

People's Democratic Republic of Algeria
Ministry of Higher Education and
Scientific Research
University of Algiers 1 – Benyoucef
Benkhedda
Scientific Council of the Faculty of
Sciences



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الجزائر 1 بن يوسف بن خدة
المجلس العلمي لكلية العلوم

**Extrait du Procès-Verbal n°02/2024 du 08 février 2024
du Conseil Scientifique de la Faculté des Sciences**

Objet : Polycopié pédagogique

Auteur du Polycopié : Dr. **LENCHI Nesrine**

Grade de l'auteur : MCA

Intitulé du Polycopié : "**Immunologie Cellulaire et Moléculaire**"

Public cible : Étudiants de licence L3 – Biochimie

Le CSF valide définitivement le polycopié pédagogique de Mme **Lenchi Nesrine** après le retour positif des 3 experts.



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
Ministry of Higher Education and Scientific Research

Université BenYoucef BenKhedda -Alger 1



Faculté des Sciences

Département : *Sciences de la Nature et de la Vie (SNV)*

Domaine : *Sciences de la Nature et de la Vie*

Filière : *Sciences biologiques*

Spécialité : *Licence (L3) biochimie*

Polycopié de cours de la matière :

Immunologie cellulaire et moléculaire

Dr. Nesrine LENCHI

Maitre de conférences A- Université Alger 1

Année universitaire 2023/2024



Avant-propos

Ce polycopié représente le programme d'immunologie cellulaire et moléculaire, matière enseignée en 3^{ème} année licence biochimie. Il a été conçu dans le souci de répondre à l'attente des étudiants en matière de documentation concernant les principes de l'immunologie cellulaire.

Il est organisé en plusieurs chapitres où les notions de base en immunologie cellulaire et moléculaire sont exposées. Les nombreux mécanismes de la réponse immunitaire ainsi que les différents types de cellules intervenant dans le système immunitaire et en cas d'immunopathologie sont décrits. Les notions difficiles de ce module sont clairement explicitées par des schémas en couleurs.

Ce polycopié s'adresse aux étudiants de licence en biochimie, en biotechnologie et santé, de 3^{ème} année de médecine et de 4^{ème} année pharmacie et des sciences vétérinaires qui suivent des cours d'immunologie. Il s'adresse également à tous ceux qui désirent acquérir des notions de base en immunologie cellulaire ou encore ceux soucieux d'actualiser leurs connaissances dans ce domaine.

Sommaire

Avant-propos

Résumé

Introduction générale	1
-Chapitre I : Organes et cellules du système immunitaire	2
I- Organes et tissus lymphoïdes	2
I-1-Organes centraux ou primaires	3
I-2- Organes périphériques ou secondaire	4
II- Les cellules du système immunitaire	9
II-1. Les cellules de la réponse immunitaire innée	10
II-2. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative	14
II-3. Cellules à l'interface entre les deux systèmes	15
-Chapitre II : Hématopoïèse	17
I . Définition et siège de l'hématopoïèse	17
II. Compartiments du système hématopoïétique	18
III. Caractérisation phénotypique des cellules hématopoïétique	20
IV. Utilisation clinique des cellules souches hématopoïétiques	22
Chapitre III- Les lymphocytes T : différenciation, maturation et activation	23
I. Caractéristiques structurales des lymphocytes T	23
I.1. Le TCR	23
I.2. Les clusters de différenciation : CD3, CD4 et CD8	26
II. Les différents types de lymphocytes T	28
III. Ontogénie des lymphocytes T	29
IV- Activation des lymphocytes T	32
V- Différenciation des cellules T	36
-Chapitre IV- Les lymphocytes B : différenciation, maturation et activation	39
I. Caractéristiques structurales des lymphocytes B	39
I.1.BCR	39
I.2. Le dimère Igα-Igβ	40
II. La recombinaison VDJ : expression du BCR et des anticorps	41
III. Ontogénie des lymphocytes B	43
IV. Conséquence de l'activation du BCR	47
V. Diversité des immunoglobulines	49

-Chapitre V : La mémoire immunologique et vaccination	50
I. La mémoire T	51
II. La mémoire B	52
III. Les bases immunologiques de la vaccination	53
III.1. Définition	53
III.2. Vaccination des enfants, quel intérêt?	54
III.3. Les différentes formes des vaccins	54
III.4. Propriétés de défense activées par les vaccins	55
-Chapitre VI : Régulation du système immunitaire	57
I. Mécanismes de contrôle de la réponse immunitaire	57
I.1. Régulation par l'antigène	57
I.2. Régulation par le complément et les anticorps	57
I.3. Mort cellulaire induite par activation	58
I.4. Régulation par les lymphocytes T	58
I.5. L'influence des facteurs génétiques	59
I.6. Effets de l'alimentation, des traumatismes et de l'âge	59
-Chapitre VII : L'immunité anti-infectieuse	60
I. Systèmes immunitaires impliqués dans la défense anti-infectieuse	60
I.1. Immunité innée	60
I.2. Immunité adaptative	62
II. Réponses immunitaires antibactériennes	63
II.1. Bactéries à multiplication extra cellulaire	63
II. 2. Bactéries à multiplication intra cellulaire	65
III. Réponses immunitaires antivirales	67
III.1. Effecteurs de l'immunité innée	67
III.2. Effecteurs de l'immunité spécifique	68
IV. Réponses immunitaires antiparasitaires	69
V. Réponses immunitaires antifongiques	70
VI. Mécanismes d'échappement	70
-Chapitre VIII : Les hypersensibilités	73
I. Hypersensibilité de type I : Anaphylaxie	73
I-1. Les phases d'hypersensibilité de type 1	74
I.2. Impact des différentes molécules relarguées	75
I-3.Exemples d'hypersensibilité de type I	76
II. Hypersensibilités de type II (cytotoxiques)	76
II.1. Maladie hémolytique du nouveau-né	77
II.2. Réactions induites par des médicaments	77
III. Hypersensibilités de type III	78
III.1. Alvéolites allergiques	79
III.2. Maladie sérique	79

IV.	Hypersensibilités de type IV	80
IV.1.	Exemple classique : hypersensibilité tuberculinique	81
IV.2.	Hypersensibilité de contact	81
-Chapitre IX :	Auto-immunité	82
I.	Les intervenants de la réponse auto-immune	82
II.	Facteurs génétiques	83
III.	Facteurs déclenchants	84
- Chapitre X:	Transplantations ou greffes	85
I.	Les différents types de transplantation	85
II.	Les aspects du rejet de greffe	86
II.1.	Mécanismes impliqués dans le rejet de greffe	86
II.2.	Les types de rejets	88
III.	GVHD	89
IV-	Les immunosuppresseurs	90
-Chapitre XI :	L'immunothérapie	91
I.	Définition	91
II.	Objectifs et outils de l'immunothérapie	92
III.	État des lieux de la recherche	92
IV.	Les problèmes non résolus en immunothérapie	93
V.	L'immunothérapie dans le traitement des cancers	94
-Chapitre XII :	Anticorps monoclonaux et applications	99
I.	Les anticorps polyclonaux	99
II.	Les anticorps monoclonaux	100
II.1	Techniques de l'ingénierie cellulaire	100
II.2.	De l'ingénierie cellulaire à l'ingénierie moléculaire	104
III-	Applications des anticorps monoclonaux	105
-Références bibliographiques		106

Résumé

Le module d'immunologie cellulaire et moléculaires (ICM) fait partie de l'Unité d'Enseignement Fondamentale (UEF.1) du 5^{ème} semestre de la licence de biochimie. Il a pour objectif de rendre accessible, de façon pédagogique, à tout étudiant les principes fondamentales de l'immunologie à l'échelle cellulaire et à l'échelle moléculaire aussi bien dans le cas d'un fonctionnement normal de ce système que dans le cas de pathologies. Les connaissances préalables recommandées pour ce cours sont : l'immunologie générale, la microbiologie générale, la biochimie cellulaire et fonctionnelle ainsi que la génétique.

Les premiers chapitres de ce polycopie de cours sont consacrés à la naissance des cellules du système immunitaire, à leur développement, maturation et activation.

Suivent d'autres chapitres qui traitent les pathologies que peut rencontrer ce système immunitaire qu'elle soit acquises ou encore congénitales.

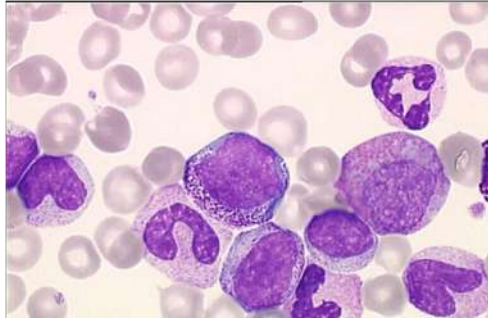
Nous aborderons à la fin les application cliniques de certains concepts de ce système immunitaire ainsi que ses produits comme les anticorps.

Introduction générale

L'*immunité* est définie comme la résistance aux maladies, et plus spécifiquement aux maladies infectieuses. L'ensemble des cellules, des tissus et des molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé *système immunitaire*, et la réaction coordonnée de ces cellules et molécules contre les germes pathogènes porte le nom de *réponse immunitaire*. L'immunologie est l'étude du système immunitaire et de ses réponses contre les micro-organismes invasifs. La fonction physiologique du système immunitaire est de prévenir les infections et d'éradiquer les infections déclarées, ce qui constitue le cadre principal dans lequel les réponses immunitaires seront abordées dans ce polycopié de cours.

L'importance du système immunitaire pour la santé apparaît de façon dramatique chez les personnes qui, présentant un déficit des réponses immunitaires, sont sensibles à des infections graves menaçant souvent le pronostic vital. À l'inverse, la stimulation des réponses immunitaires contre les microbes par la vaccination constitue la méthode la plus efficace pour protéger les individus contre les infections, et c'est précisément cette approche qui a permis, par exemple, l'éradication mondiale de la variole. L'apparition du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) au cours des années 1980 a tragiquement mis en évidence l'importance du système immunitaire pour la défense des individus contre les infections.

Toutefois, l'impact de l'immunologie s'étend bien au-delà des maladies infectieuses. La réponse immunitaire constitue le principal obstacle au succès des transplantations d'organes, un mode de traitement utilisé de plus en plus souvent en cas de dysfonctionnements d'organes. Différentes tentatives pour traiter les cancers en stimulant les réponses immunitaires contre les cellules cancéreuses sont actuellement à l'étude pour de nombreuses pathologies malignes affectant l'homme. En outre, des réponses immunitaires anormales sont à l'origine d'un certain nombre de maladies présentant une morbidité et une mortalité importantes. Les anticorps, l'un des produits de la réponse immunitaire, sont des réactifs extrêmement spécifiques pour détecter une grande variété de molécules dans la circulation, les cellules et les tissus et sont donc devenus des réactifs précieux pour les tests de laboratoire en médecine clinique et en recherche. Des anticorps capables de bloquer ou d'éliminer des molécules et des cellules potentiellement nocives sont largement utilisés dans le traitement de maladies immunitaires, de cancers, et d'autres types d'affections. Pour toutes ces raisons, le domaine de l'immunologie a capté l'attention des cliniciens, des scientifiques et du grand public.



Chapitre I : Organes et cellules du système immunitaire

Le système immunitaire est un ensemble d'organes, de tissus lymphoïdes et de cellules.

I- Organes et tissus lymphoïdes

IL existe deux types d'organes lymphoïdes qui peuvent être classés selon leur fonction en organes lymphoïdes primaires et en organes lymphoïdes secondaires (voir **figure 1**).

- *Les organes lymphoïdes primaires ou centraux* : constituent les sites de développement et de maturation des lymphocytes (LT et LB). Ces organes sont la moelle osseuse et le thymus.

- *Les organes et tissus lymphoïdes secondaires ou périphériques* : sont le lieu où se produisent les différentes coopérations cellulaires durant la réponse immunitaire. Ils assurent la deuxième phase de différenciation des lymphocytes qui dépend des stimulations antigéniques (contact avec un antigène spécifique). Ces organes piègent les antigènes et fournissent des sites permettant aux lymphocytes immunocompétents de réagir avec. Dans cette catégorie nous retrouvons : les ganglions lymphatiques, la rate, les tissus lymphoïdes associés aux bronches, les amygdales et végétations, Plaques de Peyer et les tissus lymphoïdes urogénitaux.

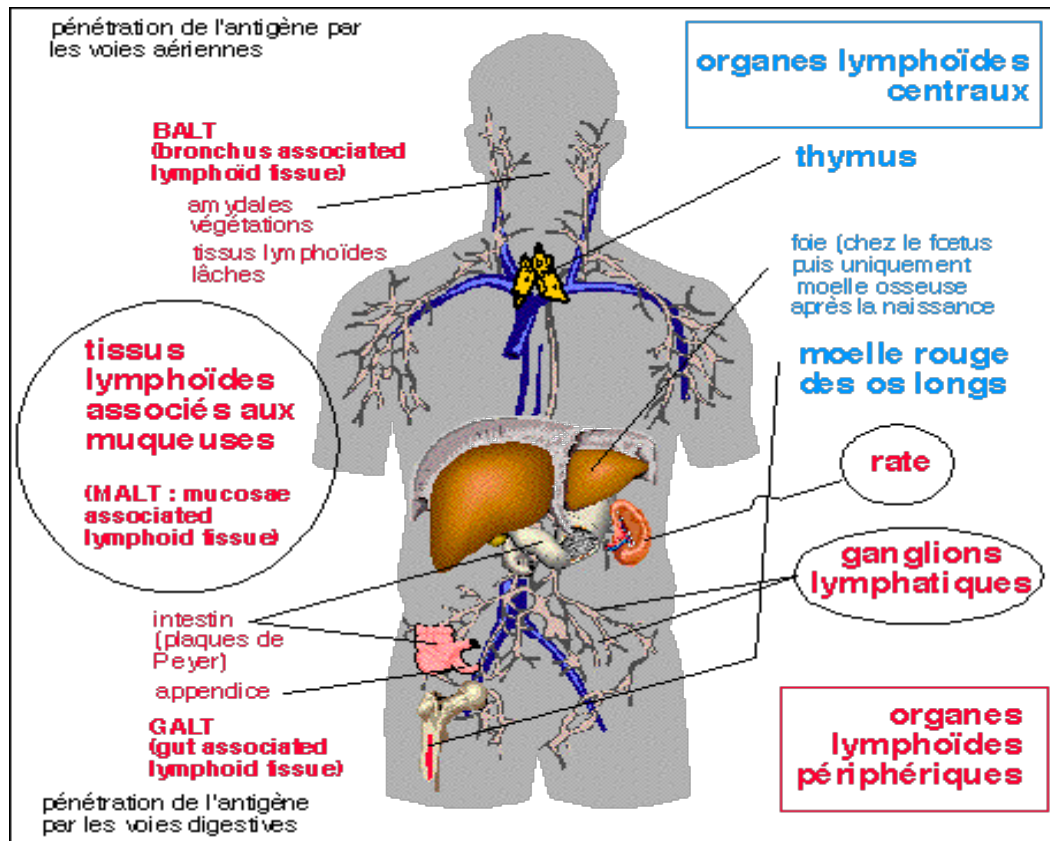


Figure 1 : organes lymphoïdes centraux et périphériques de l'organisme (Janeway , 2018 ; modifiée).

I-1-Organes centraux ou primaires

I-1-1- La Moelle osseuse

Chez le fœtus, c'est à partir de la 9^{ème} semaine de vie que l'on observe des cellules hématopoïétiques dans le foie. Progressivement, le site de l'hématopoïèse se déplace du foie vers la moelle osseuse rouge des os longs. A la naissance, elle n'est plus localisée que dans la moelle osseuse. La moelle osseuse (dont l'équivalent chez les oiseaux est la Bourse de Fabricius) est le lieu de production de toutes les cellules hématopoïétiques et en particulier des cellules de l'immunité à partir de cellules souches. Les lymphocytes qui la peuplent sont appelés lymphocytes B (en anglais, moelle osseuse = bone-marrow d'où LB). Ces LB se différencient dans la moelle osseuse, phénomène qui dure toute la vie sans qu'il semble y avoir de régression.

I-1-2- Le Thymus

Le thymus est un organe qui semble être avant tout chez l'homme le lieu de maturation et d'acquisition de l'immunocompétence des LT. Il est situé derrière le sternum, juste au-dessus du

cœur et est irrigué par l'artère thoracique (Figure 2). C'est un organe entouré d'une capsule conjonctive et bilobé, chaque lobe est divisé en lobules. Dans les lobules, on distingue deux régions (voir Figure 2) :

- *Le cortex*, la partie externe des lobules, qui contient les cellules lymphoïdes T immatures (appelés thymocytes) et en prolifération,
- *La médulla*, sous le cortex, qui contient des cellules T plus matures.

Le thymus est un organe de jeunesse qui disparaît vers 50 ans : il est peuplé de lymphocyte T (pour thymus) dont la majorité reste dans le thymus et une partie (5 %) circule dans le plasma et la lymphe. Après la puberté, le thymus ne cesse de régresser et il est remplacé petit à petit par de la graisse chez l'adulte. C'est ce qui explique que les lymphocytes T forment une population âgée chez l'adulte qui, si elle vient à être détruite (comme dans le cas d'un SIDA), ne peut être remplacée.

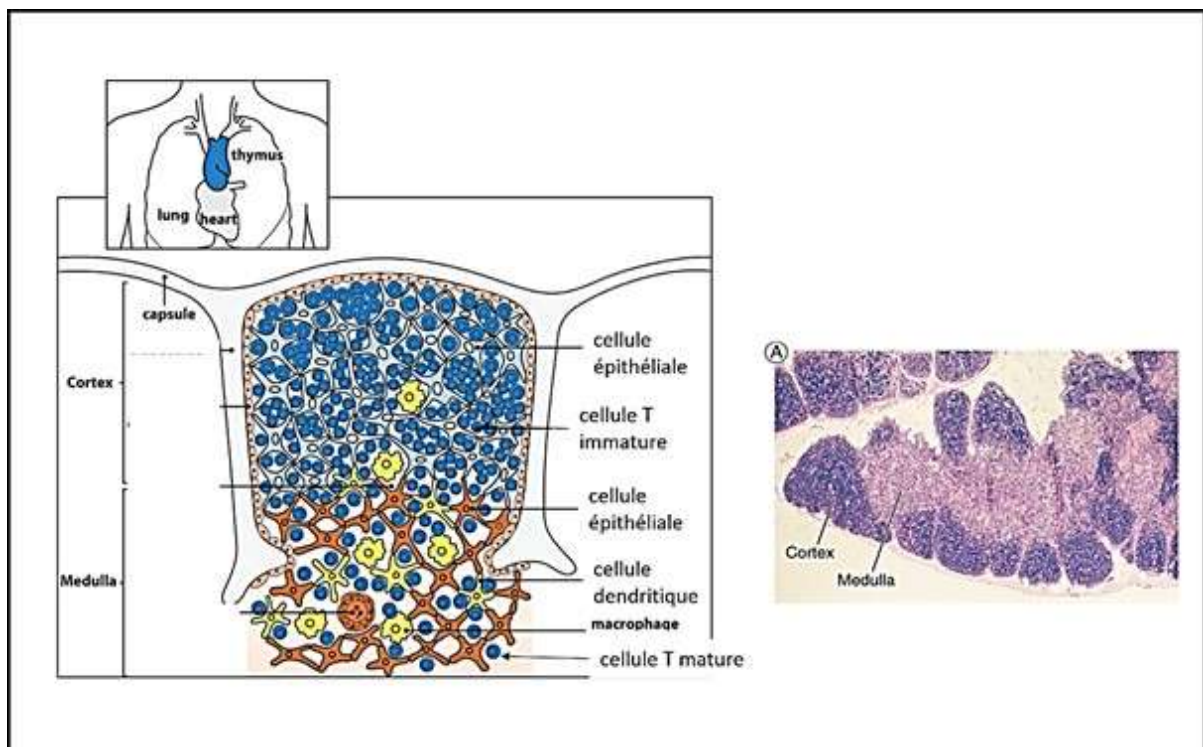


Figure 2 : structure du thymus (Janeway, 2018 ; modifiée).

I-2- Organes périphériques ou secondaire

Les organes lymphoïdes secondaires sont le lieu de stockage et d'activation des lymphocytes naïfs, et donc le point de départ de la réponse immunitaire adaptative.

I-2-1- Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont de petites structures ovales ayant la taille d'haricots. Ils se regroupent généralement en amas à proximité des veines, au niveau de points stratégiques situés le long des vaisseaux lymphatiques du genou, du coude, de l'aisselle, de l'aîne, du cou, de l'abdomen et du thorax. La lymphe est nettoyée et filtrée dans les ganglions lymphatiques, où les cellules luttant contre les germes se rassemblent au cours d'une maladie. Cette filtration évite que des bactéries, cellules cancéreuses, et autres agents infectieux pénètrent dans le sang et circulent dans l'organisme. Au cours d'une infection, les ganglions se développent dans leurs zones de drainage en raison de la multiplication des lymphocytes dans le ganglion. Les ganglions stockent les cellules immunitaires mais aussi les déchets du combat défensif auxquels ces cellules ont participé.

Les ganglions lymphatiques sont composés de 3 zones principales:

***Un cortex superficiel** (ou zone corticale) qui contient des macrophages, des cellules dendritiques folliculaires, quelques LT mais surtout des LB (zone thymo-indépendante) ; il semble être le siège de la multiplication clonale des LB activés qui se différencient soit en LB mémoire (et restent dans le cortex superficiel), soit en plasmocytes et migrent vers la médulla.

***Un cortex profond** (ou zone para- corticale) contenant essentiellement des LT (zone thymodépendante) et des cellules interdigitées ; il semble être le siège de la réponse primaire T dépendante des LB (c'est-à-dire de l'activation des LB par les LT4 activés).

***Une médulla** contenant surtout des macrophages et des plasmocytes (**figure 3**).

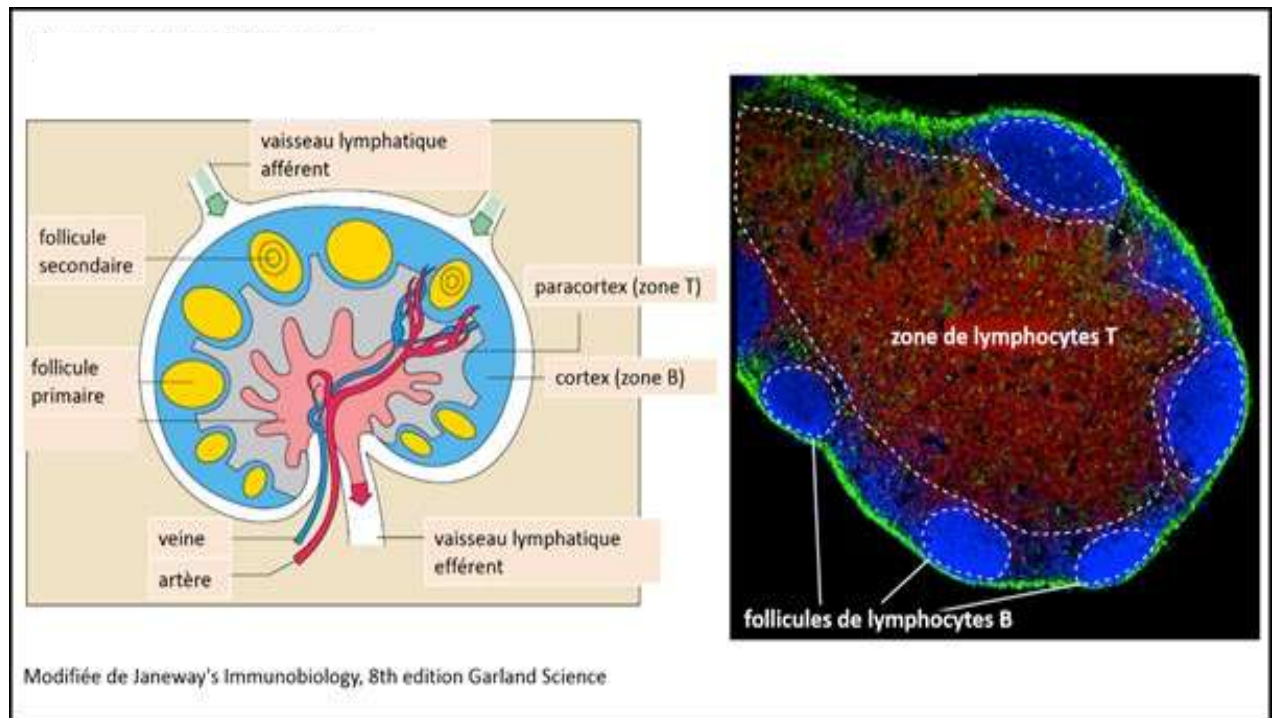


Figure 3: structure d'un ganglion lymphatique (Janeway, 2018 ; modifiée)

I-2-2- La Rate

La rate est un organe fragile, profond, situé dans l'hypochondre gauche en regard de la 10^e côte (côte splénique). Elle a deux rôles essentiels :

- Rôle dans la régulation de la formation et de la destruction des éléments figurés du sang : on dit que la rate est le « cimetière des globules rouges ».
- Rôle dans l'immunité, notamment l'immunité cellulaire, elle fait ainsi partie des organes lymphoïdes secondaires. La rate a un rôle essentiel dans l'élimination des antigènes introduits par voie sanguine. En effet, irriguée par des vaisseaux sanguins, elle est en permanence au contact avec les antigènes présents dans le sang.

La rate est entourée d'une capsule très fragile envoyant des cloisons conjonctives à l'intérieur du parenchyme splénique. Celui-ci est constitué de deux sortes de tissus :

- La *pulpe rouge*, détruit les vieux globules rouges et les vieux lymphocytes "B".
- La *pulpe blanche*, qui a une structure assez semblable au cortex des ganglions lymphatiques, correspondant à des follicules lymphoïdes, intervenant dans l'immunité. C'est le lieu de stockage de Lymphocytes ("T" et "B"), macrophages et polynucléaires neutrophiles (**figure 4**).

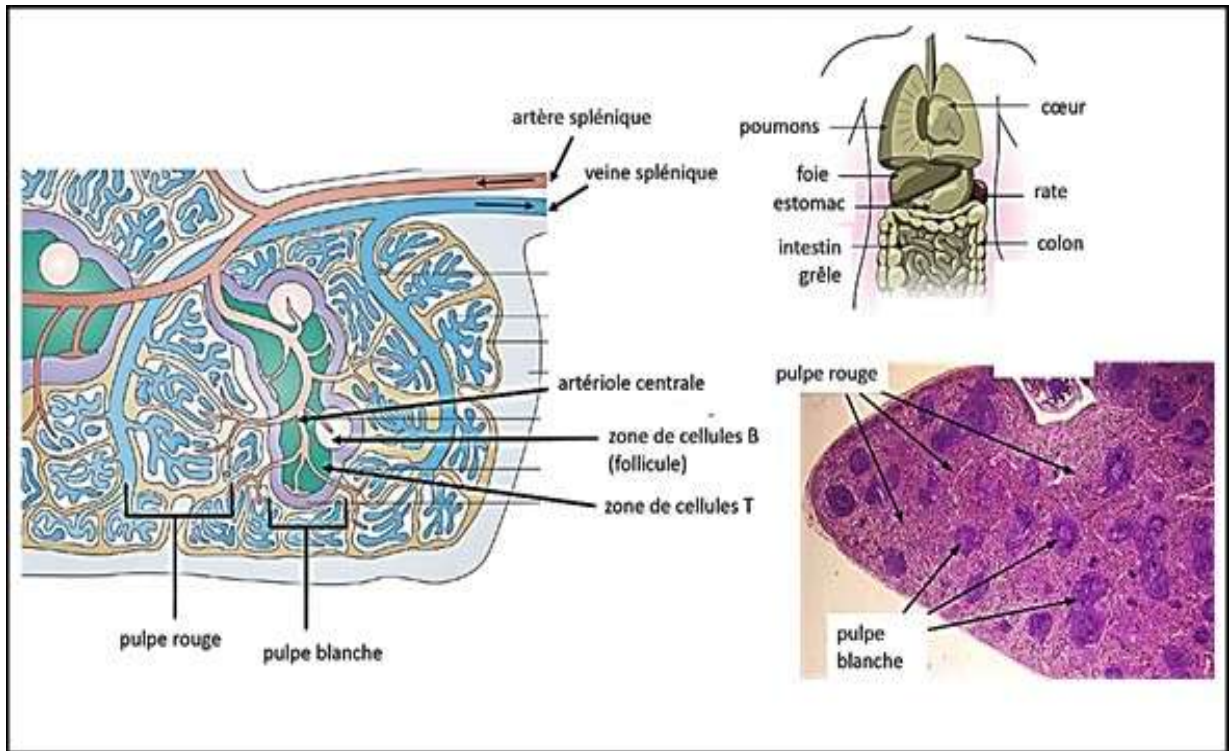


Figure 4 : structure de la rate (Janeway , 2018 ; modifiée).

I-2-3- Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

Les organes lymphoïdes périphériques sont soit encapsulés (ganglions lymphatiques, rate) réagissant aux antigènes d'origine tissulaire ou sanguine soit non encapsulés présents d'une manière diffuse dans les muqueuses de l'organisme (MALT : *Mucosal Associated Lymphoid Tissue*) en particulier la muqueuse digestive, la muqueuse bronchique et la muqueuse urinaire réagissant aux antigènes atteignant la surface des muqueuses. Comme ceux des :

- Amygdales et végétations.
- Tissus lymphoïdes associés aux bronches.
- Tissus lymphoïde urogénital.
- Plaques de Peyer.

Ces tissus assurent la défense immunitaire, comme par exemple : les amygdales et les végétations assurent la défense du système respiratoire alors que les Plaques de Peyer, celle des intestins.

*** Les amygdales**

Les amygdales (ou tonsilles) sont des formations lymphoïdes paires, en forme d'amande, situés dans la gorge et jouant un rôle important dans les défenses immunitaires par leur localisation.

En effet est sont situées à l'entrée des voies respiratoires sur le pourtour du pharynx.

****Les plaques de Peyer**

Les plaques de Peyer correspondent à des agrégats de follicules lymphoïdes primaires et follicules lymphoïdes secondaires présents au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle. A la surface de l'intestin, on observe la présence de villosités qui cessent en regard des follicules au niveau des plaques de Peyer. Ces follicules sont caractérisés par la présence de lymphocytes B. Les lymphocytes T sont situés de manière plus diffuse à la périphérie des follicules.

Chaque plaque de Peyer est toujours surmontée de cellules dite « cellules M » (pour *microfold*), qui sont des cellules épithéliales spécialisées ayant pour rôle de délivrer les antigènes aux plaques de Peyer. Ces cellules M sont situées dans des régions de l'épithélium intestinal appelé épithélium associé à un follicule ou à un dôme qui recouvrent les dômes des plaques de Peyer. Les cellules M se distinguent des cellules épithéliales par leurs microvillis relativement courts et irréguliers (d'où leur appellation microfolds) et possèdent des caractéristiques qui leur permettent l'absorption d'antigènes à partir de la lumière intestinale. La fonction principale des cellules M est le transport transcellulaire de diverses substances à partir de la lumière de l'intestin à travers la barrière épithéliale vers les cellules présentatrices d'antigène sous-jacentes (cellules dendritiques). Ainsi, des bactéries sont absorbées entières, des virus et de produits microbiens solubles et sont déplacés, sans aucun traitement approfondi, dans des vésicules endocytaires à travers le cytosol et sont délivrés par exocytose aux cellules dendritiques présentes dans la plaque de Peyer sous-jacente (Voir **figure 5**).

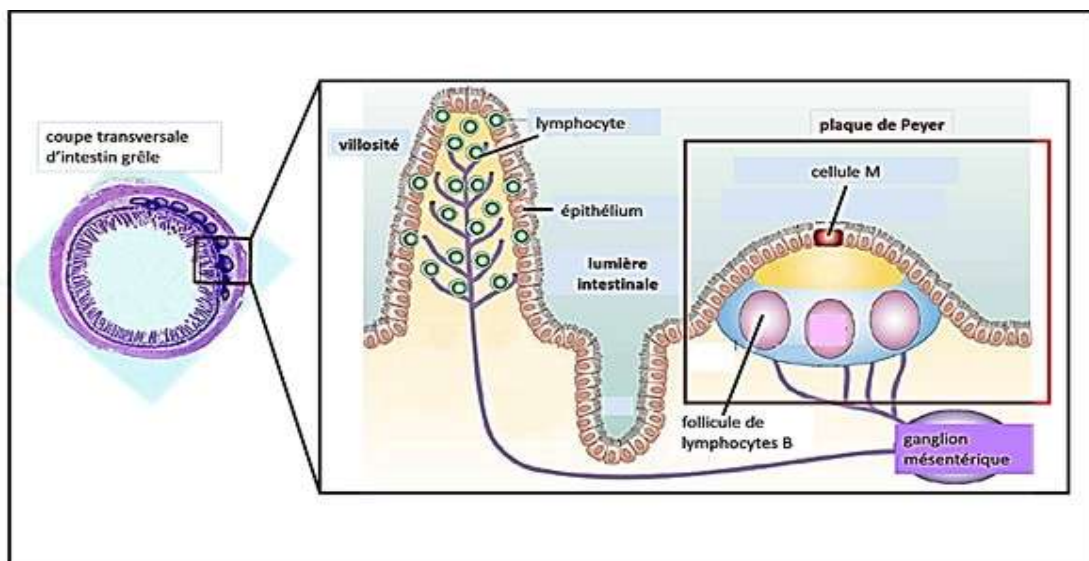


Figure 5 : structure tissulaire de la plaque de Peyer (Janeway , 2018 ; modifiée).

II- Les cellules du système immunitaire

On distingue trois types cellulaires majeurs impliqués de manière active dans le système immunitaire: les lymphocytes T, les lymphocytes B et les phagocytes. Les lymphocytes sont impliqués dans les mécanismes de défense spécifiques tandis que les phagocytes se partagent les défenses innées. Toutes les cellules du système immunitaire originent de cellules souches hématopoïétiques (cellules présentes dans la moelle osseuse). La Figure 6 résume l'hématopoïèse. Ces cellules souches peuvent se différencier en cellules progénitrices, qui donneront ensuite naissance à différents types cellulaires. Les progénitrices lymphoïdes donnent naissance aux lymphocytes et aux cellules NK. Les progénitrices myéloïdes sont les précurseurs des granulocytes, des macrophages, des cellules dendritiques et des mastocytes du système immunitaire.

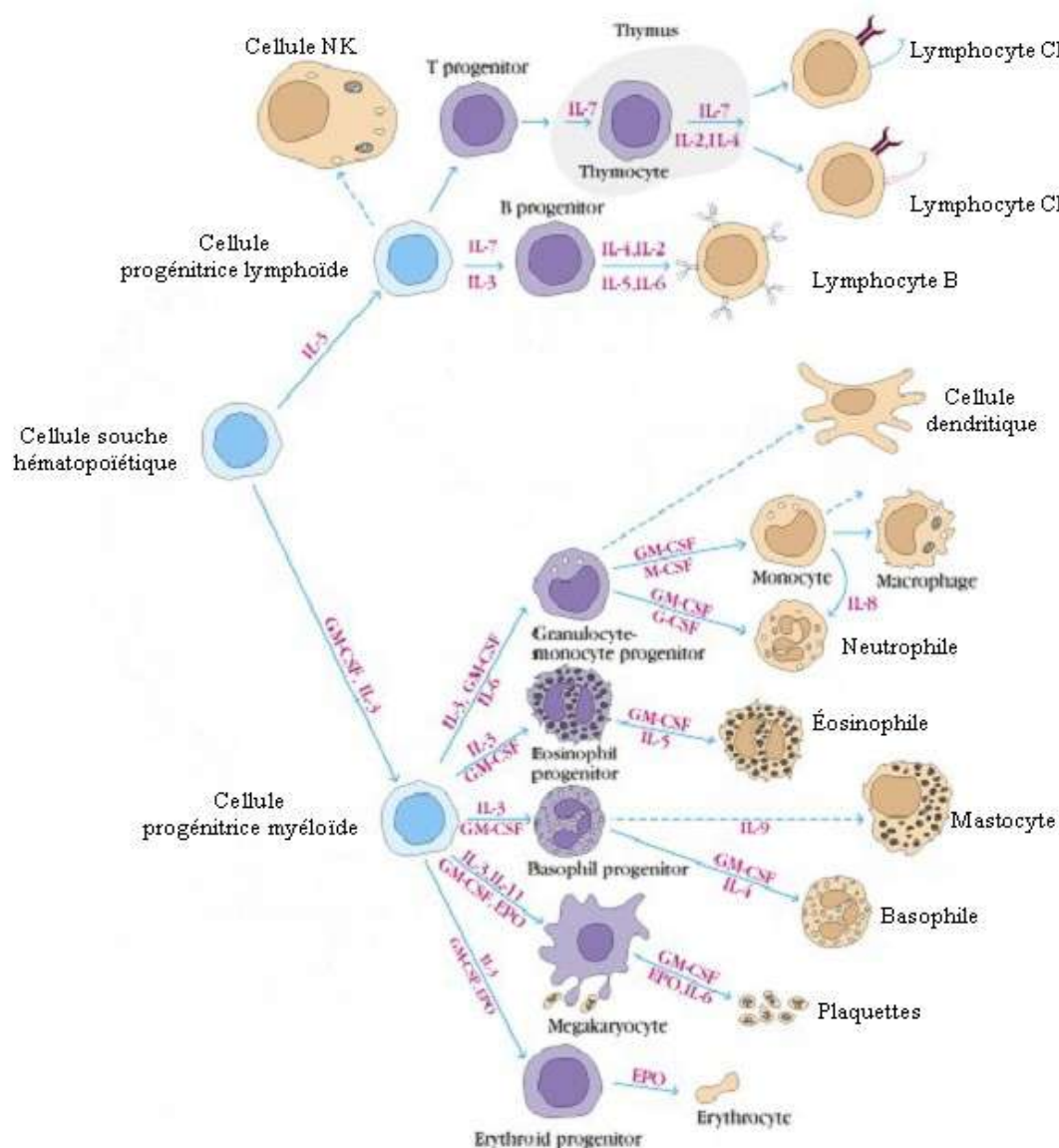


Figure 6 : Hématopoïèse du système immunitaire originant d'une cellule souche de la moelle osseuse (Owen, 2014; modifiée) .

II-1. Les cellules de la réponse immunitaire innée

1) Les phagocytes

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose (cf. chapitre « *Immunité innée* »). Parmi eux on compte les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires.

a) Le monocyte

Le monocyte est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes, qui provient de la moelle osseuse. Cette cellule se différencie une fois dans les tissus où elle résidera, et sera ainsi à l'origine des macrophages.

b) Le macrophage

Le macrophage est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes. Il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène (CPA), mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques. Il présente donc les molécules de classe II du CMH.

Un des rôles principaux des macrophages est le nettoyage de l'organisme, dont des corps apoptotiques et nécrotiques, les poussières et les agents pathogènes. Ils se doivent donc d'être ubiquitaires au sein de l'organisme (tissus conjonctifs, foie, tissus nerveux, poumons, plasma, rate, ...). Les macrophages résidents portent chacun une appellation caractéristique suivant le tissu dans lequel il se trouve : les cellules de Kupffer dans le foie, les cellules microgliales dans les tissus nerveux et les macrophages alvéolaires dans les poumons.

c) La cellule dendritique (CD)

La cellule dendritique est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites, et présente dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus.

La cellule dendritique a différents rôles dans la réponse immunitaire :

- Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellules présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle a donc un rôle principal dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative. En effet une fois l'antigène phagocyté et présenté, la cellule dendritique quitte son lieu de résidence et migre vers les organes lymphoïdes secondaires. Au niveau de l'épiderme elle est capable de

s'insérer entre les cellules épithéliales du fait qu'elle exprime les mêmes molécules d'adhérences que celles présentent au niveau des jonctions intercellulaires (occludines, ...).

- Au niveau du thymus elle joue un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, surtout dans la sélection négative des lymphocytes T.

d) Les polynucléaires ou granulocytes

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. Attention leur appellation « polynucléaire » est due à une erreur historique. En effet, ces cellules ne sont pas polynucléées mais présentent des noyaux polylobés. On en distingue trois types : les neutrophiles, les basophiles et les acidophiles, qui portent leur qualificatif de la propriété de leur cytoplasme et qui présentent des rôles distincts.

- Les **polynucléaires neutrophiles** sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules présentes. Ils passent ainsi par diapédèse du vaisseau sanguin où il situe en temps normal, vers les tissus conjonctifs cibles. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose.
- Les **polynucléaires basophiles** sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, facilitant ainsi la diapédèse et augmentant l'intensité de la réaction inflammatoire.
- Les **polynucléaires acidophiles** (ou **éosinophiles**) ont une action antiparasitaire en déversant le contenu de leurs granules. Ces cellules jouent par contre un rôle mineur dans l'allergie.

2) La cellule NK (pour « *Natural Killer* »)

La cellule NK fait partie des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse ; elle fait partie des grands lymphocytes granuleux (GLG). Elle ne correspond cependant ni à un lymphocyte B ni à un lymphocyte T.

La cellule NK peut tuer les cellules cibles de manière spontanée, en faisant intervenir les molécules de classe 1 du CMH, et sont capables de faire la différence entre une cellule saine et une cellule « malade ». Pour se faire elle présente deux grands types de récepteurs (Voir **figure 7**) :

- Des **récepteurs activateurs** ayant comme ligand le « ligand activateur » présent à la surface des cellules de l'organisme.
- Des **récepteurs inhibiteurs** ayant comme ligand les molécules de classe 1 du CMH qui sont exprimées par toutes les cellules saines nucléées de l'organisme.

La cellule NK est donc spontanément une cellule tueuse envers toutes les cellules, mais inhibée par la présence de molécule de classe 1 du CMH, d'où son nom de cellule « Natural Killer, NK » ou « cellule tueuse naturelle ».

La cellule NK exprime également :

- Un **dimère DAP-12** associé au récepteur activateur et présentant des motifs ITAM nécessaire à la transmission du signal intracellulaire, le récepteur activateur ne présentant pas de régions intracellulaires.
- Un **récepteur RFc** qui reconnaît les fragments constants (Fc) des anticorps Ig-G. En effet ces anticorps jouent le rôle d'opsonines, qui sont reconnu par la cellule NK permettant la lyse de la cellule cible. Le récepteur RFc n'est autre que le cluster de différenciation **CD16**.

Mécanisme d'action des cellules NK

Les cellules NK agissent de deux manières différentes afin de jouer leur rôle de cellule tueuse :

- Par une réaction d'activation-inhibition qui suit la théorie du « missing self ».
- Par reconnaissance des anticorps suivant le mécanisme ADCC (pour « Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity ») qui procure à la cellule NK une cytotoxicité dépendante des anticorps.

Théorie du « missing self »

Les cellules NK sont activées suivant la « **théorie du missing self** ». On est face à deux situations :

- Dans les conditions normales la cellule cible présente à sa surface le ligand activateur et les molécules du CMH-I. Le récepteur activateur est donc activé de manière permanente. Mais la transmission du signal par DAP-12 est inhibée par la liaison des molécules du **CMH-I** au **récepteur inhibiteur (Fig.7)**.
- Lorsqu'on est en présence de cellule anormale (cellule infectée, cellule tumorale ...), très souvent l'infection ou cancérisation d'une cellule entraîne une modification de l'expression des molécules de classe 1 du CMH afin de ne pas être reconnu par les LT. De cette manière

l'inhibition des cellules NK va être levée et le signal est transmis par DAP-12 permettant la lyse de la cellule cible.

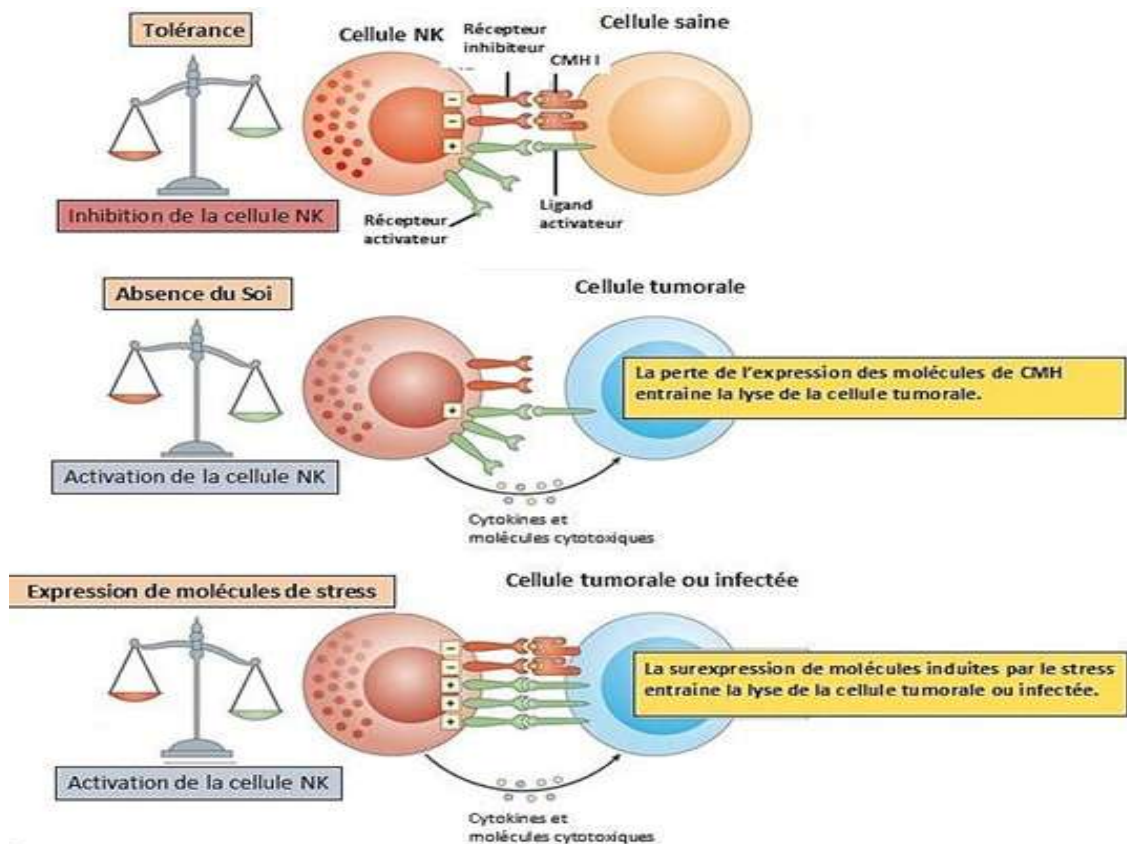


Figure 7 : récepteurs activateurs et inhibiteurs des cellules NK (http://accres.ens-lyon.fr/accres/activation_NK.JPG/view).

Mécanisme ADCC

Les anticorps (Ig-G) jouent un rôle d'opsonine pour la phagocytose, mais pour des cellules entières les anticorps se fixent sur des antigènes à la surface (reconnaissance des cellules tumorales ...). Les cellules NK présentent des récepteurs R_{FC} qui vont reconnaître le fragment F_C des anticorps (partie constante) induisant la lyse de la cellule cible.

3) Le mastocyte

Les mastocytes sont des cellules régulatrices essentielles à la modulation des processus inflammatoires et allergiques. En effet, ils constituent, avec les cellules dendritiques et les monocytes, la première ligne de défense face aux antigènes tels que les bactéries ou les parasites. Ils jouent également un rôle dans les réactions face aux allergènes de l'environnement. Le mastocyte est habituellement situé au niveau des tissus conjonctifs, des poumons, des ganglions lymphatiques, de la rate et bien évidemment de la moelle osseuse où il est produit.

Le mastocyte contient des granulations contenant de l'histamine, de l'héparine, de la sérotonine et des enzymes diverses. Tout comme le polynucléaire basophile, le mastocyte a donc plusieurs effets : activation et amplification de la réaction inflammatoire, diminution de la coagulation sanguine, augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la diapédèse.

Le mastocyte exprime des récepteurs membranaires aux fragments constants (Fc) des immunoglobulines E (IgE) qui ont également un rôle caractéristique dans l'immunité antiparasitaire contre les helminthes, mais aussi dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (allergies). Lorsque le mastocyte, complexé avec ces IgE dirigé spécifiquement contre un allergène, rentre en contact avec cet allergène, il y a dégranulation, provoquant des réactions allergiques qui peuvent être très grave parfois même jusqu'à des chocs anaphylactiques.

II-2. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative

Les lymphocytes sont les cellules majeures de la réponse immunitaire adaptative qui font partie des leucocytes. Ils sont principalement de deux types :

- D'une part les *lymphocytes B (LB)* ; Chez l'Homme, les lymphocytes B arrivent à maturité dans la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par la présence d'un BCR qui leur permet de reconnaître des fragments antigéniques.
- D'autre par les *lymphocytes T (LT)* ou cellule T ; Ils sont caractérisés par la présence d'un TCR qui leur permet de reconnaître des fragments antigéniques.

Les lymphocytes ont différentes localisations suivant leur stade de maturité, en effet ils sont davantage présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires, du sang et de la lymphe lorsqu'ils ne sont pas encore activés, et ont une localisation ubiquitaire lorsqu'ils sont activés.

1) Le lymphocyte B

Le lymphocyte B est responsable de l'immunité humorale. Il produit les anticorps spécifiques de l'agent pathogène.

Le lymphocyte B aura 2 destinées, en effet il se différenciera :

- Soit en *plasmocytes* qui sécrètent les anticorps solubles qui iront se fixer sur l'antigène (opsonisation), facilitant ainsi la phagocytose. Ces cellules ne présentent pas d'anticorps membranaires.

- Soit en *lymphocyte B mémoire* qui expriment à leur surface les anticorps spécifiques d'un antigène, permettant une réponse plus rapide si une seconde infection se présente.

Le lymphocyte B joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène et présente donc ainsi les molécules de classe 2 du CMH, en plus des molécules de classes 1 du CMH.

2) Le lymphocyte T

Le lymphocyte T est responsable de l'immunité cellulaire, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses.

On distingue plusieurs types de lymphocytes T :

- Les *LT CD8* qui ont comme destinée leur évolution en LT cytotoxique.
- Les *LT CD4* qui donneront des LT helper (ou auxiliaires) qui ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire adaptative par activation d'autres cellules immunitaires.

II-3. Cellules à l'interface entre les deux systèmes

1) La cellule NKT

La cellule NKT (pour « *Natural Killer T* ») est une cellule intermédiaire entre la cellule NK et le lymphocyte T. Elle fait partie des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse, mais contrairement à la cellule NK, elle présente un TCR bien qu'il soit quasiment invariant, autrement dit c'est le même sur toutes les cellules NKT.

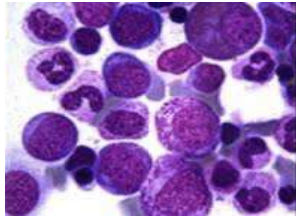
La cellule NKT dérive de thymocytes au niveau du thymus, où elle acquiert son TCR α - β , ainsi que le CD3 lors de l'ontogénie des LT, mais se distingue du LT α - β car elle ne présente ni CD4, ni CD8.

Le TCR présenté par les cellules NKT est caractéristique dans le sens où il reconnaît les lipides et les glycolipides présentés par des molécules structurellement proches des molécules de classe 1 du CMH, les CD1 qui sont également invariants. Parmi les lipides reconnus, on compte les glycosphingolipides d'origine bactérienne, ou d'origine endogène produit lors de l'interaction avec des bactéries.

Lorsque la cellule NKT est activée, les cellules présentatrices d'antigène se fixent à la cellule NKT qui produit ainsi un certain nombre de cytokines (IL-4, IL-13 et interférons γ) qui activeront quasiment tous les types de cellules immunitaires.

2) *Le lymphocyte T γ - δ*

Les LT- $\gamma\delta$ sont des lymphocytes T particuliers caractérisés par l'expression d'un *TCR-1* associé à un CD3 mais ne présentant ni CD4, ni CD8. Il est beaucoup plus rare que les LT présentant un TCR-2.



Chapitre II : Hématopoïèse

Les cellules du sang sont constituées par un ensemble d'éléments figurés dont la morphologie et les fonctions diffèrent. Ces cellules sont les GR(hématies), les polynucléaires, les plaquettes, les monocytes ainsi que les lymphocytes. Elles constituent les éléments terminaux de différentes lignées cellulaires, à l'exception des monocytes et des lymphocytes qui ont encore la capacité de se différencier.

Malgré leur incapacité de se différencier et leur durée de vie limitée (120 jrs pour les GR, 7 jrs pour les plaquettes et 24H pour les plaquettes), ces cellules sont en nombre constant dans le sang et sont donc perpétuellement renouvelées avec une dynamique exceptionnelle. Ce renouvellement est assuré par un ensemble de mécanismes hautement régulés et contrôlés qu'on appelle « hématopoïèse ».

I. Définition et siège de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse se définit comme un ensemble de mécanismes assurant de manière continue et régulée la production, la différenciation et la mise en circulation de toutes les cellules sanguines : les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes. Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui aboutit à ajuster très précisément la production cellulaire aux conditions de base et aux différentes agressions extérieures à l'organisme (hémorragie, infection ...).

Ce processus s'effectue à partir d'une cellule souche et hématopoïétique dite : pluripotente (capable de se multiplier à volonté et donner naissance à plusieurs types cellulaires et ceci sous l'influence de plusieurs facteurs de régulation).

Chez l'homme le siège de l'hématopoïèse varie :

L'hématopoïèse fœtale : lors de la vie intra utérine, s'effectue au niveau du tissu conjonctif de l'embryon au cours des premières semaines du développement puis elle devient hépatique et splénique du 2^e au 6^e mois ; elle devient médullaire (moelle osseuse) à partir du 4^e mois et coïncide avec le développement des ébauches osseuses. A la naissance l'hématopoïèse est localisée exclusivement au niveau de la moelle osseuse qui est considérée comme le siège majeur de l'hématopoïèse adulte.

II. Compartiments du système hématopoïétique

Il est habituel et logique de définir et de hiérarchiser les cellules du système hématopoïétique. Selon la capacité d'auto renouvellement et de différenciation de ces dernières nous pouvons distinguer 4 compartiments distincts (**figure 8**):

-Compartiment des cellules souches hématopoïétique (CSH) : les cellules de ce système c'est-à-dire les CSH sont caractérisés par trois propriétés fondamentales qui font leur particularité parmi tant d'autres :

=**la pluripotence** : définis la capacité de ces cellules à donner naissance aux différents types de lignées cellulaires hématopoïétiques.

=**Auto-renouvellement** : définis la capacité des cellules souches hématopoïétiques de donner naissance tout en se divisant à des cellules filles qui lui sont identiques.

=**L'uniformité de sa morphologie** : non individualisable de celles des cellules mononuclées (elles sont donc non identifiables morphologiquement)

Il faut noter cependant que la plupart de ces cellules ne sont pas en cycle cellulaire et n'y entre qu'après action de nombreux facteurs de croissance qui agissent par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique exprimé à la surface de la cellule cible. Elles représentent un faible pourcentage comparé aux cellules médullaires (cellules de la moelle osseuse).

-Compartiment des progéniteurs hématopoïétiques : quantitativement plus importantes que les précédentes, les cellules de ce système son caractérisé par une forte activité proliférative et une capacité de différenciation progressive. Elle perdent leurs capacités dans d'auto-renouvellement et la première différenciation de la cellule souche pluripotente après sa mise en cycle se fait vers des cellules primitives immatures :

-*myéloïde* et on parle de « progéniteur myéloïde commun » (CFU-GEMM) qui possède la potentialité de différenciation vers les granulocytes, érythroïdes, mégacaryocytes et monocytes et on parlera donc de myélopoïèse. En effet on distingue deux types de progéniteurs :

**Progéniteur précoce* il s'agit des : CFU-GM, CFU-Meg, CFU-Eo, BFU- E, CFU-Baso.

**Progéniteur tardif* il s'agit des CFU-M, CFU-G, CFU-E.

Un progéniteur précoce est une cellule beaucoup plus proche des cellules souches hématopoïétiques et aura donc tendance à proliférer plus qu'elle ne se différencie. Contrairement les progéniteurs tardifs sont plus proches des cellules matures et franchissent peu d'étape de différenciation pour produire une colonie de cellules matures.

-ou *lymphoïdes* et on parle alors de « progéniture lymphoïde commun » (CFU-L) qio quant à lui, favorise l'apparition des deux types de lymphocytes : T et B mais aussi de la lignée de cellules NK.

-Compartiment des précurseurs hématopoïétiques : les cellules de ce compartiment sont les premières cellules identifiables morphologiquement. Elles sont dotées d'une faible capacité proliférative et d'une forte capacité de différenciation.

Pour les précurseurs myéloïdes il s'agit des : monoblastes (à l'origine des cellules dendritiques et des monocytes), myéloblastes (à l'origine des polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles), mégacaryocytes (à l'origine des plaquettes sanguines), érythroblastes (à l'origine des globules rouges).

Quant aux précurseurs lymphoïdes il s'agit : pro-T qui sont à l'origine des lymphocytes T et des pro-B qui sont à l'origine des lymphocytes B.

-Compartiment des cellules matures : alimenté par le compartiment des précurseurs, ses cellules sont morphologiquement identifiables, et ont perdu toute capacité d'auto-renouvellement. Elles sont matures, fonctionnelles et naïves.

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse, exception faite pour les lymphocytes T dont la maturation est thymo-dépendante.

Seules les cellules terminales matures et fonctionnelles passent dans le sang, qui ne présente pour la majorité d'entre elles qu'un lieu de passage entre le compartiment de production (moelle osseuse) et leur compartiment d'action (tissus). Les lymphocytes et les monocytes sont encore capables de nouvelles différenciations après leur séjour sanguin.

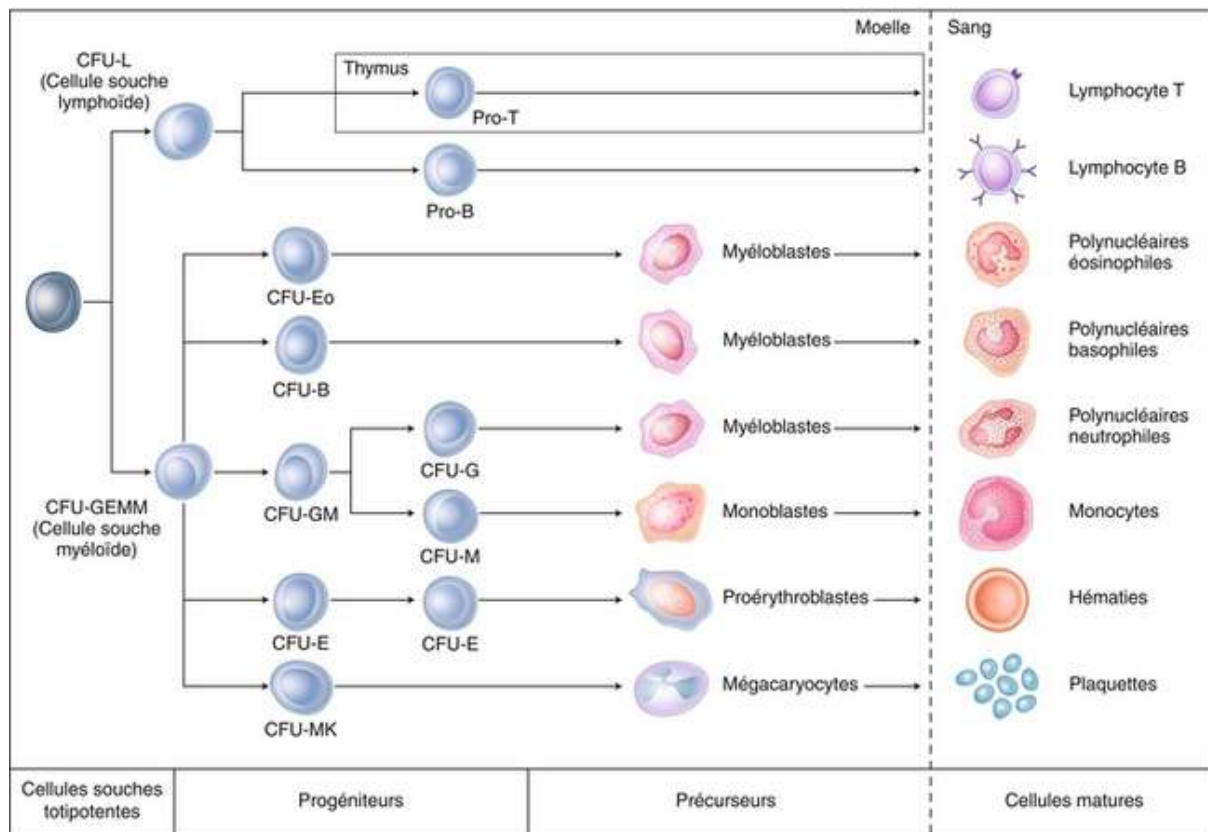


Figure 8 : les différents compartiments du système hématopoïétique (<https://clemedicine.com/les-mecanismes-physiopathologiques/>).

III. Caractérisation phénotypique des cellules hématopoïétique

Chaque cellules hématopoïétique est caractérisée par ces propres antigènes de surface, ces derniers varient selon la stade de différenciation ou la degré de maturation (figure 9).

Compartiment des cellules souches hématopoïétique

Ces cellules sont caractérisées par l'expression intense de la molécules de CD34, critère majuer d'identification et de reconnaissance d'une CSH. Ces cellules expriment aussi le CD17 qui joue le rôle de récepteur d'un facteur de croissance SCF (Stem Cell Factor).

Compartiment des progéniteurs hématopoïétiques

L'expression du CD34 diminue au fur et à mesure que la cellules se différencie jusqu'à ce qu'on ne trouve plus ce marqueur au niveau des progéniteurs les plus engagés dans la différenciation. En revanche, d'autres molécules seront exprimées à des temps appropriés, il s'agit du CD38 et du HLA-DR (antigène HLA de la classe II). Ces deux marqueurs sont communs aux progéniteurs myéloïdes et lymphoïdes. Une autre molécules caractérise les progénitures

myéloïdes, c'est la CD33, on dit même que la marque la plus précoce dans l'engagement myéloïde est l'apparition du CD 33.

Les différenciations ultérieures engendreront selon les lignées (**figure 9**) :

- CD19 pour les progéniteurs des lymphocytes B,
- CD7 pour les progéniteurs des lymphocytes T,
- CD 13 pour les progéniteurs des granulocytes-Monocytes,
- CD14 pour les monocytes,
- CD41 pour les progéniteurs des mégacaryocytes,
- CD36 pour les progéniteurs des érythrocytes.

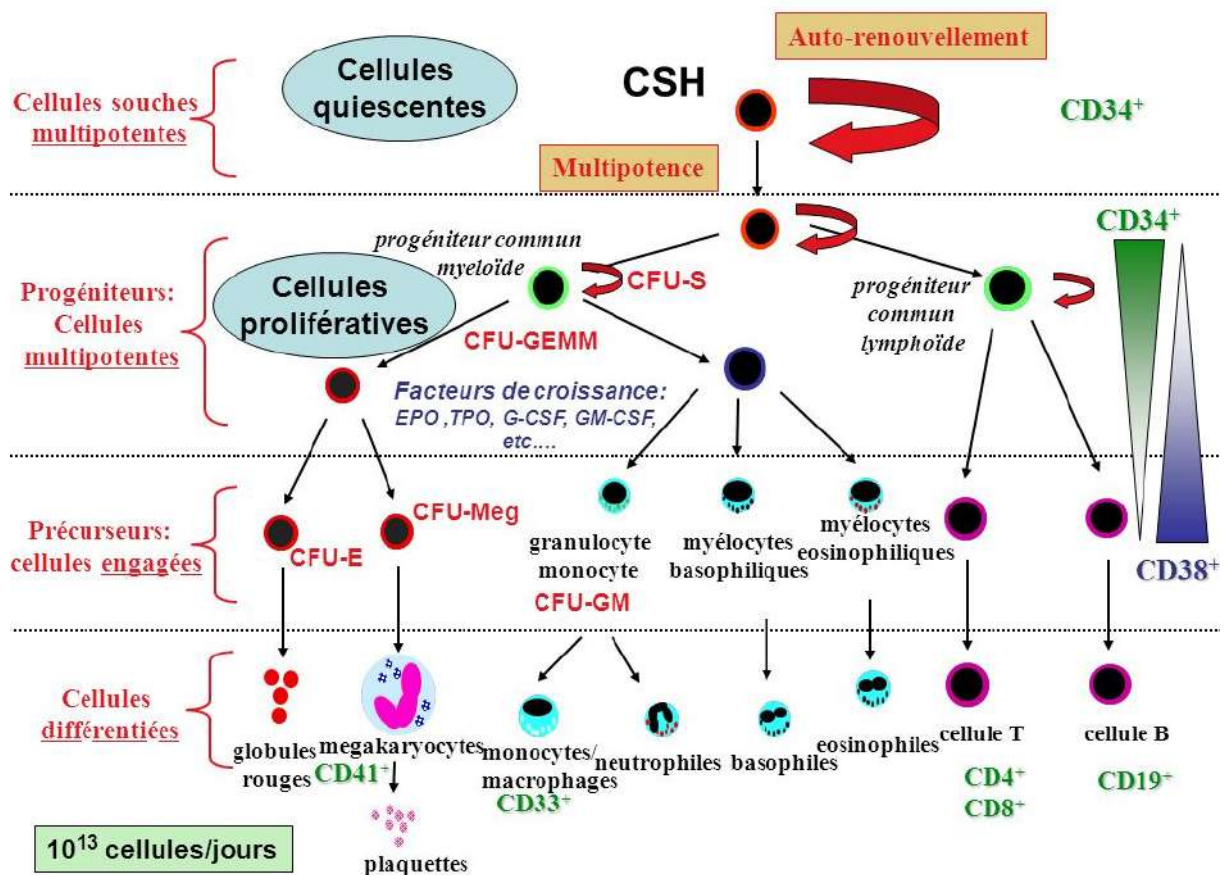
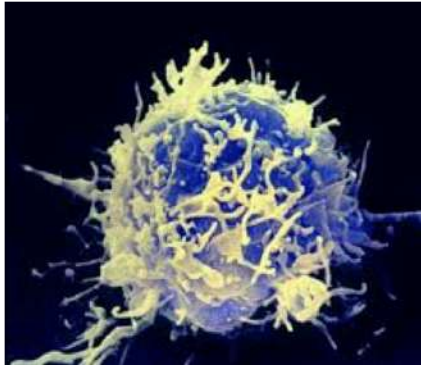


Figure 9: Caractérisation phénotypique des cellules hématopoïétique
[https://clemedicine.com/cellules hématopoïétiques](https://clemedicine.com/cellules_hématopoïétiques)).

IV. Utilisation clinique des cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches induites comme les cellules souches embryonnaires constituent des outils particulièrement utiles pour l'étude de certaines pathologies, tester des nouveaux médicaments voire même s'en servir en tant que traitement et des progrès dans ce domaine ont été réalisés ces dernières années. Tout comme la thérapie génique qui, se servant des cellules souches hématopoïétiques, introduit dans l'organisme les gènes déficitaires : hémophilies, hémoglobinopathies et déficit immunitaires sont les pathologies qui semblent bien en bénéficier de manière spectaculaire. Enfin, les greffes de cellules souches hématopoïétiques et les cellules CAR-T complètent un arsenal thérapeutique qui a fait émerger en quelques années le nouveau concept de cellule médicament (voir plus loin ; cours Immunothérapie).



Chapitre III- Les lymphocytes T : *différenciation, maturation et activation*

Les lymphocytes T (LT) ou cellule T, dont la lettre « T » provient du « Thymus », sont responsables de la réponse immunitaire cellulaire spécifique, qui vise à détruire des cellules infectées par un pathogène (virus ou bactérie) ou des cellules cancéreuses.

I. Caractéristiques structurales des lymphocytes T

La structure globale des lymphocytes T est identique. Ils se distinguent par leurs récepteurs pour l'Ag appelés TCR (pour T cell receptor) qui sont toujours accompagnés du cluster de différenciation CD3, ainsi que du CD4 ou du CD8 suivant le lymphocyte considéré.

En plus du TCR et du CD3, les lymphocytes T expriment un certain nombre de protéines membranaires : des intégrines, des sélectines L, des récepteurs de cytokines, ainsi qu'un certain nombre de cluster de différenciation (CD2, CD28 et CD45).

I.1. Le TCR

Les TCR sont des récepteurs membranaires caractéristiques des lymphocytes T dont le rôle est de reconnaître des fragments peptidiques antigéniques associés aux molécules du CMH et ceci de manière spécifique.

I.1.1. Structure du complexe TCR

Les TCR sont des hétéro-dimères extrêmement polymorphiques au sein de l'individu. Ils sont de deux types suivant les chaînes composant l'hétéro-dimère et sont caractérisés par différentes régions présentes au niveau des deux chaînes associées l'une à l'autre par un pont disulfure (voir **figure 10**):

- Une région V (pour *variable*) qui va permettre la reconnaissance de l'antigène et qui va être à l'origine du polymorphisme des TCR. Elle-même possède des régions hypervariables CDR (pour « *Complementary Determining Region* ») qui sont les zones de contact avec l'antigène.

- Une région C (pour *constante*).
- Une région transmembranaire.
- Une région intra-cytoplasmique qui est très courte.

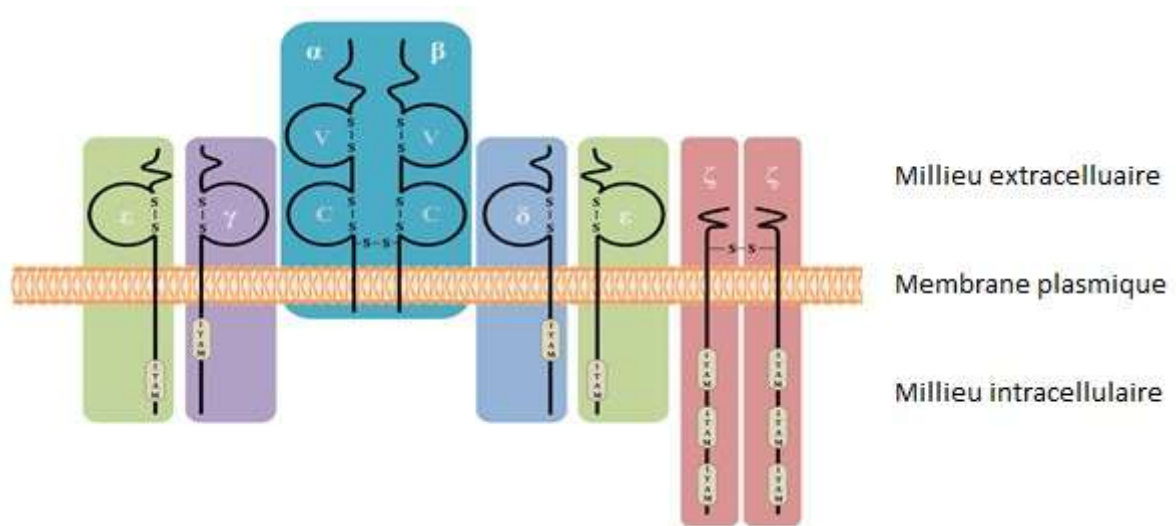


Figure 10: structure du complexe TCR (<https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-t.html>; modifiée).

I.1.2. Les différents types de TCR

Les TCR sont présents sous deux formes ;les TCR-1 qui sont exprimés par les lymphocytes $\gamma\delta$ et les TCR-1 exprimés par les lymphocytes $\alpha\beta$. Ces deux types de TCR se distinguent par leur précocité d'expression. En effet les lymphocytes portant le TCR-1 sortent avant ceux qui portent le TCR-2 (les plus courants).

- Les *TCR-1* sont donc ceux exprimés en premiers, et sont constitués des chaînes $\gamma\delta$. Ils sont associés au cluster de différenciation CD3 mais ne sont en générale pas associés aux clusters CD4 et CD8. Ce type de TCR ne présente qu'un très faible polymorphisme. Les lymphocytes présentant le TCR-1 sont à cheval entre l'immunité innée et l'immunité spécifique; ils reconnaissent des antigènes non peptidiques (lipides et glycolipides) présentés par les molécules CD1 qui sont structurellement proches des molécules du CMH-I (cf. chapitre *Complexe majeur d'histocompatibilité*).
- Les *TCR-2* sont ceux exprimés en deuxièmes, et sont constitués des chaînes α et β (**Figure 15**). Ils sont associés aux clusters de différenciation CD3 et un des deux clusters de différenciation CD4 et CD8 qui caractérise le type de lymphocyte (LTCD4 ou LT-CD8).Les TCR-2 ne peuvent reconnaître que des antigènes peptidiques associés aux molécules du

CMH et présentés par les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, macrophage, lymphocyte B).

1.1.3. Caractéristiques des gènes codant le TCR

Comme dit précédemment, les TCR ont pour rôle de reconnaître les fragments peptidiques antigéniques présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et ceci de manière spécifique. Les fragments peptidiques étant très variés, l'organisme humain a dû développer des alternatives et ceci par la mise en place de TCR très variés ; on parle de répertoire de TCR. Il est important de préciser qu'un lymphocyte ne possède qu'un seul type de TCR exprimé en plusieurs exemplaires.

Chaque chaîne α , β , γ , δ , vont être codées par plusieurs gènes qui ne vont être fonctionnels que dans la lignée T.

- Les chaînes α et γ sont codées chacune par 3 gènes : un gène V (pour *variable*), un gène J (pour *jonction*) et un gène C (pour *constante*).
- Les chaînes β et δ vont être codées par 4 gènes, les mêmes que précédemment plus un gène D (pour *diversité*).

Pour chacune de ces chaînes il existe plusieurs gènes V, plusieurs gènes J, plusieurs gènes D et plusieurs gènes C. Au niveau des précurseurs de la lignée T (cellules qui arrivent au thymus), ces gènes sont en configuration germinale, autrement dit ces gènes sont non fonctionnels étant éloignés les uns des autres sur les chromosomes.

1.1.4. Expression du TCR et recombinaisons VDJ

La variété de TCR étant tellement importante, il n'est pas possible qu'un seul d'entre eux soit à chaque fois codé par un seul gène. Ceci a été résolu par la mise en place de réarrangement somatique au sein des gènes codant pour les chaînes du TCR permettant ce polymorphisme.

Comme on le sait déjà, la maturation des lymphocytes T a lieu au niveau du thymus ; celle-ci consistera entre autre en l'expression d'un TCR fonctionnel et ceci par des réarrangements somatiques dits réarrangements VDJ. Ces réarrangements se font dans des ordres bien définis suivant les chaînes considérées.

- Pour les chaînes α et γ il y aura juxtaposition d'un gène V avec un gène J.
- Pour les chaînes β et δ il y aura juxtaposition d'un gène D avec un gène J, puis d'un gène V avec la juxtaposition DJ précédente.

A chacune des juxtapositions réalisées, un gène C se rajoutera afin de compléter le gène. Ainsi dans chaque cellule, il va y avoir des rapprochements de gènes afin d'obtenir un vrai gène fonctionnel qui pourra être traduit. Le choix du gène V, du gène J, du gène D et du gène C se fera au hasard expliquant le polymorphisme des TCR. Le mécanisme du réarrangement VDJ sera expliqué dans le chapitre « *Les lymphocytes B* ».

I.2. Les clusters de différenciation : CD3, CD4 et CD8

Les clusters de différenciation sont des molécules associées au TCR et ayant des fonctions complètement différentes les uns des autres. Les LT présentent le TCR associé avec le complexe CD3, plus un des deux clusters de différenciation CD4 ou CD8.

I.2.1. Le CD3

On a vu précédemment que les chaînes α et β du TCR possèdent une région intracytoplasmique très courte ; ceci ne permet donc pas de transmettre le signal secondaire au sein de la cellule. La transmission du signal est donc réalisée par d'autres chaînes possédant des segments intracytoplasmiques plus longs, qui font partie du complexe protéique CD3 toujours associé au TCR. Le CD3 est indispensable à l'expression du TCR.

Le complexe CD3 n'est pas polymorphique au sein de l'espèce humaine. Les chaînes du complexe ne possèdent pas de sites de liaisons à un ligand mais jouent simplement comme rôle de transmettre le signal d'activation du TCR lorsque celui-ci rentre en contact avec les peptides antigéniques présentés sur le CMH. Les chaînes du complexe CD3 sont au nombre de 6 :

- La chaîne γ , la chaîne δ et les deux chaînes ϵ possèdent chacune un domaine immunoglobuline-like et une région intra-cytoplasmique longue présentant des motifs ITAM (cf. suite du cours). Chacune des chaînes ϵ s'associe en hétéro-dimères avec les chaînes γ et δ .
- Les deux chaînes ζ (zêta) ont une très grande partie intra-cytoplasmique, possèdent chacune deux motifs ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) et forment entre elles un homo-dimère.

Les motifs ITAM sont des motifs d'activation présentant des tyrosines. Ces tyrosines vont pouvoir être phosphorylées par des kinases lors de la transmission du signal, afin d'activer le LT.

I.2.2. Le CD4

Le CD4 est une protéine monomérique membranaire présentant 4 domaines immunoglobuline-like et associé au TCR (voir **figure 11**).

Le CD4 est exprimé par certains lymphocytes T (LT-CD4), leur permettant de reconnaître les molécules du CMH-II présent à la surface des cellules présentatrices d'antigène, au niveau de la région immunoglobuline-like formée par les domaines $\beta 2$ (cf. chapitre *Complexe majeur d'histocompatibilité*). Il joue donc un rôle dans le renfort de l'interaction entre le LT et la cellule présentatrice d'antigène, ainsi que dans la transmission du signal aux LT.

Attention le CD4, contrairement aux TCR, n'est pas exprimé exclusivement au niveau des lymphocytes mais également au niveau des monocytes, macrophages, cellules microgliales et cellules dendritiques.

I.2.3. Le CD8

Le CD8 est une protéine hétéro-dimérique membranaire associé au TCR et dont chacune des chaînes α et β présentent un domaine immunoglobuline-like. Les deux chaînes sont associées l'une à l'autre par un pont disulfure (voir **figure 11**).

Le CD8 est exprimé par certains lymphocytes (LT-CD8), leur permettant de reconnaître les molécules du CMH-I présent à la surface de cellules cibles, au niveau de la région immunoglobuline-like formée par le domaine $\alpha 3$ (cf. chapitre *Complexe majeur d'histocompatibilité*). Il joue ainsi un rôle dans le renfort de l'interaction entre le LT et la cellule cible, ainsi que dans la transmission du signal aux LT.

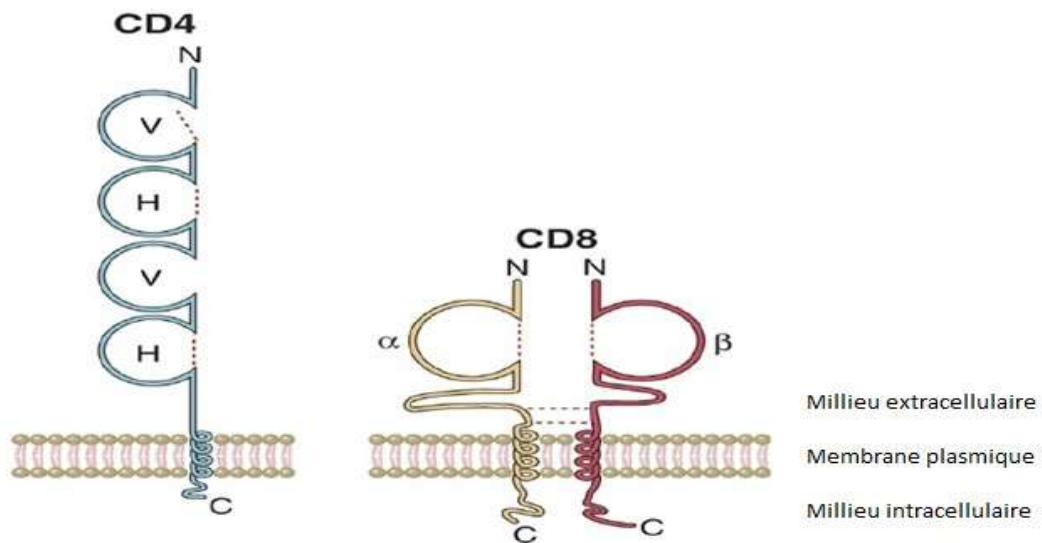


Figure 11: Structure des CD4 et CD8 (Goldsby, 2003; modifié).

II. Les différents types de lymphocytes T

On distingue plusieurs types de lymphocytes T qui se distinguent par des marqueurs de surfaces:

- Les **LT-CD8** qui ont comme destinée leur évolution en LT cytotoxique et se caractérisent par le cluster de différenciation CD8, ainsi que par le TCR-2.
- Les **LT-CD4** qui donneront des LT helper (ou auxiliaires) qui ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire adaptative par activation d'autres cellules immunitaires. Ils agissent par interactions cellule-cellules ainsi que par des cytokines. Ils se caractérisent par le cluster de différenciation CD4 et par le TCR-2.
- Les **LT- $\gamma\delta$** sont des lymphocytes T particuliers caractérisés par l'expression d'un TCR-1 associé à un CD3 mais ne présentant ni CD4, ni CD8. Ils sont beaucoup plus rares que les LT présentant un TCR-2.

Les LT-CD8 et LT-CD4 peuvent après rencontre avec l'Ag., en plus de leur destinée à action immédiate (respectivement LT cytotoxique et LT helper), se transformer en cellules dites « *mémoires* ». Ces cellules vivent très longtemps et permettent une réponse beaucoup plus rapide et beaucoup plus forte à l'Ag.

III. Ontogénie des lymphocytes T

L'ontogénie des lymphocytes T correspond d'une part au développement de ceux-ci, à leur maturation et enfin à l'acquisition de la tolérance au soi. Globalement on peut considérer que la maturation des lymphocytes correspond à l'acquisition de leur TCR associé au CD3, plus au CD4 ou au CD8, et que l'acquisition de la tolérance au soi correspond aux phénomènes de sélections qui sont mis en place pour ne pas que la réaction immunitaire ne s'attaque au soi.

III.1. De la moelle osseuse au thymus

Les progéniteurs, ou pro-thymocytes proviennent de la moelle osseuse et vont gagner le thymus par la circulation sanguine. Ils se logeront dans la trame épithéliale après avoir traversé l'endothélium par diapédèse. A ce stade, ils peuvent encore donner des LT, des LB ou des cellules NK. Au thymus ils vont alors recevoir un signal qui va les orienter vers la lignée T, on parlera alors de thymocytes. Ce signal leurs est donné par le récepteur Notch.

Dans le thymus on observera également une forte prolifération de ces thymocytes, mais la grande majorité d'entre eux mourra suite aux sélections mises en place, qui permettront l'acquisition de la tolérance au soi indispensable à une réaction immunitaire dirigée vers les éléments pathogènes exogènes, autrement dit les éléments du non-soi.

La différenciation se fera en plusieurs étapes et prendra en compte le réarrangement des gènes codant le TCR afin de permettre son expression.

III.2. Maturation des thymocytes et acquisition de la tolérance au soi

Les progéniteurs rentrant dans le thymus sont au premier stade, appelé « stade double négatif » qui est caractérisé par une absence de CD4, de CD8, de CD3 et de TCR. Ces cellules constituent environ 5% de la population totale du thymus.

III.2.1. Choix du lignage

Le choix du lignage correspond à un réarrangement de gènes qui déterminera la lignée que prendra la cellule considérée, autrement dit soit en LT- $\alpha\beta$, soit en LT- $\gamma\delta$ soit en cellule NKT. De cette manière, sur la population de thymocytes au stade double négatif :

- 20% va réarranger les gènes γ et δ pour donner des LT- $\gamma\delta$ qui exprimeront un TCR-1 associé au CD3, mais sans CD4, ni CD8.
- 20% va réarranger les gènes α et β pour donner des cellules NKT qui exprimeront un TCR-2 associé au CD3 mais sans CD4, ni CD8.

- 60% va réarranger les gènes α et β pour donner LT- $\alpha\beta$ qui exprimeront un TCR-2 associé au CD3, plus aux deux clusters de différenciation CD4 et CD8. On dira alors que ces thymocytes sont au stade « double positif » et ce sont les seuls qui poursuivront la différenciation.

De cette manière 60% des thymocytes au stade double négatif vont commencer à se multiplier, et à réarranger la chaîne β du TCR. Cette chaîne β va être exprimée en surface, associée à un bout de chaîne α constante ; on est alors face à un TCR incomplet. Si ce réarrangement est productif, la cellule reçoit un signal de survie, grâce à l'expression du CD3. Ces cellules se multiplient alors fortement. Elles vont passer à un « stade double positif » au cours duquel elles réarrangent la chaîne α , qui va s'associer à la chaîne β ; on est face à un TCR $\alpha\beta$ complet associé au CD3, au CD4 et au CD8 (Figure 12).

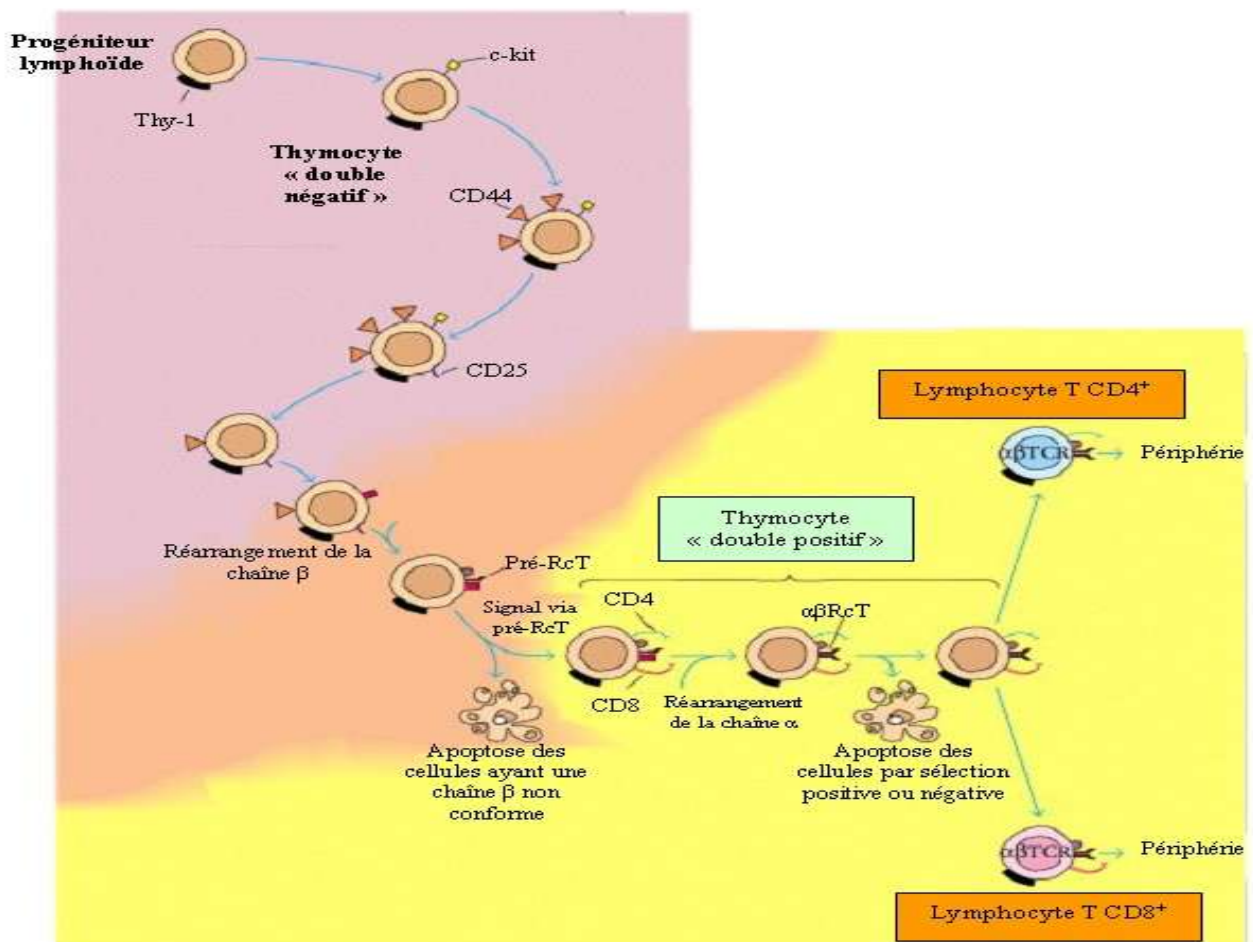


Figure 12 : Développement des lymphocytes T au niveau thymique (Owen, 2014).

Les TCR qui sont alors formés ont la capacité de reconnaître n'importe quel peptide qu'il soit du soi ou du non-soi, et présentés par n'importe quelle molécule du CMH qu'elle soit du soi ou

du non-soi. Il est donc indispensable de mettre en place des phénomènes de « sélections » qui sélectionneront les thymocytes qui reconnaîtront les peptides du non-soi présentés par les molécules du CMH du soi.

III.2.2. Sélection positive au niveau du cortex

Pour acquérir la tolérance au soi, le thymus met tout d'abord en place une sélection vis-à-vis du CMH dite « sélection positive », qui se réalise au niveau du cortex. En effet le thymus possède des cellules épithéliales qui présentent les molécules du CMH du soi. De cette manière, les interactions entre les molécules du CMH des cellules épithéliales et le TCR des thymocytes au stade double positif seront responsables de cette sélection positive ; on est face à trois possibilités :

- Soit le thymocyte est capable de reconnaître la molécule du CMH avec une faible affinité, il sera alors considéré comme acceptable et sera sélectionné positivement en recevant un signal de survie.
- Soit le thymocyte est capable de reconnaître la molécule du CMH avec une forte affinité, il sera alors considéré comme délétère pour le soi, ne recevant pas le signal de survie et il mourra donc.
- Soit le thymocyte ne reconnaît aucune molécule du CMH, il ne pourra donc pas recevoir de signal de survie et mourra de ce fait.

III.2.3. Choix du cluster de différenciation

Les thymocytes au stade double positif ayant été sélectionnés positivement au niveau du cortex devront ensuite se délester d'un cluster de différenciation afin de n'en exprimer plus qu'un seul et ainsi passer au stade « simple positif ». Le choix de cluster dépendra de la molécule de CMH que le TCR reconnaîtra :

- Si le TCR se lie à une molécule de classe 1 du CMH, il diminuera l'expression du CD4 et augmentera l'expression du CD8.
- Si par contre il interagit avec une molécule de classe 2 du CMH, il diminuera l'expression du CD8 et augmentera l'expression du CD4.

III.2.4. Sélection négative au niveau de la médulla

Les thymocytes simples positifs reconnaissent alors encore les molécules du soi comme les molécules du non-soi. Ils vont donc ensuite migrer vers la médulla au niveau de laquelle ils continueront leurs maturations et subiront la sélection vis-à-vis du peptide dite « sélection négative ».

». Cette dernière utilisera la caractéristique des cellules dendritiques à exprimer un facteur de transcription appelé *AIRE* (pour *Auto-Immune-Regulator-Element*) qui lui-même permet l'expression de peptides du soi de tissus n'ayant aucun rapport avec le thymus, eux-mêmes présentés par des molécules du CMH du soi ; ces cellules sont dites autoréactives.

Ici ce sera donc les interactions entre les peptides du soi présentés par les molécules du CMH du soi exprimés à la surface des cellules dendritiques et le TCR des thymocytes au stade simple positif qui seront responsables de cette sélection négative ; on est à nouveau face à trois possibilités :

- Soit le thymocyte est capable de reconnaître le peptide présenté par les molécules du CMH avec une forte affinité, il sera alors considéré comme délétère pour le soi et sera sélectionné négativement en recevant un signal de mort.
- Soit le thymocyte est capable de reconnaître le peptide présenté par les molécules du CMH avec une faible affinité, il sera alors considéré comme acceptable et ne recevra pas de signal de mort.
- Soit le thymocyte n'interagit pas, il recevra alors un signal de mort.

Remarque :

Il est important de préciser que malgré la sélection positive et la sélection négative il reste toujours encore certains LT auto-réactifs qui sont dus au fait que le facteur de transcription *AIRE* ne permet pas l'expression de tous les peptides du soi, mais ceux-ci sont maintenus silencieux par des mécanismes de tolérance périphérique.

IV- Activation des lymphocytes T

La coopération entre les cellules du système immunitaire est essentielle pour développer une réponse adéquate contre un antigène. L'activation des lymphocytes T nécessite la présentation des antigènes étrangers par une CPA (macrophage, cellule dendritique ou lymphocyte B). De manière générale, les lymphocytes T ne sont pas activés par des antigènes qui ne sont pas présentés par un CMH. L'engagement d'un TCR avec un CMH de classe II, présentant un peptide immunogène sur une CPA, consiste en le premier signal d'activation du lymphocyte T CD4⁺. Le complexe formé du CMH-CD4-TCR-CD3 génère un faible signal d'activation du lymphocyte. Cette liaison doit préalablement se solidifier par l'interaction de molécules d'adhésion. Parmi celles-ci, on retrouve principalement le LFA-1 (« lymphocyte function-associated antigen-1 »; CD11a-CD18), CD2 et ICAM-3 (« intracellular adhesion molecule-1 »; CD54) sur le lymphocyte T et ICAM-1, ICAM-2, LFA-3 et DC-SIGN sur la CPA (Voir Figure). Lorsqu'un lymphocyte T naïf reconnaît le peptide

présenté par une CPA, il y a changement de conformation du LFA-1, ce qui augmente grandement son affinité pour ses ligands ICAM-1 et ICAM-2.

L'activation complète des lymphocytes nécessite un second signal, appelé **co-stimulation**, qui doit être reçu au moment de la reconnaissance de l'antigène par le TCR (**Figure 13**). Les molécules de co-stimulation les mieux caractérisées sont **B7.1 (CD80)** et **B7.2 (CD86)**. Les homodimères B7 font partie de la superfamille des immunoglobulines et sont retrouvées à la surface des cellules stimulant la prolifération cellulaire (CPA). Leur récepteur sur le lymphocyte T est le CD28. Le CD28 est exprimé constitutivement sur les lymphocytes et sa liaison engendre la division cellulaire et la production d'IL-2. Lorsqu'un lymphocyte T naïf s'active, il exprime alors plusieurs protéines qui contribuent au maintien du signal de co-stimulation et permet l'expansion et la différenciation de celui-ci. Une de ces protéines est le CD154 (CD40L) dont le ligand est le CD40 exprimé sur la CPA. La liaison CD154-CD40 active le lymphocyte, mais aussi active la CPA à exprimer la molécule B7. CD154 fait partie de la famille de récepteurs TNF (« tumor necrosis factor »).

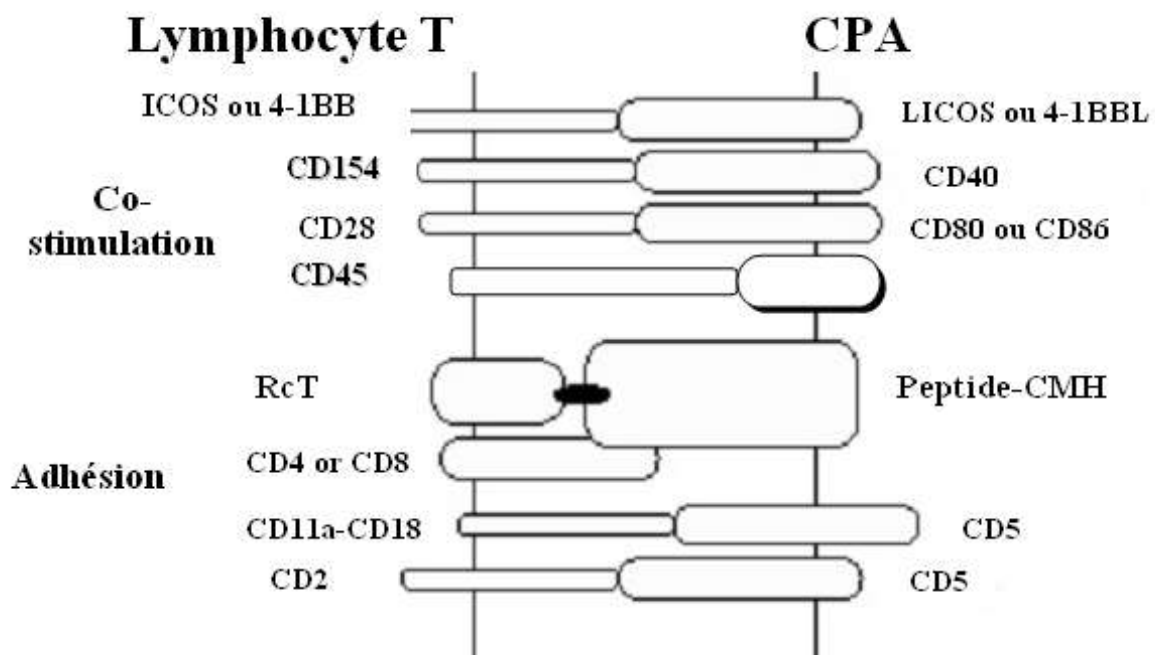


Figure 13 : Schéma des interactions d'un lymphocyte avec une CPA (Goldsbey, 2003).

Une autre molécule de co-stimulation des lymphocytes T est la molécule 4-1BB (CD137) qui lie 4-1BBL sur les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B activés.

Comme l'interaction CD154-CD40, la liaison 4-1BB-4-1BBL est bidirectionnelle. La protéine ICOS (« inducible costimulator ») est aussi reconnue comme permettant d'augmenter la réponse du lymphocyte T à une stimulation antigénique. ICOS est exprimé sur les lymphocytes T activés, et son ligand, LICOS, est exprimé sur les cellules dendritiques, les monocytes et les lymphocytes B activés. Malgré la ressemblance avec le CD28 pour induire la prolifération cellulaire, l'interaction ICOS-LICOS est différente dans sa production de cytokine. En effet, ICOS induit la production d'IL-10 tandis que CD28 induit la production d'IL-2.

La molécule CD45 est une protéine tyrosine phosphatase transmembranaire et s'exprime en plusieurs isoformes, encodés par différents exons (A, B et C). Le CD45 joue un rôle important dans la régulation, par le TCR, de l'activation des lymphocytes T. CD45 peut déphosphoryler des sites d'auto-phosphorylation et des résidus tyrosine à régulation négative de la famille des protéines tyrosine phosphatase Src, suggérant un double rôle de la molécule CD45. Le ligand du CD45 n'est pas encore identifié. Les lymphocytes T naïfs expriment l'isoforme CD45RA (poids moléculaire élevé), et les lymphocytes T effecteurs et mémoires expriment l'isoforme CD45RO (faible poids moléculaire). Le CD45RO s'associe au TCR et transduit les signaux plus efficacement, tandis que le CD45RA, n'est pas associé au TCR. Les fonctions exactes des différents isoformes de la molécule CD45 ne sont pas élucidées, mais l'expression d'un grand nombre de molécule CD45 contenant l'exon B (CD45RB) est associée à un phénotype lymphocytaire TH1, tandis que l'expression d'un petit nombre de molécule CD45RB est associée à un phénotype lymphocytaire TH2.

Une molécule importante dans l'homéostasie lymphocytaire est le CTLA-4 (« cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 »; CD152). Le CTLA-4 s'exprime tardivement après l'activation et lie avec une avidité 20 fois plus forte les molécules B7 que peut le faire CD28. La liaison CTLA-4-B7 induit un signal négatif au lymphocyte, qui diminue sa production d'IL-2 et sa prolifération.

IV.1. Signalisation intracellulaire lymphocytaire

L'activation lymphocytaire est un processus complexe et extrêmement régulé, pour éviter des activations inutiles qui pourraient être dommageables à l'individu. Plusieurs voies intracellulaires complexes et reliées entre elles sont nécessaires pour activer un lymphocyte (**figure 14**). Lorsqu'un TCR et les molécules CD4 ou CD8 s'engagent avec un CMH présentant un peptide étranger, le complexe CD3 transduit trois types de signaux activateurs, qui sont reliés entre eux et nécessaires pour stimuler le lymphocyte : (1) la phosphorylation de protéines membranaires et cytoplasmiques, (2) l'hydrolyse de phospholipides inositol de la membrane plasmique, et (3) l'augmentation de la concentration du calcium cytoplasmique. Tous ces signaux stimulent la synthèse protéique ou la transcription de gènes par des cascades complexes. Ces signaux

intracellulaires peuvent induire plusieurs conséquences : la prolifération, la différenciation, l'activation, l'apoptose ou l'anergie. La signalisation par un TCR ou un BCR est similaire et les détails décrits plus bas s'appliquent généralement aux deux types lymphocytaires.

La signalisation intracellulaire, causée par la dimérisation et l'oligomérisation du récepteur, est initialement induite par l'activation de protéines tyrosine kinases (PTK) cytoplasmiques non associées aux récepteurs. Les portions intracellulaires des molécules CD3 possèdent des ITAM (« immunoréceptor tyrosine-based activation motif »). Ces ITAM servent de substrat aux PTK, permettant le recrutement de molécules signalétiques supplémentaires via les domaines SH2 (« Src homology 2 »). La protéine tyrosine phosphatase retrouvée sur la portion intracellulaire du CD45 peut réguler positivement les signaux d'activation en déphosphorylant les motifs inhibiteurs des PTK. Les PTK des familles Src (Lck et Fyn) et Syk/ZAP-70 sont impliquées dans la transduction de signaux par le TCR. Les PTK de la famille Src possèdent des domaines d'activation et d'inactivation régulés par phosphorylation et déphosphorylation. L'activation d'un lymphocyte nécessite environ 100 interactions TCR/co-récepteur-CMH avec une CPA. En absence de co-récepteur, 10 000 interactions sont nécessaires, représentant environ 10% des CMH à la surface d'une cellule. Donc, lors d'une liaison TCR/co-récepteur-peptide-CMH, Lck et Fyn phosphorylent les ITAM et ZAP-70 est recruté par les ITAM phosphorylés. Ensuite ZAP-70 agit sur LAT (« linker activation in T cells ») et la protéine SLP-76. Par ses multiples résidus tyrosine, SPL-76 est capable de recruter d'autres protéines par leurs domaines SH2, ce qui poursuit le signal à Tec kinases, PLC- γ (phospholipase C- γ) et Ras. PLC- γ et Ras initient trois voies d'activation importantes qui aboutissent en l'activation de facteurs de transcription au noyau. NF κ B, NFAT et AP-1, sont des facteurs de transcriptions qui génèrent la transcription de nouveaux gènes.

La PLC- γ a un rôle crucial dans l'amplification du signal. Cette enzyme sous forme active scinde les molécules de la membrane phospholipidique PIP₂ (phosphatidylinositol biphosphate) en deux parties : IP₃ (inositol triphosphate) et DAG (diacylglycerol). L'IP₃, en interagissant avec son récepteur sur le réticulum endoplasmique, cause le relâchement d'ions calciques (Ca²⁺) en grande quantité. L'augmentation du calcium intracellulaire active la calmoduline, qui à son tour, active d'autres protéines et enzymes, jusqu'à l'activation du facteur de transcription NFAT.

Le DAG pour sa part, reste associé à la surface interne de la membrane plasmique. Le DAG active les membres de la famille des protéines kinases C (PKC). Ces sérine-thréonine protéines kinases initient plusieurs voies d'activations du facteur de transcription NF κ B.

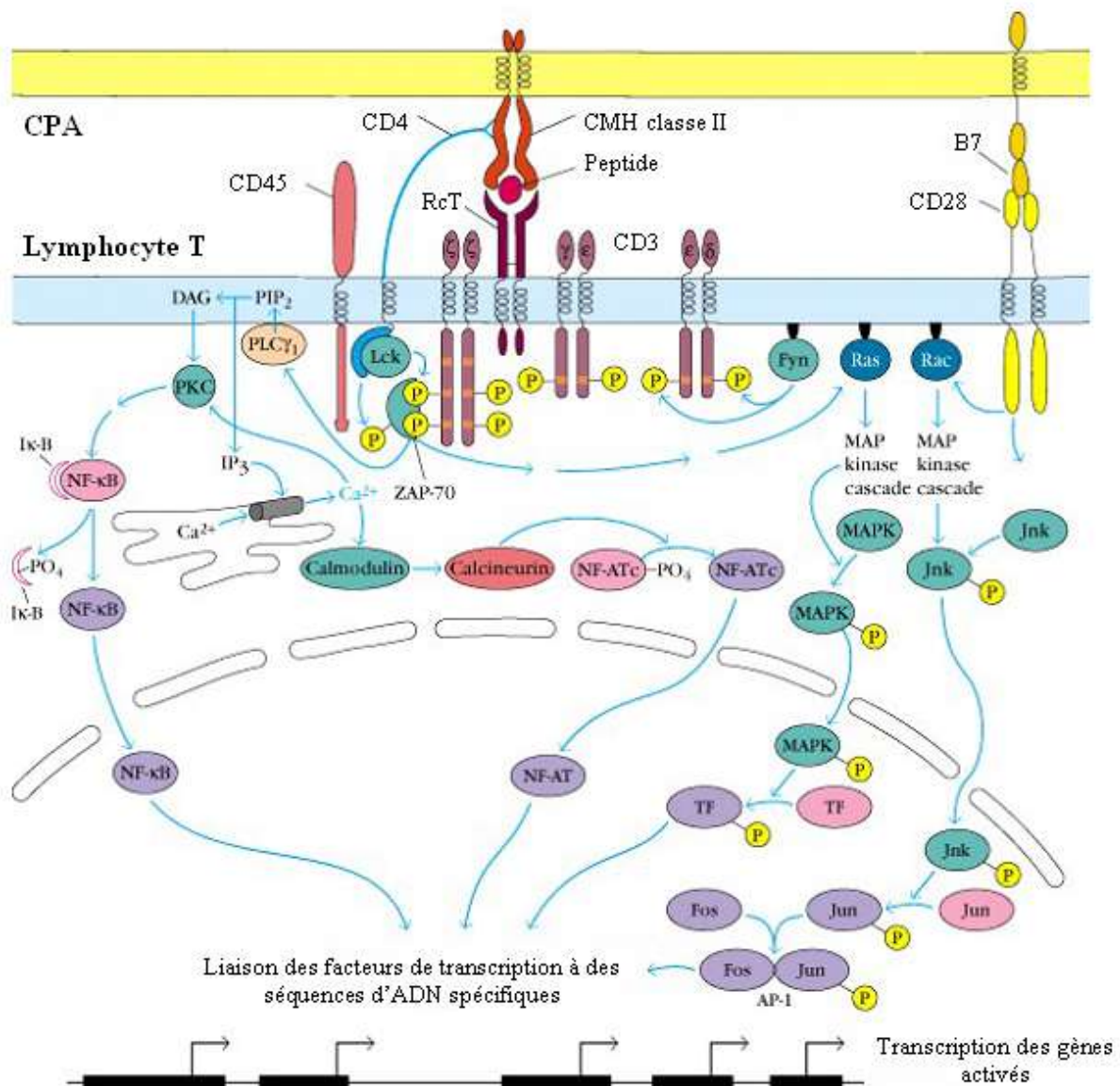


Figure 14: signaux d'activation intracellulaire des lymphocytes T CD4⁺ (Owen et al., 2014).

V- Différenciation des cellules T

V.1. Différenciation des lymphocytes T CD4⁺

La reconnaissance de l'Ag présenté par les CPA, active les cellules T naïves en initiant une réponse primaire. Les cellules T naïves se développent pour donner une cellule blastique et commence à subir des divisions. Cette activation est dépendante d'un signal induit par l'engagement du complexe TCR et un signal de co-stimulation induit par l'interaction CD28-B7. Ces signaux déclenchent l'entrée de la cellule T dans la phase G1 du cycle cellulaire et

simultanément, induit la transcription des gènes de l'IL-2 et de la chaîne α du récepteur de haute affinité pour l'IL-2. La sécrétion de l'IL-2 et sa liaison au récepteur de haute affinité de l'IL-2 amènent la cellule T naïves à proliférer et à se différencier.

Les cellules T activées et engagées dans cette voie se divisent 2 à 3 fois par jour pendant 4 à 5 jours, créant un large clone de cellules progénitrices qui se différencient en population de cellules T **effectrices et mémoires**.

Les diverses cellules **effectrices** assument des fonctions spécialisées, telles que la sécrétion de cytokines et l'aide des cellules B (Cellules ThCD4⁺ activées) ainsi que l'activation des CTL. La différenciation des lymphocytes T CD4⁺ naïf peut se produire en deux directions : T_H1 ou T_H2. Les facteurs déterminants la direction de différenciation ne sont pas complètement compris à ce jour. En outre, la présence de cytokines, les signaux de co-stimulation utilisés et la nature de la liaison du peptide avec le CMH ont tous un effet. Les conséquences d'une différenciation T_H1 ou T_H2 sont importantes. La production de cellules T_H1 mène à une immunité cellulaire, tandis que la production de cellules T_H2 mène à une immunité humorale. La différence entre les cellules T_H1 et T_H2 réside dans les patrons de cytokines produites. Les cellules T_H1 sécrètent principalement l'INF- γ , l'IL-2, le TNF- α et le TNF- β , tandis que les cellules T_H2 sécrètent principalement l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13. Depuis quelques années la famille des lymphocytes T CD4⁺ s'est agrandie. Aux deux composants initiaux, les lymphocytes *helper* de type 1 (TH1) et de type 2 (TH2), se sont ajoutés le lymphocyte T *helper* de type 17 (TH17) et le lymphocyte T régulateur (Treg). Sous l'influence du *transforming growth factor* β , de l'interleukine 6 (IL6), de l'IL21 et de l'IL23, le lymphocyte T CD4⁺ naïf se différencie en lymphocyte TH17. Actuellement, le lymphocyte TH17 est reconnu comme l'acteur principal de l'inflammation locale par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires (interleukines 17, 21, 22) qu'il sécrète et par l'expansion et le recrutement des neutrophiles qu'il entraîne. De ce fait, il est impliqué dans les processus inflammatoires chroniques, les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé), l'allergie et le rejet de greffes allogéniques.

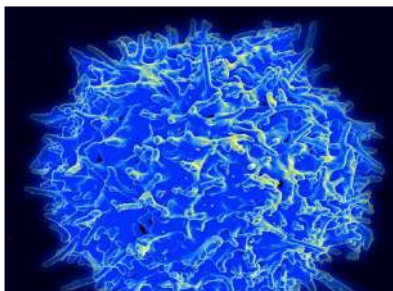
Les cellules T **mémoire** sont plus facilement activées que les cellules naïves, expriment les mêmes molécules membranaires que les cellules effectrices. Les cellules mémoires sont des cellules au repos en phase G0 du cycle cellulaire avec moins d'activation que les cellules naïves. Les cellules T naïves ne sont activées que par les cellules dendritiques, alors que les T mémoires peuvent être activées par les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules B.

V.2. Différenciation et activation des lymphocytes T CD8⁺

Les lymphocytes T CD8⁺ sont aussi appelés cytotoxiques (cellule T cytotoxique, CTL), attribuable à leur fonction cytolytique. La stimulation des lymphocytes CD8⁺ requiert un signal généré par la liaison du CMH de classe I présentant un peptide étranger, des signaux de co-stimulation et un signal généré par la liaison de l'IL-2 à son récepteur. Une cellule dendritique activée, possédant des molécules de co-stimulation, peut directement activer un lymphocyte T CD8⁺. La cellule T CD8⁺ peut alors sécréter de l'IL-2 et induire sa propre activation et différenciation. Dans la plupart des cas, l'IL-2 est produite par les lymphocytes CD4⁺ activés, dû à la co-stimulation inadéquate par la CPA.

Lorsqu'un CTL activé rencontre une cellule présentant un peptide étranger reconnu par son TCR, elle relâche des substances, comprises dans des granules dans le cytoplasme, pour lyser et tuer cette cellule. Les CTL sont efficaces pour éliminer les cellules infectées par des virus ou des parasites, inaccessibles par les anticorps. Les CTL sont aussi importantes pour le rejet de greffes allogéniques. La lyse cellulaire médiée par les CTL est produite par le relâchement de substances cytotoxiques contenues dans des granules. Ces substances incluent la perforine, qui perfore la membrane des cellules cibles, et le granzyme B, qui induit l'apoptose de la cellule cible.

Le relâchement de granules cytolytiques par les CTL est le moyen le plus employé par les CTL, mais deux autres mécanismes apoptotiques peuvent aussi être utilisés. Les CTL expriment Fas ligand (FasL) et l'engagement Fas-FasL provoque l'activation des caspases et induit l'apoptose de la cellule cible. Un CTL sécrète aussi certaines cytokines, comme l'INF- γ (interféron- γ), le TNF- α et le TNF- β . L'INF- γ inhibe directement la réplication virale et induit l'expression de CMH de classe I et II. Cette cytokine active aussi les macrophages et les recrute au site d'activation. Les TNF synergisent avec l'INF- γ pour l'activation des macrophages.



Chapitre IV- Les lymphocytes B : *différenciation, maturation et activation*

Les lymphocytes B (LB) ou cellule B, dont la lettre « B » provient de la « Bourse de Fabrice» (organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité), arrivent à maturité, chez l'Homme, dans la moelle osseuse. Ils sont responsables de la réponse immunitaire humorale spécifique grâce aux anticorps qu'ils produisent et qui serviront à la reconnaissance spécifique et à la destruction de l'agent pathogène. Les lymphocytes B jouent également le rôle de cellules présentatrices d'antigènes.

I. Caractéristiques structurales des lymphocytes B.

Les lymphocytes B sont caractérisés par des récepteurs pour l'Ag appelés BCR (pour *B cell receptor*). Ces BCR sont toujours accompagnés de deux chaînes peptidiques $Ig\alpha$ et $Ig\beta$ dont le rôle est de transmettre le signal d'activation du lymphocyte B. L'ensemble BCR et chaînes $Ig\alpha$ - $Ig\beta$ forme ce qu'on appelle « le complexe BCR ». Après leur activation, les lymphocytes B se divisent puis se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps (immunoglobulines solubles).

I.1. BCR

Les BCR sont des immunoglobulines (anticorps) insérées dans la membrane cellulaire (immunoglobulines membranaires), chacune étant constituée de quatre chaînes peptidiques (**figure 15**). La majorité des lymphocytes B périphériques expriment à leur surface des Ig des deux classes IgM et IgD . Dans le sang, très peu de cellules expriment des IgG , IgA ou IgE de surface, mais on en détecte un plus grand nombre dans certains sites spécifiques (par exemple lymphocytes B à IgA dans l'intestin). Grâce aux BCR, les lymphocytes B peuvent reconnaître spécifiquement différents types d'antigènes ; les protéines, les peptides, les polysaccharides, les glycolipides, les substances chimiques, etc.

Il est important de préciser que chaque LB n'exprime qu'un seul type de BCR en plusieurs exemplaires, et qu'il l'acquiert lors de son développement dans la moelle osseuse.

Les gènes codant pour les BCR contiennent des exons qui codent pour la partie transmembranaire de l'immunoglobuline, on observera donc un épissage qui sélectionnera cette partie transmembranaire, afin qu'ils puissent être exprimés en surface des cellules B.

On précise ici que quand les différentes classes d'immunoglobulines sont sous formes membranaires, elles existent toutes sous formes monomériques.

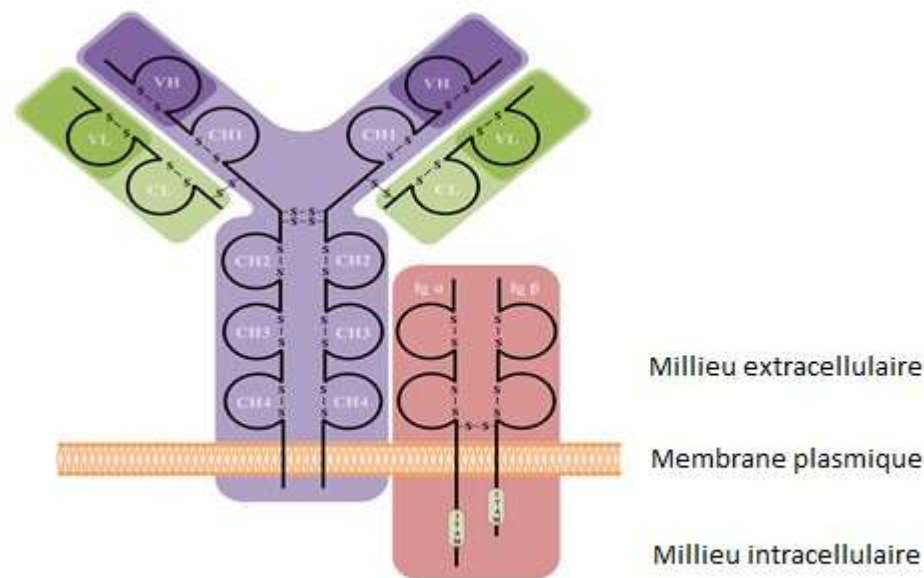


Figure 15 : Structure du complexe BCR (<https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-t.html>; modifiée).

I.2. Le dimère Igα-Igβ

Tout comme le TCR, le BCR ne peut à lui seul transmettre le signal, et ceci dû à la petite taille de la région intra-cytoplasmique. De cette manière il est toujours associé au dimère IgαIgβ, dont chacun des monomères possède :

- Une partie extracellulaire avec deux domaines immunoglobuline-like relié par un pont disulfure,
- Une partie transmembranaire,
- Une partie intra-cytoplasmique qui n'a pas la même longueur suivant si l'on regarde la chaîne d'Igα ou d'Igβ, et qui permettra la transmission du signal en cas d'activation du BCR, grâce à des motifs ITAM.

Le dimère Igα-Igβ permet également l'expression du BCR, en effet la cellule stoppe le développement si le dimère n'est pas présent sur la cellule. Mais il n'intervient en rien dans la

reconnaissance de l'antigène. En effet de la même manière que pour le TCR et le CD3, le site de reconnaissance est présent sur le BCR, et lui-même activera le dimère par des kinases au niveau de ses motifs ITAM.

II. La recombinaison VDJ : expression du BCR et des anticorps

II.1. Caractéristiques des gènes codant le BCR et les anticorps

Les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines de l'immunité (BCR et anticorps) vont être codées par plusieurs gènes qui ne vont être fonctionnels que dans la lignée B.

- Les chaînes légères sont codées chacune par 3 gènes : un gène V (pour *variable*), un gène J (pour *jonction*) et un gène C (pour *constante*).
- Les chaînes lourdes vont être codées par 4 gènes, les mêmes que précédemment plus un gène D (pour *diversité*).

Pour chacune de ces chaînes il existe plusieurs gènes V, plusieurs gènes J, plusieurs gènes D et plusieurs gènes C. Au niveau des précurseurs de la lignée B, ces gènes sont en configuration germinale, autrement dit ces gènes sont non fonctionnels étant éloignés les uns des autres sur les chromosomes.

II.2. Mécanisme général de la recombinaison VDJ

Comme pour le TCR, l'organisme a dû mettre en place un certain nombre de mécanismes permettant d'assurer la diversité des immunoglobulines indispensable à la reconnaissance spécifique de la grande variété des peptides antigéniques. On rappelle ici qu'un lymphocyte B n'exprime qu'un seul type de BCR (ou d'anticorps pour les plasmocytes).

La recombinaison VDJ est une de des alternatives permettant l'indispensable diversité des immunoglobulines. Elle correspond à un mécanisme de réarrangements somatiques au sein des gènes codant pour les chaînes lourdes et légères, permettant ainsi ce polymorphisme. On observe la formation de locus de gènes arrangés. Ces réarrangements se faisant au hasard, ils augmentent la diversité des immunoglobulines ; on parle de *diversité combinatoire*.

Cette recombinaison est dirigée par des séquences RSS (pour *Séquences Signales de Recombinaison*) qui bordent chaque gène V, D ou J. Ces séquences sont composées par des heptamères (7 bases d'ADN) qui sont contigus aux différents gènes V, D ou J. La séquence heptamère est suivie d'un domaine espaceur de 12 ou 23 bases d'ADN. Il y a ensuite une séquence nonamère (**Figure 16.a**).

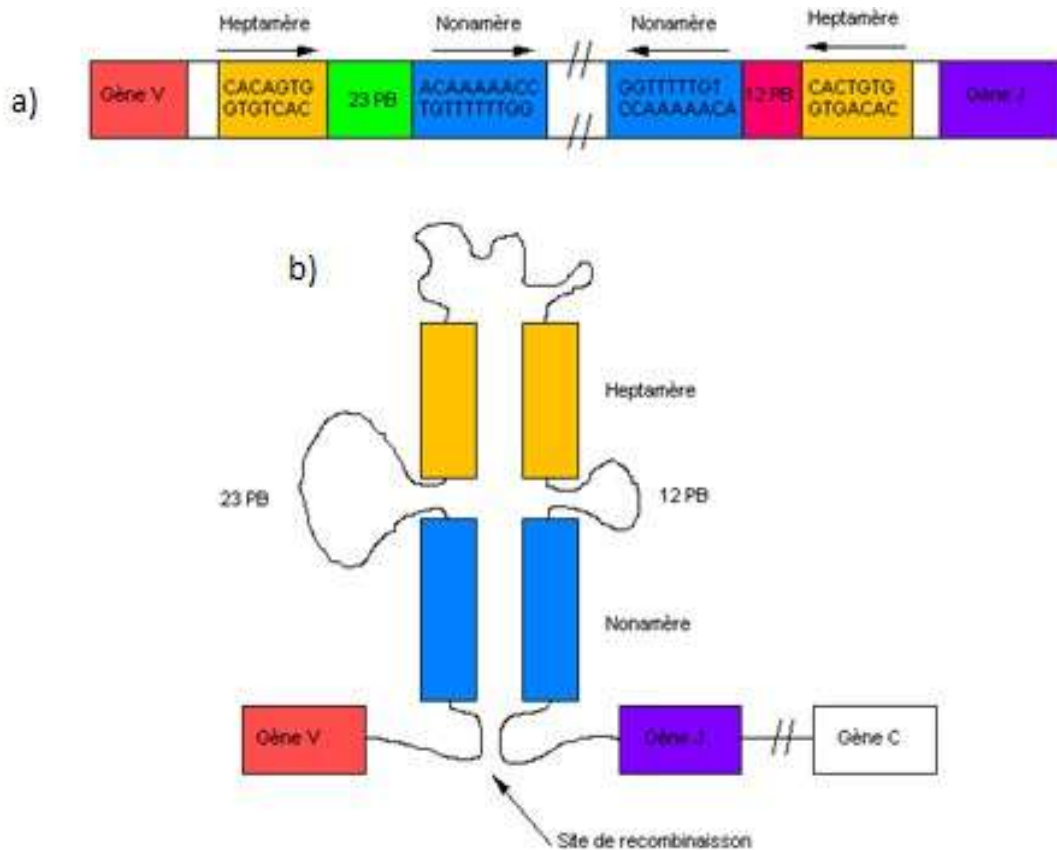


Figure 16 : Le complexe Heptamère-Nonamère ([https://lvts.fr/Cours Immuno.htm](https://lvts.fr/Cours_Immuno.htm)).

On observera tout d'abord une recombinaison VDJ au niveau des gènes codant la chaîne lourde : juxtaposition d'un gène D avec un gène J, puis d'un gène V avec la juxtaposition DJ précédente. Par la suite on aura une recombinaison VJ au niveau des gènes codant la chaîne légère : juxtaposition d'un gène V avec un gène J. Ces réarrangements seront ou ne seront pas productifs, et seuls les réarrangements productifs entraîneront la formation des chaînes.

La recombinaison VDJ doit néanmoins respecter certaines règles :

- L'arrangement des locus de gènes doit toujours se faire sur le même chromosome, évitant ainsi les recombinaisons entre les gènes de chaînes lourdes et les gènes de chaînes légères.
- La recombinaison se produit entre un gène dont la séquence RSS contient un espaceur de 23 bases d'ADN avec un gène dont la séquence RSS contient un espaceur de 12 bases d'ADN. De cette manière deux gènes possédant le même espaceur ne peuvent pas recombiner. Ceci évite des recombinaisons entre le gène J et le gène V des chaînes lourdes.

Il est important de préciser que le gène C ne rentre pas en compte dans la recombinaison VDJ. En effet, le locus VDJ est associé au gène C μ , se trouvant directement en aval du gène J, par épissage

et non par réarrangement somatique. Le premier isotype exprimé à la surface de la cellule B est ainsi l'IgM.

II.3 Les différentes étapes de la recombinaison VDJ

1. Rapprochement des gènes cibles :

Cette étape fait intervenir deux protéines (spécifiques des LB et LT), Rag-1 et Rag-2. Elles vont reconnaître les séquences RSS des gènes cibles au niveau des espaceurs afin de les rapprocher et formeront ainsi le complexe recombinaise. Ce dernier clivera ensuite l'ADN entre le segment codant et la séquence RSS, laissant cependant libres quelques bases d'ADN qui formeront une structure en épingle à cheveux avec le brin opposé (**Figure 16.b**). Tout ce complexe recrutera par la suite d'autres protéines nécessaires aux étapes suivantes.

2. Clivage de l'épingle à cheveux :

Ces épingles à cheveux vont être reconnues par 4 protéines : une protéine kinase ADN dépendante, Ku70 et Ku80 qui vont recruter et activer la quatrième, Artemis. Cette dernière est une endonucléase qui va cliver les épingles à cheveux, permettant ainsi la fusion entre les gènes cibles.

3. Modifications des extrémités:

Suite au clivage de l'épingle à cheveux, plusieurs protéines jouent un rôle dans l'addition ou la délétion de bases d'ADN aux extrémités des gènes cibles et ceci de manière aléatoires, notamment la **TdT** (pour *Terminal désoxynucléotidyl Transférase*). Ces modifications sont responsables d'une augmentation de la diversité des immunoglobulines ; on parle de **diversité jonctionnelle**. Au niveau des chaînes légères ces diversités jonctionnelles sont faibles.

4. Fusion des gènes cibles :

La ligation est assurée par une ADN ligase IV qui permettra d'une part la formation du locus codant et d'autre part du joint signal qui n'est autre que la structure en épingle à cheveux dont les deux extrémités ont fusionnées et qui permet de prouver qu'il y a bien eu recombinaison.

III. Ontogénie des lymphocytes B

L'ontogénie des lymphocytes B correspond d'une part au développement de ceux-ci, à leur maturation et enfin à l'acquisition de la tolérance au soi. Globalement on peut considérer que la

maturation des lymphocytes correspond à l'acquisition de leur BCR associé au dimère Ig α -Ig β , et que l'acquisition de la tolérance au soi correspond aux phénomènes de sélections qui sont mis en place pour ne pas que la réaction immunitaire ne s'attaque au soi.

III.1. Développement lymphocytes B

Le développement des lymphocytes B se fera au niveau de la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques. Ces dernières formeront des progéniteurs lymphocytaires communs (CLP) dont une partie migrera vers le thymus pour la formation des lymphocytes T et l'autre restera dans la moelle pour former les lymphocytes B ; on parlera de cellule pro-B (**Figure 17**).

Au niveau de la moelle osseuse, l'ontogénie des lymphocytes B dépend d'un contact étroit entre ces derniers et les cellules stromales constituant la moelle. En effet elles permettent l'expression de facteurs, membranaires ou sécrétés, indispensable à leur maturation.

Cette cellule pro-B subira des maturations afin qu'elle exprime le BCR, ainsi que le dimère Ig α -Ig β . Le BCR sera acquis suite aux recombinaisons VDJ (*cf. plus haut dans le cours*).

III.2. Maturation des cellules pro-B et acquisition de la tolérance au soi

La maturation des lymphocytes B et l'acquisition de la tolérance au soi est différente des lymphocytes T pour plusieurs raisons. Tout d'abord les cellules B n'ont qu'une seule destinée, en dehors des cellules mémoires, les plasmocytes ; il n'y a donc pas d'étapes d'acquisition des clusters de différenciation CD4 et CD8. Mais d'un autre côté la maturation des LB doit faire face aux réarrangements des gènes des différentes classes de BCR, contrairement aux LT qui ne possèdent qu'une seule classe de TCR.

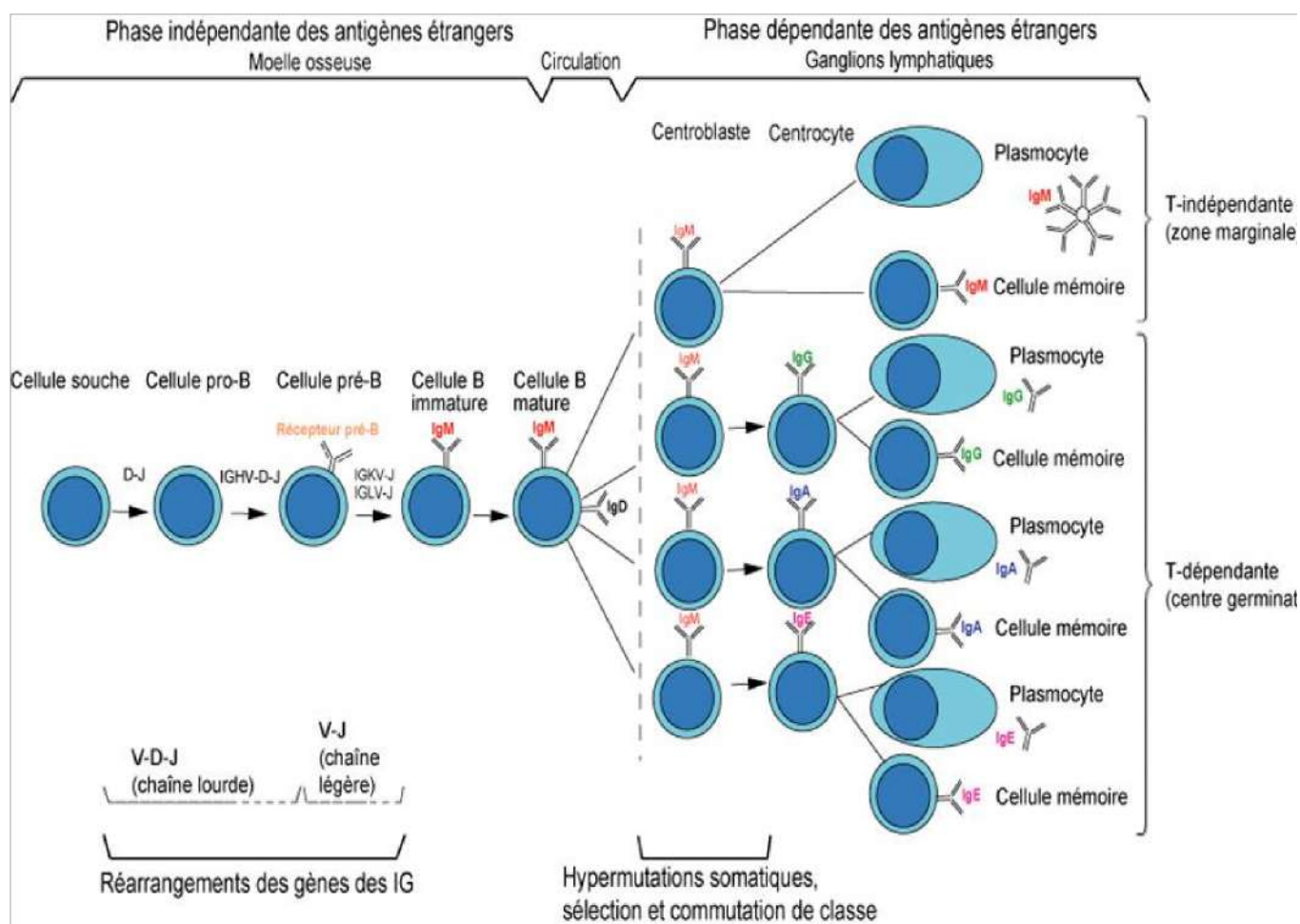


Figure 17 : développement et maturation des lymphocytes B (<https://www.univ-rennes.fr/actualites/etude-epigenetique-des-lymphocytes-b-eclairer-lorigine-des-lymphomes>).

On distingue différentes étapes dont chacune est caractérisée par les stades de l'évolution des lymphocytes B (**Figure 17**):

- Au stade « pro-B précoce » on observe le réarrangement D-J de la chaîne lourde sur les deux chromosomes.
- Au stade « pro-B tardif » se réalise le réarrangement V-DJ de la chaîne lourde sur un chromosome, si ce réarrangement est productif alors le développement continuera, sinon le réarrangement V-DJ se fera sur le deuxième chromosome.
- Au stade « grande cellule pré-B » le réarrangement de la chaîne lourde est terminé, permettant de cette manière son expression associée à une pseudo-chaîne légère constituée de deux protéines la VpréB ϵ 5. La chaîne lourde et la pseudo-chaîne légère ainsi associées forment le pré-BCR. Une fois le pré-BCR exprimé la cellule sera soumise à une première sélection, dite « sélection positive ». Cette dernière permettra à la grande cellule pré-B, dans

le cas où l'expression est productive, de recevoir un signal de survie afin de poursuivre sa maturation. Dans le cas contraire, la cellule mourra.

- Au stade « petite cellule pré-B » se fera le réarrangement V-J de la chaîne légère κ , et si le réarrangement n'est pas productif, de la chaîne légère λ .
- Au stade « B immature », si le réarrangement de la chaîne légère a été productif, la cellule exprimera l'immunoglobuline IgM. La cellule sera ainsi soumise à la deuxième sélection, dite « sélection négative », qui permettra l'acquisition de la tolérance au soi en purgeant les LB auto-réactifs. Cette sélection est possible par la présence, au niveau de la moelle osseuse, de cellules stromales qui expriment à leur surface les peptides du soi à la surface des molécules du CMH, de la même manière que les cellules dendritiques au niveau du thymus. On est face à trois possibilités :
 - Soit la cellule B immature est capable de reconnaître le peptide présenté par les molécules du CMH avec une forte affinité, elle sera alors considérée comme délétère pour le soi et sera sélectionnée négativement en recevant un signal de mort.
 - Soit la cellule B immature est capable de reconnaître le peptide présenté par les molécules du CMH avec une faible affinité, elle sera alors considérée comme acceptable et ne recevra pas de signal de mort.
 - Soit la cellule B immature n'interagit pas, elle recevra alors un signal de mort.
- Au stade « B mature », on aura une co-expression de l'IgM et l'IgD par épissage alternatif. Le lymphocyte B mature naïf est le stade ultime de développement dans la moelle. Ces cellules vont ensuite migrer vers les organes lymphoïdes secondaires, au niveau desquels ils rencontreront l'antigène qui induira l'hypermutation somatique et la commutation de classe.

III.3. L'exclusion allélique

Tous les gènes codant pour les chaînes légères et les chaînes lourdes sont présents sous forme poly-allélique. Comme nous l'avons vu précédemment, on observe tout d'abord un réarrangement sur le premier chromosome et si celui-ci n'est pas productif, un deuxième réarrangement se fera au niveau du deuxième chromosome, et si finalement ce dernier n'est pas non plus productif, alors la cellule mourra.

Dans le cas où le premier arrangement est productif, il est nécessaire d'arrêter tout autre réarrangement ; ce mécanisme s'appelle l'exclusion allélique et permet d'obtenir un seul type de chaîne légère et un seul type de chaîne lourde. Cette inhibition de tout réarrangement est possible

par inactivation des deux protéines Rag-1 et Rag-2 responsables de la recombinaison VDJ. L'exclusion allélique est un mécanisme présent au niveau de l'expression du TCR et du BCR.

IV. Conséquence de l'activation du BCR

A la suite de l'activation du BCR par liaison à un antigène, un signal activera des mécanismes qui induiront des modifications responsables d'une augmentation de la diversité des immunoglobulines. Ces mécanismes sont indispensables à l'augmentation de la spécificité de la réaction immunitaire, ainsi qu'à l'augmentation de la spécificité vis-à-vis de l'antigène. On compte d'une part à l'hypermutation somatique et d'autre part à la commutation de classe, qui tout deux ne prennent en compte que les LB (pas les LT) et se réalisent au niveau des centres germinatifs des follicules secondaires présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires.

IV.1. Hypermutation somatique

L'hypermutation somatique est un processus par lequel des mutations ponctuelles sont introduites dans les régions variables des chaînes lourdes et légères du BCR suite à l'activation du BCR par liaison à un antigène et grâce à l'aide des LT.

Ces mutations se faisant au hasard, elles vont être de 4 sortes : silencieuses, neutres, délétères et positives. Seules deux d'entre elles auront une incidence sur l'affinité de l'antigène pour son BCR :

- Les mutations délétères sont responsables d'une diminution de l'affinité de l'antigène pour son BCR ; la sélection négative sera responsable de la mort de ces cellules.
- Les mutations positives sont responsables d'une augmentation de l'affinité de l'antigène pour son BCR ; ces cellules vont vivre.

Le but de ce processus est de permettre une sélection des LB qui auront une meilleure affinité pour l'antigène, afin d'obtenir des anticorps plus efficaces et des cellules mémoires plus spécifiques si une deuxième infection se révélait.

IV.2. Commutation de classe

Comme énoncé précédemment dans le cours, il existe 5 classes d'immunoglobulines qui diffèrent par des variations de leur région constante : IgM, IgD, IgG, IgE, IgA.

Pour chacun de ces isotypes il existe un gène de région constante : C μ (pour les IgM), C δ (pour les IgD), C γ (pour les IgG), C ϵ (pour les IgE), C α (pour les IgA).

Il est important de préciser ici que tous ces isotypes reconnaissent le même DA. En effet, seules les régions constantes les différencient les uns des autres.

a) Les lymphocytes B matures naïfs

Comme vu plus haut dans ce cours, le premier isotype que la cellule B exprime en surface est une IgM, et ceci car le gène $C\mu$ se trouve directement en aval du gène J. Par la suite les LB matures naïfs co-expriment à leur surface des IgM et des IgD, et ceci grâce à un épissage alternatif. En effet $C\delta$ se trouve directement en aval du gène $C\mu$ permettant ainsi un épissage non possible avec les autres gènes codant les chaînes lourdes.

b) Principe de la commutation de classe

La commutation de classe ou CSR (pour « *Class Switch Recombination* ») sert au remplacement du locus $C\mu$ par un autre locus, afin d'exprimer une immunoglobuline d'un autre isotype qui aura un rôle bien déterminé au sein de l'organisme. En effet le choix de l'isotype se fait suivant la réponse immunitaire voulue.

Ce mécanisme correspond à un réarrangement irréversible de l'ADN, et ceci par excision des séquences d'ADN situé entre le gène J et le gène codant pour la chaîne lourde voulue. Ceci est possible par la présence de séquences caractéristiques appelées régions S (pour régions Switch) en amont de chaque gène, entraînant le rapprochement des séquences codantes pour l'IgM et l'Ig voulue, puis l'excision de toutes les séquences d'ADN situées entre ces deux régions Switch (Figure18).

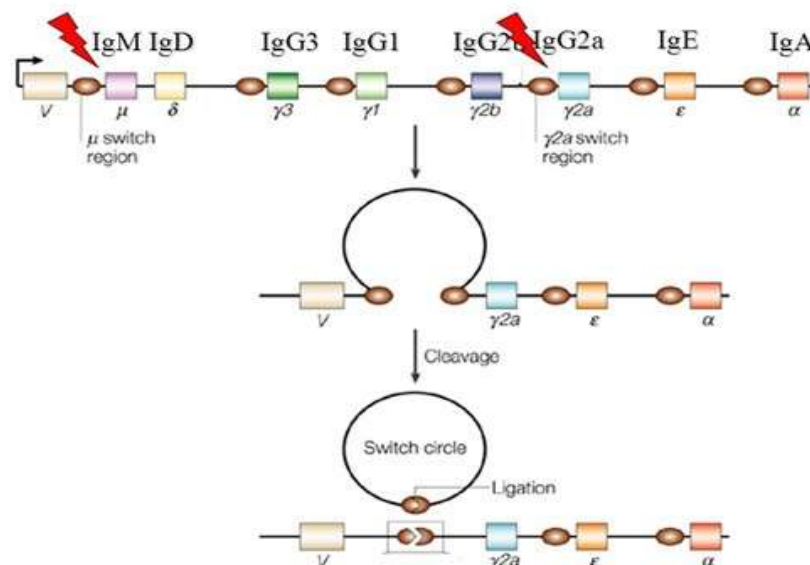


Figure 18 : principe de commutation de classe dans les lymphocytes B (<https://quizlet.com/766138476/cours-3-flash-cards/>).

V. Diversité des immunoglobulines

Pour répondre à un grand nombre d'antigènes, le système immunitaire doit avoir un répertoire de BCR varié. L'organisme a de ce fait mis en place un certain nombre de mécanismes afin d'augmenter la diversité des immunoglobulines. Suivant le mécanisme responsable utilisé, on compte 5 niveaux de diversité :

- La diversité combinatoire relative à la recombinaison VDJ est due à des associations aléatoires des différents gènes V, gènes D et gènes J.
- La diversité jonctionnelle due à des mécanismes d'additions et de délétions aléatoires au niveau des extrémités des gènes V, gènes D et gènes J avant fusion lors de la recombinaison VDJ. On rappelle que ce mécanisme est surtout présent au niveau de la chaîne lourde.
- La diversité « H-L » obtenue par une association au hasard des chaînes lourdes et légères.
- L'hypermutation somatique est due à une augmentation de mutations ponctuelles au niveau des régions variables des chaînes lourdes et légères.
- La commutation de classe correspond à des changements de régions constantes.

Remarque :

On rappelle ici que l'hypermutation somatique et la commutation de classe sont des mécanismes concernant uniquement le BCR et non le TCR, mais qui sont tous deux activés par l'interaction entre les lymphocytes B et des lymphocytes T préalablement activés.



Chapitre V- La mémoire immunologique et vaccination

De nombreuses maladies infectieuses ne se produisent qu'une fois dans la vie d'un individu, en dépit d'une réexposition à l'agent responsable tout au long de son existence.

Après une maladie causée par une exposition initiale (primo-infection) à un agent pathogène, la réinfection permet au système immunitaire d'éliminer l'agent pathogène avant qu'il ne provoque des symptômes. Cette protection acquise après la primo-infection est due à la mémoire immunitaire. Cette mémoire est une caractéristique fondamentale et spécifique de l'immunité adaptative.

Lors d'un premier contact antigénique, l'organisme développe une réponse primaire. Les lymphocytes B et T prolifèrent et génèrent des cellules filles qui posséderont la « mémoire » de cette rencontre. Ces mêmes cellules mémoires seront capables de mieux réagir lors d'un nouveau contact avec l'antigène, en développant une réponse secondaire (**figure 19**).

La réponse secondaire est plus rapide, plus intense et généralement plus efficace que la réponse primaire. Même après plusieurs années, le système immunitaire est capable de mettre en place des moyens de défenses spécifiques plus efficaces contre l'antigène correspondant. Les mécanismes de mémorisation sont à la base du concept de la vaccination.

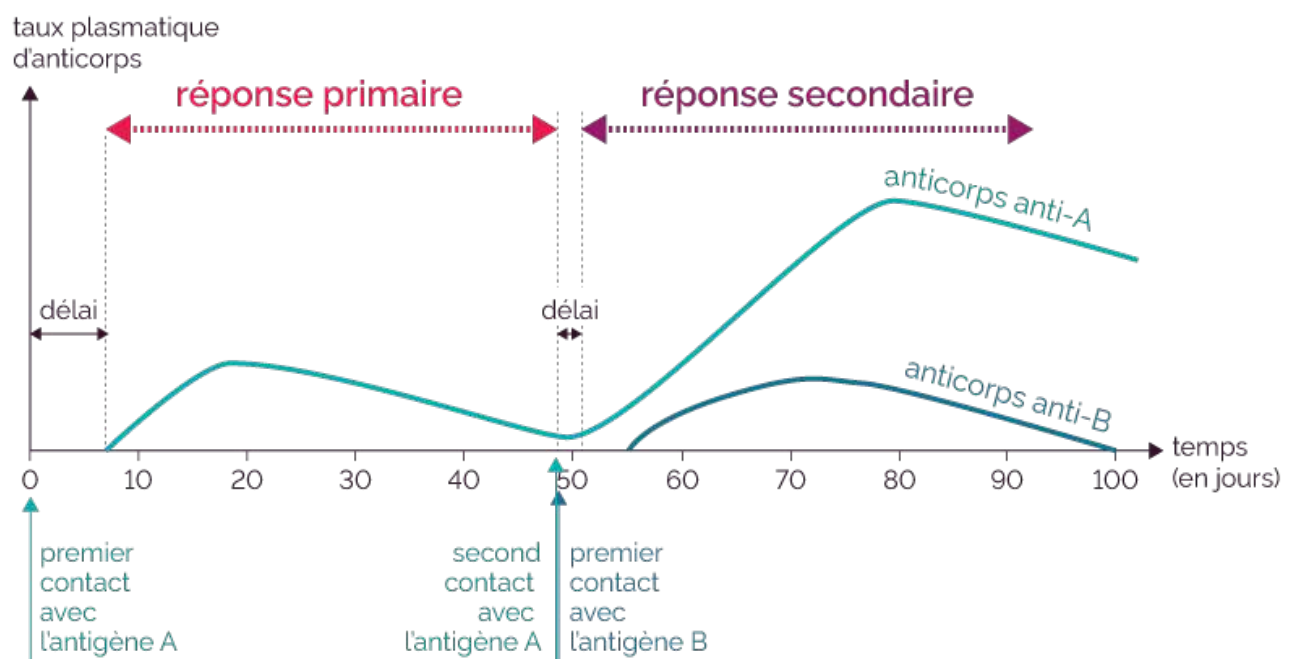


Figure 19 : Mise en évidence de l'intensité et de la vitesse de la réponse immunitaire secondaire grâce à la mémoire immunitaire (Carcelain, 2018).

I. La mémoire T

En dehors du cas des antigènes thymo-indépendants, toute réponse immunitaire primaire comprend trois étapes :

- Le recrutement de clone T spécifiques de l'antigène,
- Leur expansion clonale plus ou moins intense,
- Élimination de la majorité des cellules activées s'accompagnant de la persistance de lymphocytes T mémoires.

Les lymphocytes T CD4⁺, comme les lymphocytes TCD8⁺ suivent cette dynamique mais avec des aptitudes souvent beaucoup plus marquées pour les lymphocytes TCD8⁺. Au cours d'une primo-infection virale ; l'activation, la multiplication et la différenciation des lymphocytes TCD8⁺ naïfs spécifiques génèrent en 5 à 7 jours un grand nombre d'effecteurs cytotoxiques (CTL CD8), capables de lyser leur cible grâce à leur équipement en granules cytotoxiques (granzyme et perforine) et l'expression du ligand de Fas (CD95L/CD178).

Après cette courtes période (48-72H), trois destins sont possibles pour la cellule T activée :

- *La mort par apoptose active,
- * La mort par apoptose passive liée à la carence en cytokines (comme IL-2),

*La survie en tant que cellules T mémoires : pour les cellules ayant reçu les différents signaux leur permettant d'échapper aux processus d'apoptose.

La qualité de la réponse primaire et le degré de contraction clonale conditionnent la taille et les propriétés des différentes cellules T mémoires. Ces cellules T mémoires est un compartiment hétérogène dont la composition est déterminée par les conditions initiales d'activation :

- la dose initiale de l'antigène ainsi que sa voie d'administration,
- l'intensité de la réponse inflammatoire locale,
- la quantité de cytokines de croissance produites,
- dans le cas des T CD8+, l'existence ou pas d'une aide cognitive des cellules TCD4+.

I.1. L'hétérogénéité des cellules T mémoires

Les réponses secondaires s'appuient sur :

- *l'existence d'un nombre élevé de cellules T spécifiques,
- *la possibilité d'un recrutement rapide de certains de ces cellules au site même d'introduction de l'antigène,
- *leur réactivité accrue.

L'efficacité de la réponse immunitaire secondaire repose sur les propriétés des différentes sous populations de cellules T mémoires. Elles présentent un TCR de forte affinité pour l'antigène et selon les sous populations , possèdent un profil différent de marqueurs membranaires, une réactivité et des capacités fonctionnelles et migratoires différentes.

Une classification reposant sur la présence ou l'absence membranaire des molécules CCR7 (récepteurs de chimiokines interagissant avec CCL19 et CCL21), CD62L(ou L. Sélécine) et CD45RA permet d'identifier les trois grandes catégories de cellules T mémoires circulantes : les cellules *T mémoires centrales*, les cellules *T mémoires effectrices* et les *cellules T mémoires effectrices réexprimant le CD45RA*. Outre ces trois sous population, ce compartiment mémoire comprend une quatrième sous population, les *cellules mémoires résidentes* des tissus non lymphoïdes.

II. La mémoire B

Au terme d'une réponse primaire à un antigène T dépendant, les centrocytes issus de l'activation de cellules B naïves spécifiques de l'antigène se différencient, au sein des centres germinatifs, d'une part en plasmocytes à longue durée de vie et d'autre part , en cellules B mémoires. Les cellules B mémoires sélectionnées ont une affinité plus élevée pour l'antigène que les cellules B naïves, ont une

fréquence accrue, u, plus fort niveau d'expression des molécules de co-stimulation, une capacité accrue de prolifération et de différenciation, une survie prolongée indépendamment de l'antigène.

Le rôle essentiel de celles B mémoire est d'aboutir en cas de nouveau contact avec l'antigène à une différenciation très rapide en plasmocytes permettant la production d'une grande quantité d'anticorps de forte affinité.

II.1. Le phénotype, la circulation et la domiciliation des cellules B mémoires

Ces cellules sont identifiable par la présence membranaire de la molécules CD27 et l'expression d'un BCR membranaire. Près de 50% de ces cellules ont subi une commutation isotypique (LB mémoire « *switchés* ») et sont distinguables selon l'isotype de leurs BCR membranaires (IgG ou IgA membranaires). Aux côtés de ces cellules, existent des cellules B mémoire ayant conservé leur IgM membranaire, avec ou sans IgD. Ce type de cellules se forme en dehors des centres germinatifs, principalement en réponse à des antigènes T indépendants (eg. antigène polysaccharidiques des bactéries encapsulées).

Les cellules B mémoires sont des cellules circulantes qui se localisent également dans les organes lymphoïdes : centres germinatifs persistants, moelle osseuse, zone marginale splénique, tissus amygdalien ainsi que dans les ganglions lymphatiques loco régionaux drainant les sites d'immunisation. La présence de cellules B mémoire résidant dans les tissus périphériques est probable mais moins bien documentée.

III. Les bases immunologiques de la vaccination

III.1. Définition : La vaccination consiste à protéger contre une maladie infectieuse une personne non encore infectée, en lui administrant plusieurs mois ou années auparavant des « copies » inoffensives de l'agent pathogène responsable, virus, bactérie ou parasites, capables de stimuler les mêmes défenses immunitaires.

Les principes de la vaccination développés par le Dr Jenner ont été développés empiriquement en Angleterre et un siècle plus tard par Louis Pasteur, son école n'ayant été comprise qu'au 20ème siècle. La vaccination tire parti des propriétés remarquables du système immunitaire. La mémoire permet d'enregistrer, de maintenir et de réutiliser cette réponse immunitaire tout au long de la vie après la vaccination dans l'enfance. La mémoire immunitaire induite par le vaccin est identique à la mémoire acquise lors de l'infection et offre une protection à très long terme contre l'infection par le même agent pathogène.

III.2. Vaccination des enfants, quel intérêt?

À la naissance, le système immunitaire, totalement vierge, ne dispose d'aucune défense efficace préétablie. Seuls les anticorps de la mère protègent le nouveau-né, mais ils ont une durée de vie limitée à quelques semaines et le système immunitaire de l'enfant doit apprendre à fabriquer lui-même ses propres anticorps. Les premières années de vie consistent en un long apprentissage du système immunitaire, qui va amasser son capital de mémoire immunitaire à l'occasion de chaque rencontre avec un agent infectieux. Cependant ces défenses ne s'acquièrent que lentement lors de la première rencontre avec une infection, particulièrement chez les nouveau-nés au système immunitaire encore immature. Elles apparaissent trop tard pour empêcher la survenue de cette première infection, et ne servent qu'à en abrégier la durée ou à en limiter la sévérité. Ainsi les petits enfants sont-ils la proie permanente d'infections contre lesquels ils ne disposent encore d'aucun capital protecteur. Lors d'une deuxième ou des futures rencontres avec l'agent responsable de la maladie, ces défenses, enregistrées dans la mémoire vive du disque dur immunitaire, s'activeront immédiatement et déclencheront en quelques heures un puissant arsenal préprogrammé capable d'intercepter ou de détruire rapidement l'agent infectieux et d'empêcher sa diffusion dans l'organisme. Les vaccinations administrées lors de la petite enfance permettent ainsi de constituer «artificiellement» chez les enfants ce capital de mémoire immunitaire, transformant un système immunitaire vierge en un système expérimenté, doté de remarquables propriétés de défense. Cette stratégie permet à l'organisme de l'enfant de ne pas payer la constitution de cette mémoire au « prix » d'une infection parfois sévère.

III.3. Les différentes formes des vaccins

Les vaccins sont des « copies » de l'agent infectieux. Il peut s'agir de formes vivantes, mais très atténuées, de l'agent infectieux responsable de la maladie correspondante, par exemple les vaccins antirougeole, antioreillons, antifièvre jaune. Ce peut être des formes inactivées du pathogène entier, comme les vaccins antigrippe ou certains vaccins antipolio, soit encore des fragments de cet agent infectieux, comme les vaccins antitétanos ou antidiphthérie ou bien encore antihépatite B ou antipneumocoque.

L'avantage de la première stratégie, utilisant un vaccin atténué hautement sélectionné pour être non pathogène et bien toléré, est de se multiplier, bien qu'à des niveaux faibles, dans l'organisme. Cela permet d'activer de façon puissante et rapide le système immunitaire, conférant une protection dès la première, voire la deuxième injection du vaccin et suffisant à induire pour la vie cette mémoire immunitaire protectrice. En fonction de la maladie ciblée, une à deux injections seront requises et il peut ne pas être nécessaire de faire des injections de rappel. La deuxième

stratégie a pour avantage de ne pas proliférer dans l'organisme, puisque le pathogène est tué, mais, en perdant cette propriété, ce vaccin inactivé perd une part de son pouvoir activateur (on parle de pouvoir immunogène) et il devient nécessaire de l'injecter deux à trois fois et de pratiquer des rappels pour obtenir une protection immunitaire équivalente. Ainsi le vaccin vivant atténué antipolio est-il plus rapidement efficace que le vaccin inactivé. Pour cette raison, la forme atténuée reste recommandée dans les pays où la maladie persiste, alors que dans nos pays, où elle est éliminée, le vaccin inactivé suffit. La troisième stratégie consiste à isoler la fraction active du pathogène contre lequel il est nécessaire et suffisant d'induire des anticorps. Ainsi les vaccins antidiphtérie et antitétanos ne contiennent-ils que les formes totalement inactivées des toxines qui sont responsables de ces deux redoutables maladies mortelles. Le vaccin antihépatite B ne contient, lui aussi que des fragments de surface du virus, contre lesquels, il suffit de développer des anticorps pour empêcher la pénétration de ce virus dans l'organisme. Les vaccins contre les pneumocoques ou les méningocoques, sont composés de sucres complexes hautement purifiés extraits de l'enveloppe ou de la capsule de ces bactéries contre lesquels l'organisme développe des anticorps protecteurs. Ces vaccins, comme les précédents, nécessitent d'être injectés deux à trois fois, ainsi que des rappels pour induire une protection efficace et durable.

Il est également parfois nécessaire, dans ces deux dernières stratégies de vaccins inactivés ou fragmentaires, de renforcer le potentiel activateur de ces vaccins en y associant des adjuvants. Deux types d'adjuvants sont utilisés : soit un sel d'aluminium entrant dans la composition de plusieurs vaccins, tels que les vaccins antitétanos ou antidiphtérie, dès les années 1930, soit une émulsion incorporée à quelques nouveaux vaccins depuis les années 1990 et entrant dans la composition de certains vaccins contre la grippe, le papillomavirus ou le paludisme. Sans ces adjuvants connus depuis longtemps, et malgré des injections répétées, la production d'anticorps ne serait pas suffisante.

III.4. Propriétés de défense activées par les vaccins

Ce sont celles qui sont naturellement induites par une infection. Ces défenses consistent en deux lignes étroitement complémentaires (**figure 20**). Les plus directement efficaces en matière de vaccin sont les anticorps, produits en larges quantités par de véritables usines cellulaires (les plasmocytes), dans les bastions du système immunitaire que sont les ganglions et la moelle osseuse. L'avantage de ces anticorps est leur extrême mobilité et leur capacité à pénétrer dans la plupart des tissus de l'organisme, traverser le placenta, passer dans le lait. Il s'agit d'une des pièces maîtresses de la préservation des espèces mammifères, car ils sont transmissibles de la mère à l'enfant. Ces anticorps peuvent bloquer directement les virus ou les toxines bactériennes en les empêchant de

pénétrer dans les cellules, ou peuvent activer d'autres lignes de défense (les polynucléaires ou les macrophages), ou dans l'élimination de cellules infectées par des virus. Mais ces anticorps ne sont pas aisés à produire. C'est au terme d'un long processus naturel de génie génétique à l'intérieur de lymphocytes B, que ces anticorps acquièrent leurs remarquables propriétés et leur spécificité. Mais cet arsenal ne peut se mettre en place tout seul. Il nécessite une coopération cellulaire complexe avec les lymphocytes T CD4 auxiliaires, dont le rôle est d'aider au développement de ces anticorps. La destruction de ces mêmes lymphocytes CD4 par le virus du sida illustre, par la gravité de cette maladie toujours mortelle, l'absolue nécessité de ce réseau complexe de cellules travaillant de façon coordonnée. Lors d'une première infection ou d'une vaccination, cette armada met plusieurs semaines à plusieurs mois pour produire des anticorps de haute efficacité. La splendeur de la mémoire immunitaire, enregistrée de façon indélébile dans les gènes du système immunitaire, est de permettre de reproduire en deux jours des anticorps d'emblée efficaces et à des taux beaucoup plus élevés lors de la prochaine infection.

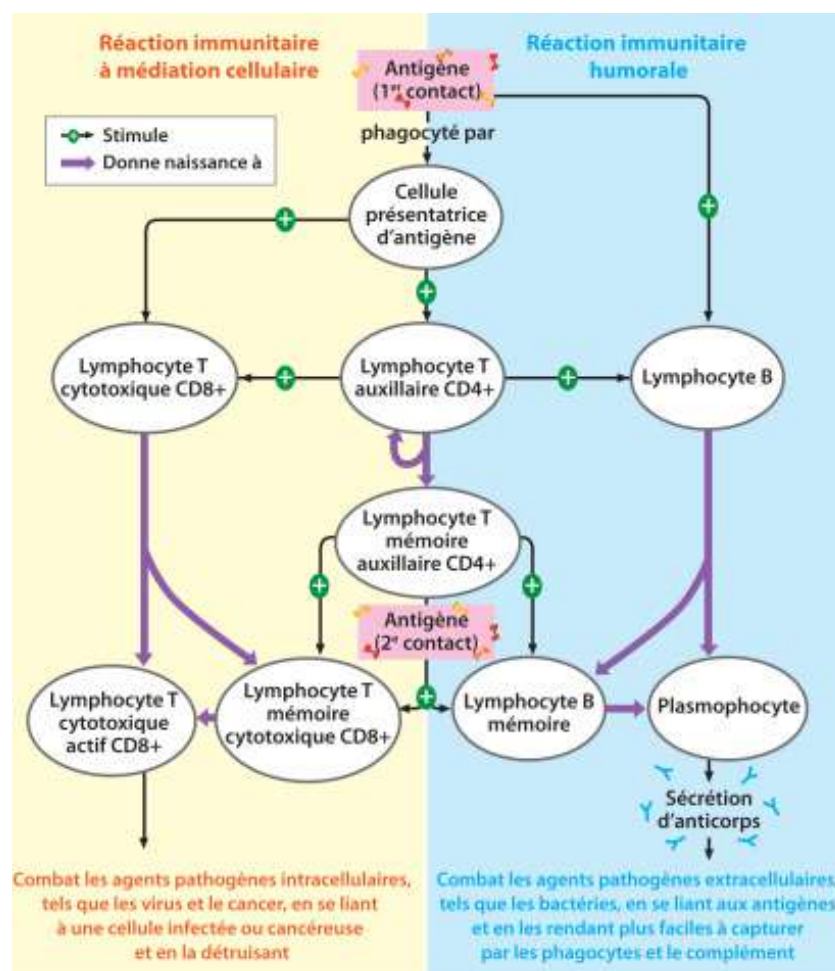


Figure 20 : Propriétés de défenses activées par les vaccins
(<https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>)



I. Mécanismes de contrôle de la réponse immunitaire

L'antigène est le facteur majeur impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire. Lorsque la concentration de l'Ag diminue, l'intensité de la réponse fait de même. Selon leur accessibilité aux protéases et leur affinité pour les molécules de CMH, trois types d'antigènes sont distingués: des épitopes dominants, des épitopes sous-dominants et des épitopes cachés. Ces antigènes peuvent se concurrencer, c'est la conséquence de la compétition entre les peptides apprêtés pour accéder au sillon du CMH disponible. De même pour les LB, si au cours d'infection, des Ig spécifiques sont administré, la production d'Ac par l'hôte sera très diminuée. Ceci est dû à une forte diminution de la concentration d'Ag libre. Ce qui diminue par conséquent l'activation des cellules effectrices par l'Ag.

Au début de la réponse immunitaire, les IgM et C3d augmentent la production d'Ac. En revanche, les IgG l'empêchent en agissant sur les récepteurs Fc γ des cellules B. En effet, l'injection d'IgG réduit significativement le nombre de plasmocytes. En revanche, l'injection d'IgM améliore la réponse.

1.3. Mort cellulaire induite par activation

L'activation des LT par l'antigène est associée à une expansion clonale. Parallèlement, les LT se différencient en cellules mémoires et effectrices. Cependant, cette activation ne dure pas et une contraction clonale se produit.

1^{er} cas: faible concentration Ag : La contraction clonale est habituellement induite par l'élimination de l'Ag. En effet, l'absence de l'antigène induit l'arrêt de la synthèse de cytokines par les CPA et les cellules T activées (IL-12, IL-4, IFN- γ). De même, la diminution consécutive de l'expression des gènes de survie Bcl-2, Bcl-XL est le résultat de l'absence de l'antigène. Dans ce cas là, on parle de la mort par négligence.

2^{eme} cas: persistance de l'Ag (infection non contrôlée ou développement de l'auto-immunité) : La contraction clonale est mise en jeu par des récepteurs de mort présents sur la membrane du LT (Fas (CD95) et TNF-R). Cette contraction dépend de l'IL-2 et de son récepteur. En effet, l'IL-2 est un facteur de croissance essentiel pour les LT. Dans le cas d'une persistance de la cytokine, l'IL-2 rend les cellules T susceptibles à l'apoptose. Dans ce cas là, l'apoptose est également appelée mort induite par activation.

1.4. Régulation par les lymphocytes T

Les LT régulateurs (Tregs) peuvent inhiber l'activité LTh. B7, CD28 et CTLA-4 jouent un rôle très important dans la régulation de la réponse immunitaire. Au début de la réponse immunitaire, B7 se lie à CD28 pour favoriser l'activation de T. Plus tard, après activation, une autre molécule s'exprime à la surface du lymphocyte T : CTLA-4 (cytotoxique T-lymphocyte antigen-4). CTLA-4 est en concurrence avec CD28. Une fois l'interaction entre B7 et CTLA-4 terminée, la transcription de l'IL-2, nécessaire à la prolifération des deux types de THL, est inhibée. Ce blocage entraîne un affaiblissement de la réponse immunitaire.

Exemple expérimental : La délétion du gène codant pour CTLA-4 entraîne l'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif (exemples : adénomégalie et hépato-splénomégalie). Suite à l'interaction LT-LT à la surface des cellules présentatrices d'antigène, la délétion peut être répétée. Les cellules Th1 et Th2 s'inhibent mutuellement par la production des cytokines de l'autre, IFN γ et IL-4. La balance Th1-Th2 est régulée par la dose et la nature de l'Ag. En effet, une forte dose de lysozyme induit l'apparition d'une réponse Th1, par contre une faible dose induit une réponse Th2. Lorsque des antigènes appartenant à des micro-organismes sont utilisés, la situation est inversée.

1.5. L'influence des facteurs génétiques

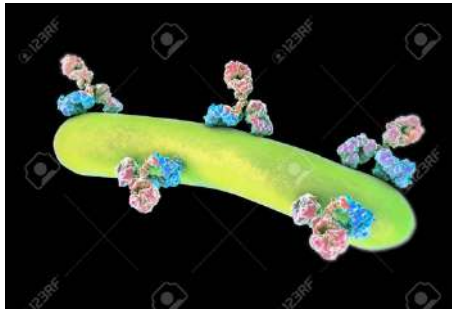
Certaines espèces répondent mieux à certains antigènes que d'autres, par exemple, les lapins répondent mieux aux protéines solubles que les souris. Cette différence est également observée chez la même espèce. Plusieurs gènes régulent la réponse humorale aux antigènes complexes : certains affectent le traitement des antigènes et l'activité microbicide des macrophages. D'autres contrôlent l'intensité de la prolifération des lymphocytes B dans le processus de différenciation. Les gènes Ig et TCR sont hautement adaptatifs pour produire des récepteurs antigéniques en raison de réarrangements géniques, mais des lacunes dans la sélection peuvent exister. Il a été démontré que la régulation de la réponse immunitaire est associée à des gènes situés dans le locus du CMH de classe II. Ces gènes, appelés *I*, régulent les interactions nécessaires à la coopération T-B.

1.6. Effets de l'alimentation, des traumatismes et de l'âge sur l'immunité

Le déficit protéique et calorique affaiblit la résistance cellulaire et la capacité microbicide des macrophages. Les réponses humorales peuvent être intactes, mais l'affinité des anticorps est plus faible.

L'exercice excessif augmente le cortisol plasmatique, les catécholamines, l'IFN α , l'IL-1, etc. Cela peut réduire la production d'IgA et affaiblit généralement le système immunitaire. De nombreuses blessures traumatiques, chirurgies et brûlures sont également immunosuppressives. La production de corticostéroïdes liée au stress, la prostaglandine E2 immunosuppressive libérée par les tissus endommagés, l'endotoxine de la flore intestinale et la transmission muqueuse altérée sont quelques-uns des facteurs qui contribuent aux séquelles d'un traumatisme.

La production d'IL-2 et les fonctions LT diminuent avec l'âge, tandis que le TNF, l'IL-1 et l'IL-6 augmentent.



Chapitre VII- L'immunité anti-infectieuse

Immunité et infections sont indissociables. En effet, nous vivons dans un milieu où pullulent les micro-organismes (virus, bactéries, parasites, champignons), et il est par conséquent surprenant de constater que les infections ne sont pas plus courantes, car l'organisme s'oppose à la pénétration des micro-organismes par résistance naturelle ou innée, en empêchant l'implantation et le développement d'agents pathogènes par des moyens non spécifiques. Quand cette première ligne de défense est franchie, le système immunitaire met en jeu l'immunité acquise ou spécifique.

L'immunité anti-infectieuse est cruciale comme en témoigne la fréquence des infections chez des patients présentant un déficit immunitaire qu'il concerne l'immunité innée ou adaptative.

I. Systèmes immunitaires impliqués dans la défense anti-infectieuse

I.1. Immunité innée

Les premiers obstacles rencontrés par les pathogènes sont les barrières anatomiques et chimiques protectrices de l'hôte :

- Les surfaces cutanées (peau) et muqueuses forment une barrière efficace contre l'entrée de la plupart des micro-organismes.
- L'acidité de l'estomac et de la sueur empêche également la croissance de micro-organismes qui ne peuvent pas se développer dans un environnement acide.
- Des molécules telles que le lysozyme et les défensines présentes dans les larmes et les sécrétions de mucus exercent leurs effets antibactériens en s'attaquant aux parois de certains micro-organismes. Les cytokines comme les interférons de type I, inhibent la réplication virale dans les cellules épithéliales.

Après avoir envahi l'hôte, les micro-organismes sont confrontés à divers composants de l'immunité innée, le système du complément et les cellules phagocytaires, les neutrophiles et les monocytes/macrophages jouant un rôle majeur.

Les infections bactériennes ou virales sont reconnues par les PRR (pattern recognition receptor = récepteurs de reconnaissance de formes) qui reconnaissent les motifs conservés dans une classe

d'agents pathogènes, les PAMP (pathogen associated molecular pattern =motifs moléculaires associés aux pathogènes).

***Les Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs):** ce sont des structures moléculaires qui sont retrouvées chez un groupe d'agents pathogènes mais ne sont pas retrouvés dans les tissus de l'hôte. ils sont essentiels à la survie des microorganismes. Ces molécules sont invariants entre microorganismes d'une classe donnée.

Exemples: LPS : lipopolysaccharide de la paroi des bactéries Gram(-), PGN: Peptidoglycane Acide lipoteichoïque des bactéries Gram(+), Mannanes de la paroi des levures , Glycolipides des mycobactéries, DNA non méthylé (CpG DNA) p: pont phosphodiester ,RNA double brin (retrouvé chez certains virus).

***Les Pattern Recognition Receptors (PRRs) :** ce sont des molécules qui reconnaissent et se lient aux PAMPs. Elles peuvent être des:

- Molécules sécrétées** qui se fixent aux pathogènes et induisent la phagocytose et l'activation du complément : exemple ; Mannane-binding lectin (MBL) dans voie des lectines d'activation du complément ou encore la Protein C-Réactive (CRP) dans l'activation du complément par voie classique

- Récepteurs de la surface cellulaire des phagocytes** qui fixent l'agent pathogène et conduisent à sa phagocytose

- Récepteurs de la surface cellulaire** qui fixent l'agent pathogène et conduisent à la libération d'effecteurs moléculaires.

Les PRR incluent une famille de récepteurs : les toll-like receptors (TLRs).

Les mammifères ont une grande famille de TLR (au moins 10), avec de nombreux membres impliqués dans la reconnaissance des formes microbiennes et l'activation des voies de signalisation qui contrôlent l'expression de nombreux médiateurs et effecteurs de l'immunité innée (**Figure 21**).

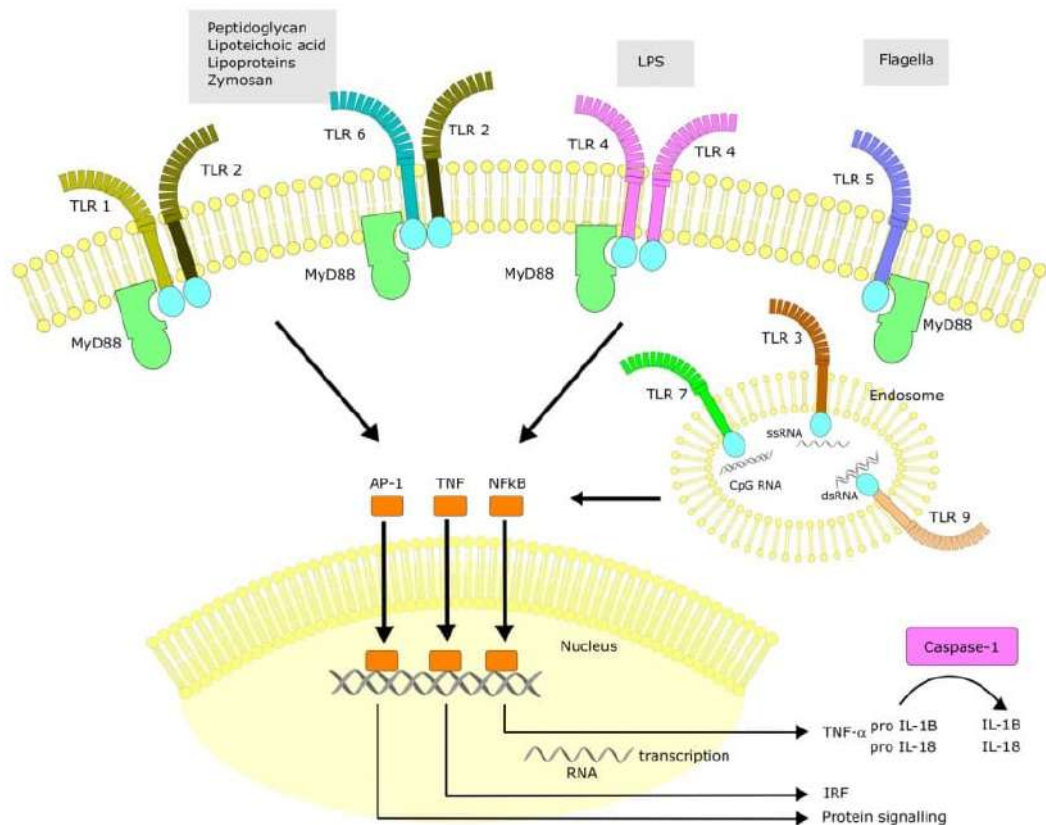


Figure 21 : les TLR et leurs PAMPs. (<https://www.clinisciences.com/lire/recepteurs-toll-like-tlr-1179/les-recepteurs-toll-like-1647.html>)

L'immunité innée empêche l'entrée, la persistance et la propagation des agents infectieux. Elle est basée sur des mécanismes qui peuvent être recrutés en quelques secondes ou minutes et ne sont en aucun cas spécifiques à un pathogène. Ces principaux mécanismes sont :

- Phagocytose par les PNN et macrophages
- Cytotoxicité par les cellules NK
- Libération d'enzymes hydrolytiques, peptides antimicrobiens
- Libération d'intermédiaires oxydatifs par les phagocytes
- Activation du complément par la voie alterne ou par celle des lectines
- Autres mécanismes rapidement inductibles : NO.

I.2. Immunité adaptative

L'immunité adaptative aborde la diversité microbienne et ses mutations par la génération aléatoire et continue de nouveaux récepteurs. Elle reconnaît, de ce fait, des structures antigéniques spécifiques. Les cellules immunitaires adaptatives comprennent les lymphocytes T qui se

différencient dans le thymus et les lymphocytes B qui acquièrent la capacité de produire des immunoglobulines après maturation dans la moelle osseuse.

Les anticorps synthétisés en réponse à une agression par un agent infectieux peuvent intervenir de plusieurs manières :

- Neutralisation des toxines (diphthérie, tétanos, botulisme,...) ;
- Action bactéricide des anticorps ;
- Action opsonisante des anticorps en présence de complément ;
- Neutralisation des virus.

Les cellules T peuvent jouer un rôle direct dans l'élimination des agents pathogènes en tuant les cellules infectées. Il peut également induire un gain de fonction par d'autres cellules du système immunitaire par interaction directe avec ces cellules ou sécrétion de cytokines. Enfin, les lymphocytes T régulateurs interviennent pour limiter les dommages tissulaires dus aux réponses inflammatoires post-infectieuses.

II. Réponses immunitaires antibactériennes

Le sort d'une bactérie introduite dans un organisme varie en fonction de sa localisation intracellulaire ou extracellulaire, de son mode d'administration et de la réactivité de l'hôte.

En effet, les mécanismes de défenses appropriés contre une infection bactérienne dépendent:

1. de la capacité d'invasion : bactérie intra ou extra cellulaires.
2. de la structure de la bactérie :
 - Structure de la paroi : Gram+ ou Gram-, mycobactéries
 - Présence ou non d'une capsule (perturbe les fonctions des phagocytes et du complément).
3. de la nature des facteurs de virulences de la bactérie: Production de toxines et/ou d'enzymes.

II.1. Bactéries à multiplication extra cellulaire (Exemple : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*)

a. immunité non spécifique

*** *Les polynucléaires neutrophiles***

Les polynucléaires sont les premières cellules à migrer du sang circulant vers le site infecté. Les polynucléaires neutrophiles, en réponse aux différents chimioattractants induits par l'agression bactérienne, migrent de façon orientée vers leur cible. Les polynucléaires neutrophiles reconnaissent leur cible par l'intermédiaire des PRR. La reconnaissance des bactéries par les

récepteurs des neutrophiles induit leur piégeage dans les vacuoles phagocytaires où elles sont tuées de diverses manières.

****Le système du complément***

L'activation des voies alterne et des lectines du complément, déclenchées par le contact avec une surface bactérienne peut lyser les bactéries Gram négatif (action du CAM).

Les produits de clivage du complément ont plusieurs rôles:

- Les anaphylatoxines C3a et C5a induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. De plus, C5a est un puissant chimioattractant pour les polynucléaires neutrophiles.
- Les dérivés de la protéine C3 du complément, C3b et C3bi jouent un rôle majeur dans l'opsonisation des bactéries gram positif et gram négatif en se déposant à leur surface et en se liant aux récepteurs correspondant présents sur les polynucléaires neutrophiles (CR1, CR3) facilitant la phagocytose des bactéries.

****Les Monocytes/Macrophages :*** Il joue un rôle centrale dans l'immunité antibactérienne innée et l'inflammation. Il a une activité antimicrobienne dépendant ou non de l'oxygène et une action cytotoxique (*voir cours : cellules du système immunitaire*). Ils interviennent aussi dans un deuxième temps en assurant l'élimination des polynucléaires apoptotiques, et des débris cellulaires ou bactériens.

****La bactéricidie :*** consiste en des mécanismes de lyse très complexes et multiples :

Mécanismes de lyse dépendant de l'O₂: la phagocytose s'accompagne d'une explosion de l'activité respiratoire générant des substances toxiques dérivés de l'oxygène (Anion superoxide : O₂⁻, Peroxyde d'hydrogène : H₂O₂, radical hydroxyl : OH⁻, ...). Ces dérivés oxygénés générés dans le macrophage et le neutrophile lors de "l'explosion respiratoire " participent à la destruction du microbe ingéré.

Mécanismes de lyse indépendants de l'O₂ : mettent en jeu le contenu des granulations déversé dans le phagosome :

- Défensines : peptides antimicrobiens (s'insèrent dans les membranes cibles)
- Protéines cationiques: agents microbicides retrouvés dans les granules de certains neutrophiles spécialement les éosinophiles
- BPI (bacterial permeability increasing protein)
- Lysozyme: enzyme saccharolytique détruit la paroi des bactéries Gram -Lactoferrine prive la bactérie en fer en s'y fixant avec haute affinité.

-Hydrolases acides (protéases,nucléases) -Protéases neutres, Cathepsine G.

*** Les cellules lymphoïdes innées :**

Les cellules NKT invariantes et qui reconnaissent un antigène lipidique présenté sur des cellules présentatrices par la molécule CD1d, peuvent activer des cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes T et B) et avoir un effet protecteur dans certaines infections bactériennes.

Décrite plus récemment, les cellules ILC-1(Innate lymphoïde cells), jouent un rôle contre les bactéries extracellulaires par leur production d'interféron -gamma.

b. immunité spécifique

La réponse immunitaire humorale est la principale réponse immunitaire adaptative protectrice contre les bactéries extracellulaires.

Les anticorps fonctionnent de différentes manières :

-Ils empêchent les bactéries de se lier à l'épithélium muqueux et peuvent même inhiber les sites de liaison des toxines bactériennes (toxine tétanique ou diphtérique) sur les membranes cellulaires.

-Un important mécanisme d'action des anticorps est leur capacité opsonisante. En effet,les anticorps reconnaissent les épitopes bactériens au niveau de leurs sites d'anticorps, mais leurs fragments constants se lient aux récepteurs du fragment Fc présents à la surface des cellules phagocytaires. Cette opsonisation se produit de concert avec l'opsonisation des dérivés du complément C3b pour favoriser la phagocytose.

II. 2. Bactéries à multiplication intra cellulaire (Exemple : *Mycobacterium tuberculosis*, *Lysteria*, *Salmonella*, *Brucella*, *Yersinia*, *Rickettsia*...)

Les bactéries à multiplication intracellulaire sont phagocytées par les macrophages et y survivent. Elles peuvent même s'y multiplier en inhibant les mécanismes tueurs du macrophage. Par exemple, certaines mycobactéries inhibent la fusion phagosome/lysosome empêchant le déversement des enzymes et peptides anti-microbiens dans le phagosome. Les mécanismes de défense contre ces bactéries dépendent essentiellement des lymphocytes T CD4⁺.

Les lymphocytes T CD4⁺ constituent le pool majoritaire des lymphocytes exerçant une fonction helper. L'IL-12 produite par les cellules présentatrices d'antigènes permet la différenciation des Th naïfs en Th1 qui sécrètent de l'IL-2, de l'IFN α et du TNF β . Ils sont impliqués de façon

prédominante dans l'élimination des pathogènes à multiplication intracellulaire et notamment intra-macrophagique.

Les lymphocytes **TCD8+** jouent un rôle dans l'éradication de pathogènes à multiplication intracellulaire tels que *Listeria monocytogenes*. Leur rôle semble toutefois moins important vis-à-vis des bactéries intracellulaires que dans les défenses anti-virales.

La localisation intracellulaire de certaines bactéries pourrait laisser supposer qu'elles ne sont pas accessibles aux anticorps et qu'en conséquence, l'immunité humorale ne jouerait qu'un rôle modeste dans l'élimination de ces pathogènes.

Récemment un rôle direct important des réponses TCD4 Th 17 a été mis en évidence dans les immunités antibactériennes (même antifongique). Elle produisent de l'IL-17 capable de recruter et d'activer des neutrophiles (**figure 22**).

Les lymphocytes **NK** exercent également une activité cytotoxique vis à vis de cellules infectées.

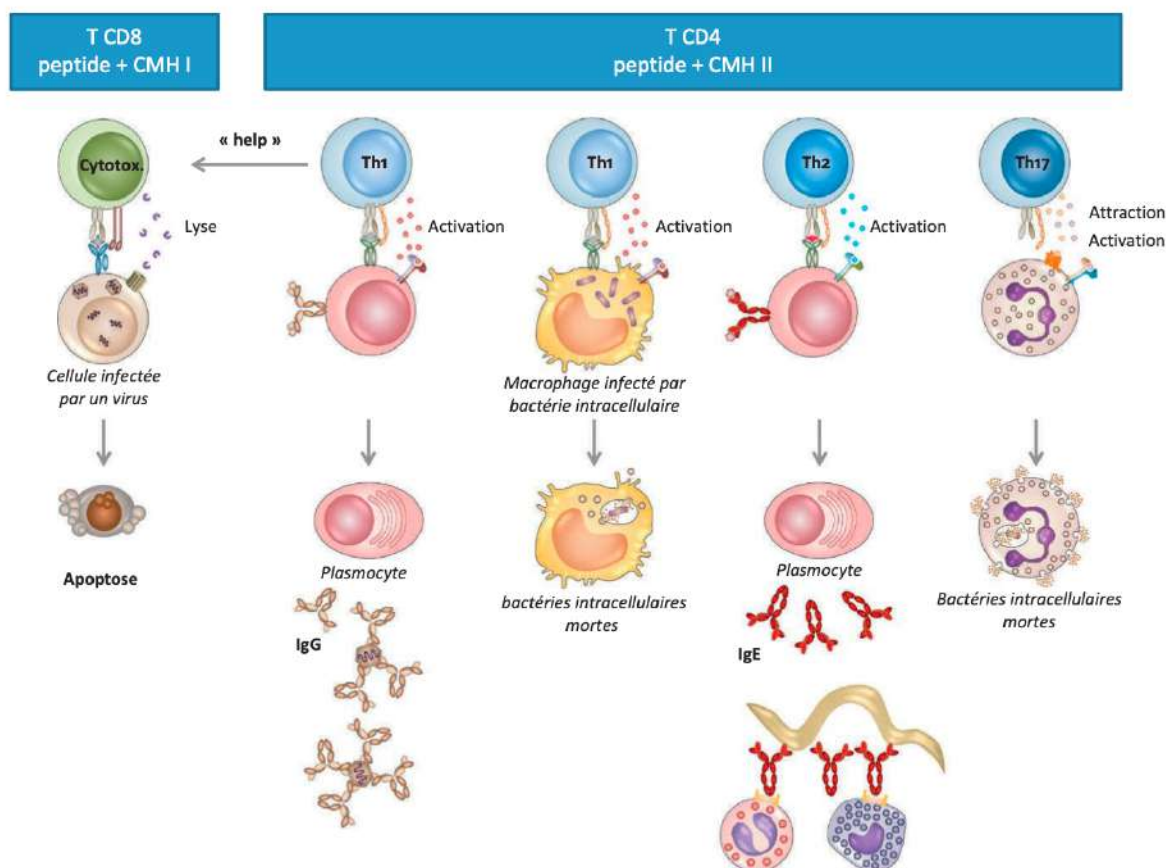


Figure 22 : rôle des réponses T dans les différents types de réponses immunes contre les microorganismes (Carcelain, 2018).

Tableau I : comparaison des principales réponses immunes mises en places contre les bactéries extra et intra cellulaires (Carcelain, 2018).

Bactéries extra-cellulaires	Bactéries intra-cellulaires
Immunité innée : défensines et autres peptides antimicrobiens, complément, PN recrutés/chimiokines et IL-17, production d'IFN- γ par ILC et iNKT.	Immunité innée peu efficace (sauf NK, ILC...).
Immunité adaptative : AC : neutralisation, opsonisation, ADCC et facilitation phagocytose.	Hypersensibilité retardée +++ : rôle du Macrophage activé (IL-12)/ T CD4+ Th1 (IFN- γ).

III. Réponses immunitaires antivirales

Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires. Ils sont relargués par les cellules infectées ce qui leur permet d'infecter d'autres cellules. Les effecteurs de l'immunité doivent de fait être capables d'une part de limiter ou d'éliminer les cellules infectées donc de contrôler une infection établie et d'autre part de prévenir les réinfection essentiellement par l'intermédiaire des anticorps.

Certaines infections sont dues à des virus dits cytopathogènes contre lesquels il est possible d'induire une immunité protectrice. C'est le cas d'infections aiguës résolutives avec élimination du virus (Influenza, Hépatite A...). L'immunité empêche les réinfection et la protection peut être induite par des vaccins. Certains virus cytopathogènes sont cependant persistants. C'est le cas de certains Herpès virus pour lesquels des réactivations sont possibles.

D'autres virus peu cytopathogènes induisent de fortes réactions d'immunopathologie. C'est le cas de l'infection par le virus de l'hépatite B qui guérit souvent spontanément chez l'hôte immunocompétent et contre laquelle la vaccination est protectrice. Néanmoins le virus de l'hépatite B peut persister de façon chronique et induire des hépatopathies voir une cirrhose et un carcinome hépato-cellulaire. D'autres virus tels que Epstein-Barr virus peuvent persister de façons latente éventuellement se réactiver à la faveur d'une baisse de l'immunité. Enfin les rétrovirus tels que le VIH persistent car ils sont intégrés dans le génome de cellules « réservoir ». c'est également le cas des papillomavirus qui peuvent persister en particulier chez l'hôte immunodéprimé et être à l'origine de cancers viro-induits.

III.1. Effecteurs de l'immunité innée

Le rôle des interférons de type 1 : la production d'interféron (IFN) de type I par les cellules infectées joue un rôle important dans la résistance à l'infection et l'inhibition de la réplication virale. Les IFN type 1 sont principalement sécrétés par les cellules dendritiques plasmacytoïdes mais ils sont également produits de façon précoce en réponse aux ARN viraux présents dans toutes les cellules infectées. La reconnaissance initiale des virus s'exerce via les TLR endoplasmiques. Les ARN viraux peuvent interagir avec les TLR7 et TLR8 exprimés dans les cellules dendritiques. La voie de signalisation des TLR induit la transcription des *Interferon stimulating genes* (ISG). Les produits de ces gènes ont une activité antivirale importante en interférant avec la production des virus en inhibant la synthèse des protéines virales, en inhibant la pénétration, le bourgeonnement et la libération d'acides nucléiques viraux.

Le rôle des cellules NK : ces cellules sont un élément important de la réponse innée antivirale. Leur activité est parallèle à la production d'interféron I et atteint un pic au 3^{ème} jour de l'infection dans le modèle murin. Ces cellules NK ont la fonction de tuer les cellules de l'organisme cancéreuses ou infectées par un virus. Les mécanismes de cytotoxicité sont identiques à ceux du LT CD8⁺ CTL. Leur rôle antiviral important est attesté *in vivo* par la survenue d'infections sévères notamment à l'Herpès virus en l'absence d'activité NK chez l'homme.

Le rôle des macrophages : l'action antivirale des macrophages s'exerce par différents mécanismes:

- * Phagocytose des virus et des cellules infectées permettant la destruction des virus par l'explosion respiratoire et les enzymes lysosomiaux.
- * Production du TNF et NO.

III.2. Effecteurs de l'immunité spécifique

La réponse T CD8⁺ : ce sont les CTL (CD8⁺) qui ont un rôle majeur dans l'élimination des cellules infectées par des virus.

Les LT CD8⁺ cytotoxiques (CTL) requièrent un contact étroit avec leur cible pour exercer leur cytotoxicité :

- Par contact membranaire en utilisant les récepteurs de mort cellulaire (Fas et TNFR-I) : ce mécanisme consiste en l'induction de l'expression de Fas Ligand par les CTL, consécutive à la reconnaissance par leur récepteur T du complexe CMH Classe I/peptide antigénique.

L'interaction de Fas Ligand avec les molécules Fas exprimées sur les cellules infectées entraîne la mort de ces dernières par activation de l'apoptose.

- Par libération des granules cytotoxiques contenant Perforine et Granzymes : la reconnaissance des peptides antigéniques associés aux molécules MHC de classe I exprimés à la surface des cellules infectées entraîne une mobilisation rapide de granules contenus dans les CTL vers leur membrane. Après fusion de ces granules avec la membrane plasmique, la perforine libérée du contenu granulaire crée des pores dans la membrane de la cellule cible. Les granzymes des granules pénètrent dans la cible par ces pores et entraînent une activation de l'apoptose et la mort de la cellule infectée.

La réponse humorale: les anticorps peuvent jouer un rôle important dans l'immunité antivirale en intervenant avant la pénétration du virus à l'intérieur des cellules. Une fois, à l'intérieur de la cellule, les anticorps sont inefficaces. En effet, les virus induisent l'apparition d'anticorps qui neutralisent leur pouvoir infectant. Ces Ac empêchent la pénétration virale dans les cellules (par inhibition de la fixation des virus sur leurs récepteurs cellulaires). Ils activent le complément par la voie classique et font intervenir les cellules NK par le mécanisme de l'ADCC aboutissant ainsi à la destruction des cellules infectées.

Les Ac jouent un rôle antiviral à titre préventif (ils peuvent être utilisés dans la sérothérapie préventive : séroprophylaxie) et apparaissent trop tard pour être efficaces dans une primo-infection virale.

IV. Réponses immunitaires antiparasitaires

Les parasites représentent un groupe d'agents infectieux très variés, tant en ce qui concerne leur morphologie que la complexité de leur cycle évolutif et leur pouvoir pathogène. Par conséquent, les réponses immunitaires antiparasitaires sont très variées à la fois humores et cellulaires. Le développement d'une immunité antiparasitaire est généralement associé à une **réponse Th2**. Les mécanismes effecteurs associent, de façon variée en fonction des parasites, la production d'IgE, l'activation et le recrutement de mastocytes, d'éosinophiles et de lymphocytes.

Dans certains cas, des mécanismes Th1 peuvent être impliqués aboutissant à une lyse des larves. Une des particularités des infections par les helminthes est l'association des réponses Th2 dirigées contre le parasite à une suppression systémique de l'immunité innée et de l'immunité adaptative chez l'hôte. Dans les infections à nématodes et à *Schistosoma* ce phénomène a été rapporté à l'expansion de Treg produisant de l'IL-10 et du TGF β .

Une autre propriété des helminthes est leur capacité à activer les macrophages sur le site d'infection leur conférant des fonctions effectrices mais également anti-inflammatoires.

Les cellules T peuvent contrôler une infection parasitaire en freinant la prolifération du parasite.

Les LT cytotoxiques n'ont aucun rôle contre les parasites intracellulaires.

Les LT Activent les macrophages par les lymphokines (IFN γ).

Le rôle des Ac est particulièrement important dans le contrôle des infections à parasites extracellulaires. Ils agissent contre la ré-invasion des cellules par les parasites, mais sont inefficaces une fois le parasite dans la cellule. Ils augmentent la sensibilité des parasites à d'autres médiateurs après activation du complément et altération de la membrane du parasite.

Les Ac bloquent la pénétration dans la cellule hôte et limitent la propagation de la maladie (ex. mérozoïtes de plasmodium et GR). Ils ont un rôle dans l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages amplifiée par le complément, ainsi que dans l'ADCC (IgG et macrophage, IgE et éosinophiles).

V. Réponses immunitaires antifongiques

L'immunité innée contrôle la plupart des infections fongiques. L'équilibre de la flore commensale joue un rôle important pour limiter la croissance de champignons opportunistes comme *Candida albicans* qui peuvent émerger lors de traitements antibiotiques au long cours.

La phagocytose et la production des médiateurs cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles constituent une défense solide contre la plupart des agents fongiques.

De plus, l'activation des voies alterne et des lectines du complément est engagée par les composants présents dans les membranes cellulaires de nombreux champignons.

L'immunité adaptative est également mise en jeu comme le montre la survenue de certaines infections fongiques chez des patients immunodéprimés notamment infectés par le VIH ou traités par des médicaments immunosuppresseurs.

VI. Mécanismes d'échappement

De nombreux agents pathogènes ont acquis une résistance à l'immunité par différents mécanismes citons :

***Résistance à l'attaque par les facteurs chimiques :** *Staphylococcus aureus*: résistant au lysozyme et aux défensines.

***Inhibition de l'activation du complément** : Capsule des Gram⁺ résistante à la voie alterne +/- recrutement des inhibiteurs du complément (facteur H) (*pneumocoques*), pas de destruction directe, pas de production de facteurs chimiotactiques et inflammatoires.

***Résistance à l'opsonisation** : Capsule des gram⁺ : limitation de la destruction bactérienne, limitation de la présentation antigénique.

***Résistance à la lyse par les cellules phagocytaires :**

- **Granulocytes:**

Bactéries à multiplication extracellulaire :

- x Inhibition de la phagocytose (*E coli*)
- x Production de toxines lytiques (Streptolysine, leucocidines)
- x Résistance aux dérivés oxygénés (Bactéries catalase +, molécules anti-oxydantes)

Bactéries à multiplication intracellulaire : blocage de l'explosion respiratoire (baisse générale des activités bactéricides des GNN)

- **Macrophages:**

Bactéries à multiplication intracellulaire :

- x Résistance aux Enzymes lysosomiales (*corynebactérium, legionella*)
- x Blocage de la fusion du phagosome avec le lysosome (MTB, brucella)
- x Échappement du phagosome avant la fusion et multiplication

dans le cytoplasme (*Listeria*) et mort par apoptose du macrophage (*Shigella*).

*** Inhibition de la réponse spécifique :**

- Inhibition de l'apoptose (*Shigella*)
- Inhibition de l'activité des IgA: Protéases IgA spécifiques (*Neisseiria, pneumocoques*)
- Modification de l'activité TNF
- Blocage des FcR: (protéine A *Staphylococcus*)
- Inhibition de l'expression des CMH

***Modifications du profil de la réponse spécifique** : perturbation de l'activité des cytokines (EBV codent des protéines analogues aux cytokines).

***Variation antigénique** : Influenza, VIH: Ac neutralisants inefficaces contre les nouvelles souches.

***Mimétisme antigénique** : les microorganismes expriment des protéines qui ressemblent à celles de l'hôte ou qui sont empruntées à l'hôte.

Chapitre VIII- Les hypersensibilités



La réaction immunitaire n'est pas toujours bénéfique. Le terme **hypersensibilités**, ou **allergies** désigne ce qui se produit quand le système immunitaire cause des lésions tissulaires en combattant ce qu'il perçoit comme une « menace » (tels le pollen ou les phanères animaux) mais qui ne représenterait par ailleurs aucun danger pour l'organisme.

Dans la classification établie par Coombs et Gell selon le mécanisme immunologique, les réactions d'hypersensibilités appartiennent à **quatre types (I, II, III et IV)**.

Les hypersensibilités de type I (anaphylactiques) et de type II (cytotoxiques) sont des allergies provoquées par des anticorps. Les complexes antigène-anticorps sont en cause dans les hypersensibilités de type III (semi retardées), tandis que les lymphocytes T interviennent dans les hypersensibilités de type IV (retardées).

I. Hypersensibilité de type I : Anaphylaxie

-Anaphylaxie : terme introduit en 1902 par Richet et Portier qui signifie contraire de protection (**ana**=loin de ; **phylaxie** =protection).

-Allergie : terme créé par Von Pirquet en 1911 qui signifie "autre façon de réagir" acquise par un organisme après une première agression.

Les réactions anaphylactiques sont soit locales, soit générales (systémiques) : *l'urticaire, l'asthme et les allergies alimentaires* font partie de ce type. *Le choc anaphylactique*, c'est-à-dire la réaction systémique (qui touche l'organisme dans son ensemble), survient habituellement lorsque l'allergène est introduit directement dans le sang et circule rapidement dans tout l'organisme, comme cela peut arriver dans certains cas de piqûres d'abeilles ou d'araignées. Il peut se déclencher aussi à la suite de l'injection d'une substance étrangère (pénicilline ou d'autres médicaments).

Bien que le terme anaphylaxie englobe la plupart des hypersensibilités de type I, il n'inclut pas un cas assez fréquent appelé **atopie**= prédisposition héréditaire de certaines personnes à avoir spontanément (sans étape préalable de sensibilisation) des allergies de type I à certains antigènes

environnementaux (comme les pollens de plantes, les moisissures, les acariens de la poussière ou les aliments). En conséquence, lorsque ces personnes se trouvent en présence de quantités, même infimes, de l'allergène approprié, elles manifestent rapidement des symptômes d'urticaire, de rhume des foins ou d'asthme.

I-1. Les phases d'hypersensibilité de type 1

Le phénomène d'hypersensibilité de type 1 se déroule en 2 étapes :

a) Phase de sensibilisation

Elle débute lors du premier contact avec l'allergène. Celui-ci va être pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et présenté aux lymphocytes T CD4 au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T CD4 vont se différencier en lymphocytes capables d'engendrer une réponse immunitaire de type Th2. Les lymphocytes Th2 synthétisent des interleukines (principalement IL-4, IL-10 et IL-13) qui provoquent la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B (**Figure 23**). Ces IgE vont se fixer par leur fragment constant aux mastocytes et polynucléaires basophiles par leur récepteur de haute affinité aux IgE (FcεRI) et aux macrophages, aux polynucléaires éosinophiles, aux lymphocytes B, aux plaquettes par leur récepteur de basse affinité aux IgE (FcεRII = CD23).

b) Phase de déclenchement

Elle débute lors du deuxième contact avec l'allergène qui va ponter les IgE se trouvant à la surface des mastocytes et polynucléaires basophiles (**Figure 25**). Ce pontage provoque une dégranulation avec libération d'histamine, d'héparine, d'enzymes protéolytiques (tryptase, β-glucosaminidase ...), de facteurs chimiotactiques (ECF-A ...), la synthèse de médiateurs dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines (PG), thromboxane, leucotriènes (LT)) et du PAF (facteur d'activation des plaquettes) ainsi que la production de cytokines : IL-4, IL-6, TNF-α.

Les monocytes/macrophages, les polynucléaires éosinophiles et les plaquettes interviennent dans un 2^{ème} temps essentiellement par l'intermédiaire des mêmes médiateurs. Ils participent majoritairement à la phase semi-retardée (≈ 6^{ème} heure) de l'hypersensibilité immédiate.

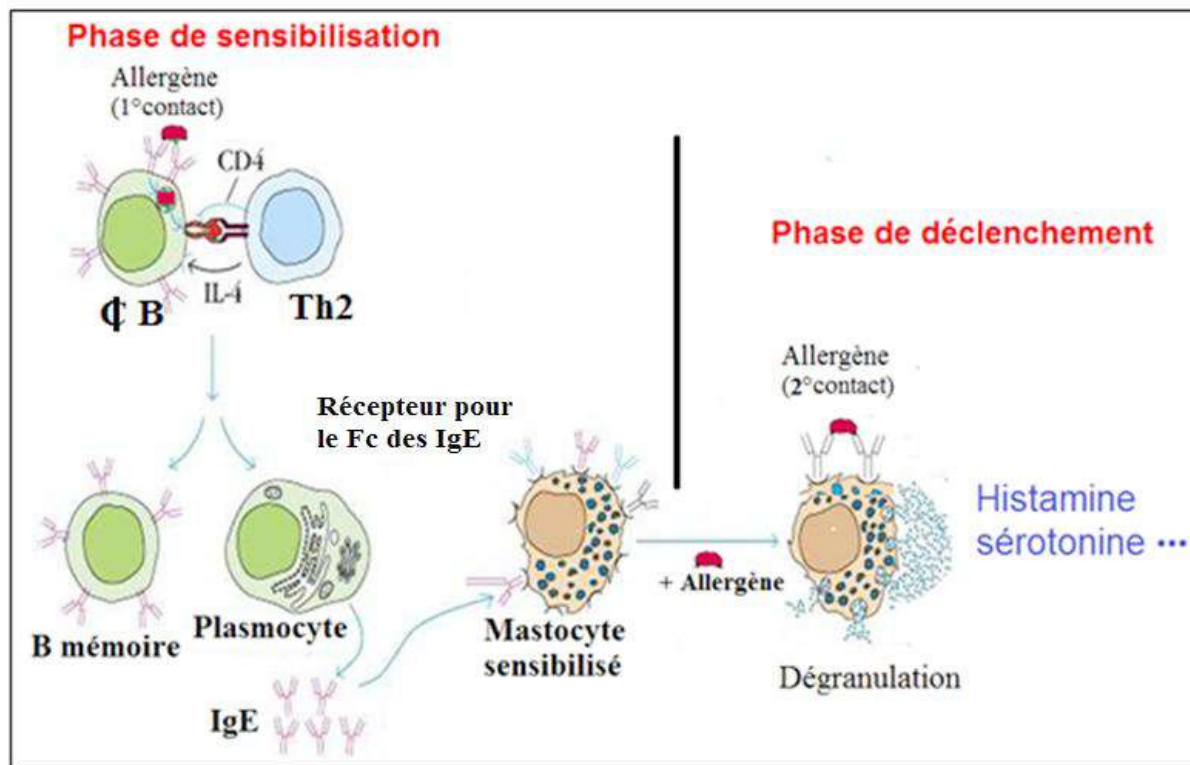


Figure 23. Mécanisme de l'hypersensibilité de type I (Owen 2018, modifiée).

I.2. Impact des différentes molécules relarguées

***Histamine** : bronchoconstriction et vasodilatation artériolo-capillaire par les récepteurs H1 (augmentation des sécrétions gastriques par les récepteurs H2).

***Enzymes protéolytiques** : produisent du fragment C3 et des kinines qui ont un rôle de vasodilatation et de chimio-attraction.

***LT-C4, LT-D4, PG-D2** : contraction des muscles lisses bronchiques, sécrétion de mucus et œdème muqueux.

***PAF** : activation des plaquettes (formation de microthromboses), contraction des muscles lisses .

***LT-B4** : chimio-attraction des polynucléaires neutrophiles et activation de leurs fonctions oxydatives.

La connaissance de ces mécanismes permet de comprendre les principaux signes cliniques associés aux pathologies allergiques. De manière très simplifiée :

- bronchoconstriction, sécrétion de mucus, œdème muqueux pour l'asthme
- vasodilatation, œdème pour les états de choc anaphylactique, les urticaires, l'œdème de Quincke, les rhinites, les conjonctivites ...

I.3. Exemples d'hypersensibilité de type I

-Rhinites allergiques (10% de la population) provoquées par les pollens d'arbres, d'herbacées et de graminées causant une inflammation des muqueuses du nez et des yeux, se traduisant par la congestion (rougeur et œdème) , le prurit (démangeaisons) et les éternuements.

-Asthme provoqué par des allergènes inhalés (poussières de maison contenant des acariens).

Il se caractérise par une obstruction des bronches (due à l'action broncho-constrictrice de l'histamine : diminution du diamètre) avec insuffisance ventilatoire et une hypersécrétion de mucus.

-Allergies alimentaires apparaissant dans les minutes ou les heures qui suivent l'ingestion de certains aliments : exemples : lait de vache, œufs, , se manifestant par de la diarrhée, des vomissements pouvant s'accompagner d'urticaire et même de choc.

-Allergies médicamenteuses : dues à des antibiotiques : β lactamines, chloramphénicol, tétracyclines chez l'homme.

II. Hypersensibilités de type II (cytotoxiques)

Se déclenchent lorsque les anticorps (des IgG et des IgM plutôt que des IgE) se lient aux antigènes fixés à la surface de la membrane plasmique de cellules cibles de l'organisme stimulant par la suite leur phagocytose et leur lyse, en présence du complément. L'hypersensibilité de type II peut apparaître lors d'une réaction à une transfusion de sang incompatible où les globules rouges étrangers sont lysés par le complément (Fig. 24).

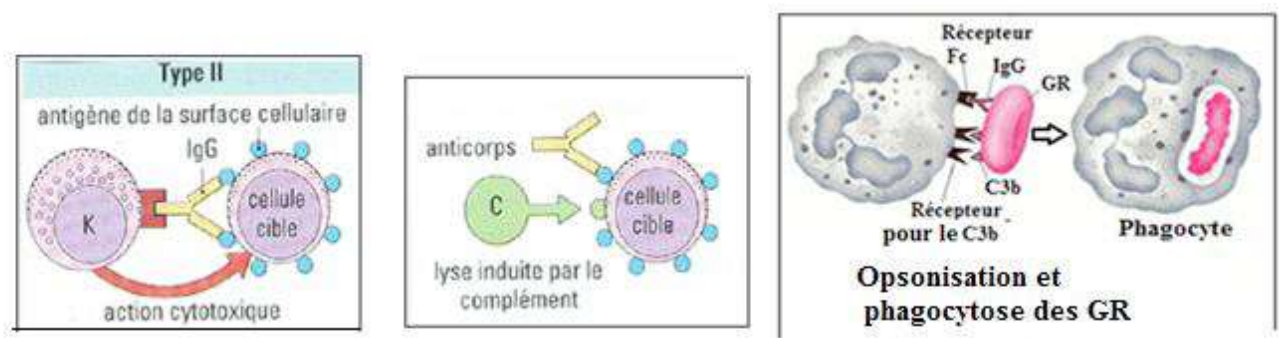


Figure 24. Mécanisme de l'hypersensibilité de type II (Owen 2014, modifiée).

II.1. Maladie hémolytique du nouveau-né

Une mère rhésus négatif (Rh-) porte un enfant rhésus positif (Rh+). A l'accouchement une hémorragie placentaire peut se produire et libérer des hématies dans la circulation de la mère. Ces hématies induisent alors chez la mère la production d'anticorps anti rhésus+ de classe IgG. Ceux-ci, lors d'une grossesse ultérieure passent dans la circulation fœtale à travers le placenta. Si le 2^{ème} fœtus est également Rh+ incompatible, ces anticorps en présence du complément produisent une hémolyse. La prophylaxie de la maladie hémolytique du nouveau-né consiste à administrer à la mère Rh- immédiatement après la naissance du 1^{er} enfant Rh+, des anticorps anti- Rh+ (anti-D). Ces anticorps éliminent les globules rouges Rh+ du premier enfant passés chez la mère, empêchant de cette façon l'immunisation de la mère (Fig.25).

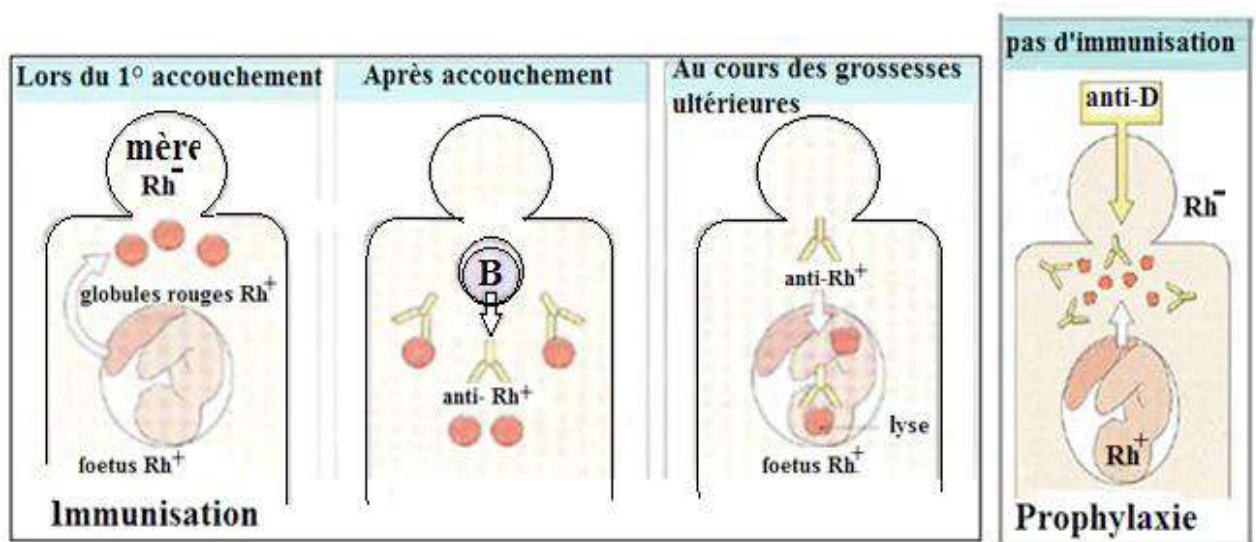


Figure 25. Mécanisme de la maladie hémolytique du nouveau-né (Owen 2014, modifiée).

II.2. Réactions induites par des médicaments

Certains médicaments ou leurs métabolites se fixent sur les éléments figurés du sang (érythrocytes, plaquettes ou leucocytes) forment des conjugués immunogènes (haptène = médicament ; porteur = surface cellulaire) et provoquent la production d'anticorps dirigés contre ces médicaments. Ces anticorps en présence du complément entraînent la lyse cellulaire (Fig.26).

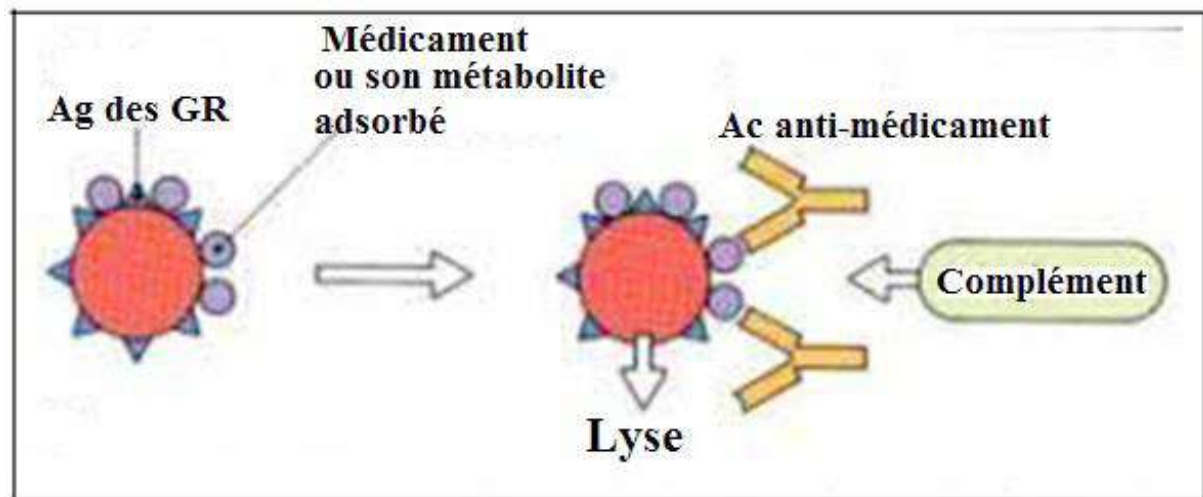


Figure 26. Anémie hémolytique due aux médicaments (Owen 2014, modifiée).

**** Quelques exemples**

- **Anémie hémolytique** (lyse des hématies = diminution des GR dans le sang) provoquée par l'usage de la pénicilline (antibiotique), de l'acide aminosalicylique (aspérine) ...etc
- Thrombopénie** (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) due à la prise de Séromid (sédatif) avec pour conséquence un défaut de la coagulation sanguine.
- Leucopénie** (diminution du nombre de globules blancs dans le sang) après la prise du chlorophénicol (antibiotique) avec pour conséquence une augmentation de la sensibilité aux infections.

III. Hypersensibilités de type III

Les **hypersensibilités de type III (semi-retardées)** surviennent lorsque les antigènes circulants sont répartis dans le sang et dans l'organisme, et que les complexes immuns insolubles (antigène-anticorps) formés ne peuvent pas être éliminés d'une région précise (**Figure 27**). De nombreuses réactions allergiques de type III accompagnent des affections auto-immunes comme la glomérulonéphrite, le lupus érythémateux aigu disséminé et la polyarthrite rhumatoïde. Elles sont d'apparition semi-retardée 4 à 6h.

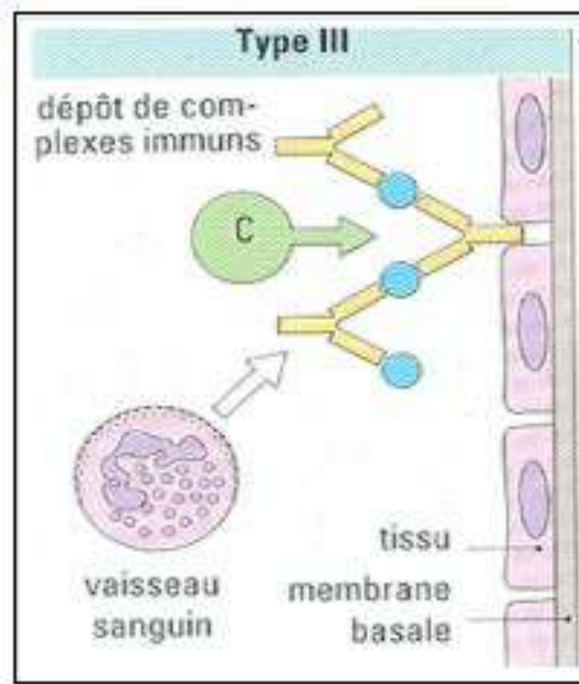


Figure 27. Mécanismes de l'hypersensibilité de type III (Owen 2014, modifiée).

III.1. Alvéolites allergiques (pneumonies allergiques)

Réactions locales induites généralement par des poussières contenant des spores de certaines souches bactériennes, des spores de certains champignons d'antigènes d'insectes...etc. Exemple de la maladie du poumon des fermiers : les fermiers exposés à la poussière du foin moisi (contenant des actinomycètes thermophiles) une 2^e ou énième fois développent une réaction d'HS III. Elle se traduit par la formation, dans la circulation, de complexes actinomycètes – Ac , en excès d'anticorps produits lors du 1^{er} contact. Les complexes les plus gros précipitent et se déposent dans les parois vasculaires, s'ils fixent le complément ils entraînent une lyse tissulaire. Des fragments C3a et C5a détachés du complément sont des histamino-libérateurs entraînant un érythème et un oedème. Ils sont aussi attractifs des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles. Les polynucléaires neutrophiles tentant de phagocyter les complexes immuns, libèrent des enzymes qui lèsent les tissus locaux. Les plaquettes s'agrègent au site de la réaction et peuvent entraîner une occlusion du vaisseau sanguin et une nécrose dans les cas les plus graves. Le prototype expérimental en est la réaction d'Arthus.

III.2. Maladie sérique : (lors d'une immunisation passive = sérothérapie)

Elle a été étudiée chez le lapin. Elle a été constatée chez l'homme lors des sérothérapies utilisant des doses massives d'anticorps de sérum hétérologue (cas de la diphtérie : sérum de cheval

anti-diphtérique). La maladie sérique a été constatée chez certains patients 8 jours après injection de doses importantes de sérum hétérologue (sérum de cheval anti- diphtérie) dans un but thérapeutique. Ces patients avaient de la fièvre, des ganglions volumineux, des douleurs au niveau des articulations enflées associées à une baisse du complément sérique et une albuminurie transitoire (reflétant l'atteinte rénale). Ces symptômes résultent du dépôt de complexes solubles Ag (sérum de cheval) - Ac formés en excès d'Ag (sérum de cheval). Ces patients ont commencé à produire au bout de 8 jours des anticorps contre les protéines étrangères du sérum de cheval. Les complexes immuns les plus gros activent le complément et induisent par conséquent l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Cela aide les complexes immuns, de taille moins grosse, de se déposer en différents endroits des parois vasculaires de la peau, des articulations, du rein....etc.

Lorsque chez ces patients le taux d'anticorps anti-sérum de cheval augmente, les complexes immuns plus gros se forment et sont éliminés par les cellules phagocytaires et le syndrome disparaît.

IV. Hypersensibilités de type IV ou retardées

C'est une réaction spécifique d'antigènes mettant en jeu des lymphocytes T en l'absence d'anticorps et caractérisée par une accumulation de cellules mononuclées (lymphocytes Th1, Tc et macrophages) au site de la réaction. Donc c'est une hypersensibilité à médiation cellulaire (fig.28). Elle apparaît lors d'un 2e contact et nécessite **48 à 72 h** pour se développer (elle est appelée retardée comparée à l'HS de type 1, qui est de quelques minutes.

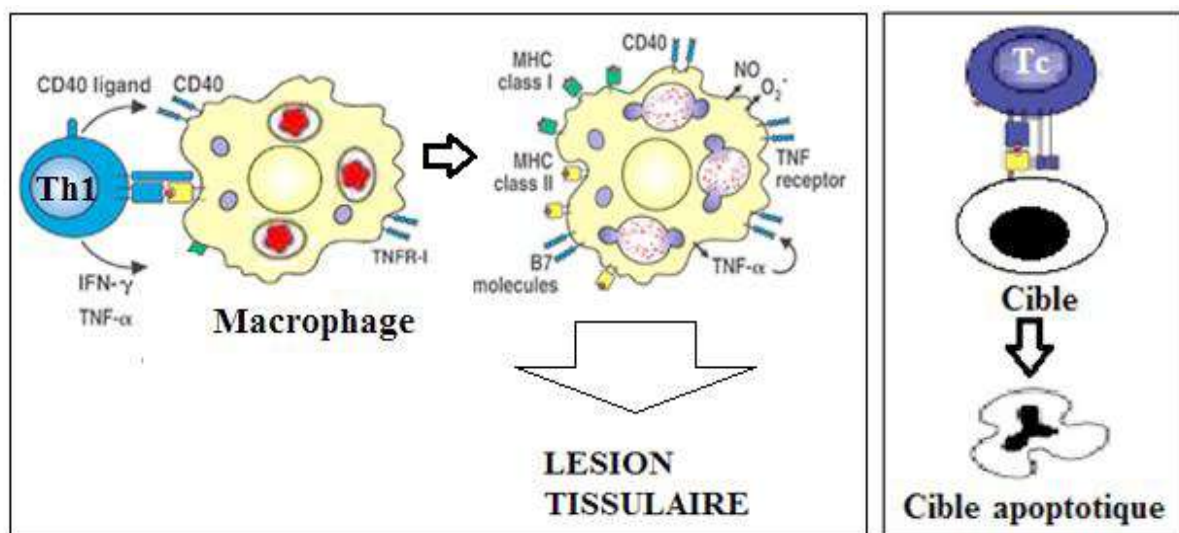


Figure 28. Réponse immunitaire à médiation cellulaire. Th1 (TCD4 effecteur) ; Tc (TCD8 effecteur) (Owen 2014, modifiée).

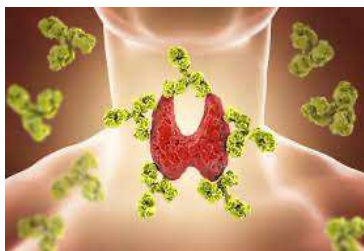
IV.1. Exemple classique : hypersensibilité tuberculinique

Chez l'homme vacciné par le BCG (souche atténuée de Calmette et Guérin), le test intradermique ou l'intradermo-réaction est réalisé pour rechercher une immunisation à la tuberculose : injection sous cutanée de tuberculine à l'avant-bras. Si à 48h apparaît une réaction cutanée à ce niveau : érythème et induration, on en conclue que la personne est toujours immunisée (protégée) vis-à-vis de la tuberculose.

IV.2. Hypersensibilité de contact

C'est une allergie de contact ou eczéma (plaques érythémateuses) qui se produit au site de contact avec l'allergène. Certaines substances de faibles poids moléculaire, < 1Kd, (haptènes) peuvent traverser la peau et se lier, de façon covalente ou non aux protéines et cellules de la peau et sensibiliser le sujet de manière à provoquer, lors d'un 2^e contact, une réaction caractérisée par un érythème, œdème et une vésiculation apparaissant quelques heures après. Cette réaction est due à :

- Des substances organiques rencontrées au cours de la vie professionnelle : le chrome (ciment), le formol, les anti-oxydants, la térébenthine (peinture) ...etc
- Des substances rencontrées dans la vie quotidienne : les cosmétiques (produits de beauté), certains tissus synthétiques, des colorants, le caoutchouc, des médicaments d'application locale. La lésion épidermique de la réaction d'HS de contact présente un infiltrat de cellules mononuclées apparaissant entre 6h et 8h et maximale entre 12h et 15h, accompagnée d'un oedème avec formation de microvésicules contenant des cellules mononuclées (lymphocytes T activés et macrophages).



Chapitre IX- Auto-immunité

L'auto-immunité résulte de défauts dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi. Les maladies auto-immunes surviennent quand la rupture de la tolérance au soi entraîne des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des lymphocytes T et/ou des lymphocytes B produisant des auto-anticorps spécifiques d'autoantigènes.

Les maladies auto-immunes sont fréquentes (prévalence : 5 %) et sont la troisième cause de mortalité dans les pays développés. Elles sont très hétérogènes et sont classées habituellement en deux groupes :

- les maladies spécifiques d'organes dans lesquelles les anticorps ou les lymphocytes T sont dirigés contre des antigènes restreints à une distribution tissulaire ou à un organe (exemples : diabète de type 1)
- les maladies non spécifiques d'organe où la distribution des auto-antigènes est ubiquitaire et où la formation de complexes immuns circulants aboutit à une maladie systémique avec des atteintes diffuses et polymorphes (exemple : lupus érythémateux systémique).

Ce sont des maladies multifactorielles (terrain génétique prédisposant, facteurs environnementaux, facteurs hormonaux) mais d'étiologie inconnue dans la majorité des cas.

Leur évolution est le plus souvent chronique sur plusieurs années et les associations de maladies sont fréquentes. Les traitements actuels ont pour objectifs de réduire la réponse immune et l'inflammation et de pallier les conséquences fonctionnelles des atteintes cellulaires ou tissulaires.

I-. Les intervenants de la réponse auto-immune

I-1. Les auto-antigènes

Ils sont soit spécifiques d'organes car présents dans un seul organe (thyroperoxydase dans les thyrocytes) ou à la surface d'un seul type cellulaire (antigènes de globules rouges dans les anémies hémolytiques auto-immunes), soit ubiquitaires et présents dans toutes les cellules (ADN, nucléoprotéines, mitochondries).

I-2. Les lymphocytes T et les lymphocytes B auto-réactifs

Leur activation et leur expansion sont étroitement contrôlées chez l'individu sain (tolérance périphérique). En l'absence d'anomalie de la tolérance centrale, les lymphocytes auto-réactifs sont

des cellules dont l'affinité pour l'auto-antigène est insuffisante pour induire leur délétion au niveau central mais suffisante pour induire leur anergie. C'est la levée de l'anergie par des mécanismes pathologiques divers qui conduit à leur activation. Néanmoins il existe une auto-immunité physiologique non dommageable pour l'organisme et indispensable au maintien d'un état permanent de vigilance par des auto-anticorps naturels non pathogènes de faible affinité, généralement polyréactifs car reconnaissant des antigènes du soi mais également des antigènes étrangers ou des antigènes très conservés entre les espèces. Il s'agit d'antigènes polysaccharidiques ou glycolipidiques présents sur les membranes des cellules eucaryotes et procaryotes. Chez la souris, ils sont produits par une population de lymphocytes B1 (CD5+ ou CD5-) de la cavité péritonéale, chez l'homme ils représentent environ 20 % des lymphocytes B circulants. Les auto-anticorps produits après activation des lymphocytes B2 auto-réactifs de forte affinité peuvent avoir une action pathogène.

II-3. Les cellules dendritiques

Elles jouent un rôle important dans l'auto-immunité. Elles peuvent être soit tolérogènes (Exemple des cellules dendritiques immatures induisant une délétion de lymphocytes T autoréactifs ou une expansion de lymphocytes T régulateurs), soit immunogènes et stimulantes des lymphocytes T ou B auto-réactifs après activation par des phénomènes inflammatoires. Par exemple, la sécrétion d'interféron type 1 par les cellules dendritiques plasmacytoïdes orchestre la rupture de tolérance aux antigènes nucléaires au cours du lupus érythémateux systémique.

II. Facteurs génétiques

Le développement de l'auto-immunité dépend de gènes de susceptibilité comme le suggère l'existence de maladies auto-immunes familiales. La majorité des maladies auto-immunes sont polygéniques et associées à de multiples loci, mais certaines sont monogéniques.

II.1. Maladies auto-immunes multigéniques

L'association entre le système HLA et les maladies auto-immunes est reconnue. Elle peut impliquer la tolérance centrale, en influençant la sélection positive ou négative thymique. Elle peut aussi intervenir au niveau périphérique par l'aptitude de certains allèles HLA à présenter des auto-antigènes particuliers aux lymphocytes T. On peut citer des exemples d'associations : diabète de type 1 et allèles HLA DR3/DR4, polyarthrite rhumatoïde et allèle DR4, maladie coeliaque et allèles HLA DQ2, DQ8. D'autres gènes non HLA du Complexe Majeur d'Histocompatibilité sont aussi impliqués. Par exemple, les déficits homozygotes en certaines protéines du complément (C1q, C2

et C4) sont fortement associés au développement du lupus érythémateux systémique. Des polymorphismes de gènes intervenant dans la régulation des réponses immunes sont aussi associés à diverses maladies auto-immunes comme les gènes codant des cytokines, ou des récepteurs au Fc des immunoglobulines.

II.2. Maladies auto-immunes monogéniques

Des mutations sur les gènes de certains facteurs de transcription sont responsables de maladies extrêmement rares mais très sévères chez l'homme. Les mutations sur le gène AIRE (auto-immune regulator, impliqué dans la sélection thymique) sont à l'origine du syndrome polyendocrinien auto-immun (APS/APECED). Les mutations sur le gène Foxp3 entraînent un déficit en cellules T régulatrices associé au syndrome IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome). Des mutations sur les gènes codant pour Fas ou FasL, entraînant une anomalie de l'apoptose, sont à l'origine de syndromes prolifératifs auto-immuns.

III. Facteurs déclenchants

Sur un fond génétique particulier, divers facteurs environnementaux se surajoutent pour déclencher une auto-immunité pathologique.

Les agents infectieux : dans plusieurs modèles expérimentaux il a été montré que les infections jouaient un rôle dans l'activation des lymphocytes auto-réactifs selon différents mécanismes. Des infections aiguës (*Mycoplasma Pneumonia*) ou des infections chroniques peuvent déclencher une maladie auto-immune.

Dans le diabète ont été impliqués des entérovirus (par mimétisme entre antigène de Coxsackie B4 et glutamic acid decarboxylase (GAD)), dans la thyroïdite de Hashimoto des rétro virus, dans le lupus le virus d'Epstein Barr (EBV). Différents agents physicochimiques peuvent participer au déclenchement des maladies auto-immunes: les rayons Ultra-Violets dans le lupus, de nombreux médicaments dans le lupus ou certaines thrombopénies et anémies hémolytiques auto-immunes, le tabac, la silice, mais aussi des protéines alimentaires (gliadine et maladie coeliaque). Certaines maladies auto-immunes sont déclenchées par un traumatisme (antigènes exclus du cristallin et uvéite post traumatique, cf. infra) ou d'origine néoplasique (expression de néo auto-antigènes liée aux événements oncogènes).

Les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez la femme et le rôle des hormones sexuelles (oestrogènes) a bien été montré dans divers modèles expérimentaux.



Chapitre X- Transplantations

ou greffes

La transplantation ou greffe consiste à prélever de cellules, des tissus ou un organe en vue de les transplanter chez un receveur atteint d'une maladie organique incurable ou terminale.

I. Les différents types de transplantation

La transplantation de tissus, d'organes ou de cellules peut s'effectuer entre individus différents. On distingue plusieurs types de transplantations selon l'espèce et la provenance des tissus greffés et des receveurs :

- **Autogreffe** : Le donneur et le receveur sont le même individu. Les tissus transplantés ne sont pas rejetés.

- **Isogreffe** : Transplantation de tissu entre individus identiques génétiquement. Ce type de greffe peut s'effectuer chez l'humain, lorsque les sujets sont des jumeaux identiques, ou chez les animaux, lorsqu'on est en présence de souches congéniques. Les CMH de ces individus sont identiques et il n'y a pas de rejet immunitaire.

- **Allogreffe** : L'allogreffe consiste en la transplantation de tissus entre individus non-identiques, appartenant à une même espèce. Dans la plupart des cas, ces tissus transplantés seront rejetés par le système immunitaire à cause des polymorphismes des CMH et d'autres antigènes mineurs.

- **Xénogreffe** : Transplantation entre individus d'espèces différentes, comme la transplantation de cœur de porc ou de singe chez un humain. Ce type de greffe est rejeté très rapidement.

Malgré une immunosuppression efficace et soutenue, il est important que le donneur et le receveur soient les plus compatibles possibles, c.-à-d. une similarité accrue au niveau des antigènes majeurs, pour que le tissu greffé puisse survivre à long terme.

II. Les aspects du rejet de greffe

II.1. Mécanismes impliqués dans le rejet de greffe

Le rejet des greffes est médié principalement par une réponse immune cellulaire contre les antigènes allogéniques (CMH principalement) exprimés sur les cellules du greffon. Le rejet peut être divisé en deux phases : la phase de sensibilisation, dans laquelle les lymphocytes réagissant contre les antigènes du donneur s'activent et prolifèrent, et la phase effectrice, dans laquelle la destruction du tissu greffé prend place.

II.1.1. Phase de sensibilisation

Pendant la phase de sensibilisation, les lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ s'activent et prolifèrent suite à la présentation des antigènes allogéniques. Les antigènes d'histocompatibilité majeurs et mineurs sont impliqués. En règle générale, la réponse immune à des antigènes mineurs est plus faible. La présentation des alloantigènes peut s'effectuer par les cellules du donneur et/ou les cellules de l'hôte, déterminant une présentation directe ou indirecte respectivement.

a) La présentation directe

La majorité des tissus greffés contiennent des leucocytes passagers. Ces leucocytes sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) exprimant les CMH du donneur. Suite à la greffe, ces CPA migrent aux nœuds lymphatiques ou autres organes lymphoïdes secondaires, où elles activeront les cellules T $CD4^+$ « helper » (T_H). Ces CPA doivent aussi fournir les signaux de co-stimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes. Les cellules T_H reconnaîtront à la fois les CMH du donneur comme étant étrangers ainsi que le peptide présenté par ces CMH. Étant donné la plus grande proportion de cellules T_H qui seront activées par des CMH étrangers, la réponse immune en sera aussi décuplée. Les cellules dendritiques se retrouvent dans la plupart des tissus, et sont reconnus comme étant des CPA professionnelles (expriment de manière constitutive le CMH de classe II et fournissent les signaux de co-stimulation), ce qui les promeut au rang des principales actrices dans la présentation directe.

b) La présentation indirecte

Lors d'une greffe de tissus ou de cellules, des bris tissulaires sont nécessaires à l'implantation du greffon, ce qui entraîne la phagocytose de protéines allogéniques par les CPA du

receveur. Ces CPA vont ensuite migrer aux organes lymphoïdes secondaires pour les présenter aux cellules T_H via leur CMH du donneur pour les activer.

II.1.2. La phase effectrice

Une variété de mécanismes est impliquée lors de la phase effectrice du rejet. Les réactions cellulaires les plus communes comprennent les réactions d'hypersensibilité retardée (« delayed-type hypersensitivity ») et la cytotoxicité induite par les CTL (voir **figure 33**). Les réactions d'hypersensibilité retardée sont causées par la sécrétion de certaines cytokines par les T_H qui induisent une forte réaction inflammatoire localisée. Cette réaction est caractérisée par un influx massif de cellules inflammatoires, dont les macrophages sont les principaux intervenants, provoquant donc le dommage au tissu greffé. Les CTL sont, pour leur part, principalement des cellules $T\ CD8^+$, restreintes aux CMH de classe I, mais parfois aussi des cellules $T\ CD4^+$, restreintes aux CMH de classe II. Suite à leur activation spécifique par les CPA du donneur ou du receveur, ainsi que par les T_H , les CTL prolifèrent et migrent dans la circulation pour trouver leur cible. Lorsqu'un CTL reconnaît sa cible en reliant son TCR avec le CMH de classe I des cellules du greffon, il détruit cette dernière soit en induisant l'apoptose par Fas, soit en relâchant des enzymes (perforine et granzyme) qui percent la membrane et fragmentent l'ADN. Le meilleur moyen pour vérifier si un tissu greffé est en processus de rejet est d'effectuer une biopsie et de vérifier la présence de lymphocytes infiltrants par immunohistochimie.

Des mécanismes moins communs de la phase effectrice de rejet sont la lyse par le complexe anticorps-complément et l'ADCC (« Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity »). Lorsque des anticorps spécifiques aux peptides antigéniques du greffon sont produits par les lymphocytes B, ils se retrouvent dans la circulation sanguine, cherchant leur cible. Les anticorps fixés à la surface des cellules du donneur peuvent, selon leur isotype, activer la cascade du complément, menant à la lyse de la cellule cible. Lors de l'ADCC, les anticorps liés à leur cible activent certaines cellules cytotoxiques via leur récepteur de la région Fc des immunoglobulines. Les cellules possédant ce récepteur sont les cellules NK, les macrophages, les monocytes, les neutrophiles et les éosinophiles. La majorité de ces cellules lysent leur cible en relâchant des enzymes cytolytiques ou en sécrétant le TNF (« Tumor necrosis factor ») (voir **figure 29**).

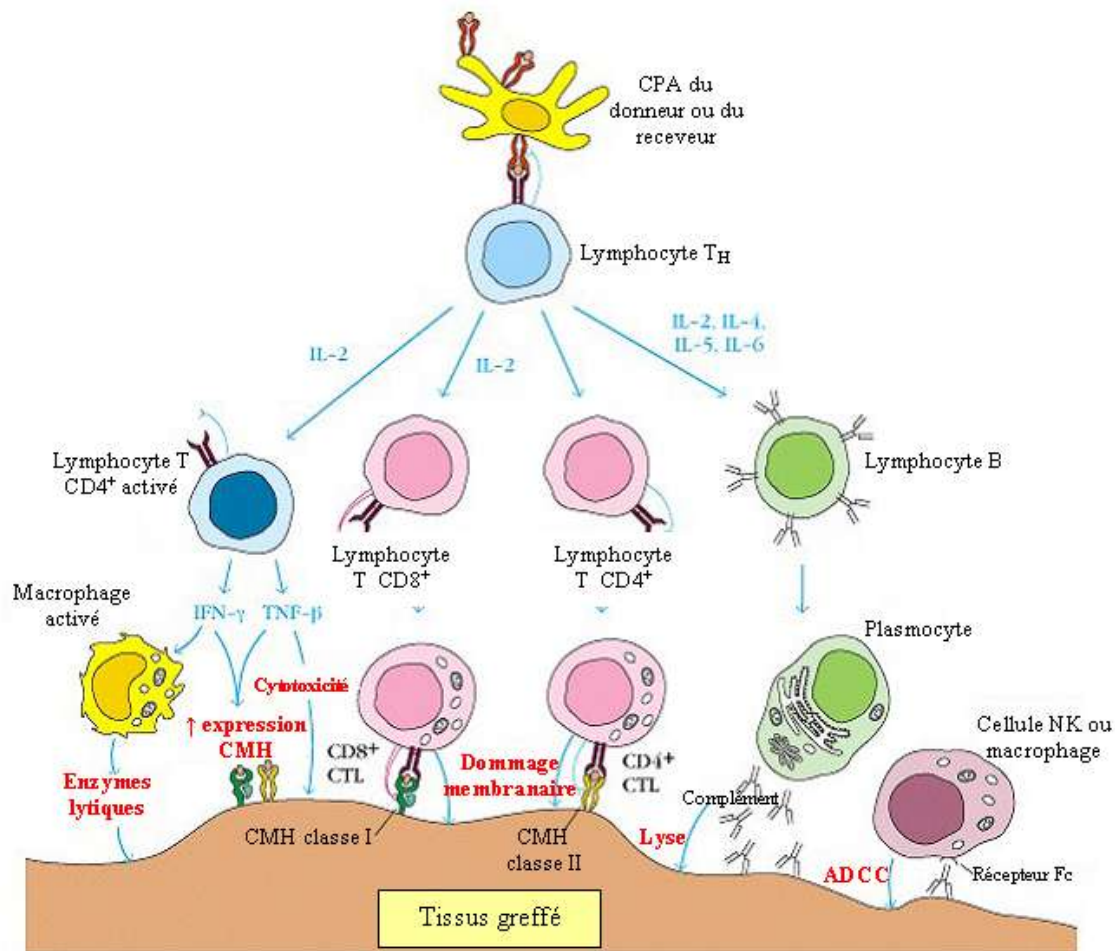


Figure 29 : Mécanismes immunologiques impliqués dans les rejets de greffes (Owen 2014, modifiée).

II.2. Les types de rejets

On distingue trois types de rejet immunitaire suite à une greffe: le rejet hyperaigu, aigu et chronique.

II.2.1. Le rejet hyperaigu

Le rejet hyperaigu est généralement causé par la fixation d'anticorps circulants et préformés (anticorps réagissant contre les antigènes du greffon) sur le tissu transplanté, causant ainsi une forte réaction inflammatoire et une forte coagulation du sang en quelques minutes à quelques heures suivant la transplantation. Ce type de rejet se produit lors de transplantations d'organes solides. Les antigènes causant ce type de réaction sont les antigènes des groupes sanguins et les CMH qui ont déjà été mis en présence du système immunitaire du receveur pendant une grossesse, une transfusion ou une greffe. Les xénogreffes génèrent aussi un rejet hyperaigu, causé par la présence d'anticorps

circulants naturels dirigés contre les antigènes provenant d'autres espèces. Les tests préventifs sont aujourd'hui le meilleur moyen pour contrer ce type de rejet.

II.2.2. Le rejet aigu

Le rejet aigu est causé par le développement de réponses cellulaires et humorales spécifiques qui surviennent environ une semaine suivant la transplantation. C'est durant cette période que l'emploi d'immunosuppresseurs devient essentiel pour permettre la survie du greffon. En absence d'immunosuppression, le tissu greffé est infiltré de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, ainsi que d'autres leucocytes, et on détecte aussi la présence d'alloanticorps circulants. Ces phénomènes mènent à la destruction du tissu greffé.

II.2.3. Le rejet chronique

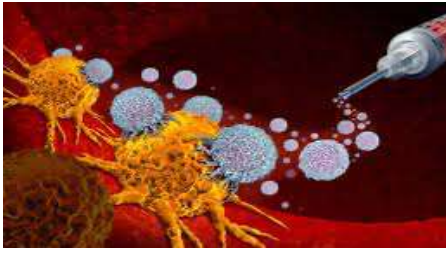
Si le tissu greffé survit au rejet hyperaigu et aigu, une période de quiétude s'installe. Cette période peut durer plusieurs années où les fonctions du greffon apparaissent normales. C'est pendant cette période que le rejet chronique peut survenir. Il n'existe aucun médicament à ce jour permettant de contrer ce phénomène qui se produit chez 50% des patients transplantés. Le rejet chronique est caractérisé par une occlusion lente et constante des artères, des veines et des autres structures tubulaires du tissu greffé. L'occlusion vasculaire atteint un point critique, causant ainsi une ischémie menant à la nécrose et la fibrose tissulaire. Les causes du rejet chronique ne sont pas encore connues, mais il existe un lien entre le développement d'un rejet aigu et le rejet chronique.

IV. GVHD

Dans le cas de greffe de moelle osseuse, la situation inverse peut se produire. C'est-à-dire que ce n'est pas l'hôte qui rejette le greffon, mais le greffon qui rejette l'hôte. En effet la présence de lymphocyte T matures contaminant les cellules de moelle osseuse d'un donneur peuvent s'activer contre les CMH du receveur et engendrer des sévères réactions inflammatoires, appelées GVHD (« graft-versus-host disease »). Les effets se reflètent par des éruptions cutanées, des diarrhées et des inflammations pulmonaires. Ces réactions peuvent se produire non seulement en cas de disparité des CMH de classe I et II, mais aussi des antigènes mineurs. Les GVHD sont une complication commune des situations de greffe de moelle osseuse, et elles peuvent être contrôlées par élimination préalable des lymphocytes T des cellules de moelle greffée et par administration d'immunosuppresseurs pendant une courte période suivant la greffe de moelle.

V. Les immunosuppresseurs

L'emploi d'immunosuppresseurs permet aujourd'hui la survie de milliers de greffes à travers le monde. Malgré le développement de nouvelles formulations chimiques d'immunosuppresseurs de plus en plus efficaces pour contrôler le rejet cellulaire, leur usage s'accompagne indéniablement d'effets secondaires néfastes. En effet, les patients sous traitement immunosuppresseur sont plus sujets aux infections et au développement de cancer, puisque tout leur système de défense est déprimé, dû à l'action non-spécifique de ces drogues. De plus, l'emploi de certains immunosuppresseurs peut être néphrotoxique et neurotoxique. Dans le but d'augmenter la spécificité de l'immunosuppression, certains anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été développés. La plupart sont dirigés contre des récepteurs sur les lymphocytes. Les anticorps polyclonaux sont dirigés contre des lymphocytes humains, comme l'ATGAM (« antithymocyte globulin ») et la thymoglobine. Après leur administration, ces anticorps provoquent la chute du nombre de lymphocytes totaux, mais particulièrement des lymphocytes T. Ces anticorps sont surtout utilisés lors d'épisodes de rejet aigu. Par contre, leur emploi est associé à des effets secondaires importants comme des réactions allergiques et un risqué élevé d'infections.



Chapitre XI- L'immunothérapie

I. Définition

L'immunothérapie consiste à utiliser les composants du système immunitaire, en les modifiant de façon plus ou moins importante, pour traiter des maladies aussi diverses telle que les maladies infectieuses, certains cancers ou les nombreuses maladies du système immunitaire.

Initialement, l'immunothérapie consiste à utiliser un des composants du système immunitaire, les anticorps, qui reconnaissent spécifiquement des substances étrangères pour les éliminer. Ces anticorps préparés chez l'animal, sont injectés sous forme de sérums

(sérothérapie). Ces derniers contiennent un mélange d'anticorps spécifiques de l'agent pathogène à éliminer (bactéries, virus...), chaque anticorps agissant sur un site précis de l'agent pathogène qui constitue sa cible. Aujourd'hui, la sérothérapie est toujours utilisée, par exemple pour prévenir la survenue du tétanos chez un accidenté dont le statut vaccinal est indéterminé ou pour traiter des morsures de serpents venimeux.

Depuis 1986, la possibilité de fabriquer en grande quantité un anticorps reconnaissant une cible unique et agissant avec très grande précision sur cette cible a révolutionné le traitement de maladies du système immunitaire telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn. Ces anticorps, dénommés anticorps monoclonaux, sont fabriqués par des cellules particulières d'origine murine, les hybridomes, qui ont la capacité de se multiplier indéfiniment et de produire toujours le même anticorps (*cf. cours anticorps monoclonaux*). Une autre avancée majeure en immunothérapie aura été le développement de l'ingénierie génétique des anticorps. Ceci a permis de transformer progressivement les anticorps monoclonaux initialement d'origine murine en anticorps humains, éliminant ainsi certains effets secondaires néfastes. En effet, les anticorps murins, comme tous ceux préparés chez l'animal, peuvent provoquer une réaction du système immunitaire humain identifiant l'anticorps murin comme un agent étranger. Le système immunitaire humain produit alors des anticorps dirigés contre les anticorps murins, entraînant leur élimination et provoquant des effets adverses. Aujourd'hui, la possibilité de création et d'utilisation d'anticorps monoclonaux, dont la structure est de plus en plus proche de celle des anticorps humains, est une autre contribution significative au traitement des maladies du système immunitaire. La capacité de reconnaissance des anticorps pour éliminer une molécule ou une cellule anormale est également mise à profit pour traiter

des cancers tels que certains lymphomes ou certaines leucémies, des cancers du sein ou des cancers du côlon métastatique.

II. Objectifs et outils de l'immunothérapie

-Les objectifs de l'immunothérapie sont divers :

- Préventions des maladies infectieuses ;
- Préventions des maladies malignes viro-induites ;
- Correction ou substitution d'un déficit immunitaire primitif ou secondaire ;
- Traitement des maladies inflammatoires ;
- Traitement des maladies auto-immunes ;
- Traitement des hémopathies lymphoïdes et myéloïdes ;
- Traitement des cancers solides

-Les Outils de l'immunothérapie sont:

- La Sérothérapie ;
- L'Immunothérapie adoptive (transfert de lymphocytes cytotoxiques) ;
- La vaccinations (anti-infectieuse et anti-tumorale) ;
- L'Immunoglobulines polyvalentes (immuno-modulation),
- L'Anticorps monoclonaux et protéines de fusion (Rituximab, anti-TNF.....) ;
- Les immunosuppresseurs ;
- Les greffe d'organe et de moelle osseuse ;
- Thérapie génique

III. État des lieux de la recherche

Ce qui est tout à fait remarquable au cours des dernières années est qu'une meilleure compréhension des mécanismes subtils employés par le système immunitaire pour nous défendre ou pour provoquer des maladies du système immunitaire a conduit au design rationnel de nouveaux médicaments extrêmement efficaces pour le traitement de maladies fréquentes du système immunitaire. Il est intéressant de noter que la plupart de ces avancées sont directement issues de la recherche académique avant d'être développées par des sociétés de biotechnologies.

Par exemple, une meilleure compréhension des mécanismes de migration des cellules du système immunitaire a permis de développer des médicaments qui bloquent cette migration (Natalizumab ou Tysabri®), empêchant ainsi les lymphocytes de migrer dans le cerveau et de provoquer de nouvelles

lésions dans la sclérose en plaques. Autre exemple, une meilleure compréhension du dialogue entre les diverses cellules du SI a permis de mettre au point des médicaments qui stoppent ce dialogue et limitent l'action des cellules du système immunitaire responsables de maladie auto-immunes. C'est le cas d'un anticorps comme l'Efalizumab

(Raptiva®) qui sert à traiter le psoriasis en empêchant les globules blancs d'adhérer aux cellules de la peau, limitant ainsi l'évolution du psoriasis. L'identification des molécules fortement impliquées dans le développement de maladies auto-immunes a également contribué au traitement de celles-ci. Ainsi, l'Etanercept (Enbrel®) qui capture une molécule active, le TNF- α , avant qu'elle n'atteigne sa cible pour provoquer des lésions des articulations, est utilisée dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Cette molécule est aussi utilisée avec succès actuellement dans la maladie de Crohn.

IV. Les problèmes non résolus en immunothérapie

Le principal problème de l'immunothérapie reste globalement la difficulté à modifier de façon suffisamment précise le fonctionnement du système immunitaire. Modifier le fonctionnement d'un de ses composants induit toujours des risques de dysfonctionnement d'autres composants, engendrant ainsi des effets adverses parfois extrêmement sévères. Dans ce qui suit quelques exemple :

-L'anticorps, le TGN 1412, censé être un super stimulant du système immunitaire et testé en mars 2006 chez des sujets volontaires dans le cadre d'un essai clinique. Malheureusement, cet anticorps a provoqué une stimulation excessive des cellules du système immunitaire, une véritable « tempête de cytokines », qui a failli provoquer la mort des volontaires sains.

-Le Tysabri® illustre également des avantages mais aussi des risques de l'immunothérapie. Peu de temps après sa mise sur le marché aux États-Unis pour le traitement de la sclérose en plaques, trois décès ont été observés chez des malades après réactivation d'un virus au niveau cérébral. Malgré ces conséquences dramatiques, ce médicament, compte tenu de son efficacité, a été mis à nouveau à la disposition des médecins avec, bien entendu, des conditions d'utilisation particulièrement drastiques.

-Les essais de vaccination contre la maladie d'Alzheimer ont été un immense espoir et ont montré leur efficacité mais ont dû être interrompus en raison de la survenue de cas d'encéphalite chez quelques patients.

-Les médicaments dirigés contre le TNF- α pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn peuvent conduire à la résurgence de tuberculose.

En effet, toute modification du fonctionnement du système immunitaire et notamment les modifications amenées par l'immunothérapie peuvent conduire à des résultats bénéfiques

indéniables mais aussi à des effets adverses parfois redoutables. N'en est-il pas ainsi de tout médicament réellement efficace ? C'est pourtant dans l'optimisation des effets thérapeutiques et dans la diminution des effets adverses que résident les futurs challenges des immunothérapies de demain.

V. L'immunothérapie dans le traitement des cancers

Notre système immunitaire est capable de reconnaître les cellules cancéreuses et de les combattre. Il ne parvient cependant pas toujours à les repérer et à les éliminer. Les cellules cancéreuses utilisent en effet certaines stratégies pour empêcher les cellules immunitaires de les identifier et de les attaquer. C'est ce qui est appelé « mécanismes d'échappement tumoral ». Ces mécanismes sont de deux types. D'une part, les cellules cancéreuses peuvent se transformer de manière à ce que les cellules immunitaires ne les reconnaissent plus ; elles présentent alors un aspect semblable à celui des cellules saines. Ainsi camouflées, elles peuvent se multiplier et proliférer hors de tout contrôle. D'autre part, les cellules cancéreuses peuvent se protéger en bloquant l'activité des cellules immunitaires. Celles-ci les identifient, mais ne parviennent pas à les détruire.

L'immunothérapie vise à empêcher ou à désactiver ces mécanismes d'échappement tumoral pour que les défenses naturelles de l'organisme soient de nouveau en mesure de lutter contre le cancer.

V.1. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être attaquées et détruites. Pour cela, la tumeur déclenche des mécanismes très précis qui inactivent les cellules immunitaires et plus particulièrement les lymphocytes T. L'organisme ne peut pas alors fournir une réponse adaptée de l'organisme pour lutter contre les cellules cancéreuses. On dit que la tumeur « freine » le système immunitaire.

Des éléments clefs de ces mécanismes, appelés « **points de contrôle** » (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres) peuvent être bloqués par des traitements, appelés « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.

Par exemple, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales (Figure 30).

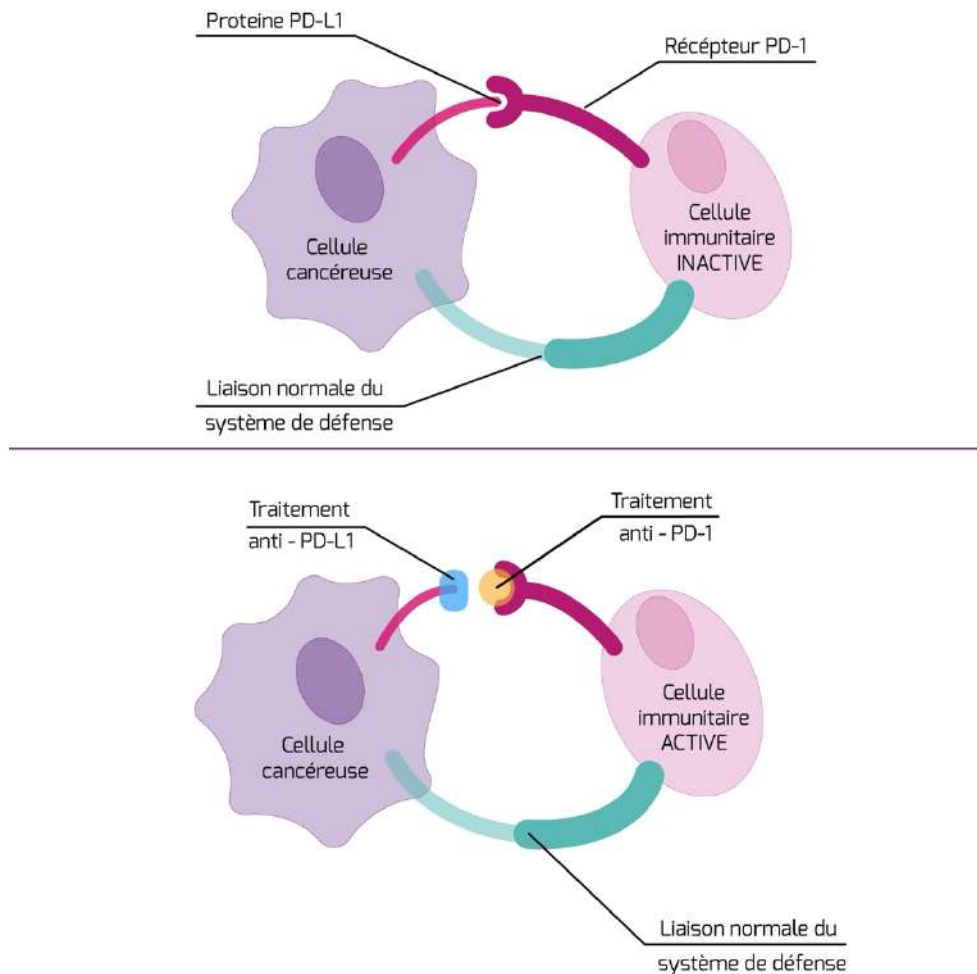


Figure 30. exemple des traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1 (Nivolumab et Pembrolizumab) (<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>)

****Effets indésirables***

Les effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont dus à une réponse immunitaire excessive. Ce phénomène peut provoquer des inflammations dans les tissus ou les organes, la peau et l'appareil gastro-intestinal étant les plus touchés. Ces effets peuvent également se manifester plusieurs mois après l'administration de la dernière dose.

Chez la plupart des personnes concernées, les effets indésirables sont légers et finissent par disparaître. Lorsqu'ils surviennent, il est important de les identifier rapidement pour pouvoir les traiter correctement.

V.2. Les vaccins

V.2.1. Les vaccins préventifs

Quelques virus (les *papillomavirus* humains, par exemple, ou HPV) peuvent favoriser l'apparition de certains cancers. La vaccination préventive vise à empêcher une infection par ces virus, de manière à diminuer le risque de voir apparaître ces cancers.

V.2.2. Les vaccins thérapeutiques

Les vaccins thérapeutiques ne visent pas à éviter la survenue de la maladie, mais à soigner un cancer qui s'est déjà déclaré : on parle parfois aussi de vaccins anti-cancer.

La vaccination thérapeutique « entraîne » le système immunitaire à reconnaître et à combattre plus efficacement les cellules cancéreuses.

Il existe différents types de vaccins thérapeutiques. Ceux-ci peuvent être fabriqués avec des cellules prélevées chez le patient ou la patiente (cellules cancéreuses ou cellules immunitaires) ou être constitués d'éléments spécifiques au cancer (antigènes tumoraux). À l'heure actuelle, la plupart des vaccins thérapeutiques sont disponibles uniquement dans le cadre d'études cliniques.

V.2.3. La thérapie par cellules CAR-T

Cette thérapie consiste à prélever des cellules immunitaires spécifiques (lymphocytes T) chez la personne concernée et à les modifier génétiquement en laboratoire : on ajoute à la surface des lymphocytes T une molécule (récepteur antigénique chimérique, ou CAR, de l'anglais *chimeric antigen receptor*) qui leur permet d'identifier plus facilement les cellules cancéreuses. Les cellules ainsi modifiées (CAR-T) sont ensuite multipliées, puis, après une chimiothérapie préparatoire, réinjectées dans le sang du patient par perfusion (Figure 31).

Cette thérapie extrêmement complexe et coûteuse est encore très peu utilisée. Elle est réservée aux personnes qui présentent certaines formes spécifiques de lymphome (cancer du système lymphatique) ou de leucémie (cancer du sang) au stade avancé.

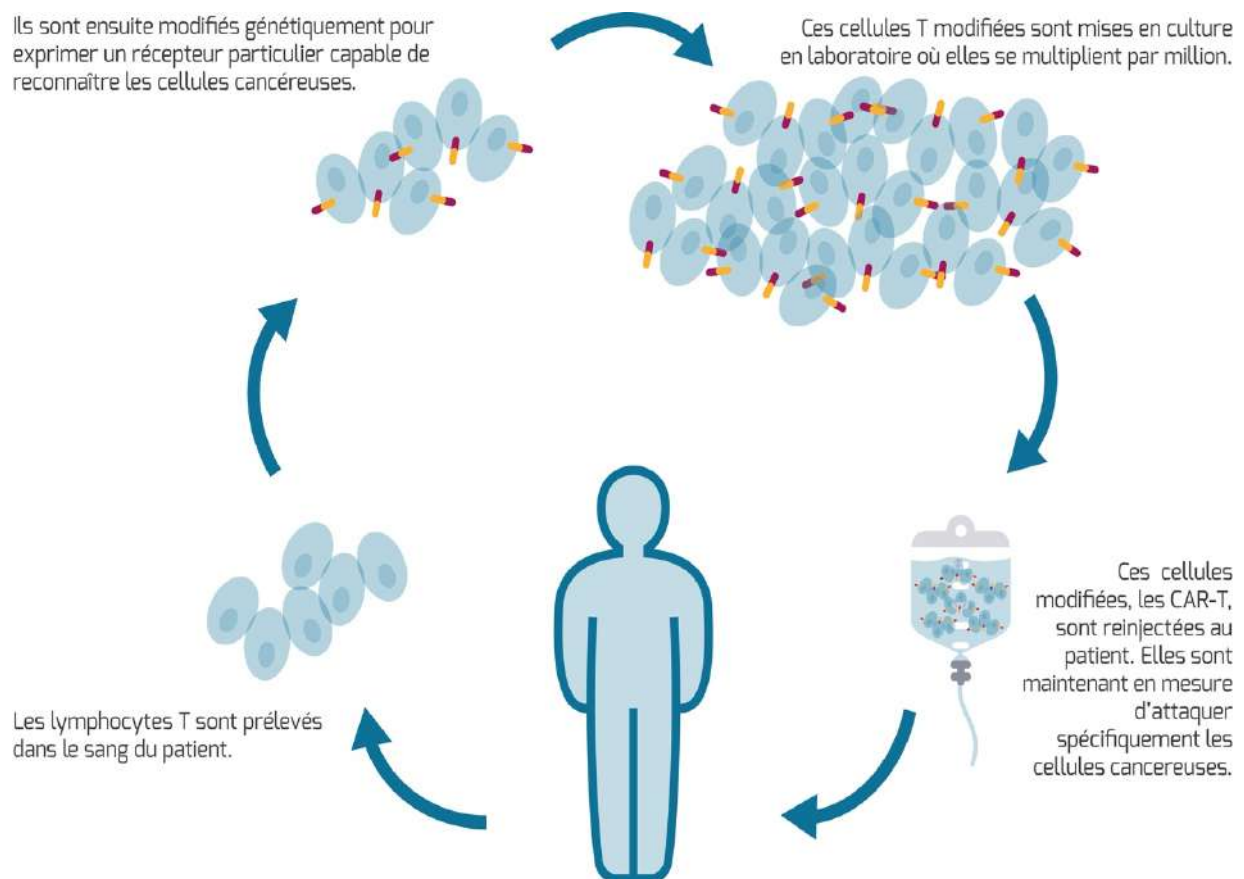


Figure 31. La thérapie par cellules CAR-T (<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>)

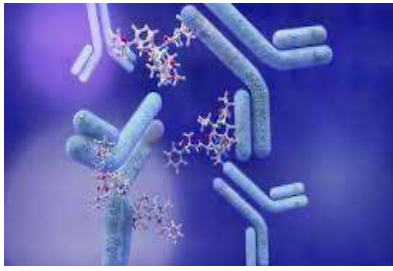
V.3. Les cytokines

L'organisme humain produit une multitude de substances de signalisation différentes qui régulent la réponse immunitaire, comme les cytokines, qui stimulent ou freinent l'activité du système immunitaire.

Des cytokines produites en laboratoire, comme les interférons et les interleukines, peuvent être utilisées dans le traitement du cancer. Elles contrôlent l'activité du système immunitaire de façon non spécifique. En d'autres termes, elles ne sont pas dirigées de manière ciblée contre certaines caractéristiques des cellules cancéreuses. Les interférons et les interleukines peuvent bloquer la division des cellules cancéreuses ou activer certaines cellules immunitaires. Les interférons et les interleukines se sont révélés efficaces contre quelques types de cancers ; ils sont généralement administrés en association avec d'autres médicaments. L'emploi de cytokines tend à diminuer en oncologie, car il existe toujours plus d'autres immunothérapies qui donnent de meilleurs résultats.

V.4. Les anticorps bispécifiques

Les anticorps bispécifiques agissent en activant le système immunitaire pour détruire les cellules cancéreuses. Ils sont appelés bispécifiques car ils peuvent se lier à deux cellules différentes, les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires, par exemple les lymphocytes T. L'anticorps, en permettant le rapprochement de ces deux types de cellules, facilite ainsi l'élimination des cellules cancéreuses par les lymphocytes T. Le Blinatumomab est le premier anticorps de cette classe. Il a été autorisé en novembre 2015 pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.



Chapitre XII- Anticorps monoclonaux et applications

Un anticorps (Ac) est une glycoprotéine complexe produite par le système immunitaire (par des plasmocytes) en réponse à une stimulation par un composant habituellement étranger (antigène). Les anticorps sont capables de se fixer spécifiquement aux antigènes pour les neutraliser, mais aussi de recruter des effecteurs du système immunitaire, tels que les macrophages, les cellules NK ou encore le système du complément afin d'éliminer les microorganismes ou les cellules qui expriment ces antigènes. La spécificité des anticorps pour leur antigène-cible, l'étendue du répertoire antigénique potentiellement ciblé, ainsi que les capacités effectrices recrutées par ces derniers, en font des agents thérapeutiques très puissants.

I-Les anticorps polyclonaux

Les anticorps polyclonaux sont d'origine humaine ou animale. Les animaux les plus utilisés pour la production sont les souris, les lapins, les chèvres... Les anticorps polyclonaux proviennent de plusieurs clones lymphocytaire B différents, dirigés contre plusieurs déterminants antigéniques, constitutifs d'un même antigène. Ils ne possèdent pas les mêmes caractéristiques physicochimiques et biologiques. Ils sont donc hétérogènes et possèdent une spécificité étendue. Ils présentent beaucoup de réactions croisées indésirables. Les résultats obtenus au laboratoire avec les anticorps polyclonaux ne sont jamais rigoureusement reproductibles d'un lot immun-sérum à un autre, puisque ces derniers sont dépendants de la réponse immunitaire de l'individu ou de l'animal immunisé qui n'est jamais identique. Leur production chez l'homme ou chez l'animal est éthiquement difficilement acceptable. L'approvisionnement est donc difficile. La technique de production est facile et rapide. Le coût est bas pour de petites quantités mais élevé pour de grandes quantités qui nécessitent un nombre élevé d'animaux, des conditions d'élevage contraignantes et des infrastructures onéreuses. Malgré ces inconvénients, ils sont aujourd'hui encore utilisés en thérapie, en diagnostic et dans la recherche. Ainsi, les gamma globulines anti-rhésus D humains polyclonaux continuent à jouer un rôle très important dans la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né. D'autres anticorps, d'origine animale, sont conjugués à des marqueurs ou à des enzymes en vue de la fabrication de kits de diagnostic immuno-cytochimique et de recherche.

II. Les anticorps monoclonaux

Les techniques du génie cellulaire permettent d'obtenir, en quantité indéfinie, de façon reproductible et illimitée dans le temps, des anticorps monoclonaux provenant d'un même clone lymphocytaire B. Ils ont tous les mêmes caractéristiques physicochimiques et biologiques. Ils sont donc homogènes, ce qui permet de standardiser les tests. Ils reconnaissent tous spécifiquement un seul épitope. Leur spécificité est donc étroite, ce qui permet d'appréhender la structure des divers épitopes constitutifs d'un antigène donné. Cela permet aussi d'identifier un déterminant antigénique au sein de mélanges complexes comme les liquides biologiques.

II.1 Techniques de l'ingénierie cellulaire

Deux principales techniques sont utilisées dans la plupart des laboratoires producteurs des anticorps monoclonaux. La technique des hybridomes et la technique de transformation lymphoblastoïde par le virus d'Epstein Barr EBV .

II.1.1. *Technique des Hybridomes.*

Grâce aux travaux des hybridations cellulaires entrepris par Georges Barski et Boris Ephurssi en 1960, les généticiens ont pu associer la perte de certaines caractéristiques et fonctions à la perte de certains chromosomes ou fragments de chromosomes. En effet, les cellules hybrides obtenues à partir de cellules d'espèces différentes sont très instables du fait d'une charge importante en matériel génétique. L'exclusion aléatoire de chromosomes ou de fragments chromosomiques permet d'aboutir à des cellules plus stables. L'exploitation de la technique d'hybridation cellulaire en immunologie dans le but d'étudier la structure des anticorps a permis à Köhler et Milstein en 1975 (prix Nobel 1984) d'immortaliser et de sélectionner un hybride sécréteur d'anticorps anti-globules rouges de mouton. La fusion cellulaire a été réalisée à l'aide du virus de Sendai entre un lymphocyte de souris immunisée avec des globules rouges de mouton et un myélome de souris. C'est la technique des hybridomes qui depuis a beaucoup évolué. Le principe consiste à faire fusionner une cellule splénocytaire sécrétrice d'un anticorps provenant d'une souris balb/c immunisée et une cellule myélomateuse murine SP2/O-Ag14 ou P3X63Ag8 toutes les deux dérivant du myélome MOPC21 (**Figure 32**). Les lignées myélomateuses sont sélectionnées pour leur déficit, généralement en l'enzyme Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transférase (HGPRT ou HPRT) ou plus rarement, en l'enzyme Thymidine Kinase . Cette déficience est exploitée dans la sélection des cellules hybrides. Les deux enzymes sont impliquées dans la synthèse des acides nucléiques à

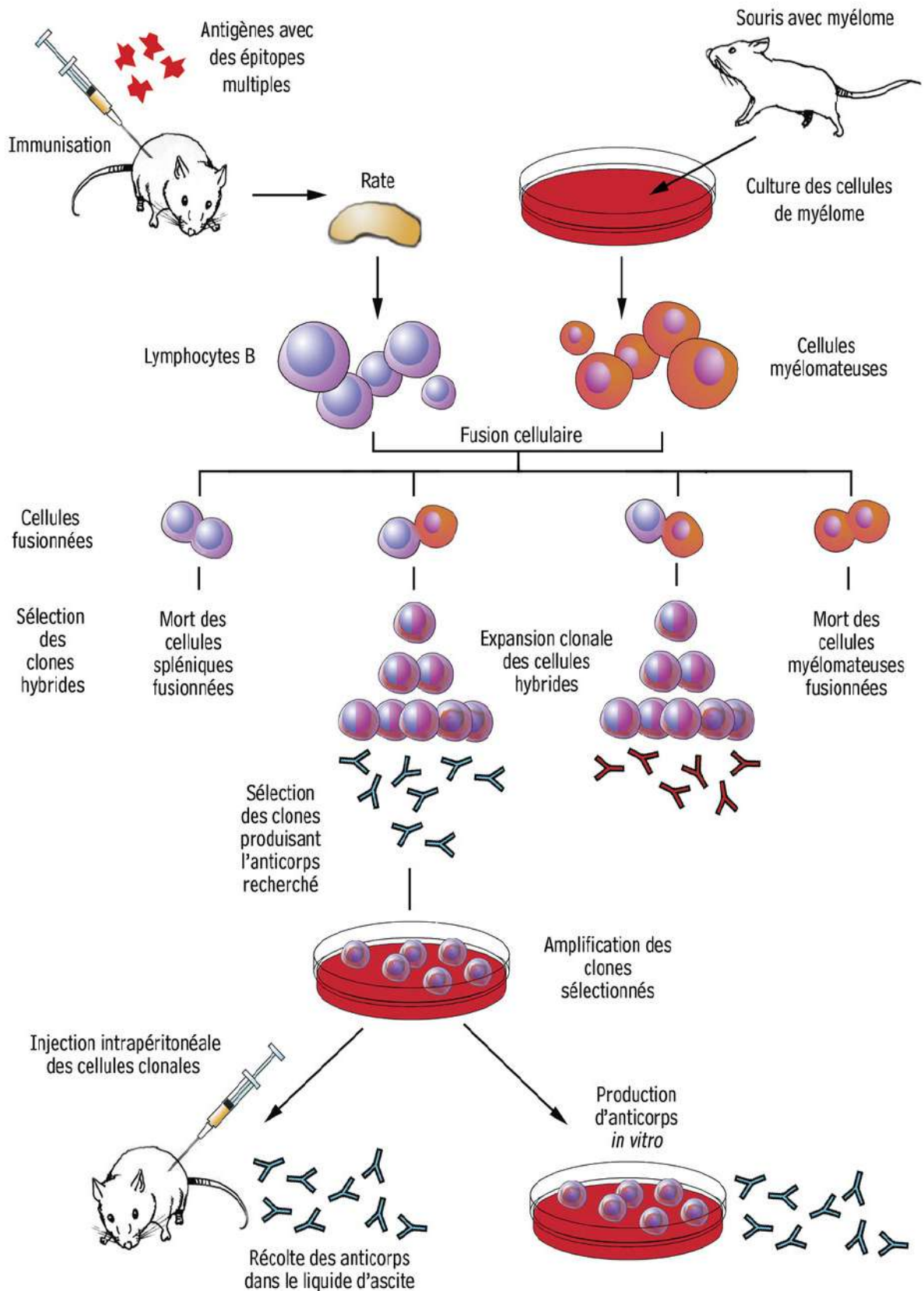
partir des bases puriques et du phosphoribosyl pyrophosphate pour produire des nucléotides puriques monophosphates . C'est une étape importante de la voie alterne. Les cellules qui en sont déficientes (HGPRT- ou TK-) sont obligées d'utiliser la voie *de novo* (**figure 33**). Le blocage de cette dernière par l'ajout dans le milieu de culture de l'aminoptérine ou de l'azasérine ou du methotrexate tue les cellules HGPRT-, TK. L'aminoptérine étant un antifolate bloquant la thymidylate synthétase, la thymidine est rajoutée dans le milieu. L'hypoxanthine est aussi rajoutée pour satisfaire un besoin temporaire en bases puriques. Son apport est suspendu pendant la 2^{ème} semaine voire la 1^{ère} semaine après la fusion. Le myélome ne peut utiliser la voie HGPRT et meurt. Seules les cellules hybrides ayant la complémentation génique, héritant à la fois l'enzyme HGPRT de la cellule parentale lymphocytaire et le caractère myélomateux de multiplication indéfinie dans le temps ont la capacité de survivre et de proliférer dans le milieu sélectif HAT contenant de l'Hypoxanthine, de l'Aminoptérine et de la thymidine. Le milieu HAT est remplacé par le milieu Hypoxanthine- Thymidine une semaine après la fusion puis par le milieu de culture habituel deux semaines après la fusion. Les cellules myélomateuses sont incapables de sécréter des anticorps. L'absence de sécrétion permet d'obtenir à partir d' hybridomes sélectionnés un seul et unique type d'anticorps (Figure 33).

Brièvement, la technique des hybridomes peut être résumée en quatre grandes étapes (figure 32).

-L'étape n°1 consiste à faire fusionner à l'aide du polyéthèneglycol le lymphocyte sécréteur d'un anticorps dirigé contre l'antigène ayant servi à l'immunisation de l'animal et le myélome.

-L'étape n°2 est l'identification des hybridomes sécréteurs des anticorps.

-L'étape n°3 consiste à isoler une cellule et une seule et à la maintenir en culture pour obtenir un seul et unique clone ou famille de cellules toutes identiques sécrétrices d'un même anticorps dit monoclonal. C'est le clonage par dilution limite. Plusieurs clonages successifs sont des fois nécessaires pour obtenir un clone stable génétiquement. L'hybridome cloné est cultivé en système bioréacteur pour l'obtention d'un concentré de l'anticorps monoclonal ou en système Rollers pour l'obtention de l'anticorps monoclonal moins concentré sous forme de surnageant de culture. Il peut être injecté dans l'abdomen de la souris Balb/ c pour l'obtention d'ascite concentrée en anticorps monoclonal (Fig 32).



**Figure 32 : obtention des AcM par technique des hybridomes (fusion cellulaire)(
https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2020/Methodologie%20expérimentale_M2.pdf)**

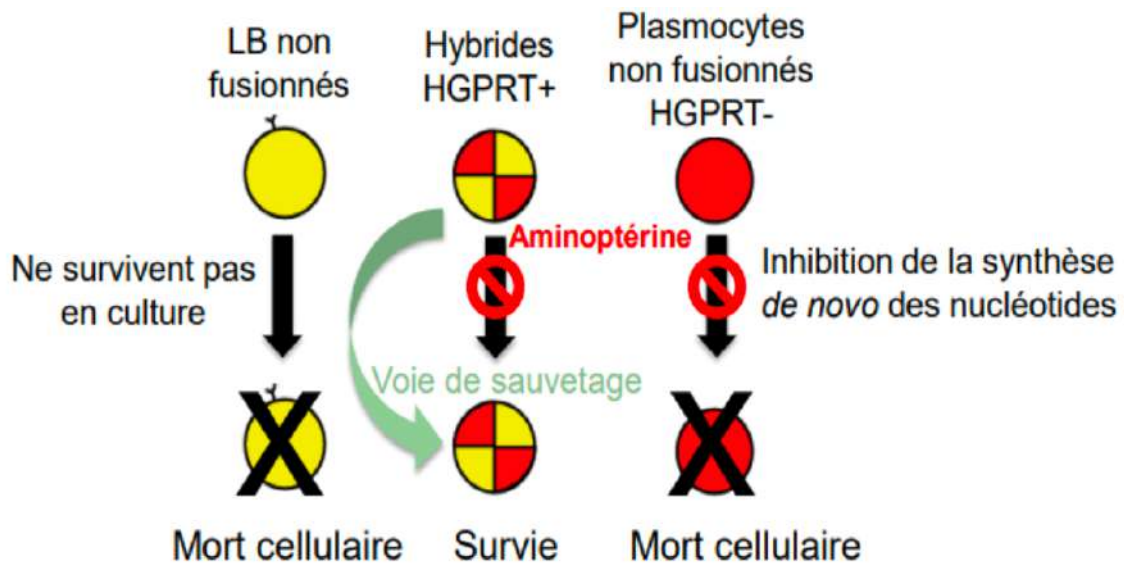


Figure 33 : sélection des hybridomes désirés (Goldsby, 2003)

II.1.2. Technique de Transformation Lymphoblastoïde par le Virus d'Epstein-Barr (EBV)

Cette technique est une alternative à la technique des hybridomes qui ne permet pas l'obtention d'anticorps dirigés contre les antigènes de certains systèmes de groupes sanguins. Il s'agit de transformer et de rendre cancéreux un lymphocyte humain sécrétant d'un anticorps donné en y introduisant le virus d'Epstein-Barr EBV. Le virus est un membre de la famille des herpès virus. Il infecte 90 % à 95 % des adultes. Il est responsable de la mononucléose infectieuse et du lymphome de Burkitt. Au laboratoire, il est obtenu dans le surnageant de culture de la lignée B.95 du singe marmouset. Les lymphocytes sécrétant d'un anticorps obtenus chez un sujet immunisé suite à une infection ou à une transfusion, sont séparés des autres éléments figurés du sang sur gradient de densité 1.077. Ils sont ensuite incubés en présence du virus selon différents protocoles. Plusieurs copies du génome viral peuvent pénétrer dans le cytoplasme de la cellule grâce au récepteur (CR2,CD21) qui est aussi le récepteur de la molécule du complément, facteur de croissance, C3d. Le récepteur CD21 est un régulateur intracellulaire des lymphocytes. Une fois dans la cellule, les copies du virus peuvent y rester sous forme épisomique ou intégrer le génome humain. La transformation lymphoblastoïde est observée entre la 3^{ème} et la 5^{ème} semaine de culture. Les lymphoblastoïdes sécrétant sont généralement très instables génétiquement. Ils sont stabilisés d'abord par hétérofusion avec le myélome murin, ensuite par clonages successifs par dilution limite. La production en grandes quantités de l'anticorps monoclonal peut alors avoir lieu *in vitro*.

II.1.3. Autres techniques de l'ingénierie cellulaire

Les techniques de l'ingénierie cellulaire ont beaucoup évolué. La stimulation *in vitro* de lymphocytes B mémoires CD22+IgM-, IgD-, IgA- d'individus victimes du syndrome respiratoire aigu sévère SRAS a récemment permis d'isoler plusieurs lignées EBV anti-coronariavirus.

La greffe intrahépatique des cellules souches CD34 humaines à des souris immunodéficientes donne un grand espoir pour l'obtention des anticorps monoclonaux humains après immunisation de ces souris.

II.2 De l'ingénierie cellulaire à l'ingénierie moléculaire

Bien qu'ils soient spécifiques, les anticorps monoclonaux peuvent présenter dans certains cas des réactions croisées indésirables entre deux épitopes différents. En outre, du fait de leur étroite spécificité, ils peuvent ne pas ou mal reconnaître, notamment certains antigènes de groupes sanguins ne présentant pas tous les épitopes constitutifs ou dont le nombre de sites antigéniques est faible. La technique des hybridomes a donné l'espoir de l'utilisation des anticorps monoclonaux murins dans l'immunothérapie. Cependant, des échecs ont souvent été enregistrés du fait de la réponse immune anti-souris, de la faiblesse ou de l'absence des fonctions biologiques dues à l'incapacité des fragments cristallisables Fc de certains anticorps monoclonaux, à recruter les cellules effectrices immuno compétentes et les molécules du complément.

Le génie génétique peut être d'une aide précieuse pour améliorer les performances des anticorps monoclonaux murins et humains: l'avidité qui représente l'ensemble des forces de liaisons chimiques entre l'anticorps et l'antigène, ainsi que la spécificité dépendante de l'affinité de l'anticorps peuvent être augmentées par mutagenèse dirigée, par modification d'un ou de plusieurs acides aminés. Les techniques dites d'humanisation des anticorps murins permettant l'obtention des anticorps chimériques et humanisés peuvent partiellement voire totalement résoudre les problèmes de spécificité et de la réaction anti-souris. Les anticorps chimériques sont obtenus en liant les régions d'ADN codant pour les parties variables H et L d'un anticorps monoclonal de souris aux régions constantes H et L d'un anticorps humain. Dans les anticorps dits humanisés, quant à eux, seules les régions hypervariables sont d'origine murine. Le clonage est effectué, grâce à des vecteurs appropriés, dans des cellules eucaryotes. Chez les souris transgéniques, les gènes codant pour les anticorps sont remplacés par les gènes humains. Ces souris peuvent présenter des réponses primaires et secondaires. Cette méthode donne la possibilité de produire des anticorps monoclonaux humains de haute affinité contre tout agent immunogène. Toutes ces techniques de combinaison et de

substitution doivent tenir compte de la structure tridimensionnelle de l'anticorps qui dépend, entre autres, de la structure primaire des acides aminés et des sites de glycosylation. Des études de cristallographie et de modélisation sont donc nécessaires.

III- Applications des anticrops monoclonaux

Les anticorps monoclonaux qui sont spécifiques permettent d'assurer des examens beaucoup plus précis que les anticorps polyclonaux. Ils sont utilisés pour la détermination des groupes sanguins ABO et Rhésus, pour les groupages tissulaires HLA et pour l'immunomarquage des leucémies aigues. Leur utilisation dans la recherche fondamentale a permis l'étude et la compréhension de nombreux processus biologiques. Un panel d'anticorps monoclonaux permet de cartographier et d'étudier le rôle des épitopes dans certaines fonctions et mécanismes cellulaires. Plusieurs classes de différenciation ont été définies et ont permis de distinguer plusieurs sous-populations lymphocytaires. Après l'analyse unitaire ELISA, aujourd'hui grâce aux puces à anticorps monoclonaux, ces derniers ont un rôle important dans la protéomique et les tests de dépistage biologiques en masse. D'une façon générale, les anticorps monoclonaux sont utilisés en diagnostic dans pratiquement tout le domaine du monde vivant : agroalimentaire, vétérinaire, microbiologique....

En thérapie, les anticorps monoclonaux ont une place de plus en plus importante car ils ont une action ciblée sur un antigène spécifique d'une cellule responsable du processus pathogène assurant sa destruction. A titre d'exemple, les anticorps anti-CD20 sont utilisés dans le traitement des lymphomes non Hodgkiniens et des maladies autoimmunes. Quant à la prévention de la Maladie Hémolytique du Nouveau Né (MHNN), les anticorps polyclonaux anti-D humains seront bientôt remplacés par les anticorps monoclonaux recombinants après l'évaluation clinique qui est en cours. Le problème d'approvisionnement sera alors résolu. Plusieurs autres molécules sont sur le marché, notamment l'anti- CD3 utilisé dans les transplantations et l'anti- oncogène HER-2/neu utilisé dans le traitement du cancer du sein.

Bibliographie

- **ABBAS A.K et LICHTMAN A.H.** - Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Ed. ELSEVIER MASSON, Paris, 284p, 2013.
- **ALBERTS, JOHNSON, LEWIS, RAFF, ROBERTS, WALTER** – Biologie moléculaire de la cellule, 4ème édition. *Médecine-Sciences FLAMMARION*, 2004.
- **BACH J.F**- Immunologie, 3ème édition. Médecine-Science *FLAMMARION*, 1986.
- **BENE M.C., LEBRANCHU Y., LEMOINE F et SEILLES E**, - Immunologie fondamentale et immunopathologie. Ed. ELSEVIER MASSON, Paris, 260p, 2013.
- **CAMPBELL N. A.** – Biologie. *DE BOECK UNIVERSITE*, 1995.
- **Cancerlain, Collège des Enseignants d'Immunologie** (auteur collectif). Immunologie fondamentale et immunopathologie. ed. Elsevier Masson, 344 pages, 2018.
- **DE FRANCO, ROBERTSON, LOCKSLEY** – Immunité, La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. *DE BOECK*, 2009.
- **GOLDSBY R. A., KINDT T. J., OSBORNE B. A., WEINMAN S.** – Immunologie, Le cours de Janis Kuby. *DUNOD*, 2003.
- **JANEWAY C.A, MURPHY K.** Immunobiologie de Janeway. 4e Édition | Avril 2018 | 920 pages . 9782807306127
- **JANEWAY** – Immunobiology, 6ème édition. *GARLAND SCIENCE*, 2005.
- **JANEWAY, TRAVERS, WALPORT, SHLOMCHIK** – Immunobiologie, 2ème édition. *DE BOECK*, 2003.
- **LODISH, BERK, MATSUDAIRA, KAISER, KRIEGER, SCOTT, ZIPURSKY, DARNELL** – Biologie moléculaire de la cellule, 3ème édition. *DE BOECK*, 2005.
- **MALE D., BROSTOFF J., ROTH D. B., ROITT I.** – Immunologie. *ELSEVIER*, 2007.
- **OWEN J., PUNT J et STRANFORD S**, - Immunologie. Ed. *SCIENCES DE LA VIE*, 832p. 2014.
- **PARHAM P.** – Le système immunitaire. *DE BOECK*, 2003.
- **WHEATER, YOUNG, HEALTH** – Histologie fonctionnelle. *DE BOECK UNIVERSITE*, 2001.