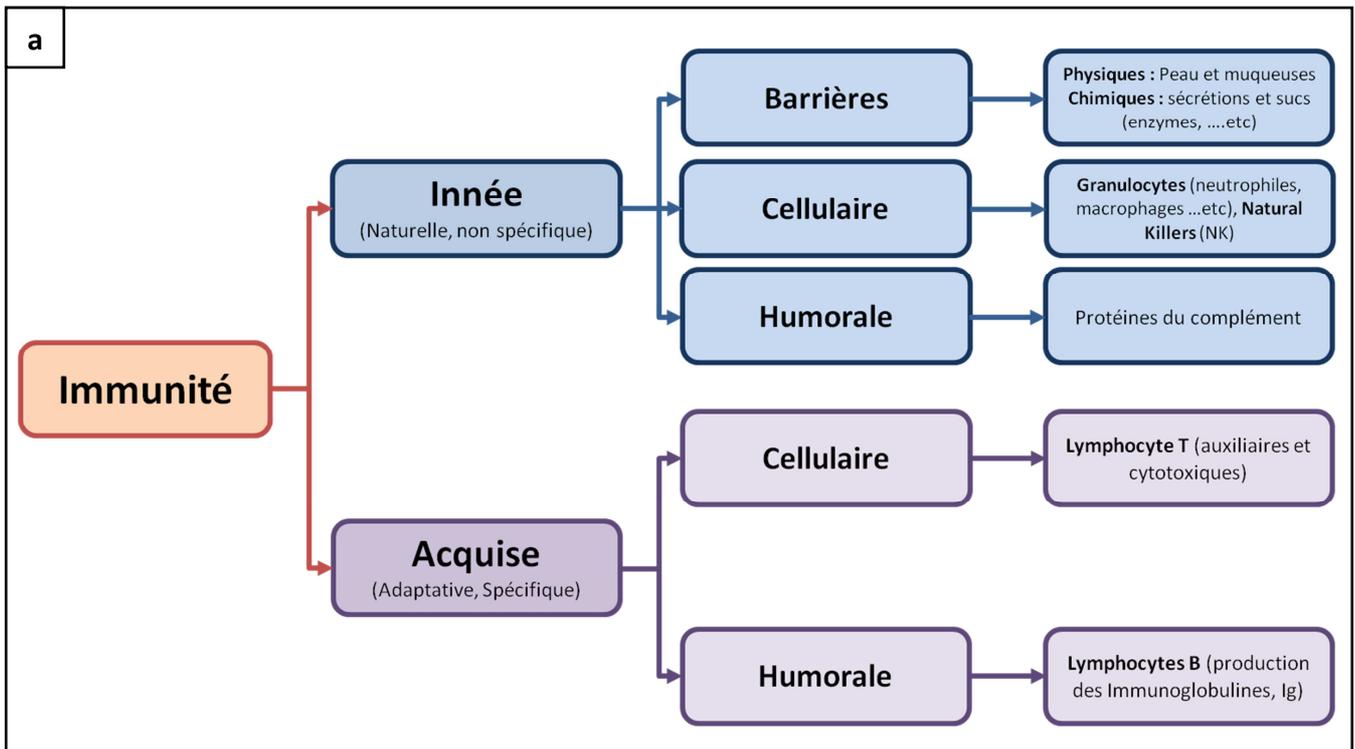


Planche 01. (a) Différents types de la réponse immunitaire. **(b)** Principaux mécanismes de l’immunité innée et adaptative. Les mécanismes de l’immunité naturelle assurent la défense initiale contre les infections. Certains des mécanismes empêchent les infections (par exemple les barrières épithéliales) 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 (**Abbas et Lichtman, 2009**).

Les surfaces épithéliales présentent plus qu’une barrière physique de protection contre les infections. En effet, elles produisent aussi des substances microbicides ou qui inhibent la croissance bactérienne, ces molécules sont libérées dans les différentes sécrétions. Par exemple, le lysozyme, qui est une enzyme antibactérienne, est

sécrété dans les larmes et la salive. Le pH acide de l'estomac et les enzymes digestives du tractus gastro-intestinal supérieur constituent une barrière chimique contre les infections. Plus en aval dans l'intestin, des peptides antibactériens et antifongiques appelés **α -défensines** sont produits par les cellules présentes à la base des cryptes de l'intestin grêle. Les **β -défensines** sont sécrétées par d'autres épithéliums essentiellement cutanés et respiratoires.

Outre ces défenses, la plupart des surfaces épithéliales sont associées à une flore normale de bactéries non pathogènes qui sont en compétition avec les pathogènes pour les nutriments et pour le site d'attachement aux cellules. La flore normale peut aussi produire des substances antimicrobiennes comme les **colicines** (protéines antimicrobienne sécrétée par *E. coli*) qui empêche la colonisation par d'autres bactéries. Lorsque les bactéries de la flore normale sont tuées par un traitement antibiotique, leur remplacement par les bactéries pathogènes est une complication assez fréquente.

b. La ligne cellulaire, les phagocytes et autres cellules

Les microorganismes qui traversent la barrière cutané-muqueuse et pénètrent dans les tissus, ils sont dans la plupart des cas reconnus par les phagocytes mononucléaires ou macrophages qui résident dans les tissus. D'autres cellules (granulocytes) interviennent également dans cette ligne cellulaire de défense innée (Planche 02).

c. Ligne humorale, complément et autres

Les facteurs humoraux jouent un rôle très important la défense innée, notamment en inflammation, ces facteurs humoraux sont trouvés dans le sérum ou se forment au site de l'infection.

Le système du complément

Le système du complément est le principal facteur humoral des défenses immunitaires non-spécifiques. Le complément a un rôle central dans la réponse immunitaire normale vis-à-vis des agents infectieux et des autres antigènes exogènes. Il représente, avec les anticorps, l'élément essentiel du système humoral de défense contre les agents infectieux. Le complément participe aussi en physiopathologie à la réaction inflammatoire et aux maladies auto-immunes, tout en intervenant dans d'autres réactions physiologiques. Une fois activé, le complément peut conduire, au niveau du site infectieux, à une augmentation de la perméabilité vasculaire, au recrutement de phagocytes, à l'opsonisation et l'élimination des bactéries.

La protéine C-réactive (CRP)

La CRP est une protéine de la famille des pentraxines. Elle se fixe sur les phosphorylcholines présentes à la surface de certaines bactéries. Lorsque la CRP est fixée à la bactérie, elle peut agir de deux façons. La première correspond à une opsonisation simple du micro-organisme favorisant ainsi sa phagocytose. Deuxièmement, la CRP peut activer la voie classique du complément en se fixant sur le composé C1q avec lequel elle a une certaine parenté structurale.

Le système de coagulation

En fonction de la sévérité des atteintes tissulaires, le système de coagulation peut être activé ou pas. Certains produits du système de coagulation peuvent contribuer aux défenses non-spécifiques du fait de leur capacité à augmenter la perméabilité vasculaire et à agir comme des agents chimiotactiques pour les phagocytes. De plus, certains produits du système de coagulation ont des activités antimicrobiennes directes. C'est le cas par exemple de la beta-lysine, une protéine produite par les plaquettes pendant la coagulation et qui peut lyser des bactéries Gram- en agissant comme un détergeant cationique.

Autres facteurs

De nombreux autres facteurs interviennent également dans la ligne humorale de la défense innée. Les protéines plasmatiques lactoferrine et transferrine limitent la croissance bactérienne en se liant au Fer, un nutriment essentiel pour les bactéries. Le lysozyme casse les parois bactériennes et hydrolyse les bactéries. Les interférons sont des protéines qui inhibent la réplication virale dans les cellules infectées. L'IL-1 provoque la fièvre et la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, parmi lesquelles on retrouve des antimicrobiens qui agissent notamment en opsonisant les bactéries.

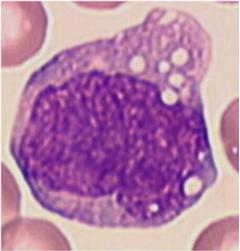
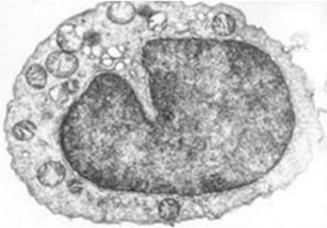
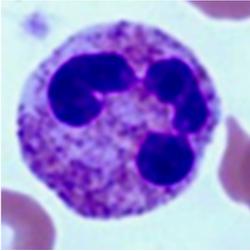
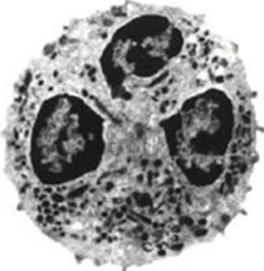
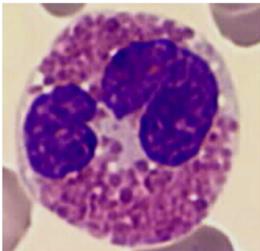
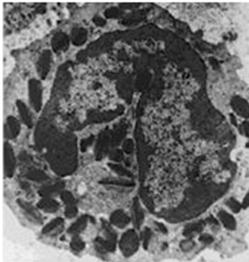
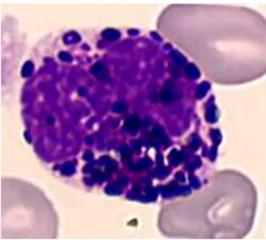
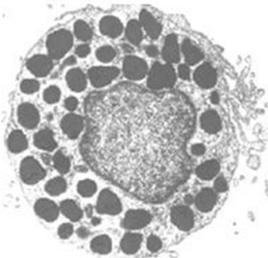
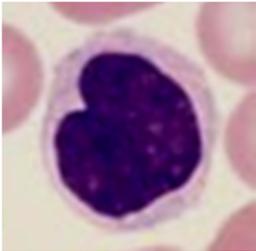
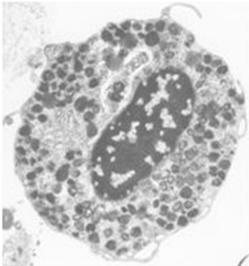
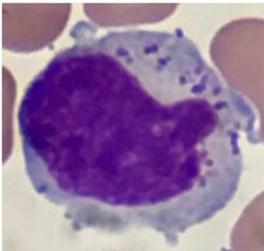
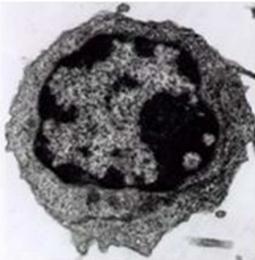
Cellules	Micrographie ptique	Micrographie électronique	Fonctions
Monocyte/Macrophage			<ul style="list-style-type: none"> - Résidents des tissus - Phagocytose des pathogènes et des débris - Sécrétion des médiateurs de l'inflammation
Neutrophile			<ul style="list-style-type: none"> - Cellules clé de l'immunité innée - Lutte antimicrobienne - Phagocytose, production des ROS et dégranulation - Cellule de l'inflammation -modulation de la réponse innée
Eosinophile			<ul style="list-style-type: none"> - Réponses antiparasitaires et cytotoxiques - Réaction inflammatoire - Réactions allergiques
Basophile			<ul style="list-style-type: none"> - Réaction inflammatoire - Réactions allergiques - Réaction aux infections par exoparasites
Mastocyte			<ul style="list-style-type: none"> - Cellules sentinelles des tissus - Libération d'histamine et des prostaglandines - Réaction allergique
Natural killer			<ul style="list-style-type: none"> -Élimination des cellules anormales (tumoriales et infectées).

Planche 02. Les différentes cellules intervenant dans l'immunité innée.

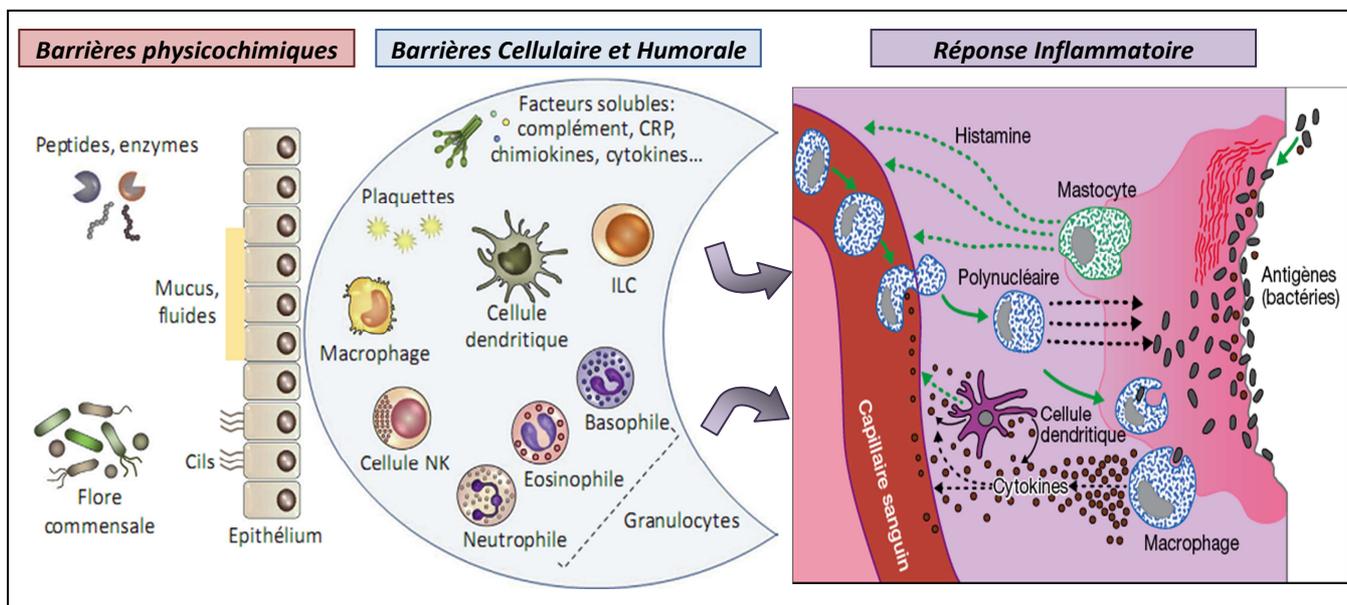


Planche 03. Les différents mécanismes mis en jeu par l'immunité innée (adaptée de Carcelain et al., 2018).

Remarque

Les différents mécanismes de défense innée n'agissent pas indépendamment les uns des autres, mais ils sont mis en jeux simultanément. Ces mécanismes agissent de la même façon et de même intensité à chaque rencontre avec les agresseurs (pas de spécificité, ni d'adaptation, ni de mémoire). La réponse innée est mise en place rapidement, pour éliminer ou ralentir le pathogène, en préparation de la réponse adaptative.

I.1.3. Aspects généraux de la réponse immunitaire spécifique

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 (**immunité acquise**). Cette immunité mise en œuvre plus lente apparaît plus tardivement. Elle prend du temps pour reconnaître et analyser le non-soi (épitopes d'antigènes), et développer ainsi la réponse adéquate propre à chaque type d'agresseurs (**spécificité et adaptation**). L'immunité spécifique peut s'acquérir naturellement par l'infection ou artificiellement par la vaccination.

L'immunité spécifique met en œuvre des organes, des cellules et des facteurs solubles. Les organes constituent les lieux de génération, maturation et d'activation des cellules. Elle implique des cellules de la lignée lymphoïde (lymphocytes B et T) qui développent deux mécanismes d'immunité :

- **Immunité à médiation humorale :** elle implique les cellules LB et s'exerce par l'intermédiaire des anticorps (Ac), des protéines de la famille des immunoglobulines (Ig). Les lymphocytes B peuvent reconnaître les déterminants antigéniques (épitopes) des pathogènes dans leur forme native, et produisent des Acs spécifiques à chaque épitope.

Les anticorps sont sécrétés dans la circulation et les fluides produits par les muqueuses. Ils neutralisent et éliminent ensuite les microbes et les toxines microbiennes présents dans le sang et dans la lumière des muqueuses. L'une des principales fonctions des anticorps est d'arrêter les microbes qui sont présents à la surface des muqueuses et dans le sang, afin de les empêcher d'accéder aux cellules et aux tissus conjonctifs de l'hôte et de les coloniser. De cette manière, les anticorps préviennent les infections avant même qu'elles ne se déclarent. De nombreuses bactéries pathogènes se multiplient également dans les espaces extracellulaires. De plus, la majorité des pathogènes intracellulaires se répandent d'une cellule à l'autre en passant par les liquides extracellulaires. Ces espaces extracellulaires sont protégés par l'immunité humorale, au cours de laquelle les

anticorps produits par les lymphocytes B entraînent la destruction des micro-organismes extracellulaires et préviennent ainsi l'extension de l'infection.

Les anticorps jouent un rôle dans l'immunité de trois manières différentes :

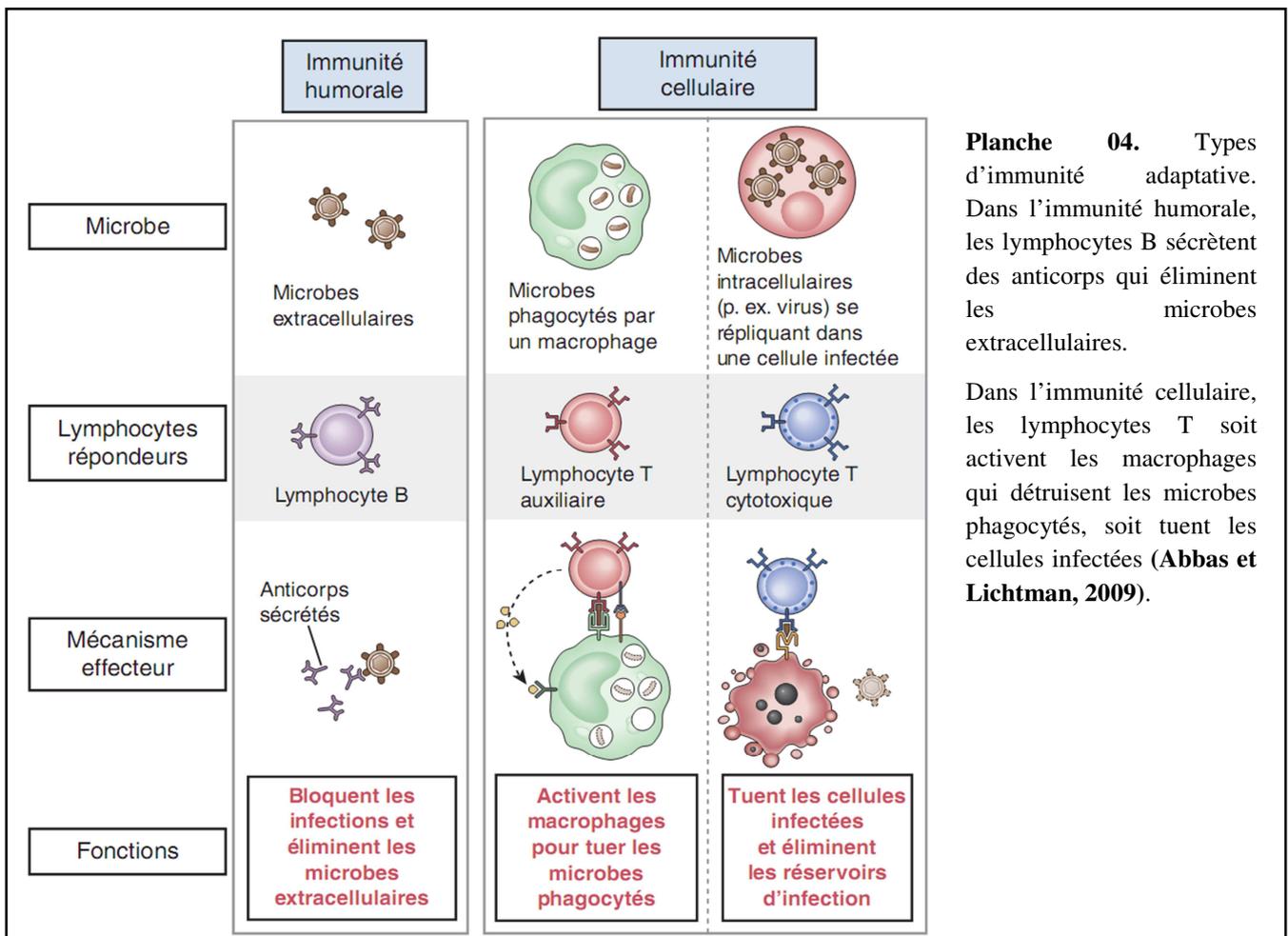
- En neutralisant le pathogène par fixation à celui-ci, empêchant ainsi sa pénétration dans les cellules.
- En opsonisant les pathogènes (bactéries extracellulaires) favorisant ainsi leur capture et ingestion par les phagocytes professionnels.
- En se fixant à la surface du pathogène pour et activer ensuite le système du complément.

L'activation des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocyte est induite par l'antigène et nécessite généralement la présence des cellules T auxiliaires. Ces dernières peuvent également jouer un rôle dans la commutation de classe des anticorps produits ainsi que dans l'induction de l'hypermutation somatique des gènes de la région V codant la région variable des anticorps.

- **Immunité à médiation cellulaire** : elle met en œuvre des cellules LT et se spécialise dans l'élimination des cellules infectées par les virus et les bactéries intracellulaires (inaccessibles pour les Acs), ainsi que les cellules transformées (tumoraux et cancéreuses). Certains lymphocytes T peuvent également stimuler les phagocytes à détruire les microbes qu'ils ont ingérés dans leurs vacuoles de phagocytose. Contrairement aux LB, les lymphocytes T reconnaissent les épitopes sous forme de peptides et à condition qu'ils soient présentés, par des cellules présentatrices d'antigènes, (CPA) sur des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Les cellules T matures circulantes qui n'ont pas encore rencontré leur antigène sont dites **cellules T naïves**. Leur rencontre avec l'antigène induit leur activation et donc leur prolifération et différenciation en **cellule T effectrices armées**. Les cellules sur lesquelles les **cellules T effectrices armées** agissent sont appelées **cellules cibles**.

Ainsi l'activation des cellules T naïves par l'antigène, leur prolifération et leur différenciation qui en découlent constituent la réponse immunitaire primaire à médiation cellulaire qui fournit des cellules T effectrices et mémoires pour une protection lors de la rencontre ultérieure avec le même antigène.



Les réponses immunitaires se déroulent dans les organes lymphoïdes secondaires, sont le résultat de la première rencontre entre les lymphocytes naïfs et l'antigène. Une 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.

I.1.3.1. Composants de l'immunité spécifique

Le système immunitaire adaptatif est composé d'organes lymphoïdes, de cellules lymphocytaires et facteurs humoraux, notamment les différentes classes d'immunoglobulines (Ig)

a. Les Organes Lymphoïdes

Les organes et les tissus lymphoïdes correspondent au lieu de résidence des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire. Ils se distinguent en deux groupes: les organes lymphoïdes primaires et les organes lymphoïdes secondaires. Les organes lymphoïdes primaires (centraux) sont constitués par la moelle osseuse et le thymus. Ce sont le lieu de production, de prolifération et de maturation des lymphocytes. Alors que les organes lymphoïdes secondaires sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Ils sont représentés essentiellement par les ganglions lymphatiques, la rate et les MALT '*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*', comprennent ceux du tissu digestif (GALT '*gut-associated lymphoid tissues*'), du tractus respiratoire (BALT '*bronchial-associated lymphoid tissues*') et du système glandulaire (DALT '*duct-associated lymphoid tissues*'). Ils sont impliqués dans l'absorption, l'apprêtement et le transport des antigènes exogènes alimentaires ou respiratoires.

b. Les Cellules du Système immunitaire adaptatif

Le fonctionnement du système immunitaire adaptatif se base sur la reconnaissance de l'Ag, la sensibilisation des cellules immunocompétentes, et la production des effecteurs cellulaires et humoraux. La reconnaissance des Ag est assurée par les cellules présentatrices d'Ag (CPA), qui le présentent aux cellules immunocompétente LT (réponse cellulaires), ou le traitent directement dans le cas des LB qui se chargent de produire les Acs, facteurs essentiels de la réponse humorale.

Les cellules présentatrices de l'Ag, Les Cellules Dendritiques

Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) sont des cellules diverses qui ont en commun la faculté d'exprimer les molécules CMH de classe II. Ces cellules peuvent endocyter les Ag, les fragmenter en peptides, les associer aux molécules CMH II pour être ensuite présenté aux lymphocytes. Les CPA expriment également des PRR qui facilitent la reconnaissance et la capture des Ag. Les principales cellules présentatrices d'antigène sont les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B, ainsi que les cellules endothéliales ou épithéliales qui, après stimulation par l'interféron gamma (INF γ), expriment les molécules CMH de classe II.

Les lymphocytes B

Les lymphocytes B (LB) sont les cellules clés de la réponse humorale acquise, ils naissent et subissent leur maturation primaire dans la moelle osseuse. Une fois mature, ils quittent la moelle osseuse pour rejoindre les organes lymphoïdes secondaires, où ils se logent dans la zone B et forment les follicules primaires et secondaires.

Les lymphocytes B sont définis par l'expression membranaire de leur récepteur spécifique BCR (*B cell Receptor*), qui est une immunoglobuline de surface produite par la cellule elle-même et qui joue le rôle de récepteur spécifique pour l'antigène. Le BCR est associé à des molécules responsables de la transduction du signal après contact avec l'antigène : les chaînes Ig α ou CD79a et Ig β ou CD79b. D'autres molécules sont présentes à la surface du lymphocyte B, associées aux différentes fonctions de ces cellules. Leur expression varie en fonction de l'état de différenciation et/ou d'activation des lymphocytes B.

L'activation des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes est induite par l'antigène et nécessite généralement la présence des cellules T auxiliaires. Ces dernières peuvent également jouer un rôle dans la

commutation de classe des anticorps produits ainsi que dans l'induction de l'hypermutation somatique des gènes de la région V codant la région variable des anticorps. Ainsi, les plasmocytes sécrètent des immunoglobulines de la même spécificité que leur BCR.

Les lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT) représentent l'effecteur majeur de la réponse adaptative à médiation cellulaire, ils sont générés au niveau de la moelle osseuse d'un progéniteur commun avec les LB (et de la même cellule souche SCH, commune pour toutes les cellules sanguine). Contrairement aux LB, les LT poursuivent leur maturation primaire où ils acquièrent leur récepteur de surface spécifique le TCR (*T cell Receptor*) et ses molécules associées CD3 (motif de transduction du signal) et CD4/CD8 (corécepteurs), le LT apprend également à tolérer le soi (éducation immunologique). Ensuite, ils rejoignent les organes lymphoïdes secondaires pour y être stockés et activés par les cellules dendritiques.

Les LT matures qui n'ont pas encore rencontré leur antigène sont dits LT naïfs. Leur rencontre avec l'antigène entraîne leur activation, prolifération et différenciation en cellules effectrices. Les cellules T naïves sont activées par le complexe CMH-peptide présenté principalement à la surface cellules dendritiques, et qui interagit avec les TCR. Les LT, ainsi sensibilisés, subissent une différenciation finale en différents types de cellules effectrices dépendants du type du peptide antigénique et du CMH impliqué (LTh ou LTc)

Ainsi l'activation des LT naïfs par l'antigène constitue la réponse immunitaire primaire à médiation cellulaire qui fournit des cellules T effectrices, mais également des LT mémoires pour une protection lors de la rencontre ultérieure avec le même antigène.

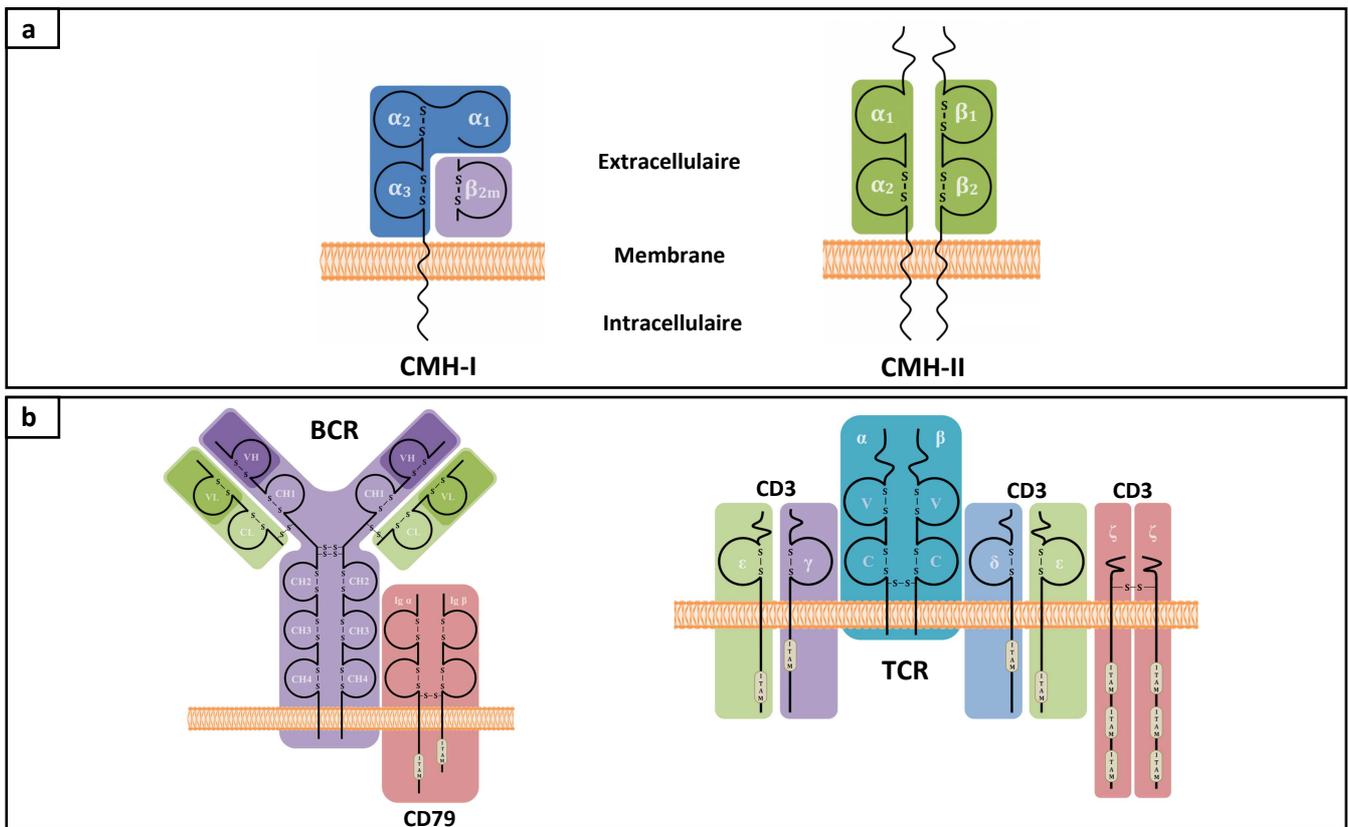


Planche 05. Molécules de présentation et de reconnaissance du système adaptatif. (a) CMHI et CMHII, molécules de présentation d'Ag. (b) Complexes BCR et TCR récepteurs spécifiques des LB et LT, respectivement (adapté de Simon, 2009).

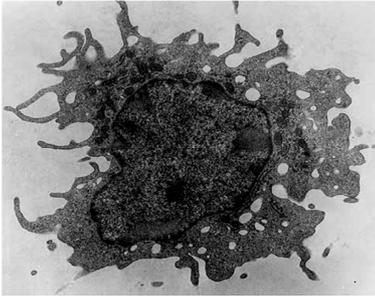
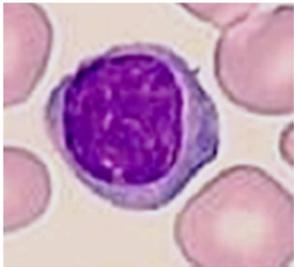
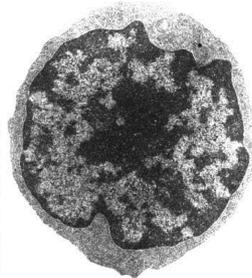
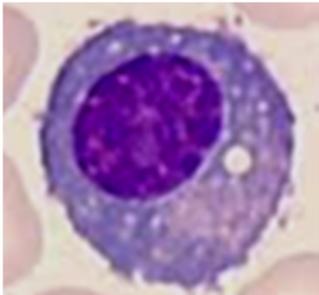
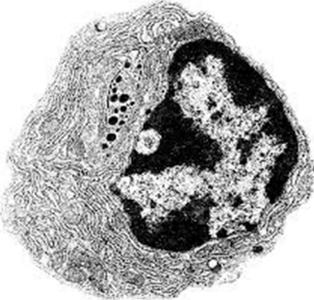
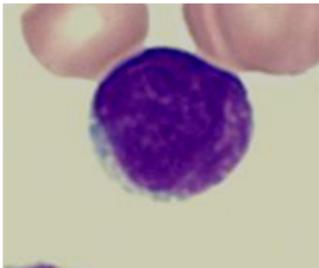
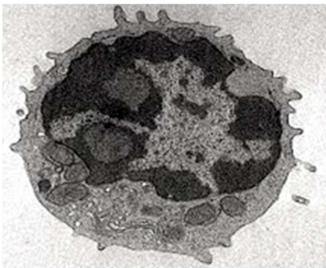
Cellules	Micrographie optique	Micrographie électronique	Fonctions
Dendritique			<ul style="list-style-type: none"> - Expression de PRR, CMH I et II - Phagocytose des pathogènes - Présentation des Ag au LT naïfs et leur activation
Lymphocyte B			<ul style="list-style-type: none"> - Expression de BCR - Reconnaissance d'Ag - Différenciation en plasmocyte - Production de LB mémoires -Présentation d'Ag aux LT
Plasmocyte			<ul style="list-style-type: none"> - Production des immunoglobulines (Ac)
Lymphocyte T			<ul style="list-style-type: none"> - Expression TCR - Différenciation en LTC4 et LTCD8 - Réponse à médiation cellulaire -Coopération LT-LB

Planche 06. Les différentes cellules intervenant dans l'immunité adaptative.

I.1.3.2. Caractéristiques de la réponse adaptative

Le système immunitaire adaptatif est capable de distinguer des millions d'antigènes ou de parties d'antigènes différents. La spécificité pour un nombre considérable d'antigènes différents implique que l'ensemble de toutes les spécificités des lymphocytes (appelé aussi répertoire de lymphocytes) est extrêmement varié. Cette spécificité et cette diversité remarquables reposent sur le fait que les lymphocytes expriment des récepteurs de manière clonale (un clone est constitué par une cellule et sa descendance), chaque clone exprimant un récepteur d'antigène qui diffère des récepteurs des autres clones. L'hypothèse de la sélection clonale prédit que des clones de lymphocytes spécifiques de différents antigènes apparaissent avant même la rencontre avec ces antigènes, et que chaque antigène déclenche une réponse immunitaire en sélectionnant et en activant les lymphocytes d'un clone spécifique.

La réponse à la première exposition à l'antigène, appelée réponse immunitaire primaire, résulte de l'activation de lymphocytes naïfs, qui rencontrent l'antigène pour la première fois. Les rencontres ultérieures avec le même antigène déclenchent des réponses immunitaires secondaires, qui sont généralement plus rapides, plus importantes et plus efficaces. Les réponses secondaires résultent de l'activation des lymphocytes mémoires, induits au cours de la réponse immunitaire primaire. La mémoire immunologique optimise la capacité du système immunitaire à combattre des infections persistantes et récurrentes, dans la mesure où chaque rencontre avec un microbe génère davantage de cellules mémoire et active les cellules mémoire induites antérieurement. La mémoire est également l'une des raisons pour lesquelles les vaccins confèrent une protection durable contre les infections.

De plus, lorsque les lymphocytes sont activés par des antigènes, ils se mettent à proliférer, générant plusieurs milliers de clones cellulaires, tous avec la même spécificité antigénique. Ce processus d'expansion clonale, permet à l'immunité adaptative de faire face à la prolifération rapide des microbes. Toutes les réponses immunitaires sont autolimitées et diminuent lorsque l'infection est éliminée, permettant au système de retourner à l'état de repos, prêt à répondre à une autre infection. Toutes ces caractéristiques facilitent au système immunitaire de mener à bien sa fonction d'élimination tout type de pathogènes et d'agressions afin de préserver le soi.

Tableau I. Propriétés des réponses immunitaires adaptatives (Abbas et Lichtman, 2009).

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

I.1.4. Interaction entre immunité innée et immunité adaptative

Au cours de la réponse immunitaire, il existe bien sûr une interaction étroite entre l'immunité innée et adaptative. En fait, la réponse adaptative se met en place en parallèle de la réponse innée avec quelques jours de délai, à partir d'un taux de pathogènes donné.

Les Cellules présentatrices d'antigènes, notamment les macrophages et les cellules dendritiques, qui participent à la réponse innée vont également après activation et maturation présenter les antigènes après dégradation en peptides aux lymphocytes T. Par ailleurs, les lymphocytes B sont responsables de la production d'Ac qui, une fois complexés avec l'Ag, peuvent activer le complément par la voie classique et participer ainsi à la réponse humorale innée. Ces Ac facilitent également la phagocytose des pathogènes, suite à leur opsonisation, car ils possèdent des récepteurs spécifiques à la surface des phagocytes impliqués dans la réponse innée. De plus, au cours de ces réponses, de nombreux médiateurs (interleukines, cytokines, chimiokines ...) sont produits et sécrétés par les cellules de chaque réponse. Ces médiateurs agissent indistinctement aussi bien sur les cellules d'une réponse que sur celles de l'autre.

En fait, la zone d'interférence entre l'immunité innée et adaptative est relativement large, et la réponse adaptative est considérée comme un prolongement de la réponse innée qui la précède généralement. Toutefois, ces interactions entre les mécanismes de ces deux réponses sont indispensables pour permettre une réponse immunitaire efficace.

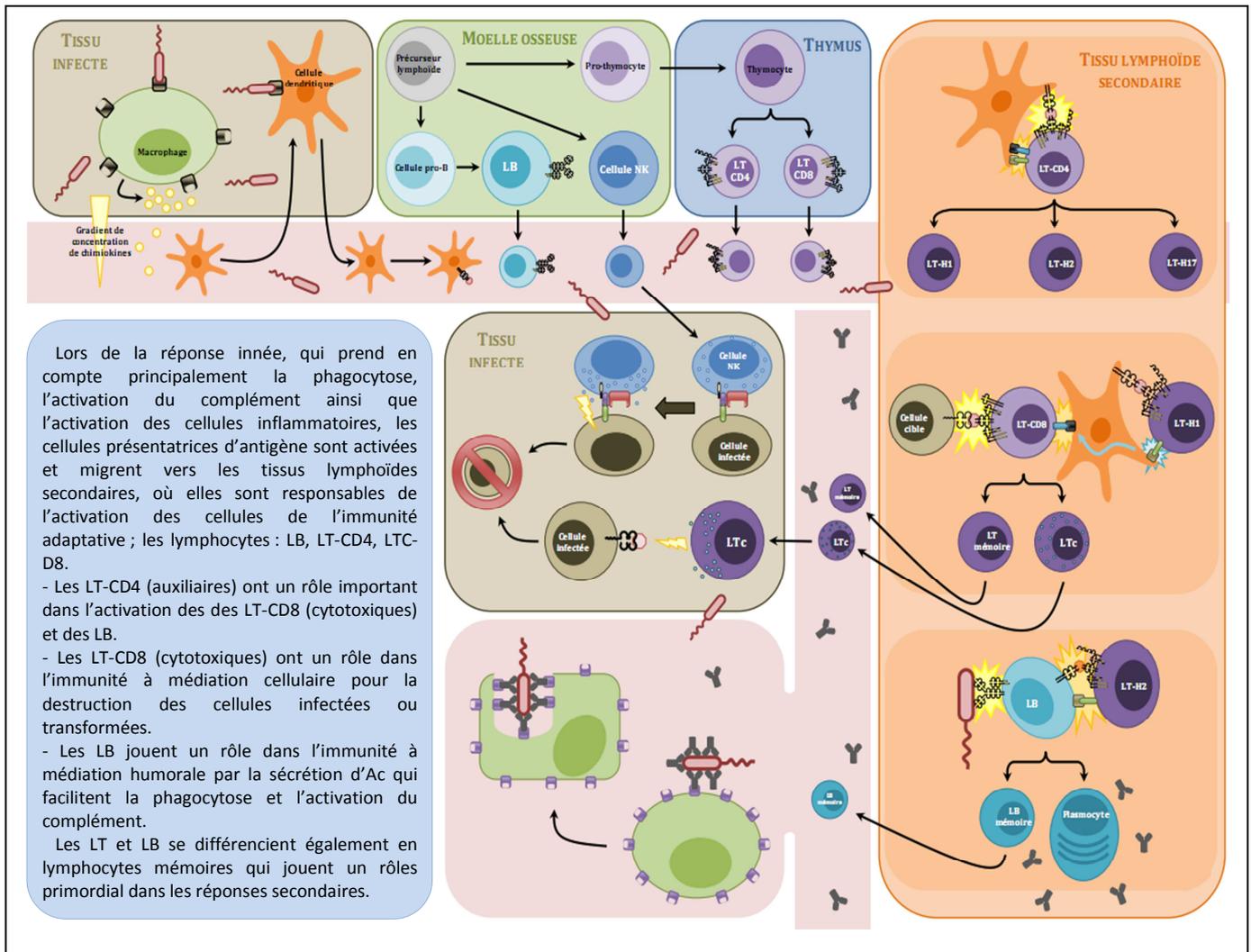


Planche 07. Schéma récapitulatif des réponses immunitaires (adaptée de Simon, 2009).