

Les défenses de l'organisme vis-à-vis des éléments pathogènes

Tous les animaux doivent se défendre contre les micro-organismes, les bactéries, les virus ainsi que les cellules anormales produites par leur propre corps. C'est le système immunitaire qui est chargé de ce travail de protection.

Comment le système immunitaire des vertébrés lutte-t-il contre certains agents pathogènes ?

La première ligne de défense est assurée par les cellules de l'immunité innée, active dès la naissance.

I- Les défenses naturelles des animaux.

La peau et les muqueuses (digestives, respiratoires, urogénitales) qui recouvrent le corps d'un animal et tapissent les ouvertures constituent des barrières naturelles difficiles à franchir. Les bactéries et virus ne peuvent traverser la peau intacte.

Les glandes sudoripares secrètent un antibiotique naturel : la dermicidine efficace contre les bactéries et qq champignons.

Les grands brûlés sont très menacés par les infections.

La peau et les muqueuses constituent une barrière physique mais aussi chimique.

- Les glandes sudoripares de la peau et des muqueuses créent un environnement acide (pH 3 à 5) hostile aux agents pathogènes
- Les glandes sudoripares secrètent un antibiotique : la dermicidine
- La peau et les muqueuses secrètent des protéines antimicrobiennes (le lysozyme et les défensines) qui attaquent les parois bactériennes. Il est présent dans la salive, les larmes et le mucus

Le lysozyme fut nommé ainsi par AFleming, présent dans les larmes, la salive et le mucus, détruit les bactéries. Présent en grande quantité dans le blanc d'œuf. Protéine globulaire de 129 AA

Les défensines sont de courtes protéines de 30 à 50 acides aminés, actives contre les bactéries, champignons, protozoaires et virus à enveloppe.

http://www.inra.fr/les_partenariats/collaborations_et_partenaires/entreprises/en_direct_des_labos/beta_defensin

- L'acidité gastrique détruit la plupart des agents pathogènes sauf le virus de l'hépatite A.

Que se passe-t-il lorsque les barrières naturelles sont franchies ?

II- La réaction inflammatoire locale, mécanisme essentiel de l'immunité innée

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression.

Elle se manifeste toujours par **4 signes cliniques** décrits par Cornelius Celsus au 1er siècle :

- Rubor (la rougeur)
- Tumor (l'œdème)
- Calore (la chaleur)
- Dolore (la douleur)

Durant la réaction inflammatoire, on observe des modifications tissulaires qui se traduisent par :

- Une dilatation des vaisseaux et une augmentation de la perméabilité des vaisseaux (à l'origine de l'**œdème**)
- Une augmentation du débit sanguin vers la lésion (à l'origine de la rougeur et sensation de **chaleur**)
- Le recrutement de leucocytes (globules blancs)
- Accumulation locale de plasma (à l'origine de l'œdème et de la **douleur**)

La réaction inflammatoire aiguë est déclenchée par des cellules de l'immunité innée qui peuvent reconnaître des éléments pathogènes (bactéries, virus, cellules modifiées cancéreuses, ...). Les cellules qui assurent cette reconnaissance sont appelées les **cellules sentinelles**. Elles résident en permanence dans les tissus. Ce sont les phagocytes (les cellules dendritiques et les macrophages) et les mastocytes.

Ces cellules possèdent à la surface de leurs membranes, dans le cytoplasme ou des endosomes, des récepteurs appelés **PRR** (Pattern Recognition Receptor) capables de reconnaître des motifs moléculaires des agents pathogènes (**PAMP** : Pathogen Associated Molecular Pattern).

Les PRR sont très divers. On les réunit en grandes familles comme les récepteurs scavengers, les récepteurs de la famille des lectines, les récepteurs de la famille de pentraxines, les Toll Like Receptor (TLR)...

Familles de TLR	Agonistes microbiens
Récepteurs membranaires	Ligands lipidiques ou protéiques
TLR 1 (+ TLR 2)	triacyl lipopeptides (bactérie)
TLR 2	lipoprotéines (nombreux pathogènes) peptidoglycane (bactérie Gram positif) lipoarabinomannane (mycobactérie)
TLR 4	lipopolysaccharide (= LPS) (bactérie Gram négatif) protéine virale
TLR 5	flagelline (bactérie flagellée)
TLR 6 (+ TLR 2)	diacyl lipopeptide (mycobactérie)
TLR 11 (chez la souris)	protéine de bactérie uropathogènes protéine profiline (Toxoplasma gondii)
Récepteurs endosomiales	Ligands nucléiques
TLR 3	ARN double brin (virus)
TLR 7 et TLR 8	ARN simple brin (virus)
TLR 9	ADN hypométhylé (= motif CpG) (bactérie)

Chaque micro-organisme possède ces propres motifs caractéristiques.

Exemples de PAMP : un ARN double brin ou des fragments d'ADN non méthylés sont caractéristiques des virus, les mannanes sont des constituants importants des champignons, le lipopolysaccharide (LPS) est typique des parois des bactéries Gram négatif.

Les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes produisent des molécules chimiques appelées les médiateurs de l'inflammation comme :

- **l'histamine**,
- les **cytokines pro inflammatoires** (IL-1, IL-6, TNF- α ...)
- les **éicosanoïdes** (molécules dérivées de l'oxydation d'acides gras à 20 carbones, **prostaglandines**, thromboxane, prostacycline, leucotriènes).

Molécule	Cellule sécrétrice	Effets physiologiques
Histamine	Mastocyte Granulocyte	Vasodilatation + augmentation de la perméabilité vasculaire
Prostaglandines	Mastocyte	vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, responsable de la douleur (par stimulation de fibres nerveuses sensibles à la douleur) et de la fièvre (par action sur des neurones hypothalamiques qui contrôlent la température corporelle)
Cytokines pro inflammatoires (interleukine et TNF)	Mastocyte, cellule dendritique et macrophage	augmentation du recrutement et de la production des cellules et des molécules de l'immunité innée, fièvre

Les médiateurs chimiques sont capables d'attirer d'autres cellules (chimiokines) tandis que d'autres sont capables de déclencher la phagocytose (cytokine)

Les chimiokines sont des cytokines.

D'autres cellules patrouillent via le sang, ce sont les **granulocytes**. Elles seront recrutées et participeront à l'élimination du pathogène par phagocytose.

Elle se déroule en 4 étapes :

- adhérence de la cellule au pathogène
- ingestion du pathogène
- digestion
- présentation des fragments du pathogène à d'autres cellules immunitaires

La réaction inflammatoire est une réponse immédiate, héréditaire, très peu spécifique et universelle (depuis 800 MA), présente dès la naissance.

A l'extrême, la réaction inflammatoire aiguë peut aboutir à un gonflement très rapide (= œdème de **Quincke**) provoquant inconfort et danger d'étouffement.

Pour lutter contre cette réaction, on utilise des **anti-inflammatoires** :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, permettent de lutter contre un excès de douleur et de gonflement en diminuant la quantité des médiateurs chimiques, sans trop diminuer la phagocytose

ex : aspirine (acide acétylsalicylique, 1899, feuille de saule, « salix » depuis antiquité réduit les prostaglandines, donc diminue la douleur sans entraver l'activité des macrophages). Mais l'aspirine a des effets secondaires (fluidifiant du sang.)

ex : anti-histaminique pour limiter les vasodilatations et les démangeaisons

- anti-inflammatoires corticoïdes ou stéroïdiens qui inhibent les cytokines qui normalement recrutent les Lymphocytes et d'autres molécules de l'immunité.

Mais effets secondaires nombreux sont rétention d'eau.

Rem : ne pas confondre avec paracétamol (ou « Doliprane ») non utile ici, uniquement antidouleurou antalgique agissant au niveau de la moelle épinière.

L'activation des cellules sentinelles fournit un **signal de danger** qui va induire une réponse de l'immunité adaptative. **L'immunité innée et l'immunité adaptative sont très liées.**

Les cellules dendritiques immatures sont capables de capturer l'antigène.

Les cellules dendritiques sont très nombreuses dans tous les tissus en contact avec le milieu extérieur dans lesquels elles forment un réseau de **cellules sentinelles**, notamment au sein des épithéliums muqueux (bouche, œsophage, poumon, vagin, utérus, vessie...) et dans la peau.

En cas de signal de danger, elles peuvent atteindre rapidement toute zone inflammatoire.

Le recrutement des cellules dendritiques est dépendant des chimiokines qui sont produites sur le site inflammatoire par les cellules de la réponse innée ou les cellules de l'épithélium.

Ceci peut conduire à une augmentation de 5 à 10 fois du nombre de cellules dendritiques présentes dans un site donné. Les cellules dendritiques immatures expriment un répertoire de récepteurs de chimiokines qui leur permet de répondre à des chimiokines inflammatoires.

Ce signal de danger permet de rendre « immunogènes » (c'est-à-dire capable d'induire une réponse immunitaire) les micro-organismes ou molécules pénétrant dans notre organisme.

III- L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée

Lorsque l'immunité innée ne suffit pas, des anticorps apparaissent dans le sérum de l'individu malade. (Voir TP n°16)

Quel est le rôle des AC ?

D'où viennent-ils ?

Quels sont les autres acteurs de l'immunité adaptative ?

Alors que l'immunité innée est largement répandue chez les êtres vivants, l'immunité adaptative est propre aux vertébrés.

Apparition probable, il y a 450 Ma chez les placodermes (requins, vertébrés le plus anciens)

A- Les acteurs de l'immunité adaptative.

1- Les anticorps : agents du maintien de l'intégrité du milieu extracellulaire.

Un **anticorps** ou **immunoglobuline** est une protéine circulante, présente dans le sérum, plasma et la lymphe, produite par les lymphocytes B sécréteurs appelé **plasmocytes**.

Sérum : partie liquide du sang débarrassé des protéines de coagulation.

Plasma : partie liquide du sang

Lymphe : liquide analogue au sang débarrassé des GR, renferme des GB

Les **lymphocytes B** (600 à 800 par mm^3) :

- mûrissent dans la moelle rouge des os (*bone*),
- portent des **récepteurs BCR** (BCellReceptor)
- se différencient en **plasmocytes** (= lymphocytes sécréteurs)

Un **anticorps** est constitué de 4 chaînes polypeptidiques identiques deux à deux et reliées par des ponts disulfures :

- deux chaînes lourdes (H pour Heavy, 440 à 455 AA)
- deux chaînes légères (L pour light, 215 AA).

Il existe 5 classes d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgD, IgE

Chaque chaîne polypeptidique est formée :

- d'un **segment constant** (C) identique pour tous les anticorps
- d'un **segment variable** (V, *environ 100 AA*) qui diffère d'un anticorps à l'autre.

Les anticorps circulants n'apparaissent qu'après contact avec un antigène

Un **antigène** est une molécule qui peut être reconnue de façon spécifique par les cellules du système immunitaires (lymphocytes B et T).

Les anticorps se lient de façon spécifique aux antigènes qui ont déclenché leur formation. La liaison s'effectue au niveau de **site de reconnaissance** constitué par l'association des segments variables des chaînes H et L. Il se forme un complexe antigène anticorps appelé **complexe immun**.

Chaque anticorps possède 2 sites de reconnaissance. La portion de la molécule reconnue par l'anticorps est appelé déterminant antigénique.

Il existe autant d'anticorps différents que d'antigènes différents.

Ainsi, les anticorps anti-gp120 sont différents des anticorps anti-p24 par la séquence d'AA de l'extrémité de leurs chaînes lourdes et légères.

La formation du complexe immun facilite l'intervention des granulocytes (polynucléaire) et des macrophages dans l'élimination de ces complexes.

Ils possèdent des récepteurs de la partie constante des AC et peuvent fixer les complexes immuns et les éliminer par phagocytose.

Les anticorps « surveillent » le milieu extracellulaire.

Les plasmocytes qui sécrètent les Ac proviennent de la transformation des lymphocytes B.
Un plasmocyte actif sécrète jusqu'à 10^5 Ac par seconde.

Un lymphocyte B donné, exprime à sa surface, un seul type d'anticorps (**récepteur B** ou **anticorps membranaire**). Ce récepteur ne reconnaît qu'un seul type d'antigène.

La production des lymphocytes B sécréteurs se fait en plusieurs étapes :

- la **sélection clonale**

Elle correspond à la sélection des clones de lymphocytes B capables de reconnaître l'antigène. Cette reconnaissance active le lymphocyte B.

Clone : famille de cellules ou d'organismes génétiquement identiques.

- la **prolifération clonale** des lymphocytes B activés

Le lymphocyte B activé se multiplie de façon intense par mitose.

- la **différenciation** des lymphocytes B

Une partie des lymphocytes B activés se différencie en **lymphocytes B sécréteurs** d'anticorps spécifiques de l'antigène qui a déclenché la réaction, l'autre partie se transforme en **lymphocytes B mémoires**.

Durée de vie d'un plasmocyte : quelques jours

Durée de vie d'un lymphocyte mémoire : plus longue

Cette multiplication est dépendante d'une autre population de lymphocytes, les lymphocytes T4. (Voir plus tard).

Il existe 2 types de lymphocytes T4 (TH1 et TH2). Ce sont les TH2 qui interviennent.

NB : les Ac sont dirigés contre les protéines de la capsid.

2- Les lymphocytes T CD8 : agents du maintien de l'intégrité des populations cellulaires

Suite à une infection virale, les cellules de l'immunité innée (macrophage, granulocyte, cellule dendritique) phagocytent les débris de cellules infectées. Ces débris se retrouvent à la surface membranaire des phagocytes qui se comportent comme une cellule présentant un antigène appelée **CPA**.

La fonction de présentation est assurée par les molécules du **CMH** (complexe majeur d'histocompatibilité).

Le CMH humain est dénommé **HLA (HumanLeukocyteAntigen)** car la première molécule d'histocompatibilité identifiée avait été repérée comme un antigène leucocytaire.

Les lymphocytes T possèdent à leur surface, des récepteurs membranaires, les **récepteurs TCR (TCellReceptor)**, capables de reconnaître les **fragments peptidiques antigéniques** (fragments issus des protéines de l'élément pathogène) des CPA.

Les lymphocytes T sont issus de cellules souches présentes dans la moelle osseuse qui après passage par le thymus se sont transformés en lymphocytes T matures dits naïfs (pas de contact avec l'antigène).

Le thymus produit 10^8 lymphocytes T par jour.

On distingue 2 types de lymphocytes T :

- Les lymphocytes T CD8
- Les lymphocytes T CD4

Un complexe se forme entre le peptide, la molécule du CMH et le récepteur TCR

Le lymphocyte T a besoin qu'on lui présente l'Ag, les lympho B n'ont pas besoin d'intermédiaire.

Les lymphocytes T caractérisés par l'expression des molécules **CD8** sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules **CMH de classe I**. Toutes les cellules nucléées possèdent des molécules du CMH de classe I.

Les lymphocytes T qui expriment les molécules **CD4** sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules **CMH de classe II** à la surface des cellules présentatrices d'antigène «professionnelles». Seules les cellules dendritiques, les lymphocytes B et monocyte macrophages possèdent des molécules du CMH de classe II.

Ces récepteurs sont constitués de 2 chaînes polypeptidiques avec une partie constante et une partie variable.

Chaque lymphocyte T ne possède qu'un seul type de récepteur.

Il existe autant de clones de lymphocytes T différents que de fragments peptidiques antigéniques différents possibles.

La destruction des cellules infectées est réalisée par les **lymphocytes T8 cytotoxiques** qui proviennent des lymphocytes T CD8.

La production des lymphocytes T8 cytotoxiques se fait à partir de lymphocytes T8 (précytotoxiques) selon les 4 étapes voisines de celles conduisant à la production de plasmocytes :

- sélection clonale,
- multiplication,
- différenciation
- intervention des lymphocytes T4

Le lymphocyte T cytotoxique (LTc) grâce à son récepteur se fixe sur la cellule infectée. Cela déclenche la sécrétion et l'exocytose de protéines (les perforines) par les lymphocytes T cytotoxiques. Ces molécules s'insèrent dans la membrane et forment un canal par lequel pénètrent de l'eau et des sels minéraux. Il y a éclatement de la cellule.

B-Les LT CD4 : pivots de la réaction immunitaire adaptative

A la suite de l'entrée d'un antigène dans l'organisme, les cellules dendritiques immatures capturent l'élément étranger puis migrent vers les ganglions lymphatiques pour achever leur maturation et deviennent des cellules présentatrices de l'antigène aux lymphocytes T.

Il existe 2 catégories de cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques myéloïdes qui sont les CPA professionnels, sécrètent de IL2 et stimulent les LT4 et LT8

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (qui ressemblent aux plasmocytes) et sécrètent de l'interféron

Elles stimulent les lymphocytes T CD4, spécifiques de l'antigène. Comme les LT CD8, les LT CD4 possèdent des récepteurs T membranaires.

Ces derniers se multiplient puis se différencient :

- soit en lymphocytes T CD4 sécréteurs (lymphocytes T auxiliaires) de messagers chimiques : les **interleukines**,
- soit en lymphocytes T4 mémoire.

Les interleukines stimulent la multiplication et la différenciation des lymphocytes B et T CD8 activés au cours d'un contact avec un antigène.

C- Le dérèglement du système immunitaire.

Les défenses adaptatives associées aux défenses innées permettent d'éliminer la cause du déclenchement de la réaction immunitaire.

Le système immunitaire normalement ne se déclenche pas contre des molécules de l'organisme ou de ses symbiotes. Quand la tolérance est rompue, des maladies auto immunes surviennent. Ces maladies évoluent de façon chronique tout au long de la vie.

Les lymphocytes reconnaissent des « auto antigènes » et détruisent par erreur des cellules saines. L'origine de cette rupture reste le plus souvent énigmatique. Il s'agit probablement de l'association de plusieurs facteurs génétiques, endogènes et environnementaux. On parle de maladie multifactorielle.

Dans le premier cas, le système immunitaire attaque les auto-antigènes spécifiques d'un organe donné, comme le pancréas dans le diabète de type 1 ou le cerveau dans la sclérose en plaques. Dans le second cas, des auto-antigènes attaqués sont partagés par toutes les cellules de l'organisme, comme dans le lupus érythémateux systémique. En général, la thyroïde, les surrénales, l'estomac et le pancréas sont des organes touchés dans des maladies spécifiques d'un organe. La peau, les reins, les articulations et les muscles sont davantage impliqués dans les maladies systémiques.

Le contrôle de l'autoréactivité, dans sa fréquence et son intensité, est lié à **un processus « d'éducation »**. Celui-ci a lieu dans le thymus pour les lymphocytes T, et dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B (tolérance centrale). Il permet d'éliminer les lymphocytes fortement auto-réactifs. Mais ce processus n'est que partiel. Des mécanismes complémentaires (tolérance périphérique) permettent de contrôler les lymphocytes auto-réactifs qui auraient échappé à ce processus central. Ces mécanismes sont variés : ils peuvent passer par la production de cytokines anti-inflammatoires, l'activité de cellules de contrôle appelées lymphocytes T ou B régulateurs, la séquestration d'auto-antigènes dans des tissus ou des régions auxquels les lymphocytes n'ont pas accès (par exemple les cellules du cristallin de l'œil), ou encore par l'indifférence des lymphocytes autoréactifs vis-à-vis des auto-antigènes...

Ex de maladies auto immunes :

- La polyarthrite rhumatoïde
- Le diabète
- La sclérose en plaque
- Le psoriasis
- Le lupus....

Les gènes HLA II sont importants dans la prédisposition de ces maladies.

Les lymphocytes T et B dans le thymus ou la moelle osseuse sont testés, les lymphocytes capables de réagir contre les molécules déjà présentes dans le corps sont désactivées ou détruites.

Dans le cas du SIDA, la destruction des lymphocytes T4 par les lymphocytes T cytotoxiques empêche la production d'interleukines et donc celle des anticorps et des lymphocytes T cytotoxiques contre des agents microbiens variés. C'est cela qui permet l'apparition des maladies opportunistes.

IV- Le phénotype immunitaire au cours de la vie

A- La mémoire immunitaire.

Dans un organisme, il existe de nombreux clones de lymphocytes T et B, immunocompétents et non auto réactifs.

Chaque clone de lymphocytes porte un seul type de récepteur.

On estime jusqu'à 100000 récepteurs identiques présents par lymphocyte.

La diversité des lymphocytes est le résultat d'une expression complexe du génome, qui aboutit à la formation de séquences variables différentes au niveau des sites de fixation à l'antigène.

Chaque individu a son propre répertoire immunitaire.

On estime que chaque personne possède jusqu'à 1 million de lymphocytes B et 10 millions de lymphocytes T, tous différents.

Les clones de lymphocytes jamais mis en contact avec un Ag sont des « clones naïfs ».

Il y a autant d'antigènes différents que de lymphocytes B ou T différents capables de les reconnaître.

Un premier contact avec un antigène permet d'augmenter certains clones et faire apparaître des lymphocytes B ou T mémoire, spécifiques d'un antigène.

Les lymphocytes mémoires sont plus nombreux, très réactifs et vivent plus longtemps.

Cette mémoire immunitaire permet une réponse secondaire à l'antigène plus rapide et quantitativement plus importante. Cela assure une protection plus efficace vis-à-vis de l'antigène.

B-La vaccination.

La vaccination permet de mettre en contact tout ou partie d'un agent pathogène rendu inoffensif.

Le contact avec l'antigène déclenche une réponse immunitaire adaptative. Il y a formation d'un pool de lymphocytes B et T mémoires spécifiques.

Il faut parfois plusieurs rappels pour avoir un stock de cellules mémoires suffisantes.

La vaccination fait évoluer artificiellement le phénotype immunitaire d'un individu.

Les vaccins sont constitués :

- d'un agent actif (organisme vivant atténué, organisme non vivant, fragments cellulaires, toxines, des molécules synthétiques) qui provoque la formation de cellules mémoires
- d'un adjuvant (huile en émulsion, l'hydroxyle d'aluminium, squalène) qui déclenche la réaction innée indispensable au déclenchement de la réaction adaptative.

Le mot vaccin provient du fait que le premier traitement de ce type utilisait le virus de la vaccine (*vacca* = vache en latin) pour immuniser les sujets contre la [variole](#)

Pour info

Il existe une **méthode curative et passive** pour guérir ds le cas où un vaccin a été oublié, c'est la **sérothérapie**. (« remède de cheval »).

C'est un transfert d'immunité grâce au sérum contenant des AC spécifiques de l'AG. Mais les AC vivent une dizaine de jours donc le phénotype de l'individu n'est pas durablement modifié. Un vaccin devra être appliqué (souvent l'injection de sérum est enrichi d'une anatoxine vaccinale).

Ex rage, tétanos, incompatibilité rhésus mère-enfant (les mères Rh- reçoivent lors du premier accouch. d'un enfant RH+, des AC anti Rh+ qui neutralisent les hématies fœtales Rh+ donc la réponse immunitaire acquise ne se met pas en place chez la mère, elle ne fabrique pas ses propres AC antiRh+. Pas de L mémoire donc pas de danger pour le 2e accouchement.

Hib : vaccin contre la méningite

Le phénotype immunitaire d'un individu se forme au gré des expositions aux antigènes et permet son adaptation à l'environnement.

La production aléatoire de lymphocytes naïfs est continue tout au long de la vie mais au fil du temps, le pool de lymphocytes mémoires augmente.

Bilan

Le système immunitaire permet de maintenir l'intégrité de l'organisme face à certaines agressions de l'environnement. La réaction inflammatoire qui est une réponse innée constitue la première barrière de défense.

Chez l'Homme, elle s'accompagne d'une réponse adaptative dont l'absence provoque une immunodéficience fatale.

L'immunité adaptative passe par une reconnaissance spécifique d'un antigène par des lymphocytes. Cette réponse assure l'élimination du pathogène de l'organisme.

A la naissance, chaque individu possède des propres lymphocytes T et B. ce phénotype immunitaire évolue au cours de sa vie au gré des expositions avec les antigènes.