



VOS OUTILS INTERACTIFS

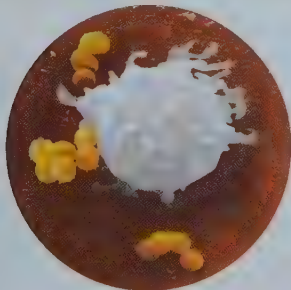


Consultez votre MANUEL NUMÉRIQUE, qui vous donne accès aux animations, aux exercices et à la plateforme d'anatomie interactive.

▲ **Figure 43.1** Qu'est-ce qui a déclenché cette attaque d'un amas de bactéries par une cellule immunitaire ?

CONCEPTS CLÉS

- 43.1** Dans l'immunité innée, la reconnaissance et la réponse reposent sur des caractères communs à des groupes d'agents pathogènes
- 43.2** Dans l'immunité adaptative, la reconnaissance repose sur des récepteurs spécifiques des agents pathogènes
- 43.3** L'immunité adaptative combat l'infection des liquides corporels et des cellules de l'organisme
- 43.4** Un dérèglement de la fonction immunitaire peut entraîner ou exacerber des maladies



Reconnaissance et réponse

Pour les **agents pathogènes** (bactéries, eumycètes, virus ou autres micro-organismes capables de causer la maladie), le milieu interne d'un animal est un habitat presque idéal : il offre une source de nutriments abondante, un environnement protégé, des conditions propices à la croissance et à la reproduction, et même un moyen de transport vers de nouveaux environnements. Du point de vue du virus du rhume ou de la grippe, par exemple, nous sommes, à de multiples égards, les hôtes rêvés. Pour nous, cependant, la situation n'est pas si rose ; personne n'aime être malade. Heureusement, des adaptations apparues au cours de l'évolution permettent aux animaux de se protéger contre une foule d'agents pathogènes.

Les liquides et tissus corporels de la plupart des animaux contiennent des cellules immunitaires particulières qui interagissent de manière spécifique avec des agents pathogènes afin de les détruire. Dans la **figure 43.1**, on peut voir une cellule immunitaire appelée macrophagocyte (en brun) qui absorbe des bactéries en forme de bâtonnet (en vert). Certaines cellules immunitaires sont des leucocytes (globules blancs) spécialisés appelés lymphocytes (comme ceux qui apparaissent en médaillon avec quelques bactéries). La plupart des lymphocytes sont spécialisés dans la défense contre des agents pathogènes spécifiques. Collectivement, les défenses immunitaires sont l'œuvre du **système immunitaire**, qui permet à un animal d'éviter un grand nombre d'infections ou d'en atténuer la gravité. Une molécule ou cellule étrangère n'a pas besoin d'être pathogène pour déclencher une réponse immunitaire, mais nous nous limiterons ici à la fonction immunitaire qui défend l'organisme contre les agents dits pathogènes.

La première ligne de défense du système immunitaire est celle qui aide à empêcher les agents pathogènes de s'introduire dans le corps. Par exemple, l'enveloppe externe d'un organisme, qu'elle se compose d'une coquille ou de peau, agit comme une barrière qui bloque l'introduction de nombreux agents pathogènes. Toutefois, la surface d'un organisme n'est pas entièrement imperméable, car des orifices communiquant avec l'environnement sont nécessaires pour qu'aient lieu les échanges gazeux, l'alimentation et la reproduction. C'est pourquoi des sécrétions qui emprisonnent et tuent les agents pathogènes protègent les orifices d'entrée et de sortie du corps, tandis que les muqueuses du tube digestif, des voies respiratoires et des autres surfaces d'échange forment d'autres barrières contre l'infection.

Lorsqu'un agent pathogène réussit à franchir la première ligne de défense et pénètre à l'intérieur des liquides et des tissus de l'organisme, la nature de la réponse contre cet agent change radicalement : l'étranger devient un envahisseur. Pour combattre une infection, le système immunitaire des animaux doit reconnaître les particules et cellules qui sont étrangères à son corps. Autrement dit, un système immunitaire pleinement fonctionnel est un système capable de distinguer le soi du non-soi. Pour ce faire, les cellules immunitaires produisent des récepteurs qui se lient spécifiquement aux molécules des cellules étrangères ou des virus et qui activent la réponse immunitaire. Cette liaison spécifique des récepteurs immunitaires avec les molécules étrangères est une forme de *reconnaissance moléculaire*, le principal événement dans la détection des molécules, des particules et des cellules qui ne font pas partie du soi.

La reconnaissance moléculaire s'accomplit de deux façons, selon qu'elle relève de l'immunité innée, qui existe chez tous les animaux, ou de l'immunité adaptative, présente exclusivement chez les vertébrés. La **figure 43.2** résume ces deux types d'immunité et explique en quoi elles sont semblables et différentes.

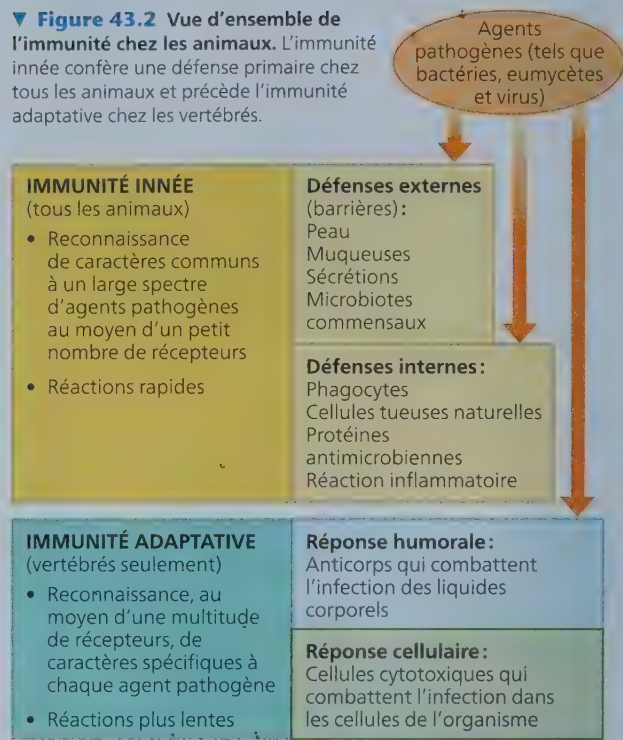
Dans l'**immunité innée** (aussi appelée immunité non spécifique), qui inclut les défenses externes constituant des barrières, la reconnaissance moléculaire relève d'un petit groupe de protéines réceptrices. Ces protéines se lient aux molécules ou structures étrangères au corps de l'animal, mais qui sont communes à un groupe de virus, de bactéries ou d'autres agents pathogènes. La liaison d'un récepteur immunitaire inné à une molécule étrangère mobilise les défenses internes et permet de réagir à une très vaste gamme d'agents pathogènes.

Dans l'**immunité adaptative** (aussi appelée immunité acquise ou spécifique), la reconnaissance moléculaire dépend d'un imposant arsenal de récepteurs, et chacun de ces récepteurs reconnaît une structure spécifique qui est habituellement exclusive à une région précise d'une molécule caractéristique d'un agent pathogène particulier. Dans l'immunité adaptative, la reconnaissance et la réponse sont donc remarquablement spécifiques.

La réponse immunitaire adaptative ne s'active qu'après la réponse immunitaire innée et se déroule plus lentement qu'elle. Cette réponse immunitaire est dite *adaptative* parce qu'elle est renforcée par une exposition antérieure à l'agent pathogène qui a déclenché l'infection. La synthèse de protéines qui inactivent des toxines bactériennes de même que la destruction ciblée d'une cellule du soi infectée par un virus sont des exemples de réponses adaptatives.

Dans le présent chapitre, nous verrons comment chaque type d'immunité protège les animaux contre la maladie. Nous

▼ **Figure 43.2** Vue d'ensemble de l'immunité chez les animaux. L'immunité innée confère une défense primaire chez tous les animaux et précède l'immunité adaptative chez les vertébrés.



verrons aussi comment les agents pathogènes arrivent à prendre le dessus sur le système immunitaire ou à échapper à son action, et comment le dysfonctionnement du système immunitaire peut compromettre la santé.

CONCEPT **43.1**

Dans l'immunité innée, la reconnaissance et la réponse reposent sur des caractères communs à des groupes d'agents pathogènes

Tous les animaux disposent d'une immunité innée (ainsi que les végétaux). Nous entreprendrons notre exploration de l'immunité innée en examinant les invertébrés, qui combattent l'infection avec ce seul type d'immunité. Ensuite, nous nous pencherons sur les vertébrés, chez qui l'immunité innée est à la fois une défense immédiate contre l'infection et la première ligne de l'immunité adaptative.

Les mécanismes d'immunité chez les invertébrés

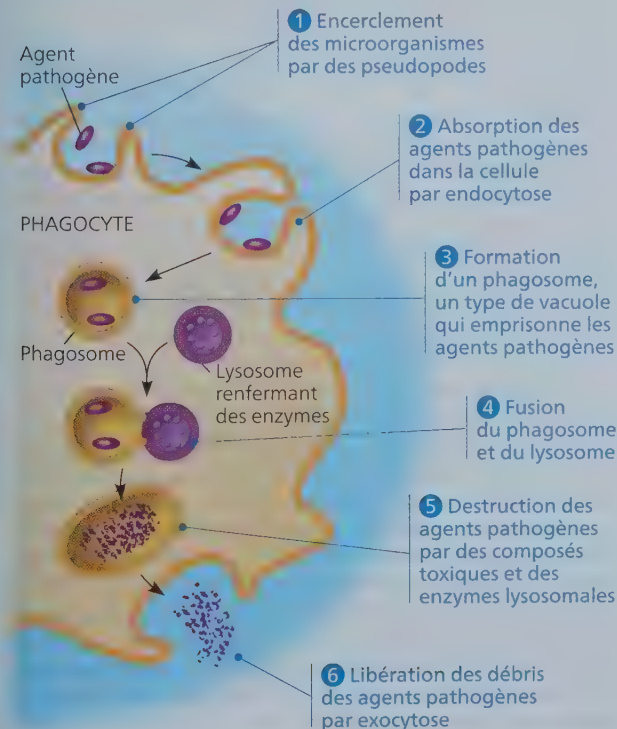
La bonne cohabitation des insectes avec toutes sortes d'agents pathogènes dans les habitats terrestres et dulcicoles révèle toute l'efficacité de l'immunité innée chez les invertébrés. Dans n'importe quel environnement, l'exosquelette des insectes agit comme première ligne de défense contre l'infection. Principalement composé d'un polysaccharide appelé chitine, l'exosquelette forme une barrière efficace contre la plupart des agents

pathogènes. Une couche protectrice renfermant de la chitine tapisse également les intestins des insectes; elle bloque l'infection que pourraient causer de nombreux agents pathogènes ingérés avec la nourriture. Le **lysozyme**, une enzyme qui dégrade les parois des cellules bactériennes, protège aussi le tube digestif des insectes.

Les agents pathogènes qui réussissent à franchir les barrières immunitaires externes d'un insecte se heurtent à un certain nombre de défenses internes. Les cellules immunitaires des insectes produisent un ensemble de protéines de reconnaissance, et chacune de ces protéines se lie à une molécule qu'on trouve chez un vaste groupe d'agents pathogènes. Très souvent, cette molécule fait partie des parois cellulaires d'eumycètes ou de bactéries. Comme cette molécule est étrangère aux cellules de l'insecte, elle devient une sorte de porte-nom qui révèle l'identité de l'agent pathogène dont elle fait partie et qui permet sa détection par la protéine. Une fois liée à une molécule pathogène, la protéine de reconnaissance déclenche une réponse immunitaire innée.

La majorité des cellules immunitaires des insectes sont des **hémocytes**. Comme les amibes, certains hémocytes ingèrent et digèrent des microorganismes par **phagocytose** (figure 43.3). D'autres hémocytes produisent une molécule de défense qui aide à emprisonner les agents pathogènes de grande taille, comme *Plasmodium*, le parasite du moustique qui transmet le paludisme (malaria) chez l'humain. D'autres hémocytes encore sécrètent des **peptides antimicrobiens**, qui circulent dans tout le corps de l'insecte et qui inactivent ou détruisent les eumycètes et les bactéries en altérant leurs membranes plasmiques.

▼ **Figure 43.3 La phagocytose.** Ce schéma illustre l'absorption et la destruction d'agents pathogènes par un phagocyte.



Les réponses immunitaires innées des insectes varient selon la classe d'agents pathogènes en cause. Par exemple, lorsqu'un eumycète infecte un insecte, la liaison des protéines de reconnaissance avec des molécules de la paroi cellulaire de cet eumycète forme un complexe qui active un récepteur transmembranaire appelé Toll. Ce récepteur active à son tour la synthèse et la sécrétion de peptides antimicrobiens qui agissent spécifiquement contre l'eumycète. Détail intéressant, on a découvert que les cellules phagocytaires des mammifères reconnaissent les molécules virales, fongiques et bactériennes à l'aide de récepteurs protéiques ressemblant fortement au récepteur Toll (voir la figure 43.5). Cette découverte a d'ailleurs valu aux chercheurs Bruce A. Beutler et Jules A. Hoffmann le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2011.

Les insectes se protègent aussi des infections virales à l'aide de défenses spécifiques. Parmi les virus qui infectent les insectes, nombre d'entre eux ont un génome formé d'ARN simple brin. Lorsque le virus se réplique dans la cellule hôte, ce brin d'ARN sert de matrice pour la synthèse d'ARN double brin. Comme les animaux ne produisent pas d'ARN double brin, sa présence peut déclencher une défense spécifique contre le virus envahisseur, comme l'illustre la figure 43.4.

L'immunité innée chez les vertébrés

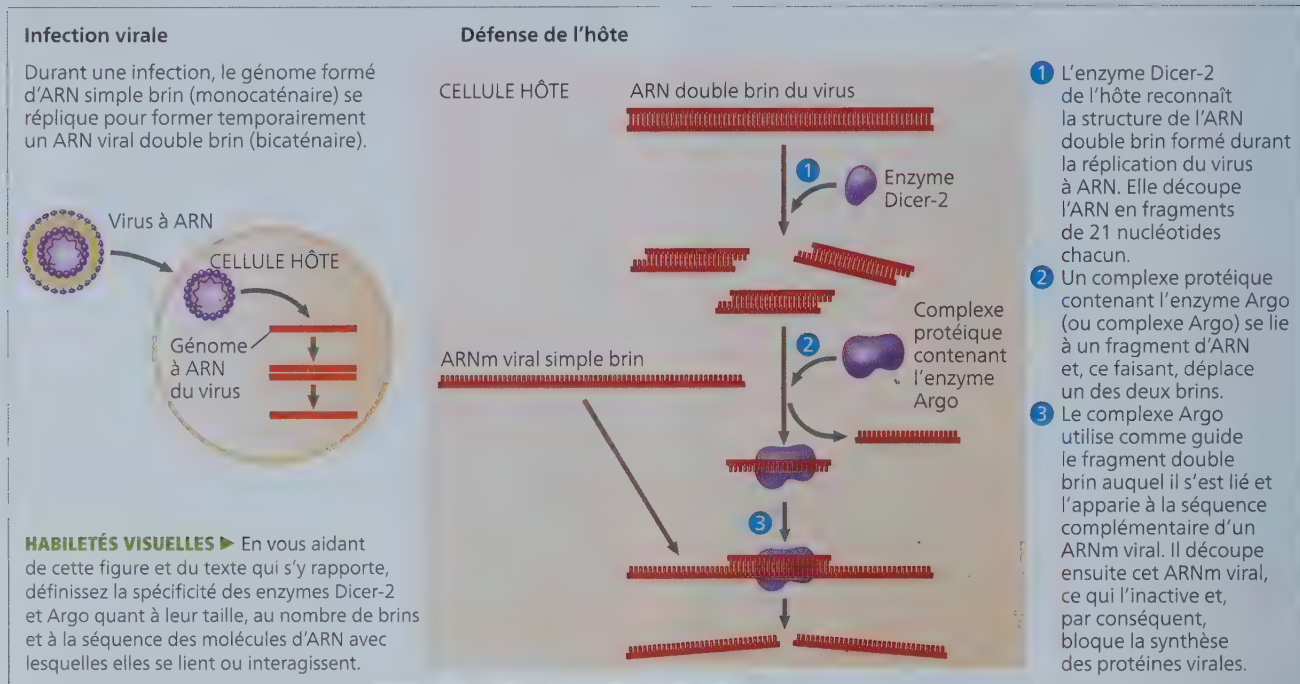
Chez les vertébrés à mâchoires, les défenses immunitaires innées coexistent avec l'immunité adaptative, apparue plus tard dans l'évolution. Comme la plupart des découvertes sur l'immunité innée des vertébrés proviennent d'études sur les souris et les humains, nous nous pencherons ici sur les mammifères. Dans la présente section, nous examinerons d'abord les défenses innées, semblables à celles des invertébrés, qui comprennent les barrières externes, la phagocytose et les peptides antimicrobiens. Nous verrons ensuite quelques-uns des aspects de l'immunité innée propres aux vertébrés, par exemple les cellules tueuses naturelles, les interférons et la réaction inflammatoire.

Les barrières externes

Chez les mammifères, les barrières externes que sont les muqueuses et la peau constituent un obstacle que beaucoup d'agents pathogènes ne peuvent franchir. Les muqueuses qui tapissent les voies digestives, respiratoires et génito-urinaires sécrètent du **mucus**, un liquide épais (visqueux) qui retient les agents pathogènes et les autres particules. Dans les voies respiratoires, par exemple, des cellules épithéliales ciliées refoulent vers le pharynx le mucus et les microorganismes qu'il emprisonne, empêchant ainsi leur introduction dans les poumons. La salive, les larmes et les sécrétions des muqueuses nettoient la surface de divers épithéliums exposés à l'environnement, ce qui prévient l'implantation des eumycètes et des bactéries.

Outre leur rôle de barrière physique qui entrave l'entrée des microorganismes, les sécrétions corporelles créent un milieu hostile à beaucoup d'agents pathogènes. Le lysozyme présent dans la salive, les larmes et les sécrétions des muqueuses peut détruire les parois cellulaires de bactéries qui tentent de s'introduire dans les voies respiratoires supérieures et dans les cavités dans lesquelles sont logés les yeux. Les agents pathogènes présents dans les aliments ou dans l'eau, ou ceux qui sont avalés avec le mucus provenant des voies respiratoires supérieures, doivent affronter l'environnement extrêmement acide de

▼ **Figure 43.4 La défense antivirale des insectes.** Lorsque les cellules d'un insecte sont infectées par un virus à ARN, elles se défendent en poussant le génome viral à s'autodétruire: le génome viral est découpé en petits fragments que les cellules utilisent ensuite comme molécules indicatrices pour trouver et détruire les ARN messagers (ARNm) du virus.



l'estomac (pH de 2) qui détruit la plupart d'entre eux avant qu'ils pénètrent dans l'intestin grêle. De même, les sécrétions des glandes sébacées et sudoripares donnent à la peau un pH variant entre 3 et 5, donc suffisamment acide pour empêcher de nombreux microorganismes de s'y établir.

Enfin, la peau et les muqueuses hébergent un **microbiote** normal varié (anciennement appelé microflore normale) qui empêche les agents pathogènes de s'installer sur ces tissus soit par compétition pour les mêmes ressources, soit par sécrétion de toxines antibactériennes ou par la production de déchets qui modifient l'environnement : c'est l'**antagonisme microbien** ou effet barrière. Par exemple, les cellules épithéliales du vagin sécrètent du glycogène. Celui-ci est métabolisé en acide lactique par des bactéries lactiques. Ce faisant, elles acidifient la muqueuse vaginale et la rendent moins hospitalière aux agents pathogènes comme la levure *Candida albicans* responsable des vaginites.

Les défenses cellulaires innées

Chez les mammifères comme chez les insectes, les cellules de l'immunité innée ont pour fonction de détecter, de capturer et de détruire les agents pathogènes. Pour accomplir leurs tâches, ces cellules ont souvent besoin d'un **récepteur de type Toll** (ou **TLR**, de l'anglais *Toll-like receptor*), une protéine de reconnaissance présente chez les mammifères qui ressemble à la protéine Toll des insectes. Lorsqu'elles reconnaissent des agents pathogènes, les protéines TLR émettent des signaux qui déclenchent une réponse immunitaire dirigée contre les envahisseurs.

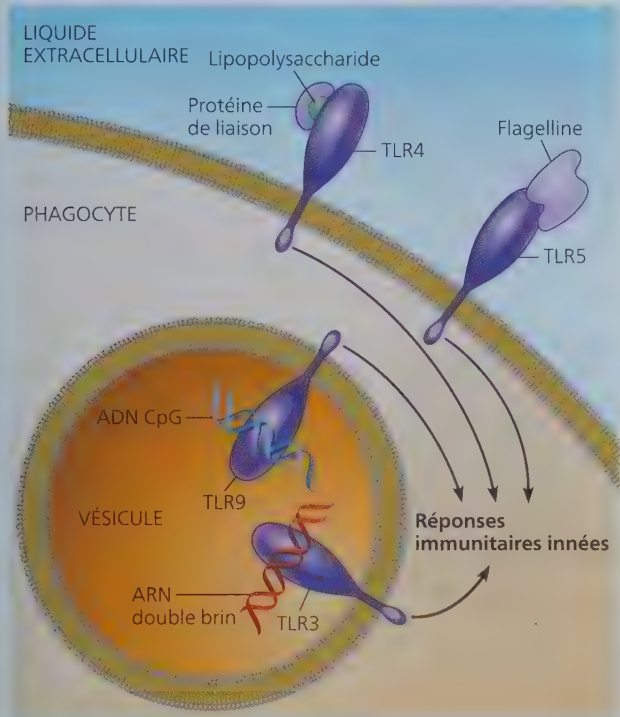
Chaque protéine TLR se lie à des fragments de molécules caractéristiques d'un ensemble d'agents pathogènes (**figure 43.5**). Par exemple, le TLR3, situé sur la face interne des vésicules formées

par endocytose, se lie à l'ARN double brin, une forme d'acide nucléique produit par certains virus. De même, le TLR4 situé sur les membranes plasmiques des cellules immunitaires reconnaît le lipopolysaccharide, une molécule de surface spécifique présente chez de nombreuses bactéries. Le TLR5, lui, reconnaît la flagelline, principale protéine des flagelles bactériens.

Chez les mammifères, les deux principaux types de phagocytes sont les neutrophiles et les macrophages. Les **neutrophiles**, qui circulent dans le sang, sont attirés par des signaux émis par les tissus infectés et s'y rendent pour détruire les agents pathogènes en les absorbant. Les **macrophages** (« gros mangeurs »), ou macrophages, comme celui montré à la figure 43.1, sont des cellules plus volumineuses. Certains macrophages migrent dans le corps, tandis que d'autres résident en permanence dans certains tissus susceptibles d'être infectés par des agents pathogènes. Par exemple, certains macrophages se tiennent dans la rate, un organe dans lequel les microorganismes circulant dans le sang sont souvent emprisonnés.

Deux autres types de phagocytes assurent également des fonctions dans l'immunité innée : les cellules dendritiques et les éosinophiles. Les **cellules dendritiques** se trouvent principalement dans les tissus en contact avec l'environnement, par exemple la peau. Ces cellules stimulent le développement de l'immunité adaptative contre les agents pathogènes qu'elles rencontrent et absorbent, comme nous le verrons plus loin. Quant aux **éosinophiles**, souvent présents dans les tissus recouverts d'un épithélium, ils ont un rôle essentiel dans la défense contre des envahisseurs multicellulaires comme les vers parasites. Pour combattre de tels parasites, les éosinophiles déchargent des enzymes destructrices.

▼ **Figure 43.5 Les récepteurs de type Toll (TLR).** Chaque récepteur de type Toll des mammifères reconnaît un composant moléculaire spécifique d'un groupe d'agents pathogènes. Le lipopolysaccharide, la flagelline, l'ADN CpG (ADN contenant des séquences CG non méthylées) et l'ARN double brin caractérisent les bactéries, les eumycètes ou les virus, mais pas les cellules animales. De concert avec d'autres facteurs de reconnaissance et de réponse, les protéines TLR déclenchent la mobilisation des défenses cellulaires internes innées, y compris la production de cytokines et de peptides antimicrobiens.



HABILITÉS VISUELLES ► Examinez l'emplacement de chaque protéine TLR, puis nommez un avantage possible de cette répartition.

Les **cellules tueuses naturelles** (ou lymphocytes NK, de l'anglais *natural killer*) jouent également un rôle important dans les défenses innées chez les vertébrés. Ces cellules circulent dans tout l'organisme et détectent les arrangements anormaux de protéines membranaires des cellules cancéreuses ou de certaines cellules infectées par un virus. Les cellules tueuses naturelles n'absorbent pas les cellules capturées. Elles libèrent plutôt des substances chimiques, comme les perforines et les granzymes, qui les détruisent et les empêchent de se disséminer. Les perforines sont des protéines qui s'insèrent dans la membrane plasmique de la cellule cible et forment des pores qui laissent entrer des granzymes. Celles-ci activent les caspases, des protéines intervenant dans la voie de signalisation menant à l'apoptose (voir le concept 11.5).

Chez les vertébrés, un grand nombre de défenses innées cellulaires reposent sur la participation du système lymphatique, un réseau qui distribue dans tout l'organisme un liquide appelé lymph (figure 43.6). Certains macrophagocytes résident en permanence dans les nœuds lymphatiques (ou ganglions lymphatiques), où ils capturent les agents pathogènes qui ont pénétré dans la lymphe depuis le liquide interstitiel. Les cellules

dendritiques vivent hors du système lymphatique, mais elles migrent vers les nœuds lymphatiques après leur rencontre avec des agents pathogènes. Une fois dans les nœuds lymphatiques, elles interagissent avec d'autres cellules immunitaires de manière à stimuler l'immunité adaptative.

Les protéines et peptides antimicrobiens

Chez les mammifères, la reconnaissance des agents pathogènes déclenche la production et la libération de divers peptides et protéines qui détruisent les agents pathogènes ou inhibent leur reproduction. Comme chez les insectes, certaines de ces molécules de défense agissent comme des peptides antimicrobiens : elles s'attaquent à de vastes groupes d'agents pathogènes en altérant l'intégrité de leur membrane. D'autres, dont les interférons et les protéines du complément, sont propres aux systèmes immunitaires des vertébrés.

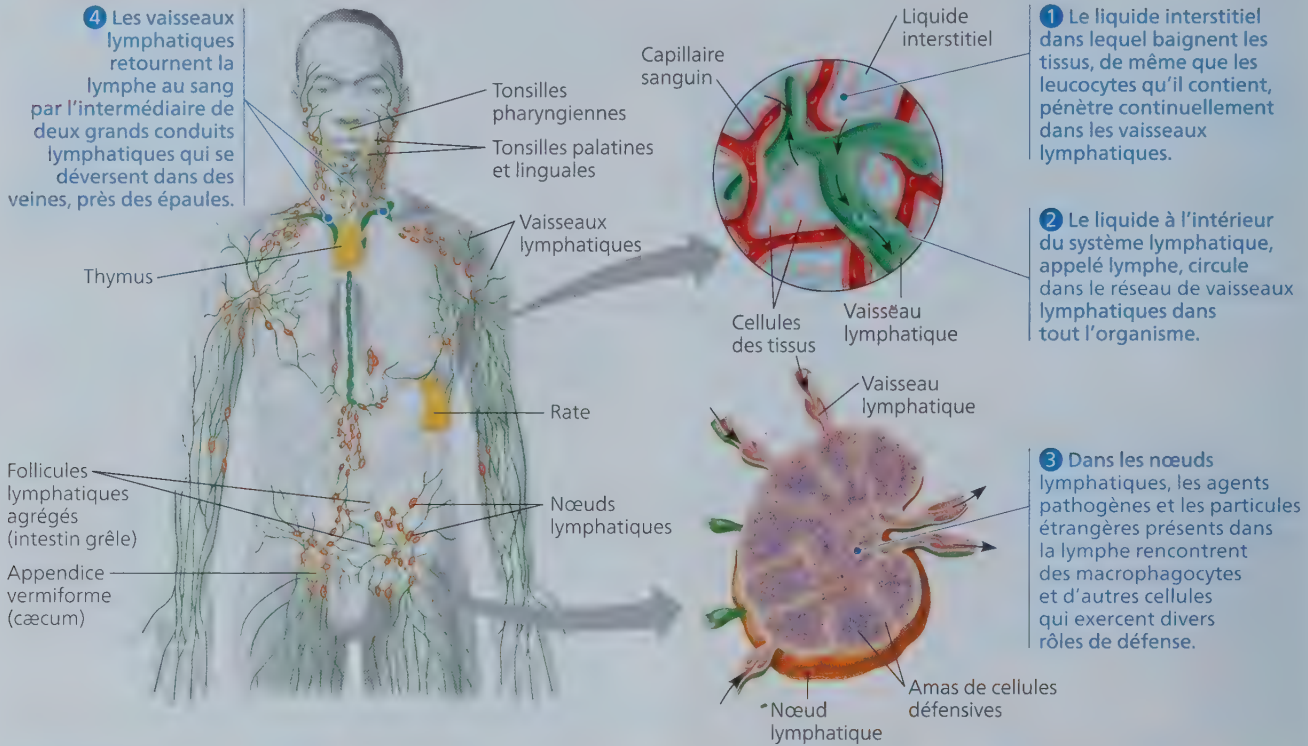
Les **interférons** sont des protéines qui assurent une défense innée contre les infections virales. Les cellules infectées par des virus sécrètent ces protéines, qui incitent les cellules voisines qui ne sont pas encore infectées à produire d'autres substances inhibant la réplication virale. C'est pourquoi les interférons limitent la transmission des virus d'une cellule à l'autre à l'intérieur de l'organisme. Ils permettent ainsi de mieux maîtriser les infections virales, notamment les rhumes et la grippe. Certains leucocytes sécrètent un autre type d'interféron, qui contribue à activer les macrophagocytes en augmentant leur capacité phagocytaire. Aujourd'hui, les compagnies pharmaceutiques utilisent la technique de l'ADN recombiné pour produire en série des interférons qui aident au traitement des infections virales comme l'hépatite C.

Le **système du complément** comprend une trentaine de protéines qui sont présentes dans le plasma sanguin et qui combattent l'infection. En temps normal, ces protéines demeurent en circulation à l'état inactif. Elles sont activées par des substances présentes à la surface de beaucoup d'agents pathogènes. Leur activation donne lieu à une cascade de réactions biochimiques qui peuvent mener à la lyse (éclatement) des cellules étrangères. Le système du complément contribue également à déclencher l'inflammation, notre prochain sujet, et joue un rôle dans la défense adaptative, dont nous parlerons plus loin dans ce chapitre.

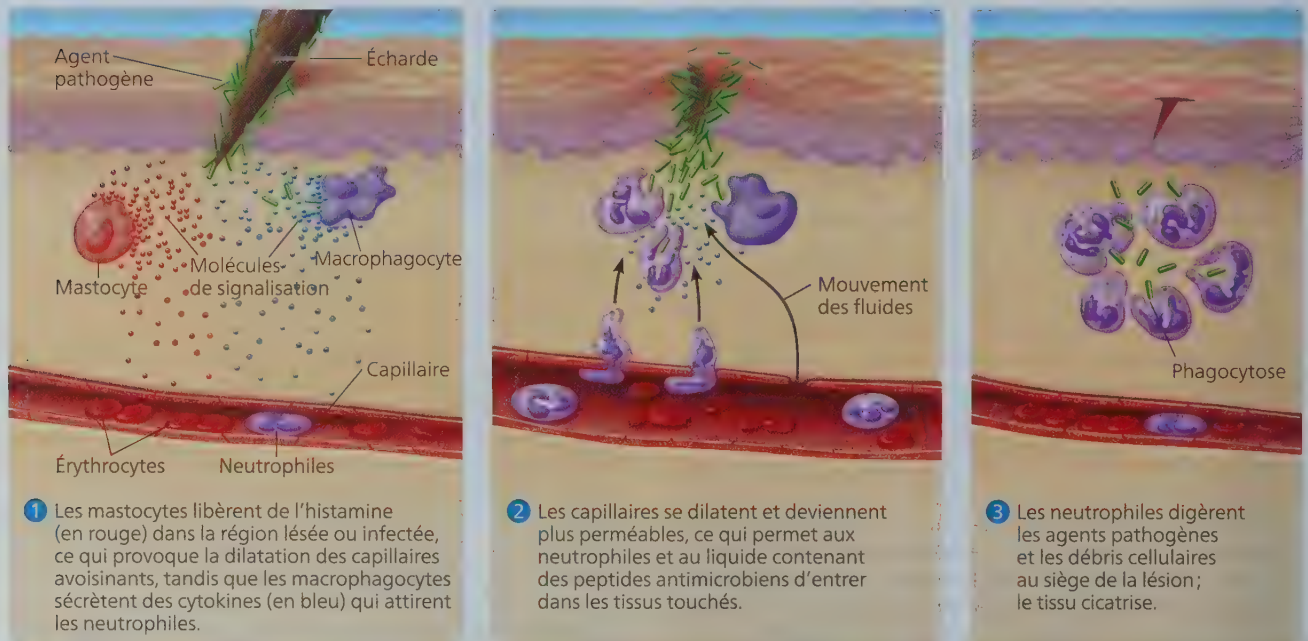
La réaction inflammatoire

Lorsqu'on s'enfoncé une écharde dans un doigt, la peau autour devient enflée et chaude au toucher. Ce sont là des manifestations de la **réaction inflammatoire localisée**, qui comprend plusieurs événements. En présence d'une telle lésion, et aussi lors d'une infection, l'organisme sécrète des molécules de signalisation qui déclenchent ces événements (figure 43.7). Ainsi, les macrophagocytes activés sécrètent des molécules de signalisation appelées **cytokines**, qui recrutent des neutrophiles dans la région lésée ou infectée, où se rend également l'**histamine**, une molécule de signalisation sécrétée par des cellules du tissu conjonctif appelées **mastocytes**. L'histamine provoque la dilatation des vaisseaux avoisinants et augmente ainsi leur perméabilité. Il s'ensuit un afflux de sang qui cause la rougeur et la sensation de chaleur caractéristiques de la réaction inflammatoire (qui vient du latin *inflammare*, « mettre le feu à »).

▼ **Figure 43.6 Le système lymphatique humain.** Le système lymphatique est composé de vaisseaux lymphatiques (en vert), dans lesquels circule la lymphe, et de diverses structures qui capturent les substances étrangères. Ces structures comprennent les nœuds (ganglions) lymphatiques (en orange) et les organes lymphoïdes (en jaune): les tonsilles (ou amygdales) pharyngiennes, les tonsilles palatines et linguales, les nœuds lymphatiques, le thymus, la rate, les follicules lymphatiques agrégés (ou plaques de Peyer) et l'appendice vermiforme. Les étapes 1 à 4 montrent le trajet de la lymphe et illustrent le rôle des nœuds lymphatiques dans l'activation de l'immunité adaptative. (Le concept 42.3 décrit la relation entre les systèmes lymphatique et cardiovasculaire.)



▼ **Figure 43.7 Les principaux événements de la réaction inflammatoire localisée.**



? Votre expérience des lésions causées par des échardes vous permet-elle de dire si les signaux qui participent à la réaction inflammatoire sont de courte ou de longue durée? Expliquez votre réponse.

Au cours de la réaction inflammatoire, des cycles de signalisation et de réponse transforment les tissus touchés. Les protéines du complément activées continuent de stimuler la libération d'histamine, de sorte que d'autres phagocytes envahissent les tissus lésés (voir la figure 43.7) et renforcent la phagocytose. Parallèlement, l'augmentation de la circulation sanguine dans les tissus touchés favorise la migration des peptides antimicrobiens. Il en résulte une accumulation de pus, un liquide riche en leucocytes, en agents pathogènes morts et en débris provenant des tissus endommagés.

Une lésion mineure cause une inflammation localisée. Toutefois, le corps peut aussi déclencher une réaction systémique (généralisée) dans le cas d'une lésion ou d'une infection plus importante. Les cellules endommagées lancent un appel à l'aide : elles sécrètent des molécules qui stimulent la production de neutrophiles supplémentaires par la moelle osseuse rouge. Dans le cas d'une infection grave, comme la méningite ou l'appendicite, le nombre de leucocytes dans le sang peut s'élever considérablement en quelques heures seulement après le début de la réaction inflammatoire.

La fièvre fait parfois partie de la réaction inflammatoire systémique. Elle peut être déclenchée par les toxines produites par les agents pathogènes ou par des substances libérées par les macrophages activés qui règlent le thermostat de l'organisme à une température plus élevée que la normale (voir le concept 40.3). Il est fort possible que la fièvre aide à combattre une infection, mais les mécanismes qu'elle fait intervenir font toujours l'objet de controverses. Une des hypothèses à l'étude veut qu'une fièvre modérée favorise la phagocytose et augmente la vitesse de la réparation tissulaire en accélérant les réactions chimiques dans l'organisme. La fièvre diminue également la croissance des bactéries en stimulant le foie et la rate à séquestrer le fer et le zinc nécessaires à la croissance de ces agents pathogènes.

Certaines infections bactériennes peuvent provoquer une réaction inflammatoire systémique, entraînant une affection potentiellement mortelle appelée *choc septique*. Le choc septique se caractérise par une fièvre très élevée, une pression artérielle très basse et un fort ralentissement de la circulation sanguine dans les capillaires. Il touche surtout les personnes très âgées ou très jeunes. Ce syndrome est fatal dans environ un tiers des cas et contribue au décès de plus de 200 000 personnes chaque année aux États-Unis seulement.

L'inflammation chronique (continue) peut aussi compromettre la santé. Par exemple, des millions de personnes dans le monde souffrent de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse, des maladies souvent invalidantes qui se caractérisent par un dysfonctionnement de la réaction inflammatoire qui altère la fonction intestinale.

La capacité des agents pathogènes d'échapper à l'immunité innée

Divers agents pathogènes possèdent des adaptations qui les protègent de la phagocytose. Par exemple, la paroi de certaines bactéries est entourée d'une capsule qui masque ses polysaccharides, ce qui les met à l'abri de la reconnaissance moléculaire et de la phagocytose. Une de ces bactéries, *Streptococcus pneumoniae*, est à l'origine de nombreux cas de pneumonie et de méningite chez les humains (voir le concept 16.1).

D'autres bactéries sont bel et bien reconnues par les macrophages, mais elles résistent à la destruction une fois absorbées par ces cellules. C'est le cas notamment de *Mycobacterium tuberculosis*, la bactérie illustrée au tout début du chapitre (figure 43.1). Au lieu d'être détruite à l'intérieur des cellules hôtes, cette bactérie croît et se reproduit, parfaitement à l'abri des défenses acquises de l'organisme. L'infection causée par cette bactérie est appelée tuberculose, une maladie qui s'attaque aux poumons et à d'autres tissus. Chaque année, la tuberculose tue plus d'un million de personnes dans le monde.

RETOUR SUR LE CONCEPT 43.1

1. Le pus est à la fois un signe d'infection et un signe que les défenses immunitaires sont actives. Expliquez pourquoi.
2. **FAITES DES LIENS** ► En quoi les molécules qui activent la voie de transduction du signal TLR chez les vertébrés sont-elles différentes des ligands de la plupart des autres voies de signalisation (voir le concept 11.2) ?
3. **ET SI ?** ► Les guêpes parasites injectent leurs œufs dans les larves d'autres insectes. Si le système immunitaire de la larve hôte ne tue pas les œufs parasites, ceux-ci écloront dans la larve hôte, et les larves qui en sortiront la dévoreront pour subvenir à leurs besoins. Pourquoi certains insectes sont-ils capables d'opposer une réponse immunitaire aux œufs des guêpes parasites, alors que d'autres en sont incapables ?

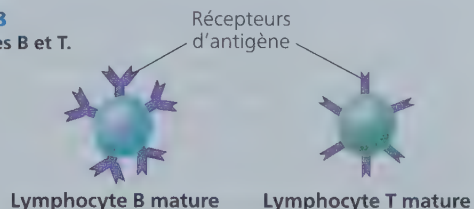
Voir les réponses proposées à l'appendice A.

CONCEPT 43.2

Dans l'immunité adaptative, la reconnaissance repose sur des récepteurs spécifiques des agents pathogènes

Les vertébrés bénéficient d'un système immunitaire unique : en plus de leurs défenses innées, ils disposent de défenses immunitaires adaptatives. La réponse immunitaire adaptative repose sur deux types de **lymphocytes** : les lymphocytes T et les lymphocytes B (figure 43.8). Comme toutes les autres cellules sanguines, les lymphocytes sont issus des cellules souches de la moelle osseuse. Certains lymphocytes migrent de la moelle osseuse vers le **thymus**, un organe situé dans la cavité thoracique, au-dessus du cœur (voir la figure 43.6). Ces lymphocytes deviennent des **lymphocytes T** (T pour *thymus*). Les lymphocytes qui restent dans la moelle osseuse et qui y poursuivent leur maturation deviennent des **lymphocytes B** (B pour *bone marrow*, ou moelle osseuse en anglais). Des lymphocytes d'un

► **Figure 43.8**
Les lymphocytes B et T.



troisième type demeurent dans le sang et deviennent les cellules tueuses naturelles de l'immunité innée.

Toute substance qui suscite une réponse de la part d'un lymphocyte B ou T est un **antigène** (de l'anglais *antibody generating*). Dans l'immunité adaptative, la reconnaissance a lieu quand un lymphocyte B ou T se lie à un antigène tel qu'une protéine bactérienne ou virale par l'intermédiaire d'une protéine appelée **récepteur d'antigène**. Chaque récepteur d'antigène est spécifique : il se lie à une seule partie de telle molécule située sur tel agent pathogène, par exemple une espèce bactérienne ou une souche virale.

Les cellules du système immunitaire produisent des millions de récepteurs d'antigènes différents. Un même lymphocyte, toutefois, n'en produit qu'une seule variété ; tous les récepteurs d'antigènes produits par un même lymphocyte B ou T sont donc identiques. Ainsi, une infection par un virus, une bactérie ou un autre agent pathogène mobilise les lymphocytes B ou T munis des récepteurs d'antigènes spécifiques des parties de cet agent pathogène. Les illustrations de lymphocytes B et T ne montrent souvent que quelques récepteurs seulement ; dans la réalité, il y a environ 100 000 récepteurs d'antigènes à la surface d'un seul lymphocyte B ou T.

Les antigènes sont pour la plupart des macromolécules, soit des protéines ou des polysaccharides. Plusieurs antigènes sont membranaires et font saillie à la surface des cellules étrangères ou des virus. D'autres types d'antigènes, notamment les toxines sécrétées par des bactéries, sont dissous dans le liquide extracellulaire ; c'est pourquoi on les qualifie d'antigènes libres. Les antigènes du non-soi provenant de microorganismes extracellulaires ou de toxines sont dits *exogènes*, alors que les antigènes provenant de cellules cancéreuses ou d'agents pathogènes intracellulaires et associés à des cellules infectées sont dits *endogènes*. Les antigènes du soi, les *autoantigènes*, sont des constituants présents à la surface des cellules de l'organisme (donc qui ne proviennent pas d'un organisme étranger), qui, normalement, ne déclenchent pas de réaction de la part du système immunitaire.

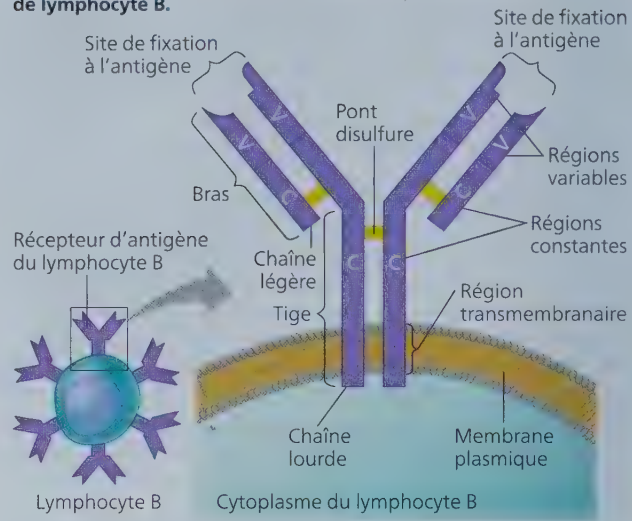
Sur un antigène, la petite portion accessible qui se lie à un récepteur d'antigène est appelée **épitope**, ou déterminant antigénique. Un groupe d'acides aminés d'une certaine protéine est un exemple d'épitope. Un même antigène comporte généralement plusieurs épitopes. Chacun est capable de se lier à un récepteur différent selon sa propre spécificité. Étant donné que tous les récepteurs d'antigène produits par un même lymphocyte B ou T sont identiques, ils se lient au même épitope. Donc, chaque lymphocyte B ou T a une *spécificité* pour tel ou tel épitope, et cette spécificité le rend capable de réagir avec tous les agents pathogènes qui produisent des molécules dotées de cet épitope.

Les récepteurs d'antigènes des lymphocytes B et T ont des composants semblables, mais ils se lient chacun à leur façon aux antigènes. Nous allons maintenant voir comment.

La reconnaissance des antigènes par les lymphocytes B et les anticorps

Chaque récepteur d'antigène d'un lymphocyte B est une protéine en forme de Y formée de quatre chaînes polypeptidiques : deux **chaînes lourdes** identiques constituées d'environ 450 acides aminés et deux **chaînes légères** identiques formées de quelque 200 acides aminés. Les chaînes sont reliées par des ponts disulfure (**figure 43.9**).

▼ **Figure 43.9** La structure d'un récepteur d'antigène de lymphocyte B.



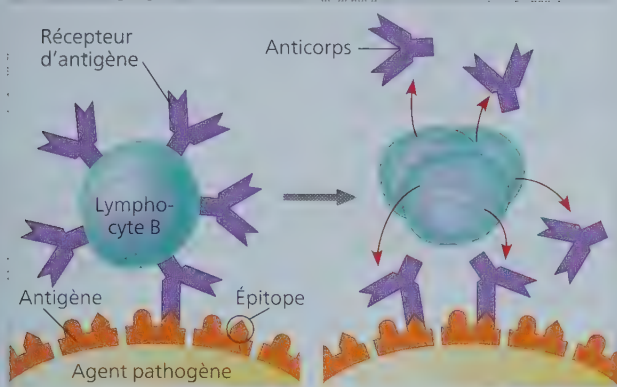
Chaque chaîne légère ou lourde comporte une *région constante* (C), où les séquences d'acides aminés varient très peu d'un lymphocyte B à l'autre. La région constante des chaînes lourdes forme la tige et peut comprendre une région transmembranaire qui ancre le récepteur dans la membrane plasmique de la cellule. Comme on le voit dans la figure 43.9, chaque chaîne légère ou lourde possède également une *région variable* (V), appelée ainsi parce que la séquence de leurs acides aminés varie considérablement d'un lymphocyte B à l'autre. Ensemble, les portions variables des chaînes lourdes et des chaînes légères déterminent un site asymétrique de liaison avec l'antigène. Donc, chaque récepteur de l'antigène d'un lymphocyte B porte deux sites de liaison identiques.

La liaison du récepteur d'antigène d'un lymphocyte B avec un antigène amorce l'activation du lymphocyte B, laquelle conduit à la naissance de cellules qui sécréteront une forme soluble du récepteur (**figure 43.10a**). Ce récepteur soluble est une protéine appelée **anticorps**, ou **immunoglobuline (Ig)**. Les anticorps ont la même structure en Y que les récepteurs d'antigènes des lymphocytes B, mais ils ne sont pas ancrés dans la membrane. Nous verrons plus loin que les anticorps confèrent une défense directe contre les agents pathogènes présents dans les liquides corporels.

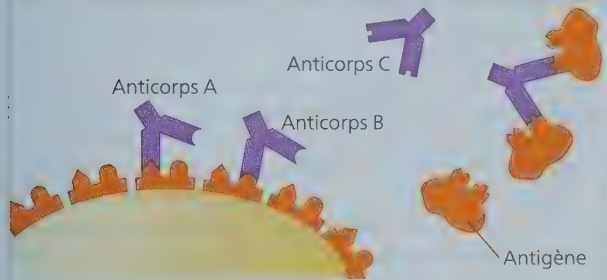
Le site de fixation à l'antigène d'un récepteur ancré dans la membrane ou d'un anticorps a une forme unique qui correspond à un épitope spécifique, exactement comme une clé dans une serrure. Des liaisons non covalentes stabilisent l'interaction entre un épitope et la surface du site de fixation de l'antigène. Ce sont les différences entre les séquences d'acides aminés des régions variables qui confèrent la diversité des surfaces de liaison, diversité nécessaire pour assurer l'établissement de liaisons hautement spécifiques.

Les récepteurs d'antigènes des lymphocytes B ainsi que les anticorps sécrétés se lient à des antigènes intacts dans le sang et la lymphe. Comme l'indique la **figure 43.10b**, les anticorps se fixent aux antigènes membranaires exprimés à la surface des pathogènes ou aux antigènes libres circulant dans les liquides corporels.

▼ **Figure 43.10** La reconnaissance des antigènes par les lymphocytes B et les anticorps.



(a) Les récepteurs d'antigènes et les anticorps des lymphocytes B. Un récepteur d'antigène de lymphocyte B se lie à un épitope, une région spécifique de l'antigène. Après liaison, le lymphocyte B produit un groupe de cellules (ou clone) qui sécrètent la forme soluble du récepteur d'antigène. Le récepteur soluble, appelé anticorps, est spécifique du même épitope que le lymphocyte B dont il est issu.



(b) La spécificité du récepteur d'antigène. Différents anticorps peuvent reconnaître différents épitopes sur le même antigène. De plus, les anticorps peuvent reconnaître aussi bien les antigènes exogènes libres que les antigènes exogènes membranaires d'un agent pathogène.

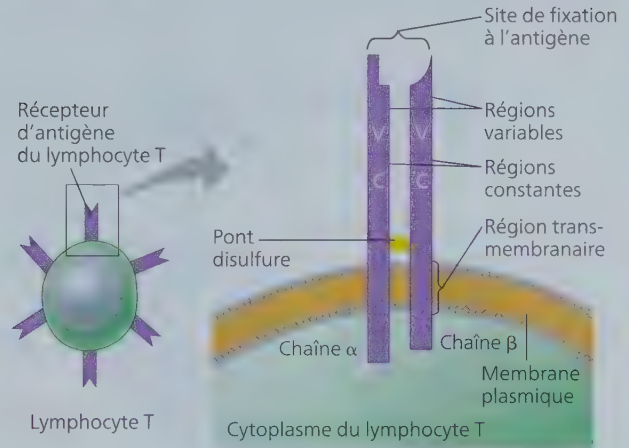
FAITES DES LIENS ► Les interactions montrées ici reposent sur la liaison hautement spécifique entre un antigène et un récepteur (voir la figure 5.17). En quoi ce type de liaison est-il semblable à l'interaction enzyme-substrat (voir la figure 8.15) ?

La reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T

Chaque **récepteur d'antigène d'un lymphocyte T** est constitué de deux chaînes polypeptidiques différentes, une *chaîne α* et une *chaîne β* , reliées par un pont disulfure (**figure 43.11**). Près de la base du récepteur d'antigène se trouve une région transmembranaire ; c'est par cette région hydrophobe que les deux chaînes de la molécule s'attachent aux phospholipides de la membrane plasmique du lymphocyte. À la pointe externe de la molécule, les régions variables (V) des chaînes α et β forment un site unique de fixation à l'antigène. Le reste de la molécule est constitué des régions constantes (C).

Les récepteurs d'antigènes des lymphocytes T se lient seulement aux fragments d'antigènes exposés, ou *endogènes*, à la surface des cellules hôtes. Ce mécanisme de reconnaissance se distingue de celui des récepteurs d'antigènes des lymphocytes B,

▼ **Figure 43.11** La structure d'un récepteur d'antigène de lymphocyte T.



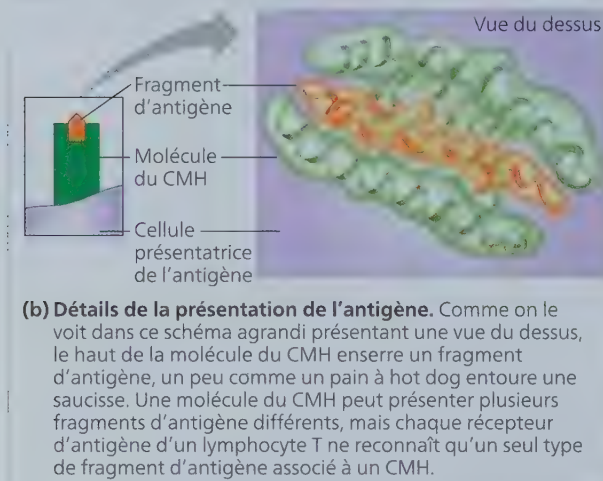
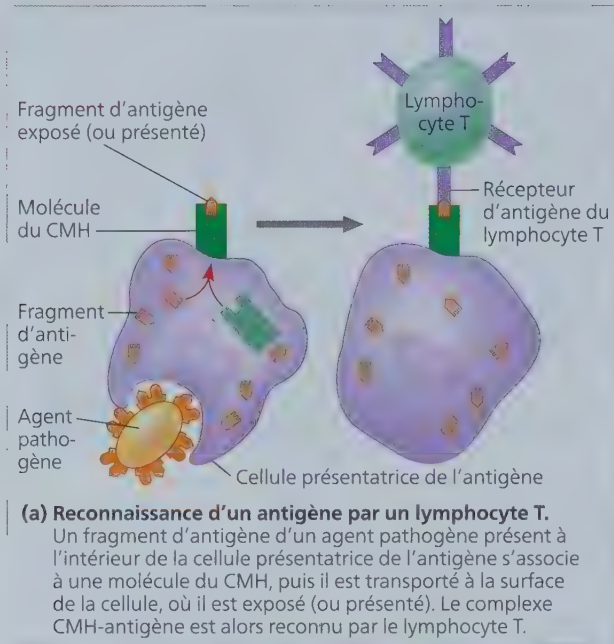
qui, eux, se lient aux épitopes d'antigènes *exogènes* circulant dans les liquides corporels. La protéine hôte qui présente le fragment d'antigène à la surface de la cellule est appelée *molécule du CMH*. On la désigne ainsi parce qu'elle est encodée par une famille de gènes appelée **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)**. Par son rôle de présentatrice d'antigène, cette molécule est indispensable à la reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T.

La présentation et la reconnaissance des antigènes protéiques commencent lorsqu'un agent pathogène infecte une cellule de l'animal hôte ou que des parties d'un agent pathogène sont capturées par une cellule immunitaire (**figure 43.12a**). À l'intérieur de la cellule de l'animal, des enzymes découpent chaque antigène en fragments, qui sont habituellement de petits peptides. Chaque fragment se lie alors à une molécule du CMH, qui transporte le petit peptide ainsi lié à la surface de la cellule. On appelle **présentation de l'antigène** ce processus qui consiste à exposer le fragment d'antigène préalablement disposé dans un sillon de la protéine du CMH. **La figure 43.12b** illustre la présentation de l'antigène, comparable à une enseigne qui avertit de la présence d'une substance étrangère dans la cellule hôte. Si un lymphocyte T possédant le récepteur spécifique du complexe antigène-CMH croise la cellule qui présente le fragment d'antigène, alors le récepteur d'antigène de ce lymphocyte T peut se lier à la fois au fragment d'antigène et à la molécule du CMH. Comme nous le verrons au concept 43.3, cette interaction entre la molécule du CMH, le fragment d'antigène et le récepteur d'antigène du lymphocyte T est l'amorce d'une réponse immunitaire adaptative.

Le développement des lymphocytes B et T

Maintenant que nous avons appris comment les lymphocytes B et les lymphocytes T reconnaissent les antigènes, examinons quatre grandes caractéristiques de l'immunité adaptative. Premièrement, il existe une immense diversité de lymphocytes et de récepteurs, et c'est ce qui permet au système immunitaire de détecter des antigènes et des agents pathogènes qu'il n'a jamais rencontrés. Deuxièmement, l'immunité adaptative chez les animaux est normalement tolérante à l'égard du soi, c'est-à-dire

▼ **Figure 43.12** La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T.



qu'elle ne lancera pas d'attaque contre ses propres cellules et molécules. Troisièmement, la prolifération cellulaire déclenchée par la rencontre d'un antigène augmente le nombre de lymphocytes B et T qui sont spécifiques à cet antigène. Quatrièmement, la réponse immunitaire adaptative à l'égard d'un antigène déjà rencontré est plus intense et plus rapide grâce à l'intervention d'un mécanisme appelé *mémoire immunologique*, que nous approfondirons plus loin dans ce chapitre.

La diversité des récepteurs ainsi que la tolérance du soi se développent au cours de la maturation d'un lymphocyte. La prolifération des cellules ainsi que la formation de la mémoire immunologique ont lieu plus tard, une fois qu'un lymphocyte parvenu à maturation a reconnu et fixé un antigène spécifique. Nous allons nous pencher sur ces quatre caractéristiques dans l'ordre où elles apparaissent.

La production de la diversité des lymphocytes B et des lymphocytes T

On estime que chaque personne possède jusqu'à 1 million de récepteurs d'antigènes de lymphocytes B et 10 millions de récepteurs d'antigènes de lymphocytes T, tous différents. Pourtant, le génome humain ne renferme pas plus de 20 000 gènes codant pour des protéines. Comment l'organisme fait-il, alors, pour générer une aussi grande diversité de récepteurs d'antigènes ? La réponse réside dans le nombre de combinaisons possibles, ce que reflète d'ailleurs la structure des récepteurs. Imaginons que vous devez choisir un téléphone cellulaire dont il existe 3 formats et 6 couleurs possibles. Il existe donc 18 (3×6) combinaisons possibles. De la même façon, en combinant des composants variables, le système immunitaire arrive à assembler des millions de récepteurs différents à partir d'un très petit ensemble d'éléments.

Pour comprendre l'origine de la diversité des récepteurs, examinons un gène d'immunoglobuline (Ig) qui code pour la chaîne légère des récepteurs d'antigènes membranaires d'un lymphocyte B et des anticorps sécrétés (immunoglobulines). Nous n'analyserons qu'un seul gène de chaîne légère d'Ig, mais tous les récepteurs d'antigènes de lymphocytes B et T subissent des remaniements similaires.

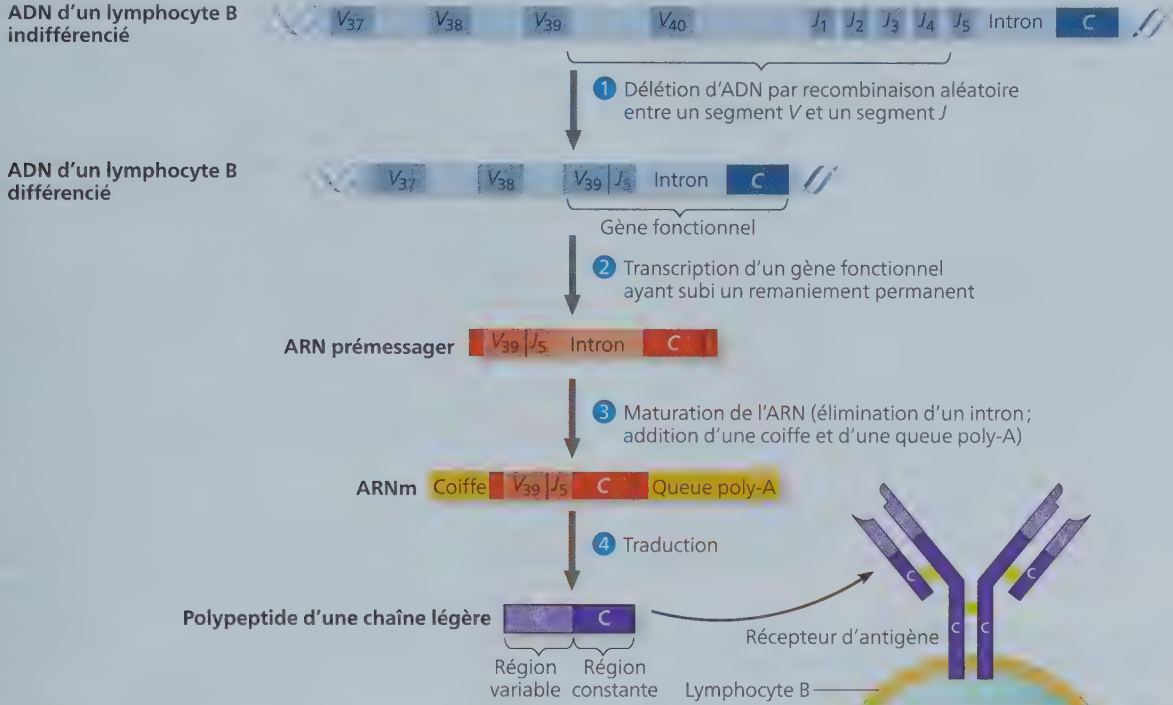
La capacité de générer de la diversité repose sur la structure même des gènes d'Ig. Trois segments de gènes codent pour la chaîne légère d'un récepteur : un segment variable (V), un segment de jonction (J) et un segment constant (C). Les segments V et J codent ensemble pour la région variable de la chaîne du récepteur, tandis que le segment C code pour la région constante. Le gène de la chaîne légère d'immunoglobuline contient un seul segment C, une série de 40 segments V différents et 5 segments J différents. Tous ces fragments codant pour les régions V et J sont disposés en série le long du gène (**figure 43.13**). Comme un gène fonctionnel est issu d'une copie de chaque type de segment, les morceaux peuvent être combinés de 200 manières différentes ($40 V \times 5 J \times 1 C$). Le nombre de combinaisons différentes de chaînes lourdes est encore plus grand, ce qui contribue d'autant à la diversité.

L'assemblage d'un gène d'Ig fonctionnel exige que l'ADN se recombine. Au début de la différenciation d'un lymphocyte B, un ensemble d'enzymes appelées collectivement *recombinase* relie un segment de gène V à un segment de gène J. Cette recombinaison élimine le long bout d'ADN qui les séparait, entraînant ainsi la formation d'un unique exon constitué d'un segment du gène V et d'un segment du gène J. Comme il y a seulement un intron entre les segments J et C, aucun autre réarrangement de l'ADN n'est nécessaire. Les segments J et C du produit de la transcription d'ARN se réuniront plutôt lorsque l'épissage retirera l'ARN intercalaire (voir la figure 17.12).

L'action de la recombinaison est aléatoire, c'est-à-dire qu'elle peut lier n'importe quel des 40 segments de gènes V à n'importe quel des 5 segments de gènes J. Les gènes de chaîne légère et les gènes de chaîne lourde subissent le même type de remaniement. Dans une même cellule, toutefois, seulement un allèle du gène de chaîne légère et un allèle du gène de chaîne lourde sont recombiliés. Ces remaniements sont permanents et transmis aux cellules filles durant la division du lymphocyte.

Une fois que le remaniement des gènes de chaîne légère et de chaîne lourde a eu lieu, les récepteurs d'antigènes peuvent

▼ **Figure 43.13** Le remaniement d'un gène d'immunoglobuline (anticorps). Un gène fonctionnel qui encode le polypeptide à chaîne légère du récepteur d'antigène d'un lymphocyte B résulte de l'assemblage aléatoire des segments de gènes V et J (V_{39} et J_5 dans le présent exemple). La transcription, l'épissage et la traduction donnent une chaîne légère qui se combine avec un polypeptide issu d'un gène de chaîne lourde indépendamment remanié pour former un récepteur fonctionnel. Les lymphocytes B (et T) parvenus à maturation sont des exceptions au principe voulant que toutes les cellules somatiques d'un organisme renferment exactement la même copie d'ADN.



FAITES DES LIENS ► L'épissage alternatif et la jonction des segments V et J par recombinaison donnent des produits génétiques divers à partir d'un ensemble limité de segments de gènes. En quoi ces deux processus diffèrent-ils (voir la figure 18.13)?

être fabriqués. Les gènes remaniés sont transcrits, et les transcrits subissent une maturation qui les prépare à la traduction. Après la traduction, la chaîne légère et la chaîne lourde s'unissent et forment un récepteur d'antigène (voir la figure 43.13). Chaque paire de chaînes lourde et légère remaniée au hasard donne un site de fixation à l'antigène différent. Dans le cas de la population totale de lymphocytes B du corps humain, on a établi le nombre de combinaisons possibles à $3,5 \times 10^6$. Par ailleurs, les mutations qui ont lieu durant la recombinaison VJ ajoutent à la variation et augmentent encore plus le nombre de sites de fixation à l'antigène.

L'origine de la tolérance au soi

Dans l'immunité adaptative, comment l'organisme fait-il pour distinguer le soi du non-soi? Étant donné que les remaniements des gènes de récepteurs d'antigènes s'effectuent au hasard, certains lymphocytes encore immatures produisent des récepteurs d'antigènes qui sont spécifiques d'épitopes des molécules de l'organisme lui-même. Si ces lymphocytes autoréactifs n'étaient pas éliminés ou inactivés, le système immunitaire ne pourrait pas distinguer le soi du non-soi et attaquerait les protéines, les cellules et les tissus du soi. Heureusement, pendant la maturation des lymphocytes B et T dans la moelle osseuse rouge et le thymus, un contrôle des récepteurs d'antigènes permet de déceler une éventuelle autoréactivité. Une partie des lymphocytes B et T munis de récepteurs spécifiques de molécules du soi sont détruits par

apoptose, ou mort cellulaire programmée (voir le concept 11.5). Le reste des lymphocytes autoréactifs deviennent habituellement non fonctionnels. Les lymphocytes restants, dits *naïfs*, sont ceux qui réagiront aux molécules étrangères s'ils rencontrent leurs antigènes respectifs. Ainsi, en temps normal, le corps ne comporte aucun lymphocyte mature qui réagit contre ses propres molécules, ce qui confère au système immunitaire une caractéristique essentielle, la *tolérance au soi*.

La prolifération des lymphocytes B et T

Malgré l'immense diversité des récepteurs d'antigènes, seule une infime fraction est spécifique d'un épitope donné. Dans ces conditions, comment une réponse immunitaire adaptative efficace est-elle possible? Le résultat de la présentation de l'antigène y est pour beaucoup. L'antigène est présenté aux lymphocytes naïfs en patrouille dans les nœuds lymphatiques (voir la figure 43.6), et lorsqu'il rencontre un récepteur d'antigène qui lui est complémentaire, il s'y fixe. Cet appariement entre un récepteur d'antigène et un épitope déclenche alors des événements qui activent le lymphocyte naïf porteur du récepteur complémentaire.

Une fois activé, le lymphocyte B ou T se divise plusieurs fois. La division de chaque lymphocyte activé donne un clone, c'est-à-dire une population de cellules identiques à la cellule mère. Une partie des cellules du clone deviennent des **cellules effectrices**. Les cellules effectrices ont pour la plupart une courte

durée de vie et se mettent immédiatement à combattre l'antigène et tous les agents pathogènes produisant cet antigène. Les cellules effectrices des lymphocytes B sont des cellules plasmiques appelées **plasmocytes**, qui sécrètent des anticorps, tandis que les cellules effectrices des lymphocytes T sont des lymphocytes T auxiliaires ou des lymphocytes T cytotoxiques, dont nous explorerons les rôles au concept 43.3. Les autres cellules du clone deviennent des **cellules mémoire**, dotées d'une longue durée de vie et pouvant donner naissance à des cellules effectrices si l'organisme entre à nouveau en contact avec le même antigène plus tard au cours de sa vie.

La prolifération d'un lymphocyte B en un clone a lieu en réponse à un antigène donné et aux signaux d'une cellule immunitaire. Ce clonage de lymphocytes en fonction d'un antigène particulier s'appelle **sélection clonale**, parce que la rencontre avec un antigène active de façon *sélective* le lymphocyte, qui se divisera pour donner naissance à une population *clonale* de milliers de lymphocytes spécifiques de cet épitope. Les lymphocytes possédant des récepteurs d'antigènes spécifiques d'autres antigènes ne réagissent pas.

La **figure 43.14** résume le processus de sélection clonale des lymphocytes B, qui donnent naissance à des cellules mémoire et à des plasmocytes. Lorsque ce sont des lymphocytes T qui subissent une sélection clonale, ils produisent plutôt des cellules T mémoire et des cellules T effectrices (lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes T auxiliaires).

La mémoire immunologique

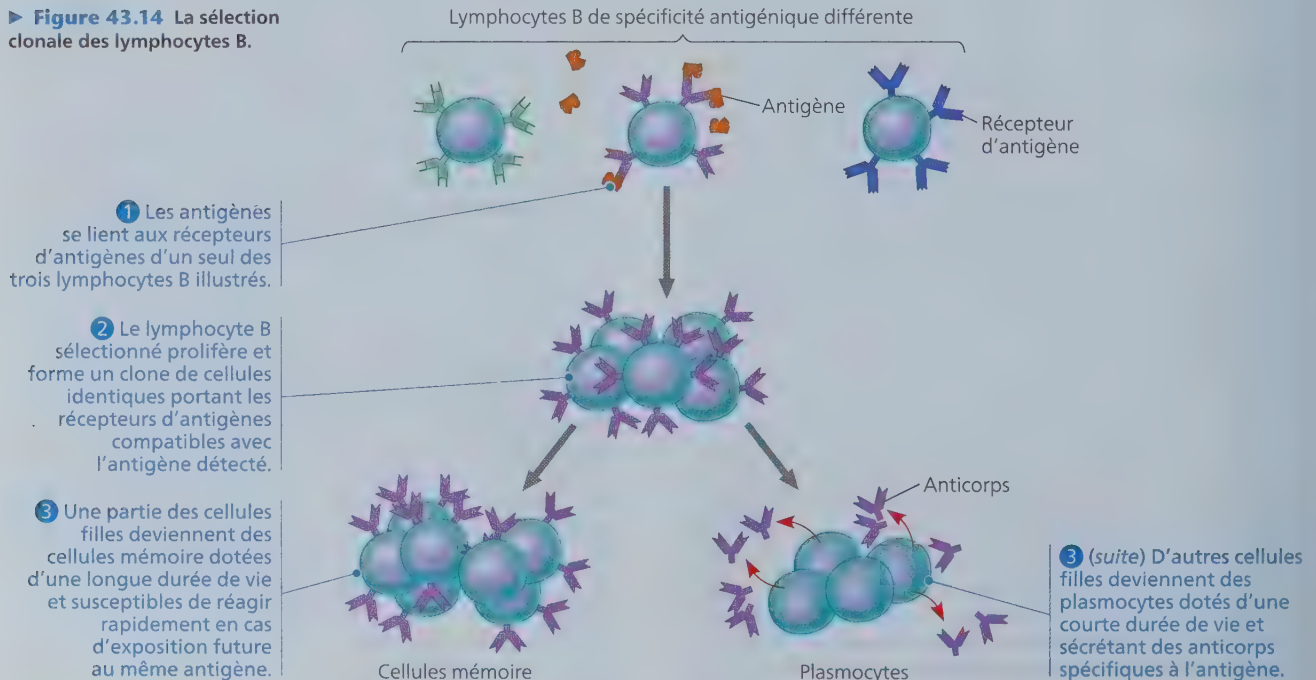
On appelle *mémoire immunologique* la protection à long terme acquise contre certaines maladies après exposition aux agents

pathogènes responsables. La varicelle est un exemple d'une telle maladie. Cette protection a été reconnue voilà 2 400 ans par l'historien grec Thucydide d'Athènes, qui rapporte dans ses écrits que les pestiférés malades étaient soignés par ceux qui avaient survécu à la maladie, « car nul ne souffrait de la peste à deux reprises ».

L'exposition antérieure à un antigène modifie la vitesse, l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. La toute première fois qu'un organisme est exposé à un antigène, les cellules effectrices issues des clones de lymphocytes déclenchent une **réponse immunitaire primaire**. Cette réponse primaire culmine de 10 à 17 jours environ après l'exposition initiale. Pendant cette période, les lymphocytes B et T donnent naissance à leurs formes effectrices. Si le même organisme rencontre le même antigène une deuxième fois, la réaction de défense sera beaucoup plus rapide (de deux à sept jours), plus longue et plus intense. C'est la **réponse immunitaire secondaire**. Les différences qui existent entre la réponse immunitaire primaire et la réponse immunitaire secondaire ressortent clairement lorsqu'on représente graphiquement les concentrations d'anticorps spécifiques dans le sang en fonction du temps (**figure 43.15**).

La réponse immunitaire secondaire dépend des clones de cellules B et T mémoire formés en réponse à la première exposition à un antigène. Comme ces cellules ont une longue durée de vie, ce sont elles qui assurent la mémoire immunologique, qui peut s'étendre sur plusieurs décennies. (La plupart des cellules effectrices ont une durée de vie plus courte.) Quand l'organisme entre en contact avec le même antigène plus tard dans sa vie, les cellules mémoire spécifiques de cet antigène donnent

► **Figure 43.14** La sélection clonale des lymphocytes B.



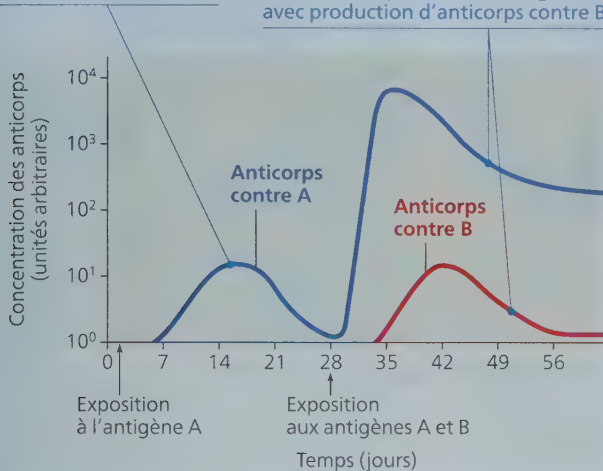
HABILITÉS VISUELLES ► Par souci de simplicité, cette figure montre seulement quelques représentants de chaque type de cellule ou de molécule. À partir de ce que vous avez lu au concept 43.2, estimez le nombre de lymphocytes B différents et le nombre de récepteurs d'antigènes sur chaque lymphocyte B.

▼ Figure 43.15 La spécificité de la mémoire immunologique.

Les cellules mémoire à longue durée de vie engendrées au cours de la réponse immunitaire primaire à l'antigène A donnent naissance à une réponse immunitaire secondaire plus intense au même antigène, mais n'influent pas sur la réponse primaire à un antigène différent (B).

Réponse immunitaire primaire à l'antigène A, avec production d'anticorps contre A

Réponse immunitaire secondaire à l'antigène A, avec production d'anticorps contre A; **réponse immunitaire primaire** à l'antigène B, avec production d'anticorps contre B



INTERPRÉTEZ LES DONNÉES ► Supposons qu'en moyenne, dans l'organisme, 1 lymphocyte B sur 100 000 est spécifique de l'antigène A au jour 16 et que le nombre de lymphocytes B produisant un anticorps spécifique de cet antigène est proportionnel à la concentration de cet anticorps. Selon vous, quelle sera la proportion des lymphocytes B spécifiques de l'antigène A au jour 36 ?

immédiatement naissance à des clones de milliers de cellules effectrices également spécifiques à cet antigène. Il en résulte une défense immunitaire encore plus efficace.

Les processus de la reconnaissance des antigènes, de la sélection clonale et de la mémoire immunologique sont similaires pour les lymphocytes B et les lymphocytes T, mais ces deux classes de lymphocytes combattent l'infection par des moyens différents et dans des circonstances différentes, comme nous allons le voir au concept 43.3.

RETOUR SUR LE CONCEPT 43.2

- 1. FAITES UN DESSIN** ► Dessinez un récepteur d'antigène de lymphocyte B et indiquez les régions V et C des chaînes légères et lourdes. Indiquez ensuite les parties suivantes : ponts disulfure, sites de fixation à l'antigène et région transmembranaire. Où ces dernières parties sont-elles situées par rapport aux régions V et C ?
- 2.** Nommez deux avantages que procurent les cellules mémoire quand notre organisme entre en contact avec un agent pathogène pour la seconde fois.
- 3. ET SI ?** ► Si deux copies d'un gène de chaîne légère et d'un gène de chaîne lourde se recombinaient dans chaque lymphocyte B (diploïde), en quoi la maturation et la fonction du lymphocyte B seraient-elles différentes ?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

L'immunité adaptative combat l'infection des liquides corporels et des cellules de l'organisme

Maintenant que nous avons exploré la production des clones des lymphocytes, nous allons voir comment ces cellules aident à combattre les infections et à atténuer les dommages causés par les agents pathogènes. La protection conférée par les lymphocytes B et T relève de deux types de réponses : la réponse immunitaire humorale et la réponse immunitaire cellulaire. La **réponse immunitaire humorale** a lieu dans le sang et la lymphe, autrefois appelés humeurs (liquides), d'où le qualificatif *humorale*. Dans cette réponse immunitaire, les anticorps aident à neutraliser ou à détruire les toxines et les agents pathogènes, donc les antigènes exogènes présents dans le sang et la lymphe. Dans la **réponse immunitaire cellulaire**, ou à médiation cellulaire, des lymphocytes T spécialisés détruisent directement des cellules infectées, c'est-à-dire les cellules présentant des antigènes endogènes. Les réponses humorale et cellulaire comprennent toutes deux une réponse immunitaire primaire et une réponse immunitaire secondaire ; ce sont les cellules mémoire qui permettent à la réponse secondaire d'avoir lieu.

Les lymphocytes T auxiliaires : des activateurs de l'immunité adaptative

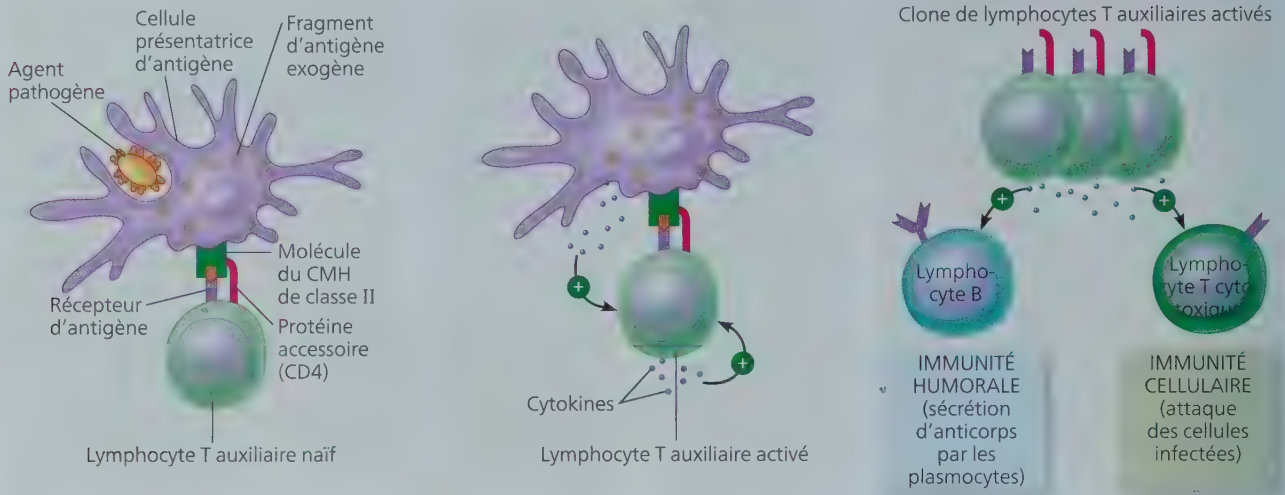
C'est un type de lymphocyte T, appelé **lymphocyte T auxiliaire** (LTA), qui active la réponse humorale et la réponse cellulaire. Cette activation ne peut toutefois se faire qu'à deux conditions. Premièrement, une molécule étrangère doit se lier spécifiquement au récepteur d'antigène du LTA. Deuxièmement, cet antigène doit être exposé à la surface d'une **cellule présentatrice d'antigène**. La cellule présentatrice d'antigène peut être une cellule dendritique, un macrophagocyte ou un lymphocyte B.

À l'instar des cellules immunitaires, les cellules infectées exposent, elles aussi, les antigènes à leur surface. Quelle différence, donc, y a-t-il entre ces cellules et les cellules présentatrices d'antigène ? En fait, la différence réside dans l'existence de deux classes de molécules du CMH. La plupart des cellules de l'organisme possèdent seulement des molécules du CMH de classe I, alors que les cellules présentatrices d'antigène ont à la fois les molécules du CMH de classe I et celles du CMH de classe II. Les molécules du CMH de classe I présentent des antigènes endogènes et des autoantigènes. Les molécules du CMH de classe II présentent des antigènes exogènes. Ce sont les molécules du CMH de classe II qui donnent à la cellule présentatrice d'antigène une signature moléculaire reconnaissable.

La présentation d'un épitope spécifique met en œuvre des interactions d'une très grande complexité entre un LTA naïf et une cellule présentatrice d'antigène (**figure 43.16**). Les récepteurs d'antigènes à la surface du LTA se lient au fragment d'antigène exogène et à la molécule du CMH de classe II qui présente ce fragment sur la cellule présentatrice d'antigène. Au même moment, une protéine accessoire appelée CD4 à la surface du LTA se lie à cette molécule du CMH de classe II afin d'aider les

▼ **Figure 43.16** Le rôle central des lymphocytes T auxiliaires dans les réponses immunitaires humorale et cellulaire.

Dans cet exemple, un lymphocyte T auxiliaire réagit à une cellule dendritique qui présente un antigène.



1 Après avoir capturé et dégradé un agent pathogène, une cellule présentatrice d'antigène expose des fragments d'antigène exogène formant un complexe avec des molécules du CMH de classe II à la surface de la cellule. Un lymphocyte T auxiliaire (LTA) spécifique s'attache à ce complexe par l'intermédiaire de son récepteur d'antigène et d'une protéine accessoire appelée CD4.

2 La liaison du LTA stimule la sécrétion de cytokines par la cellule présentatrice d'antigène. Ces cytokines ainsi que les cytokines du LTA lui-même activent le LTA et stimulent sa prolifération.

3 La prolifération du LTA donne naissance à un clone de LTA activés, qui sont tous dotés de récepteurs pour le même complexe CMH-fragment d'antigène. Ces LTA sécrètent d'autres cytokines qui contribuent à l'activation des lymphocytes B et des lymphocytes T cytotoxiques.

cellules à demeurer réunies. Durant cette interaction entre les deux cellules, des signaux émis sous la forme de cytokines sont échangés dans les deux directions. Par exemple, quand elle présente un antigène à un LTA, une cellule dendritique sécrète des cytokines qui, en collaboration avec l'antigène présenté, viennent activer le LTA, qui produit alors son propre ensemble de cytokines. Le contact prolongé entre les surfaces cellulaires donne aussi lieu à d'autres échanges d'information.

Les cellules présentatrices d'antigène interagissent avec les lymphocytes T auxiliaires dans plusieurs contextes. Par exemple, la présentation d'un antigène par une cellule dendritique ou un macrophagocyte active un LTA naïf, qui se divise ensuite et donne naissance à un clone de LTA activés. Les lymphocytes B, eux, présentent des antigènes aux LTA déjà activés, qui à leur tour activent les lymphocytes B eux-mêmes. Les LTA activés aident également à stimuler les lymphocytes T cytotoxiques, comme nous le verrons bientôt.

Les lymphocytes B et les anticorps réagissent aux agents pathogènes extracellulaires

La sécrétion d'anticorps est la caractéristique distinctive de la réponse immunitaire humorale, et elle débute par l'activation des lymphocytes B.

L'activation des lymphocytes B

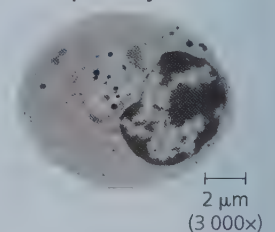
Comme le montre la **figure 43.17**, l'activation de la réponse immunitaire humorale fait intervenir des lymphocytes T auxiliaires et des protéines de surface des agents pathogènes. Stimulé

par l'antigène et les cytokines, le lymphocyte B prolifère et se différencie en lymphocytes B mémoire et en plasmocytes qui sécrètent des anticorps.

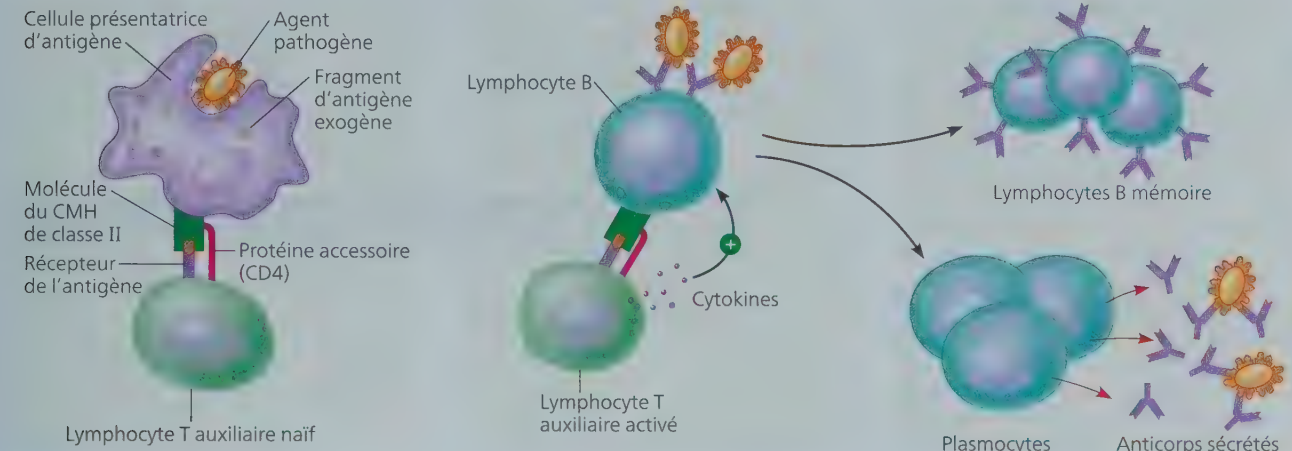
La voie du traitement d'un antigène et de sa présentation chez les lymphocytes B diffère de celles des autres cellules présentatrices d'antigène. Alors que le macrophagocyte et la cellule dendritique présentent des fragments provenant d'une grande variété d'antigènes protéiques, le lymphocyte B présente seulement l'antigène auquel il se lie spécifiquement. Quand les molécules d'un antigène se fixent pour la première fois aux récepteurs à la surface d'un lymphocyte B naïf, la cellule absorbe quelques molécules étrangères grâce à une endocytose par récepteurs interposés (voir la figure 7.19). La protéine du CMH de classe II du lymphocyte B présente alors un fragment à un LTA. Ce contact direct, de cellule à cellule, est essentiel à l'activation des lymphocytes B (voir l'étape 2 dans la figure 43.17).

L'activation d'un lymphocyte B provoque une imposante réponse immunitaire humorale : un seul lymphocyte B activé donne naissance à des milliers de plasmocytes identiques. Ces plasmocytes cessent d'exprimer le récepteur d'antigène lié à la membrane et commencent plutôt à sécréter la forme soluble du récepteur : des anticorps (voir l'étape 3 de la figure 43.17). Chaque plasmocyte sécrète environ 2 000 molécules d'anticorps par seconde, soit presque 1 milliard de molécules d'anticorps en tout pendant

▼ Un plasmocyte.



▼ **Figure 43.17 L'activation d'un lymphocyte B dans la réponse immunitaire humorale.** Pour amorcer une réponse humorale, la plupart des antigènes protéiques nécessitent l'intervention des lymphocytes T auxiliaires activés. Un macrophagocyte (illustré ici) ou une cellule dendritique peuvent activer un lymphocyte T auxiliaire (LTA) qui, à son tour, permet au lymphocyte B de donner naissance à des plasmocytes sécrétant d'antigènes.



- 1 Après avoir absorbé et dégradé un agent pathogène, la cellule présentatrice d'antigène présente un fragment d'antigène exogène associé à une molécule du CMH de classe II. Un LTA naïf qui reconnaît le complexe présenté est activé par des cytokines sécrétées par la cellule présentatrice d'antigène.
- 2 Le lymphocyte B muni de récepteurs pour le même épitope absorbe l'antigène. Il présente ensuite un fragment de cet antigène exogène associé à une molécule du CMH de classe II. Un LTA activé portant des récepteurs spécifiques du fragment présenté se lie au lymphocyte B et l'active.
- 3 Le lymphocyte B activé prolifère et se différencie en lymphocytes B mémoire et en plasmocytes sécrétant des anticorps. Les anticorps sécrétés sont spécifiques du même antigène bactérien qui a amorcé la réponse.

? Examinez les étapes illustrées dans cette figure, puis indiquez une fonction accomplie par les récepteurs d'antigènes de surface des lymphocytes B mémoire.

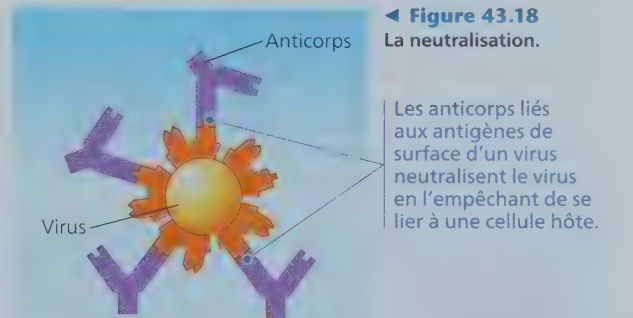
la durée de sa vie (4 ou 5 jours). En outre, comme la plupart des antigènes reconnus par les lymphocytes B contiennent de multiples épitopes, une exposition à un seul antigène activera donc normalement une grande variété de lymphocytes B, et ceux-ci sécrèteront les différents plasmocytes qui produiront des anticorps dirigés contre les différents épitopes de ce même antigène.

La fonction des anticorps

Les anticorps ne détruisent pas directement les agents pathogènes en se liant à leurs antigènes. Ils perturbent plutôt leurs activités et les marquent de diverses manières afin de les inactiver ou de les préparer à être détruits. Pensons, par exemple, à la *neutralisation*, un processus au cours duquel l'anticorps se fixe à une protéine de surface d'un virus (figure 43.18). En se liant à ces protéines, les anticorps neutralisent les virus et les empêchent d'infecter une cellule hôte. Les anticorps se lient parfois à des toxines libérées dans les liquides corporels afin de les empêcher de pénétrer dans les cellules de l'organisme.

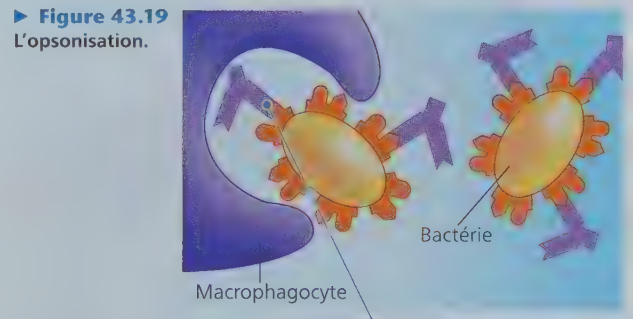
Dans un autre processus, l'*opsonisation*, la liaison des anticorps à des bactéries n'empêche pas l'infection ; elle favorise plutôt la reconnaissance par des macrophagocytes ou des neutrophiles et, par le fait même, facilite la phagocytose (figure 43.19). Étant donné que chaque anticorps possède deux sites de fixation de l'antigène, les anticorps peuvent aussi accélérer la phagocytose en liant ensemble des cellules bactériennes, des virus ou d'autres substances étrangères afin de former des agrégats : c'est l'*agglutination*.

Quand des anticorps facilitent la phagocytose par l'intermédiaire de l'opsonisation, par exemple, ils contribuent également



◀ **Figure 43.18**
La neutralisation.

Les anticorps liés aux antigènes de surface d'un virus neutralisent le virus en l'empêchant de se lier à une cellule hôte.



▶ **Figure 43.19**
L'opsonisation.

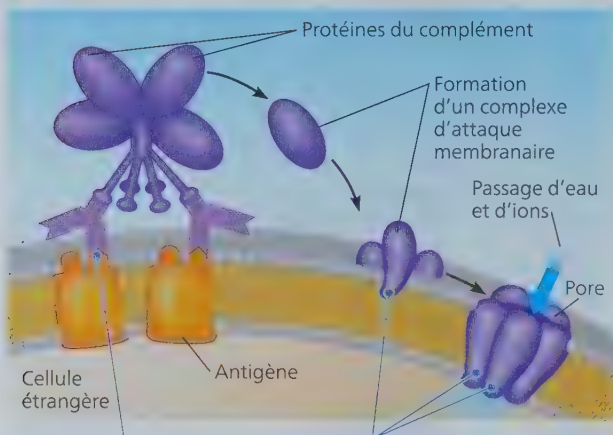
La liaison des anticorps aux antigènes de surface des bactéries facilite la phagocytose par les macrophagocytes et les neutrophiles.

à mieux cibler la réponse immunitaire humorale. Rappelez-vous que la phagocytose permet aux macrophagocytes et aux cellules dendritiques de présenter des antigènes aux lymphocytes T auxiliaires et de les stimuler afin que ceux-ci, à leur tour, stimulent des lymphocytes B, ceux-là mêmes qui ont donné naissance aux anticorps déjà mobilisés pour la phagocytose. Cette réactivation entre l'immunité innée et l'immunité adaptative permet le déploiement d'une réponse efficace et coordonnée contre l'infection.

Les anticorps interviennent parfois de concert avec les protéines du système du complément pour se débarrasser des agents pathogènes (**figure 43.20**). (Le nom *complément* fait référence au fait que ces protéines ajoutent à l'efficacité des attaques des anticorps contre les bactéries.) La liaison d'une protéine du complément à un complexe antigène-anticorps sur une cellule étrangère amorce la production d'un *complexe d'attaque membranaire* qui perce un pore dans la membrane de la cellule. Ce pore permet aux ions et à l'eau de pénétrer dans la cellule, qui gonfle et meurt. Qu'elle soit déclenchée dans le cadre des défenses innées ou dans le cadre des défenses adaptatives, cette cascade d'activités aboutit à la lyse des cellules étrangères et à la production de facteurs qui provoquent l'inflammation ou stimulent la phagocytose.

Les anticorps mènent leurs principales batailles dans les liquides corporels, mais il existe un autre mécanisme par lequel ils peuvent détruire des cellules infectées. Quand un virus détourne le mécanisme biosynthétique d'une cellule hôte pour produire ses propres protéines virales, celles-ci peuvent apparaître à la surface de la cellule infectée, ce qui constitue un antigène endogène. Si des anticorps spécifiques des épitopes de ces protéines virales se lient aux protéines exposées, il se forme des complexes dont la présence peut mobiliser une cellule tueuse naturelle. Cette cellule libère alors des protéines (perforines et granzymes) qui provoquent l'apoptose de la cellule infectée. Les activités de l'immunité innée et de l'immunité adaptative sont, encore une fois, étroitement reliées.

▼ **Figure 43.20** L'activation du système du complément et la formation de pores.








La liaison des anticorps aux antigènes de surface d'une cellule étrangère active le système du complément.

Après l'activation du système du complément, le complexe d'attaque membranaire perce des pores dans la membrane de la cellule étrangère. Ces pores laissent entrer de l'eau et des ions. La cellule gonfle et meurt.

Les lymphocytes B peuvent exprimer cinq types, ou *classes*, d'immunoglobulines (IgA, IgD, IgE, IgG et IgM). Pour un lymphocyte B donné, chaque classe possède la même spécificité de fixation à l'antigène, mais les régions C de leurs chaînes lourdes sont différentes. Le récepteur d'antigène appelé IgD est exclusivement lié à la membrane. Les quatre autres classes ont des formes solubles, comme les anticorps présents dans le sang, les larmes, la salive et le lait maternel. Le **tableau 43.1** présente les cinq classes d'anticorps et leurs fonctions.

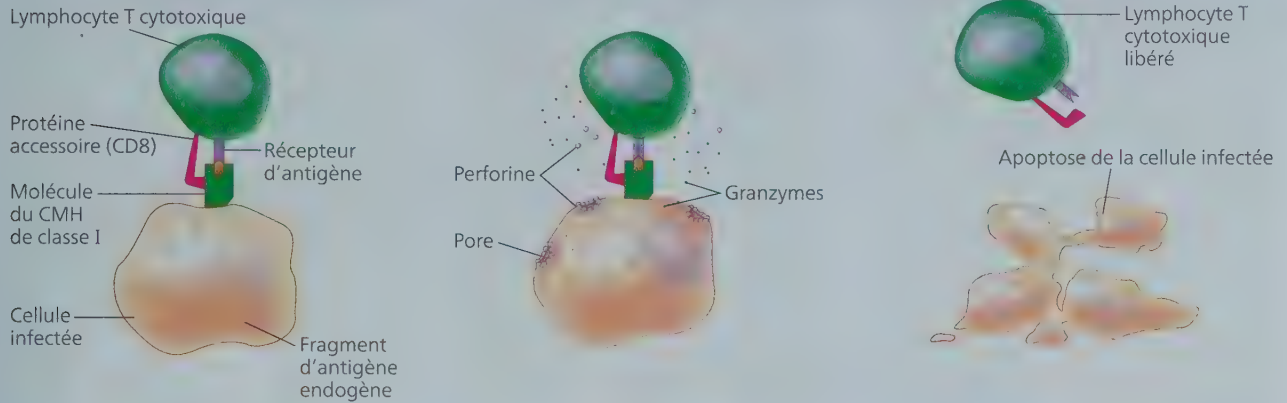
Tableau 43.1 Les cinq classes d'immunoglobulines

Classe	Fonction
IgA  Dimère	Les plus abondantes dans les sécrétions; empêchent les agents pathogènes de s'attacher aux cellules épithéliales des muqueuses et de l'épiderme.
IgD  Monomère	Ancrées à la membrane des lymphocytes B; servent de récepteur d'antigène.
IgE  Monomère	Se lient aux mastocytes et aux basophiles par l'intermédiaire de leur tige; déclenchent la sécrétion d'histamine lorsqu'elles sont activées par un antigène qui se fixe à leurs sites de liaison.
IgG  Monomère	Principaux anticorps de la réponse immunitaire secondaire; neutralisent les antigènes; facilitent leur phagocytose et activent le système du complément.
IgM  Pentamère	Premiers anticorps sécrétés par les plasmocytes durant la réponse immunitaire primaire; fixent et activent le système du complément. La forme monomère (non illustrée) est ancrée à la membrane des lymphocytes B; servent de récepteur d'antigène (comme les IgD).

Les lymphocytes T cytotoxiques réagissent aux cellules infectées

En l'absence de réponse immunitaire, les agents pathogènes peuvent se reproduire dans les cellules qu'ils infectent et les détruire (**figure 43.21**). Dans la réponse immunitaire cellulaire, les **lymphocytes T cytotoxiques** (LTC) utilisent des protéines toxiques pour détruire les cellules infectées par des virus ou d'autres agents pathogènes intracellulaires, et elles le font avant que ces agents pathogènes parviennent à maturité. Pour devenir actifs, les LTC naïfs doivent recevoir des signaux émis par des lymphocytes T auxiliaires et interagir avec une cellule présentatrice d'antigène endogène. Plus précisément, les LTC naïfs doivent se lier, à l'aide de leurs récepteurs d'antigènes, à une cellule présentatrice d'antigène qui affiche un antigène endogène associé avec le CMH de classe I. Pour que l'activation devienne opérationnelle, le LTC doit recevoir des signaux émis par le LT auxiliaire qui a été préalablement activé. Le LTC activé subit alors la sélection clonale et forme des cellules mémoire et des cellules effectrices. Les fragments de protéines étrangères synthétisées dans des cellules hôtes infectées,

▼ **Figure 43.21** La destruction d'une cellule hôte infectée par des lymphocytes T cytotoxiques. Un lymphocyte T cytotoxique (LTC) activé libère des molécules qui perforent la membrane de la cellule infectée ainsi que des enzymes qui dégradent les protéines et provoquent la mort cellulaire.



1 Un LTC activé se fixe sur une cellule infectée par l'intermédiaire du complexe formé par le CMH de classe I et le fragment d'antigène endogène sur la cellule infectée. Cette liaison s'effectue au moyen de son récepteur d'antigène avec l'aide d'une protéine accessoire appelée CD8.

2 Le LTC libère des molécules de perforine, qui perforent la membrane de la cellule infectée, et des granzymes (enzymes qui dégradent des protéines), qui pénètrent dans la cellule infectée par endocytose.

3 Les granzymes amorcent l'apoptose dans la cellule infectée, ce qui mène à la fragmentation du noyau et du cytoplasme et, par la suite, à la mort de la cellule. Après la destruction de la cellule, le LTC peut attaquer d'autres cellules infectées.

les antigènes endogènes, s'associent aux molécules du CMH de classe I et sont exposés à la surface des cellules, où ils peuvent être reconnus par les LTC. Comme les lymphocytes T auxiliaires, les LTC possèdent une protéine accessoire qui se lie à la molécule du CMH. Cette protéine accessoire, appelée CD8, aide à garder les deux cellules en contact, le temps que le LTC détruise la cellule infectée.

La destruction d'une cellule hôte infectée par un lymphocyte T cytotoxique fait appel à la sécrétion de protéines (perforines et granzymes) qui altèrent l'intégrité de la membrane et provoquent la mort cellulaire (l'apoptose; voir la figure 43.21). Non seulement la mort de la cellule infectée prive l'agent pathogène d'un lieu de multiplication, mais elle l'expose aussi aux anticorps en circulation. La liaison des anticorps aux antigènes et l'élimination de l'agent pathogène s'en trouvent facilitées.

La réponse immunitaire humorale et la réponse immunitaire cellulaire: un résumé

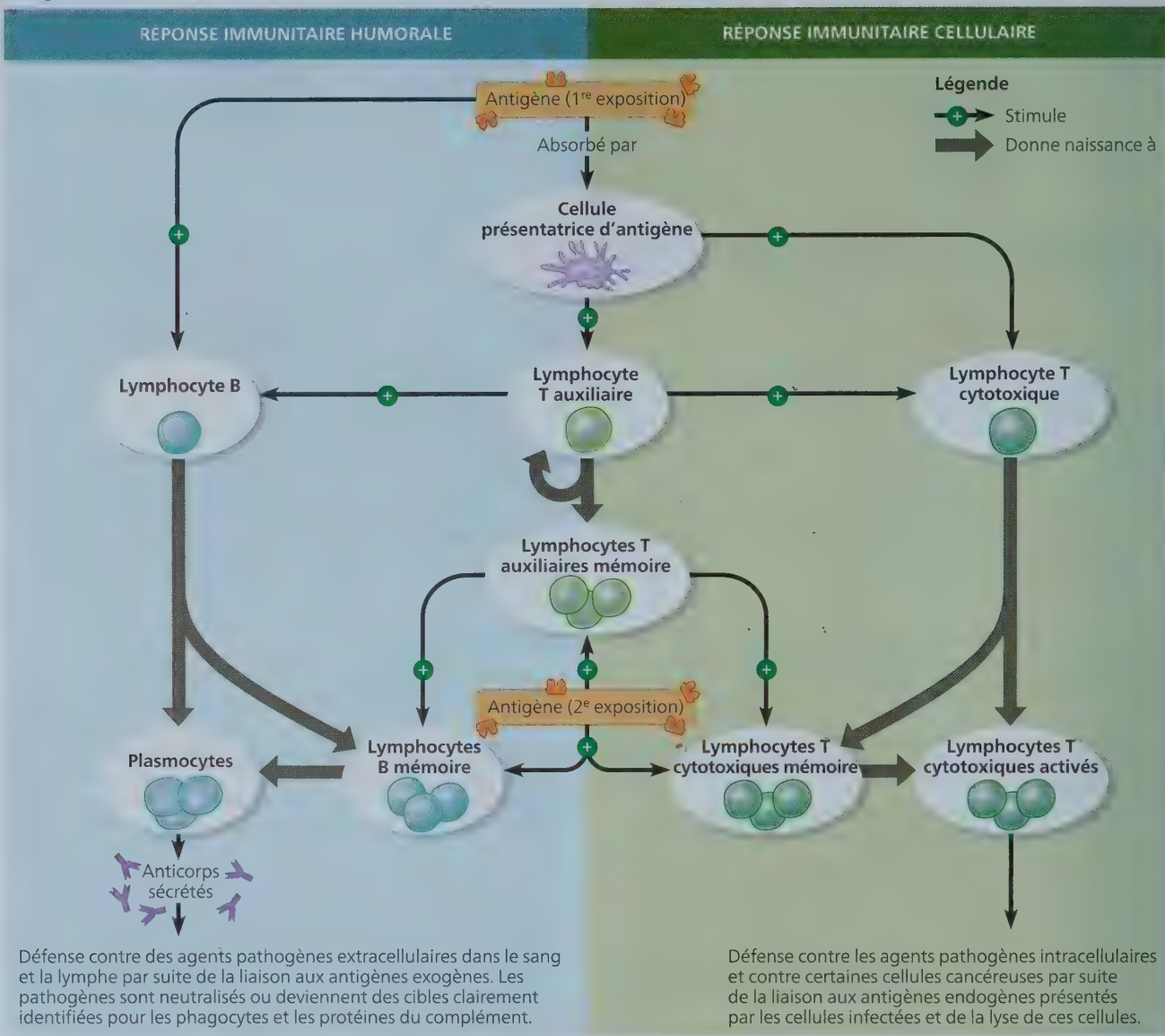
Comme nous l'avons vu, les réponses immunitaires humorales et cellulaires peuvent comporter des réactions primaires et secondaires. Les cellules mémoire de chaque type – lymphocyte T auxiliaire, lymphocyte B et lymphocyte T cytotoxique – permettent la réaction secondaire. Par exemple, quand les liquides corporels sont réinfectés par un agent pathogène antérieurement responsable d'une infection, les lymphocytes B mémoire et les lymphocytes T auxiliaires mémoire enclenchent une réponse humorale secondaire. La figure 43.22 résume l'immunité adaptative et schématise les événements qui déclenchent les réponses immunitaires humorale et cellulaire. Elle fait également ressortir les différences touchant la réponse immunitaire selon qu'elle a lieu dans les liquides corporels ou les cellules, ainsi que le rôle central des lymphocytes T auxiliaires.

L'immunisation

La protection conférée par la réponse immunitaire secondaire est à la base de l'**immunisation**, une opération qui consiste à mettre l'organisme en contact avec des antigènes dans le but de provoquer une réponse immunitaire adaptative et la production de cellules mémoire. En 1796, le médecin britannique Edward Jenner a observé que les femmes travaillant dans les laiteries qui avaient contracté la vaccine, une infection virale des vaches, résistaient à la variole, une maladie beaucoup plus dangereuse. Jenner a pratiqué la toute première immunisation connue (aussi appelée *vaccination*, du latin *vacca*, « vache »): il a utilisé le virus de la vaccine des vaches pour induire l'immunité adaptative contre le virus de la variole, très semblable. De nos jours, l'immunisation se fait au moyen de vaccins (préparations d'antigènes) fabriqués à partir de diverses sources, dont des toxines bactériennes inactives, des agents pathogènes morts ou affaiblis, des fragments d'agent pathogène et, même, des gènes qui codent pour des protéines microbiennes. Tous ces agents déclenchent une réponse immunitaire primaire et la mémoire immunitaire à long terme, grâce aux cellules mémoire (voir la figure 43.15). Une personne vaccinée qui entre en contact avec l'agent pathogène contre lequel elle a été immunisée manifesterait la même réponse immunitaire secondaire qu'une personne ayant déjà eu la maladie.

Les programmes de vaccination ont permis de mettre un frein à beaucoup de maladies qui, autrefois, tuaient ou handicapait des milliers de personnes. À la fin des années 1970, une campagne de vaccination à l'échelle mondiale a mené à l'éradication de la variole. Dans les pays développés, la vaccination systématique des nourrissons et des enfants a considérablement réduit l'incidence de maladies parfois dévastatrices comme la poliomyélite et la rougeole (figure 43.23). Malheureusement, on ne dispose pas de vaccins contre tous les agents pathogènes, et

▼ **Figure 43.22** La réponse immunitaire adaptative.



HABILETÉS VISUELLES ► Indiquez les flèches faisant partie de la réponse immunitaire primaire et celles faisant partie de la réponse immunitaire secondaire.

certains vaccins ne sont pas disponibles facilement dans les régions défavorisées du monde.

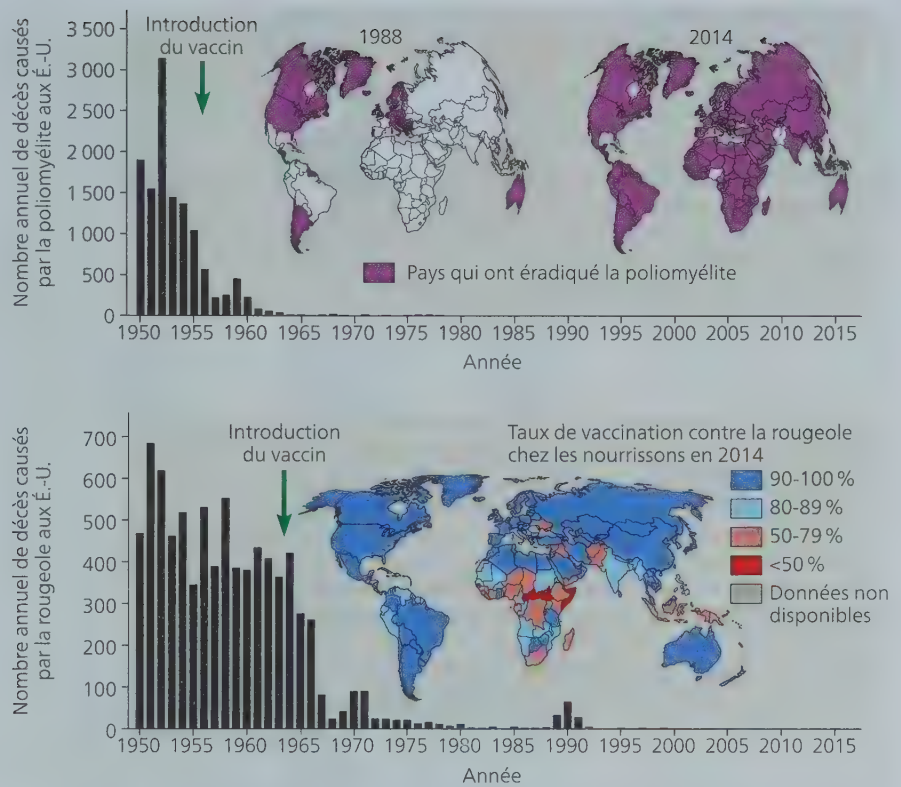
La désinformation au sujet de l'innocuité des vaccins et les craintes relatives aux effets secondaires causent un problème de santé publique de plus en plus préoccupant. Prenons l'exemple de la rougeole. Les effets secondaires du vaccin contre la rougeole sont extrêmement rares : moins de 1 enfant sur 1 million présente une réaction allergique grave à ce vaccin. La maladie, par contre, est demeurée très dangereuse : bon an mal an, elle tue plus de 200 000 personnes. Malheureusement, la baisse des taux de vaccination contre la rougeole aux Pays-Bas, en Russie et aux États-Unis a entraîné de récentes flambées de la maladie et beaucoup de décès évitables. En 2014-2015, une éclosion de rougeole

a été déclenchée par un visiteur du parc thématique de Disney dans le Sud de la Californie. La maladie s'est propagée dans plusieurs États et a infecté de nombreuses personnes de tous les groupes d'âge (de 6 à 70 ans).

L'immunité active et l'immunité passive

Jusqu'à maintenant, notre exploration a surtout porté sur l'**immunité active**, celle qui s'obtient naturellement après une exposition à un agent pathogène (par infection ou vaccination) et qui se manifeste par une réponse immunitaire. Un autre type d'immunité est conféré lorsque les anticorps IgG d'une femme enceinte sont transmis au fœtus par l'intermédiaire du placenta.

► **Figure 43.23** La protection par la vaccination contre deux maladies contagieuses potentiellement mortelles. Les deux graphiques représentent le nombre annuel de décès causés par la poliomyélite et la rougeole, respectivement, aux États-Unis. Les cartes du monde montrent les progrès réalisés pour éradiquer ces maladies.



Cette immunité est appelée **immunité passive**, parce que les anticorps du receveur (le fœtus) sont produits par un autre individu (la mère). Après la naissance, les anticorps IgA contenus dans le lait maternel protègent le tube digestif du bébé contre les infections jusqu'à ce que son propre système immunitaire se soit développé. Étant donné que l'immunité passive ne sollicite pas l'action des lymphocytes B et T du receveur, elle procure une protection immédiate, mais dont la durée ne dépasse pas celle des anticorps produits (quelques semaines à quelques mois).

Dans l'immunisation passive artificielle, les anticorps d'un animal qui a déjà acquis l'immunité sont injectés à un autre animal qui n'est pas immunisé. Par exemple, une personne qui a été mordue par une chauve-souris est parfois traitée avec un sérum antirabique, que l'on a obtenu de chevaux immunisés contre le virus de la rage. Quand le sérum antirabique est administré dans les heures suivant la morsure, les anticorps du sérum administré peuvent neutraliser les virus avant qu'ils ne causent d'importants dommages.

Les anticorps: des outils

Les anticorps qu'un animal produit après avoir rencontré un antigène sont les produits de nombreux clones différents de plasmocytes, qui correspondent chacun spécifiquement à un épitope différent. Il est toutefois possible d'obtenir en laboratoire des **anticorps monoclonaux** que l'on prépare à partir d'une seule lignée clonale de lymphocytes B mis en culture. Tous les anticorps monoclonaux produits dans une telle culture sont identiques et spécifiques au même type d'épitope d'un antigène.

Les anticorps monoclonaux ont grandement contribué aux progrès récents accomplis par la médecine. Par exemple, les tests de grossesse font appel à des anticorps monoclonaux pour révéler la présence de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Étant donné que l'hCG est produite dès l'implantation de l'embryon dans l'utérus (voir le concept 46.5), sa présence dans l'urine est un indicateur fiable de la grossesse et permet donc de la détecter très tôt. On a aussi recours à l'injection d'anticorps monoclonaux pour traiter de nombreuses maladies humaines, dont certains types de cancer.

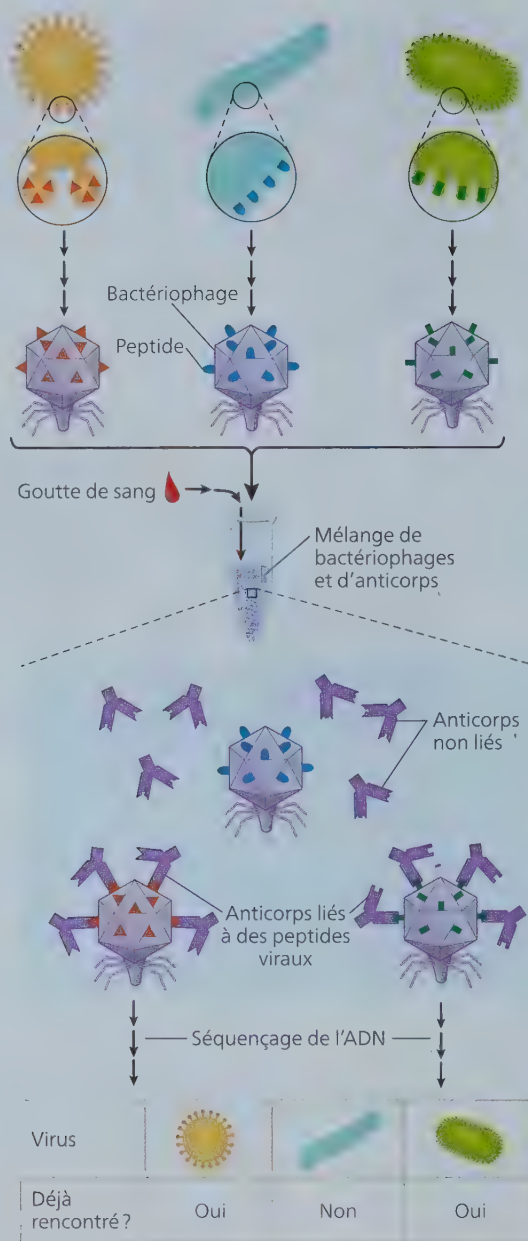
Un des plus récents outils diagnostiques permet de répertorier tous les virus qu'une personne a rencontrés dans sa vie à la suite d'une infection ou d'une vaccination à partir d'une simple goutte de sang. Pour détecter les anticorps que la personne a produits contre ces virus, les chercheurs utilisent une banque d'environ 100 000 bactériophages qui présentent chacun un peptide différent provenant des quelque 200 espèces de virus qui infectent les humains. La **figure 43.24** donne un aperçu du fonctionnement de cette technique diagnostique.

Le rejet immunitaire

Le système immunitaire effectue la distinction entre les cellules de l'organisme et les agents pathogènes envahisseurs, mais il peut aussi attaquer les cellules provenant d'autres individus. Par exemple, un fragment de peau greffé sur une personne génétiquement différente du donneur aura une apparence saine pendant environ une semaine, mais il sera détruit (rejeté) ensuite par la réponse immunitaire du receveur. Il s'avère que les molécules du

► **Figure 43.24 Un test exhaustif qui répertorie tous les virus rencontrés dans le passé.** En combinant la puissance du séquençage de l'ADN avec la spécificité de la reconnaissance des antigènes par les anticorps, des chercheurs ont pu identifier chaque virus que le système immunitaire d'une personne a affronté au cours de sa vie.

ET SI ? ► Pour tous les anticorps illustrés ici, un seul site de liaison à l'antigène est occupé. Si un même anticorps se lie à deux bactériophages, en quoi cela changera-t-il les résultats ?



CMH sont très souvent responsables de ce type de rejet. Pourquoi ? Parce que chacun de nous exprime des protéines du CMH dont la synthèse est commandée par plus d'une douzaine de gènes différents. De plus, chez l'humain, il existe plus d'une centaine de versions différentes (ou allèles) des gènes du CMH. Par conséquent, il est pratiquement impossible, sauf chez les jumeaux homozygotes, que deux personnes aient le même ensemble de protéines du CMH à la surface de leurs cellules. Ce sont ces différences qui peuvent déclencher une réponse immunitaire chez le receveur d'une greffe ou d'une transplantation, réponse qui se soldera par un rejet. Pour atténuer le risque de rejet dans le cas de transplants non identiques, il faut utiliser

le tissu d'un donneur dont les molécules du CMH présentent un maximum de compatibilité avec celles du receveur. De plus, le receveur doit absorber divers médicaments pour supprimer les réponses immunitaires (mais ces médicaments le rendront plus susceptible de souffrir d'une infection).

Les groupes sanguins et les transfusions sanguines

En ce qui concerne les transfusions sanguines, le système immunitaire du receveur est capable de reconnaître les glucides étrangers présents à la surface des érythrocytes ; le cas échéant, il déclenche une réponse immédiate et catastrophique. Pour éviter ce danger, la transfusion doit impérativement tenir

compte du système sanguin ABO du donneur et du receveur. Les érythrocytes du groupe sanguin A portent le glucide A à leur surface. De la même façon, les érythrocytes du groupe B portent le glucide B et ceux du groupe AB portent à la fois les glucides A et B. Quant aux érythrocytes du groupe O, ils ne portent aucun de ces glucides (voir la figure 14.11).

Pourquoi le système immunitaire reconnaît-il certains glucides présents sur les érythrocytes ? Parce que certaines bactéries auxquelles nous sommes exposés possèdent des épitopes très semblables aux glucides des érythrocytes humains. Une personne du groupe A réagira donc à l'épitope bactérien similaire au glucide B et fabriquera des anticorps qui réagiront avec n'importe quel glucide B introduit dans son organisme lors d'une transfusion. Mais elle ne fabriquera pas d'anticorps visant les épitopes bactériens semblables aux glucides A, parce que les lymphocytes qui réagissent aux molécules du soi sont inactivés ou détruits au cours du développement.

Pour comprendre l'incidence des groupes sanguins ABO sur les transfusions, poursuivons avec l'exemple d'une personne du groupe A qui reçoit une transfusion de sang du groupe B. Ses anticorps anti-B déclencheront une réponse immunitaire marquée par la lyse des érythrocytes transfusés, qui s'accompagnera de frissons, de fièvre, d'un état de choc et de troubles rénaux. De même, les anticorps anti-A présents dans le sang du groupe B du donneur agiront contre les érythrocytes du groupe A du receveur. Bien que ce type de réaction empêche les personnes du groupe O de recevoir des transfusions de tout autre groupe sanguin, la récente découverte d'enzymes pouvant éliminer les glucides A et B à la surface des érythrocytes pourrait contourner le problème dans le futur.

RETOUR SUR LE CONCEPT 43.3

1. Si un enfant naît sans thymus, quelles sont les cellules et les fonctions qui feront défaut à son organisme ? Expliquez votre réponse.
2. Lorsqu'on traite des anticorps avec une certaine protéase, les chaînes lourdes sont coupées en deux, de sorte que les deux bras de la molécule en forme de Y sont libres. Comment ces anticorps peuvent-ils continuer à fonctionner ?
3. **ET SI ?** ► Une personne mordue par une chauve-souris reçoit un sérum antirabique. Pourquoi le même traitement pourrait-il avoir des résultats différents dans le cas d'une seconde morsure ?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

CONCEPT 43.4

Un dérèglement de la fonction immunitaire peut entraîner ou exacerber des maladies

L'immunité adaptative confère une protection considérable contre une foule d'agents pathogènes, mais elle n'est pas infailible. Dans la présente et dernière partie de ce chapitre, nous nous pencherons sur les problèmes de santé causés par la suppression ou l'altération du système immunitaire. Nous verrons ensuite certaines adaptations qui sont apparues chez les agents

pathogènes au cours de l'évolution et qui leur permettent d'affaiblir la réponse immunitaire adaptative de leurs hôtes.

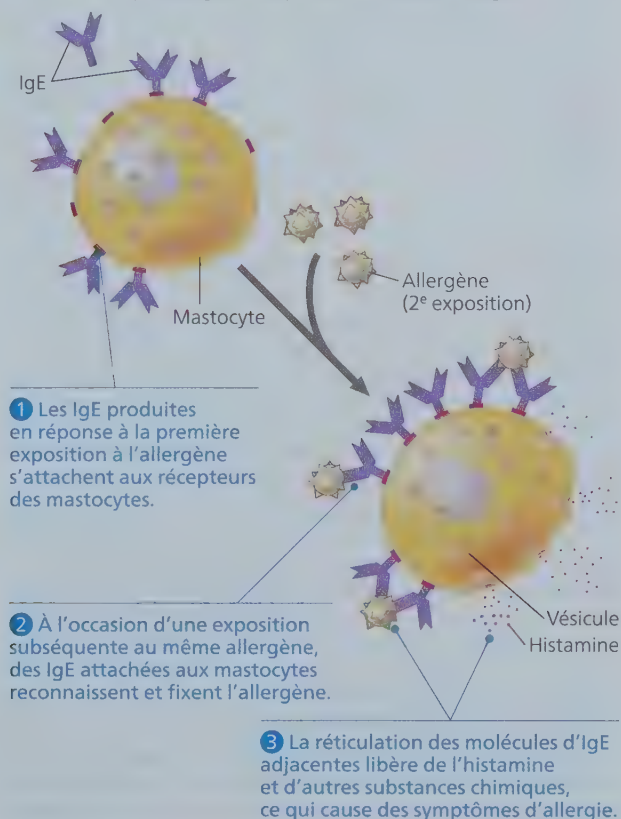
Les réponses immunitaires excessives, autodirigées ou diminuées

Les interactions des lymphocytes avec des substances étrangères et les interactions des lymphocytes entre eux ou avec les autres cellules du corps sont extrêmement complexes. Elles offrent une protection extraordinaire contre de nombreux agents pathogènes. Il arrive toutefois que les allergies, les affections auto-immunes ou certaines formes d'immunodéficience perturbent ce fragile équilibre et soient à l'origine de troubles souvent sérieux.

Les allergies

Les allergies sont des réactions d'hypersensibilité (réactions excessives) à certains antigènes, appelés **allergènes**. Les allergies les plus courantes font intervenir des anticorps de la classe des IgE. Par exemple, la rhinite allergique (ou « rhume des foins ») affecte actuellement environ 10 % de la population au Québec et plus de 15 % de la population âgée de 15 à 50 ans en France. Cette réaction survient lorsque les plasmocytes sécrètent des anticorps IgE qui se lient spécifiquement aux allergènes à la surface des grains de pollen (figure 43.25). Certains des anticorps IgE s'attachent par leur base aux mastocytes présents dans les

▼ **Figure 43.25** Les mastocytes, les IgE et la réaction allergique. Dans cet exemple, des grains de pollen constituent l'allergène.



tissus conjonctifs. C'est ainsi qu'une personne prédisposée est sensibilisée à l'antigène spécifique du pollen. Par la suite, chaque fois qu'un grain de pollen pénètre dans son corps et lie simultanément deux IgE adjacentes, les mastocytes libèrent dans leur environnement de l'histamine et d'autres agents inflammatoires. Ces molécules de signalisation agissent sur différentes cellules et sont à l'origine des symptômes typiques de l'allergie : les éternuements, l'écoulement nasal, les larmes et les contractions des muscles lisses dans les bronches, qui peuvent provoquer des difficultés respiratoires. Les antihistaminiques sont des médicaments qui atténuent les symptômes d'allergie en bloquant les récepteurs de l'histamine.

Une réaction allergique aiguë peut causer un *choc anaphylactique*, soit une réaction potentiellement mortelle de tout l'organisme. Le choc anaphylactique se produit lorsque la libération massive d'agents inflammatoires par les cellules immunitaires provoque une constriction des bronchioles et une dilatation démesurée des vaisseaux sanguins périphériques, laquelle provoque une chute subite de la pression sanguine. La mort peut survenir en quelques minutes en raison des difficultés respiratoires et du faible débit sanguin. Le venin d'abeille, la pénicilline, les arachides et les fruits de mer font partie des substances susceptibles de provoquer un choc anaphylactique chez les personnes qui y sont extrêmement allergiques. Celles-ci doivent d'ailleurs toujours porter sur elles un auto-injecteur contenant une dose d'adrénaline. L'injection d'adrénaline neutralise rapidement la réaction allergique en provoquant une constriction des vaisseaux sanguins périphériques, une diminution de l'enflure de la gorge et un relâchement de la musculature pulmonaire, ce qui facilite la respiration (voir la figure 45.20b).

Les maladies auto-immunes

Chez certains individus, il peut arriver que le système immunitaire attaque des molécules du soi, provoquant une **maladie auto-immune**. Cette perte de tolérance du soi peut se manifester de diverses façons. Dans le cas du *lupus érythémateux systémique*, le système immunitaire produit des anticorps qui s'attaquent notamment aux histones et à l'ADN libérés par la dégradation normale des cellules du corps. Les anticorps auto-réactifs causent des éruptions cutanées, de la fièvre, de l'arthrite et des troubles rénaux. Parmi les autres cibles des lymphocytes T cytotoxiques auto-immuns, mentionnons les cellules bêta du pancréas (diabète de type 1) et la gaine de myéline qui se forme autour de certains neurones (sclérose en plaques).

Plusieurs facteurs influent sur la prédisposition aux maladies auto-immunes, dont l'hérédité, le sexe et l'environnement. Par exemple, les membres de certaines familles sont davantage prédisposés à certaines maladies auto-immunes, et les femmes en sont plus fréquemment atteintes que les hommes. Ainsi, elles sont neuf fois plus nombreuses que les hommes à souffrir de lupus, et deux à trois fois plus nombreuses à être atteintes de *polyarthrite rhumatoïde*, une maladie inflammatoire douloureuse qui endommage les tissus cartilagineux et osseux des articulations (figure 43.26). Les causes de cette prédisposition liée au sexe, de même que l'incidence accrue des maladies auto-immunes dans les pays industrialisés, demeurent controversées et font l'objet de plusieurs recherches.

À l'heure actuelle, les études portant sur les maladies auto-immunes s'intéressent tout particulièrement à l'activité des *lymphocytes T régulateurs*. Ces lymphocytes T spécialisés contribuent

▼ **Figure 43.26** Une radiographie de mains déformées par l'arthrite rhumatoïde.



à la modulation de l'activité immunitaire et prévient le déclenchement de réponses aux auto-antigènes.

L'effort, le stress et le système immunitaire

L'effort et le stress influent sur la fonction immunitaire. Par exemple, l'exercice modéré améliore la fonction du système immunitaire et diminue considérablement la vulnérabilité au rhume et aux autres infections des voies respiratoires supérieures. En revanche, l'exercice jusqu'à l'épuisement peut augmenter la fréquence des infections et en aggraver les symptômes. Des études effectuées chez des marathoniens appuient la conclusion selon laquelle l'intensité de l'exercice est une variable déterminante. Globalement, ces coureurs sont moins malades que leurs congénères sédentaires durant leurs périodes d'entraînement, où leur activité physique est intensive, mais pas jusqu'à épuisement. Toutefois, ils tombent beaucoup plus souvent malades durant la période qui suit immédiatement l'épreuve épuisante que constitue un marathon. De même, il a été démontré que le stress psychologique dérègle le système immunitaire parce qu'il altère les interactions entre les systèmes endocrinien, nerveux et immunitaire (voir la figure 45.19). Des recherches récentes confirment également que le repos est important pour l'immunité : les adultes qui dorment moins de 7 heures par jour en moyenne contractent trois fois plus souvent le virus du rhume lorsqu'ils y sont exposés que les adultes qui dorment en moyenne au moins 8 heures par jour.

Les maladies de l'immunodéficience

L'incapacité du système immunitaire à protéger le corps contre des agents pathogènes ou des cellules cancéreuses qu'il devrait normalement pouvoir combattre est appelée immunodéficience. Quelles que soient la cause et la nature de l'immunodéficience, une personne atteinte d'une telle maladie est sujette à des infections fréquentes et récurrentes, et est également plus susceptible de souffrir de certains cancers.

Les *déficits immunitaires héréditaires* sont attribuables à des anomalies génétiques ou développementales dans diverses cellules du système immunitaire ou dans la production de protéines particulières, notamment les anticorps ou certains

composants du complément. Selon l'anomalie en cause, les défenses innées, les défenses adaptatives, ou les deux, peuvent être insuffisantes. Dans le cas d'un *déficit immunitaire combiné sévère*, les deux types de défense adaptative, humorale et cellulaire, cessent de fonctionner. Sans réponse immunitaire adaptative fonctionnelle, les personnes atteintes de cette maladie génétique sont sujettes à des infections qui peuvent être fatales en bas âge, comme la pneumonie et la méningite. Le traitement consiste à greffer des cellules souches ou de la moelle osseuse.

Au cours de la vie, l'exposition à certains agents chimiques ou biologiques peut entraîner une *immunodéficience acquise*. Par exemple, les médicaments utilisés pour lutter contre les maladies auto-immunes ou pour empêcher le rejet d'un transplant inhibent le fonctionnement du système immunitaire, ce qui provoque un état d'immunodéficience. Par ailleurs, certains cancers détruisent le système immunitaire, surtout la maladie de Hodgkin, qui endommage le système lymphatique. Les déficits immunitaires acquis vont d'états temporaires, qui peuvent survenir à l'occasion d'un stress physiologique, au **syndrome d'immunodéficience acquise (sida)**, qui est causé par un virus et dont les conséquences sont catastrophiques. Nous nous pencherons sur le cas du sida dans la prochaine section.

Les adaptations évolutives qui permettent aux agents pathogènes d'échapper au système immunitaire

ÉVOLUTION De la même façon que les systèmes immunitaires qui combattent les agents pathogènes ont évolué chez les animaux, les mécanismes qui suscitent des réponses immunitaires ont évolué chez les agents pathogènes. Nous prendrons l'exemple des agents pathogènes humains pour décrire trois mécanismes communs : la variation antigénique, la latence et l'attaque directe du système immunitaire.

La variation antigénique

Un des mécanismes utilisés par les agents pathogènes pour échapper au système immunitaire de leur hôte consiste à modifier leur apparence. La mémoire immunologique est un répertoire des épitopes étrangers qu'un animal a déjà rencontrés. Si un agent pathogène qui exprimait certains épitopes répertoriés ne les exprime plus, il peut réinfecter l'hôte ou y vivre sans déclencher la réponse rapide et intense des cellules mémoire. La modification de l'expression des épitopes est appelée *variation antigénique*. Le parasite qui cause la maladie du sommeil (trypanosomiase africaine) en est un exemple extrême. Ce parasite, appelé trypanosome (*Trypanosoma brucei*), possède environ 1 000 versions différentes de la protéine qui recouvre sa surface ; en changeant périodiquement de version, cet agent pathogène peut continuer à vivre dans le corps de son hôte sans susciter de réponse immunitaire adaptative efficace. Dans la rubrique **Habiletés scientifiques**, vous interprétez des données concernant cette forme de variation antigénique et la réponse immunitaire de l'organisme.

Le mécanisme de la variation antigénique explique pourquoi le virus de l'influenza, ou grippe, demeure un problème de santé publique majeur. Lors de sa réplication d'un humain à l'autre, le virus de l'influenza humain mute fréquemment. Puisque tout changement qui a pour effet de rendre le virus méconnaissable pour le système immunitaire constitue un avantage sélectif,

ce virus accumule les mutations qui modifient ses protéines de surface et, par le fait même, diminue l'efficacité de la réponse immunitaire de son hôte. C'est pourquoi il faut chaque année mettre au point un nouveau vaccin antigrippal, le produire et le distribuer. De plus, il se forme parfois de nouvelles souches, car le virus humain de la grippe échange des gènes avec les virus grippaux qui touchent les animaux d'élevage comme le porc ou le poulet. Lorsque cela se produit, il peut arriver qu'aucune cellule mémoire de la population humaine ne soit en mesure de reconnaître la nouvelle souche. Une mutation de ce genre peut être désastreuse, comme celle qui a causé l'épidémie de grippe de 1918-1919 et qui a tué plus de 20 millions de personnes dans le monde.

La latence

Certains virus échappent au système immunitaire en infectant des cellules pour ensuite entrer dans un état pratiquement inactif appelé *latence*. Comme les virus latents cessent de fabriquer la plupart de leurs protéines virales et ne produisent habituellement plus de virus libres, ils ne suscitent pas de réponse immunitaire adaptative. Cependant, le génome viral persiste dans le noyau des cellules infectées, soit comme petite molécule d'ADN distincte, soit comme copie intégrée dans le génome de l'hôte. Cet état de latence se poursuit jusqu'à l'apparition de conditions favorables à la transmission virale ou défavorables à la survie de l'hôte, par exemple lorsque l'hôte est infecté par un autre agent pathogène. Ces conditions déclenchent la synthèse et la libération de virus libres qui peuvent infecter de nouveaux hôtes.

Les virus de l'herpès simplex, qui s'établissent eux-mêmes dans les neurones sensitifs humains, sont un bon exemple de latence. Le virus de type 1 cause la plupart des cas d'herpès buccal, tandis que le virus de type 2 est responsable de la plupart des cas d'herpès génital. Comme les neurones sensitifs expriment relativement peu de molécules du CMH I, les cellules infectées ne présentent pas efficacement les antigènes viraux aux lymphocytes circulants. Des stimulus tels que la fièvre, le stress émotionnel ou la menstruation réactivent le virus, qui se réplique alors et infecte les tissus épithéliaux voisins. L'activation du type 1 peut causer des vésicules autour de la bouche qu'on appelle « feux sauvages ». Le virus de type 2, lui, peut causer des vésicules génitales, mais les personnes infectées par le type 1 ou 2 sont souvent asymptomatiques. L'infection par le virus de type 2, transmissible sexuellement, représente une importante menace pour la santé des bébés de mères infectées et peut augmenter le risque de transmission du VIH, le virus qui cause le sida.

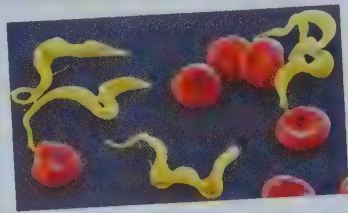
L'attaque du système immunitaire par le VIH

Le **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**, qui cause le sida, est capable à la fois d'échapper au système immunitaire et de l'attaquer. Une fois qu'il a pénétré dans l'organisme, le VIH infecte les lymphocytes T auxiliaires avec beaucoup d'efficacité en se liant spécifiquement à la protéine accessoire CD4 (voir la figure 43.17). Le virus infecte également d'autres types de cellules qui ont de faibles taux de CD4, notamment les macrophages et les neurones. Dans la cellule, le génome d'ARN du VIH fait l'objet d'une transcription inverse. L'ADN produit est intégré dans le génome de la cellule hôte et dirige la production de nouvelles particules virales (voir la figure 19.8). Sous cette forme, le génome viral peut diriger la production de nouvelles particules virales.

Comparer deux variables sur un même axe

■ COMMENT LE SYSTÈME IMMUNITAIRE RÉAGIT-IL À UN AGENT PATHOGÈNE CHANGEANT ? ■

La sélection naturelle favorise les parasites capables de maintenir chez un hôte une infection de faible intensité, mais sur une longue période. *Trypanosoma*, le parasite unicellulaire qui cause la maladie du sommeil, en est un exemple. Les glycoprotéines situées à la surface d'un trypanosome sont codées par un gène qui est répliqué plus de 1 000 fois dans le génome de ce parasite. Chaque copie est légèrement différente des autres. En passant d'un gène à l'autre, le trypanosome se trouve à porter des glycoprotéines dont les structures moléculaires diffèrent constamment. Dans le présent exercice, vous allez interpréter deux ensembles de données afin d'explorer des hypothèses sur les avantages des glycoprotéines changeantes au regard de la réponse immunitaire de l'hôte.



■ PARTIE A : DONNÉES D'UNE ÉTUDE SUR LA QUANTITÉ DE PARASITES ■

Dans cette étude, les chercheurs ont mesuré la quantité de parasites se trouvant dans le sang d'un sujet humain durant les premières semaines d'une infection chronique.

Jour	Quantité de parasites (en millions) par mL de sang
4	0,1
6	0,3
8	1,2
10	0,2
12	0,2
14	0,9
16	0,6
18	0,1
20	0,7
22	1,2
24	0,2

■ PARTIE A : INTERPRÉTEZ LES DONNÉES ▼

1. Représentez les données du tableau dans un diagramme linéaire. Pour ce faire, demandez-vous d'abord dans quelle colonne du tableau se trouve la variable indépendante et dans laquelle se trouve la variable dépendante. Représentez la variable indépendante sur l'axe des x. (Pour en savoir plus sur les diagrammes, voir l'appendice F.)
2. La représentation graphique aide parfois à faire ressortir les tendances d'un ensemble de données. Décrivez toutes les tendances qui se dégagent de votre diagramme.
3. En supposant qu'une baisse de la quantité de parasites signifie que la réponse immunitaire de l'hôte est efficace, formulez une hypothèse qui explique la tendance que vous avez dégagée à la question 2.

■ PARTIE B : DONNÉES D'UNE ÉTUDE SUR LA QUANTITÉ D'ANTICORPS ■

Plusieurs décennies après que des scientifiques eurent observé pour la première fois les tendances relatives au nombre de *Trypanosoma* au cours d'une infection, des chercheurs ont identifié des anticorps spécifiques de différentes variantes des glycoprotéines de surface du parasite. Le tableau ci-dessous présente la quantité relative de deux de ces anticorps en début d'infection. L'échelle utilisée s'étend de 0 (anticorps absents) à 1.

Jour	Anticorps spécifiques de la variante A des glycoprotéines	Anticorps spécifiques de la variante B des glycoprotéines
4	0	0
6	0	0
8	0,2	0
10	0,5	0
12	1	0
14	1	0,1
16	1	0,3
18	1	0,9
20	1	1
22	1	1
24	1	1

■ PARTIE B : INTERPRÉTEZ LES DONNÉES ▼

4. Notez que les données de la partie B ont été recueillies durant la même période (jours 4 à 24 de l'infection) que les données de la partie A. Vous pouvez donc incorporer les données de la partie B au diagramme que vous avez fait dans la partie A, en utilisant de nouveau l'axe des x. Toutefois, comme la quantité d'anticorps n'est pas mesurée de la même façon que la quantité de parasites, ajoutez un autre axe des y du côté droit de votre diagramme, avec l'échelle appropriée. Ensuite, à l'aide de couleurs différentes ou de symboles différents, inscrivez les données des deux types d'anticorps. L'ajout d'un second axe des y vous permet d'observer comment deux variables dépendantes changent en fonction de la même variable indépendante.
5. Décrivez les tendances que vous observez en comparant les deux ensembles de données pour la même période. Ces tendances vont-elles dans le sens de l'hypothèse que vous avez formulée dans la partie A ? Prouvent-elles votre hypothèse ? Expliquez votre réponse.
6. De nos jours, les scientifiques peuvent également distinguer la quantité de trypanosomes reconnus spécifiquement par les anticorps anti-A et les anticorps anti-B. En quoi votre diagramme serait-il différent si vous y incorporiez cette donnée ?

Sources des données : L. J. Morrison et coll., Probabilistic order in antigenic variation of *Trypanosoma brucei*, *International Journal for Parasitology* 35 : 961-972 (2005); L. J. Morrison et coll., Antigenic variation in the African trypanosome: Molecular mechanisms and phenotypic complexity, *Cellular Microbiology* 1 : 1724-1734 (2009).

Le système immunitaire réagit adéquatement à l'infection par le VIH et lance des attaques qui détruisent une bonne partie des virus, mais certains d'entre eux lui échappent invariablement. Cet échec est en partie attribuable au taux de mutation très élevé du VIH durant sa réplication. La modification des protéines de surface de certains virus mutants rend difficile l'interaction avec les anticorps et les lymphocytes T cytotoxiques, de sorte que certains mutants se multiplient et subissent d'autres mutations. Le VIH se trouve donc à évoluer constamment dans l'organisme. Le mécanisme de latence contribue également à la présence persistante du VIH. Quand l'ADN du virus s'incorpore au chromosome d'une cellule hôte, mais sans produire de nouvelles protéines ou particules virales, il se protège du système immunitaire en restant ainsi tapi et inactif. Cet ADN viral est alors protégé non seulement du système immunitaire, mais également des médicaments antiviraux présentement utilisés contre le VIH, puisque ces médicaments n'attaquent que les virus en cours de réplication active.

Au fil du temps et en l'absence de traitement, l'infection par le VIH ne fait pas qu'échapper au système immunitaire : elle le supprime (**figure 43.27**). La reproduction du virus et la destruction des cellules par celui-ci provoquent la disparition des lymphocytes T auxiliaires, de sorte que les réponses immunitaires humorale et cellulaire deviennent déficientes. C'est alors que peut se manifester le **syndrome d'immunodéficience acquise (sida)**, caractérisé par une grande vulnérabilité à des infections et à des cancers que le système immunitaire est normalement capable de combattre. Par exemple, une infection causée par *Pneumocystis jirovecii*, un eumycète très répandu, peut provoquer des pneumonies graves chez une personne atteinte du sida, alors qu'elle est repoussée chez un individu bien portant. Ces maladies opportunistes, de même que les troubles neurologiques et un affaiblissement généralisé, sont les principales causes de décès chez les sidéens, et non le VIH lui-même.

Le VIH se transmet d'une personne à l'autre par l'intermédiaire de liquides corporels infectés, notamment le sperme, le sang et le lait maternel. Les relations sexuelles non protégées (c'est-à-dire sans utilisation de préservatif) et l'emploi de seringues contaminées par le VIH (généralement par des toxicomanes

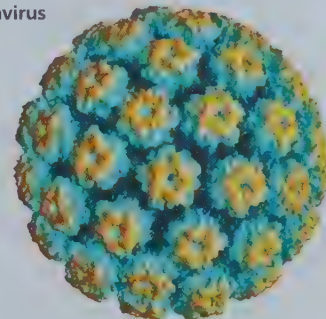
s'injectant des drogues intraveineuses) sont à l'origine de la plupart des cas d'infection au VIH. Le virus peut pénétrer dans le corps par les muqueuses du vagin, de la vulve, du pénis ou du rectum durant les rapports sexuels ou par la bouche lors des pratiques sexuelles orales. Les personnes infectées par le VIH peuvent transmettre la maladie au cours des semaines qui suivent l'exposition au virus, c'est-à-dire *avant* de produire des anticorps qu'une analyse sanguine révélerait. À l'heure actuelle, entre 10 et 50% de tous les nouveaux cas d'infections par le VIH semblent causés par des personnes infectées depuis peu. À ce jour, l'infection par le VIH est toujours incurable, bien que certains médicaments puissent ralentir la réplication du virus et l'évolution de la maladie jusqu'au stade du sida.

Le cancer et l'immunité

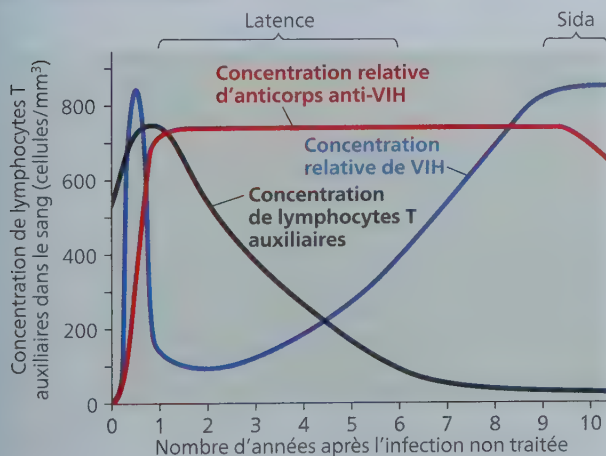
Lorsque l'immunité adaptative est déficiente, l'incidence de certains cancers augmente de façon spectaculaire. Par exemple, le risque de souffrir d'un sarcome de Kaposi est 20 000 fois plus grand chez les sidéens non traités que chez les gens bien portants. Cette observation est inattendue : si le système immunitaire reconnaît seulement le non-soi, alors il devrait être incapable de reconnaître la croissance anarchique des cellules du soi, laquelle caractérise le cancer. Toutefois, il semble que les virus contribuent à 15 ou 20% environ de tous les cancers humains. Comme le système immunitaire peut reconnaître la nature étrangère des protéines virales, il peut combattre les virus qui causent le cancer ainsi que les cellules cancéreuses qui abritent ces virus. Un vaccin contre le virus de l'hépatite B, mis au point en 1986, a d'ailleurs été le tout premier vaccin contribuant à prévenir un cancer humain.

Dans les années 1970, Harald zur Hausen, un chercheur vivant à Heidelberg en Allemagne, a posé l'hypothèse que le papillomavirus humain (VPH) causait le cancer du col utérin. Son hypothèse a laissé perplexes beaucoup de scientifiques qui imaginaient difficilement que ce cancer puisse être associé à une infection par le VPH, l'agent pathogène le plus souvent transmis sexuellement. Cependant, après plus de 10 années de travail, zur Hausen a été capable d'isoler deux types particuliers de VPH chez des patientes atteintes du cancer du col utérin. Il en a rapidement préparé des échantillons afin de permettre à d'autres scientifiques de corroborer ses travaux, ce qui a permis en 2006 de mettre au point des vaccins très efficaces contre le cancer du col utérin. L'image produite par ordinateur qu'on peut voir à la **figure 43.28** montre une particule du VPH. On peut voir les nombreuses copies de la protéine capsidique (en jaune) qu'on utilise comme antigène dans le vaccin.

► **Figure 43.28** Le papillomavirus humain (VPH).



▼ **Figure 43.27** L'évolution d'une infection par le VIH en l'absence de traitement.



Le cancer du col utérin compte pour de 4 à 6 % des cancers féminins en Amérique du Nord et en Europe et pour de 20 à 30 % dans les pays du tiers monde. Responsable de 270 000 décès annuellement, il est le cinquième cancer le plus répandu chez les femmes dans le monde. Les jeunes filles et jeunes femmes qui reçoivent le vaccin contre le VPH, soit Gardasil ou Cervarix, présentent un risque beaucoup plus faible d'être infectées par les types de VPH qui causent des cancers du col utérin, des cancers de la bouche ainsi que des verrues génitales. En 2008, le chercheur Harald zur Hausen a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine pour sa découverte.

1. La myasthénie est une maladie neuromusculaire causée par la liaison d'anticorps avec certains récepteurs de l'acétylcholine aux jonctions neuromusculaires. Cette liaison bloque les récepteurs et empêche la contraction musculaire. Doit-on parler d'immunodéficience, de maladie auto-immune ou d'allergie ? Expliquez votre réponse.
2. Les personnes atteintes de l'herpès simplex de type 1 ont souvent des feux sauvages autour de la bouche en même temps qu'un rhume ou une infection de ce genre. Pourquoi cet emplacement est-il avantageux pour le virus ?
3. **ET SI ?** ► Comment un déficit en macrophagocytes est-il susceptible de nuire aux défenses innées et adaptatives ?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

RÉVISION DU CHAPITRE 43



Consultez votre MANUEL NUMÉRIQUE, qui vous donne accès aux **animations**, aux **exercices** et à la plateforme d'**anatomie interactive**.

Résumé des concepts clés

CONCEPT 43.1

Dans l'immunité innée, la reconnaissance et la réponse reposent sur des caractères communs à des groupes d'agents pathogènes (p. 1046 à 1051)

- Chez les invertébrés et les vertébrés, l'**immunité innée** est assurée par des barrières chimiques et physiques ainsi que des barrières cellulaires. L'activation des réponses immunitaires innées repose sur des protéines de reconnaissance qui sont spécifiques d'une grande variété d'agents pathogènes. Les agents pathogènes qui franchissent les défenses innées externes sont ingérés par des phagocytes, qui comprennent, chez les vertébrés, les **macrophagocytes** et les **cellules dendritiques**. Les **cellules tueuses naturelles** font aussi partie des défenses cellulaires et peuvent détruire les cellules infectées par des virus. Les protéines du **système du complément**, les **interférons** et d'autres peptides antimicrobiens jouent également un rôle dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Dans la **réaction inflammatoire localisée**, l'**histamine** et d'autres substances chimiques sont libérées dans la région lésée et agissent sur les vaisseaux sanguins, qui laissent alors passer plus facilement les cellules immunitaires.
- Certains agents pathogènes réussissent cependant à échapper aux défenses immunitaires innées. Par exemple, certaines bactéries ont une capsule qui empêche le système immunitaire de les reconnaître, tandis que d'autres sont résistantes à la dégradation dans les lysosomes.

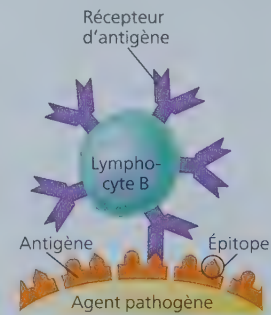
- 7 Comment l'immunité innée protège-t-elle le tube digestif des mammifères ?

CONCEPT 43.2

Dans l'immunité adaptative, la reconnaissance repose sur des récepteurs spécifiques des agents pathogènes (p. 1051 à 1057)

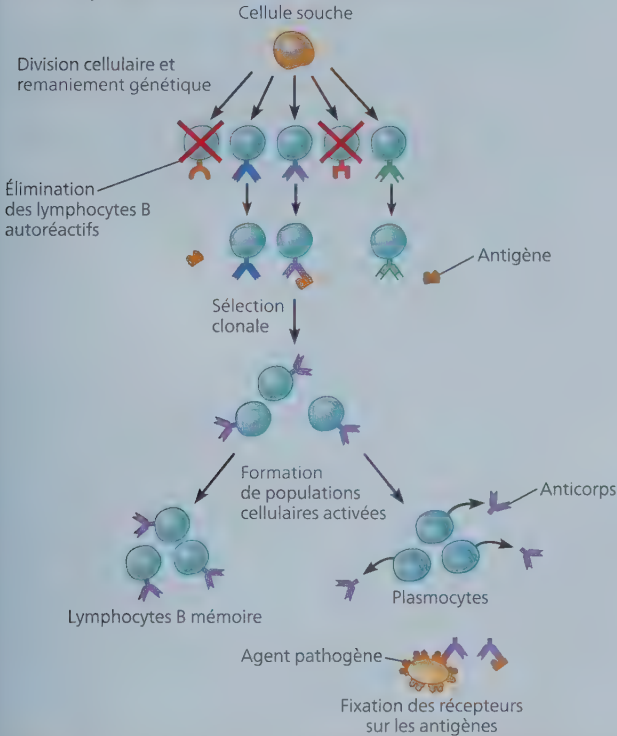
- L'**immunité adaptative** repose sur l'intervention de deux types de lymphocytes, qui se développent à partir de cellules souches

de la moelle osseuse: les **lymphocytes B** et les **lymphocytes T**. Les lymphocytes possèdent des **récepteurs d'antigènes** membranaires qui se lient spécifiquement aux molécules étrangères (**antigènes**). Tous les récepteurs d'antigènes situés sur un même lymphocyte B ou T sont spécifiques du même antigène, mais les millions de lymphocytes B et T du corps ont des récepteurs qui reconnaissent des molécules différentes. Une infection active les lymphocytes B et T spécifiques. Certains lymphocytes T aident d'autres lymphocytes; d'autres détruisent les cellules hôtes infectées. Les lymphocytes B appelés **plasmocytes** produisent des protéines solubles appelées **anticorps**, qui se lient aux molécules et aux cellules étrangères. Les lymphocytes B et T activés appelés **cellules mémoire** défendent l'organisme contre une infection par un agent pathogène qu'ils ont déjà rencontré.



- La reconnaissance des molécules étrangères par les lymphocytes B et les lymphocytes T sollicite la liaison des régions variables des récepteurs avec un **épitope**, une petite région située sur un antigène. Les lymphocytes B et les anticorps reconnaissent les épitopes à la surface des antigènes qui circulent dans le sang ou la lymphe. Les lymphocytes T reconnaissent les épitopes protéiques dans les petits fragments d'antigène (peptides) qui sont présentés à la surface des cellules hôtes et qui forment un complexe avec les protéines de surface cellulaire appelées **molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)**. Ce complexe active un lymphocyte T, qui peut dès lors prendre part à la réponse immunitaire adaptative.

- Les quatre principales caractéristiques du développement des lymphocytes B et T sont la diversification cellulaire, la tolérance à l'égard du soi immunologique, la prolifération et la mémoire immunologique. La prolifération et la mémoire relèvent toutes deux de la **sélection clonale**, illustrée ici pour les lymphocytes B :



? Pourquoi la réponse immunitaire adaptative à une infection initiale est-elle plus lente que la réponse innée ?

CONCEPT 43.3

L'immunité adaptative combat l'infection des liquides corporels et des cellules de l'organisme (p. 1057 à 1065)

- Les **lymphocytes T auxiliaires** interagissent avec des fragments d'antigène exogène présentés par des molécules du CMH de classe II situées à la surface des **cellules présentatrices d'antigène** : cellules dendritiques, macrophagocytes et lymphocytes B. Les lymphocytes T auxiliaires activés sécrètent des **cytokines** qui stimulent d'autres lymphocytes. Dans la **réponse immunitaire humorale**, les anticorps aident à détruire les antigènes au moyen de la phagocytose et de la lyse médiée par le complément. Dans la **réponse immunitaire cellulaire**, les **lymphocytes T cytotoxiques** activés amorcent la destruction des cellules infectées.
- L'**immunité active** se développe en réaction à une infection ou par l'intermédiaire d'un vaccin (**immunisation**). Dans l'**immunité passive**, le transfert d'anticorps assure une protection immédiate à court terme.
- Les cellules ou les tissus transplantés d'une personne à une autre peuvent être rejetés par le système immunitaire du receveur de la transplantation. Les molécules du CMH sont responsables de la stimulation du rejet des greffes de tissus et d'organes. Lors d'une transplantation de moelle osseuse d'une personne à une autre, les lymphocytes du receveur peuvent causer une réaction du greffon contre l'hôte.

? La mémoire immunologique après une infection naturelle est-elle fondamentalement différente de la mémoire immunologique conférée après une vaccination ? Expliquez votre réponse.

CONCEPT 43.4

Un dérèglement de la fonction immunitaire peut entraîner ou exacerber des maladies (p. 1065 à 1070)

- Dans les allergies, comme le rhume des foins, les interactions entre les anticorps et les allergènes incitent les cellules immunitaires à libérer de l'histamine et d'autres molécules de signalisation qui causent des changements vasculaires et des symptômes allergiques. La perte de la tolérance au soi du système immunitaire peut provoquer des **maladies auto-immunes**, comme la sclérose en plaques. Le déficit immunitaire primaire est attribuable à des anomalies héréditaires ou congénitales qui empêchent le bon fonctionnement des défenses innées, humorales ou cellulaires. Le **sida** est une immunodéficience acquise (secondaire) causée par le virus de l'immunodéficience humaine (**VIH**).
- La variation antigénique, la latence et l'attaque directe du système immunitaire permettent à certains agents pathogènes d'échapper au système immunitaire. L'infection par le VIH détruit des lymphocytes T auxiliaires et rend le patient vulnérable aux infections. Les défenses immunitaires contre le cancer semblent faire intervenir d'abord des actions contre des virus en cause dans le processus de cancérisation ainsi que des actions contre les cellules cancéreuses qui abritent des virus.

? Diriez-vous qu'être infecté par le VIH ou avoir le sida, cela signifie la même chose ? Expliquez votre réponse.

Évaluation

NIVEAU 1 : CONNAISSANCES ET COMPRÉHENSION

- Parmi les fonctions suivantes, laquelle *ne fait pas* partie du système de défense immunitaire d'un insecte contre les infections ?
 - L'activation enzymatique de substances chimiques tueuses d'agents pathogènes.
 - L'activation des cellules tueuses naturelles.
 - La phagocytose par les hémocytes.
 - La production de peptides antimicrobiens.
- À quelle partie d'un anticorps ou d'un récepteur d'antigène un épitope se lie-t-il ?
 - À la région transmembranaire.
 - Aux régions constantes de la chaîne lourde seulement.
 - Aux régions variables de la chaîne lourde et de la chaîne légère.
 - Aux régions constantes de la chaîne légère.
- Parmi les énoncés suivants, lequel décrit le mieux la différence entre les réponses des lymphocytes B effecteurs (plasmocytes) et celles des lymphocytes T cytotoxiques ?
 - Les lymphocytes B effecteurs confèrent une immunité active ; les lymphocytes T cytotoxiques confèrent une immunité passive.
 - Les lymphocytes B effecteurs réagissent la première fois que l'envahisseur est présent ; les lymphocytes T cytotoxiques réagissent par la suite.
 - Les lymphocytes B effecteurs sécrètent des anticorps contre un agent pathogène ; les lymphocytes T cytotoxiques tuent les cellules infectées par un agent pathogène.
 - Les lymphocytes B effecteurs accomplissent l'immunité cellulaire ; les lymphocytes T cytotoxiques accomplissent l'immunité humorale.

NIVEAU 2 : APPLICATION ET ANALYSE

- Parmi les énoncés suivants, lequel est *faux* ?
 - Un anticorps a plus d'un site de fixation à l'antigène.
 - Un lymphocyte porte des récepteurs pour plusieurs antigènes différents.
 - Un antigène peut avoir plusieurs épitopes.
 - Une cellule hépatique ou musculaire fabrique une classe de molécules du CMH.

5. Parmi les éléments suivants, lequel devrait être identique chez de vrais jumeaux ?
- L'ensemble des anticorps produits.
 - L'ensemble des molécules du CMH produites.
 - L'ensemble des récepteurs d'antigènes des lymphocytes T.
 - L'ensemble de cellules immunitaires détruites en raison de leur autoréactivité.

NIVEAU 3 : SYNTHÈSE ET ÉVALUATION

6. La vaccination augmente le nombre :
- de récepteurs différents qui reconnaissent un agent pathogène.
 - de lymphocytes dont les récepteurs peuvent se lier avec l'agent pathogène.
 - d'épitopes que le système immunitaire peut reconnaître.
 - de molécules du CMH qui peuvent présenter un antigène.

7. Parmi les énoncés suivants, lequel *n'aiderait pas* un virus à éviter le déclenchement d'une réponse immunitaire adaptative ?
- Subir des mutations fréquentes dans les gènes des protéines de surface.
 - Infecter des cellules qui produisent très peu de molécules du CMH.
 - Produire des protéines très semblables à celles des autres virus.
 - Infecter et détruire des lymphocytes T auxiliaires.
8. **FAITES UN DESSIN** ► Imaginez une protéine en forme de crayon et munie de deux épitopes : Y (l'extrémité « gomme à effacer ») et Z (l'extrémité « mine »). Ces épitopes sont reconnus par les anticorps A1 et A2, respectivement. Dessinez les anticorps qui forment avec les protéines un complexe capable de déclencher l'endocytose par un macrophagocyte, puis indiquez-en les diverses parties.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.