



CHAPITRE 51

Le système immunitaire

Aperçu du chapitre

- 51.1 Immunité innée
- 51.2 Immunité adaptative
- 51.3 Immunité cellulaire
- 51.4 Immunité humorale et production des anticorps
- 51.5 Auto-immunité et hypersensibilité
- 51.6 Utilisation des anticorps à des fins thérapeutiques et diagnostiques
- 51.7 Des pathogènes qui échappent au système immunitaire

Introduction

Lorsque l'on considère comment des animaux se défendent, il est naturel de penser aux tortues, aux tatous et autres animaux couverts d'une carapace externe évidente. Cependant, le blindage offre peu de protection contre les plus grands dangers auxquels les vertébrés sont confrontés, les micro-organismes et les virus. Nous vivons dans un monde envahi d'agresseurs trop petits pour être détectés à l'œil nu, et aucun vertébré ne pourrait résister longtemps à leurs attaques s'il n'était protégé. Nous survivons parce que nous avons acquis au cours de l'évolution divers mécanismes de défense très efficaces. Cependant, nos défenses sont loin d'être parfaites. Près de 40 millions de gens sont morts de la grippe en 1918-1919, et plus de 500.000 mourront de paludisme cette année. L'amélioration de nos moyens de défense contre les infections fait l'objet d'une recherche scientifique particulièrement active.

51.1 Immunité innée

Objectifs

1. Distinguer l'immunité innée de l'immunité adaptative.
2. Donner des exemples de motifs moléculaires associés aux pathogènes.
3. Décrire la réaction inflammatoire.

Pendant de nombreuses années, la réponse des vertébrés à l'invasion microbienne a été divisée en types spécifiques et non spécifiques de

défense. Maintenant, il est devenu évident que non seulement il s'agit là d'une simplification excessive, mais également une manière impropre de concevoir les mécanismes de défense. Nous considérons maintenant la réponse de manière beaucoup plus intégrée, tout en distinguant l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Le système inné implique la *reconnaissance* de molécules conservées dans des pathogènes particuliers, comme le lipopolysaccharide des bactéries Gram-négatives. Les récepteurs qui se lient à ces molécules conservées ne résultent pas de réarrangements génomiques et sont en nombre limité, mais elles permettent la reconnaissance de pathogènes invasifs. La caractéristique de ce système est une réponse rapide qui attire des cellules vers le foyer infectieux et qui utilise des protéines solubles antimicrobiennes pour lutter contre l'agent pathogène.

Sur le plan évolutif, l'immunité innée est ancienne ; certaines des protéines impliquées ont été récemment identifiées chez les cnidaires. Des composants du système du complément (décrit plus loin dans cette section) ont également été identifiés chez les limules, ce qui indique que ce système est également plus ancien qu'on ne le pensait. Cela implique que l'absence de complément dans d'autres protostomiens est probablement due à une perte. Tout cela implique que l'ancêtre de tous les bilatériens avait une certaine forme d'immunité innée.

L'immunité adaptative est caractérisée par des réarrangements génétiques qui génèrent un ensemble diversifié de molécules capables de reconnaître n'importe quel pathogène invasif. C'est la base d'une réponse plus lente, mais très spécifique vis-à-vis des pathogènes, mais aussi d'une réponse plus rapide lors d'une seconde attaque, d'où le concept des vaccins. Dans ce chapitre, nous allons décrire l'immunité innée et l'immunité adaptative et montrer comment elles sont interdépendantes. Nous allons commencer par une brève description de la barrière qu'un pathogène doit franchir pour accéder à l'intérieur du corps.

La peau est une barrière contre l'infection

La peau est l'organe le plus grand du corps des vertébrés, représentant 15 % du poids total d'un homme adulte. Elle protège l'organisme non seulement en constituant une barrière presque impénétrable, mais aussi renforce cette défense par des armes chimiques agissant en surface. Les glandes sébacées et sudoripares donnent à la surface cutanée un pH de 3 à 5, suffisamment acide que pour inhiber la croissance de nombreux micro-organismes. La sueur contient également du lysozyme, enzyme qui digère les parois des cellules bactériennes. Des cellules épithéliales produisent aussi divers petits peptides antimicrobiens.

La peau est colonisée par une flore normale abondante constituée par des bactéries ou des champignons non pathogènes qui sont bien adaptés aux conditions cutanées dans les différentes régions du corps. Les bactéries pathogènes qui pourraient essayer de coloniser la peau sont en général incapables d'entrer en compétition avec la flore normale. L'épiderme cutané est épais d'environ 10 à 30 cellules, une épaisseur comparable à celle de cette page. La couche externe contient des cellules qui sont soumises en permanence au frottement, à l'usure et à des agressions nombreuses durant les diverses activités du corps. Des cellules desquamées constamment et sont remplacées par de nouvelles cellules produites dans la couche la plus interne de l'épiderme.

Les surfaces épithéliales muqueuses empêchent également l'entrée des pathogènes

En plus de la peau, trois autres voies d'entrée qui peuvent être empruntées par les virus et les micro-organismes doivent être maintenues sous surveillance : le tractus digestif, le tractus respiratoire et le tractus urogénital. Rappelez-vous que chacun d'entre eux s'ouvre vers l'extérieur. Ils sont bordés de cellules épithéliales, qui sont continuellement remplacées comme celles de la peau.

Une couche de mucus, sécrétée par des cellules spécialisées distribuées entre les cellules épithéliales, couvre toutes ces surfaces épithéliales. Des pathogènes sont fréquemment piégés dans la couche de mucus et sont éliminés par des mécanismes propres au tractus concerné.

Les microbes sont présents dans la nourriture, mais de nombreux sont tués par la salive (qui contient aussi du lysozyme), par l'environnement très acide de l'estomac, et par les enzymes digestives présentes dans l'intestin. En outre, le tractus gastro-intestinal abrite

une flore très variée de micro-organismes non pathogènes, dont la présence inhibe la croissance des compétiteurs pathogènes. Ces organismes non pathogènes non seulement prennent le dessus sur les pathogènes, mais ils peuvent également sécréter des substances qui tuent les agents nocifs.

Les micro-organismes présents dans l'air inhalé sont piégés par le mucus dans les petites bronches et les bronchioles avant qu'ils n'atteignent le milieu chaud et humide des alvéoles pulmonaires, qui leur offrent des conditions idéales de multiplication. Les cellules épithéliales bordant ces passages portent des cils dont les battements entraînent en permanence le mucus vers la glotte. Là, il peut être avalé, entraînant avec lui les envahisseurs potentiels hors des poumons et dans le tractus digestif. L'un des effets nocifs du tabagisme est l'effet de la nicotine, qui paralyse les cils du système respiratoire de telle manière que ce nettoyage naturel des voies aériennes ne peut avoir lieu.

Les sécrétions vaginales, collantes et acides, favorisent la croissance de bactéries symbiotiques ; ces caractéristiques contribuent à prévenir une invasion par des intrus. Chez les mâles et les femelles, le caractère acide de l'urine et les mictions répétées débarrassent le tractus urinaire des pathogènes potentiels. En plus de ces barrières physiques et chimiques contre l'invasion par des pathogènes, le corps utilise des mécanismes de défense comme les vomissements, la diarrhée, la toux et les éternuements pour expulser les pathogènes.

L'immunité innée reconnaît des motifs moléculaires

L'immunité innée est une réaction à des pathogènes qui implique à la fois des facteurs solubles et divers types de cellules sanguines. La réponse innée aux pathogènes est basée sur la reconnaissance de molécules qui sont caractéristiques de l'agent envahisseur. Celles-ci sont appelées motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) ou motifs moléculaires associés aux microbes (MAMP, *microbe-associated molecular patterns*). Les exemples incluent le lipopolysaccharide (LPS) des membranes externes des cellules bactériennes Gram-négatives ; le peptidoglycane, qui se trouve dans toutes les parois des cellules bactériennes et l'ADN ou l'ARN viral. Ces PAMP sont reconnus par des **récepteurs de reconnaissance de motifs** (PRR, *pattern recognition receptors*) qui peuvent être soit intracellulaires, soit présents à la surface des cellules sanguines.

Les récepteurs de type Toll

Le PRR le mieux étudié est le récepteur Toll chez la drosophile et les récepteurs de type Toll (TLR, *Toll-like receptors*) présents dans de nombreuses espèces. Chez la drosophile, Toll a été découvert comme facteur impliqué dans la différenciation dorso-ventrale. Plus tard, on a trouvé que le même récepteur membranaire intervenait dans la défense contre une infection fongique.

Chez les vertébrés, 11 TLR ont été trouvés chez l'homme et 13 chez la souris. Ils se lient à une variété de cibles spécifiques importantes pour la survie du pathogène et qui ne peuvent donc varier considérablement. Il s'agit notamment du LPS des bactéries Gram négatives, des lipoprotéines bactériennes, des fragments de peptidoglycane bactérien, des composants de la paroi cellulaire de la levure, des motifs CpG non méthylés de l'ADN bactérien et l'ARN viral. Cela représente un large éventail d'agents pathogènes potentiels dont les vertébrés ont été les hôtes depuis une longue période d'évolution.

La structure du TLR qui permet la reconnaissance de ces PAMP est constituée de séquences répétitives riches en leucine qui se replient pour former des poches de liaison. Ces poches peuvent se lier à une

variété de formes. Comme celles-ci reconnaissent des structures qui sont essentielles pour le pathogène, un seul TLR peut reconnaître une gamme de pathogènes qui partagent un motif comme le LPS ou le peptidoglycane.

L'activation des récepteurs innés stimule des voies de signalisation qui amplifient les réponses immunitaires, tant innées qu'adaptatives, ce qui conduit à l'induction d'une réaction inflammatoire (décrite plus loin) ; à la production de peptides antimicrobiens et de cytokines qui attirent les cellules phagocytaires ainsi que les cellules B et T. Tous ces processus constituent la réponse innée à une infection.

Récepteurs cytoplasmiques

Depuis la découverte des protéines Toll et TLR, une deuxième classe de récepteurs a été trouvée dans le cytoplasme. Ces récepteurs internes se lient également à des molécules pathogènes caractéristiques et peuvent reconnaître des agents pathogènes dans le cytoplasme des cellules après la phagocytose. Ces récepteurs contribuent également partiellement à la reconnaissance de l'ARN viral.

Récepteurs solubles

Des récepteurs solubles circulent aussi dans le sérum et peuvent répondre à des molécules propres aux pathogènes. Il s'agit notamment de protéines de la famille des lectines, comme celle qui lie le mannose présent dans les parois bactériennes. Ces lectines sont importantes dans l'activation du système du complément décrit plus loin.

L'immunité innée conduit à diverses réponses à un pathogène

La reconnaissance d'un pathogène par les récepteurs innés comme ceux de la famille TLR active une voie de signalisation (voir chapitre 19) qui assure la coordination des réactions. Ce qui comprend la sécrétion de molécules de signalisation, la production de peptides antimicrobiens et l'activation du complément. La figure 51.1 donne un aperçu de l'ensemble de ces activités. Les peptides antimicrobiens sont similaires à ceux normalement présents dans le tégument. Il existe plusieurs classes de ces peptides ayant différents modes d'action. Un exemple bien étudié

RÉFLEXION SCIENTIFIQUE

Hypothèse : les peptides défensines exercent une activité antivirale.

Prédiction : les virus incubés *in vitro* avec la défensine des neutrophiles humains (PNH-1) auront une infectiosité réduite.

Test : incuber différents virus avec la PNH-1, puis utiliser le test habituel de contrôle de l'infectiosité dont les résultats sont exprimés en unités formatrices de plaques (UFP)/ml.

Virus	Réduction des UFP/ ml, moyenne log ₁₀		
	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
HSV-1	2	2,9	3
HSV-2	0,8	1,2	2
Virus de la stomatite vésiculeuse	0,4	0,7	0,9
Virus influenza	0,4	0,5	0,7
Cytomégalovirus	-0,02	0,09	0,3

Résultat : comme le montre le tableau, la PNH-1 exerce une activité contre divers virus.

Conclusion : la PNH-1 exerce une activité contre différents virus enveloppés, mais son efficacité varie selon les virus.

Expériences supplémentaires : comment pourriez-vous déterminer les mécanismes d'action ?

Figure 51.2 Activité d'une défensine contre différents virus.

est celui des défensines. Les cystéines des défensines interagissent avec les acides aminés chargés positivement à la surface d'un agent pathogène. En se liant à la membrane externe des bactéries Gram-négatives, ils peuvent à la fois perturber la membrane et favoriser la phagocytose. Cette action est efficace également contre les virus (figure 51.2). Le lysozyme, une enzyme antimicrobienne, qui peut dégrader les parois des bactéries peut aussi être induit au cours de ces réactions.

Une autre classe de protéines induites par les défenses innées joue un rôle clé dans la défense de l'organisme ; ce sont les interférons. Ces

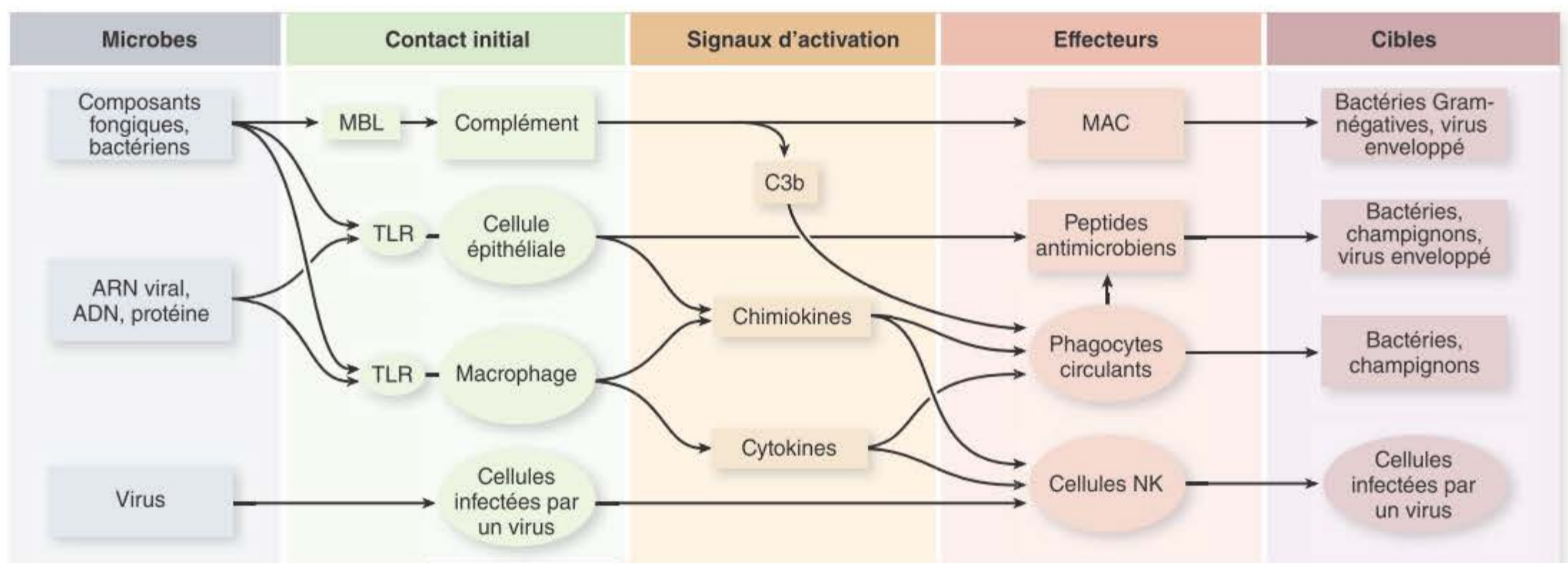


Figure 51.1 Aperçu de l'immunité innée. Les pathogènes ont des molécules critiques qui adhèrent à des récepteurs membranaires (TLR) ou solubles (MBL). Les conséquences sont : la production de cytokines et de chimiokines, qui attirent les phagocytes, la libération de peptides antimicrobiens, la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) de la cascade du complément et l'activation des cellules tueuses naturelles (cellules NK).

importantes molécules de signalisation exercent diverses fonctions. Les deux classes d'interférons, type I et type II, ont des récepteurs différents et déclenchent des voies de signalisation distinctes. Les interférons de type I sont synthétisés lorsqu'un virus infecte une cellule et agissent comme des messagers qui protègent les cellules normales voisines non infectées. Bien que les virus soient encore capables de pénétrer dans les cellules voisines, les interférons induisent la dégradation de l'ARN et bloquent la production de protéines dans ces cellules. Cela entraîne la mort des cellules, mais cela empêche aussi la production des virus et leur propagation.

L'interféron de type II, interféron- γ (IFN- γ) chez l'homme, est produit uniquement par les leucocytes en particulier les lymphocytes T (décrits plus loin) et les cellules tueuses naturelles (NK, *natural killer*). La sécrétion d'IFN- γ par ces cellules fait partie de la défense immunologique contre les infections et le cancer.

En plus de ces molécules défensives non spécifiques, l'activation de l'immunité innée conduit à deux autres réponses qui sont assez importantes pour être traitées séparément plus loin : l'activation de la réaction inflammatoire et l'activation de la voie du complément. La signalisation à partir des TLR et des récepteurs internes peut mener à la sécrétion d'une variété de cytokines, des molécules de signalisation ou de régulation. Celles-ci attirent d'autres cellules phagocytaires non spécifiques, contribuent à l'inflammation et constituent des signaux pour le système immunitaire adaptatif.

Des cellules phagocytaires sont associées à l'immunité innée

Parmi les plus importantes défenses non spécifiques, on trouve certains types de leucocytes, ou globules blancs, qui circulent à travers tout le corps et attaquent les microbes envahissant les tissus (voir le chapitre 49 pour avoir un aperçu de la composition du sang, notamment de son contenu en cellules). Trois types de base des leucocytes de défense ont été identifiés, et chacun tue les micro-organismes envahisseurs de manière différente.

Macrophages

Les **macrophages** (« gros mangeurs ») sont de grandes cellules de forme irrégulière qui tuent les microbes en les ingérant par *phagocytose* (figure 51.3). À l'intérieur du macrophage, la vacuole limitée par une membrane et contenant la bactérie fusionne avec un lysosome, ce qui active les enzymes des lysosomes qui tuent et digèrent le micro-organisme. De plus, de grandes quantités de radicaux libres oxygénés sont produites fréquemment dans le phagosome, ces radicaux libres sont très réactifs et dégradent le pathogène.

Outre les bactéries, les macrophages ingèrent aussi des virus, des débris cellulaires et des particules de poussière dans les poumons. Les macrophages patrouillent continuellement dans le liquide extracellulaire. En réponse à une infection, les monocytes, des macrophages indifférenciés présents dans le sang, s'insinuent à travers la paroi des capillaires dans les tissus conjonctifs. Là, dans le foyer infectieux, les monocytes se transforment en macrophages phagocytaires.

Neutrophiles

Les **neutrophiles** sont les leucocytes circulants les plus nombreux, représentant 50 à 70 % des leucocytes du sang périphérique. C'est le premier type cellulaire à gagner le site du tissu lésé ou infecté. Comme les macrophages, les neutrophiles pénètrent dans le foyer infectieux, où ils ingèrent divers pathogènes par phagocytose. Leur mécanisme de destruction des pathogènes est semblable à celui des macrophages, sauf

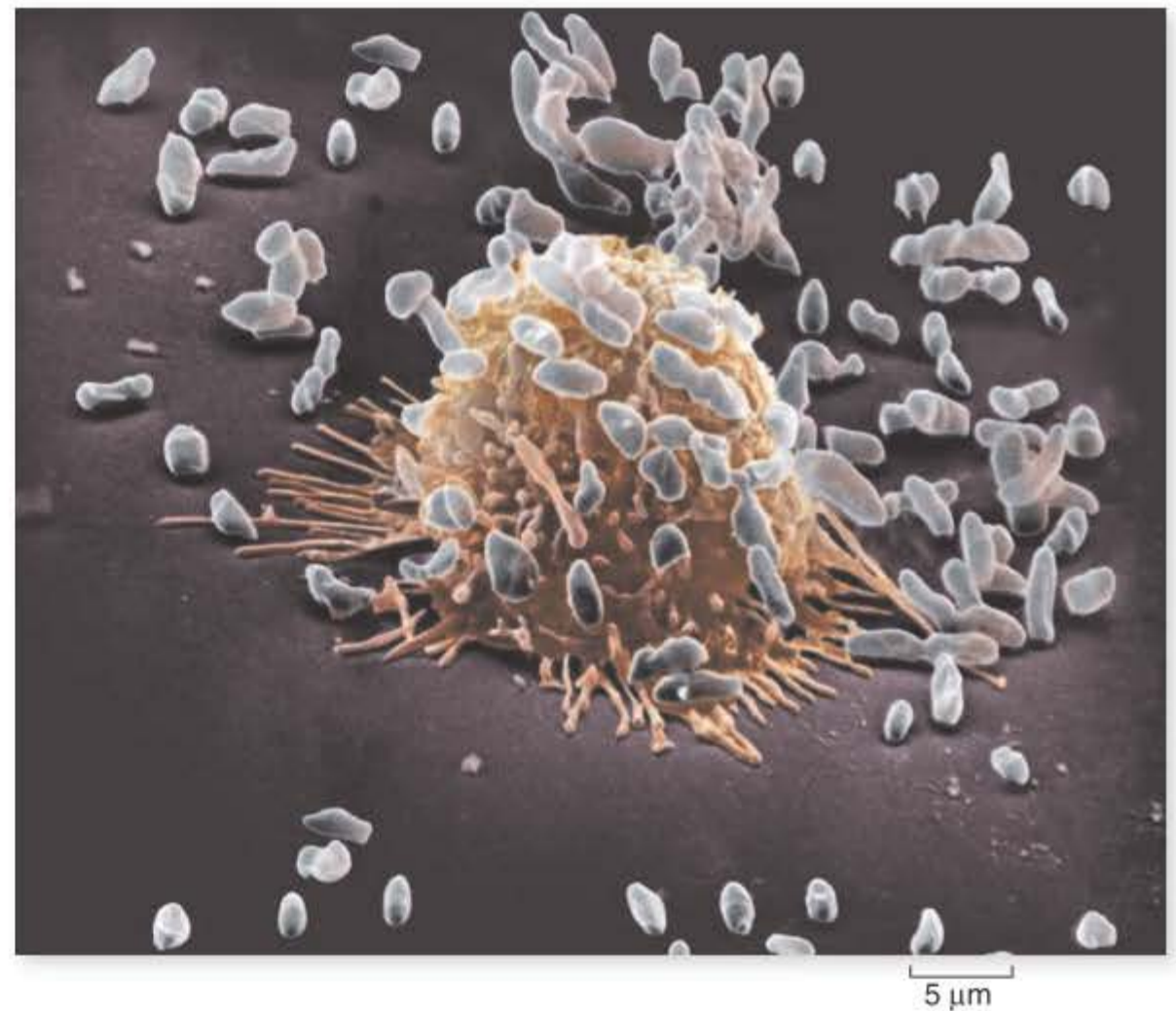


Figure 51.3 Un macrophage en action. Dans ce cliché pris au microscope électronique à balayage, un macrophage est en train de « pêcher » au moyen d'extensions cytoplasmiques longues et collantes. Celles-ci captent les cellules bactériennes qui viennent à leur contact et les ramènent vers le corps du macrophage qui les ingère.

qu'ils produisent un spectre encore plus large de radicaux oxygénés. Les neutrophiles produisent également des défensines.

Cellules tueuses naturelles

Les **cellules tueuses naturelles** (cellules NK, *natural killer*) n'attaquent pas les microbes envahisseurs directement. Elles tuent les cellules qui ont été infectées par un virus. Elles ne tuent pas par phagocytose, mais en induisant l'apoptose (mort cellulaire programmée) de la cellule cible (voir chapitre 19). Des protéines appelées *perforines*, libérées par les cellules NK, s'insèrent dans la membrane de la cellule cible et forment un pore. D'autres protéines, appelées *granzymes*, entrent alors par les pores constitués par les molécules de perforine et activent des protéines appelées caspases, présentes dans les cellules cibles. Ce sont les caspases qui induisent l'apoptose (figure 51.4). Les macrophages ingèrent alors les débris cellulaires constitués de vésicules entourées de membrane.

Les cellules NK s'attaquent aussi aux cellules cancéreuses, souvent avant que celles-ci n'aient eu la possibilité de se multiplier et de former une tumeur détectable. La surveillance vigilante par les cellules NK est un des plus puissants moyens de défense contre le cancer. Aussi, on dit souvent que ces cellules jouent un rôle dans la surveillance immunitaire.

La réaction inflammatoire est une réponse non spécifique à une infection ou à une lésion tissulaire

La réaction inflammatoire implique plusieurs systèmes et peut être localisée ou systémique. Une réponse est dite aiguë lorsqu'elle commence rapidement et se déroule durant une période assez brève.

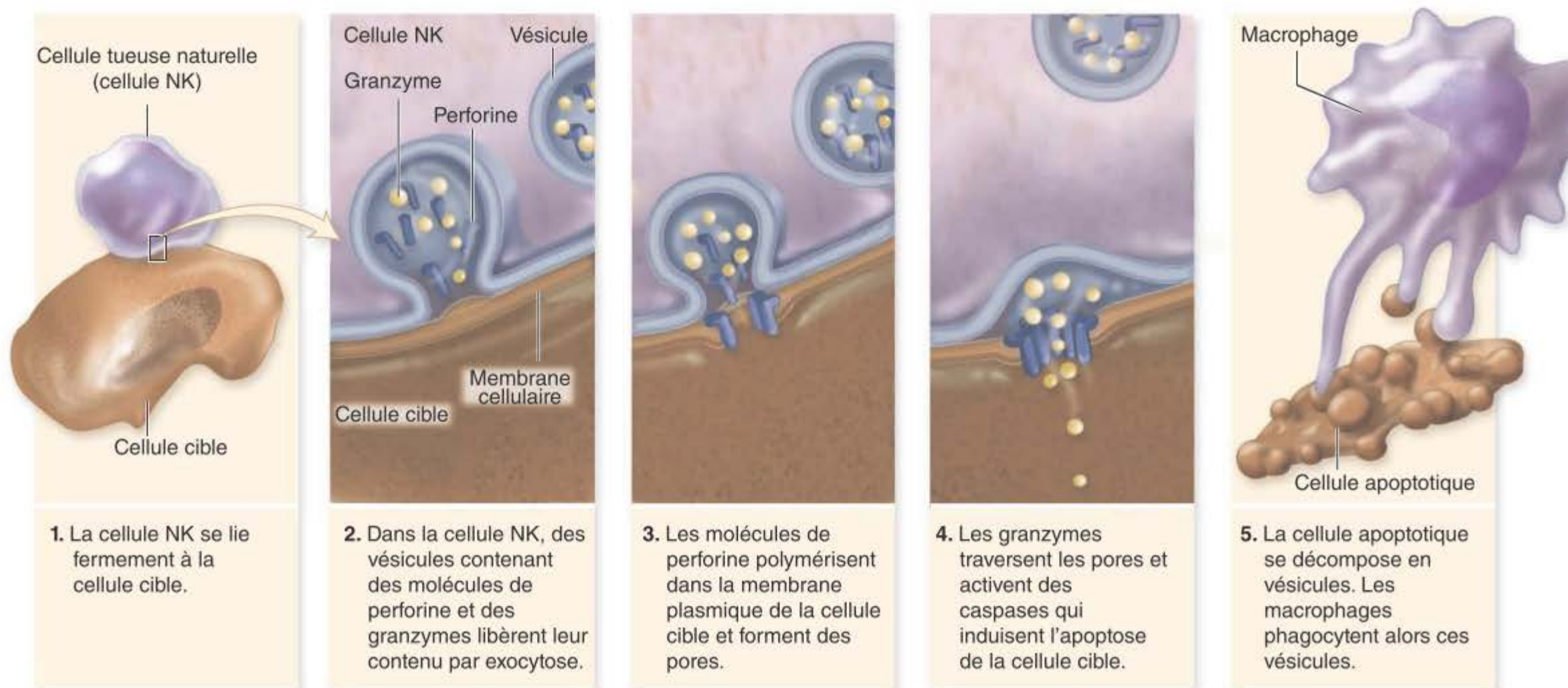


Figure 51.4 Comment les cellules tueuses naturelles (cellules NK) tuent les cellules cibles. Les cellules tueuses naturelles tuent les cellules infectées par un virus par mort cellulaire programmée, ou apoptose. Le mécanisme consiste en la sécrétion de protéines qui forment des pores dans la cellule cible, ainsi que de protéines qui traversent ces pores et induisent l'apoptose.

? **Question** Qu'arriverait-il si une cellule NK tuait une cellule cible infectée par un virus en causant simplement l'éclatement de la cellule, qui libérerait alors tout son contenu dans les tissus?

Certaines cellules infectées ou lésées libèrent des molécules qui servent de signaux d'alarme, notamment l'histamine, des prostaglandines et la bradykinine (voir chapitre 45). Ces substances induisent une dilatation des vaisseaux sanguins locaux, avec augmentation de l'apport sanguin dans le site, ce qui provoque localement de la rougeur et de la chaleur, deux manifestations typiques de l'inflammation. Elles augmentent aussi la perméabilité des capillaires, ce qui produit un troisième signe caractéristique, l'œdème (gonflement des tissus), souvent associé à une infection. Le gonflement comprime des terminaisons nerveuses dans la région, et cela, en combinaison avec la libération d'autres médiateurs, entraîne de la douleur et une perte potentielle de fonction ; ce sont les deux autres signes qui complètent la symptomatologie de l'inflammation.

Au début, la perméabilité accrue des capillaires favorise la migration des phagocytes neutrophiles du sang dans le liquide extracellulaire baignant ces tissus, où les neutrophiles peuvent ingérer et dégrader les pathogènes ; le pus qui se forme à la suite de certaines infections est un mélange de pathogènes morts ou mourants, de cellules tissulaires et de neutrophiles. Ces cellules sécrètent également des molécules de signalisation qui attirent, plusieurs heures plus tard, les monocytes ; ceux-ci, après leur transformation en macrophages, ingèrent aussi des pathogènes et les restes des cellules mortes (figure 51.5) La réaction inflammatoire s'accompagne d'une *réponse de phase aiguë*. Une des manifestations est une élévation de la température, ou fièvre (voir chapitre 42). Lorsqu'un macrophage porteur d'un TLR lie un PAMP, la cytokine appelée **interleukine-1 (IL-1)** est libérée et transportée par le sang dans le cer-

veau. L'IL-1 stimule des neurones dans l'hypothalamus qui augmentent la température corporelle de plusieurs degrés au-dessus de la normale de 37 °C. Cette augmentation de la température favorise l'activité des cellules phagocytaires et gêne la croissance de certains micro-organismes.

La fièvre contribue à la défense de l'organisme en stimulant la phagocytose ainsi que l'accumulation de fer dans le foie et la rate. La conséquence est une réduction du taux de fer circulant, dont les bactéries ont grand besoin pour leur multiplication. Cependant, une fièvre très élevée est dangereuse car une chaleur excessive peut dénaturer des enzymes critiques. En général, une température qui dépasse 39,4 °C est considérée comme alarmante, et celle qui excède 40,6 °C est souvent fatale.

Un groupe de protéines appelées *protéines de phase aiguë* sont libérées par les cellules hépatiques durant une réaction inflammatoire, pour atteindre parfois des taux 1000 fois supérieurs à la concentration sérique normale. Ces protéines se lient à divers micro-organismes et favorisent leur ingestion par les cellules phagocytaires, les neutrophiles et les macrophages.

Le complément peut former un complexe d'attaque membranaire

Les défenses cellulaires des vertébrés sont renforcées par un processus moléculaire très efficace qui constitue ce que l'on appelle le **système du complément**. Il consiste en approximativement 30 protéines différentes qui circulent librement dans le plasma sanguin. Habituellement, elles sont dans une forme inactive, qui leur permet d'entrer dans les tissus

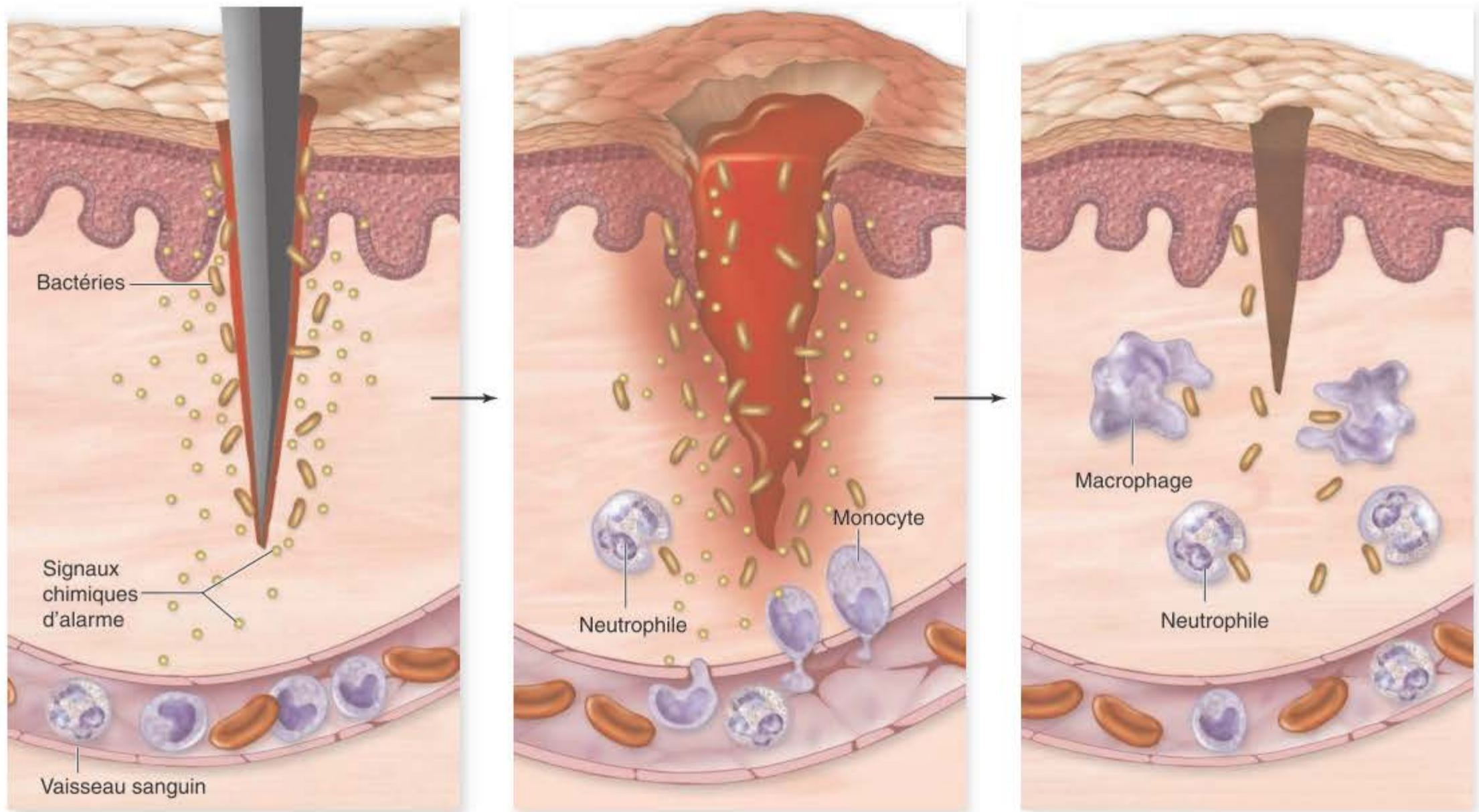
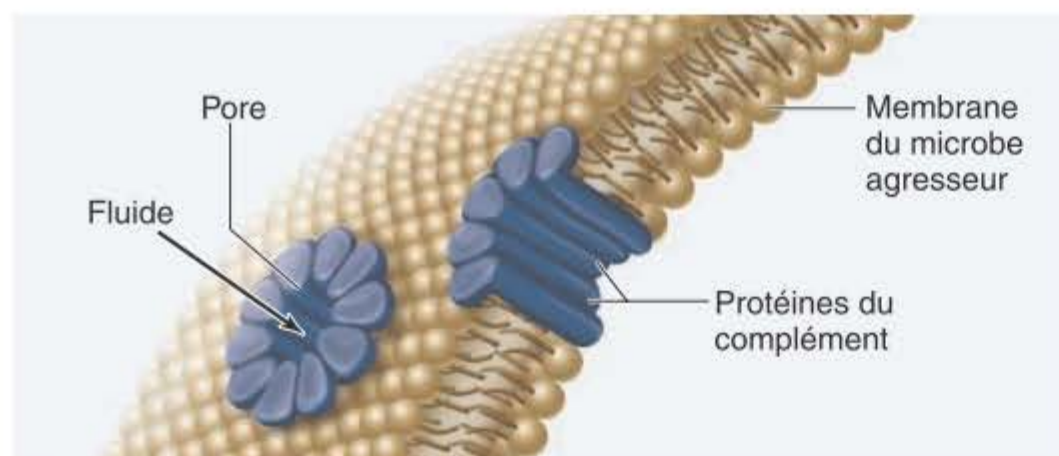


Figure 51.5 Le déroulement d'une réaction inflammatoire locale. Lorsqu'un envahisseur microbien a traversé un épithélium, des signaux moléculaires d'alarme, comme l'histamine et des prostaglandines, provoquent la dilation des vaisseaux sanguins voisins ainsi qu'une augmentation de leur perméabilité. Le flux sanguin accru cause un gonflement et permet à une vague de cellules phagocytaires, d'abord des neutrophiles suivis ensuite des macrophages, de venir attaquer et ingérer les envahisseurs bactériens.

durant une réaction inflammatoire. Le complément peut être activé par la lectine liant le mannose (MBL), un des capteurs solubles de l'immunité innée, ou peut l'être par une série complexe de réactions impliquant des groupes chargés à la surface des pathogènes.

Lorsque le système du complément est activé, des composants s'agrègent pour former un **complexe d'attaque membranaire (MAC, membrane attack complex)** qui s'insère dans la membrane plasmique du pathogène (ou la membrane lipidique qui enveloppe des virus) et forme un pore. Du liquide extracellulaire entre dans le pathogène par les pores, ce qui provoque son gonflement et son éclatement. L'activation des protéines du complément est aussi déclenchée de manière spécifique lorsque des anticorps (qui sont sécrétés par les lymphocytes B) se lient aux pathogènes, comme nous le verrons à la section 51.4.

D'autres protéines du complément, particulièrement l'une connue sous le sigle *C3b*, peuvent couvrir la surface des pathogènes. Les cellules phagocytaires, neutrophiles et macrophages, qui ont des récepteurs pour *C3b*, peuvent donc être dirigées vers les pathogènes et s'y attacher ; ceux-ci seront ainsi plus facilement phagocytés et détruits. Il s'agit d'une voie particulièrement efficace pour éliminer ces pathogènes qui n'ont pas de membrane lipidique externe dans laquelle un MAC peut s'insérer. Certaines protéines du complément stimulent la libération d'histamine et d'autres médiateurs par des cellules appelées mastocytes et par les basophiles, ce qui dilate les capillaires et augmente leur perméabilité ; d'autres protéines du complément attirent plus de phagocytes, surtout des neutrophiles dans le foyer infectieux à travers des vaisseaux sanguins plus perméables.



Synthèse 51.1

L'immunité innée est ancienne et reconnaît des motifs moléculaires ; l'immunité adaptative implique des réarrangements génétiques afin d'attaquer des pathogènes de manière spécifique. Les motifs moléculaires que l'immunité innée reconnaît comprennent les liposaccharides et les peptidoglycanes bactériens ainsi que l'ARN et l'ADN des virus. La réaction inflammatoire commence par la libération d'histamine et implique diverses molécules et signaux qui attirent des neutrophiles, augmentent la perméabilité, activent le système du complément et déclenchent la fièvre.

- *L'immunité innée est-elle non spécifique ?*

51.2 Immunité adaptative

Objectifs

1. Définir les caractéristiques de l'immunité adaptative.
2. Décrire comment les lymphocytes acquièrent leurs récepteurs.
3. Distinguer l'immunité humorale de l'immunité cellulaire.

Peu d'entre nous ont passé leur enfance sans contracter diverses maladies infectieuses. Avant l'introduction d'un vaccin efficace en 1991, la plupart des enfants contractaient la varicelle avant d'atteindre 10 ans. La varicelle et d'autres infections de ce type étaient considérées comme maladies de l'enfance puisque la plupart des gens, une fois guéris, n'en souffraient plus jamais. Ils développaient une immunité contre le *virus varicelle-zona* et gardaient cette immunité aussi longtemps que leur système immunitaire restait intact. De même, aujourd'hui, la vaccination avec une forme non pathogène du virus de la varicelle peut conférer une protection. Cette immunité est produite par des mécanismes de défense immunitaire adaptative, appelée aussi immunité acquise.

L'immunité a été observée depuis longtemps, mais les mécanismes n'ont été compris que récemment

Il était connu depuis plus de 2000 ans qu'un individu qui a contracté une maladie infectieuse est souvent protégé contre une seconde infection. L'étude scientifique de l'immunité n'a toutefois pas commencé avant 1796 lorsqu'un médecin de campagne anglais appelé Edward Jenner a effectué une expérience afin de protéger les gens contre la variole.

Jenner et le virus de la variole

La variole, causée par le virus du même nom, était une maladie fréquente et souvent mortelle dans les années 1700 et les siècles précédents. Comme pour la varicelle, ceux qui survivaient à la variole contractaient rarement la maladie une deuxième fois ; il est d'ailleurs connu que des gens s'infectaient volontairement par inoculation dans l'espoir de survivre à une affection bénigne et d'être ainsi immunisés. Jenner observa, toutefois, que des servantes de ferme qui avaient attrapé une forme beaucoup plus bénigne d'éruption cutanée, appelée vaccine (*vacca*, vache), étaient rarement victimes de la variole.

Jenner entreprit alors de tester l'idée que la vaccine pouvait induire un effet protecteur contre la variole. Il a inoculé le liquide d'une vésicule de vaccine à un enfant en bonne santé et l'a infecté ensuite par l'injection du liquide d'une vésicule de variole ; comme il l'avait prédit, l'enfant n'est pas tombé malade. (L'expérience de Jenner serait considérée aujourd'hui comme non éthique). À la suite de cela, de nombreuses personnes furent protégées de la variole par immunisation avec le liquide de vésicules de la vaccine, une proposition beaucoup moins risquée (figure 51.6).

Nous savons maintenant que la variole et la vaccine sont causées par deux virus différents appartenant à la même famille. Les patients de Jenner à qui fut injecté le virus de la vaccine ont développé un mécanisme de défense qui se révélait efficace également contre une infection ultérieure par le virus de la variole.



Figure 51.6

La naissance de l'immunologie.

Cette peinture fameuse représente Edward Jenner, dans les années 1790, en train d'inoculer la vaccine à des patients, les protégeant ainsi contre la variole.

Le procédé de Jenner d'inoculer un agent inoffensif pour rendre les gens plus résistants à un agresseur dangereux est appelé *vaccination*. Les tentatives actuelles d'induire une résistance contre le paludisme, l'herpès et d'autres maladies se basent souvent sur l'utilisation, comme vecteur, d'un virus inoffensif apparenté au virus de la vaccine (voir chapitre 17).

Pasteur et le choléra aviaire

De nombreuses années ont passé avant que quelqu'un ne réalise comment un premier contact avec un agent infectieux peut rendre quelqu'un résistant à la maladie. Une étape décisive menant à la réponse fut accomplie plus d'un demi-siècle plus tard par le fameux scientifique français, Louis Pasteur. Étudiant le choléra des poules, il mit en culture des bactéries provenant de poulets malades. Celles-ci transmettaient la maladie si elles étaient injectées à des oiseaux sains.

Avant de partir pour deux semaines de vacances, il laissa distraitemment sa culture bactérienne sur une étagère. Lorsqu'il revint, il injecta cette ancienne culture à des oiseaux sains et constata que ses effets étaient atténués ; les oiseaux inoculés ne furent que légèrement malades, puis guérirent. De manière surprenante, ces poulets ne tombèrent pas malades quand ils furent réinfectés avec des bactéries provenant d'une culture fraîche. Ils résistèrent même à des doses massives de bactéries virulentes, qui déclenchaient le choléra chez des poulets servant de contrôles. Clairement, quelque chose dans les bactéries suscitait l'immunité, si bien sûr elles ne tuaient pas préalablement les animaux. Nous savons maintenant que des molécules de la surface des cellules bactériennes induisaient une immunité efficace chez les poulets.

Des antigènes suscitent des réponses immunitaires spécifiques

Un **antigène** est une molécule qui suscite une réponse immunitaire spécifique. Les antigènes sont des molécules de grande taille et, comme des protéines, sont assez complexes. Plus marqué est leur caractère « étranger », ou dit autrement, plus grande est leur distance phylogénétique de l'hôte, plus forte sera la réponse immunitaire qu'ils suscitent.

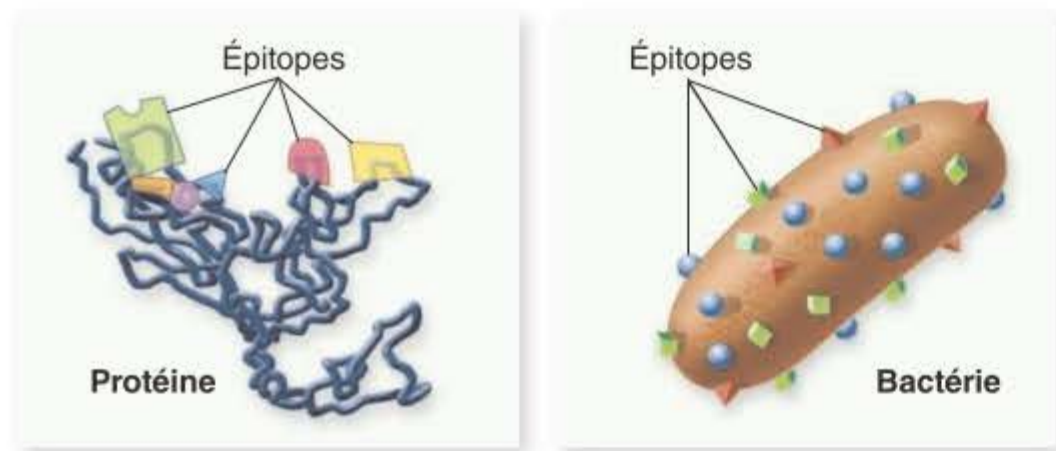


Figure 51.7 Tout antigène comporte de nombreux épitopes différents. *a.* Une seule protéine, éventuellement porteuse de glucides, peut avoir de nombreux déterminants antigéniques différents, appelés épitopes, chacun pouvant stimuler une réponse immunitaire distincte. *b.* Un pathogène, comme une bactérie exprime diverses protéines à sa surface, et il est probable qu'elles sont présentes en plusieurs exemplaires. Notez que la protéine et la bactérie ne sont pas dessinées à leur échelle respective.



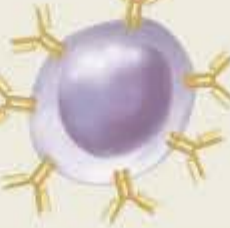









Des antigènes peuvent être des composants d'un micro-organisme ou d'un virus, mais ils peuvent être des protéines ou des glycoprotéines de la surface de globules rouges transfusés ou un tissu transplanté. Ils peuvent être des constituants de certains aliments ou de pollens. Un antigène de grande taille peut comporter plusieurs parties différentes, appelées *déterminants antigéniques* ou *épitopes* (figure 51.7), chacune pouvant induire une réponse immunitaire distincte.

L'hématopoïèse donne naissance aux cellules du système immunitaire

Toutes les cellules qui se trouvent dans le sang proviennent de la division et de la différenciation de cellules souches hématopoïétiques, un processus appelé hématopoïèse (voir chapitre 49). Embryologiquement, ces cellules souches sont d'abord trouvées dans le sac vitellin, puis elles migrent dans le foie et la rate du fœtus et enfin dans la moelle osseuse. Les cellules souches donnent naissance aux progéniteurs lymphoïdes et myéloïdes. Un progéniteur lymphoïde, à son tour, donne lieu à la fois aux lymphocytes B et T ainsi qu'aux cellules tueuses naturelles. Un progéniteur myéloïde donne lieu à toutes les autres cellules du système immunitaire ainsi qu'aux érythrocytes et aux plaquettes (voir figure 49.3).

Bien que les lymphocytes soient responsables de l'immunité adaptative, tous les autres leucocytes de la figure 49. jouent un rôle de soutien dans cette réponse spécifique ou font partie de l'immunité innée. Les **monocytes** se différencient en macrophages et constituent alors, avec les **neutrophiles**, l'ensemble des cellules phagocytaires. Les **éosinophiles** jouent un rôle important dans l'élimination des helminthes (vers plats, voir chapitre 34), soit par la sécrétion d'enzymes digestives à travers les pores de perforine insérés dans la membrane plasmique des helminthes ou occasionnellement par phagocytose. Ils jouent également un rôle dans l'exacerbation des maladies inflammatoires chroniques comme l'asthme ou une maladie inflammatoire de l'intestin.

Les **basophiles** et les **mastocytes** ne phagocytent pas, mais sécrètent des médiateurs inflammatoires comme l'histamine et la prostaglandine en réponse à la liaison des protéines du complément lors de l'élimination de pathogènes. Ces cellules, les mastocytes en particulier, sont également activées au cours d'une réaction allergique, et les médiateurs de l'inflammation qu'ils libèrent causent les symptômes de l'allergie.

TABLEAU 51.1		Cellules du système immunitaire
Type cellulaire	Fonction	
Cellule T auxiliaire		Reconnaît spécifiquement des peptides étrangers sur des cellules présentatrices d'antigène, ce qui induit la libération de cytokines qui activent des cellules B ou des macrophages
Cellule T cytotoxique		Reconnaît spécifiquement et tue les cellules du soi altérées: infectées par un virus ou tumorales
Cellule B		Lie spécifiquement des antigènes solubles par ses anticorps membranaires; sert de cellule présentatrice d'antigène aux cellules T _H ; après activation, se transforme en plasmocytes et cellules B mémoire
Plasmocyte		Dérive d'une cellule B activée; est une usine biochimique destinée à la sécrétion d'anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques
Cellule tueuse naturelle (NK)		Reconnaît et tue rapidement des cellules infectées par un virus ou tumorales
Monocyte		Précurseur de macrophage, dans le sang
Macrophage		Cellule phagocytaire tissulaire qui est un composant de la première ligne de défense cellulaire, sert aussi de cellule présentatrice d'antigène aux cellules T _H
Neutrophile		Cellule phagocytaire, composant de la première ligne de défense cellulaire, présente dans le sang en grand nombre jusqu'à ce qu'elle soit attirée dans les tissus durant une inflammation
Éosinophile		Cellule importante pour l'élimination des parasites et impliquée dans les maladies inflammatoires chroniques
Basophile		Cellule circulante qui libère des médiateurs comme l'histamine qui contribue à l'inflammation
Mastocyte		Cellule localisée surtout sous les muqueuses; elle libère des médiateurs comme l'histamine qui contribue à l'inflammation; sa dégranulation survient lors de réactions inflammatoires et allergiques
Cellule dendritique		Importante cellule présentatrice d'antigène aux cellules T _H naïves; contribue aussi à l'activation des cellules T _C naïves.

Les **cellules dendritiques** jouent un rôle important dans l'activation des cellules T, comme cela sera décrit plus loin. Les cellules dendritiques constituent également un lien entre l'immunité innée et adaptative. Les cellules dendritiques expriment divers TLR qui reconnaissent les pathogènes et stimulent la sécrétion de cytokines et la réaction inflammatoire. Ainsi, elles peuvent aussi bien présenter les antigènes que reconnaître des motifs moléculaires de pathogènes par des récepteurs innés. Le tableau 51.1 résume les rôles de ces diverses cellules.

Les lymphocytes sont à la base des réponses immunitaires adaptatives

Le système immunitaire adaptatif se caractérise par :

1. la spécificité de la reconnaissance de l'antigène ;
2. la grande diversité d'antigènes qui peuvent être reconnus spécifiquement ;
3. la mémoire, qui permet au système immunitaire de réagir à un antigène rencontré auparavant plus rapidement et plus intensément que lorsqu'il l'a rencontré pour la première fois ;
4. la capacité de distinguer les autoantigènes des antigènes étrangers (non soi).

Les cellules du sang impliquées dans la réponse immunitaire adaptative sont des leucocytes provenant d'une lignée de cellules souches, appelées cellules progénitrices lymphoïdes. Ces **lymphocytes** ont des récepteurs protéiques de surface qui reconnaissent des épitopes spécifiques sur un antigène et développent une réponse immunitaire contre l'antigène en solution ou sur une surface cellulaire (figure 51.8). Cette réponse est également modulée par des signaux provenant du système inné décrit à la section 51.1. C'est le système immunitaire inné qui prédomine au début de l'infection par un nouveau pathogène, mais la réponse adaptative prend le dessus aux derniers stades de l'infection.

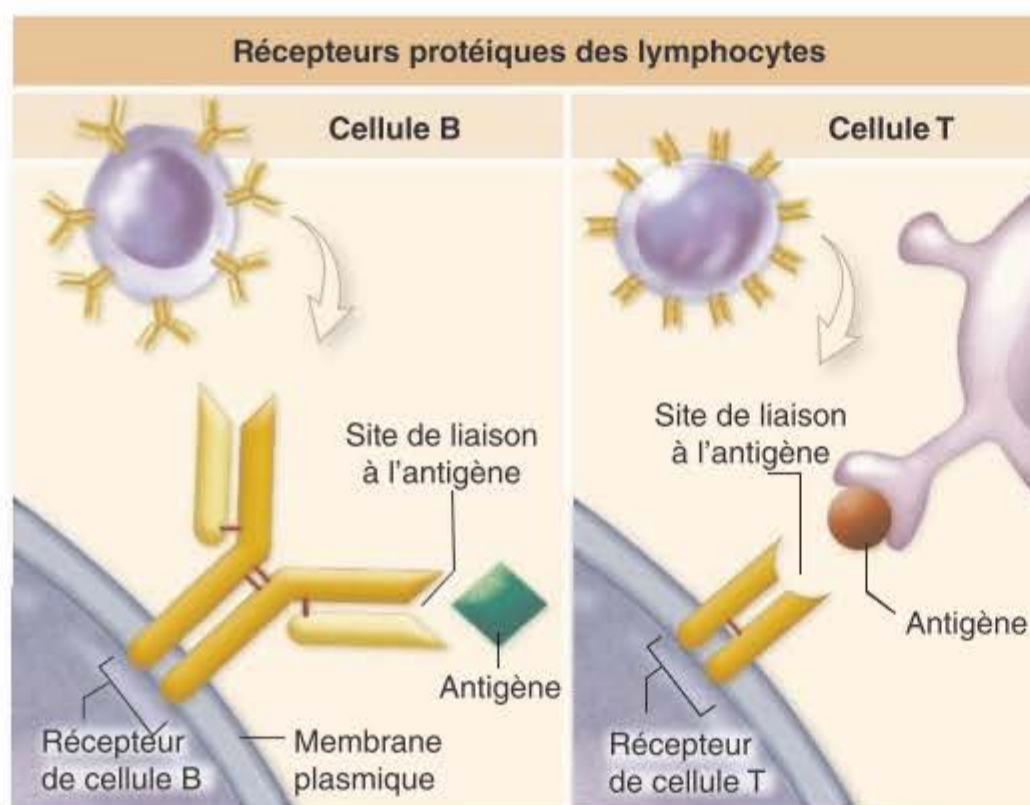


Figure 51.8 Les récepteurs des cellules T et B captent les antigènes. Les récepteurs des cellules B sont des molécules d'immunoglobuline (Ig) avec une structure caractéristique en Y. Chaque cellule B est porteuse d'Ig qui se lient à un seul déterminant antigénique. Les récepteurs des cellules T sont plus simples que les molécules d'Ig, mais ils se lient aussi à des déterminants antigéniques spécifiques. Les cellules T ne se lient qu'à des antigènes présents sur une autre cellule.

Lymphocytes et reconnaissance de l'antigène

Bien que toutes les protéines réceptrices sur tout lymphocyte aient la même spécificité épitopique, il est rare que deux lymphocytes aient des spécificités identiques. Cette caractéristique assure la diversité des réponses immunitaires en sorte qu'au moins certains des épitopes d'un antigène qui viendrait à être rencontré soient reconnus.

Un *lymphocyte naïf* est celui qui n'a jamais rencontré d'antigène. Lorsqu'un lymphocyte naïf se lie à un antigène étranger, le lymphocyte est activé, ce qui induit sa multiplication et la production d'un clone de cellules ayant une spécificité antigénique identique, un processus appelé **sélection clonale**. Certaines de ces cellules répondent immédiatement à l'antigène, et d'autres deviennent des cellules mémoire, qui peuvent rester dans notre organisme pendant des années et, peut-être, pour le reste de notre vie. Les cellules mémoire sont facilement et rapidement activées lors des rencontres subséquentes avec le même antigène.

Cellules B

Les lymphocytes appelés **lymphocytes B**, ou **cellules B**, répondent aux antigènes en sécrétant des protéines, les **anticorps** ou **immunoglobulines (Ig)**. L'antigène est reconnu lorsqu'il se lie aux immunoglobulines insérées dans la membrane des cellules B. La liaison antigénique, en conjonction avec d'autres signaux qui seront décrits plus tard, active une voie de signalisation qui conduit au développement de plasmocytes. Ces cellules sécrètent alors des anticorps spécifiques de l'épitope reconnu par les anticorps membranaires de la cellule B de départ. Cette réponse assurée par les cellules B et productrice d'anticorps sécrétés est appelée **immunité humorale**.

Cellules T

D'autres lymphocytes, les **lymphocytes T** ou **cellules T**, ne sécrètent pas d'anticorps, mais régulent les réponses immunitaires d'autres cellules ou attaquent directement les cellules porteuses des antigènes spécifiques. Ces cellules participent à l'autre bras de l'immunité adaptative appelé **immunité cellulaire**. Les deux processus, l'immunité humorale et l'immunité cellulaire, sont décrits en détail dans les sections 51.3 et 51.4.

Question Jenner a utilisé le virus de la vaccine pour induire une réponse immunitaire contre la variole. Qu'est-ce que cela nous dit à propos des propriétés antigéniques des deux virus ?

L'immunité adaptative peut être active ou passive

Une immunité peut être acquise de différentes manières. Premièrement, un individu peut s'immuniser en étant exposé à un pathogène, éventuellement en développant la maladie. Un individu peut aussi être immunisé par des parties d'un pathogène ou par une forme moins virulente du pathogène. Ces deux situations aboutissent à une **immunité active**, associée à l'activation des lymphocytes spécifiques et à la génération de cellules mémoire par l'individu. Deuxièmement, un individu peut acquérir une immunité en recevant des anticorps d'un autre individu. Vous avez bénéficié de cela avant que vous ne naissiez, puisque les anticorps produits par votre mère ont été transférés dans votre corps à travers le placenta. L'immunité acquise de cette manière est appelée **immunité passive** ; elle n'entraîne pas la génération de cellules mémoire. L'immunité ne reste efficace que durant la présence des anticorps dans votre organisme. Comme n'importe quelle protéine, ils se dégradent avec le temps.

Le système immunitaire comprend deux classes d'organes

Les organes du système immunitaire comprennent les **organes lymphoïdes primaires**, la moelle osseuse et le thymus, ainsi que les **organes lymphoïdes secondaires**, les ganglions lymphatiques, la rate et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) (figure 51.9).

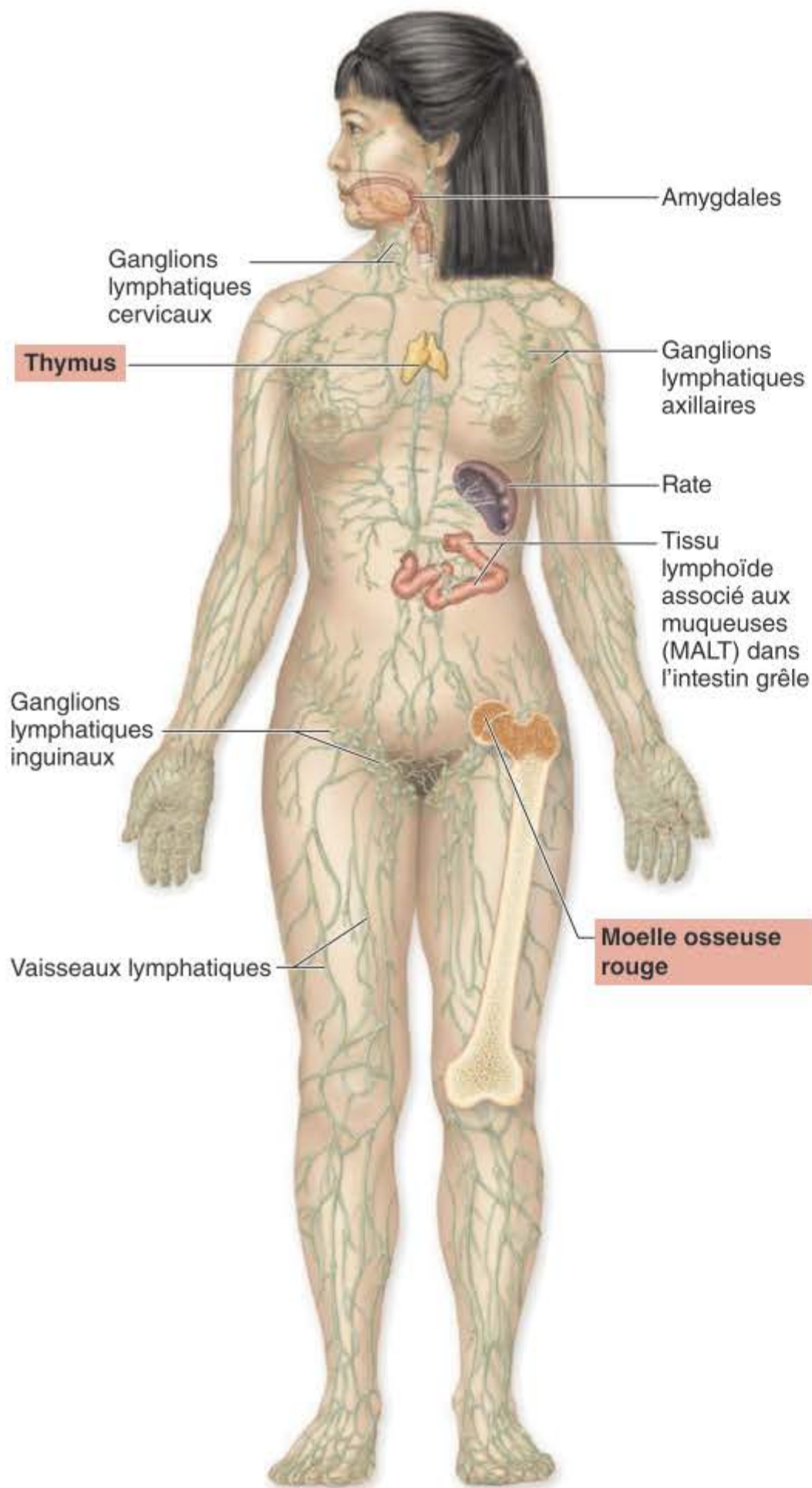


Figure 51.9 Organes du système immunitaire spécifique.

On distingue deux types d'organes immunitaires : les organes lymphoïdes primaires (encadrés rouges), dans lesquels les lymphocytes B et T viennent à maturité et acquièrent leurs récepteurs spécifiques, et les organes lymphoïdes secondaires (en noir) dans lesquels l'antigène est collecté et à travers lequel les lymphocytes naïfs matures circulent afin de rencontrer et d'être stimulés par un éventuel antigène.

Les organes lymphoïdes primaires

La **moelle osseuse** n'est pas seulement la source de cellules souches, c'est également le site où les cellules B viennent à maturité. Après que l'hématopoïèse a donné naissance aux cellules B les plus immatures, les cellules B progénitrices, ces cellules complètent leur maturation dans la moelle osseuse. C'est là que les réarrangements de l'ADN des gènes d'immunoglobulines, dont il sera question à la section 51.4 dictent la spécificité de chaque cellule B. Chaque cellule B a environ 10^5 molécules d'Ig à sa surface, toutes avec une spécificité identique vis-à-vis d'un épitope donné, mais différente d'une cellule B à l'autre.

Tous les lymphocytes qui sont susceptibles de se lier à des autoantigènes subissent l'apoptose (figure 51.10a). Les autres sont libérés pour circuler dans le sang et la lymphe et passer à travers les organes lymphoïdes secondaires, où ils peuvent rencontrer l'antigène.

Après leur origine dans la moelle osseuse, les cellules progénitrices T migrent dans le **thymus**, un organe lymphoïde primaire situé juste au-dessus du cœur. Le thymus est très grand chez les nourrissons ; il commence à s'atrophier au cours de l'adolescence, ce qu'il continue à faire tout au long de la vie.

Le récepteur d'antigène des cellules T est désigné par le sigle **TCR** (*T-cell receptor*). Il est produit pendant que les cellules T viennent à maturité dans le thymus par des réarrangements de gènes semblables à ceux qui se produisent dans les gènes d'Ig dans les cellules progénitrices B. Ainsi, chaque cellule T peut exprimer environ 10^5 TCR identiques, mais tous susceptibles d'être différents d'une cellule T à l'autre.

Les cellules B reconnaissent un épitope d'un antigène intact qui peut, ou non, être une protéine. En revanche, les cellules T ne reconnaissent qu'un fragment peptidique d'un antigène protéique, et ce fragment peptidique doit être lié à une série de protéines du soi présentes à la surface de presque toutes les cellules du corps. Ces protéines sont codées par des gènes du **complexe majeur d'histocompatibilité**, ou **CMH** ; il sera décrit en détail dans la section 51.3.

Lors de la sélection dans le thymus, les lymphocytes T sont exposés à de nombreuses cellules du thymus, toutes porteuses à leur surface des protéines du CMH du soi associées à des peptides du soi. Si un TCR de cellule T se lie trop fortement à ces complexes protéiques du CMH du soi, cette cellule T devient « auto-réactive » et meurt d'apoptose (figure 51.10b). Inversement, si une cellule T exprime un TCR qui ne se lie pas du tout aux complexes CMH, elle est également éliminée. Environ 5 % seulement des cellules T progénitrices qui pénètrent dans le thymus passent cette sélection rigoureuse en deux étapes en évitant l'apoptose.

Les organes lymphoïdes secondaires

Les localisations des organes lymphoïdes secondaires favorisent le filtrage des antigènes qui entrent dans n'importe quelle partie du corps d'un individu. Des bactéries attachées à une épine enfoncée dans la peau, par exemple, entrent dans la lymphe qui baigne les tissus. La lymphe revient finalement dans la circulation sanguine par une série de vaisseaux dits « lymphatiques » (voir chapitre 49). Durant son parcours, la lymphe est filtrée dans les milliers de ganglions lymphatiques, qui sont situés à la jonction des vaisseaux lymphatiques (voir la figure 51.9).

Les nombreux lymphocytes B et T matures, mais naïfs, qui sont entrés dans un ganglion lymphatique après leur sortie des organes lymphoïdes primaires, ou les cellules mémoire qui s'y trouvent à demeure, sont activés par leur rencontre avec l'antigène. Les anticorps sécrétés lors de l'activation des cellules B dans les ganglions lymphatiques, ainsi que la descendance clonale des cellules B et T activées, quittent alors le ganglion pour rejoindre la circulation sanguine après le retour de la lymphe dans les vaisseaux sanguins près du cœur.

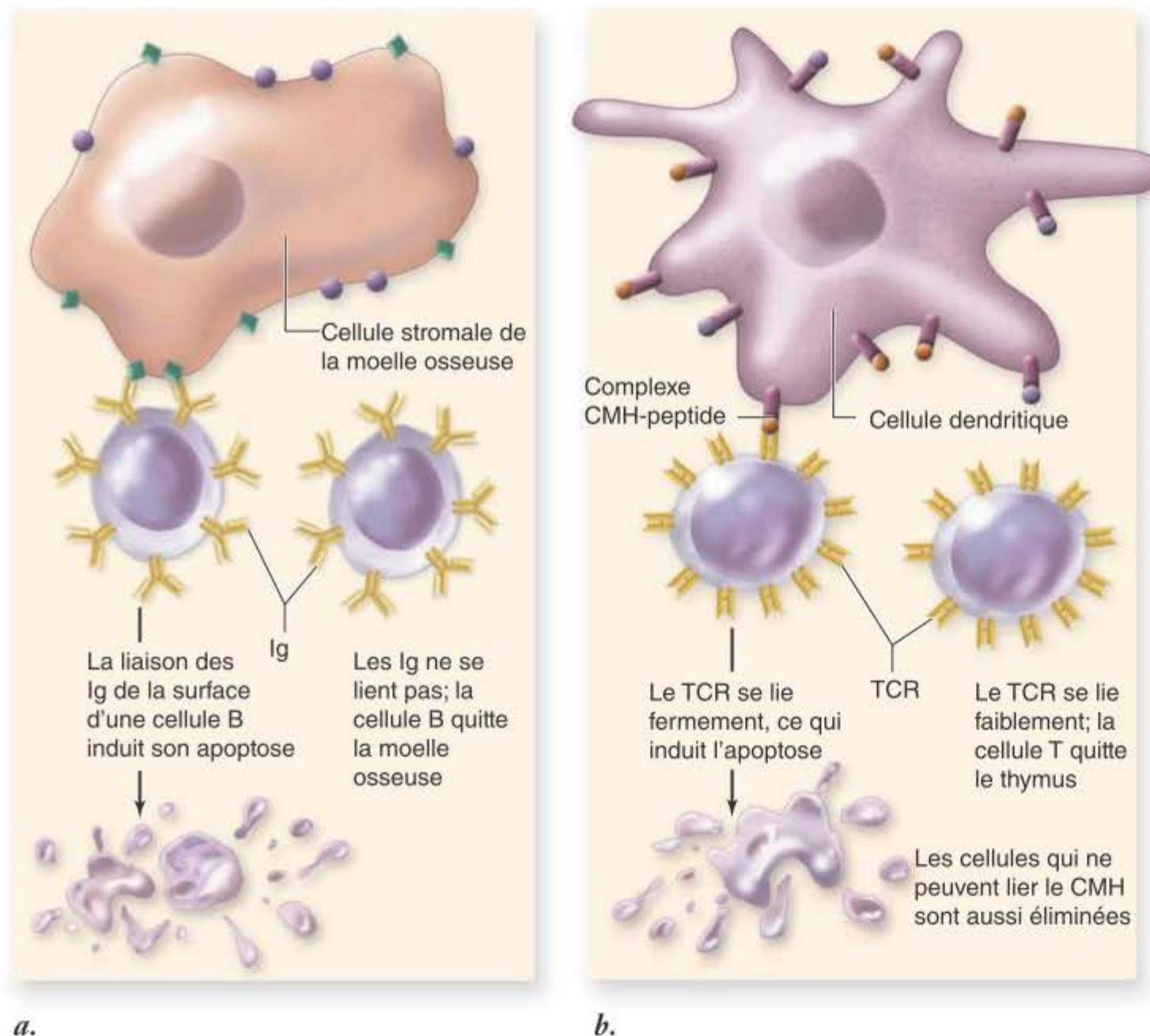


Figure 51.10 Sélection éliminant les lymphocytes autoréactifs dans les organes lymphoïdes primaires. Après que les lymphocytes B et T ont acquis leurs récepteurs spécifiques, les cellules autoréactives sont éliminées par apoptose. **a.** Si les Ig à la surface d'une cellule B en voie de maturation lient un épitope sur une cellule stromale de la moelle osseuse, cette cellule subira l'apoptose. Seules les cellules B dont les Ig ne reconnaissent pas des épitopes de cellules stromales (environ 10 %) seront libérées de la moelle osseuse. **b.** Si les TCR d'une cellule T en voie de maturation se lient trop fermement à des complexes du soi CMH-peptide sur les cellules dendritiques dans le thymus, cette cellule T subira l'apoptose. Les cellules qui ne se lient pas du tout aux complexes CMH sont également éliminées. Les cellules T en voie de maturation qui lient les complexes CMH-peptide du soi avec une affinité intermédiaire sont les seules à être libérées du thymus; elles ne représentent que 2-5 % des lymphocytes transitant par le thymus. Ces cellules lient les complexes CMH du soi/peptide étranger avec une forte affinité.

Les lymphocytes qui répondent aux antigènes dans un ganglion lymphatique peuvent traverser la paroi des capillaires qui irriguent le ganglion lymphatique et pénétrer dans les tissus du ganglion. Une conséquence est le gonflement des ganglions, comme on l'observe parfois au cours d'une infection. Les ganglions lymphatiques locaux enflent en raison de l'énorme afflux de lymphocytes.

Certains antigènes se trouvent principalement dans le sang ou, à la fois dans le sang et dans les tissus. Un exemple est la bactérie *Neisseria meningitidis*, la cause d'une méningite potentiellement mortelle (infection des méninges, les membranes recouvrant le cerveau). Les réponses immunitaires à ces antigènes se produisent dans la rate.

L'artère splénique transporte le sang dans la rate où elle se subdivise ensuite en artérioles. Les antigènes libérés dans le tissu splénique sont reconnus par les cellules B et T présentes dans la pulpe blanche, des zones de la rate entourant immédiatement les artérioles. Les lymphocytes dans la pulpe blanche peuvent être activés, comme dans le ganglion lymphatique. Les anticorps avec certains lymphocytes activés sortent par la veine splénique.

Le dernier organe lymphoïde secondaire important est le **tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)**, qui comprend les amygdales, l'appendice et un grand nombre de follicules situés dans le tissu conjonctif sous la surface des muqueuses. Ces follicules sont constitués de lymphocytes, principalement des cellules B, mais aussi de certaines cellules T et de quelques macrophages. Tout antigène qui traverse la muqueuse rencontre immédiatement des lymphocytes dans ces follicules et leur progression dans le corps peut être arrêtée à ce point.

Si les organismes envahisseurs parviennent à échapper ou à contourner les défenses innées des surfaces muqueuses, ainsi que les réponses spécifiques des lymphocytes du MALT, ils peuvent toujours être arrêtés par les réactions qui se développent dans les autres organes lymphoïdes secondaires.

Deux formes d'immunité adaptative ont évolué

On a longtemps cru que l'immunité adaptative, impliquant la capacité de distinguer le soi du non soi, avait évolué une seule fois chez les vertébrés. Le type d'immunité adaptative décrit dans ce chapitre est d'abord apparu chez les poissons cartilagineux qui ont évolué il y a quelques 450 millions d'années (voir chapitre 35).

Les requins et les raies possèdent un thymus et une rate ainsi qu'un MALT plutôt diffus. Ces animaux développent des réponses cellulaires avec des cellules T porteuses de TCR et des réponses humorales avec des cellules B sécrétrices d'Ig. La moelle osseuse où se produit l'hématopoïèse est apparue en premier chez les amphibiens, bien que son rôle exact semble varier selon les espèces. Les ganglions lymphatiques sont apparus en premier lieu chez les oiseaux, et leur système immunitaire ne diffère guère de celui des mammifères.

Récemment, une deuxième forme d'immunité adaptative a été décrite chez les poissons sans mâchoire (agnathes). Ce système utilise des protéines réceptrices contenant des séquences répétées, variées et riches en l'acide aminé leucine. Ces protéines semblent fonctionner un peu comme des immunoglobulines dans des cellules B, mais avec une architecture protéique complètement différente. On les appelle récepteurs lymphocytaires variables (VLR, *variable lymphocyte receptors*). Les cellules porteuses de VLR forment le système immunitaire adaptatif des agnathes. Le nombre de protéines réceptrices différentes produites par ce système semble similaire au nombre d'Ig potentielles. Cependant, cette diversité des VLR n'est pas obtenue par le mécanisme de recombinaison utilisé par d'autres vertébrés (voir section 51.4).

Un type de cellule lymphoïde dotée de VLR chez les agnathes semble apparenté aux cellules B, puisqu'il exprime des protéines des cellules B. On pensait au début que les agnathes étaient dépourvus de lymphocytes

T puisqu'ils n'ont pas de thymus. Cependant, une autre lignée de cellules lymphoïdes porteuses de VLR a été trouvée. Elle exprime des protéines présentes dans les cellules T. En outre, elle est présente dans la région où se développe le thymus chez les vertébrés avec mâchoire. Ainsi, bien que le mécanisme responsable de la diversité des VLR ait évolué indépendamment, les cellules porteuses de ces récepteurs pourraient avoir évolué à partir d'un ancêtre commun aux deux types d'immunité adaptative.

Synthèse 51.2

L'immunité adaptative est capable de reconnaître des pathogènes particuliers et de développer une réponse spécifique. Les lymphocytes, produits dans la moelle osseuse, doivent acquérir leurs récepteurs spécifiques et subir, dans les organes lymphoïdes primaires, une sélection basée sur leur degré d'auto-réactivité. Ces lymphocytes matures, mais naïfs, circulent dans les organes lymphoïdes secondaires, où ils peuvent rencontrer des antigènes étrangers. Les lymphocytes B produisent des anticorps circulants (immunité humorale) ; les cellules T tuent les pathogènes ou aident d'autres cellules à y répondre (immunité cellulaire).

- Quel type de cellules souches adultes trouve-t-on dans le système immunitaire ?

51.3 Immunité cellulaire

Objectifs

1. Décrire la fonction des cellules T cytotoxiques.
2. Expliquer le rôle des cellules T auxiliaires

Les cellules T peuvent être caractérisées soit comme **cellules T cytotoxiques** (T_C) ou **cellules T auxiliaires** (T_H). Ces cellules peuvent également être définies en fonction de marqueurs de surface cellulaire. Les cellules T_C ont la protéine CD8 sur leur surface cellulaire, d'où leur nom de cellules CD8⁺. Les cellules T_H expriment à leur surface la protéine CD4, d'où leur nom de cellules CD4⁺.

Pour être activés, ces deux types de lymphocytes T doivent reconnaître des fragments de peptides liés aux protéines du CMH, mais les deux types de cellules se distinguent par (1) leur reconnaissance de classes

différentes de protéines du CMH, qui ont des distributions de cellules distinctes, et (2) par les différents rôles des cellules T après leur activation.

Le CMH transporte l'information concernant le soi et le non soi

Comme indiqué précédemment, les surfaces des cellules de la plupart des vertébrés expriment des glycoprotéines codées par le CMH. Chez l'homme, le sigle donné aux protéines codées par le complexe CMH est **HLA** (*human leucocyte antigen*). Les gènes codant les protéines du CMH sont très polymorphes (ont de nombreux allèles). Par exemple, les protéines HLA sont codées par les gènes qui sont les plus polymorphes connus, avec près de 500 allèles détectés pour certaines des protéines. Ce n'est que rarement que deux individus ont la même combinaison d'allèles, et les HLA sont donc différents pour chaque individu, à l'instar des empreintes digitales.

Les protéines du CMH sur les cellules tissulaires servent de marqueurs du soi qui permettent au système immunitaire d'un individu, en particulier les cellules T, de distinguer ses propres cellules des cellules étrangères, une capacité appelée *reconnaissance du soi et du non soi*.

Il existe deux classes de protéines CMH. Les **protéines du CMH de classe I** sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme. Les **protéines du CMH de classe II**, cependant, ne se trouvent que sur les cellules présentatrices d'antigène (en plus du CMH de classe I) ; ces cellules sont les macrophages, les cellules B et les cellules dendritiques (tableau 51.2). Les cellules T_C répondent aux peptides liés aux protéines CMH de classe I, et les cellules T_H répondent aux peptides liés aux protéines du CMH de classe II.

La plupart du temps, les peptides liés aux protéines du CMH sont dérivés de protéines du soi à partir des propres cellules de l'individu. Pour cette raison, il est important que les cellules T subissent une sélection dans le thymus de sorte que soient éliminées celles qui se lient trop fortement à des peptides de protéines du soi présentés par le CMH du soi. De cette façon, normalement les lymphocytes T sont activés uniquement en dehors de l'organe lymphoïde primaire où ils viennent à maturité et lorsqu'ils rencontrent des peptides de protéines étrangères présentés par le CMH du soi, par exemple, en cas d'infection virale ou d'un cancer.

Les cellules T cytotoxiques éliminent des cellules infectées par des virus et des cellules tumorales

Des cellules T cytotoxiques activées reconnaissent des cellules du soi qui sont « altérées », en particulier celles qui sont infectées par des virus ou qui sont tumorales. Le TCR des lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent

TABEAU 51.2

Reconnaissance d'un antigène par un lymphocyte

	Reconnaît des épitopes d'un antigène soluble ou particulaire	Reconnaît des peptides liés à des protéines du CMH du soi	Protéines du CMH reconnues	Types cellulaires sur lesquels le CMH reconnu est exprimé
Cellules B	Oui	Non	Aucune	Non applicable
Cellules TH (CD4+)	Non	Oui	Classe II	Cellules présentatrices d'antigène: cellules dendritiques, cellules B et macrophages
Cellules TC (CD8+)	Non	Oui	Classe I	Toutes les cellules nucléées

des peptides d'antigènes endogènes liés à des protéines du CMH de classe I. Les peptides d'antigènes endogènes sont générés dans le cytosol de la cellule et sont ensuite transférés par des protéines de transport spéciales dans le réticulum endoplasmique rugueux où ils se lient aux protéines du CMH de classe I. Ces complexes continuent leur chemin en parcourant le système endomembranaire jusqu'à la surface cellulaire.

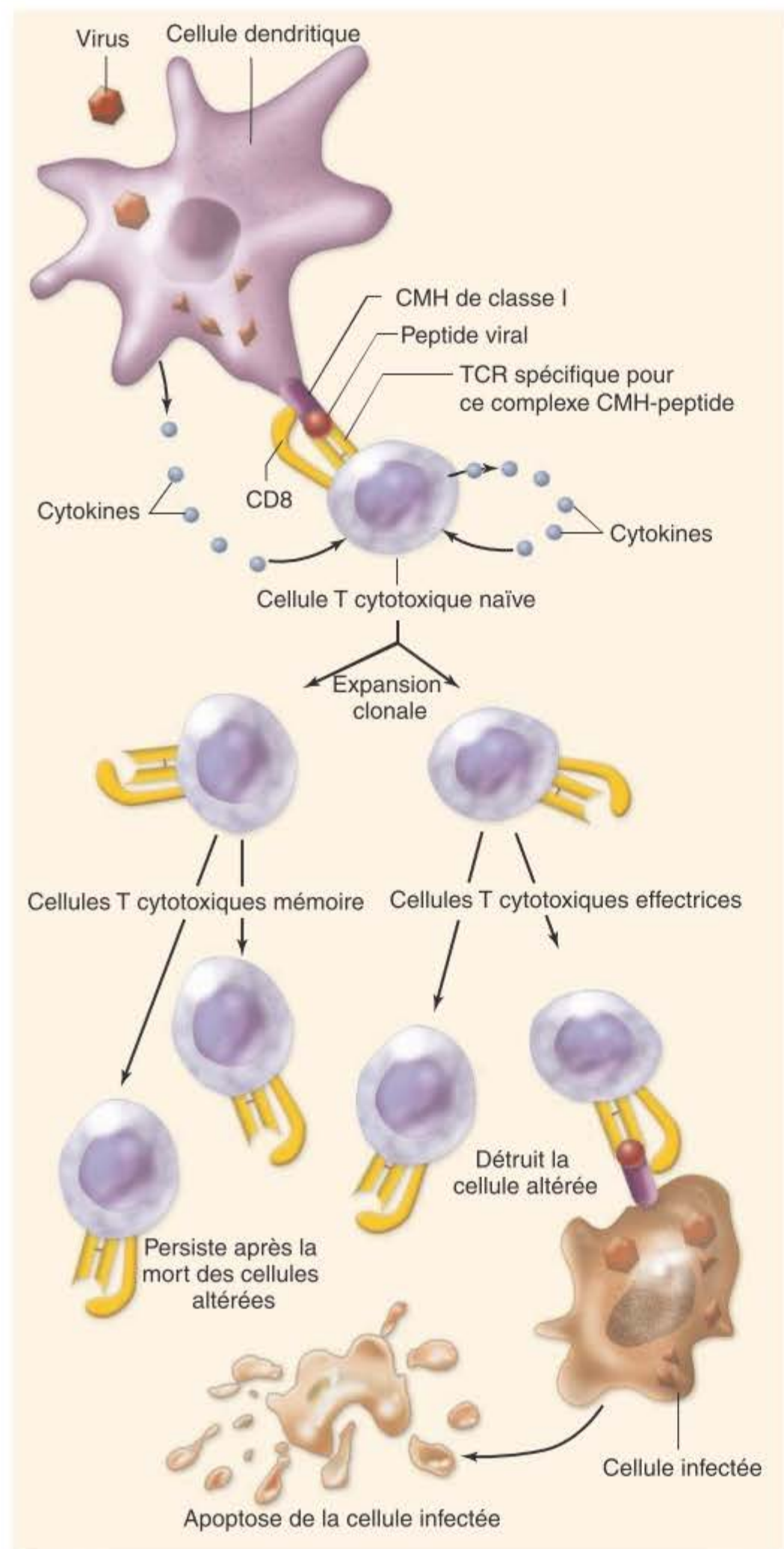


Figure 51.11 Des cellules T cytotoxiques induisent l'apoptose de cellules du soi altérées. Des cellules T cytotoxiques naïves sont d'abord activées lors de la reconnaissance par leurs TCR du peptide étranger présenté par des protéines du CMH de classe I du soi sur des cellules dendritiques, dans un organe lymphoïde secondaire. L'activation entraîne une expansion clonale et une différenciation en cellules mémoire et en cellules effectrices. Les cellules filles T_C effectrices peuvent induire, en périphérie, l'apoptose de toute cellule porteuse du CMH de classe I du soi associé au peptide. Il s'agit le plus souvent d'une cellule infectée par un virus ou d'une cellule tumorale.

Un antigène endogène peut être une protéine du soi ou une protéine produite par un virus dans une cellule infectée ou encore une protéine inhabituelle produite par une cellule cancéreuse. Les cellules T_C ne répondent qu'à des peptides de ces protéines inhabituelles liés au CMH de classe I. Comme décrit précédemment, l'activation des lymphocytes T a lieu dans un organe lymphoïde secondaire. Dans un ganglion lymphatique, par exemple, les cellules T rencontrent des cellules présentatrices d'antigène. Les cellules dendritiques, en particulier, présentent souvent des antigènes qui activent les cellules T_C .

Comme tous les virus ne peuvent infecter les cellules dendritiques, celles-ci doivent ingérer des virus, des cellules infectées par le virus ou des cellules tumorales. Ensuite, par un mécanisme appelé « présentation croisée », elles doivent coupler les peptides viraux ou tumoraux aux protéines du CMH de classe I. À la suite de sa liaison à la cellule dendritique par son TCR et son corécepteur CD8, la cellule T_C se divise, et cette expansion clonale génère de nombreuses cellules T_C activées ainsi que des cellules T_C mémoire (figure 51.11). Les cellules T_C activées se mettent alors à circuler dans tout l'organisme où elles se lient aux cellules « cibles » qui expriment la même combinaison de peptides étrangers et de molécules du CMH de classe I (figure 51.12).

L'apoptose de la cellule cible est induite par un mécanisme très similaire à celui utilisé par les cellules NK ; une cellule T_C sécrète des monomères de perforine qui forment des pores dans la membrane de la cible ; les granzymes entrent et activent les caspases, qui induisent alors l'apoptose de la cible.

Les cellules T auxiliaires sécrètent des protéines qui orientent les réponses immunitaires

Les cellules T auxiliaires ou cellules T_H , lorsqu'elles sont activées, sécrètent des protéines de faible poids moléculaire, appelées **cytokines**. Une vaste gamme de cytokines est connue, de nombreuses, mais pas toutes, étant sécrétées par les cellules T_H . Ces cytokines se lient à des récepteurs spécifiques sur les membranes d'un grand nombre d'autres cellules, en particulier mais non exclusivement, à ceux du système immunitaire. Par leur liaison, elles déclenchent des cascades de signalisation intracellulaires qui induisent leur activation ou leur différenciation.

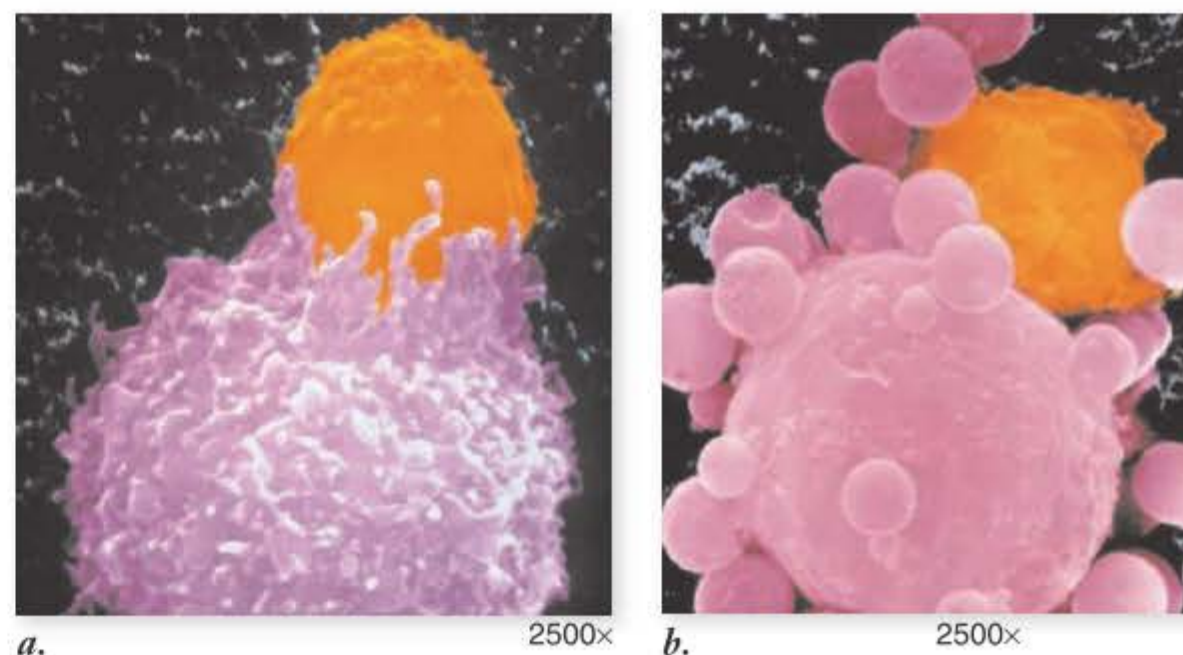


Figure 51.12 Des cellules T cytotoxiques détruisent des cellules tumorales. *a.* La cellule T cytotoxique (orange) vient au contact d'une cellule cancéreuse (pourpre). *b.* La cellule T reconnaît que la cellule tumorale est une cellule du soi altérée et induit son apoptose.

Puisque les cytokines sont puissantes, elles sont généralement sécrétées en quantité très faible de sorte que, à quelques exceptions près, elles ne se lient qu'à des cellules voisines. L'IL-1 est une exception en ce qu'elle peut gagner l'hypothalamus pour induire de la fièvre. Différentes sous-populations de cellules T_H sécrètent des cytokines spécifiques de récepteurs cellulaires différents ; aussi, les cellules T_H et les cytokines qu'elles sécrètent sont, en grande partie, responsables de l'orientation de la réponse immunitaire, qui sera soit humorale ou cellulaire.

Les cellules T_H répondent à un antigène exogène qui a été capté par une cellule présentatrice d'antigène. Les cellules dendritiques ou les macrophages ingèrent ces antigènes par phagocytose ou endocytose, et les cellules B les endocytent après leur liaison aux récepteurs B spécifiques. Une fois à l'intérieur de ces cellules, l'antigène est dégradé progressivement dans des endosomes de plus en plus acides ou lysosomes. Les peptides de l'antigène se combinent à des protéines du CMH de classe II dans certains de ces endosomes, et les complexes CMH de classe II-peptide sont ensuite transportés et exposés la surface de la cellule présentatrice d'antigène. Les cellules T_H rencontrent ces cellules dans les organes lymphoïdes secondaires et se lient aux complexes. En outre, la protéine CD4 des cellules T_H se lie à des régions conservées du CMH de classe II.

Une cellule T_H naïve exprime une protéine appelée CD28 qui doit se lier à une protéine appelée B7 si cette cellule T doit être activée. La molécule B7 est présente uniquement sur les cellules présentatrices d'antigène et est particulièrement dense sur les cellules dendritiques. Cette exigence vise à assurer que les cellules T_H ne soient activées que lorsque cela est nécessaire ; cette régulation étroite est requise en raison de l'activité des cytokines que ces cellules libèrent.

Comme les cellules T_C , une cellule T_H activée donne naissance à un clone de cellules effectrices T_H y compris des cellules T_H effectrices et des cellules T_H mémoire, avec une spécificité des TCR identique. La plupart des cellules effectrices quitteront l'organe lymphoïde et circuleront dans tout l'organisme.

Les cellules T sont les principales cellules qui interviennent dans le rejet de greffe

Lorsque les cellules T rencontrent des complexes CMH-peptide du non soi présents sur un tissu transplanté, par exemple un rein, les TCR de nombreuses cellules T peuvent se lier faiblement à ces complexes. Il s'agit simplement d'un cas de réactivité croisée : la structure d'un complexe CMH-peptide du non soi ressemble assez à celle du complexe formé entre un CMH du soi et un peptide étranger. La conséquence est que la cellule T se lie à la cellule des tissus étrangers.

Bien que les interactions entre les TCR et les complexes CMH-peptide du non soi soient relativement faibles, de nombreux liens s'établissent entre une cellule T quelconque et toute cellule transplantée en raison d'une densité élevée de protéines du CMH présentes à la surface de toutes les cellules. Ceci active les cellules T et déclenche l'attaque contre les tissus étrangers.

En raison de la base génétique des protéines du CMH, si deux individus sont étroitement apparentés, les protéines de leur CMH varieront d'autant moins et plus ils seront tolérants vis-à-vis des tissus de l'autre. En conséquence, les parents sont souvent sollicités en tant que donneurs pour les patients qui ont besoin d'une greffe d'organe, et le typage HLA est fait pour trouver des allèles correspondants.

Divers médicaments sont utilisés pour supprimer le rejet de la greffe par le système immunitaire ; la plupart des personnes ayant subi une greffe non compatible sur le plan du CMH doivent prendre certains

de ces médicaments pour le reste de leur vie. Un médicament très efficace est la ciclosporine, qui bloque l'activation des lymphocytes.

Les cellules du système immunitaire inné libèrent des cytokines

En plus des cellules T_H , de nombreuses cellules libèrent des cytokines, mais toujours de manière strictement contrôlée. Par exemple, les macrophages qui ont été activés par la phagocytose d'un antigène, ou par la liaison de molécules PAMP aux TLR de leur surface, libèrent des cytokines comme l'interleukine-12 (IL-12), qui peut, à son tour, agir sur des cellules T_H pour augmenter leur niveau d'activation. Les macrophages avec des TLR liés à des PAMP libèrent également d'autres cytokines, comme le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*). Ces cytokines se lient à des vaisseaux sanguins pour induire une augmentation locale, voire systémique, de la perméabilité vasculaire. Ce qui établit un lien entre la réponse innée et la réponse adaptative.

Synthèse 51.3

Les cellules T répondent aux peptides d'antigènes étrangers présentés par les protéines du CMH du soi. Les cellules T_C activées induisent l'apoptose des cellules du soi altérées, soit parce que celles-ci sont infectées par un virus ou sont devenues cancéreuses. Les cellules T_H sécrètent des cytokines qui induisent une réponse humorale ou cellulaire.

- En quoi les récepteurs des cellules T diffèrent-ils des récepteurs de type Toll ?

51.4 Immunité humorale et production des anticorps

Objectifs

1. Expliquer comment la diversité des anticorps est générée.
2. Énumérer les cinq classes d'immunoglobulines.
3. Expliquer comment les vaccins préviennent certaines maladies.

Les récepteurs des cellules B pour l'antigène sont des molécules d'immunoglobuline présentes sous forme de protéines intégrées dans la membrane plasmique. Comme indiqué précédemment, chaque cellule B présente environ 10^5 molécules d'immunoglobuline de spécificité identique pour un épitope d'un antigène particulier. Les cellules B naïves rencontrent leur antigène dans les organes lymphatiques secondaires. Quand les molécules d'immunoglobulines d'une cellule B se lient à un épitope spécifique d'un antigène, et que la cellule B reçoit les signaux additionnels nécessaires, en particulier des cytokines sécrétées par les cellules T_H , cette cellule B est alors activée ; elle prolifère et se transforme en plasmocytes et cellules mémoire (figure 51.13).

Chaque plasmocyte, à l'instar d'une usine miniature, produit des anticorps solubles de la même spécificité que l'anticorps lié à la membrane de la cellule B d'origine. Ces anticorps entrent dans la circulation lymphatique et sanguine, ainsi que dans le liquide extracellulaire ;

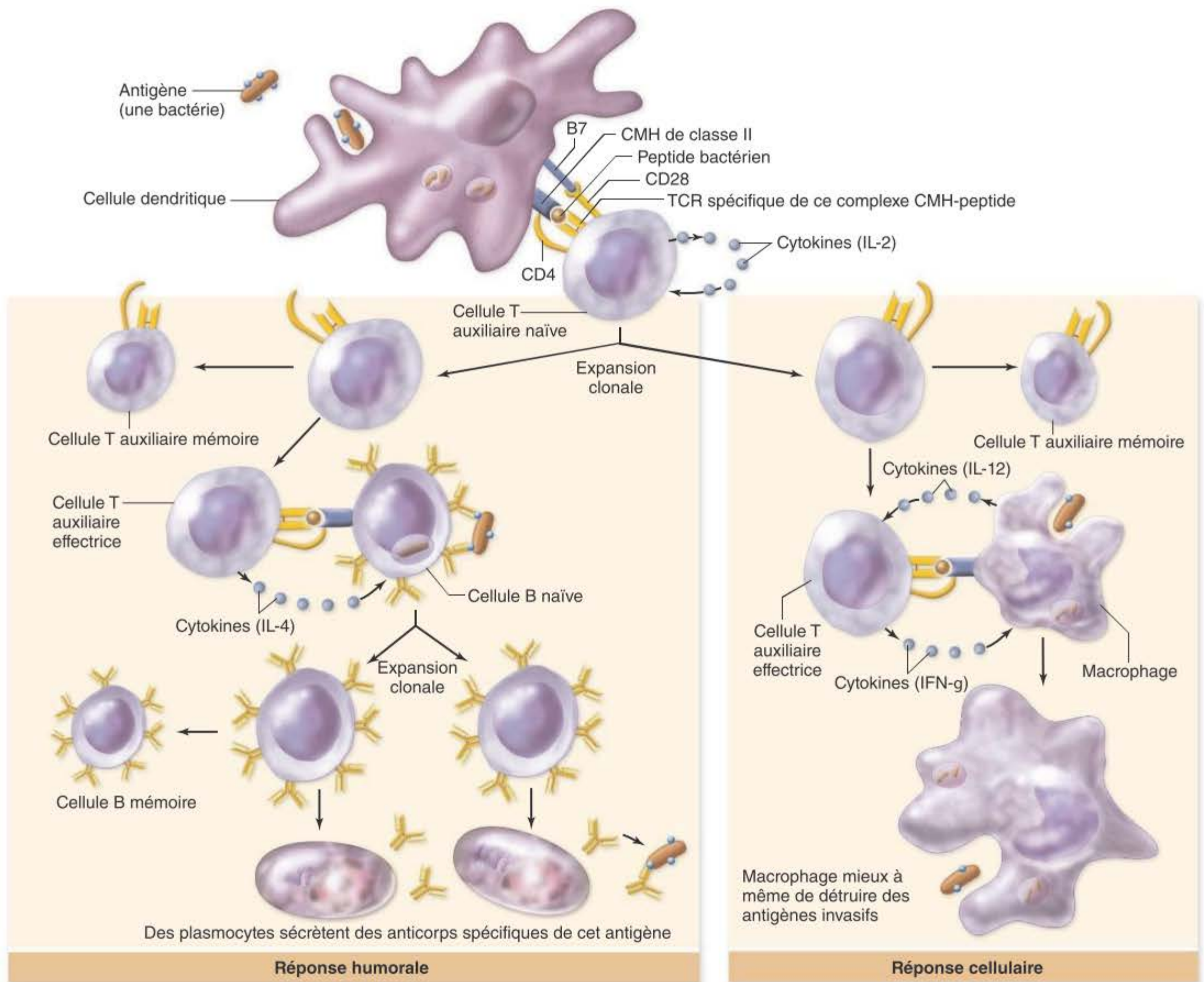


Figure 51.13 Les cellules T auxiliaires sécrètent des cytokines qui favorisent les réponses immunitaires cellulaires ou humorales. Les cellules T auxiliaires naïves sont activées lorsque leurs TCR se lient à un peptide étranger présenté par des protéines du CMH de classe II sur des cellules dendritiques. L'activation entraîne une expansion clonale et une différenciation en cellules mémoire et cellules effectrices. Les cellules T_H favorisent la réponse humorale lorsqu'elles reconnaissent le même antigène présenté par une cellule B. Des cytokines, comme l'interleukine-4 (IL-4), libérées par la cellule T_H activent alors la cellule B, induisant des cellules mémoire et des plasmocytes qui sécrètent des anticorps contre l'antigène. Les cellules T_H sécrètent aussi de l'interféron- γ (IFN- γ), qui stimule des cellules impliquées dans la réponse cellulaire comme le macrophage montré ici. Des macrophages sécrètent d'autres cytokines qui stimulent les cellules T_H .

ils se lient alors aux épitopes appropriés de l'antigène rencontré n'importe où dans l'organisme. Tout antigène peut présenter une variété d'épitopes, de sorte que différentes cellules B peuvent reconnaître des épitopes différents sur un seul et même antigène.

Une fois que des immunoglobulines ont recouvert un antigène, de nombreuses autres cellules et divers processus peuvent être activés afin d'éliminer l'antigène. L'immunité au choléra aviaire que Pasteur a observé chez ses poulets résultait de tels anticorps et de la présence continue de la descendance des cellules B qui les produisaient.

La structure des immunoglobulines comprend des régions variables et constantes

Chaque molécule d'immunoglobuline est constituée de deux courts polypeptides identiques appelés *chaînes légères* et de deux polypeptides

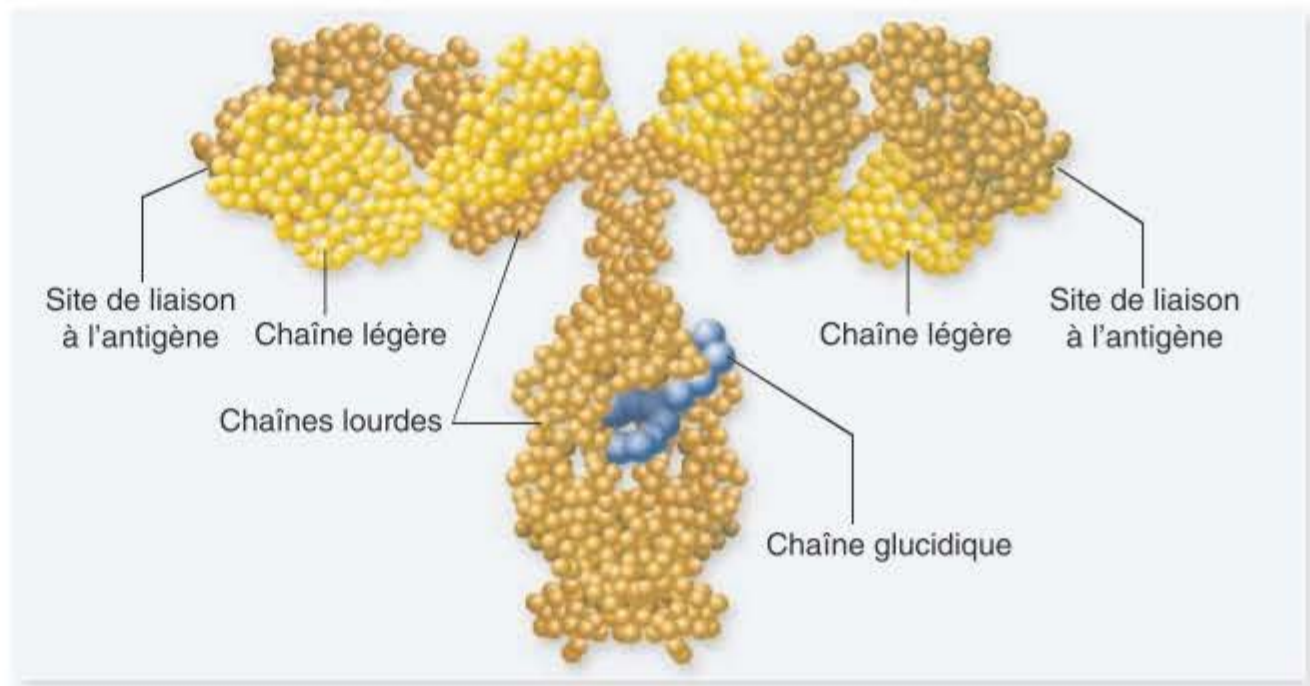
identiques plus longs, appelés **chaînes lourdes** (figure 51.14). Les quatre chaînes dans une molécule d'immunoglobuline sont maintenues ensemble par des ponts disulfure, formant une molécule en forme de Y (figure 51.14a). Chaque « bras » de la molécule est appelé région Fab, la « queue » étant la région Fc (figure 51.14b).

Spécificité des anticorps : la région variable

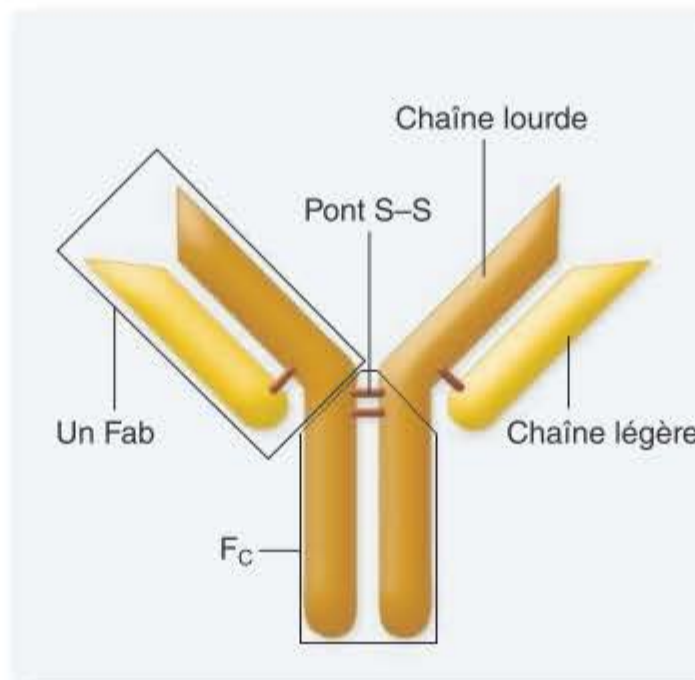
La comparaison des séquences d'acides aminés de nombreuses molécules d'immunoglobuline différentes a montré que la spécificité des immunoglobulines pour les épitopes résidait dans la moitié amino-terminale de chaque région Fab. Cette moitié a une séquence d'acides aminés qui varie d'une immunoglobuline à l'autre ; elle est donc appelée *région variable*. Tant la chaîne légère que la chaîne lourde ont une région variable.

La séquence d'acides aminés du reste de l'immunoglobuline est relativement constante d'une immunoglobuline à l'autre ; elle est donc

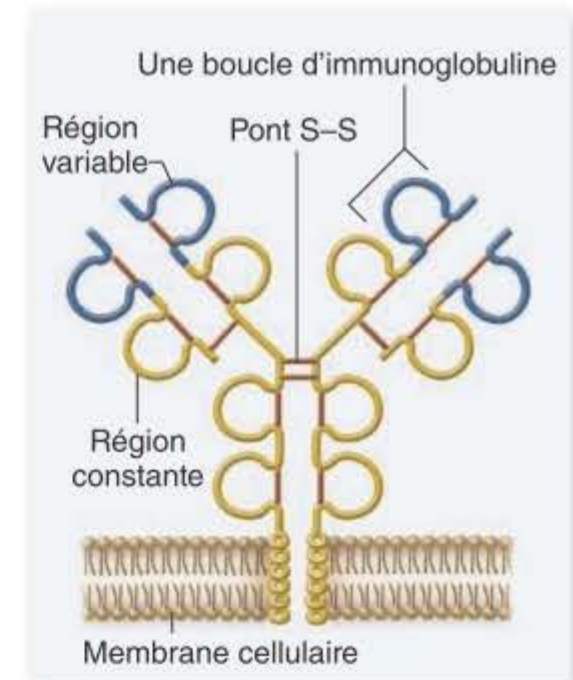
Figure 51.14 La structure d'une molécule d'immunoglobuline. *a.* Dans ce modèle d'une molécule d'immunoglobuline (Ig), les acides aminés dans les chaînes peptidiques sont représentés par de petites sphères. La molécule comprend deux chaînes lourdes (*en brun*) et deux chaînes légères (*en jaune*). Les quatre chaînes prennent la forme d'un Y, avec deux sites identiques de liaison à l'antigène dans les bras de l'Y, les régions Fab, le jambage de l'Y représentant la région Fc. Les deux régions Fab sont jointes à la région Fc par une charnière flexible. *b.* Représentation plus schématique montrant les chaînes lourdes (*en brun*) et les chaînes légères (*en jaune*) sous forme de bâtonnets. Les deux moitiés identiques de la molécule sont jointes par des ponts disulfure (*en rouge*), comme le sont les chaînes lourde et légère dans chaque moitié. *c.* Molécule d'Ig représentée comme protéine membranaire. Ce schéma met en évidence la structure en domaines des chaînes lourde et légère. Chaque chaîne contient une série de domaines, chacun comptant environ 110 acides aminés et chacun formant le motif globulaire caractéristique des immunoglobulines. Celui-ci est représenté par une boucle stabilisée par des ponts disulfure (*en rouge*). La moitié amino-terminale de chaque Fab est une région variable (*en bleu*) qui se lie à un épitope, le reste de la molécule est la région constante.



a.



b.



c.

appelée *région constante* (figure 51.14). Les chaînes lourdes et légères présentent toutes deux des régions constantes. Une analyse attentive montre que les régions constantes des chaînes légères d'immunoglobulines chez les mammifères se composent de deux séquences différentes, désignées κ (kappa) et λ (lambda) ; elles sont apparemment équivalentes sur le plan fonctionnel. Les régions constantes des chaînes lourdes consistent en cinq séquences différentes : μ (mu), δ (delta), γ (gamma), α (alpha), et ϵ (epsilon). Lorsque chacune de ces chaînes lourdes est liée à l'un ou l'autre type de chaîne légère, elle constitue une classe particulière d'immunoglobulines : IgM, IgD, IgG, IgA et IgE.

La liaison de l'anticorps à l'antigène

Les régions variables des chaînes lourdes et légères se replient pour former une sorte de sillon, le *site de liaison à l'antigène* (voir figure 51.14). La taille et la forme du site de liaison à l'antigène, ainsi que la nature des acides aminés qui bordent sa surface, déterminent la spécificité de chaque immunoglobuline pour un épitope.

Parce que chaque immunoglobuline est composée de deux moitiés identiques, elles peuvent se lier chacune à deux épitopes identiques, bien que généralement pas sur le même antigène en raison des contraintes stériques (forme). Cette capacité à se lier à deux épitopes permet la formation de complexes antigène-anticorps contenant de multiples anticorps et molécules d'antigènes (figure 51.15a).

Fonction des classes d'anticorps : La région constante

Bien que la spécificité de chaque immunoglobuline soit déterminée par sa région variable, la fonction de l'immunoglobuline dépend de sa classe, telle que déterminée par la région constante de la chaîne lourde, et en particulier de la partie Fc de la région constante.

De nombreuses cellules ont des récepteurs de Fc qui peuvent se lier à la région Fc d'une classe particulière d'immunoglobulines. Par conséquent, quand une immunoglobuline se lie à un antigène par son site de liaison à un antigène, une autre cellule, comme une cellule phagocytaire, peut être rapprochée de l'antigène en se liant à la région Fc de l'immunoglobuline (figure 51.15c). Cette liaison du complexe antigène-anticorps aux récepteurs de Fc peut également activer ces cellules. De cette façon, des immunoglobulines spécifiques peuvent favoriser l'interaction de cellules non spécifiques de l'antigène, ce qui aboutit généralement à l'élimination de l'antigène.

Les cinq classes d'immunoglobuline exercent différentes fonctions

Les cinq classes d'anticorps se distinguent par la séquence et la structure des régions constantes de leurs chaînes lourdes. Ces cinq classes exercent

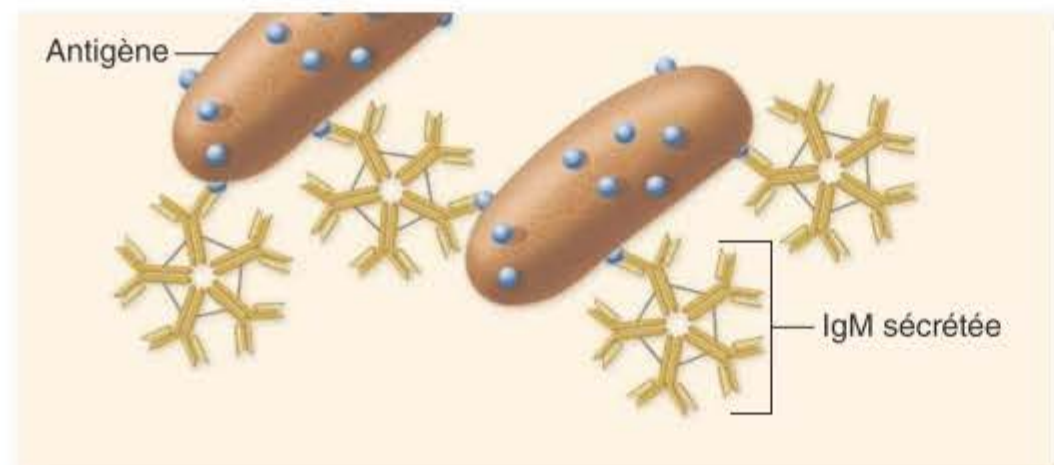
des fonctions différentes dans la protection de l'individu. Le tableau 51.3 résume les caractéristiques des différentes classes ; elles sont également décrites dans les sections suivantes.

Gardez à l'esprit que les anticorps ne tuent pas directement les pathogènes, mais ils provoquent leur destruction soit en dirigeant sur la

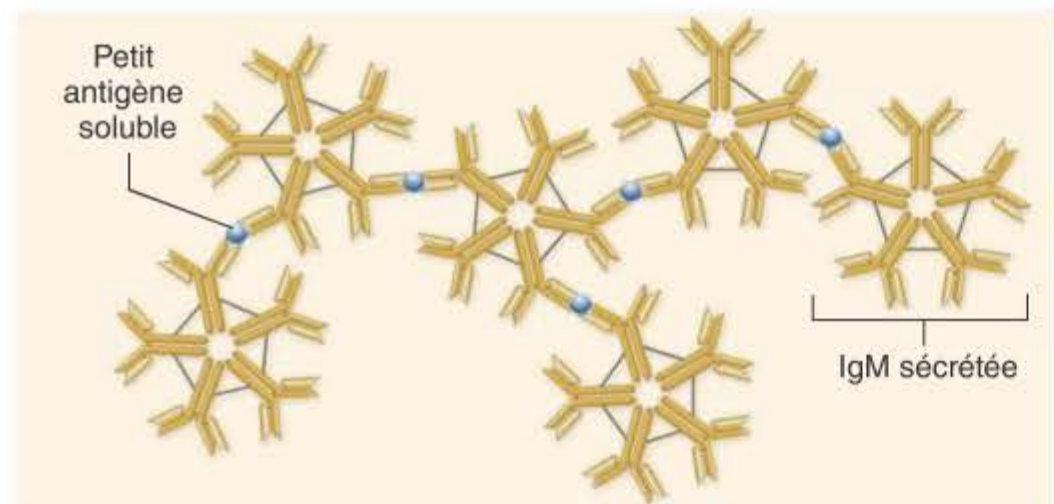
cible l'attaque qui est menée par des cellules non spécifiques, soit en activant le système du complément.

L'IgM est un récepteur à la surface de toutes les cellules B naïves et matures. C'est le premier type d'anticorps à être sécrété au cours d'une réponse immunitaire. L'IgM dans la membrane d'une cellule B est un monomère, mais elle est sécrétée sous forme de pentamères (cinq unités) d'environ 900.000 kDa. Sa grande taille limite sa distribution à la circulation, mais sa forme pentamérique lui permet d'agglutiner très efficacement des antigènes de grande taille (figure 51.15a) et de précipiter des antigènes solubles (figure 51.15b). L'IgM liée à un antigène active également la cascade des protéines du complément, déclenchée par la fixation de certaines protéines du complément aux extrémités Fc exposées.

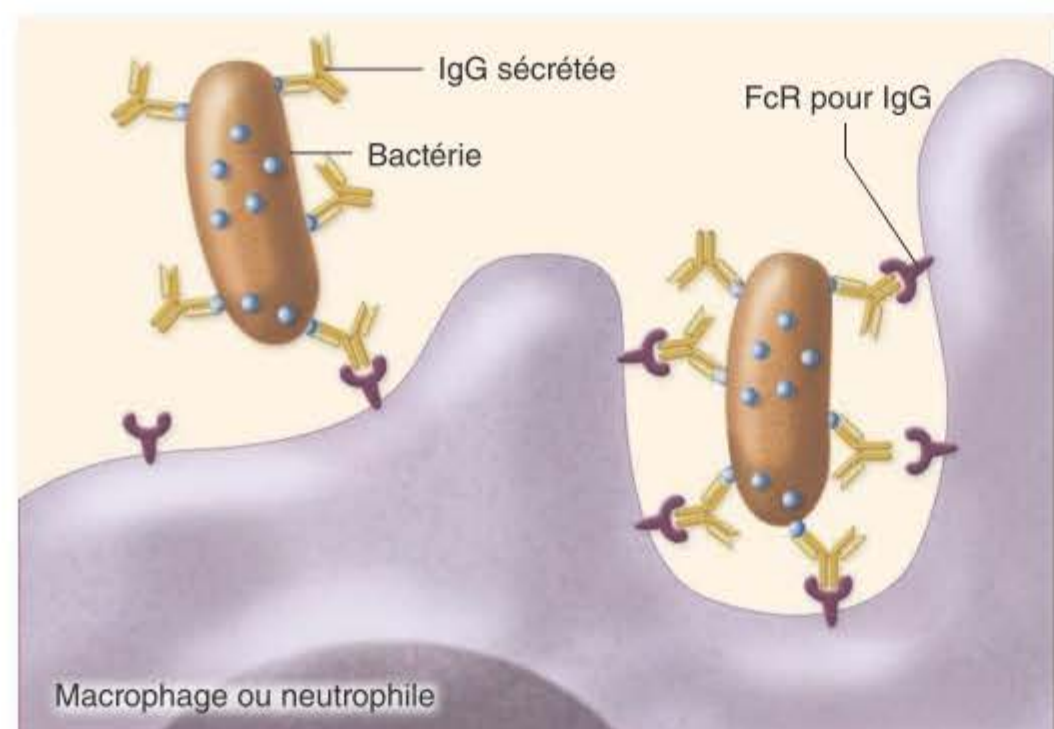
L'IgD est également présente, avec des IgM, sur les cellules B naïves matures. Les cellules B peuvent être activées par l'interconnexion



a.

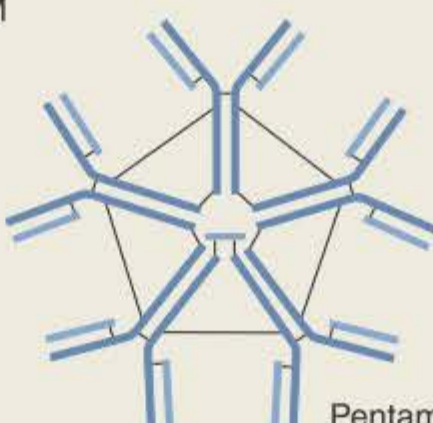
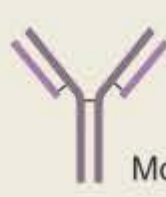

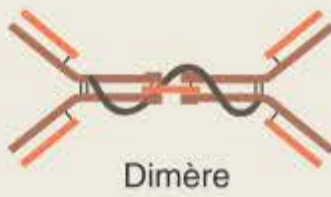



b.



c.

Figure 51.15 Un anticorps, en se liant à des antigènes, peut les agglutiner, les précipiter ou les neutraliser. *a.* La liaison d'IgM sécrétée à des antigènes particuliers provoque leur agglutination. *b.* La liaison d'IgM sécrétée à des antigènes solubles peut provoquer leur précipitation. Des IgG sécrétées, en raison de leur forte concentration (75 % des Ig plasmatiques), peuvent aussi agglutiner et précipiter des antigènes. En raison de sa structure pentamérique, l'IgM sécrétée agglutine plus efficacement que l'IgG. *c.* L'IgG sécrétée peut couvrir ou neutraliser un antigène en bloquant sa capacité de se lier à un hôte. Les macrophages et les neutrophiles, qui ont des récepteurs de Fc (FcR) pour les IgG, peuvent s'attacher à un complexe antigène-anticorps, qu'ils vont alors phagocytter et détruire.

TABLEAU 51.3		Les cinq classes d'immunoglobulines
Classe		Fonction
IgM	 Pentamère	Premier anticorps sécrété durant la réponse immunitaire primaire; agglutine, précipite et active le complément
IgD	 Monomère	Présent seulement à la surface des cellules B; sert de récepteur aux antigènes
IgG	 Monomère	Anticorps principal sécrété durant la réponse secondaire; neutralise des antigènes, favorise leur phagocytose et active le complément
IgA	 Dimère	Forme la plus abondante dans les sécrétions; forte densité de plasmocytes sécréteurs d'IgA dans le MALT
IgE	 Monomère	Se lie aux mastocytes et aux basophiles par sa région Fc; la liaison d'un allergène aux régions V déclenche la libération de médiateurs impliqués dans les réactions allergiques

de deux molécules IgD. Dans des circonstances normales, cette classe d'immunoglobuline n'est pas sécrétée par les cellules B. Lors de l'activation des cellules B, l'IgD n'est plus exprimée à la surface cellulaire. Les autres rôles des IgD sont inconnus.

L'IgG est la principale forme d'anticorps dans le plasma sanguin et dans la plupart des tissus ; elle représente environ 75 % des anticorps du plasma. Elle est la forme la plus commune des anticorps produits lors d'une réponse immunitaire secondaire (toute réponse déclenchée lors d'une nouvelle exposition au même antigène). L'IgG peut se lier à un antigène en quantité telle que l'antigène, que ce soit un virus, une bactérie ou une toxine d'origine bactérienne, ne peut plus se lier aux cellules de l'hôte ; on dit qu'il est neutralisé. Les macrophages et les neutrophiles possèdent des récepteurs de Fc des IgG et, lorsque celles-ci sont liées à des antigènes, l'interaction des cellules avec les IgG facilite l'élimination de l'antigène par phagocytose (figure 51.15c). L'IgG est également importante en fournissant une immunité passive au fœtus ; elle est, en effet, transportée à travers le placenta. Enfin, l'IgG peut aussi activer le complément, mais pas aussi efficacement que l'IgM, ce qui peut contribuer à l'élimination des pathogènes.

L'IgA est la principale forme d'anticorps dans les sécrétions externes, comme la salive, les larmes et le mucus qui recouvre le tube digestif, les bronches et les voies génito-urinaires. L'IgA joue un rôle majeur dans la protection de ces surfaces ; elle est habituellement sécrétée sous forme de dimère. Les nombreux plasmocytes présents dans le malt, sous les muqueuses, sécrètent des IgA qui traversent les cellules épithéliales pour gagner la lumière de ces tractus ; là, elles peuvent lier et neutraliser les antigènes. En outre, tout pathogène qui traverse une muqueuse est amené à rencontrer des anticorps IgA, car celle-ci est produite par des cellules présentes dans les follicules de la sous-muqueuse. L'IgA couvrant le pathogène traverse alors les cellules épithéliales et entraîne le pathogène dans la lumière, où celui-ci peut être éliminé par les défenses innées. L'IgA procure également une immunité passive pour le nourrisson car elle est présente dans le lait maternel.

L'IgE est présente en très faible concentration dans le plasma. Dès sa sécrétion, elle se lie en majeure partie aux mastocytes et aux basophiles qui reconnaissent la portion Fc des IgE. Comme décrit plus loin, la liaison de certains antigènes normalement inoffensifs aux molécules IgE liées aux mastocytes et aux basophiles est responsable des symptômes de l'allergie, comme le nez qui coule et les yeux qui piquent, manifestations typiques du rhume des foins. L'IgE est souvent sécrétée en réponse à une infestation par des helminthes. Dans ce cas, l'IgE sécrétée se lie à des épitopes sur les vers ; elle est alors reconnue par les récepteurs de Fc des éosinophiles. Ces cellules peuvent tuer les parasites, en général, en sécrétant des enzymes digestives dans le pathogène à travers les pores de perforine.

Des réarrangements de l'ADN génèrent la diversité des immunoglobulines

Le système immunitaire des vertébrés est capable de reconnaître comme étrangère pratiquement n'importe quelle molécule du non soi qui lui est présentée. On estime que les cellules B de l'homme ou de la souris peuvent générer des anticorps avec plus de 10^{10} sites différents de liaison à l'antigène. Bien qu'un individu ne produise probablement pas d'anticorps spécifiques de tous les épitopes, il est très probable que les anticorps en reconnaîtront certains, ce qui suffit pour générer une réponse immunitaire efficace. Comment les vertébrés peuvent-ils générer une telle diversité de sites de reconnaissance antigénique ?

La réponse se trouve dans la génétique inhabituelle de la région variable. Cette région dans chaque chaîne d'une immunoglobuline n'est pas codée par un seul segment d'ADN, mais par un assemblage de deux ou trois segments d'ADN distincts, réunis pour produire la région variable. Ce processus est appelé réarrangement de l'ADN et est similaire à l'enjambement qui se produit durant la méiose (voir chapitre 11) avec deux différences importantes : Il se produit entre des locus situés sur le même chromosome et il est spécifique au site.

L'ADN concerné est réarrangé au cours de la maturation d'une cellule B progénitrice dans la moelle osseuse. Après le réarrangement de l'ADN, la transcription de l'ARN produit un ARNm qui peut être traduit en une chaîne lourde ou légère d'immunoglobuline, selon le locus transcrit. Les cellules contiennent des paires de chromosomes homologues, mais l'ADN n'est réarrangé pour la chaîne lourde et la chaîne légère que sur un seul et même chromosome, un processus appelé *exclusion allélique*. Ainsi, chaque cellule B produit des immunoglobulines d'une seule spécificité.

Réarrangements de l'ADN codant les régions variables

Le séquençage des gènes humains codant les chaînes lourdes d'immunoglobuline de plusieurs personnes différentes montre que le locus contient un ensemble de près de 50 segments d'ADN, appelés segments V, suivis d'un groupe d'environ 30 segments plus petits, les segments D, et enfin par un autre groupe de 6 segments plus petits, les segments J. Tous les segments V ont la même taille, mais ils ont tous une séquence nucléotidique différente, qui code donc une séquence peptidique différente, la situation est similaire pour les segments D et J.

Le premier réarrangement de l'ADN pendant la maturation des cellules B est un événement de recombinaison spécifique ; il unit l'un des segments D à l'un des segments J (figure 51.16). La recombinaison entre deux sites sur le même chromosome aboutit à la suppression de l'ADN intermédiaire, qui est ensuite dégradé. Ce premier événement est suivi par une autre recombinaison spécifique qui unit un segment V aux segments DJ réarrangés, avec suppression de l'ADN intermédiaire. Les choix des segments respectifs, V, D et J dans une cellule semblent être complètement aléatoires.

En raison des multiples combinaisons possibles de V, D et J, on peut calculer qu'il est possible de produire environ 9000 séquences différentes de région variable de chaîne lourde. La formation des régions variables des chaînes légères se déroule de manière semblable, sauf que chaque région variable de chaîne légère est codée par un seul segment V et un segment J.

D'autres processus interviennent encore pour amplifier la diversité de séquence de la région variable. Lorsque les segments d'ADN sont reliés les uns aux autres, quelques nucléotides peuvent être ajoutés ou supprimés aux extrémités de chaque segment, ce qui est généralement suivi par une jonction un peu imprécise des segments, aboutissant à un décalage du cadre de lecture. Au cours de leur maturation, les cellules B peuvent finir par exprimer une région variable de chaîne lourde avec n'importe quelle région variable de chaîne légère. Enfin, la fréquence des mutations de ces gènes est plus élevée, d'où l'expression « hypermutation somatique ». En tenant compte de tous ces processus, on peut estimer que le nombre possible de régions variables pourrait atteindre 10^{10} .

Transcription et traduction

Après les réarrangements de l'ADN qui code la région variable, celui-ci est transcrit en pré-ARNm, dont l'extrémité 5' commence dans les segments réarrangés codant la région variable et continue jusqu'aux exons codant la région constante. Plus précisément, les transcrits pré-ARNm

codant les chaînes lourdes commencent au segment VDJ réarrangé et continuent jusqu'aux exons codant les régions constantes μ et δ (voir figure 51.16).

L'épissage alternatif de ces transcrits d'ARN supprime tous les segments J supplémentaires qui restent en position 3' par rapport au segment VDJ réarrangé, ainsi que les séquences δ ou μ , ce qui donne des transcrits qui tous codent la même région variable et les exons d'une région constante μ ou δ . Après la traduction, le polypeptide de la chaîne lourde μ ou δ s'associe, dans le réticulum endoplasmique rugueux, à un polypeptide de chaîne légère. Ainsi, la cellule B naïve mature exprime à la fois des IgM et des IgD à sa surface, les deux ayant la même spécificité antigénique (voir figure 51.16).

Récepteurs des cellules T

À ce stade, nous devons revenir brièvement aux récepteurs des cellules T et examiner leur ressemblance avec les immunoglobulines des cellules B. La structure d'un TCR ressemble à une région Fab d'immunoglobuline (figure 51.17).

Le TCR est une protéine dimérique (deux chaînes) avec environ 95 % des TCR composés d'une chaîne α et d'une chaîne β . Les moitiés amino-terminales des deux polypeptides sont les domaines variables qui se lient au complexe du soi, CMH-peptide, les moitiés proches de la membrane étant les domaines constants de chaque polypeptide. Le locus des gènes de la région variable d'un TCR contient également plusieurs segments V, D et J, ou seulement V et J, qui sont joints comme les segments géniques des immunoglobulines par les mêmes enzymes et par un processus similaire. Cette similitude de structure et des réarrangements de l'ADN aboutit à une diversité des TCR comparable, dans une certaine mesure, à celle des immunoglobulines.

La réponse secondaire à un antigène est plus efficace que la réponse primaire

Quand un antigène particulier pénètre dans l'organisme, il rencontre par hasard les lymphocytes naïfs avec les récepteurs appropriés pour provoquer une réponse immunitaire. La première fois qu'un pathogène envahit le

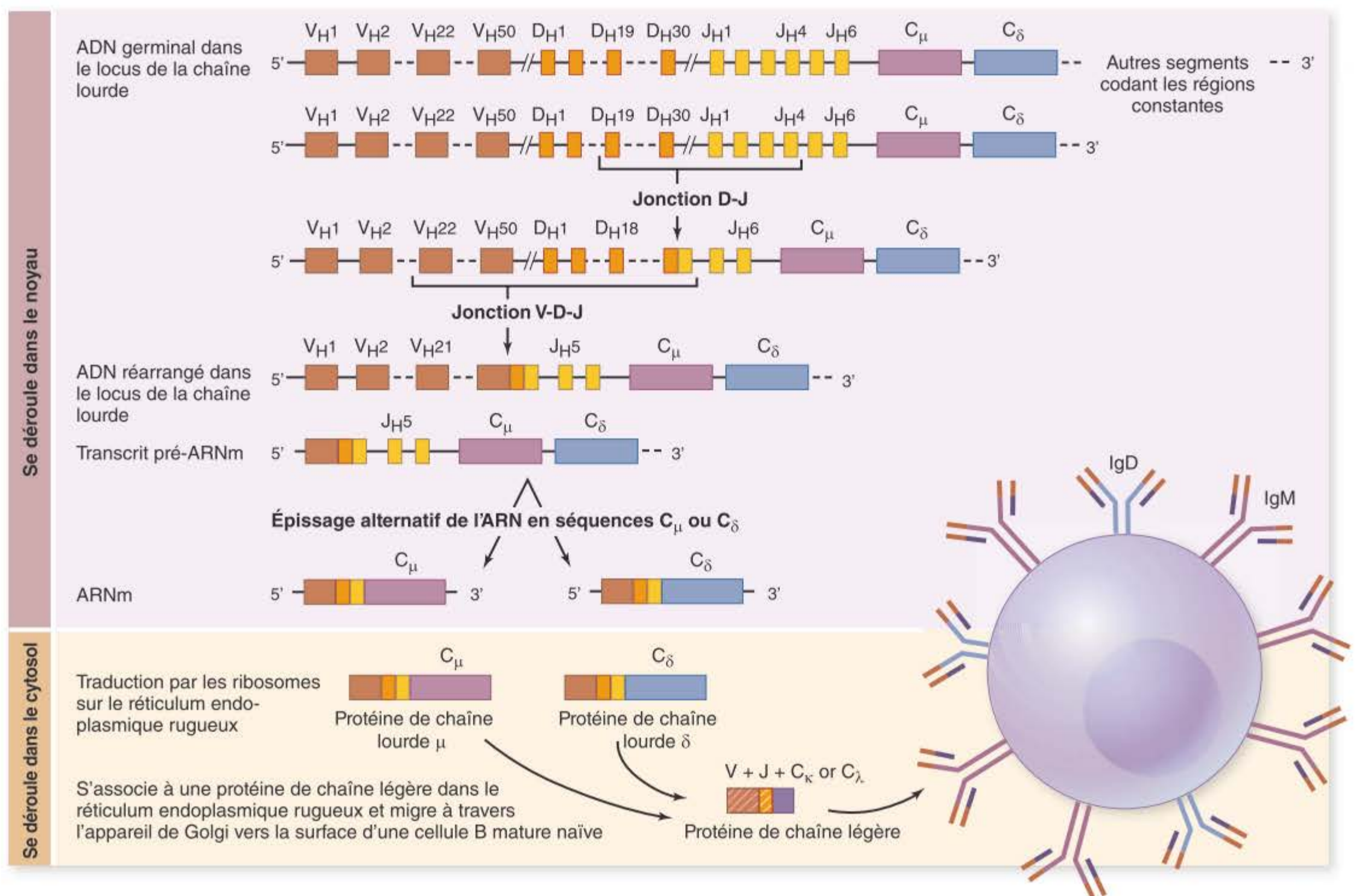


Figure 51.16 La diversité des immunoglobulines est générée par des réarrangements de segments d'ADN. Une protéine d'immunoglobuline (Ig) est codée par différents segments d'ADN : un segment V (variable), un D (diversité) et un J (jonction), plus une région constante. Ceux-ci sont joints par une succession précise de réarrangements d'ADN durant la maturation dans la moelle osseuse. Le premier joint un segment D à un J, ensuite cette combinaison DJ est jointe à un segment V. D'autres cellules sélectionneront d'autres segments V, D et J, ce choix aléatoire contribuant à la diversité des Ig. La transcription commence dans la région VDJ réarrangée et continue à travers les exons de la région constante. L'épissage du pré-ARN joint la région variable à une région constante μ ou δ . Ces transcrits sont traduits par des ribosomes sur le RER en polypeptides de chaîne lourde qui s'associent aux chaînes légères (codées par un V, un J et un C). Ces protéines sont transportées à la surface de la cellule, qui devient ainsi une cellule B mature naïve qui exprime à la fois l'IgM (région constante μ) et l'IgD (région constante δ), avec la même région variable et donc la même spécificité antigénique.

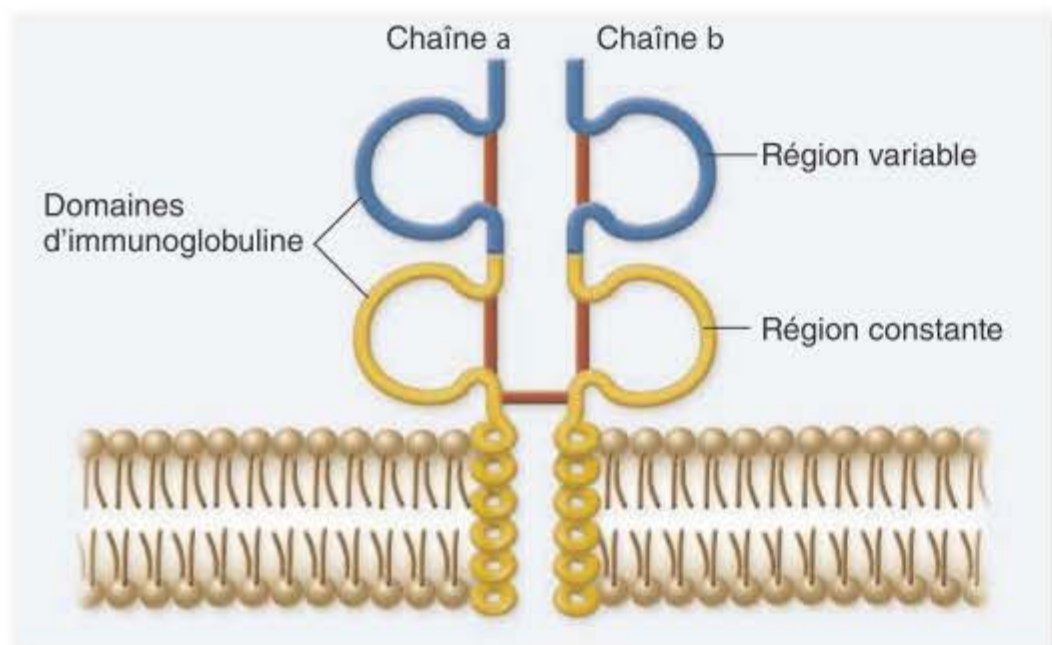


Figure 51.17 La structure d'un TCR est semblable à celle d'un Fab d'immunoglobuline. Les TCR sont composés de deux chaînes α et β généralement unies par un pont disulfure (rouge). Chacune, comme le Fab d'Ig, comprend deux domaines d'immunoglobuline. Le domaine amino-terminal de chaque chaîne est la région variable qui se lie au complexe CMH-peptide, et le domaine proche de la membrane est la région constante. Contrairement aux Ig, les TCR ne sont pas sécrétés.

Question Qu'est-ce que la structure commune et le mécanisme de formation des Ig et des TCR suggèrent au sujet de l'évolution des lymphocytes B et T et de ces protéines?

corps, quelques rares cellules B ou T ont des récepteurs capables de reconnaître des épitopes du pathogène ou, pour les cellules infectées ou anormales, des peptides étrangers liés au CMH du soi. Ainsi, lors de cette première rencontre, la personne développe des symptômes de la maladie, car seules quelques cellules peuvent produire une réponse immunitaire. Ensuite, des cellules T et B passent par une phase d'expansion clonale et des anticorps IgM sont sécrétés, mais cela prend plusieurs jours (figure 51.18).

Puisqu'un clone de nombreuses cellules mémoire se développe au cours de la première réponse, le système immunitaire sera prêt pour affronter le même pathogène. Les cellules mémoire sont plus rapidement activées que ne le sont les lymphocytes naïfs ; aussi, une réponse immunitaire secondaire commence et s'amplifie beaucoup plus rapidement qu'une réponse primaire. L'expansion clonale se poursuit, avec la sécrétion de grandes quantités d'anticorps, qui sont généralement de classe IgG, mais qui peuvent être aussi IgA et IgE (voir figure 51.18). La classe d'immunoglobuline produite est dictée par la nature des cytokines dérivées des cellules T_H mémoire activées et qui se lient aux cellules B au cours de leur réponse secondaire.

Il est avantageux pour un individu de produire des immunoglobulines de classes différentes au cours d'une réponse immunitaire parce que chaque classe a une fonction différente. Au cours d'une seconde exposition au même antigène, tandis que les cellules mémoire sont activées et sécrètent des isotypes autres que l'IgM, d'autres cellules B naïves reconnaissent l'antigène pour la première fois, s'activent et sécrètent des IgM.

Des cellules mémoire peuvent survivre pendant plusieurs décennies, ce qui explique pourquoi les gens contractent rarement la varicelle une seconde fois après l'avoir eue ou après avoir été vaccinés contre elle. Le vaccin déclenche une réaction primaire, de sorte que si le pathogène est rencontré plus tard, une réponse secondaire, forte et rapide arrêtera l'infection avant que les symptômes ne se manifestent. Les virus qui causent les maladies infantiles ont des antigènes de surface qui changent

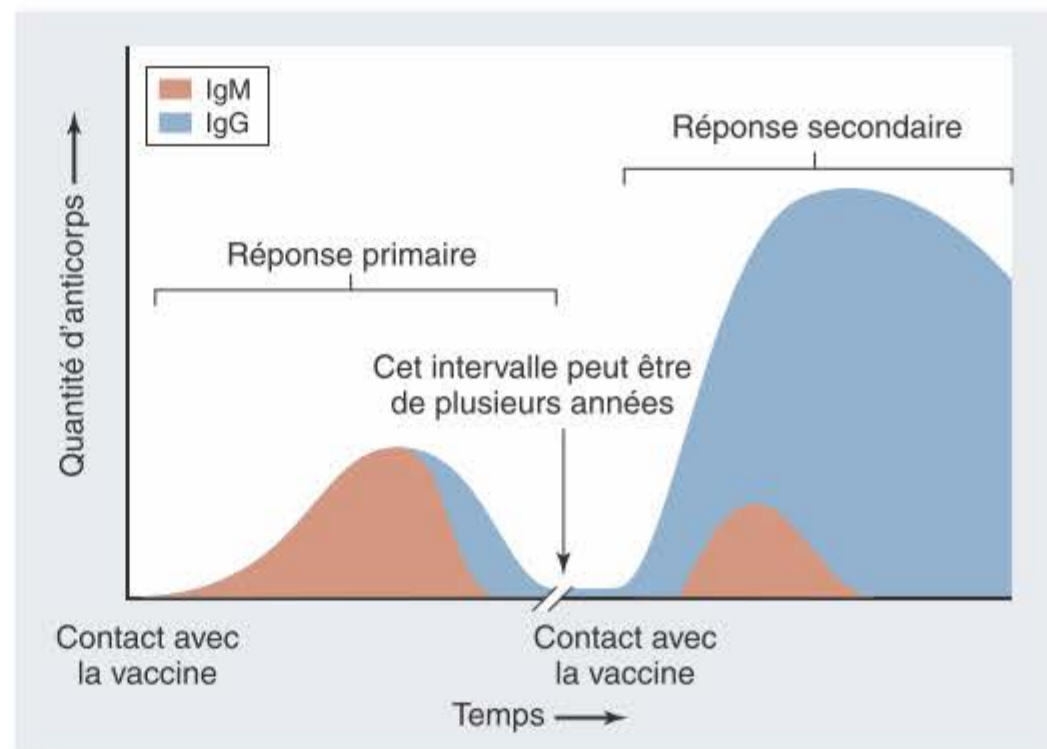


Figure 51.18 Le développement d'une immunité active.

L'immunité contre la variole chez les patients de Jenner est survenue puisque l'inoculation de la vaccine a stimulé le développement de clones lymphocytaires, y compris des cellules mémoire, avec des récepteurs qui pouvaient se lier non seulement aux antigènes de la vaccine mais aussi aux antigènes de la variole. Un second contact stimule la production, par les cellules mémoire, de grandes quantités d'anticorps de la même spécificité et beaucoup plus rapidement que lors de l'immunisation primaire. Les premiers anticorps produits au cours de la réponse primaire sont de la classe IgM (rouge), bien que des IgG (bleu) soient sécrétées vers la fin de la réponse primaire. Les anticorps sécrétés au cours d'une réponse secondaire sont surtout IgG, bien que des IgA pourraient être sécrétées lorsque l'antigène a activé des lymphocytes B dans le malT. Dans certaines circonstances, telles que les allergies, c'est une réponse de type IgE qui prédomine.

peu, d'année en année, de sorte que les mêmes anticorps sont efficaces pendant des décennies.

Synthèse 51.4

Des anticorps ont des régions variables par lesquelles ils reconnaissent et se lient à un antigène. Les régions variables sont codées par des segments d'ADN distincts qui, en se rejoignant, produisent la diversité de reconnaissance. Chaque anticorps a un des cinq types de région constante qui détermine sa fonction ; ces cinq classes sont IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Une vaccination présente artificiellement un antigène afin de susciter une réponse primaire ; lors d'une rencontre ultérieure, un pathogène porteur de cet antigène sera éliminé rapidement par la réponse secondaire.

■ En quoi les récepteurs Ig diffèrent-ils des récepteurs innés TLR ?

51.5 Auto-immunité et hypersensibilité

Objectifs

1. Définir les maladies auto-immunes.
2. Expliquer la base cellulaire d'une réaction allergique.

Parfois, le système immunitaire est la cause d'une maladie plutôt qu'un moyen d'y échapper. Des réactions inappropriées envers des antigènes du soi peuvent survenir, et des réponses excessives et inappropriées à des antigènes étrangers peuvent causer des lésions tissulaires.

Le système immunitaire mature d'un animal ne réagit pas normalement aux tissus de ce même animal. C'est ce que l'on appelle la **tolérance immunologique**. Le système immunitaire d'un fœtus passe par un processus de tolérance afin de perdre, au cours de son développement, la possibilité de réaction aux molécules du soi.

Nous savons maintenant que tous les lymphocytes T et B autoréactifs ne subissent pas l'apoptose au cours de la sélection dans les organes lymphoïdes primaires ; les individus en bonne santé possèdent des lymphocytes potentiellement autoréactifs. L'activité de ces cellules est, toutefois, régulée ou supprimée de telle manière qu'elles ne puissent pas réagir envers les autoantigènes qu'elles rencontrent. Lorsque ce contrôle, ou suppression, est perturbé, des réponses humorales ou cellulaires contre des autoantigènes peuvent survenir et causer une maladie grave et parfois mortelle.

Par ailleurs, une réponse immunitaire à un antigène étranger peut être plus forte que ce qu'exigerait l'élimination de l'antigène, ou la réponse peut être inappropriée. Ainsi, au lieu d'une réaction inflammatoire localisée pour éliminer l'antigène, la réponse immunitaire peut causer une lésion tissulaire étendue, pouvant être mortelle.

Les maladies auto-immunes sont la conséquence d'une agression des tissus de l'organisme par le système immunitaire

Les maladies auto-immunes sont liées à un échec de la tolérance immunologique. Des cellules T autoréactives sont activées et des cellules B autoréactives produisent des autoanticorps responsables d'inflammation et de lésions tissulaires. Il y a plus de 40 maladies auto-immunes connues ou suspectées ; elles touchent 5 à 7 % de la population. Pour des raisons que l'on ne comprend pas encore, deux tiers des gens atteints d'une maladie auto-immune sont des femmes.

Les maladies auto-immunes peuvent résulter de divers mécanismes. Par exemple, l'antigène du soi peut être normalement caché du système immunitaire. Aussi, dès qu'il sera exposé, le système immunitaire le traitera comme un antigène étranger. C'est ce qui survient lorsqu'une protéine enfermée normalement dans les follicules thyroïdiens déclenche la destruction auto-immune de la thyroïde (thyroïdite de Hashimoto). Cela survient aussi dans l'ophtalmie sympathique au cours de laquelle des antigènes oculaires sont libérés.

Puisque l'attaque immunitaire déclenche l'inflammation et que celle-ci endommage les organes, on doit inhiber le système immunitaire afin d'alléger les symptômes des maladies auto-immunes. L'immunosuppression est en général basée sur l'administration de corticostéroïdes et de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, notamment l'aspirine.

Les allergies sont causées par la sécrétion d'IgE en réponse à des antigènes

La forme la plus commune d'allergie est connue sous le nom d'hypersensibilité immédiate. Elle est la conséquence d'une production excessive d'IgE en réponse à des antigènes, généralement appelés allergènes. Divers aliments, le venin d'insectes, des moisissures, des poils d'animaux et des grains de pollens sont des sources fréquentes d'allergènes responsables d'hypersensibilité immédiate. L'allergie la plus commune de ce type est le rhume des foins, qui peut être provoqué par les

grains de pollen, entre autres de l'ambrosie en Amérique du Nord (*Ambrosia* spp.) et de diverses graminées en Europe. Ces allergies ont été qualifiées d'immédiates, car la réaction à l'allergène survient dans les secondes ou les minutes qui suivent le contact.

La première fois, ou même les quelques premières fois, que l'on rencontre un allergène, celui-ci se lie aux cellules B et les active ; elles commencent alors à sécréter des immunoglobulines spécifiques de l'allergène. Les cellules T_H activées libèrent des cytokines telles que l'IL-4, qui se lie à des cellules B et induit la production d'anticorps sécrétés de la classe IgE. Les cellules B passent rapidement de la sécrétion d'IgG, plus courante, à la sécrétion d'IgE.

Contrairement aux IgG, l'IgE se lie rapidement aux mastocytes et aux basophiles. Lorsque l'individu est de nouveau exposé au même allergène, celui-ci se lie spécifiquement aux régions variables des molécules d'IgE fixées sur les mastocytes et les basophiles. Cette interaction déclenche la sécrétion par ces cellules d'histamine, de prostaglandines et d'autres médiateurs chimiques responsables des symptômes de l'allergie (figure 51.19).

En cas d'*anaphylaxie systémique*, la réaction allergique est grave et potentiellement mortelle en raison de la réaction inflammatoire rapide et de la libération de médiateurs chimiques. Il s'ensuit une baisse considérable de la pression artérielle, un gonflement de l'épiglotte pouvant bloquer la trachée et une constriction bronchique qui empêche la sortie de l'air des poumons. Cette combinaison d'effets est appelée *choc anaphylactique*. Sans traitement médical urgent, la mort peut survenir dans les 20 à 30 min.

Heureusement, la plupart des sujets allergiques ne souffrent que d'*anaphylaxie locale*, par exemple d'éruptions prurigineuses caractéristiques de l'urticaire ou de constriction des voies respiratoires en cas d'asthme modéré. La diarrhée en réaction à des allergènes alimentaires est une autre forme d'anaphylaxie locale.

Les allergies sont traitées habituellement par des antihistaminiques qui empêchent l'histamine libérée par les mastocytes de se lier à son récepteur. Plus récemment, divers médicaments ont été développés pour bloquer l'activation des mastocytes et des basophiles, afin qu'ils ne puissent plus libérer leurs médiateurs. Un traitement par désensibilisation est une autre option ; il consiste à injecter, durant plusieurs mois, une quantité croissante de l'allergène auquel le patient est sensible. Chez certains individus, en particulier ceux atteints de rhinite allergique (nez qui coule et larmolements) ou d'asthme, ce traitement semble provoquer une sécrétion préférentielle d'IgG plutôt que d'IgE, et les symptômes d'allergie diminuent avec le temps.

L'hypersensibilité retardée dépend des cellules T_H et des macrophages

L'hypersensibilité retardée, qui dépend des cellules T_H et des macrophages, déclenche des symptômes dans les 48 hr qui suivent une deuxième exposition à un antigène. (Une première exposition cause une réponse primaire beaucoup plus lente, comme décrit plus tôt, fréquemment sans symptômes apparents.) Une forme d'hypersensibilité retardée est la dermatite de contact causée, par exemple, par le sumac vénéneux (Amérique du Nord), le nickel d'un bijou et certains cosmétiques. Après le contact avec le sumac vénéneux, l'huile qui pénètre dans la peau se lie à des protéines locales, et ce complexe est traité comme un antigène étranger. Une réaction d'hypersensibilité de type retardé se développe comme suit : l'antigène qui a pénétré dans l'organisme migre dans des organes lymphoïdes secondaires, généralement des ganglions ; là des cellules T_H sont activées et se mettent à circuler dans tout l'organisme.

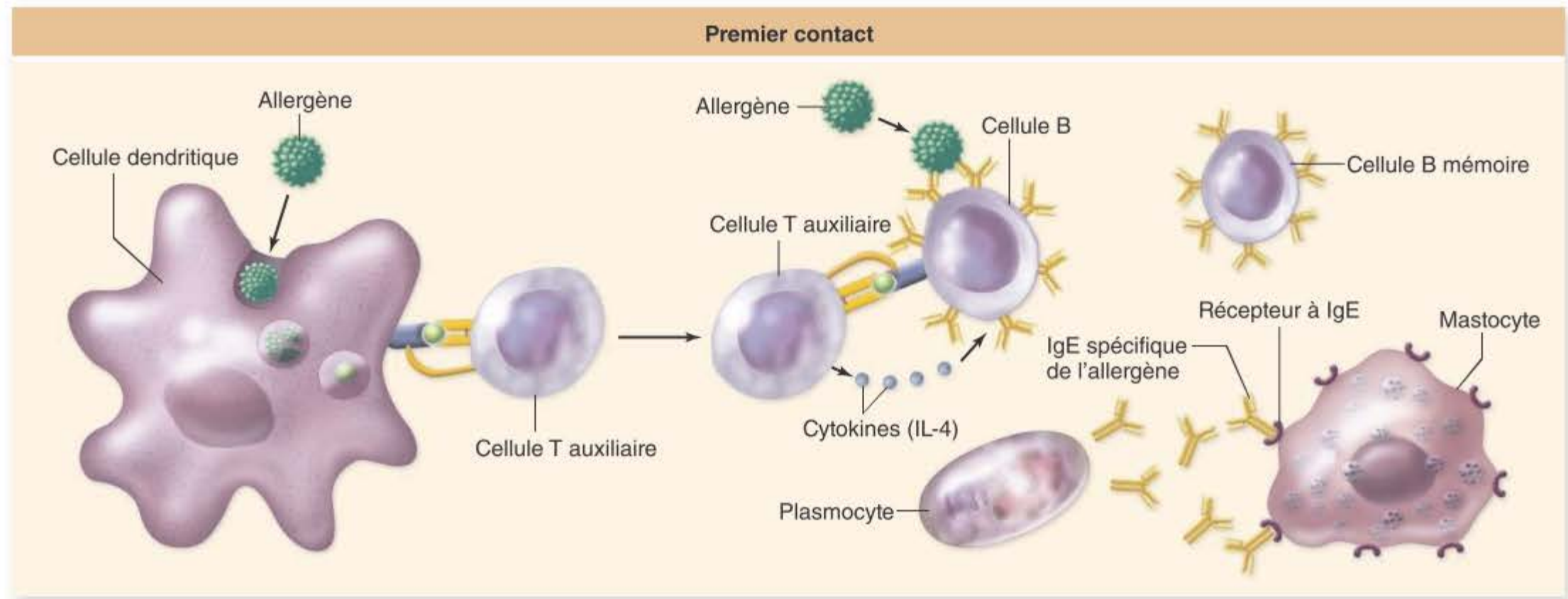
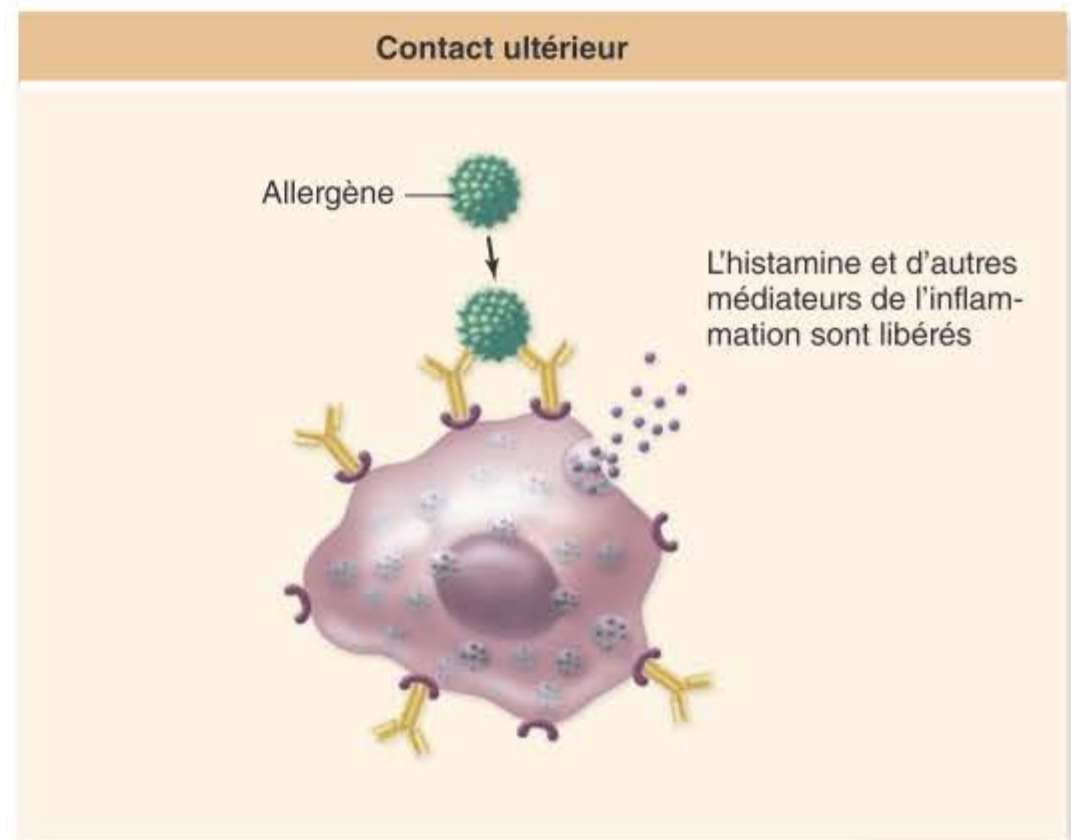


Figure 51.19 Une réaction allergique. Lors d'un premier contact avec un allergène, des cellules B activées sécrètent des anticorps de classe IgE. Ces anticorps, en concentration très faible dans le plasma, se lient rapidement aux récepteurs de Fc présents sur les mastocytes et les basophiles. Lors d'une exposition ultérieure à l'allergène, celui-ci interconnecte, par leurs régions variables, deux IgE voisines et de même spécificité épitopique sur les mastocytes et les basophiles. Cette interaction induit la libération d'histamine et d'autres médiateurs de l'inflammation qui causent les symptômes de l'allergie.



Lorsqu'elles rencontrent des macrophages qui ont ingéré l'antigène, elles libèrent des cytokines activatrices des macrophages, qui libèrent alors d'autres cytokines inflammatoires, responsables comme dans le cas du sumac vénéneux, d'éruptions prurigineuses. Le temps requis pour l'activation des cellules T_H et ensuite des macrophages est la raison du caractère « retardé » de la réponse aux antigènes.

Synthèse 51.5

L'auto-immunité, les allergies (hypersensibilité immédiate) et l'hypersensibilité retardée sont des exemples de réponses immunitaires inappropriées ou excessives. L'auto-immunité est la conséquence d'une perte de tolérance au soi. Les allergies sont associées à une réponse rapide des mastocytes lorsqu'un allergène est capté par les anticorps IgE liés à la membrane de ces cellules. L'hypersensibilité retardée à des agents pathogènes ou irritants comme le sumac vénéneux dépend des cellules T_H et des macrophages.

- *En quoi les allergies diffèrent-elles des maladies auto-immunes ?*

51.6

Utilisation des anticorps à des fins thérapeutiques et diagnostiques

Objectifs

1. Expliquer les réactions antigène-anticorps dans le système du groupe sanguin ABO.
2. Définir les anticorps monoclonaux.
3. Décrire l'usage des anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques.

L'étude du système immunitaire des vertébrés a conduit à diverses applications médicales importantes. Comme exemples, nous décrivons certains groupes sanguins et leur importance en cas de transfusion, ainsi que l'usage d'anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques et thérapeutiques.

Un groupe sanguin correspond à des antigènes présents sur les globules rouges d'un individu

Le groupe sanguin d'une personne est déterminé par certains antigènes présents à la surface de ses globules rouges. Ces antigènes sont cliniquement importants puisque les groupes doivent être concordants entre donneurs et receveurs en cas de transfusion sanguine.

Groupes ABO

Au chapitre 12, vous avez appris les bases génétiques des *groupes sanguins ABO* humains. Le complexe glucide-protéine à la surface des globules rouges agit comme un antigène, et ces antigènes diffèrent selon la nature du glucide présent (ou absent, dans le cas du groupe O). Le système immunitaire est tolérant à ses propres antigènes de globules rouges, mais il produit des anticorps qui se lient à ceux qui sont différents, et causent l'agglutination et la lyse des globules rouges étrangers. Apparemment, les anticorps IgM produits en réponse à des glucides présents sur les bactéries qui font partie de notre flore normale reconnaissent aussi les différences entre les monosaccharides des globules rouges. Ces anticorps ne sont pas produits contre les motifs glucidiques également présents sur nos propres cellules.

Facteur Rh

Un autre antigène sanguin important est l'antigène Rh ou *facteur Rh* (facteur rhésus). Cette protéine est présente ou non à la surface des globules rouges, la personne concernée sera dès lors dite Rh positive ou Rh négative. Une personne Rh négative qui reçoit une transfusion sanguine Rh positive produit des anticorps contre la protéine Rh étrangère présente sur les cellules transfusées.

Une complication supplémentaire survient lorsqu'une mère Rh négative porte un fœtus Rh positif, ce qui peut causer la maladie appelée *maladie hémolytique du nouveau-né*. Un premier enfant est habituellement non affecté ; cependant, au moment de la première naissance, le système immunitaire de la mère Rh négative peut être exposé au sang fœtal. En conséquence, la femme peut être sensibilisée et produire des anticorps et des cellules B mémoire contre l'antigène Rh. Si un nouveau contact avec le sang fœtal survient durant une deuxième grossesse, des anticorps IgG, sécrétés lors de l'activation des cellules mémoire, peuvent traverser le placenta et détruire les globules rouges du fœtus.

Le typage sanguin est effectué en tirant profit des anticorps IgM circulants, qui sont produits contre des antigènes sanguins étrangers, mais pas contre ceux du soi. Si le sang de groupe A est mélangé avec du sérum d'une personne de groupe B ou du groupe sanguin O, les anticorps sériques anti-A agglutinent les globules rouges de groupe A. Ce n'est pas le cas si le sang de groupe A est mélangé avec du sérum provenant d'une autre personne de groupe A ou de groupe AB.

De même, si le sérum d'un individu Rh négatif est ajouté à des globules rouges, leur agglutination indique que ceux-ci proviennent d'un individu Rh positif. Le sang de cet individu ne peut dès lors servir à la transfusion.

Le typage du sang avant la transfusion empêche la destruction des cellules incompatibles par le receveur de la transfusion, comme décrit plus loin. Plus de 20 groupes sanguins, y compris les groupes ABO et Rh, ont été identifiés ; la plupart des variantes de ces autres groupes sanguins sont rares, mais les personnes à risque d'incompatibilité peuvent être amenées à constituer des réserves de leur propre sang en prévision d'une intervention chirurgicale ; on parle alors de *transfusion autologue différée* ou d'*autotransfusion*.

Un accident transfusionnel survient à la suite de l'administration d'un sang incompatible

Avant l'introduction des typages des groupes sanguins au début du 20^e siècle, la transfusion de sang n'était appliquée qu'en dernier ressort en raison du danger mortel de l'accident transfusionnel. Une réaction immédiate survient quand une personne reçoit le sang qui n'est pas compatible pour les groupes ABO. Typiquement, dans les 5 à 8 heures du début de la transfusion, une hémolyse (rupture) intravasculaire massive des globules rouges transfusés est détectée. Elle est la conséquence de la liaison d'anticorps IgM à des antigènes étrangers avec activation du système du complément. Le résultat est l'insertion des complexes d'attaque membranaire dans la membrane des globules rouges et une lyse osmotique rapide des cellules.

L'hémoglobine libérée par les globules rouges est convertie en une molécule appelée *bilirubine*, qui est particulièrement toxique pour les cellules et peut causer des dommages tissulaires graves, en particulier rénaux. Le traitement principal dans de telles situations est l'arrêt immédiat de la transfusion et l'administration de grandes quantités de liquide par voie intraveineuse pour éliminer la bilirubine de l'organisme.

Les anticorps monoclonaux sont utiles à des fins diagnostiques et thérapeutiques

On peut obtenir des anticorps contre un antigène donné en l'injectant, après l'avoir purifié chimiquement, à un animal de laboratoire (vertébré). Des saignées périodiques après quelques immunisations permettent l'isolement d'anticorps sériques spécifiques de l'antigène d'intérêt. Cependant, puisqu'un antigène contient plusieurs déterminants antigéniques différents, les anticorps obtenus par cette méthode sont *polyclonaux*, c'est-à-dire qu'ils sont sécrétés par des clones de cellules B qui ont de nombreuses spécificités différentes. Ce caractère polyclonal diminue la sensibilité vis-à-vis de tout épitope particulier et ces anticorps peuvent réagir de manière croisée, à des degrés divers, avec des épitopes étroitement apparentés d'antigènes différents.

Les *anticorps monoclonaux*, par contre, sont spécifiques d'un épitope unique. Pour leur préparation, un animal (souvent, une souris) est immunisé à plusieurs reprises contre l'antigène, puis sacrifié. Les lymphocytes B, dont beaucoup devraient alors être spécifiques d'épitopes de l'antigène, sont isolés de la rate de l'animal. Ces cellules mourraient rapidement, mais grâce à une technique décrite en 1975, elles sont fusionnées avec des cellules cancéreuses provenant d'animaux atteints de myélome multiple. Ces cellules myélomateuses ont toutes les caractéristiques des plasmocytes, sauf pour la sécrétion des immunoglobulines, mais ce qui est plus important, elles sont immortelles, ce qui signifie qu'elles se divisent indéfiniment. La fusion d'un lymphocyte B avec une cellule cancéreuse forme une cellule hybride, qui se multiplie indéfiniment et constitue un clone appelé *hybridome*. Chaque hybridome continue à sécréter une grande quantité d'anticorps monoclonaux identiques, ayant la spécificité d'une seule cellule B (figure 51.20).

Les anticorps monoclonaux et les tests diagnostiques

L'accès à de grandes quantités d'anticorps monoclonaux purifiés a permis le développement de tests de laboratoire clinique beaucoup plus sensibles. Certains tests de grossesse, par exemple, utilisent des anticorps monoclonaux contre la gonadotrophine chorionique, hCG (*human chorionic gonadotrophin*), sécrétée au début de la grossesse. Le test repose sur

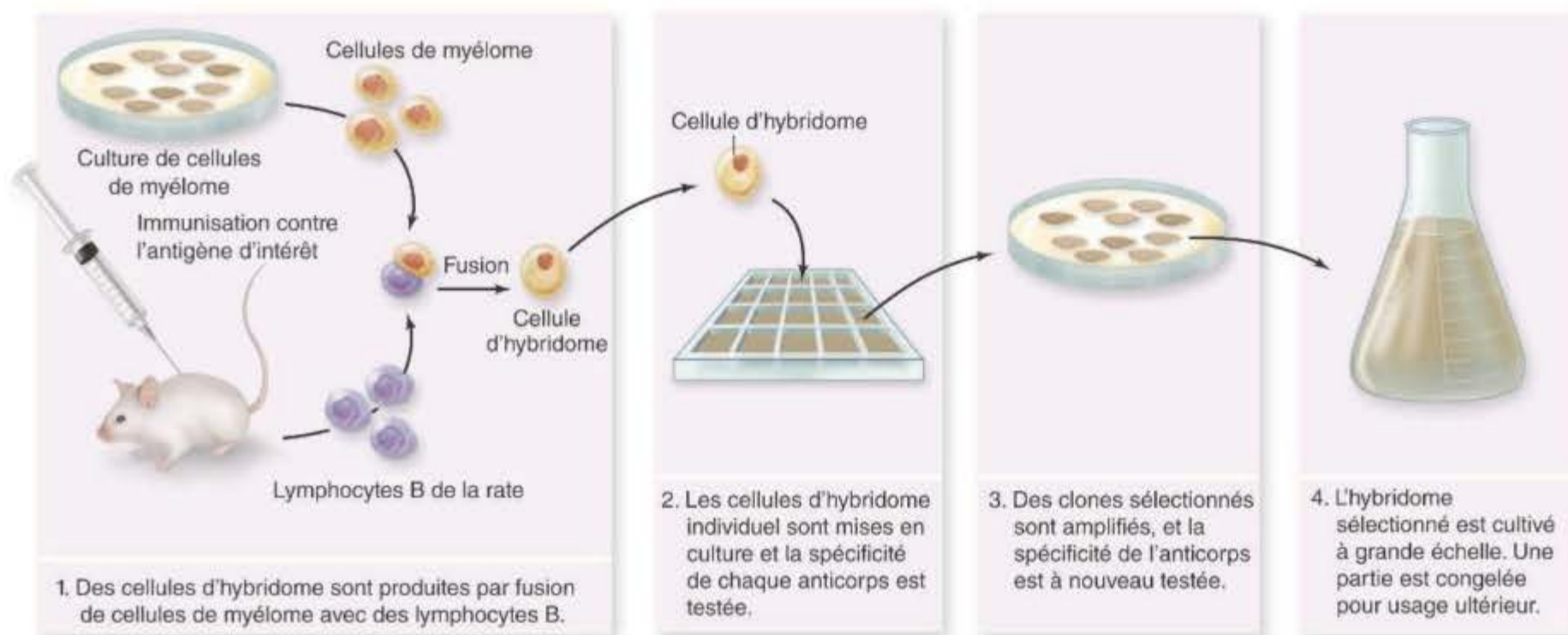


Figure 51.20 La production d'anticorps monoclonaux. Ces anticorps sont monospécifiques et sont produits par les cellules d'un «hybridome». Celles-ci proviennent de la fusion de cellules B, spécifiques de déterminants antigéniques particuliers, avec des cellules de myélome, une tumeur des cellules B qui ne sécrète plus d'Ig, mais confère l'immortalité au produit de la fusion. Après l'hybridation, on teste la spécificité de l'anticorps produit par chaque hybridome afin de repérer celui qui réagit avec l'antigène d'intérêt. Les hybridomes sélectionnés sont alors mis en culture à grande échelle pour la production de l'anticorps, alors qu'une autre partie est congelée pour un usage ultérieur.

l'agglutination de particules de latex couvertes d'hGH par un anticorps anti-hGH. Lorsque ces particules sont mélangées à un échantillon d'urine contenant l'hCG, l'hormone se lie à l'anticorps et inhibe son activité agglutinante, ce qui permet le diagnostic de grossesse (figure 51.21).

Le **syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)** est caractérisé en partie par la destruction des cellules T_H . La progression de cette maladie peut être suivie par l'examen de la réactivité des leucocytes d'un patient avec un anticorps monoclonal contre CD4, un marqueur des cellules T_H , ce qui permet de détecter une éventuelle diminution du nombre de ces cellules.

Synthèse 51.6

Jadis, les transfusions sanguines étaient à haut risque et souvent mortelles en raison de la présence dans le plasma d'anticorps dirigés contre un groupe sanguin. Les globules rouges de groupe O n'ont pas d'antigène de surface, mais le sérum d'une personne de ce groupe a des anticorps anti-A et anti-B ; quelqu'un de groupe A produit des anti-B, et une personne de groupe B produit des anti-A. Le sérum d'un sujet de groupe AB n'a pas d'anticorps anti-A ou anti-B, mais leurs globules rouges portent les deux antigènes à la fois. Les anticorps monoclonaux sont spécifiques d'un seul épitope (déterminant antigénique). La technologie de l'hybridome a permis la production d'anticorps monoclonaux qui sont utilisés dans des tests diagnostiques, mais aussi en thérapeutique, notamment pour l'élimination de tumeur.

- Pourquoi utiliser dans les trousse de diagnostic un anticorps monoclonal plutôt que des anticorps polyclonaux ?



Figure 51.21 Utilisation d'anticorps monoclonaux pour la détection d'un antigène. De nombreux tests cliniques utilisent des anticorps monoclonaux; c'est le cas par exemple de certains tests de grossesse. Des billes de latex couvertes d'un antigène particulier sont mélangées avec l'échantillon à tester et un anticorps monoclonal spécifique de l'antigène. Si l'antigène est absent dans l'échantillon, l'anticorps agglutine les billes. Si l'échantillon contient l'antigène, celui-ci se lie à l'anticorps et prévient l'agglutination des billes par l'anticorps.



Analyse de données Comment un taux élevé d'hCG dans un échantillon d'urine se manifesterait-il dans ce test d'agglutination?

Des pathogènes qui échappent au système immunitaire

Objectifs

1. Expliquer comment des pathogènes peuvent changer de spécificité antigénique.
2. Décrire comment le système immunitaire a influencé l'évolution des pathogènes.

Pour qu'un pathogène puisse s'établir dans un hôte et causer une infection productive lui permettant de se multiplier, il doit échapper au système immunitaire non spécifique et spécifique. En réponse à la pression sélective causée par le développement d'une immunité antérieure contre leurs épitopes spécifiques, de nombreux germes peuvent modifier la structure de leurs antigènes de surface de sorte qu'ils ne sont plus reconnus. Il s'agit d'une forme de sélection naturelle qui permet aux pathogènes avec des antigènes de surface modifiés de survivre et de continuer à provoquer une infection. D'autres pathogènes ont simplement évolué de manière à échapper à la destruction. Par ailleurs, l'infection par d'autres pathogènes peut effectivement causer la mort des cellules du système immunitaire.

De nombreux pathogènes changent leurs antigènes de surface pour éviter d'être détectés par le système immunitaire

Le virus de la grippe est peut-être l'exemple le plus universellement connu d'un micro-organisme ou d'un virus qui modifie ses antigènes de surface et parvient ainsi à échapper à la reconnaissance et la destruction par le système immunitaire. C'est en raison de cette propension du virus à changer que l'on recommande que la vaccination contre le virus de la grippe soit annuelle.

Les deux protéines virales exprimées sur l'enveloppe du virus de la grippe, ainsi que sur la surface des cellules infectées par ce virus, sont l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Puisque ce virus a un génome à ARN, il est répliqué par une ARN-polymérase virale qui n'a pas d'activité de correction. En conséquence, les mutations sont susceptibles de s'accumuler au fil du temps, notamment des mutations ponctuelles dans les gènes de la HA et de la NA. C'est ce qu'on appelle la **dérive antigénique**.

Encore plus grave, mais moins fréquent, les protéines HA et NA peuvent aussi subir une **substitution antigénique** ; il s'agit de l'apparition soudaine d'un nouveau sous-type du virus de la grippe dans lequel les protéines HA ou NA exprimées (ou les deux) sont complètement différentes. Une telle modification rend la population particulièrement sensible à l'infection. L'immunisation avec un nouveau vaccin produit chaque année à partir des souches les plus communes du virus tente d'immuniser la population avant l'infection par les souches circulantes.

La substitution antigénique et le manque d'immunité qui en résulte expliquent l'intérêt récent pour la « grippe aviaire ». Le sous-type de grippe qui provoque la grippe aviaire est le virus H5N1, qui touchait au départ les oiseaux et contre lequel les gens ne sont pas immunisés. Au moment de cette rédaction, on ne disposait d'aucune observation indiquant que le virus H5N1 puisse infecter les humains, sauf par contact avec des oiseaux infectés. Cette souche a causé des soucis en raison de la mortalité élevée constatée en

cas d'infection humaine. Une souche de grippe de sous-type H1N1 est passée des porcs aux humains et s'est avérée très contagieuse. Ce virus, avec des contributions génétiques de souches aviaires, porcines et humaines fut responsable de la pandémie de 2009-2010, déclarée par l'OMS en mai 2009 (voir chapitre 27). En 2015, une épidémie de grippe aviaire hautement pathogène a dévasté la volaille aux USA. On a dû sacrifier des milliers de poules et dindons pour limiter l'infection.

Beaucoup d'autres agents pathogènes peuvent modifier leurs antigènes de surface afin d'éviter d'être détruits par le système immunitaire. C'est le cas, par exemple, du paludisme qui tue, chaque année, plus de 1 million de personnes, la grande majorité d'entre elles étant des enfants africains de moins de 5 ans. Cette maladie, comme décrit dans le chapitre 29, est causée par le protozoaire *Plasmodium* et contractée quand les humains se font piquer par un moustique infecté du genre *Anopheles*. Le cycle vital de ces protozoaires se déroule en plusieurs phases durant lesquels ils sont cachés du système immunitaire, en alternance, dans les hépatocytes ou les globules rouges. En outre, ils peuvent modifier certaines des protéines exprimées au cours de certaines de ces phases. L'utilisation continue de médicaments contre le *Plasmodium* a également favorisé, par sélection, l'émergence de micro-organismes multirésistants. Des travaux sont en cours visant à développer un vaccin qui induirait une immunité efficace contre des stades vitaux spécifiques du parasite et qui favoriserait ainsi l'élimination du *Plasmodium* par le système immunitaire.



Question Pourquoi avons-nous été en mesure d'éliminer le virus de la variole à l'aide d'un vaccin, alors que nous ne parvenons pas à éliminer la grippe ?

De nombreux mécanismes ont évolué dans des bactéries pour échapper à l'attaque du système immunitaire

Salmonella typhimurium, une cause fréquente d'intoxication alimentaire, peut exprimer en alternance deux protéines flagellaires différentes, en manière telle que les anticorps produits contre une protéine ne reconnaissent pas l'autre et ne peuvent donc être utilisés pour faciliter la phagocytose des bactéries.

La bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, une fois phagocytée par les macrophages, inhibe la fusion du phagosome avec les lysosomes, ce qui lui permet de se multiplier à l'intérieur de ces cellules.

D'autres bactéries qui envahissent les muqueuses, comme *Neisseria meningitidis* ou *Neisseria gonorrhoeae*, sécrètent des protéases qui dégradent les anticorps IgA protecteurs de ces surfaces. La capsule externe de nombreuses souches bactériennes particulièrement agressives bloque la fixation de la protéine du complément C3b, inductrice de phagocytose, ralentissant ainsi ce moyen de défense. Puisque les bactéries, en recourant à l'un de ces mécanismes, sont mieux à même de survivre, la réponse immunitaire agit comme une pression sélective favorisant l'évolution de ces processus de survie des pathogènes.

L'infection par le VIH tue les cellules T_H et cause une immunosuppression

Un moyen de déborder les défenses immunitaires des vertébrés est d'en perturber le mécanisme. Les cellules T_H CD4⁺ jouent un rôle central dans l'activité du système immunitaire. Les cytokines qu'elles sécrètent directement ou indirectement conditionnent l'activité de toutes les autres cellules du système immunitaire.

Le **virus de l'immunodéficience humaine** ou **VIH** s'attaque directement aux cellules T_H (voir chapitre 27). Il se lie à la protéine CD4 présente sur ces cellules et cette molécule lui permet de pénétrer dans la cellule. (Le virus infecte également les monocytes car ils expriment aussi CD4). Les cellules infectées par le VIH meurent, mais seulement après avoir libéré des virus répliqués qui infectent d'autres cellules CD4⁺ (figure 51.22). Avec le temps, le nombre de cellules T_H chez un individu infecté diminue.

On considère qu'un individu a le sida lorsque le nombre de cellules T_H a chuté fortement, avec la conséquence d'une augmentation des infections dues à des micro-organismes opportunistes ainsi que d'autres maladies.

La progression de l'infection à VIH

Au début d'une infection par le VIH, le système immunitaire la contrôle par la production d'anticorps contre le virus et par l'élimination des cellules infectées par les cellules T cytotoxiques. Pendant un temps, le nombre de VIH dans le sérum n'augmente pas au-delà d'un état d'équilibre, et le nombre de cellules T_H ne diminue pas sensiblement.

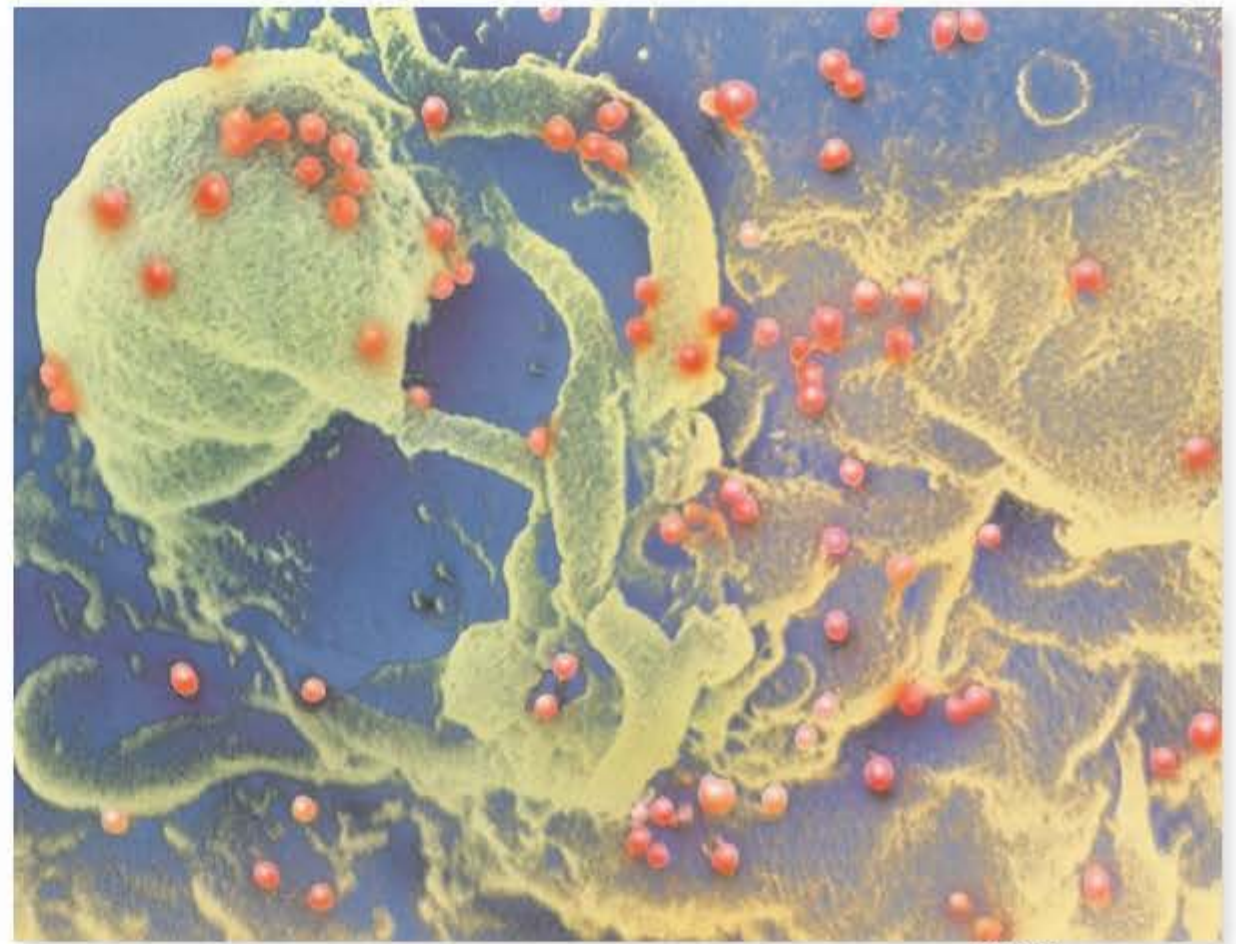
Comme le virus se reproduit dans les cellules T_H , il tue rapidement certaines d'entre elles, mais beaucoup d'autres continuent à se diviser sous l'effet de la stimulation antigénique. Finalement, cependant, l'élimination des lymphocytes T_H par le VIH devient tellement rapide que la prolifération des cellules T_H ne peut plus compenser leur disparition. Des protéines codées par le VIH provoquent également une diminution de l'expression du CMH de classe I sur les cellules infectées, de sorte que ces cellules sont moins susceptibles d'être reconnues et tuées par des cellules T_C .

Enfin, puisque le VIH est un rétrovirus (voir chapitre 27), il peut s'intégrer dans le génome des cellules infectées et se cacher sous une forme latente. Lorsque l'une de ces cellules se divise, le génome du VIH reste présent dans les cellules filles, qui peuvent, à tout moment, commencer à produire du VIH.

L'effet combiné de ces réponses à l'infection par le VIH est de ravager le système immunitaire humain. La défense anti-infectieuse étant affaiblie, diverses infections, par ailleurs banales, peuvent s'avérer fatales. La mort par cancer est aussi beaucoup plus fréquente. En fait, le sida a été reconnu comme maladie quand un groupe de jeunes hommes auparavant en bonne santé sont morts d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, une maladie qui affecte généralement les personnes immunodéprimées, ou d'un sarcome de Kaposi, une forme rare de cancer.

L'impact humain du VIH

Bien que l'infection par le VIH soit devenue une maladie humaine récemment, le sida est clairement devenu l'une des maladies les plus graves de l'histoire humaine. L'OMS estime qu'en 2013, 35 millions de personnes vivaient avec le sida, la majorité en Afrique sub-saharienne avec près de 25 millions, puis en Asie du sud et du sud-est avec 3,4 millions. Pour 2013, l'OMS estime que, dans le monde entier, 2,1 millions de personnes ont été infectées et environ 1,5 million en sont mortes.



50 000×

Figure 51.22 Le VIH, le virus qui cause le sida. Les virus libérés par les cellules T_H CD4⁺ infectées se répandent rapidement vers les cellules T_H voisines, les infectant à leur tour. Les virus individuels, colorés en rouge dans cette micrographie électronique à balayage, sont extrêmement petits; plus de 200 millions trouveraient place sur le point qui termine cette phrase.

Le taux de mortalité chez les personnes atteintes de sida non traité est proche de 100 %. On ne connaît aucun patient présentant les symptômes du sida qui ait survécu plus de quelques années sans traitement. Toutefois, la maladie n'est pas très contagieuse ; elle est transmise d'un individu à l'autre par le transfert de fluides corporels internes, généralement le sperme et le sang.

Synthèse 51.7

Des agents pathogènes, comme le virus influenza, modifient fréquemment les épitopes de leur surface et échappent ainsi à la reconnaissance spécifique par le système immunitaire. D'autres agents pathogènes, comme le VIH, infectent et détruisent les cellules T_H , inactivant simplement le système immunitaire. Les maladies associées au sida sont en général la conséquence de la destruction du système immunitaire.

- La poliomyélite est une maladie virale contre laquelle les vaccins se sont avérés très efficaces. En quoi, à votre avis, ce virus diffère-t-il du virus de la grippe ?



51.1 Immunité innée

La peau est une barrière contre l'infection.

En plus d'être une barrière physique, la peau écarte les pathogènes par le pH bas de sa surface, par le lysozyme sécrété dans la sueur et par la population de micro-organismes non pathogènes.

Les surfaces épithéliales muqueuses empêchent également l'entrée des pathogènes.

Les épithéliums des tractus digestif, respiratoire et urogénital produisent du mucus pour piéger les micro-organismes.

L'immunité innée reconnaît des motifs moléculaires.

Les récepteurs de type Toll ont des régions riches en leucine qui reconnaissent des molécules comme le LPS et le peptidoglycane.

L'immunité innée conduit à diverses réponses à un pathogène.

La liaison d'un motif moléculaire associé à un pathogène (PAMP) entraîne, parmi d'autres actions, la production de peptides antimicrobiens et de cytokines ainsi que l'activation du complément.

Des cellules phagocytaires sont associées à l'immunité innée.

Les macrophages et les neutrophiles sont capables de phagocytose (figure 51.4). Les cellules tueuses naturelles (NK) induisent l'apoptose.

La réaction inflammatoire est une réponse non spécifique à une infection ou à une lésion tissulaire.

L'histamine augmente le flux sanguin et la perméabilité capillaire (figure 51.5). La fièvre de la phase aiguë favorise l'activité phagocytaire et inhibe la croissance des microbes.

Le complément peut former un complexe d'attaque membranaire.

Le complément forme des pores dans les cellules invasives, couvre les pathogènes de la protéine C3b et les destine ainsi à la destruction.

51.2 Immunité adaptative

L'immunité a été observée depuis longtemps, mais les mécanismes n'ont été compris que récemment.

Les travaux de Jenner et Pasteur sur la vaccine et le choléra aviaire ont montré qu'une première exposition à une maladie infectieuse prévenait la récurrence de celle-ci.

Des antigènes suscitent des réponses immunitaires spécifiques.

Des récepteurs de surface des lymphocytes reconnaissent des antigènes et déclenchent une réponse immunitaire spécifique (figure 51.8).

L'hématopoïèse donne naissance aux cellules du système immunitaire (tableau 51.1).

Les lymphocytes sont à la base des réponses immunitaires adaptatives.

Un lymphocyte naïf se lie à un antigène étranger et se divise, produisant un clone de cellules activées et de cellules mémoire.

L'immunité humorale est la production d'Ig par des cellules B. L'immunité cellulaire implique des cellules T qui régulent les réponses immunitaires d'autres cellules ou attaquent directement certaines cellules.

L'immunité adaptative peut être active ou passive.

Le système immunitaire comprend deux classes d'organes.

Les organes du système immunitaire comprennent les organes lymphoïdes primaires et les organes lymphoïdes secondaires (figure 51.9).

Deux formes d'immunité adaptative ont évolué.

Un système immunitaire différent de celui des immunoglobulines des autres vertébrés a été trouvé chez les agnathes ; il est basé sur des protéines contenant des séquences répétitives variables.

51.3 Immunité cellulaire

Le CMH transporte l'information concernant le soi et le non soi.

La plupart des cellules expriment des glycoprotéines codées par le CMH. Chez l'homme, ces protéines sont appelées HLA (*human leukocyte antigens*). Les protéines du CMH de classe I, présentes sur toutes les cellules nucléées, présentent un antigène introduit dans la cellule par phagocytose ; les protéines du CMH de classe II sont présentes uniquement sur les cellules présentatrices d'antigène.

Les cellules T cytotoxiques éliminent des cellules infectées par des virus et des cellules tumorales.

Les cellules T_C reconnaissent des cellules infectées par un virus ainsi que des cellules tumorales. Elles détruisent des cellules comme le font les cellules NK (figure 51.11).

Les cellules T auxiliaires sécrètent des protéines qui orientent les réponses immunitaires.

Les cellules T_H sécrètent des cytokines en réponse à des antigènes étrangers et favorisent les réponses immunitaires tant cellulaires qu'humorales. Les cellules T_C et T_H activées produisent des cellules effectrices et des cellules mémoire.

Les cellules T sont les principales cellules qui interviennent dans le rejet de greffe.

Les cellules du système immunitaire inné libèrent des cytokines.

Les macrophages libèrent l'interleukine-12 et le facteur de nécrose tumorale- α .

51.4 Immunité humorale et production des anticorps

La structure des immunoglobulines comprend des régions variables et constantes.

Les cellules B sont activées par des molécules d'Ig membranaires lorsque celles-ci se lient à un épitope spécifique sur un antigène. Les cellules B activées se transforment en plasmocytes sécrétant d'anticorps et en cellules mémoire.

Les immunoglobulines se composent de deux chaînes polypeptidiques légères et de deux chaînes lourdes, avec le site de liaison dans la région Fab (figure 51.14). Les anticorps peuvent agglutiner, précipiter ou neutraliser des antigènes (figure 51.15).

Les cinq classes d'immunoglobuline exercent différentes fonctions (tableau 51.3).

Des réarrangements de l'ADN génèrent la diversité des immunoglobulines.

La diversité des Ig est générée par des réarrangements d'ADN (figure 51.16). Les récepteurs des cellules T (TCR) ressemblent à une région Fab d'Ig. Leur diversité résulte aussi de réarrangements de l'ADN.

La réponse secondaire à un antigène est plus efficace que la réponse primaire.

Lors d'un deuxième contact avec un agent pathogène, une réponse immunitaire secondaire rapide est lancée à partir des cellules mémoire (figure 51.18).

51.5 Auto-immunité et hypersensibilité

Les maladies auto-immunes sont la conséquence d'une agression des tissus de l'organisme par le système immunitaire.

L'acceptation des cellules du soi est appelée tolérance immunologique. L'auto-immunité est un échec de la tolérance immunologique.

Les allergies sont causées par la sécrétion d'IgE en réponse à des antigènes.

L'hypersensibilité immédiate est causée par la liaison d'un allergène aux IgE, ce qui déclenche la libération d'histamine (figure 51.19). L'anaphylaxie est une réaction sévère avec une inflammation rapide et la libération de médiateurs chimiques.

L'hypersensibilité retardée dépend des cellules T_H et des macrophages. Les symptômes apparaissent environ 48 heures après la seconde exposition.

51.6 L'utilisation des anticorps à des fins thérapeutiques et diagnostiques

Un groupe sanguin correspond à des antigènes présents sur les globules rouges d'un individu.

Les antigènes des groupes sanguins ABO, les antigènes du facteur Rh et beaucoup d'autres constituent les groupes sanguins.

Les antigènes HLA sont identifiés pour que la compatibilité entre donneur et receveur d'une greffe soit la meilleure possible.

Un accident transfusionnel survient à la suite de l'administration d'un sang incompatible.

Avant que les groupes sanguins ne soient connus, les transfusions sanguines incompatibles ont causé beaucoup de décès.

Les anticorps monoclonaux sont utiles à des fins diagnostiques et thérapeutiques.

Les anticorps monoclonaux sont spécifiques d'un épitope unique et peuvent servir à des tests diagnostiques et à la production d'immunotoxines.

51.7 Des pathogènes qui échappent au système immunitaire

De nombreux pathogènes changent leurs antigènes de surface pour éviter d'être détectés par le système immunitaire.

La dérive antigénique et les substitutions antigéniques, comme l'illustre le virus influenza, modifient les antigènes de surface, ce qui permet au virus d'éviter la détection immunitaire.

De nombreux mécanismes ont évolué dans des bactéries pour échapper à l'attaque du système immunitaire.

Certaines bactéries ont développé des mécanismes qui interfèrent dans les processus du système immunitaire normal, par exemple en inhibant la phagocytose.

L'infection par le VIH tue les cellules T_H et cause une immunosuppression.

Une destruction des cellules T_H diminue la capacité de l'organisme de repousser les infections, ce qui conduit aux maladies qui caractérisent le sida.

Questions

COMPRÉHENSION

- Les cellules qui visent et tuent des cellules infectées par un virus sont
 - les macrophages.
 - les cellules tueuses naturelles.
 - les monocytes.
 - les neutrophiles.
- Les structures sur des cellules invasives reconnues par le système immunitaire adaptatif sont connues comme
 - antigènes.
 - interleukines.
 - anticorps.
 - lymphocytes.
- Un « signal d'alarme » activant le système immunitaire adaptatif en stimulant les cellules T auxiliaires est déclenché par
 - Des cellules B
 - L'interleukine-1
 - Le complément
 - L'histamine
- Les cellules T cytotoxiques entrent en action sous l'effet de
 - la présence d'histamine.
 - la présence d'interleukine-1.
 - la présence d'interleukine-2.
 - l'interféron.
- Les récepteurs qui déclenchent la réponse immunitaire innée
 - sont des anticorps reconnaissant des antigènes spécifiques.
 - sont des récepteurs des cellules T reconnaissant les antigènes spécifiques.
 - reconnaissent des motifs moléculaires associés au pathogène.
 - ne sont pas spécifiques.

- Les maladies dans lesquelles le système immunitaire d'une personne ne reconnaît plus ses propres protéines du CMH sont appelées
 - allergies.
 - maladies auto-immunes.
 - hypersensibilité immédiate.
 - hypersensibilité retardée.
- Supposons qu'une nouvelle maladie qui supprime le système immunitaire soit découverte. Laquelle des manifestations suivantes indiquerait que la maladie affecte spécifiquement les cellules B plutôt que les cellules T auxiliaires ou cytotoxiques ?
 - Une diminution de la production d'interleukine-2
 - Une diminution de la production d'interféron
 - Une diminution du nombre de plasmocytes
 - Une diminution de la production d'interleukine-1

APPLICATION

- Vous commencez à travailler dans un laboratoire de recherche. Le règlement du laboratoire précise que, avant de manipuler des agents infectieux, vous devez vérifier vos mains afin de détecter toute lésion cutanée. En effet, l'épiderme combat les infections microbiennes
 - en rendant la surface de la peau acide.
 - en sécrétant du lysozyme pour attaquer les bactéries.
 - en produisant des peptides bactéricides.
 - tous ces éléments.

2. En comparant les récepteurs des cellules T et les immunoglobulines, vous concluez que
 - a. les protéines ont des structures indépendantes, mais la diversité est générée par un mécanisme similaire.
 - b. les protéines ont des structures apparentées, mais la diversité est générée par différents mécanismes.
 - c. les protéines ont des structures apparentées, et la diversité est générée par un mécanisme similaire.
 - d. les protéines ont des structures indépendantes, et de la diversité est générée par différents mécanismes.
3. Si vous avez du sang de groupe AB, quel résultat escomptez-vous ?
 - a. Votre sang agglutine seulement avec des anticorps anti-A.
 - b. Votre sang agglutine seulement avec des anticorps anti-B.
 - c. Votre sang agglutine à la fois avec des anticorps anti-A et anti-B.
 - d. Votre sang ne s'agglutine pas avec des anticorps anti-A ou anti-B.
4. Supposons qu'en étudiant vous vous coupez. Disposez dans le temps les processus qui vont suivre dans l'ordre correct.
 - a. Des cellules épidermiques blessées libèrent de l'histamine.
 - b. Des bactéries pénètrent dans la coupure.
 - c. Des cellules T auxiliaires sont activées.
 - d. Des macrophages ingèrent des bactéries.
5. Si vous voulez guérir les allergies en produisant un anticorps recombinant qui lierait et inhiberait un anticorps responsable de réaction allergique, quelle cible choisiriez-vous ?

a. IgG	c. IgE
b. IgA	d. IgD
6. Pourquoi avons-nous besoin d'être vaccinés de façon répétée contre le virus de la grippe ?
 - a. Parce qu'il n'attaque que les cellules T auxiliaires, supprimant ainsi le système immunitaire
 - b. Parce qu'il modifie ses protéines de surface et évite ainsi la reconnaissance immunitaire
 - c. Parce qu'il n'induit pas réponse immunitaire ; la « grippe » est en fait une réponse inflammatoire
 - d. Parce qu'il est trop petit pour servir d'antigène
7. Si vous vouliez concevoir une cellule artificielle qui pourrait transporter en toute sécurité des médicaments dans le corps, quelles sont les molécules qui devraient être imitées afin d'entraver l'intervention du système immunitaire ?
 - a. CMH-1
 - b. Interleukine-1
 - c. Antigène
 - d. Complément

RÉVISION

1. Supposons que vous soyez engagé dans le département marketing d'une société de cosmétiques. Toujours en quête d'un avantage concurrentiel, le vice-président du marketing a décidé d'annoncer que la nouvelle lotion pour la peau a des effets stimulants sur le système immunitaire. La lotion est produite à partir des sécrétions d'une plante qui libère un liquide très aqueux et alcalin. Expliquez comment vous allez commercialiser ce produit comme un agent renforçant l'immunité.
2. Votre nouveau chaton griffe votre colocataire. Sa peau est rouge, chaude et douloureuse au toucher, elle pense qu'elle a contracté une sorte d'infection fatale. Afin de détourner sa colère (elle n'est certainement pas une personne aimant les chats !), vous essayez de lui expliquer les activités du système de défense innée. Expliquez ce qui se passe réellement dans sa peau.
3. Certaines personnes disent ne jamais attraper de rhume. Comment pourriez-vous montrer que cela est dû à une différence dans des récepteurs à la surface de leurs cellules ?
4. Des récepteurs de type Toll ont été trouvés dans une grande variété d'organismes, y compris les protostomiens et les deutérostomiens et maintenant chez les cnidaires. En outre, des parties du système de signalisation ont été retrouvées dans une grande variété d'organismes comme, d'ailleurs des parties du système du complément. Qu'est-ce que cela vous dit sur l'évolution de l'immunité innée ?