

1. Réaction inflammatoire, une réponse immunitaire innée

Une réaction inflammatoire apparaît presque toujours au niveau d'une plaie ou piquûre. Les principaux symptômes sont la rougeur, chaleur, gonflement et douleur. Ces symptômes traduisent une dilatation locale des vaisseaux sanguins (vasodilatation). La douleur et la fièvre peuvent être notamment contrôlés à l'aide de **substances anti-inflammatoires** (telles que l'aspirine, le paracétamol, les stéroïdes...).

Cette réaction inflammatoire constitue le premier signe de la réponse immunitaire innée. Les cellules impliquées dans la réponse innée sont appelées **phagocytes**, dont les principaux sont : les **macrophages**, les **cellules dendritiques** et les **granulocytes**

1.1. Phagocytose : première défense contre la multiplication de l'agent infectieux. Les cellules de l'immunité innée ont la capacité de détecter l'intrusion de microbes pathogènes à la fois dans les tissus et dans le sang. En effet, chaque cellule de l'immunité innée peut reconnaître des motifs moléculaires spécifiques du pathogène grâce à leurs **récepteurs PRR** (pour Pattern Recognition Receptors) situés sur leurs membranes plasmiques. Cette reconnaissance de la présence d'un agent pathogène déclenche de la part des cellules de l'immunité la libération de médiateurs chimiques qui attirent et activent d'autres cellules de l'immunité.

Afin de s'opposer à la multiplication des agents infectieux, les macrophages, les cellules dendritiques et les granulocytes, après reconnaissance (adhésion) du pathogène grâce à leurs récepteurs PRR, peuvent ingérer et digérer l'agent pathogène. Après digestion de l'élément étranger, les déchets sont rejetés à l'extérieur du phagocyte. C'est le processus de la phagocytose (*Fig. 01*).

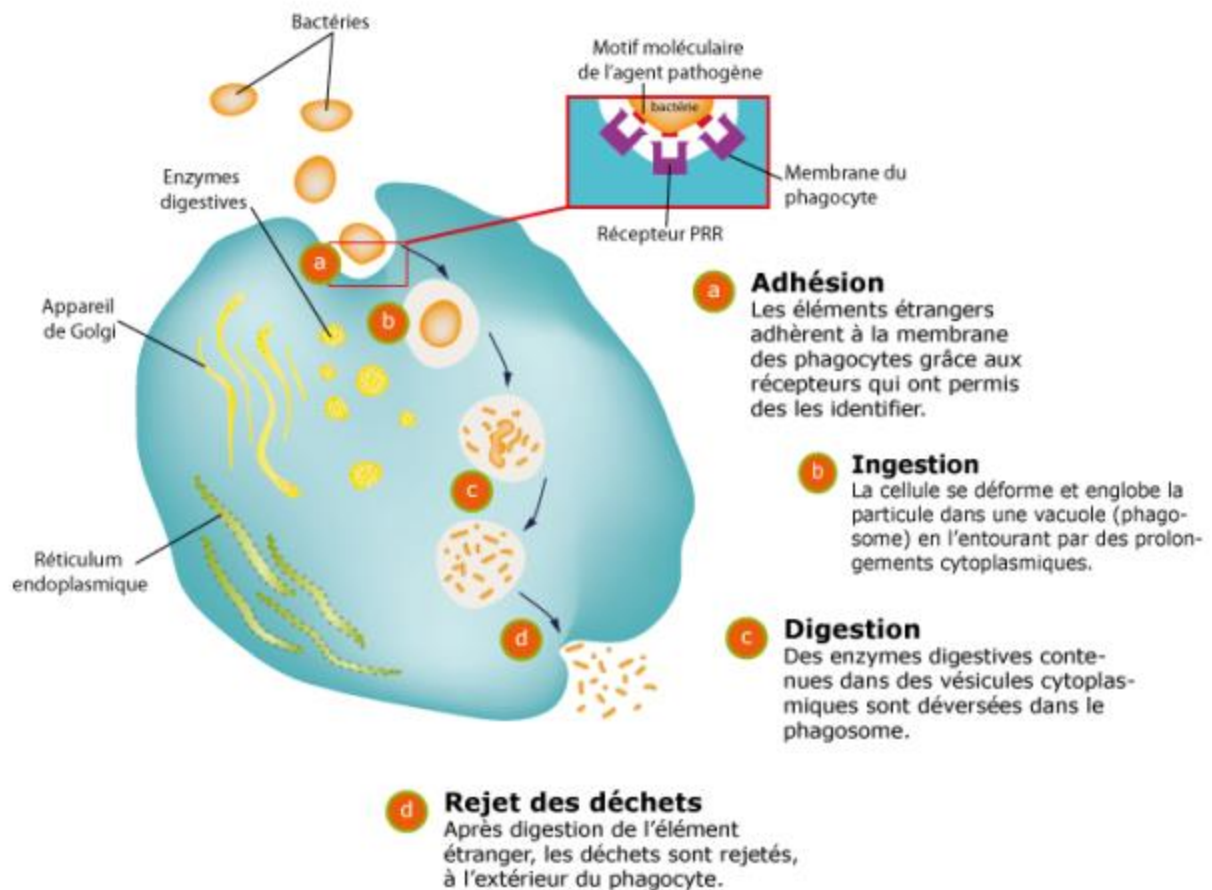


Fig. 01. Déroulement de la phagocytose

1.2. Cellules dendritiques : ces cellules sont nécessaires à la préparation à la réponse immunitaire adaptative. Les cellules dendritiques, de par leurs prolongements cytoplasmiques longs et mobiles et riches en PRR, peuvent explorer leur environnement et détecter efficacement les microorganismes. Ces cellules ont pour rôle de déclencher la réponse adaptative. Ces cellules exposent également à la surface de leurs membranes des protéines spécifiques appelées, les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Ces molécules ont pour fonction de présenter des protéines caractéristiques de l'antigène digéré au cours de la phagocytose (**Fig.02**).

La cellule dendritique ainsi activée devient une cellule présentatrice d'antigène (CPA) qui migre vers un ganglion lymphatique où elle peut présenter l'antigène à des cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes T qui sont spécifiques de cet antigène.

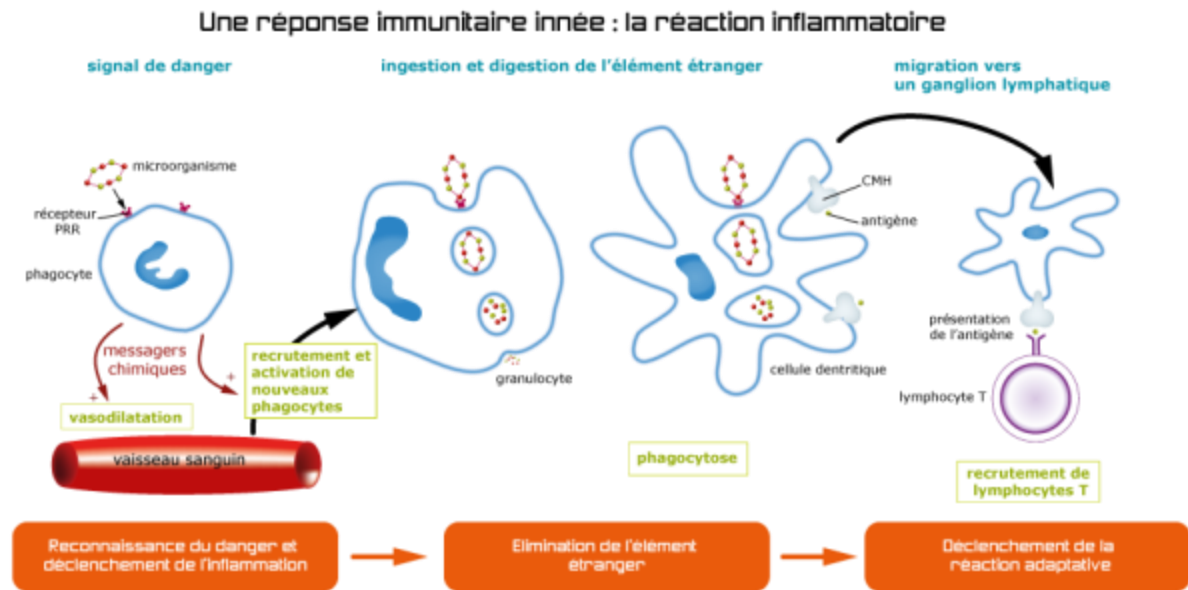


Fig.02. Les cellules dendritiques, des cellules présentatrices d'antigènes via les CMH aux lymphocytes

2. Immunité adaptative, une immunité spécifique

L'immunité adaptative (ou acquise) est une immunité spécifique car la réaction immunitaire est dirigée contre un seul antigène. Les cellules immunitaires impliquées dans la réponse immunitaire adaptative sont les lymphocytes. Au sein de l'organisme, deux types de lymphocytes sont présents. Ils diffèrent par la nature de leurs récepteurs membranaires qui déterminent leur fonction :

- les lymphocytes B participant à l'immunité à médiation humorale
- les lymphocytes T participant à l'immunité à médiation cellulaire

Dans tous les cas, il y a toujours coopération entre plusieurs catégories de lymphocytes pour aboutir à l'élimination d'un agresseur.

2.1. Les lymphocytes B et la réaction à médiation humorale

L'organisme réagit à la présence d'éléments étrangers en synthétisant des anticorps. Ce sont les armes moléculaires de la réponse acquise. Les anticorps sont de grosses protéines complexes solubles circulant dans le milieu intérieur ; ce sont des immunoglobulines.

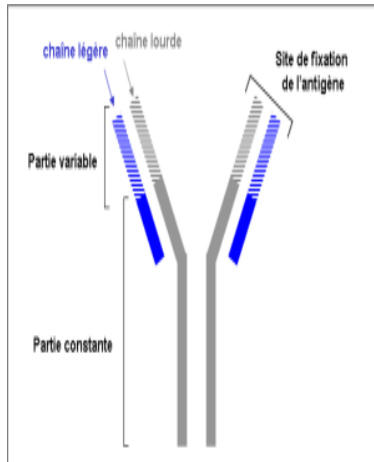


Fig.03. *Structure d'un anticorps*

Les anticorps sont constitués de deux chaînes polypeptidiques lourdes identiques et de deux chaînes polypeptidiques légères identiques, reliées entre elles par un ensemble de liaisons. Chaque chaîne est formée d'une partie constante et d'une partie variable. L'ensemble constitue une molécule en forme de Y.

Les parties variables d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde définissent le site de fixation de l'antigène. La spécificité des anticorps est due à la partie variable. La partie terminale des chaînes lourdes constantes représente la fixation de l'anticorps à la surface des cellules.

Chaque espèce d'anticorps se lie exclusivement à une seule espèce d'antigène, conduisant à la formation d'un complexe immun insoluble qui va précipiter. Les anticorps solubles ont pour fonction essentielle de neutraliser les antigènes.

Les organes du système immunitaire produisent des centaines de milliers de lymphocytes B. Ce sont de petites cellules véhiculées par le sang. Chaque type de lymphocyte B porte sur sa membrane plasmique un seul type de récepteur : ce sont les récepteurs B qui sont en fait des anticorps membranaires (**Fig.04**).

Lorsque le lymphocyte B rencontre l'antigène correspondant (= sélection clonale), il est activé, puis se multiplie par mitoses (= prolifération clonale) et enfin se différencie en plasmocytes (cellules sécrétrices d'anticorps solubles) et en lymphocytes B mémoire, cellules à durée de vie longue qui seront prêtes à réagir rapidement en cas d'une nouvelle attaque par un même antigène. Les anticorps circulants caractérisent la réponse à médiation humorale.

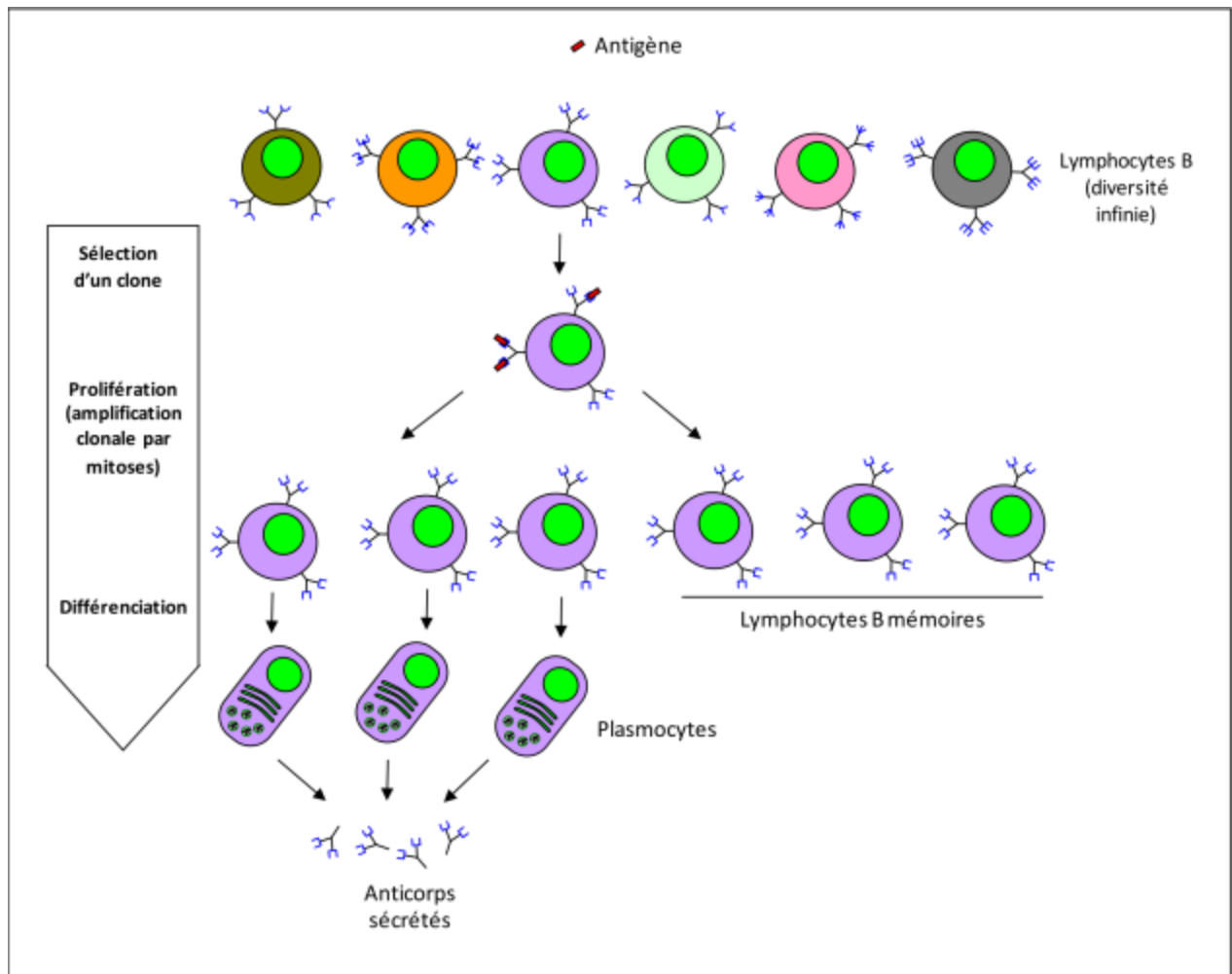


Fig.04 : De la détection de l'antigène à la production massive d'anticorps adaptés à cet antigène

2.2. Les lymphocytes T et la réponse à médiation cellulaire Chaque clone de lymphocytes T CD8 porte un seul type de récepteurs T apte à reconnaître un seul antigène présenté par les cellules dendritiques (cellules présentatrices de l'antigène : CPA) qui ont au préalable phagocyté et digéré un élément étranger (**Fig.05**).

Lorsque la reconnaissance s'effectue entre les antigènes / CMH (des CPA) et les récepteurs T (des lymphocytes T CD8), les LT CD8 sont activés et deviennent sensibles aux interleukines (= facteurs stimulants) ; ils prolifèrent (par mitoses) et se transforment en cellules tueuses, les lymphocytes cytotoxiques (LTc), capables de détruire par contact une cellule infectée par un virus dont l'antigène a été reconnu.

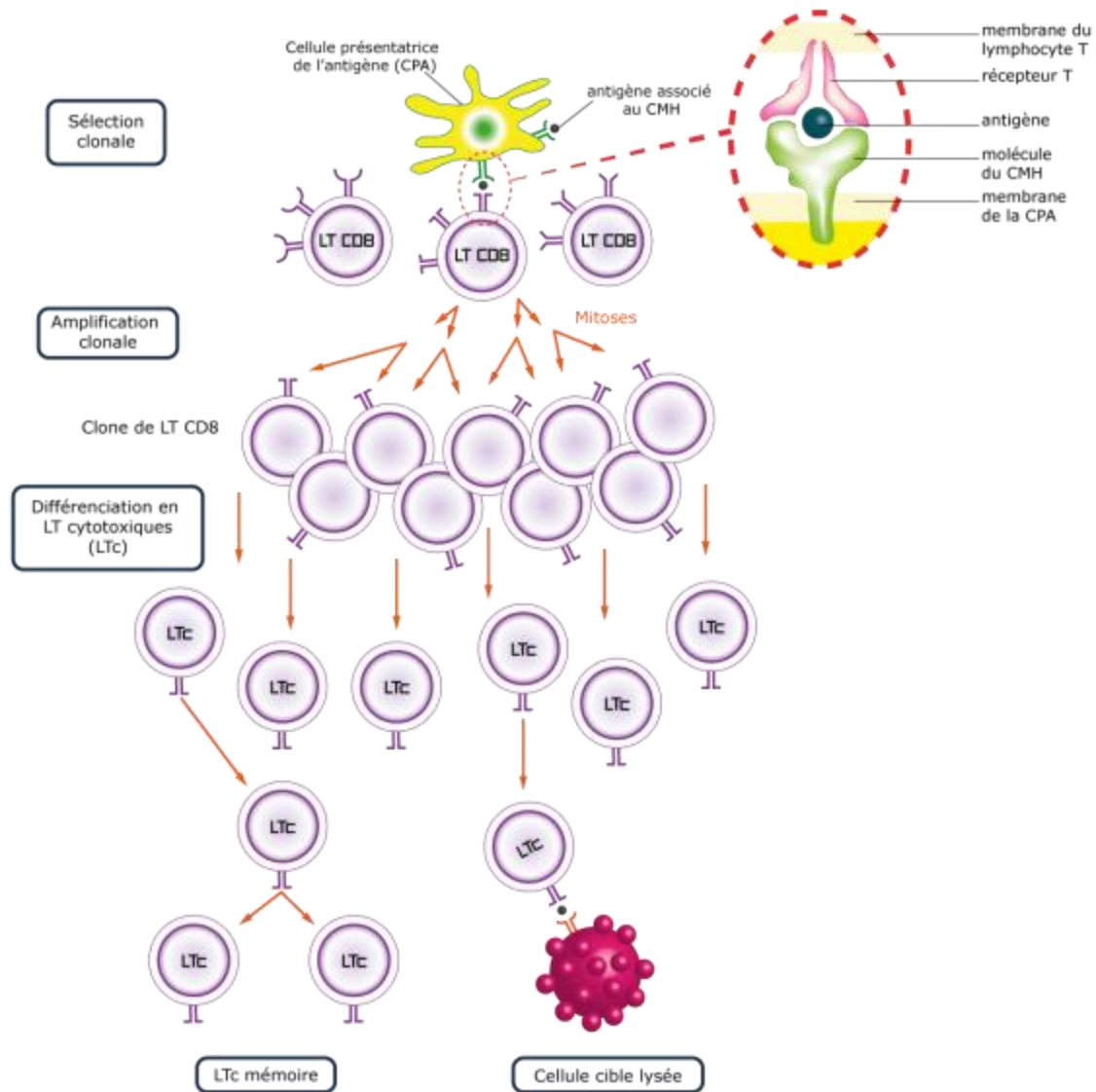


Fig.05. Reconnaissance entre les LT CD8 et les cellules infectées

La fonction des lymphocytes cytotoxiques (LTc) est de détruire les cellules anormales via deux mécanismes d'élimination après reconnaissance de la cellule cible :

- Le LTc libère des protéines (perforines) capables de créer des pores dans la membrane des cellules cibles à éliminer. Le milieu extracellulaire (eau) pénètre alors dans la cellule, qui meurt par éclatement. C'est la cytolyse.
- Le LTc libère des molécules chimiques capables de se fixer sur certains récepteurs de la cellule à éliminer. Ces molécules constituent un message qui va stimuler la mort de la cellule par apoptose = mort cellulaire programmée (= suicide cellulaire).

Comme les LT CD8, les LT CD4 possèdent des récepteurs T et sont donc impliqués eux aussi dans la surveillance des membranes cellulaires. A la suite de la détection d'un antigène (présenté par une CPA) par les LT CD4, ces derniers se multiplient par mitoses. Certains se transforment en LT CD4 mémoire (cellules à durée de vie longue qui garde dans l'organisme le souvenir de l'antigène), et d'autres se différencient en lymphocytes T auxiliaires sécréteurs de messagers chimiques, appelés interleukines 2 (*Fig.06*).

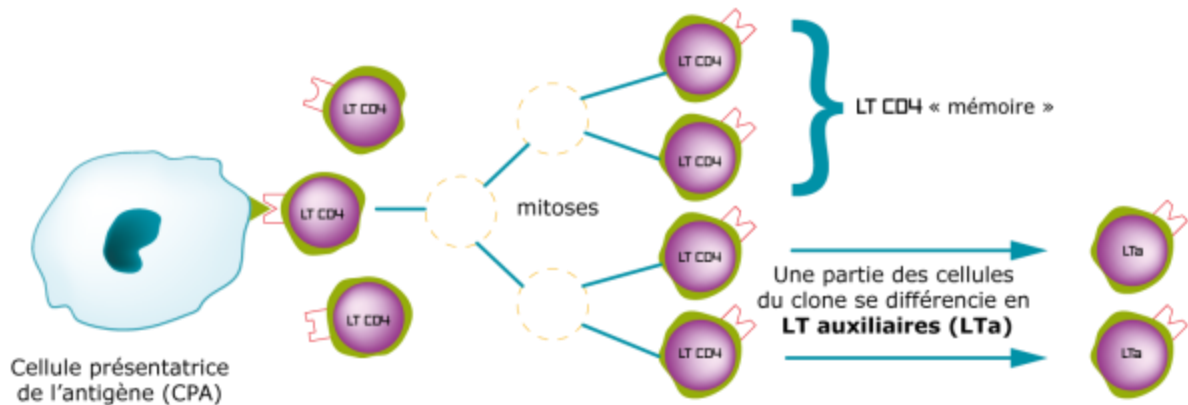


Fig.06. Stimulation de la réponse immunitaire par les interleukines

Ces interleukines 2 stimulent la multiplication et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et la différenciation des lymphocytes T CD8 sélectionnés en LTc. Cette stimulation par les interleukines 2 est indispensable démontrant le rôle central des LT CD4 dans l'ensemble des mécanismes immunitaires acquis (*Fig.07*).

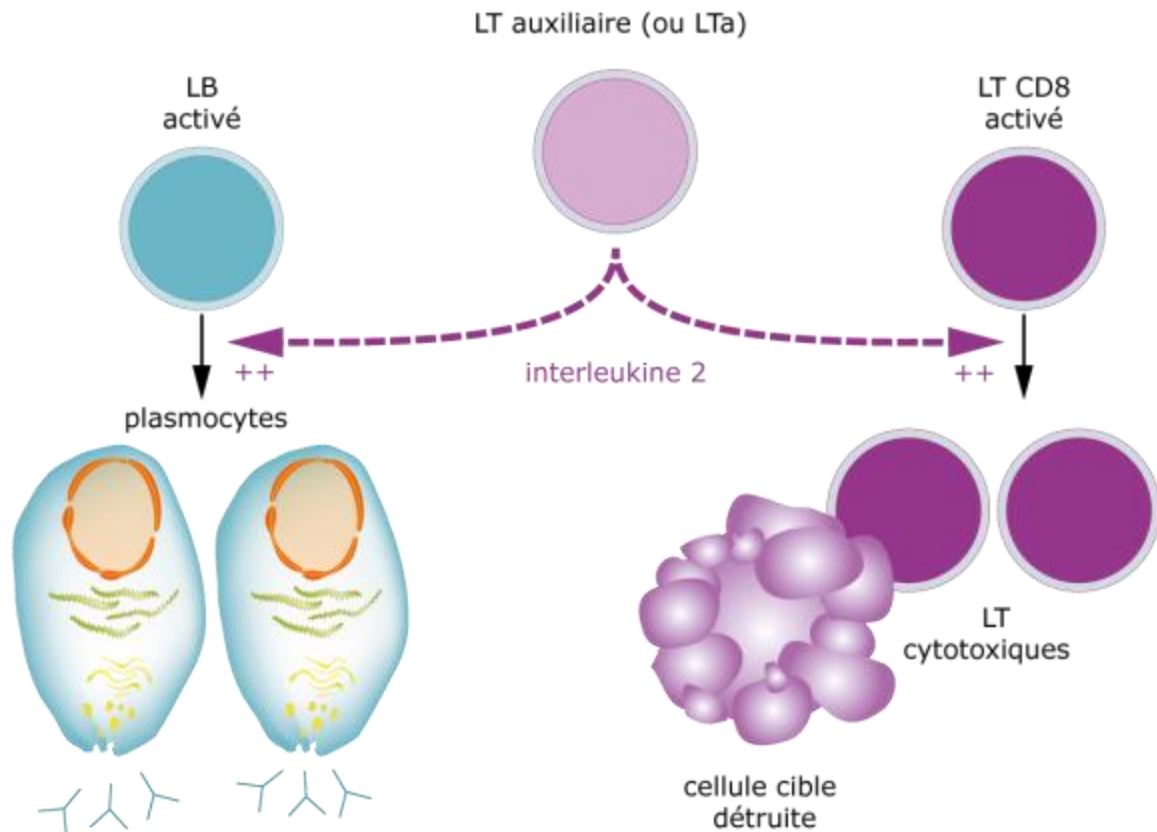


Fig.07. Les LT CD4, des acteurs indispensables de l'immunité

2.3. La phase effectrice, rencontre de l'immunité innée avec l'immunité acquise

Une fois la cellule cible lysée par les LTC, les débris cellulaires vont être éliminés via la phagocytose : ainsi la réponse à médiation cellulaire de l'immunité acquise coopère avec l'immunité innée.

Par ailleurs, suite à la neutralisation des antigènes par les anticorps, les antigènes piégés au sein du complexe immunitaire seront éliminés par les phagocytes via l'intervention de mécanismes innés d'élimination : l'extrémité des parties constantes des anticorps peut ainsi se fixer sur des récepteurs aux anticorps portés par la membrane des cellules phagocytaires (granulocytes et macrophages) (**Fig.08**). C'est le phénomène d'adhésion. Ces cellules immunitaires ingèrent alors le complexe immunitaire par phagocytose, puis l'éliminent (rejet des déchets par exocytose). Ici, la réponse à médiation humorale de l'immunité acquise coopère avec l'immunité innée (**Fig.09**).

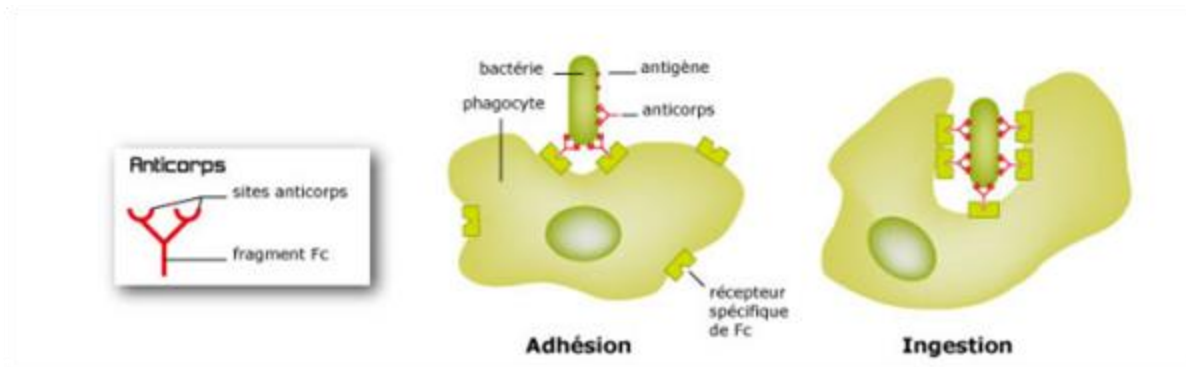


Fig.08. Destruction de l'antigène par phagocytose, facilitée par la fixation d'anticorps spécifiques sur la paroi bactérienne en 4 étapes : adhésion, absorption, digestion, rejet.

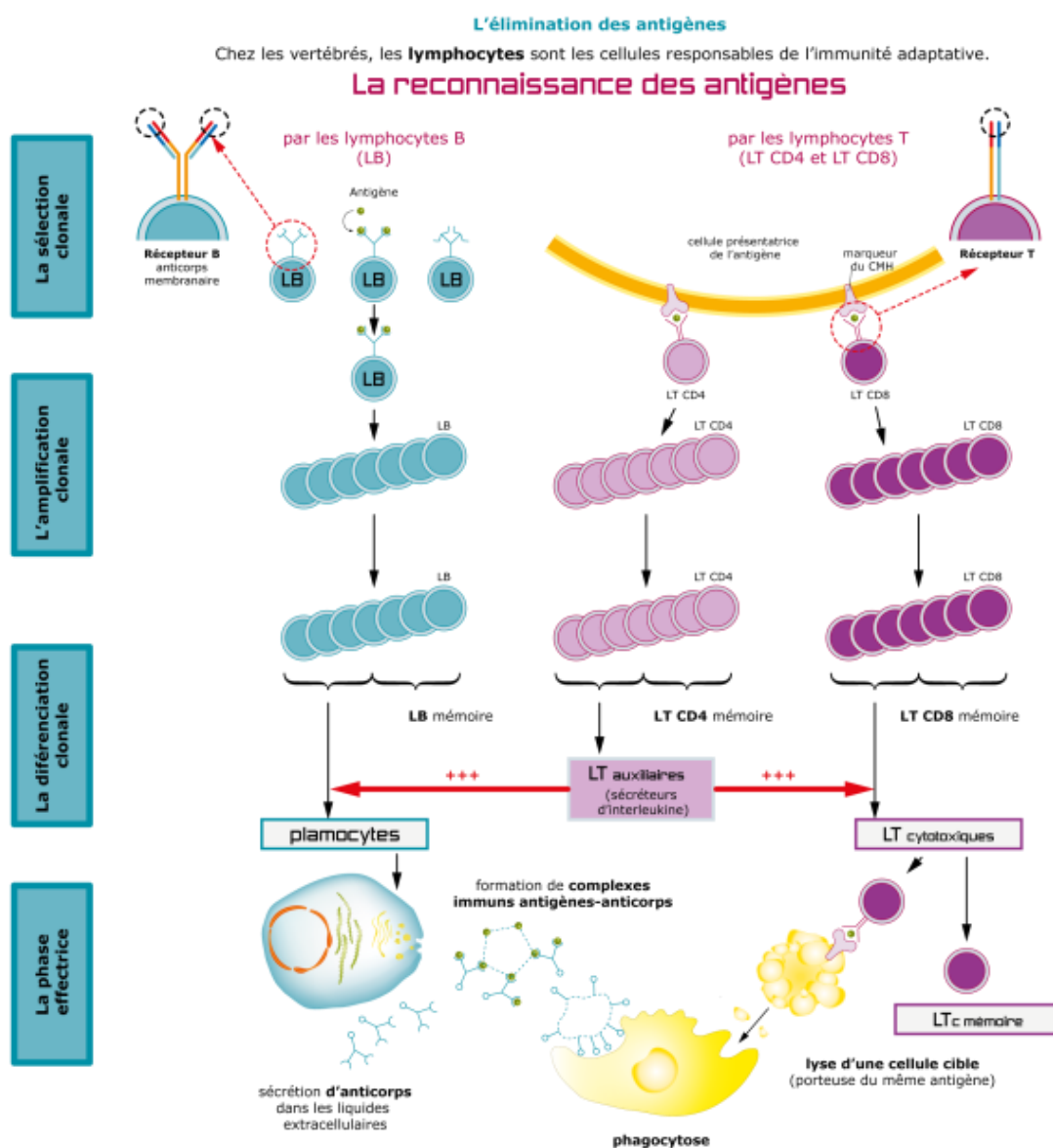


Fig.09. Réponse à médiation humorale : reconnaissance et élimination des antigènes

Glossaire

Atopie: tendance héréditaire ou constitutionnelle à développer des manifestations d'hypersensibilité immédiates telles que l'asthme allergique, le rhume des foies, l'urticaire, l'eczéma constitutionnel et se traduisant par une sensibilité anormale à des substances (allergènes) n'induisant pas ce type de réaction chez les sujets sains non atopiques.

Allergène: substance susceptible de provoquer une réaction allergique, équivalant sur le plan immunologique, au terme antigène, la différence étant fonction de la réactivité du sujet. Il s'agit le plus souvent de produits organiques d'origine végétale ou animale (pollens, acariens de la poussière, poils d'animaux domestiques, aliments).

Anticorps: cellules synthétisées par les plasmocytes et les lymphocytes B, après l'introduction d'antigènes dans l'organisme. Le rôle des anticorps est de neutraliser et de détruire l'antigène en activant le complément (voir à ce mot) présent dans le sérum.

Antigène: substance qui, après son introduction dans l'organisme, induit le développement d'une réponse immunitaire spécifique soit par la production d'anticorps (immunoglobulines), soit en développant une immunité à médiation cellulaire (sensibilisation des lymphocytes).

Anaphylaxie: autre terme définissant l'allergie de type immédiat mais habituellement réservé aux manifestations cliniques brutales (exemple du choc anaphylactique aux venins d'hyménoptères, aux aliments et aux médicaments).

Basophile: Polynucléaire du sang sur lequel se fixent les IgE spécifiques. Le contact de l'allergène et de l'IgE provoque une dégranulation qui conduit à la libération des médiateurs à l'origine de l'inflammation (dont l'histamine).

Complément: le complément représente avec les anticorps, l'élément essentiel du système humoral de défense contre les agents infectieux. Il se compose d'une vingtaine de protéines circulantes capables d'interagir avec certaines membranes biologiques. L'activation réalisée en cascade entraîne des répercussions biologiques lésionnelles, telles que la lyse cellulaire, bactérienne ou virale.

Éosinophiles: variété de leucocytes à gros noyau et à grosses granulations faciles à colorer par l'éosine. Leur nombre normal (500 à 600 par ml) est augmenté (hyperéosinophilie) dans les états allergiques, les maladies parasitaires, certains cancers et autres maladies systémiques. Ils sont capables de synthétiser de nombreux médiateurs dont les cytokines et les leucotriènes.

Histamine: substance dérivée de l'imidazole présente dans les tissus animaux. L'histamine provoque (entre autres) la contraction des artérioles, des fibres lisses et la dilatation des capillaires, ce qui se traduit par un processus inflammatoire et un **bronchospasme** dans le cas de l'**asthme**. Au cours des réactions allergiques, elle est sécrétée par les polynucléaires basophiles et les mastocytes qui stockent l'histamine dans leurs granulations.

Immunoglobulines: on a appelé immunoglobulines, les protéines (gammaglobulines) existant dans le sérum sanguin et dans divers liquides biologiques qui sont douées d'une activité d'anticorps. Elles sont réparties en cinq classes : immunoglobuline G ou IgG, A ou IgA, M ou IgM, D ou IgD, E ou IgE.

IgG (environ 70 % des immunoglobulines) : elles favorisent la phagocytose et interviennent dans la lutte contre les bactéries et les virus. Transmises par la mère à l'enfant, elles décroissent pendant les premières années (ce qui explique la sensibilité des nourrissons aux agents pathogènes) pour croître ensuite et rester (normalement) stable à l'âge adulte. Elles traversent facilement la paroi des vaisseaux sanguins, circulant ainsi aisément dans tout l'organisme ; elles traversent également le placenta, conférant alors une immunité passive au fœtus. Les IgG sont

produites de façon massive par des plasmocytes, issus de la différenciation de lymphocytes B à la suite d'une stimulation antigénique.

IgA : (10 à 20 % de l'ensemble) : elles sont surtout localisées dans les sécrétions de l'organisme (sécrétions, nasales, pharyngées, respiratoires, larmes).

IgM (10 % des immunoglobulines sériques): intra-vasculaires, elles ont pour rôle principal d'agglutiner les bactéries, elles sont très efficaces dans la lutte contre l'infection.

IgD (0,2 % des immunoglobulines sériques) : ces immunoglobulines joueraient un rôle dans l'activation des lymphocytes B.

IgE (0,004 % des immunoglobulines sériques) sont presque toujours augmentées dans les manifestations atopiques (allergiques) et il existe des IgE spécifiques de tel ou tel allergène. Les molécules d'IgE peuvent se fixer sur la membrane des mastocytes et des basophiles grâce à des récepteurs spécifiques ; par ailleurs, être mis en cause dans la production des IgE, un chromosome ont ainsi que le gène de l'interleukine 4 (IL4).

Leucocyte (synonyme : globule blanc): cellule sanguine comportant un noyau (nucléée), on distingue les mononucléaires (lymphocytes et monocytes) et les polynucléaires (dont le noyau paraît multiple). L'introduction d'un antigène dans l'organisme déclenche une réponse immunitaire qui peut être humorale, cellulaire ou les deux à la fois. La réponse immunitaire suppose une reconnaissance par le système immunitaire de la substance antigénique et la sélection d'un certain nombre de cellule dites «immunologiquement compétentes», capables d'organiser cette réponse. Les cellules intervenant dans la réponse immunitaire sont essentiellement : les macrophages et les lymphocytes. Présents dans la circulation générale et dans les organes lymphoïdes, les lymphocytes constituent environ 25 % des globules blancs chez l'adulte normal. Les deux types de lymphocytes, B et T, diffèrent par leurs marqueurs et par leurs fonctions : les lymphocytes B dépendent de la moelle osseuse et portent des anticorps de membrane ; les lymphocytes T dépendent du thymus et sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire.

Lymphocytes B: cellules qui, en présence de l'antigène, se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.

Lymphocytes T: cellules qui, en présence de l'antigène, se mobilisent et se multiplient sans sécrétion d'anticorps. Elles sont le support de l'immunité à médiation cellulaire et réagissent avec l'antigène qui les a sensibilisées. Les lymphocytes T coopèrent avec les lymphocytes B dans la régulation de la réponse immunitaire. Certains lymphocytes à longue durée de vie, dits lymphocytes mémoires, jouent un rôle important dans la réponse immunitaire. Il existe trois types de lymphocytes T :

Les **lymphocytes "helpers"** (qui aident) favorisent la formation d'anticorps par les lymphocytes B ainsi que le clonage des lymphocytes T cytotoxiques ;

Les **lymphocytes "suppressors"** (qui suppriment) régularisent l'action des lymphocytes T helpers et des lymphocytes B ;

Les **lymphocytes "killers"** (cytotoxiques) détruisent (lysent) les cellules dont la membrane portent un antigène qu'ils sont capables d'identifier grâce à des récepteurs spécifiques.

Macrophages: cellules qui jouent un rôle très important dans la destruction de l'antigène et interviennent à plusieurs niveaux de la réponse immunologique. Ils sont capables de transformer certains antigènes afin de permettre aux lymphocytes B de les reconnaître. Ils participent à la réponse immunitaire grâce à des produits de sécrétion actifs sur les lymphocytes T. Ils interviennent comme modérateurs de la coopération cellulaire entre les lymphocytes B et T. Les macrophages reçoivent en retour des informations des lymphocytes T par l'intermédiaire des lymphokines qui confèrent aux macrophages une activité cytolytique ou suppressive. Enfin

les macrophages sont cytotoxiques. Le message antigénique libéré par les macrophages est immédiatement capté par les lymphocytes dont les cellules souches se trouvent dans la moelle. Les macrophages dérivent des monocytes (voir ce mot) du sang, ils se fixent dans les ganglions lymphatiques, la rate, le foie (cellules de Küppfer).

Mastocytes: cellules tissulaires qui, comme le basophile, possèdent des granulations qui libèrent des médiateurs de l'inflammation après activation lors du contact entre l'IgE spécifiques fixée à leur membrane et l'allergène.

Médiateur chimique ou neuromédiateur (synonyme : neurotransmetteur): messenger chimique destiné aux récepteurs d'information qui déclencheront en retour un ou plusieurs processus réactionnels. Le médiateur chimique permet une véritable communication entre différentes cellules et l'application d'un programme déterminé, susceptible d'être adapté et modifié, en fonction d'un apprentissage comme on le constate au cours des réactions immunitaires. Les principaux médiateurs chimiques sont : l'acétylcholine, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine, les cytokines (qui véhiculent les messages, comme l'interleukine 2 qui transforme les lymphocytes T inactifs en agents éliminateurs), l'histamine (intervenant au cours du mécanisme inflammatoire et dans les réactions d'hypersensibilité). Certains comme les prostaglandines, les leucotriènes, les thromboxanes sont des dérivés de l'acide arachidonique. La libération des médiateurs (comme par exemple, l'adrénaline en cas d'agression et de stress) est aussi sensible à la nature de la perception par le sujet de son environnement physique et psychologique.

Les cellules nerveuses libèrent également des médiateurs chimiques sous l'influence de l'excitation et transmettent l'influx nerveux d'un neurone à l'autre (par l'intermédiaire de la synapse).

Monocytes: grands globules blancs qui naissent dans la moelle osseuse, puis se transforment en macrophages.

Plasmocytes: Cellules qui proviennent de la différenciation terminale des lymphocytes B et qui sécrètent les immunoglobulines (anticorps).