

Avant propos.

Quiconque a essayé de comprendre le fonctionnement du système immunitaire en recherchant de la documentation sur le web ou en feuilletant les pages d'une encyclopédie prétendant traiter le sujet de façon relativement sérieuse, est forcément tombé sur des phrases incompréhensibles du type:

"Les récepteurs inhibiteurs portent un motif ITIM (Immunoreceptor Tyrosine based Inhibitory Motif) dans leur domaine intracytoplasmique. La phosphorylation de ce motif, suite à la reconnaissance des molécules CMH de classe I par le récepteur, conduit à l'activation de phosphatases intracellulaires qui transmettent des signaux inhibiteurs et empêchent la cytotoxicité."

Qu'un professionnel de la santé, s'adressant à ses pairs ou à ses élèves utilise un langage de ce type n'a rien de scandaleux ou d'étonnant. Mais les encyclopédies comme Wikipédia ou Universalis qui prétendent mettre ces notions à la portée de curieux qui n'ont que de vagues notions de biologie ou de médecine devraient faire un effort pour rendre leurs articles accessibles au plus grand nombre.

On aimerait moins de sigles, moins de mots émanant d'un vocabulaire hyper spécialisé, moins de références à des concepts issus de domaines connexes et impliquant des recherches dans d'autres articles de même niveau.

Le problème est que la rédaction des articles qui traitent de ces sujets est confiée à des gens compétents dans le domaine en question et que ces gens n'ont pas forcément conscience de l'hermétisme du langage qu'ils emploient, et de l'effort de simplification qu'il leur faudrait faire pour mettre leur savoir à portée de nos humbles cerveaux ignorants de ces choses qui leur sont tellement familières.

Et puis d'ailleurs un autre problème se pose: c'est celui de la hiérarchisation de la connaissance. Pour parler du système immunitaire, doit-on commencer par expliquer ce qu'est une cellule, une membrane, un tissu cellulaire, une phagocytose, la lymphe, un ganglion lymphatique?

Si on ne le fait pas, il est certain qu'une partie des curieux restera sur la touche parce que leur scolarité ou leur absence de scolarité ou leur absence de curiosité au moment où l'école traitait ces sujets ne leur auront pas permis d'acquérir les fondements culturels permettant d'aborder l'étude de l'immunité.

Mais on ne peut faire autrement que fixer une limite aux pré-requis et dans notre cas, nous dirons qu'il est nécessaire de maîtriser les notions de base de la biologie qu'on développe au niveau du secondaire dans les lycées pour aborder l'étude que nous nous proposons de faire.

Il faut avoir des connaissances élémentaires sur l'anatomie humaine, la circulation du sang et de la lymphe, le rôle et l'organisation des différents tissus cellulaires.

Il faut aussi comprendre, en gros, comment fonctionne un être mono cellulaire, comment son ADN s'exprime pour le doter de ses caractéristiques physiques et fonctionnelles, comment ses relations avec son environnement, ses affinités, ses répulsions, ses mouvements, ses sécrétions, ses ingestions, son aptitude à se diviser ou à mourir, son comportement vis-à-vis des autres organismes présents dans son milieu sont en fait tributaires des propriétés chimiques, électriques, stéréospécifiques des molécules qui le constituent. (Précisons qu'on parle de "stéréospécificité" des molécules quand leur forme permet de les assembler à la manière d'un puzzle, comme si elles étaient faites pour s'entendre).

Autre obstacle à l'efficacité des encyclopédies: souvent pour faire le tour d'un sujet, il faut recourir à différents articles spécialisés disséminés dans la trame sans organisation logique, alors qu'il est incontestable qu'une approche "linéaire" et progressive vers une vue globale facilite l'appropriation de la connaissance.

Une approche linéaire et progressive vers une vue globale du système immunitaire, en évitant de recourir aux détails biologiques ou chimiques superflus compte tenu de notre niveau d'exigence, voilà ce que j'ai essayé de faire dans les pages qui suivent.

Je vous en souhaite une bonne lecture.

Soi et non – soi

Toutes les cellules du corps humain sont produites sous le contrôle de nos 23 paires de chromosomes. Les cellules se divisent et se développent à partir de l'œuf (qui est une cellule unique) et, selon un programme bien établi, aux différentes étapes de cette division, certaines parties des chromosomes vont s'exprimer, d'autre être inhibées, pour permettre la différenciation des organes ou plutôt, au niveau inférieur, des cellules qui constituent ces organes, par exemple les cellules des ganglions lymphatiques, du thymus ou de la moelle osseuse qui constituent les centres névralgiques du système immunitaire.

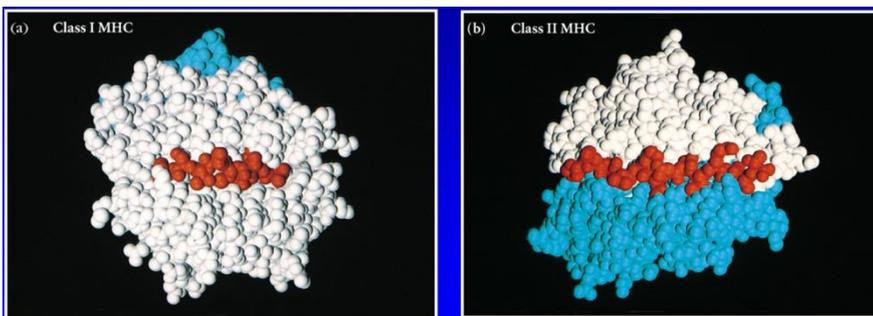
Sur le chromosome No 6 on trouve les gènes qui vont coder pour des molécules (des protéines) qu'on va retrouver pratiquement dans toutes les cellules (celles qui ont un noyau) et qui vont leur permettre de s'identifier entre elles comme des cellules du **soi** c'est-à-dire des cellules amies, tandis que les cellules étrangères, les cellules du **non-soi**, vont être reconnues, combattues et (si possible) éliminées. Ces molécules forment le **CMH** (complexe majeur d'histocompatibilité autrement dit compatibilité avec le soi). Il existe un **CMH1** fabriqué à partir de 3 gènes du chromosome 6 et un **CMH2** fabriqué à partir de 3 paires de gènes supplémentaires du même chromosome. (En fait on dit "de type I" et "de type II" mais nous simplifions) Contrairement au CMH1 qu'on retrouve sur presque toutes les cellules, on ne retrouve le CMH2 que sur des cellules jouant un rôle très particulier dans le système immunitaire. De plus, la concentration de CMH1 est plus forte dans la plupart des cellules du système immunitaire que dans les autres cellules.

Le rôle du CMH

Les intrus du non-soi sont repérés grâce à un groupe de molécules (souvent situées à leur surface) qui les caractérisent. Ces marqueurs sont appelées "**antigènes**" pour signifier l'appartenance de l'entité **pathogène** auquel elles appartiennent au non-soi.

Les cellules du soi, selon leur nature, sont capables...

- Soit de **reconnaître les antigènes dans leur environnement**, grâce à des récepteurs de surface et de les **absorber** par **phagocytose** (déformation importante de la membrane de façon à intégrer l'organisme à la cellule avant destruction) ou par **endocytose** (franchissement de la membrane par un objet de petite taille).
- Soit de les **reconnaître à l'intérieur d'elles mêmes** une fois qu'elles ont été infestées par un pathogène.
- puis **d'isoler un ou plusieurs déterminants antigéniques** (le plus souvent sous forme d'un peptide)
- et de les **présenter à l'extérieur de leur membrane** sur les molécules du CMH qui forment un sillon particulièrement propice à cette fonction. Le peptide antigène (en rouge sur les photos ci-dessous), est maintenu en place sur le CMH à la fois par des forces mécaniques et électrostatiques.



Les sites présentateurs d'antigènes sont différents en CMH1 et en CMH2. Un antigène provenant d'une infection sera présenté sur du CMH1, tandis qu'un antigène externe phagocyté sera exhibé sur du CMH2 par des cellules très spécialisées.

On verra plus loin qu'outre le signal de reconnaissance présent dans le CMH, la présentation des antigènes joue un rôle majeur dans l'efficacité des processus immunitaires.

La variabilité du CMH dans la population humaine

Selon les individus les gènes dont l'expression donne le CMH, (gènes appelés HLA par leur découvreur) mêmes s'ils codent pour la même fonction, peuvent être très différents ce qui fait qu'à part des vrais jumeaux, deux individus ont une probabilité presque nulle d'avoir le même CMH.

C'est cette **diversité** qui va être à l'origine des rejets lors de greffes ou de l'incompatibilité de certains groupes sanguins. Elle est aussi impliquée dans les allergies et elle explique que les individus ne soient pas tous également armés pour lutter contre l'intrusion d'un microbe donné.

Les agresseurs

On désigne sous le terme de **microbe** tout organisme vivant de taille microscopique.

Les champignons, les levures, les bactéries et les virus sont donc des microbes mais ici on va s'intéresser aux plus nocifs d'entre eux, à savoir les bactéries et les virus.



Les bactéries sont des êtres unicellulaires qui peuvent respirer, se mouvoir, se reproduire. En général beaucoup plus grandes que les virus, elles ne rentrent que rarement à l'intérieur des cellules mais elles peuvent proliférer très vite ou émettre des toxines (parfois mortelles) qui vont perturber le fonctionnement des cellules.

Les antibiotiques sont une arme efficace contre les infections bactériennes mais à condition de les utiliser de façon pertinente (respecter jusqu'au bout la posologie et ne pas en abuser).

Ceci -dit il existe aussi des bactéries utiles à notre organisme.

Les virus, en général beaucoup plus petits que les bactéries, ne sont pas une forme de vie autonome en ce sens qu'ils ont besoin de notre ADN pour se reproduire. Pour cela, ils doivent pénétrer à l'intérieur des cellules et y faire des dégâts souvent irréversibles car avec un ADN endommagé les cellules ne peuvent plus se multiplier normalement ou assurer les fonctions biologiques qui contribuent à notre bonne santé.

Les virus sont formés d'une coque protéique (la capside) renfermant un rudimentaire matériel génétique.

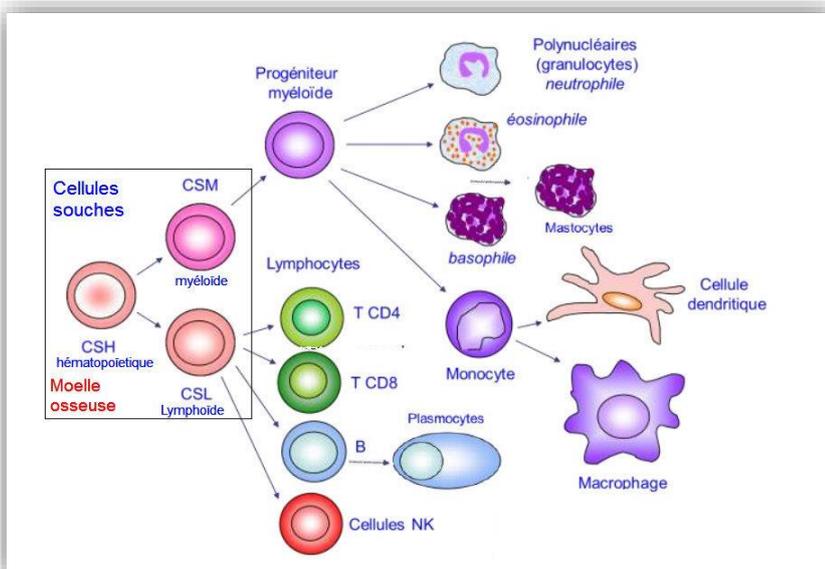
Il n'existe aucun médicament capable de détruire les virus mais certains peuvent freiner leur reproduction.

À part la prévention et la vaccination (une forme particulière de la prévention) notre seule ressource contre les virus est notre **système immunitaire**.

Bactéries et virus seront identifiés comme des organismes du non – soi et à ce titre sévèrement combattus.

Les défenseurs

On voit ici les différentes cellules qui composent le système immunitaire.

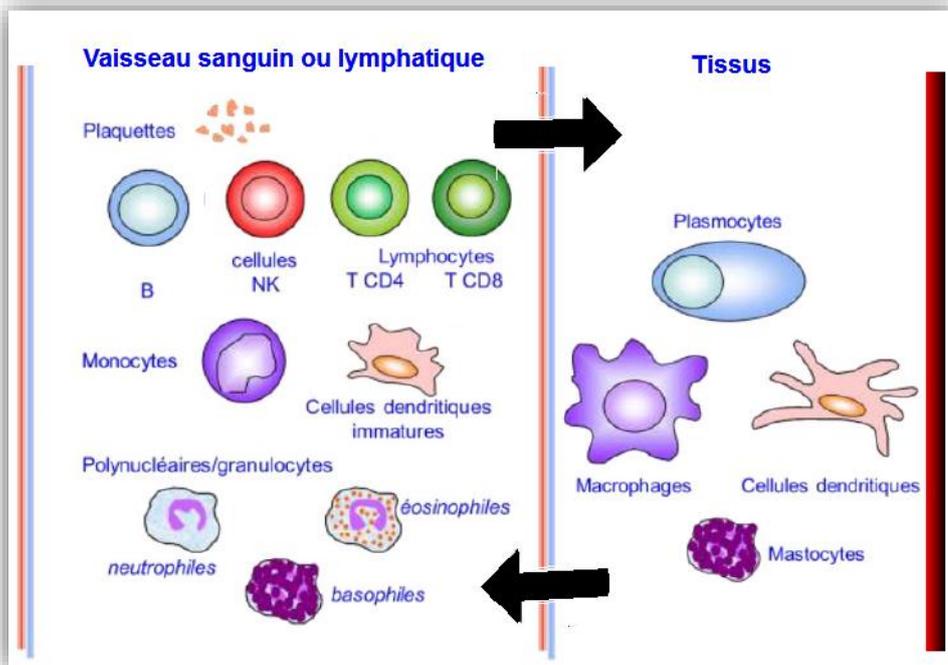


On peut suivre leur filiation à partir d'une cellule souche commune (CSH) située dans la moelle osseuse.

Cette cellule donne naissance à deux lignées:

- la **lignée lymphoïde** (de lymphes) est formée des lymphocytes (B, T, NK). Le lymphocyte B donne le plasmocyte.
- et la **lignée myéloïde** (de moelle) formée des autres cellules (neutrophile, éosinophile, basophile, monocyte qui se différencie en dendritique et macrophage). Basophile et Mastocyte ont beaucoup de points communs mais le premier est circulant tandis que le second réside dans les tissus.

Où trouve t-on les cellules du système immunitaire?



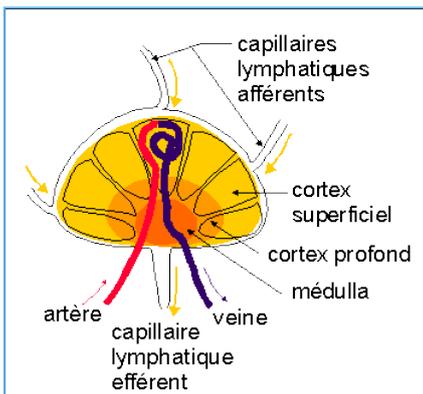
Certaines cellules patrouillent un peu partout en utilisant les canaux du système lymphatique et du système sanguin. D'autres cellules stationnent plutôt au niveau des tissus là où elles vont être plus efficaces quand une attaque se produira.

La lymphe qui a pour fonction, notamment de drainer les tissus de leur excédent en liquide et le sang, qui irrigue tous les tissus, permettent la circulation des cellules du système immunitaire.

Le plus souvent, les cellules circulent dans notre organisme en réponse à des signaux

chimiques.

Sur la paroi des vaisseaux sanguins, à l'interface de **la moelle osseuse**, figurent de minuscules orifices que les cellules peuvent emprunter pour quitter la moelle et atteindre **les voies sanguines**.



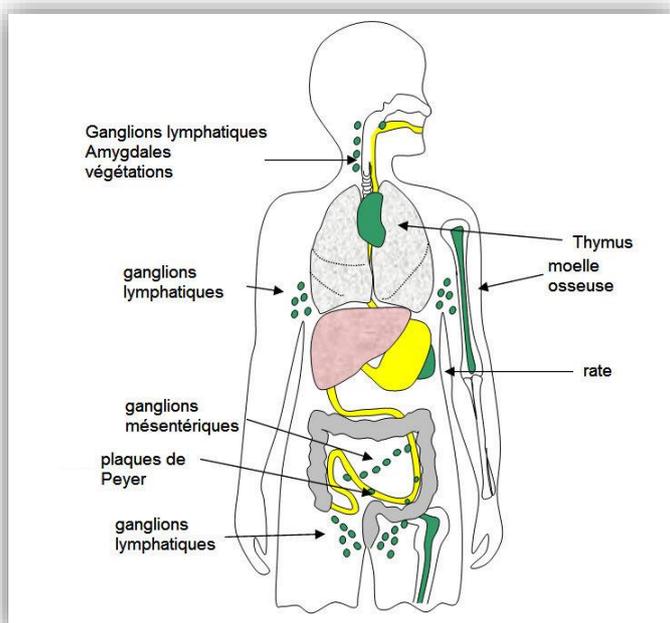
Les ganglions lymphatiques (image ci contre) sont le lieu privilégié des échanges entre les cellules du système immunitaire et en outre, comme on le voit sur le schéma, ils leur offrent la possibilité de migrer des voies lymphatiques (capillaires) aux voies sanguines (artère, veine) ou le contraire.

Le cortex superficiel du ganglion contient des macrophages, des cellules dendritiques, quelques lymphocytes T et surtout des lymphocytes B qui s'y multiplient en donnant notamment les plasmocytes.

Le cortex profond contient des Lymphocytes T (parfois en relation avec des lymphocytes B) et des cellules dendritiques.

La médulla contient des macrophages et des plasmocytes provenant du cortex superficiel.

On estime que 20 à 50 milliards de lymphocytes traversent un ganglion chaque jour.



Le sang irrigue tous les tissus et certaines cellules du système immunitaire ont le pouvoir de franchir la paroi des vaisseaux sanguins pour se rendre dans **les tissus** grâce à une capacité appelée "diapédèse".

Dès le stade fœtal, tous les lymphocytes T migrent vers **le Thymus** (T comme Thymus) pour y subir une maturation. Certes ces cellules ont une longue durée de vie mais le Thymus perdant progressivement toutes ses propriétés, avec l'âge, on peut supposer qu'en fin de vie, la population des lymphocytes T s'est considérablement appauvrie chez un être humain.

La pulpe blanche qui constitue une partie de **la rate** est assez semblable au cortex des ganglions lymphatiques et contient les mêmes cellules immunitaires.

Les muqueuses qui tapissent les parois internes des voies respiratoires et digestives, contiennent des zones irriguées par la lymphe qui sont les lieux privilégiés de la rencontre entre les microbes invasifs de ces voies et les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes.

Comment le système immunitaire repère l'agression.

Les cellules immunitaires chargées de la surveillance des tissus sont les dendritiques, les macrophages et les mastocytes.

Ces cellules ont des récepteurs qui les rendent sensibles à la présence d'un intrus, à une altération du milieu par un produit polluant ou à une dégradation des cellules du tissu dont elles assument la surveillance.

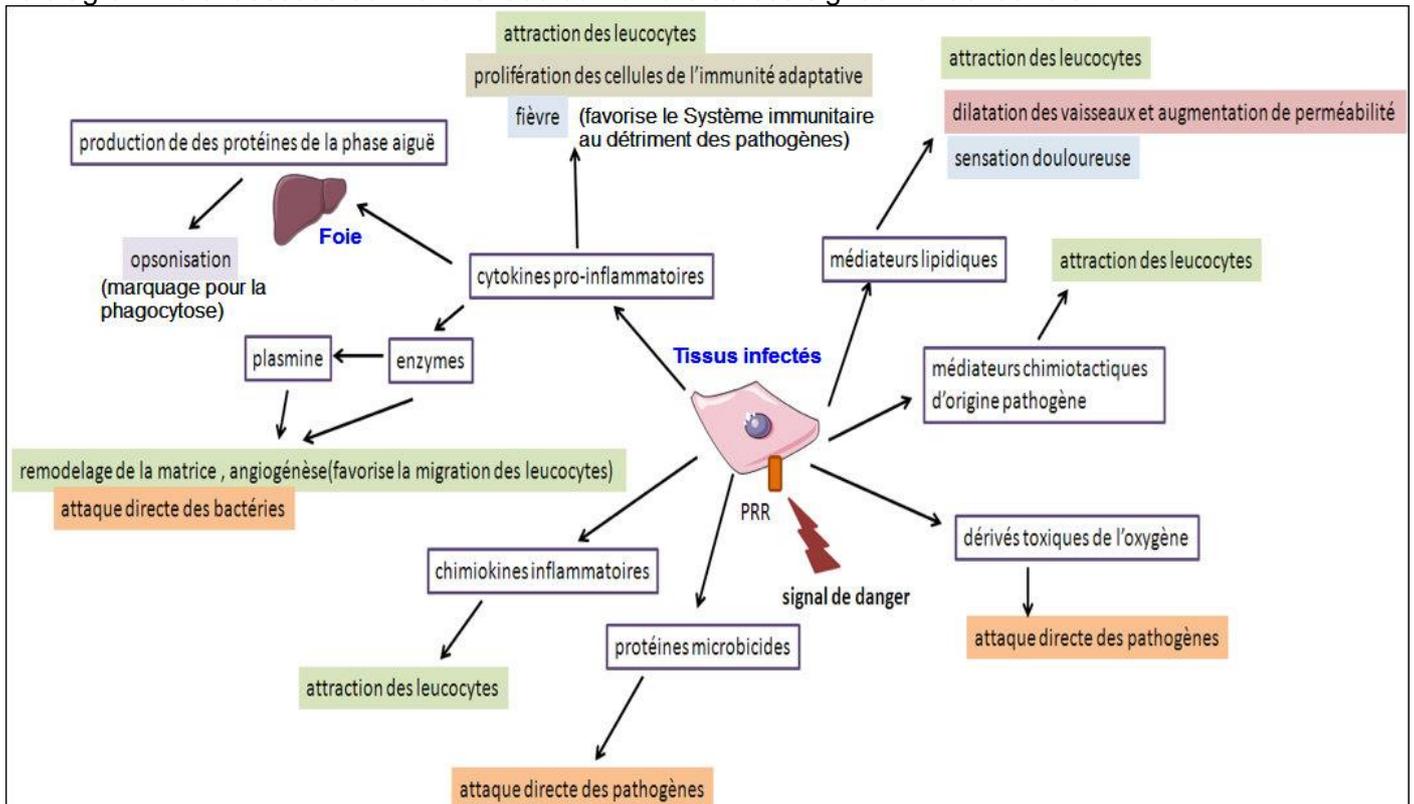
Les intrus sont reconnus en tant que porteurs d'un groupe de molécules caractéristiques appelé PAMP (pathogen associated molecular pattern ou région moléculaire associée au pathogène).

L'un des organes qui permet au surveillant de les reconnaître est un récepteur appelé PRR (pattern recognition receptor, récepteur reconnaissant un motif pathogène).

Dès que le PRR d'une cellule du système de surveillance est activé, celle-ci déclenche une réaction en chaîne qu'on appelle **réponse immunitaire**.

Cette cellule va, bien sûr, se mobiliser et commencer à combattre l'infection, par exemple en phagocytant l'ennemi (dendritiques et macrophages ont cette possibilité) ou en produisant des toxines ciblant le pathogène, mais elle peut aussi émettre une série de signaux dont le but est soit de prévenir ou d'attirer les autres cellules du système immunitaire sur le lieu de l'infection, soit de favoriser l'acheminement de ces cellules en dilatant les vaisseaux ou en rendant leurs parois plus perméables.

Le diagramme ci-dessous donne une idée du nombre de ces signaux et de leur rôle.



Dans ce schéma on voit que la production de cytokines pro – inflammatoires stimule notamment la prolifération des cellules de **l'immunité adaptatives**. De quoi s'agit – il?

En fait nous venons de voir que le système immunitaire n'avait pas besoin d'apprendre quoi que ce soit pour commencer à se défendre. La réaction des cellules qui résident dans les tissus le prouve, puisque, dès leur mobilisation elles mettent en place tout un tas de contre – mesures destinées à circonscrire l'agression et si possible à l'éliminer. Et ce, dès la naissance de l'être humain.

C'est ce qu'on appelle **la réponse immunitaire innée**.

Mais il est possible que l'agresseur soit particulièrement virulent et que la réponse immunitaire innée soit insuffisante à enrayer sa progression. C'est là qu'intervient **la réponse immunitaire acquise ou adaptative**. Les **lymphocytes T**, dits "naïfs" sont éduqués par certains acteurs de l'immunité innée aux fins d'apprendre à reconnaître les antigènes de l'agresseur et à la prochaine agression ils seront capables d'orchestrer une réponse immunitaire immédiate, nettement amplifiée par rapport à la première.

C'est selon ce principe que fonctionnent les vaccins : on inocule au sujet une souche du pathogène rendue inoffensive pour apprendre aux lymphocytes T à le reconnaître et lorsque se produira l'offensive réelle du pathogène, il sera anéanti par une réaction massive du système immunitaire.

Voyons en quoi consistent la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative et à travers cette étude on précisera le rôle que jouent les différentes cellules du système immunitaire.

La réponse immunitaire innée.

Elle mobilise l'ensemble des outils dont nous disposons dès notre naissance pour combattre les infections.

Il y a d'abord **les obstacles naturels** que constituent pour les microbes la peau (qui joue un rôle de protection très important) ou les muqueuses protégeant nos voies respiratoires ou digestives, dont les cellules forment une barrière très dense, quelquefois recouvertes d'un tapis roulant de mucus actionné par des cils vibratiles qui permet d'évacuer les intrus vers l'extérieur, quelquefois tapissée d'une flore bactérienne inoffensive pour notre organisme et qui le défend contre des concurrents plus agressifs.

Certaines **réactions physiologiques** comme les larmes, les éternuements, la toux, la fièvre, la transpiration, les vomissements la diarrhée, sont souvent déclenchées par le système immunitaire inné avec dans tous les cas le motif de s'opposer à l'infection.

Aux **outils mécaniques** (expulsion de l'intrus) ou **thermiques** (la fièvre) d'ajoutent des outils **chimiques**, comme l'acidité de la transpiration, les produits destructeurs de membranes des pathogènes que l'on trouve dans les larmes ou la salive, les défensines que l'on trouve dans les voies respiratoires et l'intestin qui ont des propriétés anti microbiennes, des produits qui tapissent les poumons et marquent les pathogènes en vue d'en faciliter la phagocytose (on parle d'opsonisation).

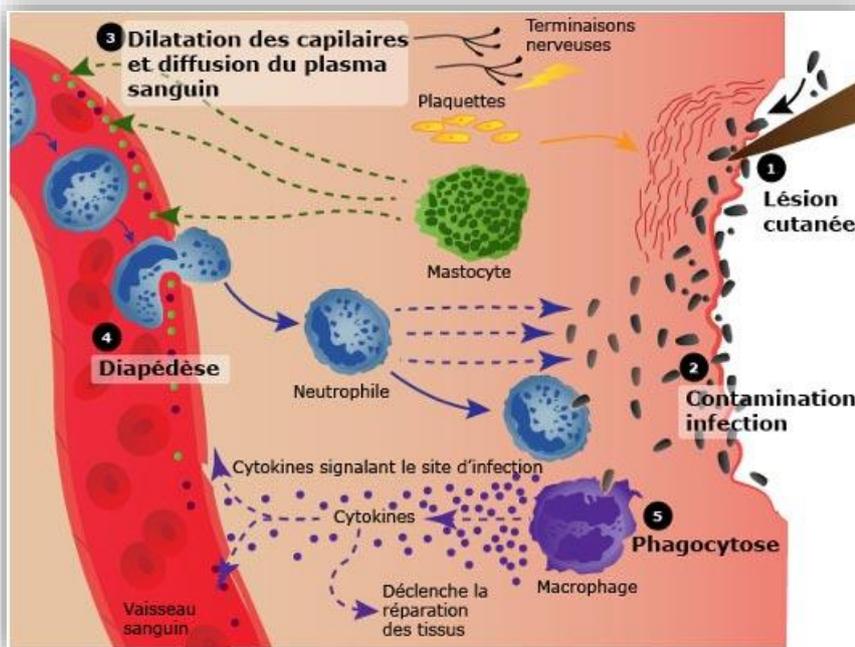
Autre outil de la réponse innée: **le système du complément**. Il est composé d'un ensemble de protéines produites notamment dans le foie et dispersées dans le plasma sanguin. Ces protéines sont activées par la présence de substances qu'on trouve à la surface de beaucoup de pathogènes.

Elles permettent

- de marquer les intrus en vue de faciliter leur phagocytose, les macrophages pouvant alors se fixer plus facilement à leur surface. (opsonisation)
- d'activer le CAM (complexe d'attaque des bactéries) qui permet de pratiquer des petits trous dans l'enveloppe de certaines bactéries ou virus afin soit de leur faire perdre du matériel vital soit de les rendre plus sensibles aux attaques chimiques.

Et enfin, dernière composante de la réponse innée: **les cellules phagocytaires ou tueuses** et les **cellules excitatrices** qui n'ont pas besoin d'être éduquées pour remplir leur office.

Le schéma ci – dessous résume assez bien les mécanismes de recrutement des leucocytes.

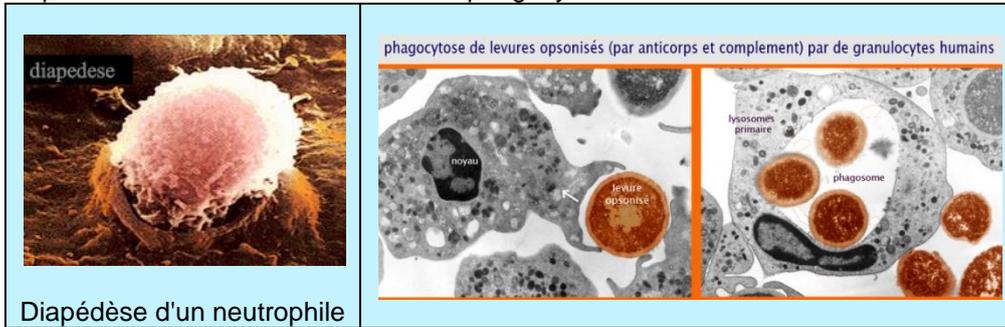


Les mastocytes qui jouent un rôle primordial dans les allergies ou les infections par des champignons libèrent leurs granules contenant de l'histamine et de l'héparine. La première de ces substances va dilater les vaisseaux sanguins, et la seconde va fluidifier le sang ce qui contribue à acheminer plus facilement les lymphocytes vers le lieu de l'infection.

Les cytokines émises par mastocytes, macrophages, dendritiques (...) favorisent notamment la mobilisation des lymphocytes et leur adhérence aux parois du vaisseau sanguin près de l'infection. Quant à la dilatation qui écarte les cellules de la paroi vasculaire, elle permet la diapédèse. La phagocytose des intrus peut commencer.

Les cellules attirées sur le lieu de l'infection sont majoritairement les neutrophiles et les monocytes qui une fois dans les tissus vont se différencier en macrophages et cellules dendritiques immatures. Toutes ces cellules sont des phagocytes (phago = manger en grec)

Les phagocytes mangent tout ce qu'ils ne reconnaissent pas, les microbes, bien sûr, mais aussi les cellules infestées et même les corps étrangers de taille microscopique présents dans l'organisme. Le pus est constitué des résidus d'une phagocytose intense.



Les cellules tueuses et notamment les phagocytes sont de véritables machines de guerre.

Elles contiennent des outils chimiques (dépendants ou non de l'oxygène, dont l'eau oxygénée) capables de tuer les microbes, de causer des dommages irréparables à leur enveloppe, de modifier le

métabolisme du fer (chez les bactéries pour lesquelles c'est un élément nécessaire à leur survie), voire des enzymes capables de les digérer en fin de phagocytose.

Les cellules tueuses sont dotées de récepteurs (dont le PRR) capables de reconnaître leurs proies et elles développent une affinité chimique vis-à-vis de leur enveloppe extérieure qui leur permet de se coller à elle. Cette affinité ainsi que l'activité phagocytaire dans son ensemble peuvent être amplifiées quand la proie est marquée par des produits provenant du système de complément ou d'une autre source.

Les cellules du système immunitaire inné.

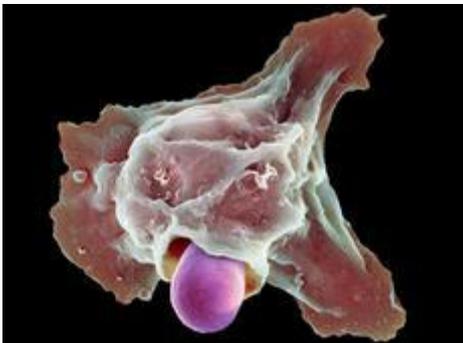
Les **granulocytes** (cellules dont le cytoplasme semble contenir des granules) sont le **neutrophile**, l'**éosinophile**, le **basophile**. Ils doivent leur nom à la nature des colorants qu'on emploie pour les repérer sous un microscope. Les granulocytes sont des **leucocytes**, des globules blancs, comme les **lymphocytes**.

Le nom assez évocateur de "**macrophage**" signifie "gros mangeur".

Les **dendritiques** doivent leur nom aux "dendrites" des bras semblables aux branches d'une étoile qui les caractérisent après maturation.

L'origine du nom des **mastocytes** est plus obscure. En grec "mastos" veut dire sein. Peut être qu'un mastocyte libérant ses granules fait penser au sein de Héra dont jaillit la voie lactée ?

Neutrophile



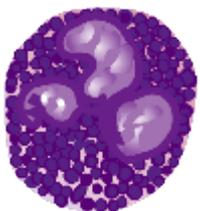
On voit ici un neutrophile en pleine phagocytose.

Les neutrophiles forment le gros des globules blancs (de l'ordre de 70 à 80%). On en recense entre 2000 et 8000 dans une formule sanguine saine et ils sont plus nombreux en cas d'infection par une bactérie et moins nombreux, notamment, en cas d'infection virale.

Normalement circulants, ils se rendent sur le lieu de l'infection quand l'appel immunitaire les mobilise.

Après phagocytose, ils meurent ce qui fait que leur durée de vie est de l'ordre du jour.

Basophile



Très rares : 0,3% des granulocytes. Durée de vie 2 à 3 semaines (circulant)

Au contact des allergènes qu'ils reconnaissent, ils larguent leurs vacuoles qui contiennent de l'histamine et de l'héparine (dilatation des vaisseaux et fluidité du sang).

Mais ils émettent aussi un signal en direction des éosinophiles qui sont capables de moduler leurs émissions.

Eosinophile

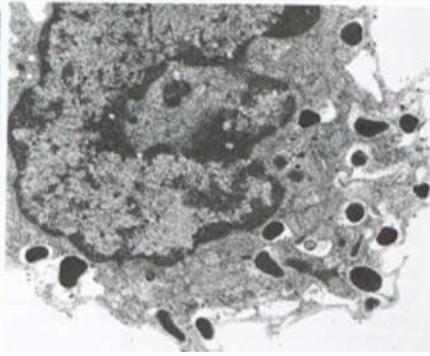


Rares: 0,7% des granulocytes. Durée de vie une dizaine de jours (dans les tissus).

Ils interviennent surtout dans les maladies parasitaires mais leur nombre croît aussi dans certaines allergies ou des maladies inflammatoires, des cancers (leucémie).

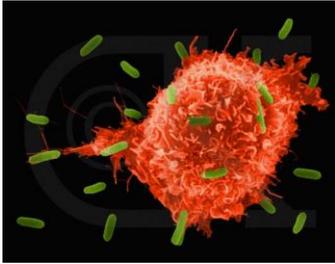
Ils ont la capacité d'émettre une enzyme qui inhibe l'histamine et aussi de phagocyter l'antigène qui provoque cette sécrétion chez les basophiles et mastocytes.

Mastocyte



Starter de la réaction immunitaire.
Durée de vie plusieurs mois
Assez semblables aux basophiles, mais contrairement à ceux – ci ils résident dans les tissus.
En plus de l'histamine et de l'héparine, ses granules contiennent de la sérotonine et il les libère très brutalement au risque de provoquer un choc et une hypotension.

Macrophage

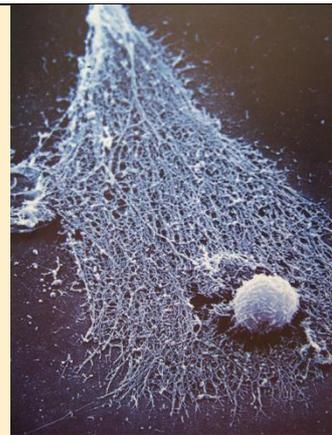


Issu de la différenciation d'un monocyte circulant il réside dans les tissus.
Durée de vie plusieurs mois à plusieurs années.
Comme son nom l'indique c'est un gros mangeur. Mais pas seulement. Il est capable de stimuler la cicatrisation, la régénération du derme, il est impliqué dans la stimulation des cellules souches des cheveux.
À moindre titre que la cellule dendritique, il peut jouer un rôle dans la réponse immunitaire adaptative en tant que présentateur d'antigène aux lymphocytes T grâce à ses molécules du CMH de classe II.

Lymphocytes NK



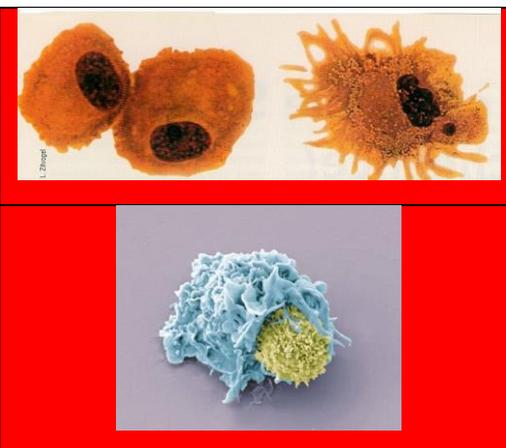
NK attaquant une cellule tumorale



NK après destruction de la cellule tumorale

NK comme "natural Killer"
5 à 15% des lymphocytes.
Durée de vie 2 semaines.
Leur rôle est non pas de tuer les pathogènes, mais de tuer les cellules du soi infestées ou tumorales, par perforation de leur membrane et émission de produits toxiques. Pour cela, ils sont amenés à évaluer l'expression du CMH de la cellule cible qui est perturbée chez les cellules malades et non chez les cellules saines. Avant d'être activés, ils subiraient des tests permettant de valider leur aptitude à respecter les cellules saines. Ils contribuent aussi au recrutement et à l'activation des macrophages.
Ils pourraient contribuer au contrôle du type de réponse adaptative à activer.

La cellule dendritique



Elle aussi dérive du monocyte qui est un leucocyte et elle réside d'abord dans les tissus sous sa forme immature.
Sous cette forme (en haut à gauche de l'illustration) elle n'a pas encore de dendrites, elle est très sensible aux pathogènes, et visiblement son but est de tuer l'un d'entre eux, de le phagocyter et de présenter son antigène sur son CMH de classe II car dès que c'est fait, il lui pousse des dendrites, (en haut à droite de l'illustration) elle devient mobile et migre dans l'appareil lymphatique alors qu'elle était résidente, elle perd sa sensibilité aux pathogènes, mais ses CMH1 et 2 sont suractivés ainsi que ses capacités d'adhésion et de stimulation.
Et qu'es-ce qu'elle fait une fois dans la médulla du ganglion?
Elle s'accouple avec un lymphocyte T (en bas de l'illustration).

Mais ne vous fiez pas aux apparences: la cellule dendritique n'est pas une cochonne pressée de copuler avec ces lymphocytes T qui forment l'élite du système immunitaire. En réalité, son accouplement n'a rien de sexuel. Jugez plutôt.

L'immunité adaptative.

Validation des acteurs de l'immunité adaptative.

Le Thymus est un organe lymphoïde, situé derrière la trachée. Il aura perdu l'essentiel de son utilité, ses tissus ayant dégénéré, au moment où l'individu sortira de l'enfance. (Chez le veau on l'appelle le "ris"). La composition du thymus est assez semblable à celle d'un ganglion lymphatique (Cortex et Médulla).



Dans son jeune âge, un **lymphocyte T** doit se rendre dans le Thymus pour y subir une rigoureuse sélection. Les cellules T natives sont dotées de récepteurs d'antigènes qui résultent de combinaisons génétiques opérées pratiquement au hasard à partir de motifs antigéniques. Ces cellules sont formées en si grand nombre que parmi elles se trouvent celles dont les récepteurs d'antigènes vont être utiles à l'immunité. Et beaucoup dont l'existence sera inutile. Cette variété n'est pas gênante, au contraire, elle est à l'image de la variété des attaques que nous pouvons subir.

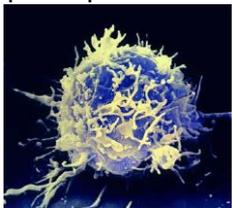
Les lymphocytes T sont appelés à orchestrer une puissante réponse immunitaire, sans commune mesure avec la réponse innée, justement pour éliminer les pathogènes qui auraient passé cette barrière indemnes. Mais pour le faire, ils doivent d'abord entrer en contact avec l'unique antigène qui correspond à leur récepteur et deux conditions doivent absolument être respectées:

- Cet antigène doit être présenté par une cellule immunitaire dont le CMH démontre qu'elle appartient au soi (les seules cellules auxquelles on peut faire aveuglément confiance)
- Et pour des raisons évidentes, cet antigène ne doit pas désigner comme ennemi une cellule du soi (cette anomalie porterait le nom d'auto-réactivité).

Les cellules T vont donc subir dans le Thymus un premier test qui va éliminer toutes celles qui ne montrent pas une forte affinité aux cellules porteuses du CMH du soi. Et un deuxième test où seront éliminées les cellules dont le récepteur reconnaîtra un antigène du soi porté par une cellule marquée par le CMH du soi. Après cette sévère hécatombe, qui va éliminer une grande partie des Lymphocytes T, il ne restera que ceux qui seront capables de se lier aux cellules du soi qui présenteront, sur un CMH conforme, un antigène du non – soi.

Ces lymphocytes, heureusement, subsisteront en nombre suffisant et ils pourront vivre plusieurs décennies. On pense qu'il est possible qu'il existe d'autres procédés de maturation que celui qui se déroule dans le thymus mais on n'a aucune certitude à ce sujet.

Sur **les lymphocytes B**, les récepteurs d'antigènes, présents en très grand nombre, sont des molécules appelées **immunoglobulines** (Ig) obtenues elles aussi par la combinaison au hasard de plusieurs gènes spécifiques au début de leur existence.



Ces molécules en forme de Y sont composées d'une partie constante et d'une partie variable sur laquelle peut se fixer l'antigène (les extrémités des branches du Y). Suite à une infection, ces récepteurs peuvent aussi être fabriqués en très grand nombre sous une forme soluble (par les **plasmocytes** issus de la différenciation des lymphocytes B) et largués dans le sang ou la lymphe. On les appelle alors des **anticorps**. Les propriétés immunitaires des anticorps dépendent de la classe d'immunoglobuline qui les compose.

En fait chaque antigène est formé d'une mosaïque de déterminants antigéniques nommés "**épitopes**" et chaque lymphocyte B est sensible à un épitope unique, ce qui fait que plusieurs lymphocytes B différents peuvent être sensibles au même antigène ou un lymphocyte B donné réagir à plusieurs antigènes. Pour répondre à la grande variété des épitopes, le système immunitaire produit, au hasard, une grande variété de récepteurs différents, et les lymphocytes qui les portent doivent subir des tests débouchant sur l'élimination des sujets auto – réactifs, autrement dit des sujets qui seraient réactifs à un antigène du soi. Ces tests ont lieu au début de leur existence dans la moelle osseuse, puis plus tard dans la rate et dans les organes lymphoïdes où ils peuvent être stockés en formations qu'on nomme "centres germinatifs". Par contre aucun test ne contrôle leur propension à se lier exclusivement à une cellule du soi.

Immunité adaptative humorale ou à médiation cellulaire.

En fait la réponse immunitaire adaptative dépend du type d'infection.

Dans le cas où des cellules du soi sont infestées, il va falloir détruire ces cellules et leurs occupants. Et pour cela il va falloir activer un lymphocyte T grâce à une cellule présentatrice d'antigène (**le médiateur cellulaire**). Puis le **lymphocyte T** va mobiliser les tueurs et les nettoyeurs ciblant cet antigène.

Dans le cas où l'agresseur est extérieur aux cellules, et circule par exemple dans le plasma sanguin ou la lymphe, on peut utiliser ces liquides pour le transport des agents chimiques (les anticorps) qui détruiront les pathogènes ou qui aideront les phagocytes à leur destruction. C'est ce qu'on appelle l'immunité humorale, le sang et la lymphe étant considérés comme des "humeurs" aux débuts de la médecine.

L'effecteur de **l'immunité humorale** est le **lymphocyte B**.

L'immunité adaptative à médiation cellulaire.

Elle débute toujours par la rencontre d'une cellule présentant un antigène et d'un **lymphocyte T** équipé d'un récepteur pour l'antigène considéré.

Il y a **deux types d'initiation** :

- Si le lymphocyte est **naïf** (autrement dit s'il n'est pas le clone d'un Lymphocyte ayant déjà rencontré un antigène) il semble qu'il ait besoin d'être présenté à l'antigène par une cellule dendritique.
- Si le lymphocyte est "**mémoire**" (autrement dit s'il est issu du clonage d'un lymphocyte ayant rencontré un antigène et qu'il a été mis en réserve dans les tissus lymphoïdes en vue d'un usage ultérieur) il peut être présenté à l'antigène d'une cellule dendritique, d'un macrophage ou même d'un lymphocyte B.

Il y a aussi **deux types d'antigènes**:

- Les **antigènes endogènes** sont synthétisés à l'intérieur des cellules sous l'action des virus ou des toxines qu'elles contiennent. Toutes les cellules malades, même si présenter l'antigène n'est pas leur fonction, exhibent sur leurs molécules du **CMH1** leurs antigènes endogènes. Pour repérer ce type de maladie les lymphocytes T qui résident souvent loin des tissus infestés ont besoin qu'un médiateur cellulaire vienne les prévenir de la présence de cellules atteintes.
- Les **antigènes exogènes**, par contre sont prélevés par les phagocytes sur des pathogènes extérieurs aux cellules. Ils sont présentés sur le **CMH2** des seules cellules présentatrices d'antigène "fonctionnelles".

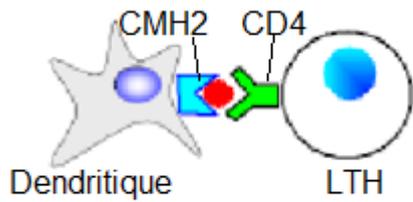
Ces cellules (dendritiques, macrophages) peuvent donc présenter aux lymphocytes T des antigènes sur leur CMH1 (au titre de cellules infestées) ou sur leur CMH2 (au titre de présentateur fonctionnel). Elles peuvent aussi présenter un antigène sur leur CMH1 sans avoir été infestées.

Nous allons, découvrir qu'il y a aussi **deux types de Lymphocytes T** physiologiquement et fonctionnellement différents:

- Le **T4** est appelé ainsi à cause de la molécule CD4 qui marque son enveloppe extérieure. Le T4 n'intervient pas directement dans l'extermination des pathogènes mais il joue un rôle fondamental dans la mobilisation et l'activation des acteurs de cette extermination. On dit que c'est un **T Helper** ou encore un **T auxiliaire** ou encore un TCD4, un Th ou Th4.
- Le **T8** est appelé ainsi à cause de la molécule CD8 qui marque son enveloppe extérieure. Lui est un redoutable tueur qui intervient essentiellement sur les cellules infestées ou tumorales. On dit que c'est un **T cytotoxique** ou encore un TCD8, un Tc ou un cT ou un Tc8.

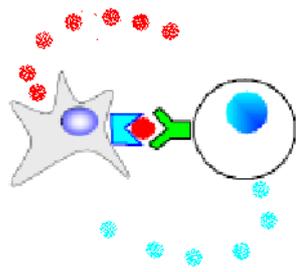
Il va donc y avoir **deux types de médiations cellulaires**

- Si le médiateur présente l'antigène sur du **CMH1**, l'immunité va plutôt être orientée "tuerie des cellules infestées et de leur hôte" et donc le médiateur peut communiquer directement avec un **lymphocyte T cytotoxique** de l'antigène concerné. Mais la réaction de ce type de lymphocyte ne sera pleinement efficace qu'après stimulation par un lymphocyte helper.
- Si le médiateur présente l'antigène sur du **CMH2**, l'immunité a plutôt besoin d'un **lymphocyte T Helper** sensible à l'antigène concerné, capable de mobiliser des ressources plus larges (Agents de l'immunité innée, T cytotoxiques, lymphocytes B, complément, etc ..). C'est donc avec un Helper spécialiste de l'antigène présenté que le médiateur va communiquer.



Lors d'une primo – infection, un lymphocyte T helper (LTH) naïf reconnaît l'antigène présenté par une cellule dendritique comme celui qu'il est programmé à combattre.

A proximité du récepteur d'antigène du lymphocyte, une molécule de CD4 affine au CMH2 de la dendritique a favorisé le contact du récepteur et du gène. Sur les T cytotoxiques, les molécules de CD8 sont affines au CMH1.



Les dendritiques émettent de l'interleukine 1 propice à la mobilisation des lymphocytes et l'approbation du contact se traduit par une émission d'interleukine 2 par le lymphocyte qui donne le signal de son clonage.

Lors du clonage les helpers peuvent être différenciés en plusieurs types caractérisés par les messages qu'ils émettent et les populations de cellules qu'ils mobilisent. Les messages émis sont notamment des **interleukines** (IL2, IL4, etc ..) et autres **facteurs de croissance** qui vont activer la prolifération spécifique de divers types de cellules du système immunitaire (**en rouge**) ou au contraire (dans le cas des régulateur) inhiber (ou booster) ces processus.

Les T helpers peuvent activer la production de ...

IL2 → T cytotoxiques (LTC)

IL4 → B → plasmocytes (LB)

IL17 → neutrophiles

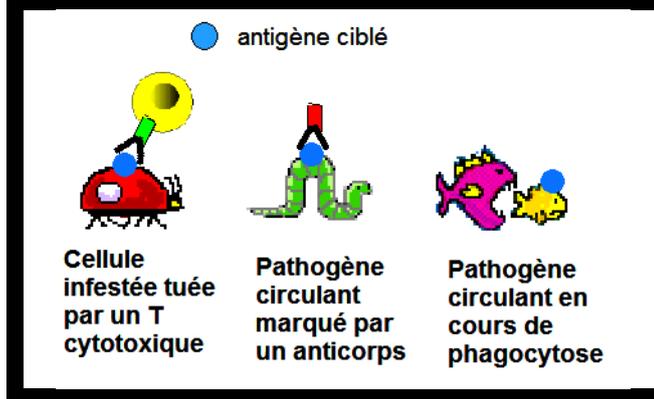
IL10 → Lymphocytes régulateurs → ±.

Par ce biais, les lymphocytes T helpers peuvent mobiliser en grand nombre toutes les familles d'acteurs de l'immunité adaptative (tous les lymphocytes) ou booster les acteurs de l'immunité innée (macrophages, neutrophiles, protéines du complément) ou, au contraire, moduler la réponse immunitaire (inhibition partielle / facteurs de croissance).

Mais ce n'est pas tout: le clonage produit soit directement soit par l'intermédiaire d'un Th médiateur lui-même issu du clonage, une prolifération des acteurs directs ou indirects de l'immunité, mais parmi ces cellules certaines sont mises en réserve en vue d'une prochaine infection du même type, par le même antigène. Ce sont les lymphocytes T ou B mémoire.

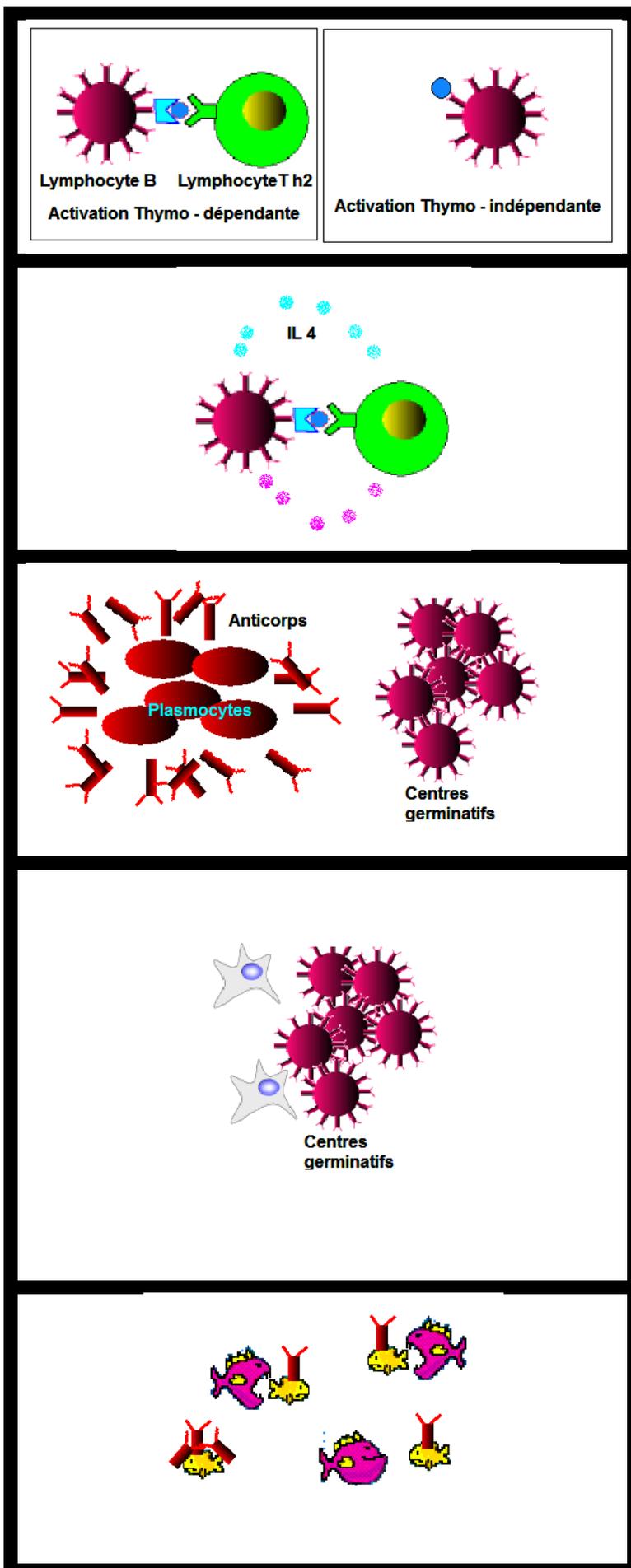
Sur le terrain, les cellules effectrices font leur travail de nettoyage, pendant que les cellules mémoires sont stockées là où elles seront le plus probablement utiles.

Plus tard, les cellules mémoires sont soumises à une sélection qui va éliminer 95% d'entre elles: c'est la contraction clonale. Certaines cellules, stockées



provisoirement en périphérie des tissus malades, vont être rapatriées en mémoire centrale, dans les tissus lymphoïdes. **Après avoir subi ce tri, s'il advient une seconde infection, les cellules mémoires mobilisées seront plus nombreuses, plus rapides et plus efficaces que lors de la primo infection.** Les cellules mémoires sont rendues plus résistantes ou peuvent être modérément renouvelées sous l'action de IL7 et IL15. Les vaccins permettent de constituer un stock de cellules mémoires très efficaces à partir d'une souche pathogène et d'une primo infection inoffensives.

L'immunité adaptative humorale.



L'activation de lymphocytes B peut se faire de 2 façons: avec ou sans l'aide d'un lymphocyte T helper Th2. Cependant, l'activation thymo-dépendante est la plus courante. Le lymphocyte B présente l'antigène sur son CMH2 au lymphocyte TH2.

Après échange de certains signaux de stimulation ou de costimulation, les lymphocytes sont activés et le lymphocyte Th2 émet l'interleukine 4 qui le caractérise et qui va provoquer la prolifération du lymphocyte B par clonage.

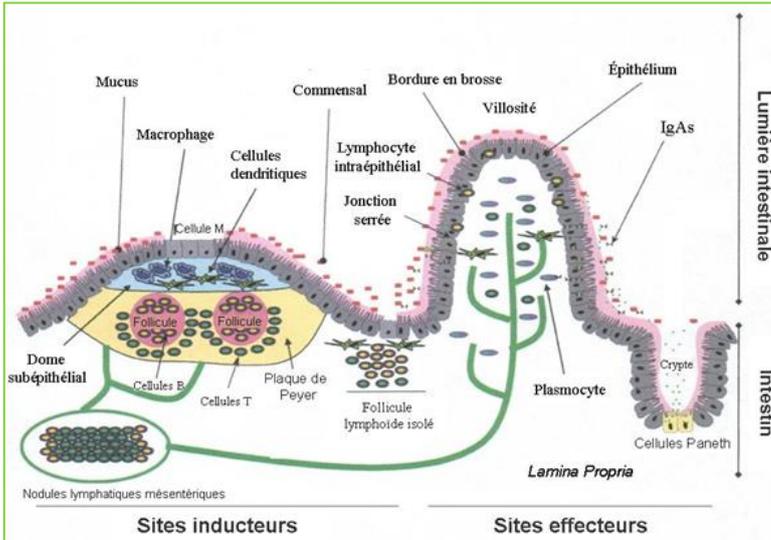
Les clones se scindent en deux populations: certains donnent des plasmocytes produisant des anticorps qui, s'ils proviennent d'un B naïfs sont uniquement des Ig M ou D de basse affinité. D'autres deviennent des lymphoblastes qui sont stockés dans des centres germinatifs (tissus lymphoïdes). Ils ralentissent peu à peu leur prolifération, expriment d'avantage d'Ig M à leur surface et mutent en centrocytes.

Le processus de maturation se poursuit par une contraction clonale au cours de laquelle les centrocytes sont choisis suite à des tests d'affinité pour l'antigène, qui mettent à contribution des cellules dendritiques particulières (dites folliculaires). Ils subissent aussi des mutations leur permettant de produire des plasmocytes à plus longue durée de vie, sécréteurs d'anticorps IgG, IgA ou Ig B et donc mieux adaptés à la population pathogène visée. Les cellules mémoire issues de ce processus seront plus efficaces que les cellules naïves. Et quelques semaines après l'activation du LB naïf, l'activation d'un LB mémoire par un lymphocyte Th2 donnera des résultats quantitativement et qualitativement plus spectaculaires que lors du premier essai.

Les anticorps peuvent fonctionner de plusieurs façons, en se collant à leur proie, ils peuvent neutraliser l'activité biologique des toxines, inhiber l'adhérence aux muqueuses des bactéries, marquer leurs cibles aux fins de faciliter leur phagocytose, ou encore détruire certaines pathogènes.

L'exemple de l'intestin.

L'intestin a vaguement la forme d'un tuyau. Sa partie creuse s'appelle la lumière. Elle est tapissée d'une muqueuse formée de 3 couches.



De la lumière vers l'extérieur on trouve

- 1) l'épithélium
- 2) la lamina propria
- 3) le chorion.

L'enveloppe externe du tuyau est formée par des fibres musculaires, qui protègent la muqueuse et l'empêchent de s'effondrer sur elle-même.

L'épithélium forme de nombreuses excroissances appelées villosités dirigées vers le centre de la lumière (on en voit une en coupe sur l'image ci contre). Ces villosités ont pour rôle d'augmenter la surface de contact avec les aliments et de favoriser l'extraction de leurs principes nutritifs qui seront confiés au système sanguin qui irrigue abondamment cette interface.

Sous l'épithélium, la lamina propria, composée de fibres macérantes dans des poches de liquide, abrite les cellules du système immunitaire.

Cette région, ainsi que la sous muqueuse adjacente, sont irriguées par de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques terminaux, ces derniers communiquant avec des ganglions mésentériques ou avec les plaques de Peyer qui jouent à peu près le même rôle.

Ce sont les "centres nerveux" du système immunitaire local dont voici la description:

Les bactéries commensales

Dans la lumière de l'intestin, formant ce qu'on appelle la flore intestinale, on trouve une population très nombreuse de **bactéries dites "commensales"** parce qu'elles semblent vivre en symbiose avec leur hôte humain. On leur prête de nombreuses propriétés immunitaires:

du fait qu'elles sont en compétition avec les pathogènes pour l'adhésion à la paroi de l'intestin (où elles forment une sorte de film protecteur) et pour les nutriments,

du fait qu'elles sécrètent des substances antimicrobiennes pour écarter leurs concurrents,

du fait qu'elles stimulent l'immunité innée et l'immunité adaptative qui semblent frapper avec plus de vigueur les pathogènes qu'elles mêmes.

La flore intestinale, presque inexistante au niveau de l'estomac est luxuriante au niveau du colon.

Le mucus

En surface de l'épithélium, on trouve une couche de mucus sécrétée par des cellules spéciales de l'épithélium : les **cellules caliciformes**. Outre qu'il constitue une protection mécanique évidente, ce mucus piège les substances microbicides (antibiotiques), émises par les **cellules de Paneth** et les anticorps émis par les plasmocytes ce qui ajoute une dimension chimique à son rôle de bouclier.

L'épithélium

L'épithélium forme une barrière de cellules jointives à la surface intérieure de l'intestin. Son rôle principal est l'absorption des aliments (grâce aux enzymes qu'il sécrète) mais son intégrité est un enjeu important du système immunitaire. Dans chaque crypte on trouve de 4 à 6 **cellules souches** capable de produire chaque jour environ 300 cellules indifférenciées qui vont ensuite se différencier et réparer les lésions ou renouveler le stock initial. On trouve de telles cellules dans l'intestin grêle mais pas dans le colon.

De plus, insérés dans la trame épithéliale, toutes les dix cellules environ, on trouve des **lymphocytes intra épithéliaux** (IEL, type cytotoxique) capables de mobiliser les ressources de l'immunité adaptative le plus rapidement possible. Leur présence est normale mais leur prolifération est le signe d'un déséquilibre.

Enfin, au niveau des plaques de Peyer, sous l'épithélium on trouve des chambres contenant des dendritiques et des Lymphocytes T et B. Au dessus de ces chambres, l'épithélium est formé de **cellules M** qui ont pour mission de transporter les antigènes de la lumière intestinale aux dendritiques qui activent ensuite les lymphocytes. Les lymphocytes B activés vont poursuivre leur clonage et leur maturation dans les ganglions mésentériques, puis les lymphocytes matures producteurs d'IgA reviennent près des cellules épithéliales qui prennent en charge les anticorps et les font passer dans la lumière intestinale.

Cellules du système immunitaire

Dans la lamina propria on trouve bien sûr toutes les cellules du système immunitaire inné dont les macrophages constamment occupés à leur travail d'éboueur.

Pour pourvoir à l'absence de cellules M hors des plaques de Peyer, les dendritiques glissent leur bras entre les cellules épithéliales des villosités pour tester la présence des pathogènes et éventuellement mobiliser le système immunitaire adaptatif.

Mais une lésion de l'épithélium peut aussi conduire à un contact direct entre pathogènes et cellules du système immunitaire.

Au contact des antigènes alimentaires ou des antigènes de bactéries commensales, le lymphocyte T CD4 initiateur peut se différencier en T régulateur qui va inhiber ou moduler négativement la réponse immunitaire.

C'est l'un des aspects de la tolérance du non – soi car celui – ci n'est pas toujours synonyme d'ennemi.

Un exemple que devraient méditer les intégristes et fanatiques religieux de tout poil.

Qu'ils soient généralement dépourvus de cerveau n'est pas une excuse car c'est aussi le cas des lymphocytes T.