

# IMMUNOLOGIE MEDICALE

## DC1 – UFR Lyon-Sud

L'enseignement d'immunologie en DC1 à l'UFR Lyon-Sud comporte deux parties

### 1. THEORIE

- a. Les bases indispensables de l'immunologie sont données dans ce fascicule de 62 pages, tiré de l'excellent ouvrage « Anatomie et physiologie humaine, Elaine M Marieb, Pearson Education, 2005 ». Elles seront complétées lors des cours et devront être assimilées avant le début des TD
- b. Deux chapitres résument les connaissances à acquérir : 1) le système lymphatique ; 2) le système immunitaire
- c. L'examen partiel (contrôle des connaissances en début de cours) portera sur une question parmi celles proposées en début de chapitre 1 et 2

### 2. PRATIQUE

- a. L'étude de la réaction immunitaire physiologique et pathologique sera l'objet des TD : immunité anti-infectieuse et anti-tumorale, vaccination, immunité de la transplantation, introduction à l'immunopathologie (traitée en DC2 : module 8)
- b. L'examen final sera un cas clinique

# CHAPITRE I

## Le système lymphatique

### Vaisseaux lymphatiques

1. Décrire la structure, la distribution et les principales fonctions des vaisseaux, troncs et conduits lymphatiques ; donner la fonction des vaisseaux chylifères.
2. Expliquer les caractéristiques responsables de la grande perméabilité des capillaires lymphatiques.
3. Décrire l'origine, les fonctions et le transport de la lymphe.

### Cellules et tissu lymphatiques

4. Décrire la structure de base et les populations cellulaires du tissu lymphatique et nommer les principaux organes lymphatiques ; distinguer le tissu lymphatique diffus et les follicules sur le plan de leur structure et de leur situation dans l'organisme.

### Nœuds (ganglions) lymphatiques

5. Décrire la situation, la structure histologique et les fonctions des nœuds lymphatiques.

### Autres organes lymphatiques

6. Nommer, décrire et situer les organes lymphatiques autres que les vaisseaux et les nœuds lymphatiques. Comparer la structure et les fonctions de ces organes à celles des nœuds lymphatiques.

### Développement du système lymphatique

7. Expliquer le développement du système lymphatique.

Lorsqu'on nous demande de nommer les différents systèmes de l'organisme, nous constatons qu'il y a quelques laissés-pour-compte. Ainsi, il est rare que le système lymphatique nous vienne à l'esprit en premier. Sans lui, pourtant, notre système cardiovasculaire cesserait de fonctionner et notre système immunitaire perdrait toute efficacité. Le **système lymphatique** comprend deux parties plus ou moins indépendantes : (1) un réseau sinueux de *vaisseaux lymphatiques*; (2) divers *organes* et *tissus lymphatiques* disséminés à des endroits stratégiques dans l'organisme. Les vaisseaux lymphatiques rapportent dans la circulation sanguine le surplus de liquide interstitiel résultant de la filtration des capillaires. Les organes lymphatiques abritent les phagocytes et les lymphocytes, agents essentiels de la défense de l'organisme et de la résistance aux maladies (principalement aux infections bactériennes et virales).

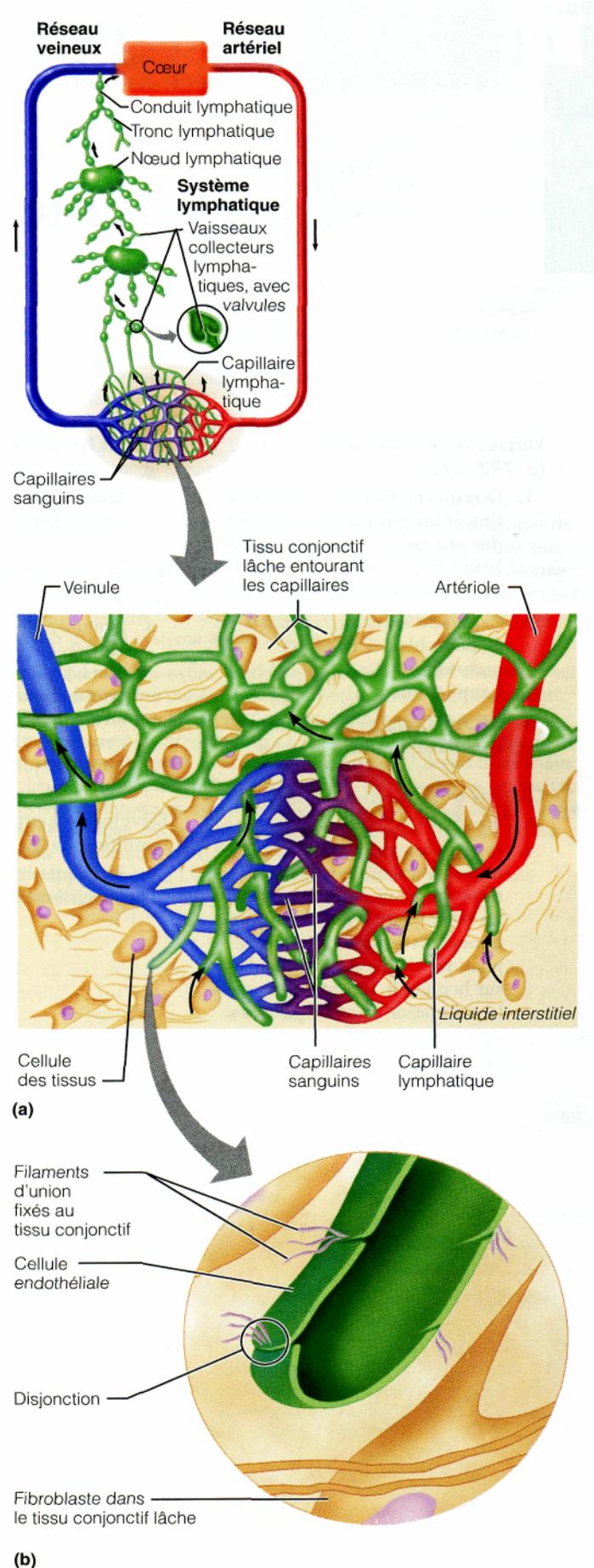
## Vaisseaux lymphatiques

Les échanges de nutriments, de déchets et de gaz se déroulent entre le liquide interstitiel et le sang qui circule dans l'organisme. Les pressions hydrostatique et colloïdo-osmotique qui s'exercent dans les lits capillaires chassent le liquide hors du sang aux extrémités artérielles des capillaires («en amont») et provoquent sa réabsorption partielle à leurs extrémités veineuses («en aval»). Le liquide non réabsorbé (3 L par jour) s'intègre au liquide interstitiel. Le liquide interstitiel et les protéines plasmatiques qui s'échappent de la circulation sanguine doivent retourner dans le sang pour que le volume sanguin (volémie) reste normal et maintienne la pression artérielle nécessaire au bon fonctionnement du système cardiovasculaire. Les **vaisseaux lymphatiques** s'acquittent de cette tâche. Ils constituent un réseau élaboré qui draine le liquide interstitiel et son contenu en protéines (de 100 à 200 g de protéines par jour) et le retourne au sang. Lorsque le liquide interstitiel est entré dans les vaisseaux lymphatiques, il prend le nom de **lymphe** (*lymph*: eau). La lymphe est donc composée pour une part de liquide interstitiel en circulation. Toutefois, la majeure partie de la lymphe est constituée de liquides provenant du foie et des intestins.

## Distribution et structure des vaisseaux lymphatiques

Dans les vaisseaux lymphatiques, la lymphe circule à sens unique vers le cœur. Les premières structures de ce réseau sont les **capillaires lymphatiques**, de microscopiques vaisseaux en culs-de-sac (figure 1a) qui s'insinuent entre les cellules et les capillaires sanguins des

**FIGURE 1** Distribution et caractéristiques structurales des capillaires lymphatiques. (a) Relations structurales entre un lit capillaire du système cardiovasculaire et les capillaires lymphatiques. Les flèches indiquent la direction dans laquelle circule le liquide, (b) Les capillaires lymphatiques naissent sous forme de culs-de-sac. Les cellules endothéliales de leurs parois se chevauchent et forment des disjonctions.



tissus conjonctifs lâches de l'organisme. Les capillaires lymphatiques sont très répandus. Ils sont toutefois absents des os et des dents, de la moelle osseuse, du myocarde et de tout le système nerveux central (dans ce système, l'excès de liquide s'intègre au liquide cérébro-spinal).

Bien que semblables aux capillaires sanguins, les capillaires lymphatiques sont si perméables qu'on les croyait autrefois ouverts à une de leurs extrémités. On sait aujourd'hui que leur perméabilité est due à deux spécialisations structurales :

1. Les cellules endothéliales qui composent les parois des capillaires lymphatiques ne sont pas solidement attachées ; leurs bords se chevauchent lâchement et constituent des *disjonctions* en forme de rabats, qui s'ouvrent facilement vers l'intérieur du vaisseau ; une fois que le liquide est à l'intérieur du capillaire lymphatique, sa pression tend à pousser le rabat et à fermer la valve (figure 1b).

2. Des filaments collagènes fixent les cellules endothéliales aux fibres collagènes du tissu conjonctif, de telle sorte que toute augmentation du volume du liquide interstitiel exerce une traction sur les disjonctions et les ouvre ; le liquide interstitiel pénètre dans le capillaire lymphatique plutôt que de l'écraser.

Ainsi, comme dans les portes battantes qui s'ouvrent dans un seul sens, les disjonctions entre les cellules endothéliales s'ouvrent lorsque la pression du liquide est plus élevée dans le compartiment interstitiel que dans le capillaire lymphatique. Inversement, les disjonctions se ferment lorsque la pression est plus grande dans le capillaire lymphatique qu'à l'extérieur ; la lymphe ne peut refluer dans le compartiment interstitiel, et la pression la fait avancer dans le vaisseau.

Les protéines contenues dans le compartiment interstitiel ne peuvent pas entrer dans les capillaires sanguins, mais elles s'introduisent facilement dans les capillaires lymphatiques. Lorsque les tissus présentent une inflammation, les capillaires lymphatiques se percent d'orifices qui permettent le captage de particules encore plus grosses que les protéines, notamment des débris cellulaires, des agents pathogènes (bactéries et virus) et des cellules cancéreuses. Les agents pathogènes et les cellules cancéreuses peuvent rejoindre la circulation sanguine et ensuite se répandre dans l'organisme par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques. L'organisme se protège en partie contre ce risque de contamination en faisant passer la lymphe par les nœuds lymphatiques, dans lesquels elle est « examinée » et épurée par les cellules du système immunitaire.

On trouve dans les villosités de la muqueuse intestinale des capillaires lymphatiques hautement spécialisés appelés vaisseaux chylifères. Ces vaisseaux transportent la lymphe issue des intestins, nommée **chyle**, vers le sang. Le chyle est d'un blanc laiteux plutôt que clair, parce que les vaisseaux chylifères jouent un rôle majeur dans l'absorption des graisses digérées dans l'intestin grêle.

Des capillaires lymphatiques, la lymphe s'écoule dans des vaisseaux dont l'épaisseur des parois et le diamètre vont croissant : d'abord les vaisseaux collecteurs, puis les troncs et enfin les conduits, qui sont les plus gros

de tous (figure 2). Les **vaisseaux lymphatiques** sont analogues aux veines, mais ils s'en distinguent par la minceur de leurs trois tuniques ainsi que par leur plus grand nombre de valvules (situées sur leur tunique interne) et d'anastomoses. En général, les vaisseaux lymphatiques superficiels sont parallèles aux *veines* superficielles, tandis que les vaisseaux lymphatiques profonds du tronc et des viscères digestifs suivent les *artères* profondes et forment des anastomoses autour d'elles.

Les **troncs lymphatiques** sont constitués par l'union des plus gros vaisseaux collecteurs et ils drainent des régions étendues de l'organisme. Les principaux troncs, nommés pour la plupart d'après les régions dont ils recueillent la lymphe, sont les **troncs lombaire, broncho-médiastinal, sous-clavier et jugulaire**, qui sont des troncs pairs, ainsi que le tronc unique appelé **tronc intestinal** (figure 2b).

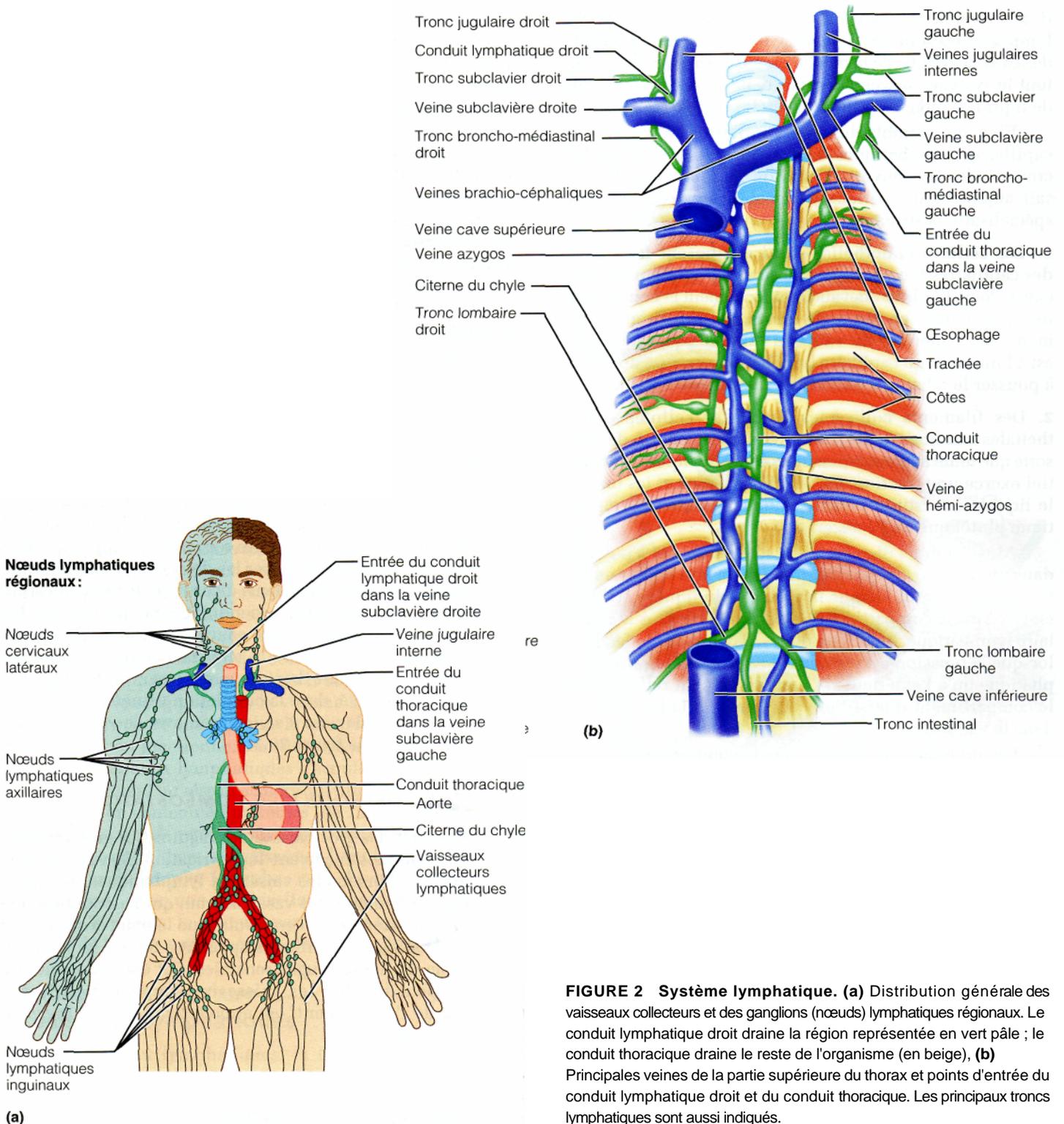
La lymphe atteint enfin deux gros *conduits* situés dans le thorax. Le **conduit lymphatique droit** draine la lymphe du bras droit et du côté droit de la tête et du thorax (figure 2a). Le **conduit thoracique**, beaucoup plus gros, reçoit la lymphe provenant du reste de l'organisme ; il naît à l'avant des deux premières vertèbres lombaires sous la forme d'un sac, la **citerne du chyle**, ou citerne de Pecquet. La citerne du chyle recueille la lymphe qui vient des membres inférieurs par les deux gros troncs lombaires et celle qui vient du système digestif par le tronc intestinal. Au cours de sa montée, le conduit thoracique reçoit le drainage lymphatique du côté gauche du thorax, du membre supérieur gauche et de la tête. Le conduit lymphatique droit et le conduit thoracique déversent la lymphe, chacun de leur côté, dans la circulation veineuse — soit dans la veine sous-clavière à sa jonction avec la veine jugulaire interne (voir la figure 2b).

### DÉSÉQUILIBRE HOMÉOSTATIQUE

À l'instar des gros vaisseaux sanguins, les gros vaisseaux lymphatiques reçoivent leur irrigation de vasa vasorum ramifiés. Lorsque les vaisseaux lymphatiques sont gravement enflammés, les vasa vasorum qui leur sont associés se congestionnent ; il en résulte que le trajet des vaisseaux lymphatiques superficiels apparaît à travers la peau sous forme de lignes rouges sensibles. Cet état incommode, qui peut toucher les vaisseaux lymphatiques du sein lors de l'allaitement, est appelé *lymphangite* (*aggeion* : vaisseau). •

### Transport de la lymphe

Le système lymphatique fonctionne sans l'aide d'une pompe et, dans les conditions normales, la pression est faible dans les vaisseaux lymphatiques. La lymphe y circule d'abord grâce à la pression provenant du liquide interstitiel, mais aussi grâce à des mécanismes analogues à ceux du retour veineux, soit l'effet de propulsion dû à la contraction des muscles squelettiques, l'action des valvules lymphatiques (qui empêchent le reflux), les variations de pression créées dans la cavité thoracique pendant



**FIGURE 2 Système lymphatique.** (a) Distribution générale des vaisseaux collecteurs et des ganglions (nœuds) lymphatiques régionaux. Le conduit lymphatique droit draine la région représentée en vert pâle ; le conduit thoracique draine le reste de l'organisme (en beige), (b) Principales veines de la partie supérieure du thorax et points d'entrée du conduit lymphatique droit et du conduit thoracique. Les principaux troncs lymphatiques sont aussi indiqués.

l'inspiration et les contractions intestinales. En outre, la pulsation des artères du système cardiovasculaire favorise l'écoulement de la lymphe, puisque les mêmes gaines de tissu conjonctif enveloppent les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques. Enfin, il faut ajouter à cette liste de mécanismes les contractions rythmiques du muscle lisse des parois du conduit thoracique, des troncs lym-

phatiques et peut-être aussi des capillaires lymphatiques — contractions régulées par des mécanismes myogènes semblables à ceux du système cardiovasculaire déjà décrits. Malgré tout, le transport de la lymphe demeure sporadique et lent. Les 3 litres de lymphe qui entrent dans la circulation sanguine toutes les 24 heures correspondent presque exactement au volume de liquide

qui s'en échappe vers le compartiment interstitiel au cours de la même période. On ne saurait trop insister sur l'importance des mouvements des tissus adjacents pour la propulsion de la lymphe. Lorsque l'activité physique ou les mouvements passifs s'intensifient, l'écoulement de la lymphe s'accélère considérablement (de 10 à 30 fois) pour compenser l'accroissement des fuites de liquides à partir des capillaires sanguins qui se produit alors. Par conséquent, lorsqu'une partie de l'organisme est très infectée, il est indiqué de l'immobiliser pour entraver le drainage des substances inflammatoires de la région infectée.

### DÉSÉQUILIBRE HOMÉOSTATIQUE

Tout ce qui nuit au retour de la lymphe dans le sang, notamment les tumeurs ou l'ablation chirurgicale de vaisseaux lymphatiques, cause un œdème localisé (*lymphœdème*) important bien que de courte durée. En outre, le liquide riche en protéines qui s'accumule dans l'espace interstitiel peut fournir un milieu propice au développement de bactéries et donc augmenter les risques d'infection. Cependant, la régénération des vaisseaux restants finit généralement par rétablir le drainage de la région touchée.

## Cellules et tissu lymphatiques

Pour comprendre les principaux aspects du rôle du système lymphatique dans l'organisme, nous allons d'abord examiner les composantes des organes lymphatiques, soit les cellules et le tissu lymphatiques. Puis nous étudierons les organes lymphatiques proprement dits.

### Cellules lymphatiques

Les microorganismes infectieux qui réussissent à franchir les barrières épithéliales de l'organisme se multiplient rapidement dans les tissus conjonctifs lâches sous-jacents. Ces envahisseurs se butent toutefois à la réaction inflammatoire, aux phagocytes (macrophagocytes = macrophages) et aux lymphocytes.

Soldats d'élite du système immunitaire, les lymphocytes prennent naissance dans la moelle osseuse rouge (en même temps que d'autres éléments figurés). Leur maturation les fait ensuite se transformer en cellules immunocompétentes dont il existe deux variétés : les **lymphocytes T** et les **lymphocytes B**. Le rôle de ces lymphocytes consiste à défendre l'organisme contre les antigènes étrangers à l'organisme. (Les *antigènes* sont toutes les particules que l'organisme perçoit comme étrangères, par exemple des bactéries et leurs toxines, des virus, des érythrocytes incompatibles ou des cellules cancéreuses.) Les lymphocytes T activés dirigent la réaction inflammatoire, et certains d'entre eux attaquent directement les cellules étrangères pour les détruire. Les lymphocytes B protègent l'organisme en produisant des **plasmocytes**, c'est-à-dire des cellules filles qui sécrètent des anticorps dans le sang (ou d'autres liquides de l'organisme). Ces anticorps immobilisent les antigènes jusqu'à ce que ceux-ci soient détruits par des phagocytes ou par d'autres moyens. Les rôles des lymphocytes dans l'immunité sont décrits plus loin.

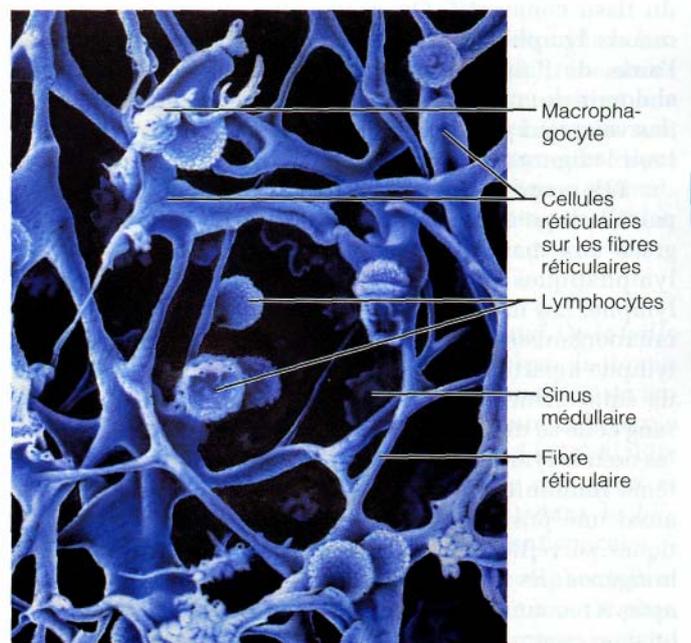
Les **macrophagocytes**, ou macrophages, du système lymphatique jouent un rôle capital dans la protection de l'organisme et dans la réponse immunitaire: ils phagocytent les cellules étrangères et contribuent à l'activation des lymphocytes T. Les **cellules dendritiques** du tissu lymphatique jouent le même rôle. Enfin, les **cellules réticulaires**, semblables à des fibroblastes, produisent le **stroma** (charpente) de fibres réticulaires qui soutient la plupart des autres variétés de cellules des organes lymphatiques (voir la figure 3).

### Tissu lymphatique = organe lymphatique

Le **tissu lymphatique (lymphoïde)** est une composante essentielle du système immunitaire, principalement pour les deux raisons suivantes : (1) il abrite les lymphocytes et leur fournit un site de prolifération ; (2) il offre aux lymphocytes et aux macrophagocytes une position stratégiquement idéale pour surveiller l'organisme. Le tissu lymphatique, composé en grande partie d'une variété de tissu conjonctif lâche appelé **tissu conjonctif réticulaire**, prédomine dans tous les organes lymphatiques, sauf dans le thymus. Les macrophagocytes vivent accrochés aux fibres du tissu réticulaire. Dans les espaces libres du réseau se trouvent aussi d'innombrables lymphocytes qui ont traversé les parois des veinules postcapillaires irriguant ce tissu. Les lymphocytes y demeurent temporairement (figure 3) avant de repartir faire leurs rondes de surveillance dans l'organisme. Cette circulation continue des lymphocytes



À quelle sous-classe de tissu appartient le tissu conjonctif réticulaire ?



**FIGURE 3** Tissu réticulaire d'un ganglion lymphatique humain. Micrographie au microscope électronique à balayage (1100x).

R: au tissu conjonctif lâche

entre les vaisseaux sanguins, le tissu lymphatique et le tissu conjonctif lâche leur permet de se rendre rapidement dans des régions infectées ou lésées.

Il existe plusieurs formes de tissu lymphatique. Le **tissu lymphatique diffus** se compose de quelques éléments réticulaires dispersés et apparaît dans presque tous les organes de l'organisme, mais on le trouve en plus grande quantité dans la lamina propria des muqueuses (couche de tissu conjonctif aréolaire située sous l'épithélium) et à l'intérieur des organes lymphatiques. Les **follicules, ou nodules, lymphatiques** sont un tissu lymphatique présentant un autre type d'organisation. À l'instar du tissu lymphatique diffus, ils ne sont pas encapsulés, mais ce sont des corps sphériques durs composés de cellules et d'éléments réticulaires très entassés. Les follicules comportent habituellement un centre, qui prend une teinte pâle à la coloration, le **centre germinatif**. Étant donné qu'ils renferment surtout des cellules dendritiques et des lymphocytes B, les centres germinatifs grossissent considérablement lorsque les lymphocytes B en cours de division rapide produisent des plasmocytes. Souvent, les follicules constituent une partie des organes lymphatiques plus gros, tels les ganglions appelés aussi nœuds lymphatiques. Cependant, on trouve des amas isolés de follicules lymphatiques dans la paroi intestinale, où ils portent le nom de follicules lymphatiques agrégés. On en rencontre aussi dans l'appendice vermiforme.

## Nœuds lymphatiques

Les principaux organes lymphatiques de l'organisme sont les **nœuds lymphatiques**, ou ganglions lymphatiques, groupés le long des vaisseaux lymphatiques. Bien qu'ils se comptent par centaines, les nœuds lymphatiques sont généralement invisibles, car ils sont enchâssés dans du tissu conjonctif. On trouve des groupes étendus de nœuds lymphatiques près de la surface des régions de l'aîne, de l'aisselle et du cou ainsi que dans la cavité abdominale, c'est-à-dire aux endroits où la convergence des vaisseaux collecteurs lymphatiques forme des troncs (voir la figure 2a).

Les nœuds lymphatiques ont deux fonctions principales, reliées à la défense de l'organisme. Premièrement, grâce aux macrophagocytes qu'ils abritent, les nœuds lymphatiques jouent le rôle de filtres qui épurent la lymphe. Les macrophagocytes éliminent et détruisent les microorganismes et autres débris qui pénètrent dans la lymphe à partir du tissu conjonctif lâche. De cette façon, ils empêchent les particules étrangères d'entrer dans le sang et de se disséminer dans l'organisme. Deuxièmement, les nœuds lymphatiques contribuent à l'activation du système immunitaire. Les lymphocytes, qui occupent eux aussi une position stratégique dans les nœuds lymphatiques, surveillent le courant lymphatique pour détecter des *antigènes*; ils constituent une «armée» de lymphocytes aptes à reconnaître un antigène particulier et à lancer une attaque contre lui. Examinons comment la structure d'un nœud lymphatique concourt à ces fonctions de défense.

## Structure d'un nœud lymphatique

Les nœuds lymphatiques présentent des formes et des dimensions variées, mais la plupart sont réniformes (en

forme de haricot) et mesurent entre 1 et 25 mm de longueur. Chaque nœud lymphatique est entouré d'une **capsule** de tissu conjonctif dense; les travées incomplètes de tissu conjonctif que projette la capsule, appelées **trabécules**, divisent le nœud en lobules (figure 4). La charpente interne du nœud, ou stroma de fibres réticulaires, soutient la population fluctuante de lymphocytes.

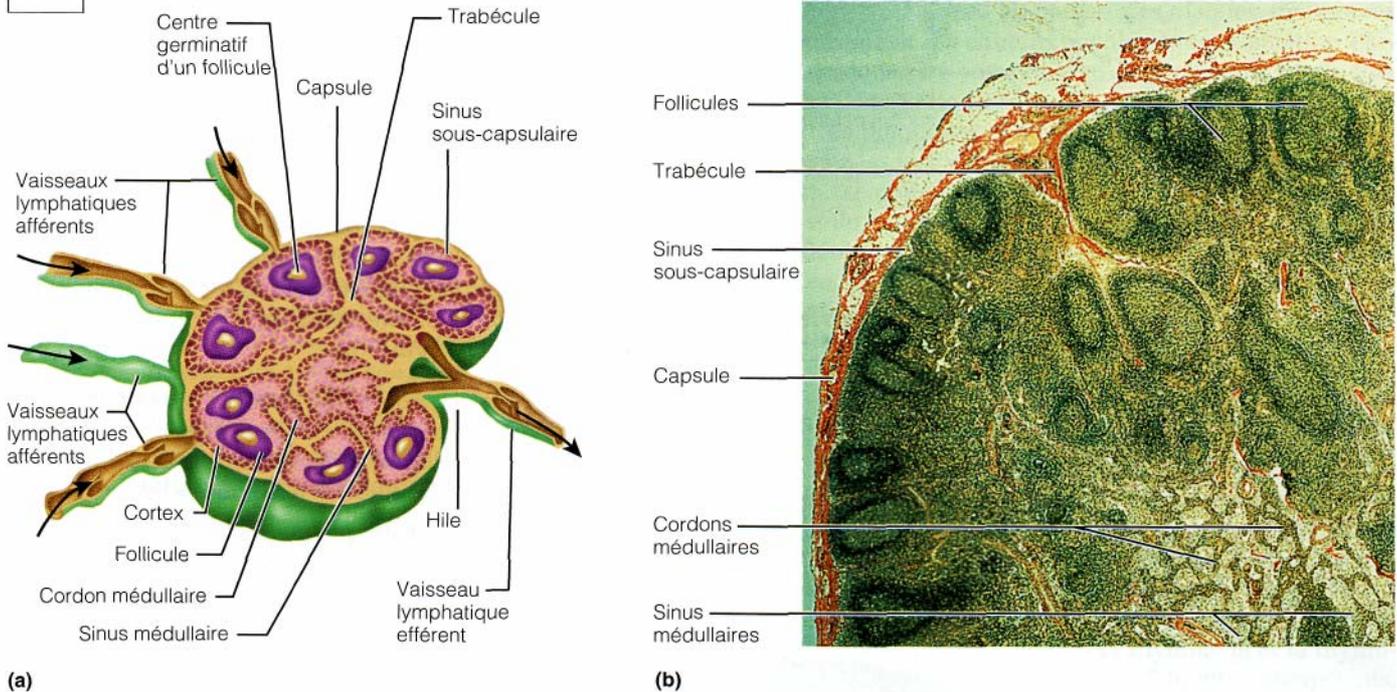
Le nœud lymphatique comprend deux régions distinctes au point de vue histologique : le **cortex** et la **médulla**. La partie externe du cortex contient des amas très denses de follicules ; un grand nombre de ces follicules possèdent un centre germinatif où les lymphocytes B en division prédominent. (Cette région du cortex abrite aussi des cellules servant à transformer et à présenter les antigènes aux lymphocytes.) Les cellules dendritiques encapsulent presque entièrement les follicules et sont en contact avec la partie interne du cortex (ou paracortex), qui renferme surtout des lymphocytes T en transit ; cette région du cortex ne comporte pas de follicules. Les lymphocytes T circulent continuellement entre le sang, les nœuds lymphatiques et la lymphe pour effectuer leur surveillance.

Les **cordons médullaires** sont des prolongements minces et profonds du tissu lymphatique cortical; ils abritent des lymphocytes B et T ainsi que des plasmocytes, et donnent à la médulla sa forme. Le nœud est parcouru de **sinus lymphatiques** (sinus sous-capsulaire, sinus corticaux et sinus médullaires), qui sont de gros capillaires lymphatiques bordés par un endothélium en continuité avec celui des vaisseaux lymphatiques entrant dans le nœud et en sortant ; la lymphe de ces sinus se jette dans les vaisseaux qui quittent le nœud. Les sinus sont traversés par des fibres réticulaires qui s'entrecroisent. Sur ces fibres se trouvent de nombreux macrophagocytes qui phagocytent les particules étrangères lorsque la lymphe passe dans les sinus. En outre, une partie des antigènes ainsi transportés par la lymphe dans les sinus s'échappent dans le tissu lymphatique adjacent et incitent les lymphocytes à déclencher une réaction immunitaire contre eux.

## Circulation dans les nœuds lymphatiques

La lymphe entre par des **vaisseaux lymphatiques afférents** dans le côté convexe du nœud lymphatique. Elle passe ensuite dans un gros sinus en forme de sac, le **sinus sous-capsulaire**. De là, elle s'écoule dans les **sinus corticaux**, sinus de moindres dimensions creusés dans le cortex, puis elle pénètre dans les **sinus médullaires** (médulla). Après y avoir décrit un trajet sinueux, elle sort du **hile**, la partie concave du nœud, par un plexus de vaisseaux qui se joignent pour former un seul **vaisseau lymphatique efférent**. (Le hile est aussi la porte d'entrée d'une artère par où pénètre la majeure partie des lymphocytes T et B et la porte de sortie d'une veine du système cardiovasculaire.) Comme il y a un seul vaisseau lymphatique efférent mais plusieurs vaisseaux lymphatiques afférents, la lymphe stagne quelque peu dans le nœud, ce qui laisse aux lymphocytes et aux macrophagocytes le temps d'agir. La lymphe gagne ensuite les nœuds voisins; elle doit traverser plusieurs nœuds pour être complètement purifiée (rappelons qu'elle transporte aussi les antigènes qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme).

Les nœuds lymphatiques possèdent un seul vaisseau efférent et plusieurs vaisseaux afférents. Quel avantage cela représente-t-il?



**FIGURE 4 Nœud lymphatique.** (a) Coupe longitudinale d'un nœud lymphatique et des vaisseaux lymphatiques associés. Notez qu'un seul vaisseau lymphatique efférent sort du nœud au hile, alors que plusieurs vaisseaux lymphatiques afférents pénètrent dans le nœud du côté convexe. Les flèches indiquent le sens de l'écoulement de la lymphe, (b) Photomicrographie d'une partie d'un nœud lymphatique (60 x)

### DÉSÉQUILIBRE HOMÉOSTATIQUE

Il arrive que les nœuds lymphatiques soient envahis par les particules étrangères qu'ils sont censés éliminer de la lymphe. La présence d'un grand nombre de bactéries dans un nœud cause son inflammation et le rend enflé et douloureux. On parle alors (à tort) de ganglions tuméfiés. Le nœud ainsi infecté est appelé *bubon*. [Les bubons constituent le symptôme le plus évident de la peste bubonique, qui a tué une grande partie de la population européenne vers la fin du Moyen Âge.] Par ailleurs, les nœuds lymphatiques peuvent devenir des foyers cancéreux secondaires, particulièrement dans les métastases cancéreuses lorsque les cellules cancéreuses pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques et y restent emprisonnées (le cancer du sein atteint souvent les nœuds lymphatiques axillaires). Contrairement aux nœuds infectés par des microorganismes, les nœuds cancéreux ne sont pas douloureux.

## Autres organes lymphatiques

Outre les nœuds lymphatiques, les **organes lymphatiques** sont la rate, le thymus, les amygdales et les follicules lymphatiques agrégés (figure 5). On rencontre aussi des parcelles de tissu lymphatique çà et là dans les tissus conjonctifs. Tous ces organes (sauf le thymus) et amas de

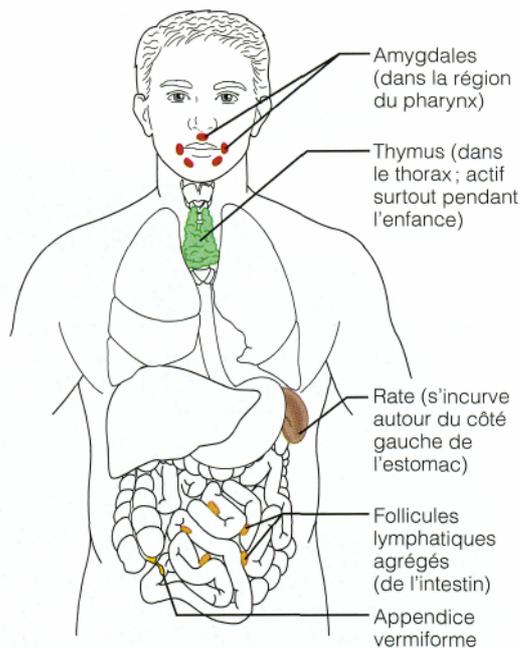
tissu lymphatiques possèdent une même composition histologique : ils sont formés de *tissu conjonctif réticulaire*. Bien que tous les organes lymphatiques concourent à la protection de l'organisme, les nœuds lymphatiques sont les seuls à filtrer la lymphe. Les autres organes et tissus lymphatiques portent des vaisseaux lymphatiques efférents qui les drainent, mais aucun vaisseau lymphatique afférent.

### Rate

La **rate** est un organe mou et richement irrigué. De la taille d'un poing, c'est le plus gros des organes lymphatiques. Située du côté gauche de la cavité abdominale, juste au-dessous du diaphragme, elle s'incurve autour de la partie antérieure de l'estomac (voir les figures 5 et 6). Elle est desservie par un gros vaisseau, l'*artère splénique*, et par la *veine splénique*, lesquelles entrent dans le *hile* et en sortent sur sa face antérieure légèrement concave.

La rate est un site de prolifération des lymphocytes et un site d'élaboration de la réaction immunitaire. De plus, elle a pour fonction de purifier le sang, tout comme le nœud lymphatique a celle de purifier la lymphe. Non seulement extrait-elle du sang les érythrocytes et les plaquettes

*R : Cela fait stagner la lymphe dans le ganglion lymphatique, d'où un laps de temps plus important pour son épuration*



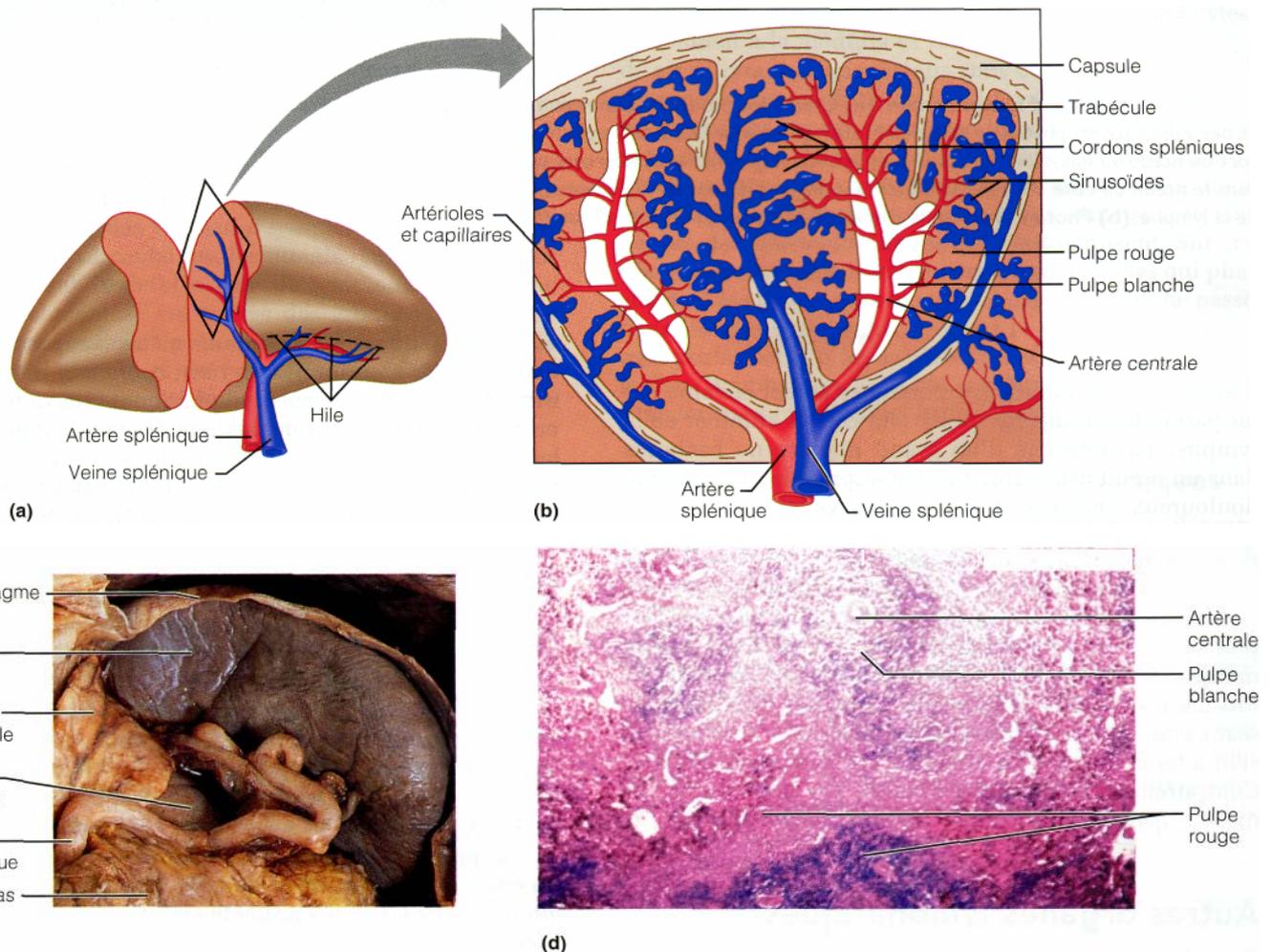
**FIGURE 5 Organes lymphatiques.** Situation des amygdales, de la rate, du thymus, des follicules lymphatiques agrégés et de l'appendice vermiforme.

détériorés, mais ses macrophagocytes retirent aussi les débris et les corps étrangers du sang qui circule dans ses sinus. La rate assure également trois autres fonctions apparentées.

1. Elle emmagasine une partie des produits de la dégradation des érythrocytes en vue d'une réutilisation ultérieure (par exemple, elle récupère le fer pour la synthèse de l'hémoglobine), et elle en libère une autre partie dans le sang, à destination du foie.

2. La rate est le siège de l'érythropoïèse chez le fœtus. En temps normal, cette fonction cesse à la naissance mais dans certaines situations (anémie hémolytique, par exemple), elle peut réapparaître chez l'adulte.

3. La rate emmagasine des plaquettes (30 % des plaquettes de tout l'organisme en temps normal).



**FIGURE 6 Rate.** (a) Structure macroscopique, (b) Représentation schématique de la structure histologique de la rate, (c) Photographie d'une rate en position normale dans la cavité abdominale; vue antérieure, (d) Photomicrographie de la rate montrant la pulpe blanche et la pulpe rouge (30 x).

La rate est entourée par une capsule fibreuse (comportant des cellules musculaires lisses), qui se prolonge vers l'intérieur par les trabécules de la rate, et elle renferme des lymphocytes et des macrophagocytes. La rate contient également une énorme quantité d'érythrocytes et de plaquettes, caractéristique reliée à ses fonctions d'épuration du sang. Les régions composées principalement de lymphocytes T et B suspendus à des fibres réticulaires sont appelées **pulpe blanche** ; elles constituent moins du quart de la masse de la rate. La pulpe blanche, qui dessine des îlots dans la pulpe rouge, forme des manchons (*gainés lymphoïdes péri-artérielles*) autour des *artères centrales* (petites ramifications terminales de l'artère splénique). Elle renferme des follicules dont certains possèdent des centres germinatifs. La **pulpe rouge** est essentiellement constituée de tout le tissu splénique restant et représente donc la plus grande partie de la rate ; on y trouve des sinus veineux (des sinusoides, capillaires d'un type particulier) et des **cordons spléniques**, régions de tissu conjonctif réticulaire qui contiennent un très grand nombre de macrophagocytes. Les artères centrales apportent une partie du sang dans des capillaires appelés *capillaires à housse* qui *s'ouvrent* dans les cordons spléniques (le circuit n'est plus fermé comme il l'est ailleurs dans l'organisme), ce qui permet aux macrophagocytes situés aux extrémités de ces capillaires d'intervenir dans la destruction des vieux érythrocytes, des vieilles plaquettes et des agents pathogènes présents dans le sang. Après avoir subi une filtration dans les cordons spléniques, le sang purifié gagne les sinus, qui le déversent dans la veine splénique. La pulpe blanche, quant à elle, assure une fonction immunitaire. Les adjectifs «rouge» et «blanche» dénotent l'apparence de la pulpe splénique fraîche, et non pas ses réactions à la coloration. En fait, comme le montre la photomicrographie de la figure 20. 6d, la pulpe blanche prend une teinte plutôt violacée et semble parfois plus foncée que la pulpe rouge.

### DÉSÉQUILIBRE HOMÉOSTATIQUE

La minceur relative de sa capsule expose la rate à la rupture en cas de coup direct ou d'infection grave, ce qui peut provoquer une hémorragie dans la cavité périto-

néale. De tels événements dictent l'ablation de l'organe (intervention appelée *splénectomie*) et la cautérisation de l'artère splénique, en raison des risques très graves d'hémorragie et de choc hypovolémique. L'ablation chirurgicale de la rate entraîne peu de problèmes, car le foie et la moelle osseuse suppléent à son absence. Toutefois, le nombre de plaquettes et d'érythrocytes anormaux est plus élevé chez les individus ayant subi une splénectomie ; par ailleurs, si celle-ci est réalisée avant l'âge adulte, les risques de contracter certaines infections (septicémie postsplénique) sont plus grands, même chez les enfants de moins de 12 ans, dont la rate se régénère si on en laisse une petite partie en place.

### Thymus

Le **thymus** est une glande bilobée qui ne joue un rôle important que durant les premières années de la vie ; il est d'origine à la fois ectodermique et endodermique. Situé au bas du cou, il s'étend, sous le sternum, jusque dans la partie supérieure du thorax, où il recouvre partiellement le cœur (voir les figures 5 et 7). Grâce aux hormones qu'il sécrète — principalement la thymosine et la thymopoïétine —, il rend les lymphocytes T immunocompétents, c'est-à-dire aptes à agir contre des agents pathogènes précis dans le cadre de la réaction immunitaire. Cet organe produit, par prolifération, différenciation et sélection, une telle diversité de lymphocytes T que chaque antigène étranger qui sera rencontré au cours de la vie aura « son » lymphocyte qui pourra le reconnaître. Par ailleurs, il confère aussi à ces lymphocytes le pouvoir de distinguer ce qui appartient à l'organisme (le «soi») de ce qui provient de l'environnement (le «non-soi»). La taille du thymus varie au cours des années. Déjà étendu chez le nouveau-né, il se développe pendant l'enfance, période au cours de laquelle il est le plus actif. Il cesse de croître à l'adolescence, après quoi il s'atrophie graduellement. Chez la personne âgée (et même dès la trentaine dans certains cas), il est presque entièrement remplacé par une masse de tissu conjonctif et adipeux, et on peut difficilement le distinguer du tissu conjonctif environnant. Le thymus peut

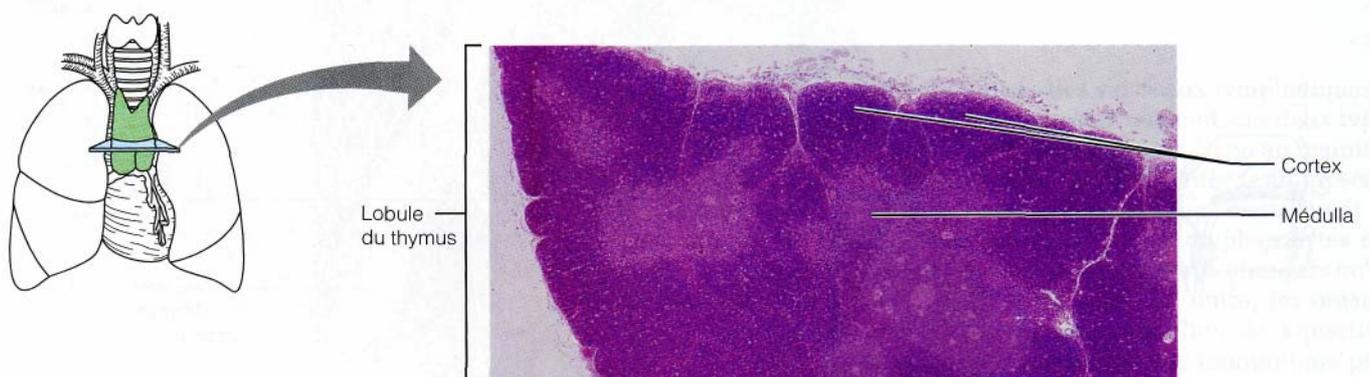


FIGURE 7 Thymus.

Photomicrographie d'une partie du thymus montrant le cortex et la médulla des lobules (20 x).

aussi régresser de façon accélérée à la suite d'un stress intense ou d'une maladie.

Pour mieux comprendre l'histologie du thymus, on peut le comparer à un chou-fleur; chacun de ses deux lobes est divisé en lobules (de 1 à 2 mm de diamètre) par des cloisons, et ces *lobules du thymus* ressemblent aux bouquets d'un chou-fleur, chaque bouquet comprenant une portion périphérique — le cortex — et une portion centrale — la médulla — (figure 7). Lorsque le thymus commence à s'atrophier après l'adolescence, la zone corticale disparaît plus vite que la zone médullaire, dont il peut subsister quelques fragments (involution). La majorité des cellules du thymus sont des lymphocytes, qui proviennent à l'état immature de la moelle osseuse. Dans la région corticale, les lymphocytes en division rapide sont densément entassés, et on rencontre quelques macrophages éparpillés parmi eux. Les lymphocytes se différencient en cellules immunocompétentes au fur et à mesure de leur cheminement vers la médulla. Quant aux macrophages, ils contribueraient à l'élimination des lymphocytes qui sont capables de reconnaître les antigènes du soi et de réagir contre eux. La région médullaire, de teinte plus pâle à la coloration, contient également des lymphocytes plus matures et moins nombreux que ceux de la région corticale, ainsi que de curieuses structures sphériques appelées **corpuscules thymiques**, ou corpuscules de Hassall, comportant de nombreuses lamelles concentriques ; les corpuscules thymiques semblent constitués d'empilements de cellules épithéliales en train de dégénérer, mais leur rôle est encore mal connu. Étant à peu près dépourvu de lymphocytes B, le thymus ne contient pas de follicules.

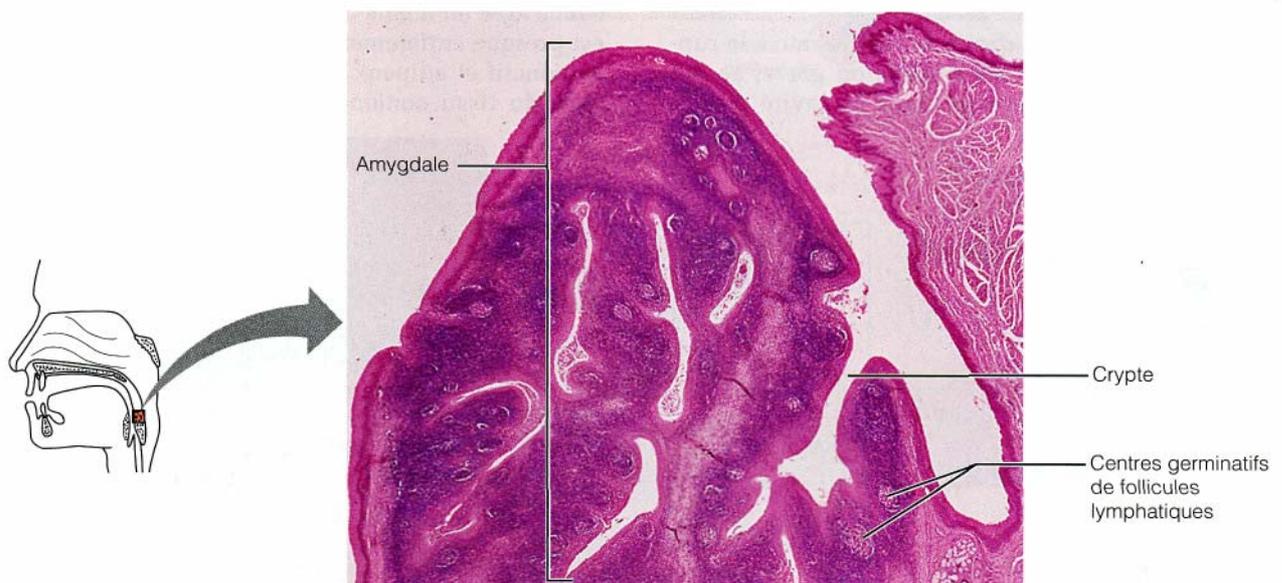
Deux éléments importants distinguent le thymus des autres organes lymphatiques. Premièrement, le thymus sert strictement à la maturation des lymphocytes T; il est donc le seul organe lymphatique qui ne combat pas *directement* les antigènes. En fait, la *barrière hémato-thymique*

— composée de cellules épithéliales thymiques recouvrant les vaisseaux sanguins — empêche les antigènes transportés par le sang d'entrer dans les régions corticales et d'activer ainsi prématurément les lymphocytes encore immatures. Par ailleurs, le thymus ne possède pas de vaisseaux lymphatiques afférents. Deuxièmement, le stroma du thymus est composé de cellules épithéliales plutôt que de fibres réticulaires. Ces cellules sécrètent les hormones qui rendent les lymphocytes immunocompétents.

## Amygdales

Les **amygdales**, ou tonsilles, sont les organes lymphatiques les plus simples. Elles forment un anneau de tissu lymphatique autour de l'entrée du pharynx, où elles apparaissent comme des « renflements » de la muqueuse (voir la figure 5). Elles sont nommées d'après leur localisation. Les **amygdales palatines** sont situées de part et d'autre de l'extrémité postérieure de la cavité orale. Ce sont les amygdales les plus grosses (on peut les examiner facilement) et les plus fréquemment infectées. Les **amygdales linguales**, une structure paire composée de follicules lymphatiques en grappes, sont logées à la base de la langue, et l'**amygdale pharyngienne** (dont la forme hypertrophiée est appelée *végétations adénoïdes*) se trouve dans la paroi postérieure du nasopharynx. Les petites **amygdales tubaires** entourent les ouvertures des trompes auditives dans le pharynx. Les amygdales recueillent et détruisent la majeure partie des agents pathogènes qui, portés par les aliments ou par l'air, pénètrent dans le pharynx.

Le tissu lymphatique des amygdales comprend des follicules dont les centres germinatifs apparents sont entourés de lymphocytes clairsemés. Les amygdales ne sont pas complètement encapsulées, et l'épithélium squameux qui les recouvre s'invagine profondément, formant des culs-de-sac appelés **cryptes** (figure 8). Les bactéries et les particules qu'emprisonnent les cryptes traversent

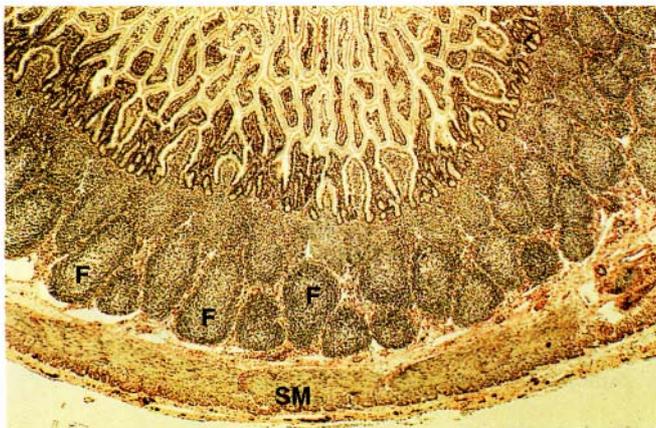


**FIGURE 8** Histologie d'une amygdale palatine. La surface de l'amygdale est recouverte d'un épithélium squameux qui s'invagine profondément (60 x).

l'épithélium muqueux et parviennent au tissu lymphatique, où la plupart sont détruites. De prime abord, la stratégie qui consiste à « attirer » l'infection de la sorte semble assez dangereuse. Cependant, la grande variété de cellules immunitaires qui sont produites de cette façon, et qui quittent les amygdales par les vaisseaux lymphatiques efférents, garde le « souvenir » des agents pathogènes rencontrés (mémoire immunitaire). L'organisme prend donc pendant l'enfance un risque calculé dont il retire les bénéfices ultérieurement, à savoir une plus grande immunité et une meilleure santé.

### Amas de follicules lymphatiques

Les **follicules lymphatiques agrégés**, ou plaques de Peyer, sont situés dans la paroi de la partie distale de l'intestin grêle (voir les figures 5 et 9); il s'agit de gros amas isolés de follicules lymphatiques dont la structure est semblable à celle des amygdales. On en compte environ 200 chez l'humain. L'épithélium recouvrant un follicule contient des cellules particulières, appelées *cellules M*, qui transportent les antigènes de la lumière de l'intestin au follicule. D'autres follicules lymphatiques se trouvent aussi en forte concentration dans la paroi de l'**appendice vermiforme**, une ramification tabulaire du segment initial du gros intestin. Les follicules lymphatiques agrégés et les follicules de l'appendice vermiforme occupent une position idéale pour jouer deux rôles: (1) détruire les bactéries (nombreuses dans l'intestin) avant que celles-ci ne franchissent la paroi intestinale; (2) produire un grand nombre de lymphocytes doués de « mémoire » et destinés à l'immunité à long terme. Les follicules lymphatiques agrégés, les follicules de l'appendice vermiforme et les amygdales, tous situés dans les voies digestives, ainsi que les follicules lymphatiques des parois des bronches (organes de la respiration) et des organes des systèmes urinaire et génital font partie d'un ensemble de petites masses tissulaires appelées **formations lymphatiques associées aux muqueuses (MALT**, « mucosa-associated lymphatic tissue »).



**FIGURE 9** Follicules lymphatiques agrégés. Structure histologique de follicules lymphatiques agrégés (plaques de Peyer) dans la paroi de l'iléum de l'intestin grêle (20 x). (F: follicules lymphatiques agrégés; SM: sous-muqueuse.)

Le rôle de ces dernières consiste à protéger les voies respiratoires et digestives contre les assauts répétés des corps étrangers qui y pénètrent.

## Développement du système lymphatique

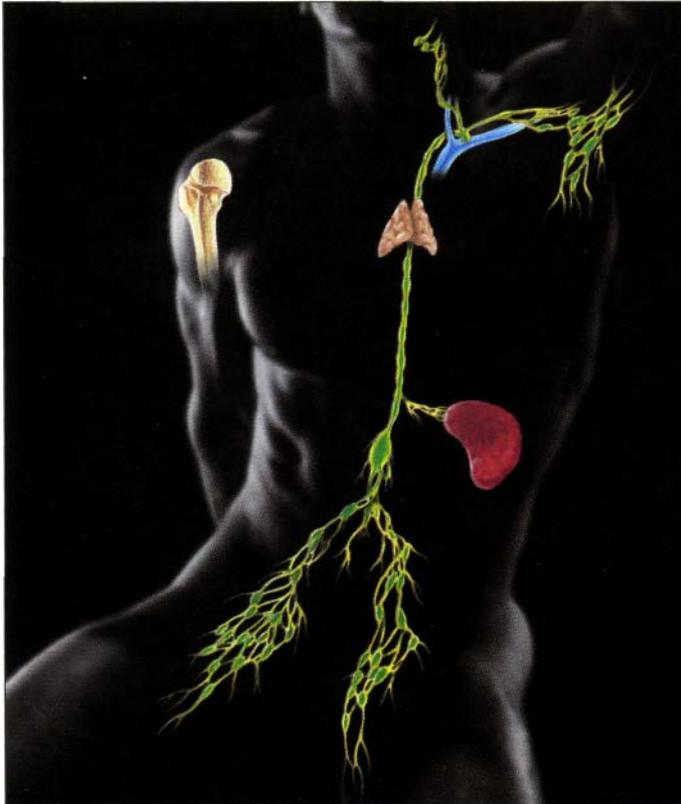
Dès la cinquième semaine du développement embryonnaire, les ébauches des vaisseaux lymphatiques et les principaux groupes de nœuds lymphatiques apparaissent. Ils naissent des **sacs lymphatiques** qui se développent à partir des veines en voie de formation. Les premiers de ces sacs, les sacs *lymphatiques jugulaires*, émergent aux jonctions des veines jugulaires internes primitives et des veines sous-clavières primitives, et ils forment un réseau de vaisseaux lymphatiques dans le thorax, les extrémités supérieures et la tête. Les deux connexions principales entre les sacs lymphatiques jugulaires et le réseau veineux subsistent et donnent naissance au conduit lymphatique droit et, sur la gauche, à la partie supérieure du conduit thoracique. À l'extrémité caudale de l'embryon, le réseau élaboré des vaisseaux lymphatiques abdominaux se développe surtout à partir de la veine cave inférieure primitive. Les vaisseaux lymphatiques du bassin et des extrémités inférieures naissent de sacs formés au niveau des veines iliaques primitives.

À l'exception du thymus, qui est en partie d'origine endodermique, les organes lymphatiques proviennent de cellules mésenchymateuses du mésoderme qui migrent vers des sites déterminés, où elles se transforment en tissu réticulaire. Le thymus est le premier organe lymphatique à apparaître. D'abord constitué par une excroissance de revêtement du pharynx primitif, il se détache et migre en direction de l'extrémité caudale jusque dans le thorax, où il est infiltré par des lymphocytes immatures dérivés de tissus hématopoïétiques situés ailleurs dans l'organisme. À l'exception de la rate et des amygdales, tous les organes lymphatiques sont imparfaitement développés chez le fœtus. Peu de temps après la naissance, cependant, ils se peuplent d'un très grand nombre de lymphocytes, et leur développement se poursuit parallèlement à celui du système immunitaire. Il semble que le thymus embryonnaire produise des hormones qui régissent la croissance des autres organes lymphatiques.

Bien que les fonctions des vaisseaux lymphatiques et des organes lymphatiques se chevauchent, ces deux types de structures concourent chacun à leur façon au maintien de l'homéostasie (l'encadré intitulé *Synthèse* en présente un résumé). Les vaisseaux lymphatiques contribuent au maintien du volume sanguin. Les macrophagocytes des organes lymphatiques détruisent les corps étrangers qu'ils retirent de la lymphe et du sang. En outre, les organes et vaisseaux lymphatiques tiennent lieu de « quartiers généraux » à partir desquels le système immunitaire peut se mobiliser. Au chapitre suivant, nous étudierons les réactions inflammatoire et immunitaire qui nous permettent de résister aux attaques incessantes des agents pathogènes.

## SYNTHÈSE

TOUS POUR UN, UN POUR TOUS: relations entre le système lymphatique et immunitaire et les autres systèmes de l'organisme



### Système tégumentaire

- Les vaisseaux lymphatiques captent les liquides et les protéines plasmatiques échappés des capillaires du derme; les lymphocytes présents dans la lymphe combattent des agents pathogènes spécifiques par l'intermédiaire de la réponse immunitaire, renforçant ainsi le rôle de protection de la peau.
- L'épithélium kératinisé de la peau est une barrière mécanique qui constitue une protection contre les antigènes; les macrophagocytes intraépidermiques et les macrophagocytes du derme se chargent de la présentation des antigènes lors de la réponse immunitaire; le pH acide des sécrétions de la peau inhibe la croissance des bactéries sur la peau.

### Système osseux

- Les vaisseaux lymphatiques captent les liquides et les protéines plasmatiques échappés des capillaires du périoste; les cellules immunitaires protègent les os contre les agents pathogènes.
- Certains os renferment le tissu hématopoïétique ; ce tissu produit les lymphocytes (et les macrophagocytes) qui «patrouillent» les organes lymphatiques et contribuent à l'immunité de l'organisme.

### Système musculaire

- Les vaisseaux lymphatiques captent les liquides et les protéines plasmatiques échappés des capillaires; les cellules immunitaires protègent les muscles contre les agents pathogènes.
- La «pompe» musculaire favorise l'écoulement de la lymphe ; la chaleur produite au cours de l'activité musculaire cause des effets semblables à ceux de la fièvre.

### Système nerveux

- Les vaisseaux lymphatiques captent les liquides et les protéines plasmatiques échappés des capillaires des structures du SNP; les cellules immunitaires protègent le SNP contre des agents pathogènes spécifiques.
- Le système nerveux innerve les gros vaisseaux lymphatiques ; les neuropeptides opiacés ont une influence sur les fonctions immunitaires; l'encéphale contribue à la régulation de la réponse immunitaire.

### Système endocrinien

- Les vaisseaux lymphatiques captent les liquides et les protéines plasmatiques échappés des capillaires des tissus endocriniens ; la lymphe permet la circulation des hormones; les cellules immunitaires protègent les organes endocriniens.
- Le thymus produit des hormones qui favorisent la croissance des organes lymphatiques et «programment» les lymphocytes T; les hormones du stress modulent l'activité immunitaire.

### Système cardiovasculaire

- Les vaisseaux lymphatiques captent les liquides et les protéines plasmatiques échappés des capillaires du cœur et des vaisseaux sanguins ; la rate retient et détruit les vieux érythrocytes, débarrasse le sang de ses débris et emmagasine le fer et les plaquettes; les cellules immunitaires protègent les organes cardiovasculaires contre des agents pathogènes spécifiques.
- Le sang est la source de la lymphe; les vaisseaux lymphatiques se développent à partir de veines; le sang assure la circulation des éléments immuns (substances et cellules ayant une fonction immunitaire), et apporte de l'oxygène et des nutriments aux organes lymphatiques.

### Système respiratoire

- Les vaisseaux lymphatiques captent les liquides et les protéines plasmatiques échappés des capillaires des organes respiratoires; les cellules immunitaires protègent les organes respiratoires contre des agents pathogènes spécifiques; les amygdales et les plasmocytes de la muqueuse respiratoire (qui sécrètent des anticorps de type IgA) empêchent les agents pathogènes d'envahir l'organisme.
- Les poumons fournissent l'oxygène dont les cellules lymphatiques et immunitaires ont besoin et ils éliminent le gaz carbonique; le pharynx abrite les amygdales; l'action de la «pompe» respiratoire facilite l'écoulement de la lymphe.

### Système digestif

- Les vaisseaux lymphatiques captent les liquides et les protéines échappés des capillaires des organes digestifs; la lymphe transporte certains produits de la digestion des graisses et les achemine vers le sang; les follicules lymphatiques situés dans la paroi de l'intestin empêchent les agents pathogènes d'envahir l'organisme.
- Le système digestif produit, par digestion, des nutriments nécessaires aux cellules des organes lymphatiques et il les absorbe; l'acidité de l'estomac empêche les agents pathogènes de pénétrer dans le sang.

### Système urinaire

- Les vaisseaux lymphatiques captent les liquides et les protéines plasmatiques échappés des capillaires des organes du système urinaire; les cellules immunitaires protègent le système urinaire contre des agents pathogènes spécifiques.

## SYNTHÈSE

### TOUS POUR UN, UN POUR TOUS: relations entre le système lymphatique et immunitaire et les autres systèmes de l'organisme (suite)

- Le système urinaire excrète les déchets métaboliques et maintient l'équilibre hydro-électrolytique et acidobasique du sang pour assurer le fonctionnement des cellules lymphatiques et immunitaires; l'écoulement de l'urine débarrasse l'organisme de certains agents pathogènes, et son pH acide contribue à l'inhibition de la croissance microbienne.

#### Système génital

- Les vaisseaux lymphatiques captent les liquides et les protéines plasmatiques échappés des capillaires; les cellules immunitaires protègent le système génital contre les agents pathogènes.
- Les hormones sexuelles peuvent influencer sur la fonction immunitaire ; les sécrétions vaginales ont un pH acide au pouvoir bactériostatique ; le sperme contient une substance antibiotique qui détruit certaines bactéries.

## LIENS PARTICULIERS

### RELATIONS ENTRE LE SYSTÈME LYMPHATIQUE ET IMMUNITAIRE et le système cardiovasculaire

Toutes les cellules vivantes de l'organisme baignent dans la lymphe. Pourtant, il est difficile de visualiser le système lymphatique, car ses vaisseaux, ses organes et son tissu sont (pour la plupart) bien cachés. Comme pour la taupe qui se fraye un chemin sous la terre dans votre jardin, on sait que le système lymphatique existe, mais on ne voit jamais ce qu'il fait. Étant donné que les hormones produites par les organes endocriniens sont libérées dans le compartiment interstitiel et que les vaisseaux lymphatiques mettent en circulation le liquide qui contient ces hormones, il ne fait aucun doute que la lymphe joue un rôle important dans la distribution d'hormones partout dans l'organisme. Elle distribue également les graisses absorbées par les organes digestifs.

Chargé de protéger l'organisme contre des agents pathogènes spécifiques, le système immunitaire est souvent considéré comme un système qui fonctionne de façon séparée et indépendante. Il est toutefois impossible de séparer le système immunitaire du système lymphatique, d'une part parce que les organes lymphatiques sont les sites de programmation et de prolifération des cellules immunitaires, d'autre part parce que ces organes occupent une position stratégique pour détecter la présence de corps étrangers dans le sang et la lymphe. On comprend moins bien les liens précis qui existent entre les cellules immunitaires du tissu lymphatique et les systèmes nerveux et endocrinien — nous abordons ce sujet plus en détail au chapitre suivant.

Bien que le système lymphatique desserve l'organisme tout entier, il dépend du système cardiovasculaire. C'est le lien entre ces deux systèmes que nous allons examiner ici.

#### Système cardiovasculaire

Vous savez maintenant que le système lymphatique capte les liquides et les protéines plasmatiques échappés du sang et les retourne au système cardiovasculaire. Vous vous demandez peut-être ce que cela a d'extraordinaire : comme presque tout ce que nous buvons et mangeons contient de l'eau, l'eau que nous perdons est facilement et rapidement remplaçable,

n'est-ce pas? Oui, c'est un fait. Mais cette eau ne compense pas la fuite de protéines. Or, la production des protéines plasmatiques (la plupart élaborées par le foie) prend du temps et de l'énergie. Sans les protéines plasmatiques, qui jouent un rôle majeur dans le maintien du liquide dans les vaisseaux sanguins (ou dans son retour), les vaisseaux sanguins ne contiendraient pas suffisamment de liquide pour soutenir la circulation du sang. Et sans circulation sanguine, l'organisme mourrait du manque d'oxygène et de nutriments, noyé dans ses propres déchets. En plus de capter les liquides et les protéines échappés, le système lymphatique contribue à la préservation de l'intégrité et de la pureté du sang: les nœuds lymphatiques débarrassent la lymphe des microorganismes et autres débris avant qu'elle atteigne le sang, tandis que la rate épure le sang et détruit les érythrocytes inefficaces, déformés ou trop vieux.

Cependant, la relation entre le système lymphatique et le système cardiovasculaire est réciproque. Ainsi, les vaisseaux lymphatiques se jettent dans des veines du système cardiovasculaire, et le sang fournit de l'oxygène et des nutriments à tous les organes, y compris les organes lymphatiques. Le sang permet également: (1) de transporter rapidement les lymphocytes (cellules immunitaires) qui patrouillent continuellement l'organisme; et (2) de distribuer partout des anticorps (fabriqués par les lymphocytes B et les plasmocytes) qui se lient aux corps étrangers et les immobilisent jusqu'à ce qu'ils soient détruits par phagocytose ou d'autres moyens. En outre, les cellules endothéliales des capillaires présentent à leur surface des «signaux» protéiques (sélectines) que des molécules particulières de la membrane des granulocytes neutrophiles (intégrines) peuvent reconnaître lorsque la région environnante est infectée ou lésée. Les capillaires aident ainsi les cellules immunitaires à se rendre dans les régions de l'organisme qui ont besoin d'elles, et les parois extrêmement perméables des veinules postcapillaires permettent aux cellules immunitaires de traverser la paroi des vaisseaux pour s'y rendre.

## Termes médicaux

**Adénopathie** (*adèn* : glande ; *pathos* : maladie) État pathologique des nœuds lymphatiques d'origine le plus souvent inflammatoire ou tumorale.

**Amygdalite** (*itis* : inflammation) Inflammation aiguë ou chronique des amygdales palatines, généralement causée par des bactéries infectieuses (streptocoques, le plus souvent) et accompagnée de rougeur, d'œdème et de sensibilité.

**Éléphantiasis** des pays chauds (ou filariose lymphatique) Maladie tropicale et subtropicale dans laquelle les vaisseaux lymphatiques (particulièrement ceux des membres inférieurs et du scrotum chez l'homme) sont obstrués par des vers parasites (filaires dont les larves sont transmises par la piqûre d'un moustique) ; elle se caractérise par un œdème très prononcé. Le gonflement excessif des jambes qui peut en résulter a donné son nom à cette maladie. Elle affecte 120 millions de personnes dans le monde.

**Ganglion sentinelle** Premier nœud lymphatique à recevoir la lymphe drainée d'une région du corps où on suspecte un cancer. La présence de cellules cancéreuses dans ce nœud laisse présager que des métastases se sont propagées ailleurs en empruntant les vaisseaux lymphatiques.

**Lymphographie** Examen radiologique des vaisseaux lymphatiques réalisé après injection d'une substance radio-opaque.

**Lymphome** Néoplasme (tumeur) du tissu lymphatique, bénin ou malin.

**Lymphome non hodgkinien** Comprend tout cancer des tissus lymphatiques sauf la maladie de Hodgkin (soit 85 % de tous les lymphomes). Il se caractérise par une prolifération anarchique de lymphocytes indifférenciés accompagnée de métastases. Il y a aussi tuméfaction des nœuds lymphatiques, de la rate et des follicules lymphatiques agrégés ; peut toucher d'autres organes avec le temps. Au cinquième rang des cancers les plus fréquents. Une des

formes, à haut degré de malignité, atteint surtout les personnes jeunes et croît rapidement, mais répond à la chimiothérapie, accompagnée ou non de greffe de moelle osseuse et de cellules souches ; taux de rémission allant jusqu'à 50 %. Une autre forme, à faible degré de malignité, frappe les personnes âgées ; elle résiste à la chimiothérapie et est souvent mortelle.

**Maladie de Hodgkin** Cancer des nœuds lymphatiques ; les symptômes comprennent un œdème indolore des nœuds lymphatique (les cervicaux d'abord), de la fatigue et, souvent, une fièvre persistante et des sueurs nocturnes. Elle se caractérise par la présence de cellules géantes d'origine incertaine appelées cellule de Reed-Sternberg. La rate peut aussi être touchée (splénomégalie) L'étiologie est inconnue. Le traitement courant, la radiothérapie, permet d'obtenir un fort taux de guérison.

**Mononucléose infectieuse** Affection virale fréquente chez les adolescents et les jeunes adultes. Les symptômes sont la fatigue, la fièvre, l'angine et l'enflure des nœuds lymphatiques (et, souvent celle de la rate et des amygdales linguales). Elle est causée par le virus d'Epstein-Barr (virus dont une très forte majorité de la population mondiale est porteuse) qui se transmet par la salive (d'où son autre nom de «maladie du baiser») et attaque de façon spécifique les lymphocytes B. Cette attaque entraîne l'activation massive des lymphocytes T qui, à leur tour, attaquent les lymphocytes B infectés par le virus. Un grand nombre de lymphocytes T hypertrophiés circulent dans le sang. (On croyait auparavant que ces lymphocytes étaient des monocytes ; le terme *mononucléose* signifie «affection des monocytes».) La maladie disparaît d'elle-même au bout de 4 à 6 semaines.

**Splénomégalie** (*splèn* : rate ; *megas* : grand) Augmentation du volume de la rate qui peut être due à l'accumulation de microorganismes infectieux ; typiquement causée par une septicémie, la mononucléose infectieuse, le paludisme et la leucémie.

## Résumé du chapitre

Le système lymphatique est composé des vaisseaux lymphatiques, des nœuds lymphatiques et des autres organes et amas de tissu lymphatiques. Ce système renvoie dans la circulation sanguine les liquides et les protéines qui s'en sont échappés, élimine les corps étrangers de la lymphe et contribue à la fonction immunitaire.

### Vaisseaux lymphatiques

#### Distribution et structure des vaisseaux lymphatiques

1. Dans les vaisseaux lymphatiques (capillaires lymphatiques, vaisseaux collecteurs, troncs lymphatiques, conduit lymphatique droit et conduit thoracique), le liquide s'écoule en direction du cœur uniquement. Le conduit lymphatique droit draine la lymphe du bras droit et du côté droit de la partie supérieure du corps; le conduit thoracique reçoit la lymphe provenant du reste de l'organisme. Ces vaisseaux se jettent dans le système cardiovasculaire à la jonction de la veine jugulaire interne et de la veine sous-clavière, dans le cou.

#### Transport de la lymphe

2. L'écoulement de la lymphe est lent; il est maintenu par la contraction des muscles squelettiques, les variations de pression dans le thorax, les contractions intestinales et (probablement) la contraction des vaisseaux lymphatiques. Des valvules empêchent le reflux.

3. Les capillaires lymphatiques sont très perméables ; ils laissent passer les protéines et les particules provenant du compartiment interstitiel.

4. Les agents pathogènes et les cellules cancéreuses peuvent se propager dans l'organisme par la circulation lymphatique.

### Cellules et tissu lymphatiques

#### Cellules lymphatiques

1. Les cellules du tissu lymphatique sont les lymphocytes (cellules immunocompétentes appelées lymphocytes T et lymphocytes B), les plasmocytes (issus de lymphocytes B et producteurs d'anticorps), les macrophagocytes (phagocytes qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire) et les cellules réticulaires qui forment le stroma du tissu lymphatique.

#### Tissu lymphatique

2. Le tissu lymphatique est un tissu conjonctif réticulaire. Il abrite des macrophagocytes et une population sans cesse changeante de lymphocytes. Il constitue un élément important du système immunitaire.

3. Le tissu lymphatique existe sous forme diffuse ou en amas denses de follicules. Les follicules présentent souvent des centres germinatifs (sites de prolifération des lymphocytes B).

### Nœuds (ganglions) lymphatiques

1. Les nœuds lymphatiques sont les principaux organes lymphatiques. Ce sont des structures encapsulées bien distinctes qui contiennent du tissu réticulaire dense et du tissu réticulaire diffus. Regroupés le long des vaisseaux lymphatiques, ils filtrent la lymphe et contribuent à l'activation du système immunitaire.

#### Structure d'un nœud lymphatique

3. Un nœud lymphatique est composé d'une capsule de tissu conjonctif dense, d'un cortex et d'une médulla. Le cortex contient principalement des lymphocytes, qui interviennent dans la réaction immunitaire. La médulla renferme des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophagocytes; ces derniers englobent et détruisent les virus, les bactéries et les autres corps étrangers.

### Circulation dans les nœuds lymphatiques

3. La lymphe entre dans les nœuds lymphatiques par les vaisseaux lymphatiques afférents, et elle en sort par l'unique vaisseau lymphatique efférent. Comme il y a un seul vaisseau efférent mais plusieurs vaisseaux afférents, la lymphe stagne dans les nœuds lymphatiques et peut ainsi être purifiée.

### Autres organes lymphatiques

1. Contrairement aux nœuds lymphatiques, la rate, le thymus, les amygdales et les follicules lymphatiques agrégés ne filtrent pas la lymphe. Par contre, la plupart des organes lymphatiques contiennent des macrophagocytes et des lymphocytes.

#### Rate

2. La rate est un siège de prolifération des lymphocytes et un site d'élaboration de la réaction immunitaire. Elle détruit les vieux érythrocytes et les agents pathogènes circulant dans le sang. En outre, elle accumule et libère les produits de la dégradation de l'hémoglobine, emmagasine les plaquettes et produit les érythrocytes chez le fœtus.

#### Thymus

3. Le thymus est surtout actif pendant la jeunesse. Ses hormones (thymosine et thymopoïétine) rendent les lymphocytes T immunocompétents.

### Amygdales et amas de follicules lymphatiques

4. Les follicules lymphatiques agrégés de la paroi intestinale (plaques de Peyer) et de l'appendice vermiforme, les amygdales et les follicules des voies urinaires et génitales ainsi que ceux des parois bronchiques des voies respiratoires font partie des formations lymphatiques associées aux muqueuses (MALT).

Ces tissus empêchent les agents pathogènes de franchir les muqueuses.

### Développement du système lymphatique

1. Les vaisseaux lymphatiques naissent de renflements des veines en voie de formation. Le thymus provient de l'endoderme et de l'ectoderme; les autres organes lymphatiques dérivent des cellules mésenchymateuses du mésoderme.

2. Le thymus est le premier organe lymphatique à apparaître. Il joue un rôle important dans le développement des autres organes lymphatiques.

3. Les organes lymphatiques contiennent des lymphocytes issus du tissu hématopoïétique.

## Questions de révision

### Choix multiples/associations

(Il peut y avoir plus d'une bonne réponse à certaines questions. Choisissez les meilleures réponses parmi celles qui sont proposées. Réponses en TD)

1. Les vaisseaux lymphatiques: (a) sont le siège de la surveillance immunitaire; (b) filtrent la lymphe; (c) renvoient les liquides et les protéines plasmatiques dans le système cardiovasculaire; (d) forment un ensemble de structures qui ressemblent à des artères, à des capillaires et à des veines.
2. La partie initiale du conduit thoracique, en forme de sac, est: (a) le vaisseau chylifère; (b) le conduit lymphatique droit; (c) la citerne du chyle; (d) le sac lymphatique.
3. Qu'est-ce qui favorise l'entrée de la lymphe dans les capillaires lymphatiques? (a) Des disjonctions formées par le chevauchement de cellules endothéliales; (b) la pompe respiratoire; (c) la pompe musculaire; (d) une pression plus élevée du liquide dans le compartiment interstitiel.
4. Dans le système lymphatique: (a) les capillaires sont fermés à une extrémité; (b) la lymphe s'écoule en direction du cœur; (c) la plus grande partie de la lymphe de l'organisme se jette dans la veine sous-clavière droite; (d) les vaisseaux lymphatiques sont analogues aux veines du système cardiovasculaire et ils possèdent des valves; (e) la lymphe va des capillaires aux vaisseaux lymphatiques, puis aux conduits et enfin aux troncs lymphatiques.
5. La charpente des organes lymphatiques (sauf celle du thymus) est formée de: (a) tissu conjonctif lâche; (b) tissu hématopoïétique; (c) tissu réticulaire; (d) tissu adipeux; (e) tissu épithélial.
6. Les nœuds lymphatiques sont nombreux dans toutes les régions suivantes *sauf*: (a) l'encéphale; (b) les aisselles; (c) les aines; (d) le cou.
7. Les centres germinatifs des follicules des nœuds lymphatiques abritent surtout: (a) des macrophagocytes; (b) des lymphocytes B en voie de prolifération; (c) des lymphocytes T; (d) toutes ces réponses.
8. La pulpe rouge de la rate contient: (a) des sinus veineux, des macrophagocytes et des érythrocytes; (b) des groupes de lymphocytes; (c) des cloisons de tissu conjonctif.

9. L'organe lymphatique surtout actif pendant l'enfance et qui s'atrophie au cours de la vie est: (a) la rate; (b) le thymus; (c) les amygdales palatines; (d) la moelle osseuse.
10. Les formations lymphatiques associées aux muqueuses (MALT) comprennent toutes les structures suivantes *sauf*: (a) les follicules lymphatiques des parois des bronches; (b) les amygdales; (c) les follicules lymphatiques agrégés; (d) le thymus.

### Questions à court développement

11. Comparez le sang, le liquide interstitiel et la lymphe.
12. Comparez la structure et les fonctions des nœuds lymphatiques et celles de la rate.
13. (a) Quelle caractéristique anatomique ralentit l'écoulement de la lymphe dans les nœuds lymphatiques? (b) Pourquoi cette caractéristique est-elle opportune?
14. Résumez, en quelques mots, la fonction de chacun des types de cellules suivants: lymphocytes T, lymphocytes B, macrophagocytes, cellules dendritiques, cellules réticulaires.
15. Décrivez trois caractéristiques qui distinguent le thymus des autres organes lymphatiques.
16. Pourquoi l'absence d'*artères* lymphatiques ne présente-t-elle pas d'inconvénients?



### Réflexion et application

1. M<sup>me</sup> Bertrand, une femme âgée de 59 ans, a subi une mastectomie radicale gauche (ablation du sein gauche ainsi que des vaisseaux et des nœuds lymphatiques axillaires gauches). Son bras gauche, douloureux, présente un œdème, et elle ne peut lever le bras plus haut que l'épaule, (a) Expliquez les symptômes de M<sup>me</sup> Bertrand, (b) Peut-elle espérer que ces symptômes disparaîtront avec le temps? Justifiez votre réponse
2. Une amie vous dit qu'elle a des «ganglions» enflés et sensibles sur la face antérieure gauche du cou. Vous remarquez qu'elle porte sur sa joue gauche un pansement qui laisse entrevoir une grosse coupure infectée. Lorsque cette amie parle de «ganglions», à quoi fait-elle référence exactement? Pourquoi ces derniers sont-ils enflés?

# CHAPITRE II

## Le système immunitaire :

### Défenses innées et défenses adaptatives de l'organisme

1. Présenter brièvement les trois grandes lignes de défense de l'organisme; faire la distinction entre défenses innées et défenses adaptatives.

#### PREMIÈRE PARTIE — DÉFENSES INNÉES

##### Barrières superficielles: la peau et les muqueuses

2. Décrire les barrières superficielles que constituent la peau et les muqueuses par rapport à leurs fonctions de protection.

##### Défenses internes: cellules et molécules

3. Expliquer l'importance de la phagocytose et des cellules tueuses naturelles dans la défense non spécifique de l'organisme ; nommer les principaux phagocytes et situer leur lieu d'action ; expliquer le mécanisme de l'explosion oxydative.
4. Décrire la réaction inflammatoire et énumérer ses avantages pour l'organisme. Nommer les quatre signes majeurs de l'inflammation et expliquer leur utilité. Nommer les principaux médiateurs chimiques libérés durant la réaction inflammatoire ; indiquer leurs sources et leurs rôles particuliers.
5. Nommer les protéines anti-microbiennes de l'organisme ; décrire leur fonction et expliquer leur mode d'action.
6. Expliquer comment la fièvre contribue à la protection de l'organisme.

#### DEUXIÈME PARTIE — DÉFENSES ADAPTATIVES

7. Expliquer les trois grandes caractéristiques de la réaction immunitaire ; nommer les deux

principales branches de l'immunité adaptative et expliquer ce qui les distingue.

##### Antigènes

8. Définir l'antigène et décrire ses effets sur le système immunitaire.
9. Expliquer, à l'aide d'exemples, ce que sont un antigène complet, un haptène, un déterminant antigénique et un autoantigène.

##### Cellules du système immunitaire adaptatif: caractéristiques générales

10. Comparer la fonction générale des lymphocytes B et des lymphocytes T. Décrire le rôle des macrophagocytes et autres phagocytes dans l'immunité. Nommer les principaux types de cellules présentatrices d'antigènes et expliquer les mécanismes qui permettent l'exposition des cellules immunitaires aux antigènes.
11. Définir l'immunocompétence et l'autotolérance; décrire la sélection positive et la sélection négative des lymphocytes T.

##### Réaction immunitaire humorale

12. Définir l'immunité humorale.
13. Décrire le processus de sélection clonale d'une cellule B.
14. Expliquer les rôles des plasmocytes et des cellules mémoires dans l'immunité humorale ; montrer les différences entre la réaction humorale primaire et la réaction humorale secondaire.
15. Comparer l'immunité humorale active avec l'immunité humorale passive ; expliquer en quoi consiste un vaccin et discuter de ses avantages et inconvénients possibles.
16. Décrire la structure d'un anticorps monomère. Nommer les cinq classes d'anticorps, décrire

les fonctions particulières de chacune et situer son lieu d'action.

17. Expliquer les quatre grands mécanismes d'action des anticorps; décrire certaines applications cliniques des anticorps monoclonaux.

##### Réaction immunitaire à médiation cellulaire

18. Définir l'immunité à médiation cellulaire. Décrire le processus de sélection clonale et d'activation des lymphocytes T; donner un aperçu des rôles joués par les cytokines dans ce processus.
19. Décrire les fonctions des différents types de lymphocytes T dans la défense de l'organisme; comparer l'action des lymphocytes T auxiliaires avec celle des lymphocytes T cytotoxiques.
20. Indiquer les tests prescrits avant une greffe d'organe, et énumérer les méthodes utilisées pour prévenir le rejet du greffon.

##### Déséquilibres homéostatiques de l'immunité

21. Décrire les modes de transmission du VIH et expliquer son mécanisme de multiplication dans l'organisme; donner d'autres exemples de déficits immunitaires.
22. Citer les principales caractéristiques des quatre types d'hypermotilité ; donner des exemples de chaque type.
23. Expliquer en quoi consiste une maladie auto-immune ; énumérer les facteurs qui peuvent déclencher ce genre de maladie.

##### Développement et vieillissement du système immunitaire

24. Décrire les changements qui se produisent dans l'immunité au cours du vieillissement.

A chaque instant, jour et nuit, des légions de bactéries, de mycètes et de virus hostiles pullulent sur notre peau; malgré cela, nous sommes presque toujours bien portants. L'organisme semble réagir de manière plutôt catégorique aux corps étrangers: si vous n'êtes pas avec moi, vous êtes contre moi. Et pour donner suite à cette position, il compte essentiellement sur deux systèmes de défense intrinsèques qui fonctionnent à la fois individuellement et de façon coordonnée pour assurer la résistance à la maladie, soit l'**immunité** (*immunis* : exempt de mal).

**1. Le système de défense inné** (ou **non spécifique**), comme le simple soldat, est toujours prêt, c'est-à-dire qu'il réagit en quelques minutes pour protéger l'organisme contre toute substance étrangère. Il érige deux «barricades»: la *première ligne de défense* est assurée par la peau et les muqueuses intactes. La *deuxième ligne de défense*, mobilisée lorsqu'une brèche s'ouvre dans la première ligne, fait intervenir des protéines antimicrobiennes ainsi que des phagocytes et d'autres cellules pour empêcher les envahisseurs de se répandre dans tout l'organisme. On reconnaît la deuxième ligne de défense par l'inflammation qu'elle déclenche.

**2. Le système de défense adaptatif\*** (ou **spécifique**) ressemble plutôt à un corps d'élite muni d'armes sophistiquées. Il attaque des substances étrangères *spécifiques* et constitue la *troisième ligne de défense* de l'organisme. Ses réactions mettent beaucoup plus de temps à se matérialiser que celles du système inné. Nous allons étudier séparément les défenses innées et les défenses adaptatives, mais il ne faut pas oublier qu'elles travaillent toujours en étroite collaboration.

Même si certaines structures (en particulier les organes lymphatiques) contribuent de près à la réaction immunitaire, le **système immunitaire** est un *système fonctionnel* plutôt qu'un système au sens anatomique du terme. Ses « structures » sont un ensemble impressionnant de molécules diverses et des milliards de cellules immunitaires (notamment les lymphocytes) logées dans le tissu lymphatique et circulant dans les liquides de l'organisme.

Lorsque le système immunitaire fonctionne de manière efficace, il assure parfaitement sa fonction de protection de l'organisme contre la plupart des microorganismes infectieux, certaines cellules cancéreuses, ainsi que les tissus et les organes transplantés. Il arrive à ce résultat de façon directe — en attaquant les cellules — et de façon indirecte — en libérant des substances chimiques mobilisatrices et des molécules d'anticorps protecteurs.

\* On entend parfois par *système immunitaire* le système de défense adaptatif seulement. Toutefois, des recherches récentes ont révélé les faits suivants : (1) un grand nombre de molécules de défense sont libérées et reconnues aussi bien par le système inné que par le système adaptatif; (2) les réactions innées sont parfois plus spécifiques qu'on ne l'a cru jusqu'ici et s'effectuent dans certains cas par des voies spécifiques qui ciblent des substances étrangères précises ; et (3) des protéines libérées durant les réactions innées informent les cellules du système adaptatif que des molécules étrangères spécifiques se trouvent dans l'organisme.

## PREMIERE PARTIE — DÉFENSES INNÉES

On pourrait dire que le corps humain arrive au monde «parfaitement équipé» de défenses innées, ou non spécifiques, étant donné que ces défenses font partie de notre anatomie. Les barrières mécaniques qui recouvrent la surface de l'organisme ainsi que les premières cellules et substances chimiques qui engagent le combat à l'intérieur du corps sont en place dès la naissance, prêtes à protéger l'organisme contre l'invasion des **agents pathogènes** (microorganismes nocifs ou responsables de maladies) et l'infection. Dans de nombreux cas, nos défenses innées sont capables à elles seules de détruire les agents pathogènes et d'éviter ainsi l'infection. Dans d'autres cas, cependant, le système adaptatif doit se déployer pour prêter main-forte aux mécanismes non spécifiques. Dans tous les cas, les défenses innées réduisent la charge de travail du système adaptatif en empêchant l'entrée dans le corps des microorganismes et leur propagation.

### Barrières superficielles: la peau et les muqueuses

La première ligne de défense de l'organisme est constituée par la peau et les *muqueuses* ainsi que par les sécrétions que ces dernières produisent. Cette première ligne de défense est hautement efficace. Tant que l'épithélium kératinisé de l'épiderme est intact, il forme une barrière physique redoutable bloquant l'entrée à la plupart des microorganismes qui fourmillent sur la peau. La kératine résiste aussi à la plupart des acides et des bases faibles ainsi qu'aux enzymes bactériennes et aux toxines. Les muqueuses en bon état fournissent une protection semblable à l'intérieur du corps. Il faut se rappeler que les muqueuses tapissent toutes les cavités corporelles qui s'ouvrent sur l'extérieur: le tube digestif, les voies respiratoires et urinaires ainsi que le système génital. Outre leur fonction de barrières physiques, ces épithéliums produisent diverses substances chimiques protectrices énumérées ci-après.

1. L'acidité des sécrétions cutanées (pH de 3 à 5) inhibe la croissance bactérienne, et les substances chimiques contenues dans le sébum sont toxiques pour les bactéries. Les sécrétions vaginales chez la femme adulte sont aussi très acides.

2. La muqueuse gastrique sécrète une solution concentrée d'acide chlorhydrique et des enzymes qui hydrolysent les protéines. Ces deux types de substances tuent les microorganismes.

3. La salive, qui nettoie la cavité orale et les dents, et les larmes contiennent du **lysozyme**, une enzyme qui détruit les bactéries.

4. Le mucus, une sécrétion collante, emprisonne un grand nombre de microorganismes qui pénètrent dans les voies digestives et respiratoires.

Les muqueuses des voies respiratoires présentent également des modifications structurales qui neutralisent les agresseurs potentiels. Les petits poils recouverts de mucus à l'intérieur du nez retiennent les particules inhalées et les cils de la muqueuse des voies respiratoires supérieures font remonter vers la bouche le mucus chargé de poussières et de bactéries, empêchant ainsi ces dernières de pénétrer dans la partie inférieure des voies respiratoires où le milieu chaud et humide constitue un endroit idéal pour la croissance bactérienne. La muqueuse intestinale porte des cellules spécialisées, appelées *cellules M*, dont les nombreux et fins replis captent les particules étrangères du côté de la lumière intestinale et les font passer par transcytose du côté basal de la cellule, vers le tissu lymphoïde.

Par ailleurs, la peau et les muqueuses abritent une flore bactérienne commensale qui empêche normalement les bactéries étrangères de s'y installer; la tâche de ces membranes est particulièrement complexe car, en plus d'avoir à distinguer entre ce qui est étranger à l'organisme et ce qui ne l'est pas, elles doivent aussi reconnaître et tolérer les microorganismes utiles.

Même si les barrières superficielles sont tout à fait efficaces, elles sont parfois percées de petites entailles et de coupures causées, par exemple, par le brossage des dents ou le rasage de la barbe. Lorsque cela se produit, les mécanismes innés *internes* (la deuxième ligne de défense) entrent en jeu.

## Défenses internes: cellules et molécules

L'organisme a recours à un grand nombre de moyens cellulaires et chimiques non spécifiques pour assurer sa protection. Ce sont en particulier les phagocytes, les cellules tueuses naturelles, les protéines antimicrobiennes et la fièvre. Divers éléments de l'organisme jouent un rôle dans la réaction inflammatoire: les macrophagocytes, les mastocytes et tous les types de leucocytes, de même que des douzaines de substances chimiques qui tuent les agents pathogènes et contribuent à la réparation des tissus. Tous ces éléments de protection repèrent les substances potentiellement dangereuses en reconnaissant les glucides spécifiques qui se trouvent à la surface des organismes infectieux (bactéries, virus et mycètes, entre autres). La fièvre est aussi une réaction de protection innée.

## Phagocytes

Les agents pathogènes qui pénètrent dans le tissu conjonctif sous-jacent à la peau et aux muqueuses font face aux *phagocytes* (*phagein*: manger). Les principaux phagocytes sont les **macrophagocytes** («gros mangeurs») encore appelés **macrophages**. Leurs précurseurs sont les **monocytes**, des globules blancs qui quittent la circulation sanguine et pénètrent dans les tissus, où ils se transforment en macrophagocytes.

Les *macrophagocytes libres*, tels les macrophagocytes alvéolaires dans les poumons et les macrophagocytes intraépidermiques, font «leur ronde» dans l'espace interstitiel de tous les tissus à la recherche de débris cellulaires ou d'«envahisseurs étrangers». Les *macrophagocytes*

*fixes*, tels les macrophagocytes stellaires dans le foie et les microglies dans l'encéphale, sont des résidents permanents d'organes particuliers. Tous les macrophagocytes, qu'ils soient fixes ou libres, présentent la même structure et assurent la même fonction.

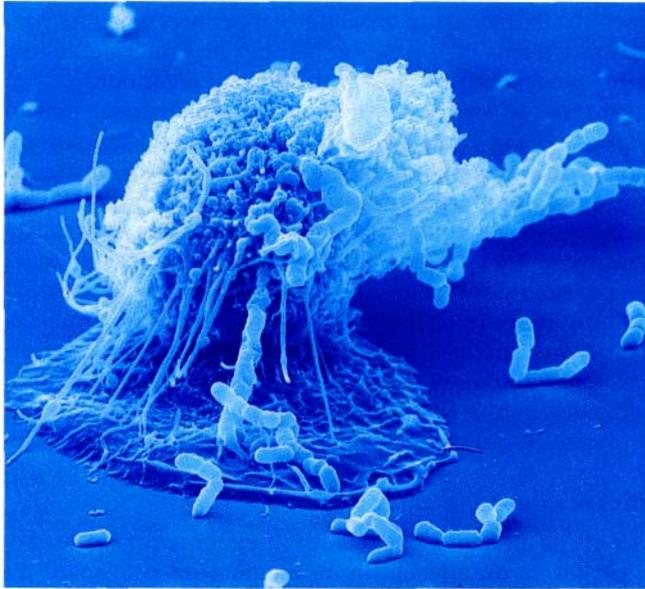
Les **granulocytes (polynucléaires) neutrophiles**, qui sont les leucocytes les plus abondants, deviennent phagocytaires lorsqu'ils rencontrent des agents infectieux dans les tissus. Ils sont capables d'agir en milieu anaérobie (à l'intérieur d'une plaie, par exemple). Les **granulocytes éosinophiles**, un autre type de leucocyte, ne sont que légèrement phagocytaires. Cependant, ils exercent un rôle très important dans la défense de l'organisme contre les vers parasitaires (les schistosomes, par exemple). Lorsque les granulocytes éosinophiles rencontrent ces parasites, ils se mettent en position et les enrobent du contenu destructeur de leurs grosses granulations cytoplasmiques (tel que la protéine basique majeure). On a récemment découvert que les **mastocytes**, mieux connus pour leur rôle dans les allergies, ont l'étonnante capacité de se lier à un large éventail de bactéries, puis de les ingérer et de les tuer. Ces cellules seraient elles aussi à compter parmi les phagocytes.

## Mécanisme de la phagocytose

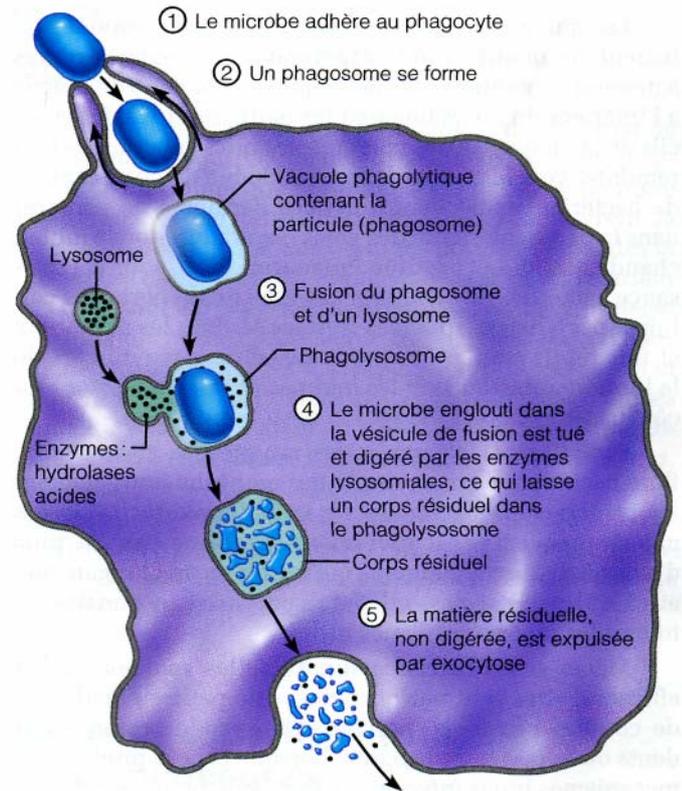
Lors de la phagocytose, un sac membranaire se forme, constitué en grande partie de membranes provenant du réticulum endoplasmique; ce **phagosome** englobe la particule phagocytée et fusionne ensuite avec un *lysosome* pour donner un **phagolysosome** (figure 1b).

L'activité phagocytaire n'est pas toujours couronnée de succès. Pour qu'il y ait ingestion, il doit d'abord y avoir **adhérence** du phagocyte à l'agresseur, pousse qui réussit si la cellule reconnaît la «signature» glucidique de l'agent pathogène. Cette reconnaissance est particulièrement difficile à accomplir en présence de microorganismes comme les pneumocoques, qui possèdent une capsule externe composée de glucides complexes. Les agents pathogènes de ce type échappent parfois à la destruction, car les phagocytes sont incapables de se lier à leur capsule. L'adhérence a de meilleures chances de se produire, et est aussi plus efficace, lorsque les corps étrangers sont recouverts de protéines du complément et d'anticorps fabriqués contre leurs composants glucidiques, car ces derniers forment des «crochets» auxquels les récepteurs de la membrane plasmique des phagocytes peuvent se fixer; ce processus est appelé **opsonisation** (littéralement, «rendre appétissant»).

Parfois, la façon dont les granulocytes neutrophiles et les macrophagocytes détruisent la proie ingérée est plus complexe qu'une simple digestion par les enzymes lysosomiales. Par exemple, des agents pathogènes comme le bacille de la tuberculose et certains parasites résistent aux enzymes lysosomiales et peuvent même proliférer à l'intérieur des phagolysosomes. Toutefois, les cellules du système immunitaire libèrent des substances chimiques qui stimulent le macrophagocyte et entraînent l'activation d'autres enzymes qui, elles, produisent **l'explosion oxydative**. Lors de cette explosion, du monoxyde d'azote (NO) et un déluge de radicaux libres sont libérés (dont l'anion superoxyde [O<sub>2</sub><sup>-</sup>]). Ces substances possèdent une



(a)



(b)

**FIGURE 1 Phagocytose, (a)** Micrographie au microscope électronique à balayage (2 600 x) d'un macrophagocyte attirant vers lui des bactéries *E. coli* en forme de saucisse, à l'aide de ses longs prolongements cytoplasmiques. **(b)** Étapes de la phagocytose.

grande capacité de destruction des cellules. Un effet destructeur plus étendu est obtenu par la libération dans l'espace interstitiel d'oxydants ( $H_2O_2$  et une substance semblable à l'eau de Javel, l'anion hypochlorite  $[OCl^-]$ ). Ces molécules favorisent l'entrée d'ions  $K^+$  dans les phagolysosomes, ce qui y élève le pH et crée des conditions hyperosmolaires aboutissant à l'activation d'enzymes protéolytiques qui digèrent l'envahisseur. Les granulocytes neutrophiles sécrètent également des **peptides antimicrobiens** semblables à des antibiotiques, les *défensines* (voir plus loin), qui transpercent la membrane de l'agent pathogène. Malheureusement, les granulocytes neutrophiles se détruisent eux-mêmes dans le même temps alors que les macrophagocytes, qui ne procèdent qu'à une destruction intracellulaire, peuvent continuer leur tâche. Ces derniers, pour leur part, libèrent des substances qui entravent la nutrition des microorganismes ; par exemple, la lactoferrine, en fixant le fer, prive les bactéries de ce minéral essentiel.

### Cellules tueuses naturelles

Les **cellules tueuses naturelles**, ou **cellules NK** (NK, «natural killer»), nettoient le sang et la lymphe de l'organisme ; elles constituent un groupe particulier de cellules de défense qui peuvent provoquer la lyse de la membrane plasmique. Parfois appelées les «pitbulls» du système

immunitaire, elles sont capables de tuer les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus avant que le système de défense adaptatif entre en action. Les cellules tueuses naturelles font partie d'un petit groupe de *grands lymphocytes granuleux* (LGL, «large granular lymphocytes»). Il ne faut pas confondre ces lymphocytes avec ceux du système adaptatif, qui ont la capacité de reconnaître des cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales *spécifiques*, et ne réagissent qu'à elles. Les cellules tueuses naturelles sont beaucoup moins difficiles. Elles sont capables d'éliminer plusieurs types de cellules infectées ou cancéreuses, apparemment en détectant l'absence de récepteurs du « soi » (molécules du CMH) à la surface des cellules et grâce à la reconnaissance de certains glucides sur les cellules cibles. Le terme cellules tueuses «naturelles» indique la non-spécificité de leur action destructrice.

Les cellules tueuses naturelles ne sont pas phagocytaires. Leur façon de tuer consiste à attaquer la membrane de la cellule cible et à libérer plusieurs substances cytolytiques, dont la *perforine* et les *granzymes*. Peu après la libération des perforines, les monomères de ces molécules se polymérisent et il se forme des canaux dans la membrane de la cellule cible, ce qui permet aux granzymes d'y pénétrer et d'y déclencher l'apoptose. Les cellules tueuses naturelles sécrètent également des substances chimiques puissantes qui accentuent la réaction inflammatoire.

## Inflammation: réaction des tissus à une lésion

La **réaction, ou réponse, inflammatoire** est déclenchée dès que les tissus sont atteints par un traumatisme physique (un coup), une chaleur intense, une irritation due à des substances chimiques ou une infection causée par des virus, des bactéries ou des mycètes. L'inflammation est avantageuse à plusieurs égards :

1. Elle empêche la propagation des agents toxiques dans les tissus environnants.
2. Elle élimine les débris cellulaires et les agents pathogènes.
3. Elle amorce les premières étapes du processus de réparation.

Les quatre *signes majeurs* de l'inflammation aiguë (à court terme) sont la *rougeur*, la *chaleur*, la *tuméfaction* et la *douleur* (figure 2). Si l'endroit enflammé est une articulation, les mouvements de cette articulation peuvent être temporairement gênés. La partie lésée se trouve donc au repos forcé, ce qui contribue à la guérison. Certains spécialistes considèrent la *perte de fonction* comme le cinquième signe majeur de l'inflammation aiguë.

### Vasodilatation et accroissement de la perméabilité vasculaire

La réaction inflammatoire débute par une « alerte » chimique déclenchée par un déversement considérable de substances chimiques dans le liquide interstitiel. Les macrophagocytes (et les cellules de certains tissus qui servent de barrière telles que les cellules épithéliales tapissant le tube digestif et les voies respiratoires) portent à leur surface des récepteurs membranaires, appelés **récepteurs TLR** (« toll-like receptors »), qui jouent un rôle clé dans le déclenchement de la réaction immunitaire. Jusqu'ici, on a répertorié dix types de récepteurs TLR chez l'humain qui reconnaissent chacun une classe particulière de microbe envahisseur. Par exemple, l'un d'eux réagit à un glycolipide de la paroi cellulaire de la bactérie responsable de la tuberculose ; un autre à un composant des bactéries à Gram négatif telles que les salmonelles. L'activation des récepteurs TLR provoque la libération de substances chimiques appelées **cytokines** qui alimentent l'inflammation et attirent les leucocytes. Toutefois, les macrophagocytes ne sont pas les seuls éléments du système inné capables de reconnaître un corps étranger. Les cellules des tissus lésés ou stressés — phagocytes, lymphocytes, mastocytes — et les protéines plasmatiques sont aussi la source de médiateurs de la réaction inflammatoire, dont les plus importants, outre les cytokines, sont **l'histamine, les kinines, les prostaglandines et les leucotriènes**, et les **protéines du complément**. Bien que quelques-uns de ces médiateurs jouent également un rôle individuel dans l'inflammation (tableau 1), ils contribuent tous à la dilatation des artérioles situées près du siège de la lésion. L'augmentation du débit sanguin vers cette région est accompagnée **d'hypémie** locale (congestion), d'où la *rougeur* et la *chaleur* des tissus enflammés.

Les médiateurs augmentent aussi la perméabilité des capillaires de la région. En conséquence, **l'exsudat** — liquide contenant des facteurs de coagulation et des anticorps — s'échappe de la circulation sanguine vers l'espace interstitiel. L'exsudat est la cause d'un œdème localisé (*tuméfaction*) qui à son tour comprime les terminaisons nerveuses et détermine ainsi une sensation de *douleur*. La douleur résulte également de la libération de toxines bactériennes, du manque d'apport de nutriments aux cellules dans la région touchée par l'œdème et des effets sensibilisants des prostaglandines et de la bradykinine. L'AAS (aspirine) et quelques autres anti-inflammatoires produisent leurs effets analgésiques (qui calment la douleur) en inhibant la synthèse des prostaglandines.

L'œdème peut sembler nuisible, mais tel n'est pas le cas. En effet, l'afflux de liquides riches en protéines dans l'espace interstitiel: (1) contribue à la dilution des substances toxiques éventuellement présentes; (2) apporte les grandes quantités d'oxygène et de nutriments nécessaires au processus de réparation; et (3) permet l'entrée de protéines de coagulation dans l'espace interstitiel (voir la figure 2). Les protéines de coagulation élaborent un réseau de fibrine (caillot) semblable à de la gelée et forment de la sorte la structure qui permettra la réparation de la lésion. Leur action isole le siège de la lésion (y compris les capillaires lymphatiques) et empêche ainsi la propagation des bactéries et autres agents pathogènes dans les tissus environnants.

Dans les régions enflammées où une barrière épithéliale a été percée, une autre substance chimique entre en jeu : les **bêta-défensines**. Ces molécules, qui agissent comme les antibiotiques à large spectre, sont présentes en petites quantités mais en tout temps dans les cellules épithéliales des muqueuses et contribuent à la préservation de l'environnement stérile des voies internes de l'organisme (voies urinaires, bronches, etc.). Cependant, quand la surface muqueuse est lésée et que le tissu conjonctif sous-jacent s'enflamme, la sécrétion de bêta-défensines augmente considérablement, ce qui contribue à circonscrire la colonisation bactérienne et fongique à la région exposée.

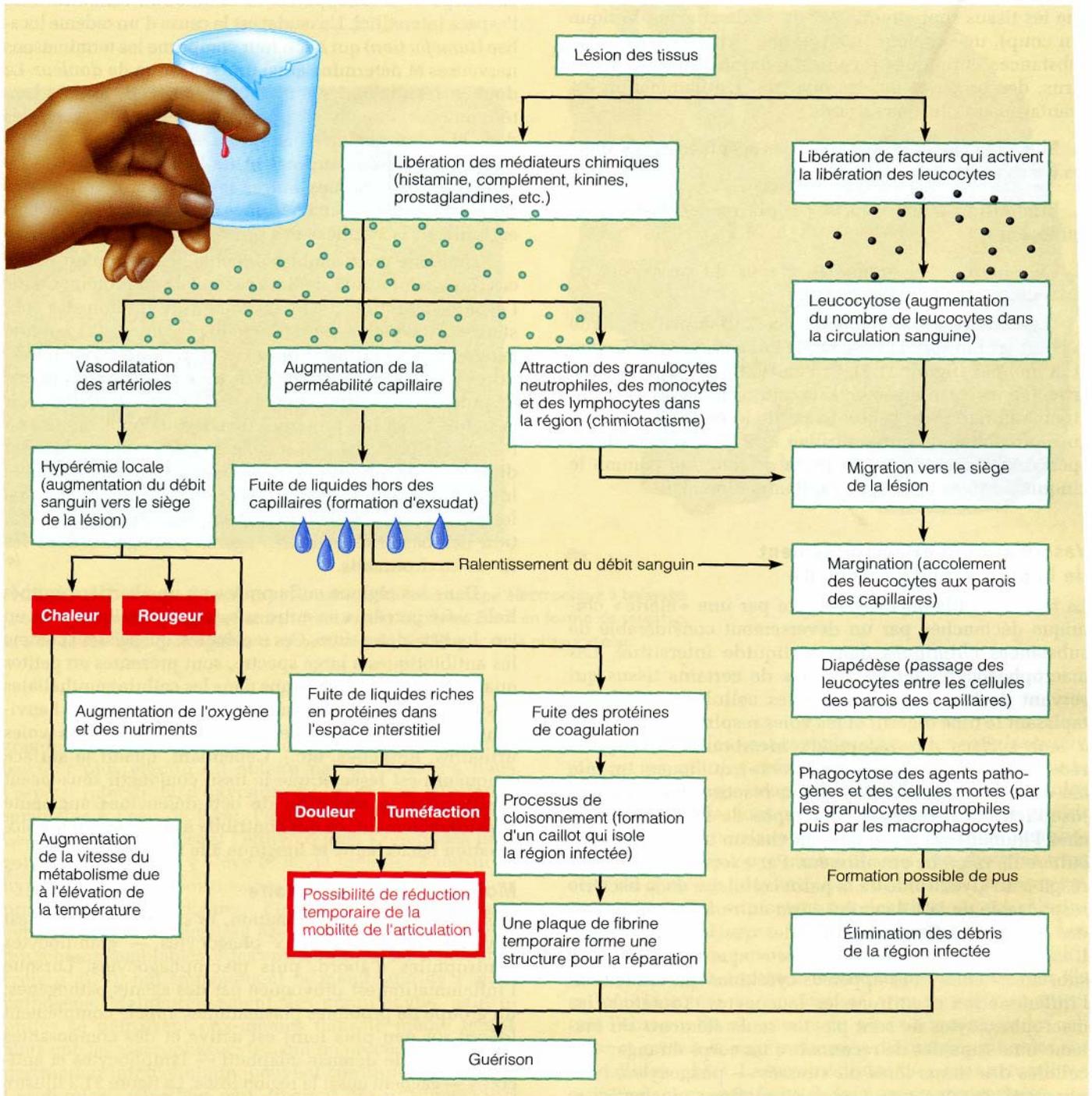
### Mobilisation phagocytaire

Dès le début de l'inflammation, le siège de la lésion est envahi par de nombreux phagocytes — granulocytes neutrophiles d'abord, puis macrophagocytes. Lorsque l'inflammation est provoquée par des agents pathogènes, un groupe de protéines plasmatiques appelé complément (décrit un peu plus loin) est activé et des composantes du système de défense adaptatif — lymphocytes et anticorps — gagnent aussi la région lésée. La figure 3 illustre comment les phagocytes se mobilisent et gagnent le siège de la lésion.

**1. Leucocytose.** Des substances chimiques appelées **facteurs inducteurs de leucocytose** provenant des cellules lésées favorisent la libération rapide de granulocytes neutrophiles par la moelle osseuse rouge et, en quelques heures, le nombre de granulocytes neutrophiles dans la circulation sanguine peut quadrupler ou quintupler. Cette augmentation du nombre de leucocytes, appelée **leucocytose**, est un signe caractéristique de l'inflammation.

Pourquoi est-il important que les capillaires deviennent plus perméables durant la réaction inflammatoire ?

?

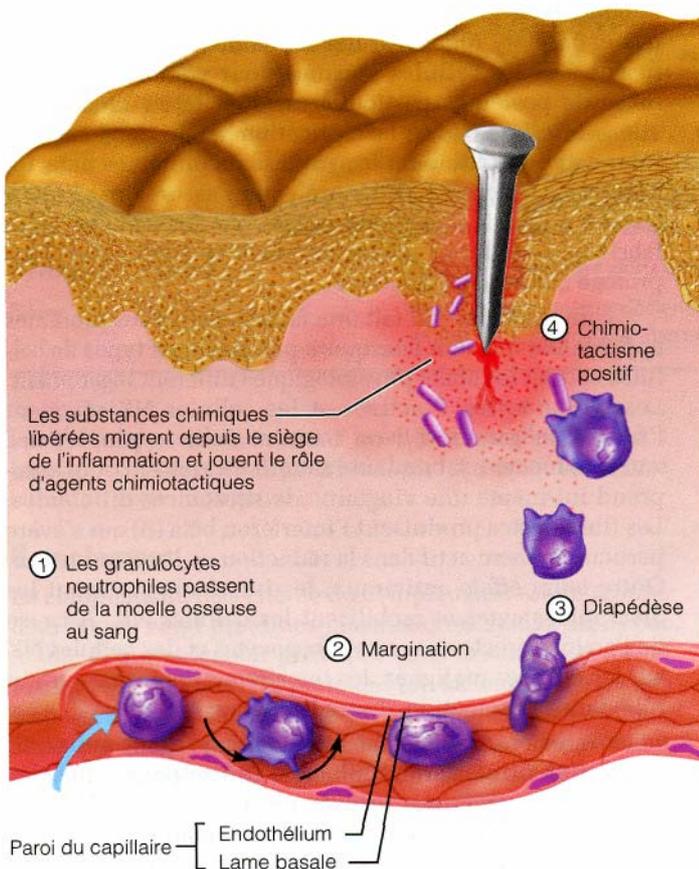


**FIGURE 2 Étapes de la réaction inflammatoire.** Les quatre signes majeurs de l'inflammation aiguë apparaissent dans les cases rouges. Certains considèrent la diminution de l'amplitude du mouvement (perte de fonction) comme le cinquième signe majeur de l'inflammation aiguë (rectangle avec le contour rouge).

*R : cette perméabilité accrue permet une plus grande infiltration d'oxygène, de nutriments, de protéines de coagulation et d'anticorps dans la région enflammée*

TABLEAU 1 Médiateurs chimiques libérés au cours de la réaction inflammatoire

Méiateur chimique	Source	Effets physiologiques
Histamine	Granules des granulocytes basophiles et des mastocytes; libérée en réaction à un traumatisme mécanique, et en réaction à la présence de certains microorganismes et de substances chimiques libérées par les granulocytes neutrophiles	Facilite la vasodilatation locale des artérioles ; augmente localement la perméabilité des capillaires, ce qui favorise la formation d'exsudat
Kinines (bradykinine et autres)	Une protéine plasmatique, le kininogène, est clivée par une enzyme, la kallikréine, et d'autres protéases qui se trouvent dans le plasma, l'urine, la salive et les lysosomes des granulocytes neutrophiles ainsi que d'autres types de cellules; le clivage libère des kinines actives	Même action locale que l'histamine sur les artérioles et les capillaires; déclenche en outre le chimiotactisme des leucocytes et stimule la libération d'enzymes lysosomiales par les granulocytes neutrophiles, favorisant de la sorte l'apparition d'autres kinines; la bradykinine provoque l'œdème et la douleur en agissant sur les neurofibres sensibles
Eicosanoïdes : prostaglandines (PG) et leucotriènes (LT)	Molécules d'acides gras produites à partir de l'acide arachidonique; se rencontrent dans toutes les membranes cellulaires; synthétisées par les enzymes lysosomiales des granulocytes neutrophiles et d'autres types de cellules	Sensibilisent les vaisseaux sanguins aux effets d'autres médiateurs de la réaction inflammatoire; une des étapes intermédiaires de la formation des prostaglandines produit des radicaux libres qui peuvent eux-mêmes causer l'inflammation ; provoquent la douleur
Facteur de croissance dérivé des plaquettes	Sécrété par les plaquettes et les cellules endothéliales	Stimule l'activité des fibroblastes et la réparation des tissus lésés
Complément	Voir le tableau 2	
Cytokines	Voir le tableau 4	



**FIGURE 3 Mobilisation des phagocytes.** Lorsque les cellules lésées du foyer d'inflammation libèrent des facteurs qui activent la libération des leucocytes, 1) les granulocytes neutrophiles passent de la moelle osseuse vers le sang. Comme le sang perd du liquide au siège de l'inflammation, le débit sanguin local ralentit et les granulocytes neutrophiles commencent à s'accrocher à l'endothélium vasculaire. 2) La margination débute quand les CAM des granulocytes neutrophiles s'accrochent aux CAM des parois des capillaires ; ensuite, 3) la diapédèse est déclenchée lorsque les granulocytes neutrophiles traversent les parois des capillaires. 4) Le chimiotactisme positif est la migration continue des leucocytes vers le foyer d'inflammation où des substances chimiques sont libérées par les granulocytes neutrophiles. Une fois dans la région touchée, les granulocytes neutrophiles aident l'organisme à éliminer les agents pathogènes et les débris cellulaires.

**2. Margination.** L'énorme quantité de liquide qui s'écoule du sang vers le siège de la lésion entraîne un ralentissement de la circulation sanguine dans cette région ; les granulocytes neutrophiles, qui se trouvent surtout au centre du vaisseau sanguin quand la circulation se fait à vitesse normale, commencent alors à s'accrocher à la face interne des parois capillaires, comme s'ils «goûtaient» l'environnement local. Dans les régions enflammées, la surface des cellules endothéliales se met à exprimer des molécules d'adhérence cellulaire (CAM – cell adhesion molecule) appelées *sélectines*. Ces protéines donnent à d'autres CAM (intégrines) situées à la

surface des granulocytes neutrophiles le signal indiquant qu'il s'agit bien de la région touchée. Lorsque les CAM complémentaires se lient entre elles, les granulocytes neutrophiles s'accrochent aux parois internes des capillaires et des veinules post-capillaires qui les terminent. Ce phénomène porte le nom de **margination**.

**3. Diapédèse.** Les déformations de la membrane plasmique des granulocytes neutrophiles (mouvement amiboïde) leur permettent de s'insinuer entre les cellules endothéliales des capillaires et des veinules post-capillaires pour passer du sang vers le liquide interstitiel ; ce processus est appelé **diapédèse**.

**4. Chimiotactisme.** Habituellement les granulocytes neutrophiles migrent au hasard, mais les substances chimiques sécrétées au cours de l'inflammation (un des fragments du complément principalement) jouent le rôle **d'agents chimiotactiques**, qui les attirent, ainsi que d'autres leucocytes, vers le foyer inflammatoire. Moins d'une heure après le début de la réaction inflammatoire, les granulocytes neutrophiles sont accumulés au siège de la lésion et dévorent les substances étrangères qui s'y trouvent.

La contre-attaque ne s'arrête pas là : des monocytes se joignent aux granulocytes neutrophiles dans la région de la lésion. La capacité phagocytaire des monocytes est assez faible, mais, dans les douze heures après qu'ils ont quitté la circulation sanguine, ils se gonflent, produisent un grand nombre de lysosomes et se transforment en macrophagocytes dotés d'un appétit dévorant. Ces nouveaux macrophagocytes remplacent les granulocytes neutrophiles sur le champ de bataille et continuent le combat. Ils sont les principaux agents de l'élimination finale des débris cellulaires au cours d'une inflammation aiguë. Ils prédominent également au siège d'une inflammation prolongée (*chronique*). L'objectif ultime de la réaction inflammatoire est de débarrasser la région lésée des agents pathogènes, des cellules mortes et des débris de toute sorte en vue de la réparation des tissus. Une fois cette tâche accomplie, la guérison a lieu habituellement très vite.

### DÉSÉQUILIBRE HOMÉOSTATIQUE

Dans les endroits gravement infectés, le combat fait de nombreuses victimes dans chaque camp et un **pus** jaunâtre de consistance crémeuse peut s'accumuler dans la plaie. Le pus est un mélange de granulocytes neutrophiles morts ou affaiblis, de cellules nécrosées et d'agents pathogènes morts ou vivants. Si le mécanisme de l'inflammation ne réussit pas à éliminer les débris de la région lésée, le sac de pus peut se tapisser de fibres collagènes et former un *abcès*. Un drainage chirurgical est souvent nécessaire pour permettre la guérison.

Certains agents infectieux qui résistent à la digestion par les macrophagocytes échappent aux effets des antibiotiques qu'on administre afin de les combattre en demeurant cloîtrés dans les macrophagocytes qui les ont englobés (par exemple les bactéries à l'origine de la tuberculose et de la lèpre ou encore les œufs de certains vers parasites). Dans de tels cas, des *granulomes infectieux* apparaissent. Ces excroissances semblables à des tumeurs renferment

une région centrale de macrophagocytes infectés et fusionnés entourés de macrophagocytes non infectés et d'une capsule fibreuse. Une personne peut héberger des agents pathogènes emmurés dans des granulomes pendant des années sans présenter le moindre symptôme. Toutefois, si sa résistance à l'infection diminue, les bactéries peuvent être réactivées et sortir des granulomes, donnant lieu, du même coup, aux symptômes cliniques de la maladie.

### Protéines antimicrobiennes

Outre les beta-défensines, diverses **protéines antimicrobiennes** accentuent les défenses innées de l'organisme en attaquant directement les microorganismes ou en les empêchant de se reproduire. Les protéines antimicrobiennes les plus importantes sont l'interféron, les protéines du complément et la protéine C-réactive (tableau 2).

#### Interféron

Les virus — pour l'essentiel des acides nucléiques recouverts d'une enveloppe protéique — ne possèdent pas la machinerie cellulaire requise pour la production d'ATP ou la synthèse de protéines. Ils accomplissent leur « sale boulot », c'est-à-dire les dommages à l'organisme, en envahissant les cellules et en détournant à leur profit la machinerie cellulaire nécessaire à leur reproduction ; ce sont des parasites au vrai sens du terme. Bien que les cellules infectées soient impuissantes à se défendre, certaines peuvent sécréter de petites protéines appelées **interférons** et contribuer ainsi à la protection des cellules qui n'ont pas encore été touchées. Les molécules d'interféron diffusent vers les cellules voisines pour y stimuler la synthèse de protéines particulières, dont la PI kinase qui, elle, « interfère » avec la répllication virale dans ces cellules saines en inhibant la synthèse de protéines dans les ribosomes (figure 4). La protection assurée par l'interféron n'a pas de *spécificité virale* ; par conséquent, celui fabriqué pour lutter contre un virus en particulier nous protège contre d'autres virus.

L'interféron est en fait une famille de petites protéines apparentées qui sont fabriquées par plusieurs types de cellules et dont les effets physiologiques diffèrent légèrement. Les lymphocytes T activés et les cellules NK sécrètent l'interféron gamma ( $\gamma$ ) ou immun, mais la plupart des autres leucocytes fabriquent l'interféron alpha ( $\alpha$ ), qui comprend lui-même une vingtaine de substances différentes. Les fibroblastes produisent l'interféron bêta ( $\beta$ ) qui s'avère particulièrement actif dans la réduction de l'inflammation. Outre leurs effets antiviraux, les interférons activent les macrophagocytes et mobilisent les cellules NK. À cause de l'action directe des macrophagocytes et des cellules NK sur les cellules malignes, les interférons jouent un certain rôle dans la protection contre le cancer.

L'interféron se révèle utile comme agent antiviral. *L'IFN alpha* (interféron alpha) est utilisé pour traiter les condylomes vénériens (causés par le virus HPV), et il est le premier médicament à combattre l'hépatite C (transmise par voie sanguine). On utilise également

TABLEAU 2. Récapitulation des défenses non spécifiques de l'organisme

Catégorie/éléments associés	Mécanisme de protection
<b>Première ligne de défense: barrières superficielles (peau et muqueuses)</b>	
<u>Épiderme de la peau intacte</u>	Forme une barrière mécanique qui empêche l'infiltration d'agents pathogènes et d'autres substances nocives dans l'organisme
• Acidité de la peau	Les sécrétions de la peau (sueur et sébum) rendent la surface de l'épiderme acide, ce qui inhibe la croissance des bactéries; le sébum contient aussi des agents chimiques bactéricides
• Kératine	Assure la résistance contre les acides, les alcalis et les enzymes bactériennes
<u>Muqueuses intactes</u>	Forment une barrière mécanique qui empêche l'infiltration d'agents pathogènes
• Mucus	Emprisonne les microorganismes dans les voies respiratoires et digestives
• Poils des cavités nasales	Font remonter le mucus chargé de débris vers la partie supérieure des voies respiratoires
• Cils	Font remonter le mucus chargé de débris vers la partie supérieure des voies respiratoires
• Suc gastrique	Contient de l'acide chlorhydrique concentré et des enzymes qui hydrolysent les protéines et détruisent les agents pathogènes dans l'estomac
• Acidité de la muqueuse vaginale	Inhibe la croissance des bactéries et des mycètes dans les voies génitales de la femme
• Sécrétion lacrymale (larmes) ; salive	Lubrifiant et nettoient constamment les yeux (larmes) et la cavité orale (salive) ; contiennent du lysozyme, enzyme qui détruit les microorganismes
• Urine	Le pH normalement acide inhibe la croissance bactérienne; l'urine nettoie les voies urinaires inférieures lorsqu'elle est éliminée de l'organisme
<b>Deuxième ligne de défense: défenses cellulaires et chimiques non spécifiques</b>	
<u>Phagocytes</u>	Ingèrent et détruisent les agents pathogènes qui percent les barrières superficielles; les macrophages contribuent aussi à la réaction immunitaire
<u>Cellules tueuses naturelles (NK)</u>	Attaquent directement les cellules infectées par des virus ou les cellules cancéreuses et provoquent leur lyse; leur action ne repose pas sur la reconnaissance d'un antigène spécifique; ne contribuent pas à la mémoire immunitaire
<u>Réaction inflammatoire</u>	Empêche les agents nocifs de se propager aux tissus adjacents, élimine les agents pathogènes et les cellules mortes, et permet la réparation des tissus; les médiateurs chimiques libérés attirent les phagocytes (et les cellules immunocompétentes) au siège de la lésion
<u>Protéines antimicrobiennes</u>	
• Interférons ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )	Protéines que libèrent les cellules infectées par des virus et qui protègent les cellules des tissus non infectés contre l'invasion par des virus; stimulent le système immunitaire
• Complément	Provoque la lyse des microorganismes, favorise la phagocytose par opsonisation, intensifie la réaction inflammatoire et immunitaire
• Protéine C-réactive	Fonctions multiples, dont celles de marquer les agents pathogènes et d'activer le complément
<u>Fièvre</u>	Réaction systémique déclenchée par des substances pyrogènes; la température corporelle élevée inhibe la multiplication microbienne et favorise le processus de réparation de l'organisme

l'interféron pour lutter contre la sclérose en plaques et les infections virales foudroyantes chez les personnes ayant subi une greffe d'organe.

### Complément

**Le complément**, ou système du complément, est un groupe d'au moins vingt protéines plasmatiques synthétisées par le foie et normalement présentes dans le sang sous forme inactive. Il comprend les protéines (ou facteurs) C1 à C9, les facteurs B, D et P (le facteur P est aussi appelé properdine), ainsi que quelques protéines régulatrices. Le complément constitue l'un des principaux mécanismes de destruction des substances étrangères dans l'organisme. Son activation libère des médiateurs chimiques qui accentuent presque tous les aspects de la réaction inflammatoire.

Le complément élimine aussi les bactéries et certains autres types de cellules par cytolyse. (Heureusement, nos propres cellules sont dotées de protéines qui inactivent le complément.) Bien que le complément soit lui-même un mécanisme de défense non spécifique, il « complète » les deux systèmes de défense, inné et adaptatif, c'est-à-dire qu'il accroît leur efficacité.

Le complément peut être activé par l'une ou l'autre des deux voies schématisées à la figure 5. (On connaît aussi une troisième voie, la voie des lectines, que nous ne traitons pas ici.) La **voie classique** fait intervenir les *anticorps*, ces protéines hydrosolubles produites par le système de défense adaptatif pour combattre les corps étrangers qui s'introduisent dans l'organisme. Elle est déclenchée par la fixation des anticorps sur les agents

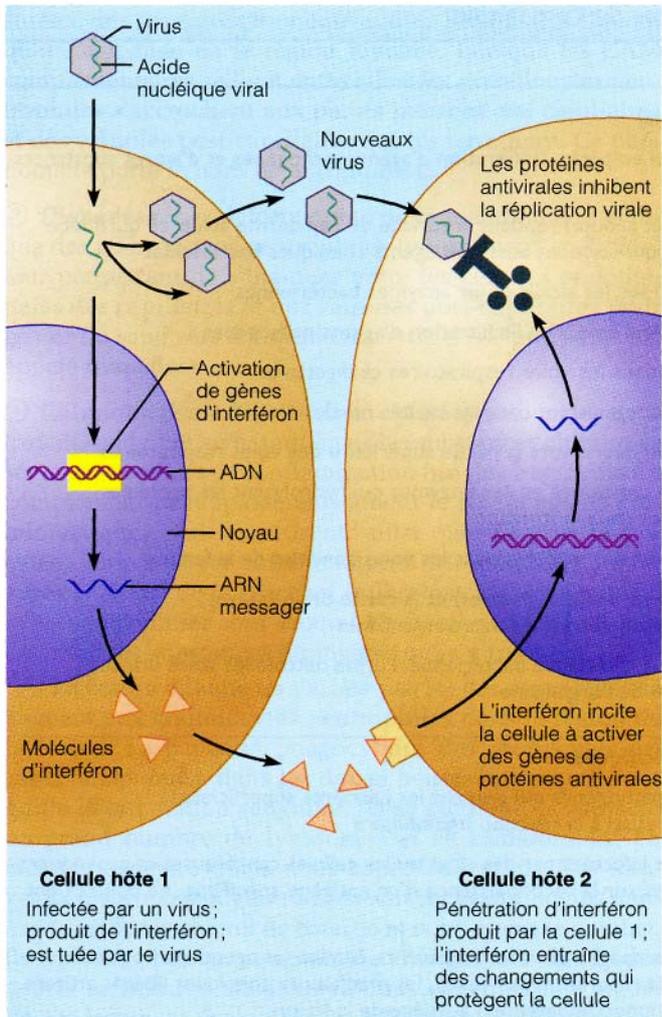


FIGURE 4 Mécanisme d'action de l'interféron contre les virus.

pathogènes envahisseurs et la fixation subséquente du facteur C1 aux complexes microorganisme-anticorps ; cette étape, appelée **fixation du complément**, est décrite plus loin. La **voie alterne** est habituellement amorcée, en l'absence d'anticorps, lorsque les facteurs B, D et P interagissent avec les molécules de polysaccharides présentes à la surface de certains microorganismes.

Dans chacune des voies intervient une cascade de réactions conduisant à l'activation séquentielle des facteurs protéiques du complément, c'est-à-dire que chaque composant catalyse l'étape suivante (comme dans le processus de coagulation du sang). Les voies classique et alterne agissent toutes deux sur le facteur C3 pour le cliver, grâce à l'enzyme C3-convertase, en deux fragments protéiques — les facteurs C3a et C3b. Cette étape amorce une voie terminale commune qui provoque la cytolysse, favorise la phagocytose et accentue la réaction inflammatoire.

Le processus cytolysse débute par la fixation du C3b, grâce à des liaisons covalentes, à la surface de la cellule cible ; cette fixation entraîne l'insertion, dans la membrane plasmique de la cellule cible, d'un groupe de protéines du

complément nommé **complexe d'attaque membranaire (MAC, «membrane attack complex»)**. Le MAC forme un trou dans la membrane et le maintient ouvert pour assurer la lyse de la cellule cible en favorisant une entrée massive d'ions  $\text{Ca}^{2+}$ .

Les molécules du C3b qui recouvrent le microorganisme ou se fixent à la molécule étrangère deviennent des « sites de fixation » auxquels les récepteurs de la membrane plasmique des macrophagocytes et des granulocytes neutrophiles peuvent adhérer (immuno-adhérence), ce qui leur permet d'englober l'élément étranger plus rapidement. Comme nous l'avons mentionné précédemment, ce processus est appelé **opsonisation**. Le C3a et les autres produits de clivage élaborés au cours de la fixation du complément accentuent la réaction inflammatoire en stimulant la libération d'histamine par les mastocytes et les granulocytes basophiles (vasodilatation et augmentation de la perméabilité capillaire) et en attirant les granulocytes neutrophiles et d'autres cellules inflammatoires vers le siège de l'infection (chimiotactisme).

**La protéine C-réactive** (ainsi nommée parce qu'elle a une affinité pour la protéine C du pneumocoque) est produite par le foie en réponse à des molécules de la réaction inflammatoire ; elle sert de repère clinique pour diagnostiquer une infection aiguë ou une maladie inflammatoire et pour évaluer si elles répondent au traitement administré. Comme la protéine C-réactive se lie à un éventail de ligands physiologiques, elle influe de multiples façons sur l'immunité. En se liant à ce que l'on peut considérer comme le récepteur PC des agents pathogènes et aux antigènes du soi exposés lorsque des cellules de l'organisme sont endommagées, elle accomplit une fonction de surveillance qui a pour effet de marquer ces éléments pour qu'ils soient détruits par les phagocytes et le complément. La liaison de la protéine C-réactive au complexe C1 de la voie classique active le complément ; ainsi, le facteur C3 est déposé à la surface de la bactérie après qu'il y a eu liaison d'anticorps ou de la protéine C-réactive (opsonisation).

## Fièvre

L'organisme peut présenter une réaction localisée telle que l'inflammation pour se défendre contre l'invasion de microorganismes, mais il peut aussi réagir de manière généralisée. La **fièvre**, c'est-à-dire une température corporelle anormalement élevée, est une réaction systémique contre les microorganismes envahisseurs. La température de l'organisme est régie par un groupe de neurones dans l'hypothalamus, communément considéré comme le thermostat de l'organisme. Normalement, le thermostat est réglé à environ 37 °C. Cependant, il passe à une température supérieure sous l'effet de substances chimiques appelées **pyrogènes** (*puro*: feu), qui sont sécrétées par les leucocytes et les macrophagocytes exposés à des substances étrangères dans l'organisme (l'interleukine 1 est peut-être la plus importante de ces pyrogènes).

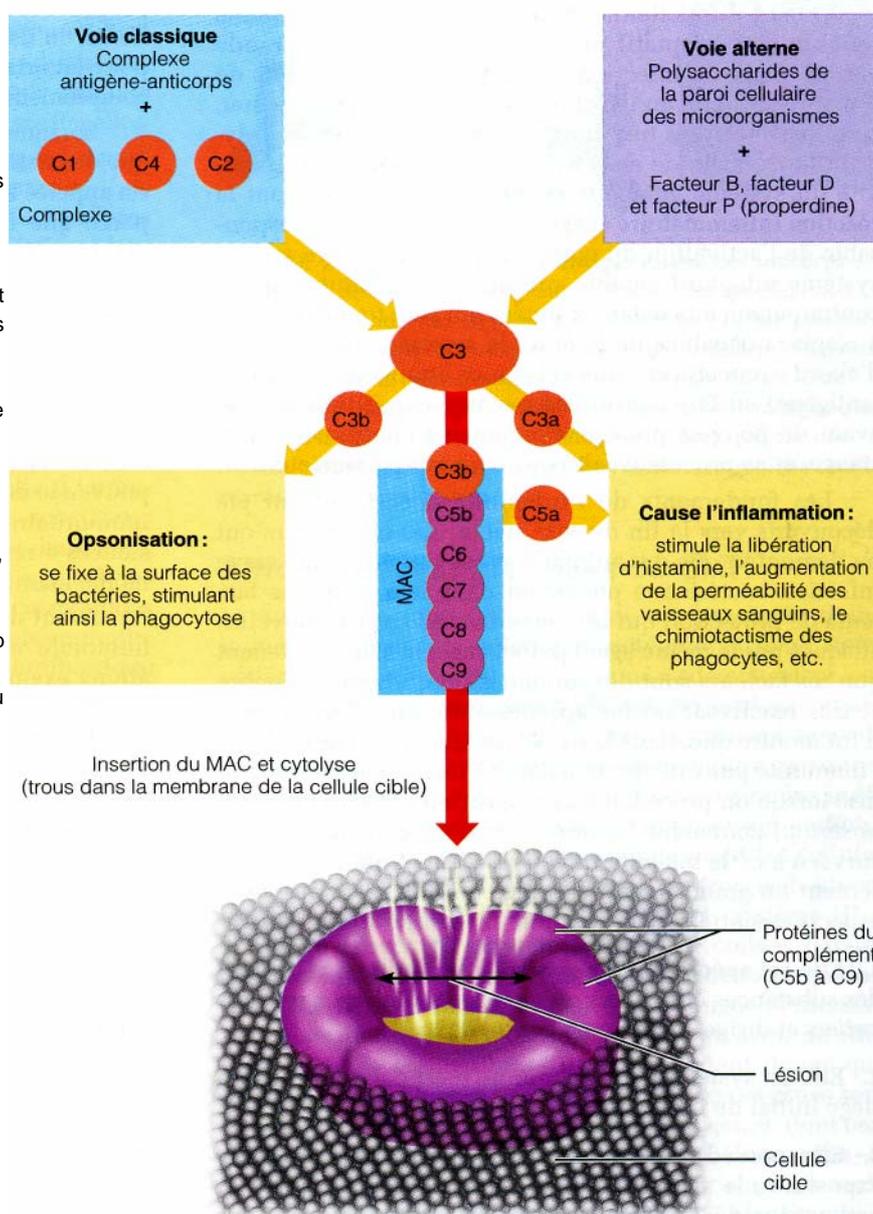
Une forte fièvre constitue un danger pour l'organisme, car la chaleur excessive dénature les enzymes. En revanche, une fièvre légère ou modérée est une réaction



Quelle voie est déclenchée sans qu'une réaction de défense adaptative soit nécessaire ?

### FIGURE 5 Activation du complément.

L'activation de la voie classique, avec comme médiateurs onze protéines du complément appelées C1 à C9 (le complexe C1 est constitué de trois protéines), requiert la stimulation d'un complexe antigène-anticorps. La voie alterne se met en place lorsque les protéines plasmatiques, nommées B, D et P, entrent en interaction avec les polysaccharides des parois cellulaires de certains mycètes et bactéries. L'une ou l'autre voie entraîne l'activation du facteur C3 (par clivage en C3a et en C3b), ce qui amorce une séquence terminale commune. Une fois que le C3b s'est fixé à la surface de la cellule cible, il met en marche les étapes subséquentes de l'activation du complément. Ces étapes aboutissent à l'incorporation, dans la membrane de la cellule cible, du MAC (le complexe d'attaque membranaire ; facteurs C5b et C6 à C9) ; il se crée alors une lésion en forme d'entonnoir qui provoque la cytolyse. Le C3b fixé stimule aussi la phagocytose. Le C3a et le C5a libérés ainsi que les autres produits de l'activation du complément favorisent l'inflammation (libération d'histamine, augmentation de la perméabilité vasculaire, etc.). Ces deux composés sont aussi appelés anaphylatoxines.



## DEUXIEME PARTIE — DÉFENSES ADAPTATIVES

d'adaptation qui semble bénéfique à l'organisme. En effet, les bactéries ont besoin de grandes quantités de fer et de zinc pour se multiplier; or, pendant un accès de fièvre, le foie et la rate séquestrent ces nutriments et diminuent leur disponibilité. Par ailleurs, une température élevée a un effet positif sur les interférons. Enfin, la fièvre augmente, globalement, la vitesse du métabolisme cellulaire ; le processus de réparation s'en trouve ainsi accéléré.

La plupart d'entre nous seraient ravis de pouvoir entrer dans une seule boutique de vêtements et d'y trouver tout ce qu'il nous faut pour repartir habillé de pied en cap et à la perfection malgré les particularités de notre morphologie. Nous savons qu'il est à peu près impossible d'avoir accès à un tel service. Et pourtant, il nous paraît naturel de posséder un **système immunitaire adaptatif**, c'est-à-dire un *système de défense spécifique* intégré, capable de traquer

et d'éliminer, toujours avec la même précision, à peu près n'importe quel type d'agents pathogènes qui s'introduit dans notre organisme.

Quand il fonctionne de manière efficace, le système immunitaire adaptatif nous protège contre une grande variété d'agents infectieux et de cellules anormales de l'organisme. Lorsqu'il échoue ou cesse de fonctionner, certaines maladies très graves, comme le cancer, la polyarthrite rhumatoïde et le SIDA, peuvent survenir. L'activité du système adaptatif accentue considérablement la réaction inflammatoire et est presque entièrement responsable de l'activation du complément. À première vue, le système adaptatif semble présenter un défaut majeur: contrairement aux défenses innées qui sont toujours prêtes à réagir et capables de le faire, le système adaptatif doit d'abord « rencontrer » une substance étrangère spécifique (antigène) ou être sensibilisé par une exposition initiale avant de pouvoir protéger l'organisme contre cette substance, et ce processus fait perdre un temps précieux.

Les fondements de l'immunité spécifique ont été découverts vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle ; des chercheurs ont pu démontrer que des animaux ayant survécu à une grave infection bactérienne possèdent dans leur sang des facteurs de protection qui les défendent en cas de nouvelles attaques par le même agent pathogène. On sait maintenant que ces facteurs sont des protéines uniques en leur genre et très réactives; on les appelle *anticorps*. Par ailleurs, il fut montré que, dans le cas d'une infection particulière, l'immunité pouvait être transférée à un animal *non* immunisé lorsqu'on procédait à une injection de sérum (*immunosérum*) contenant les anticorps d'un animal qui avait survécu à cette maladie infectieuse. Ces expériences présentent un grand intérêt car elles ont fait connaître trois aspects essentiels de la réaction immunitaire adaptative :

- 1. Elle est spécifique:** le système immunitaire reconnaît des substances étrangères ou des agents pathogènes *particuliers* et dirige son attaque contre eux.
- 2. Elle est systémique :** l'immunité n'est pas restreinte au siège initial de l'infection.
- 3. Elle possède une «mémoire»:** après une première exposition, le système immunitaire reconnaît les agents pathogènes déjà rencontrés et il élabore contre eux des attaques encore plus énergiques et plus rapides.

On crut d'abord que les anticorps constituaient la seule artillerie du système immunitaire adaptatif mais, au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, les chercheurs découvrirent que l'inoculation de sérum contenant des anticorps ne *protégeait pas toujours* le receveur contre les maladies auxquelles le donneur de sérum avait survécu; dans de tels cas, cependant, l'injection de lymphocytes du donneur assurait bien l'immunité. À mesure que les morceaux du casse-tête s'assemblaient, il apparut que l'immunité adaptative se divise en deux branches qui présentent des différences mais possèdent des points communs et utilisent des mécanismes d'attaque variant selon le genre d'intrus.

**L'immunité humorale**, aussi appelée **immunité à médiation humorale**, est assurée par les anticorps présents dans les «humeurs», ou liquides de l'organisme

(sang, lymphe, etc.). Bien que les anticorps soient élaborés par les lymphocytes B et les plasmocytes, ils circulent librement dans le sang et la lymphe où ils se fixent principalement aux bactéries et à leurs toxines ainsi qu'aux virus libres, qu'ils inactivent temporairement et qu'ils marquent pour favoriser leur destruction par les phagocytes ou le complément.

Lorsque ce sont les lymphocytes T eux-mêmes, plutôt que des anticorps, qui défendent l'organisme, l'immunité est appelée **immunité cellulaire, ou à médiation cellulaire**, parce que les facteurs de protection sont des cellules vivantes. L'immunité cellulaire a aussi des cibles cellulaires : les cellules des tissus infectés par des virus ou des parasites, les cellules cancéreuses et les cellules des greffons étrangers. Les lymphocytes agissent contre de telles cibles soit *directement*, en lysant des cellules étrangères, soit *indirectement*, en libérant les médiateurs chimiques qui accentuent la réaction inflammatoire ou activent d'autres lymphocytes ou macrophages. Comme vous pouvez le constater, donc, les deux branches du système immunitaire réagissent dans l'ensemble aux mêmes substances étrangères, mais elles ne le font pas du tout de la même manière.

Avant de décrire séparément la réaction à médiation humorale et la réaction à médiation cellulaire, nous allons examiner les *antigènes* qui déclenchent l'activité de ces cellules très particulières qui interviennent dans les réactions immunitaires.

## Antigènes

**Les antigènes** sont des substances capables de mobiliser le système immunitaire et de provoquer une réaction immunitaire. En tant que tels, ils constituent la cible ultime de toute réaction immunitaire. La plupart des antigènes sont de grosses molécules complexes (naturelles ou synthétiques) que l'on ne rencontre pas normalement dans l'organisme. En conséquence, notre système immunitaire les considère comme des intrus, ou molécules du **non-soi**.

### Antigènes complets et haptènes

Les antigènes peuvent être *complets* ou *incomplets*. Les **antigènes complets** présentent deux propriétés fonctionnelles importantes :

- 1. Immunogénicité**, soit la capacité de stimuler la prolifération de lymphocytes spécifiques et la formation d'anticorps spécifiques (le terme *antigène* vient de l'expression « engendrer des *anticorps* », qui fait référence à cette propriété antigénique particulière).
- 2. Réactivité**, soit la capacité d'interagir avec les lymphocytes activés et les anticorps libérés à l'occasion de réactions immunogéniques.

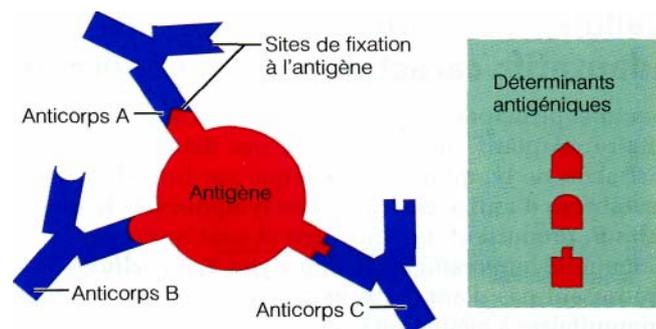
Une variété quasi infinie de molécules étrangères peuvent jouer le rôle d'antigènes complets; elles comprennent à peu près toutes les protéines étrangères, les acides nucléiques, certains lipides et de nombreux polysaccharides de grande taille. Parmi toutes ces substances, ce sont les protéines qui constituent les antigènes les plus puissants.

Les grains de pollens et les microorganismes — bactéries, virus, mycètes, protozoaires, vers parasites — sont immunogènes parce que leur surface (enveloppe ou capsid dans le cas de virus) porte de nombreuses macromolécules étrangères différentes. En effet, un même microorganisme peut porter plusieurs antigènes différents ; par exemple, les antigènes de la capsule d'une bactérie sont différents des antigènes de sa paroi ou de ses flagelles. En général, les petites molécules — telles que les peptides, les nucléotides et de nombreuses hormones — ne sont pas immunogènes. Mais si elles se lient aux propres protéines de l'organisme, le système immunitaire adaptatif peut reconnaître l'association comme étrangère et déclencher une attaque dont les effets sont plus dommageables que protecteurs. (Ces réactions, appelées *allergies*, sont décrites plus loin dans ce chapitre.) Dans de tels cas, la petite molécule « faultrice de troubles » est appelée haptène (*haptein*: saisir), ou **antigène incomplet**. À moins d'être couplés à des protéines vectrices, les haptènes possèdent la propriété de réactivité mais non celle d'immunogénicité. Outre certains médicaments, des substances chimiques peuvent se comporter comme des haptènes; on en trouve dans le sumac vénéneux (herbe à puce), les phanères des animaux et même dans certains cosmétiques et quelques produits domestiques et industriels courants. Le cas de la pénicilline est bien connu : cet antibiotique n'est pas une substance antigénique en lui-même, mais il peut le devenir en s'unissant à des protéines du sang et provoquer alors une réaction allergique grave.

### Déterminants antigéniques

La capacité d'une molécule de se comporter comme un antigène repose à la fois sur sa taille et sur la complexité de sa structure. Seules certaines parties d'un antigène complet, appelées **déterminants antigéniques, ou épitopes**, sont antigéniques. Les anticorps libres ou bien les lymphocytes activés peuvent se lier à ces sites d'une façon assez semblable à celle d'une enzyme avec un substrat (c'est-à-dire par complémentarité de la structure tridimensionnelle des molécules, mais sans formation de liaisons covalentes).

La majorité des antigènes naturels présentent à leur surface plusieurs déterminants antigéniques différents (figure 6), certains plus aptes que d'autres à provoquer une réaction immunitaire. Étant donné que des déterminants antigéniques différents sont «reconnus» par des lymphocytes différents, un seul antigène peut mobiliser contre lui plusieurs populations de lymphocytes et stimuler la formation d'une grande variété d'anticorps. Les grosses protéines portent des centaines de déterminants antigéniques différents, ce qui explique leur haut degré d'immunogénicité et de réactivité. Cependant, les grosses molécules de structure simple, comme les plastiques, qui possèdent de nombreuses unités identiques régulièrement répétées (et qui, par conséquent, ne sont pas chimiquement complexes) ont peu ou pas d'immunogénicité. De telles substances servent à la fabrication d'implants artificiels parce qu'elles ne sont pas reconnues comme étrangères ni rejetées par l'organisme.



**FIGURE 6 Déterminants antigéniques.** Les anticorps se lient aux déterminants antigéniques (molécules spécifiques) à la surface des antigènes. La plupart des antigènes portent plusieurs déterminants antigéniques différents ; ainsi, des anticorps différents peuvent se lier au même antigène. Dans l'exemple illustré, trois types d'anticorps interagissent avec trois déterminants antigéniques différents de la même molécule d'antigène. (Notez que, sur une molécule d'antigène réelle, chaque déterminant antigénique serait représenté de nombreuses fois.)

### Autoantigènes: protéines du CMH

La surface de toutes nos cellules est parsemée d'une immense variété de molécules protéiques. Quand notre système immunitaire est « programmé » adéquatement, ces **autoantigènes, ou marqueurs du soi**, ne sont pas étrangers — ou antigéniques — pour notre organisme, mais ils le sont fortement pour l'organisme d'une autre personne. (C'est ce phénomène qui est à l'origine des réactions indésirables déclenchées par une transfusion ou un greffon.) Parmi ces protéines de surface qui marquent les cellules comme faisant partie du soi se trouve un groupe de glycoprotéines appelées **protéines du CMH, ou système HLA** («human leucocyte antigen»), qui sont codées par les gènes composant le **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)**. (Le qualificatif «majeur» distingue l'ensemble des gènes du CMH des autres gènes pouvant avoir un effet *mineur* sur la compatibilité tissulaire.) Étant donné que des millions de combinaisons différentes de ces gènes sont possibles — il existe une vingtaine de ces gènes, dont certains ont plus de cinquante formes (allèles) différentes —, il est peu probable que deux individus, sauf les vrais jumeaux, possèdent des protéines du CMH identiques.

Il existe deux grandes catégories de protéines du CMH, que l'on distingue par leur distribution dans le corps. Les protéines du CMH de classe I se rencontrent sur presque *toutes* les cellules de l'organisme, alors que les protéines du CMH de classe II se rencontrent *seulement sur certaines cellules* qui interviennent dans la réaction immunitaire.

Chaque molécule du CMH possède un sillon profond, la niche à peptide, qui contient habituellement un peptide. Dans les cellules saines, tous les peptides sont issus de la dégradation protéinique cellulaire qui a lieu lors du recyclage normal des protéines, et ils sont habituellement très différents les uns des autres. Dans les cellules infectées, cependant, les protéines du CMH se lient aussi à des fragments d'antigènes (étrangers) ; or, comme nous l'expliquerons bientôt, cette liaison joue un rôle crucial dans la mobilisation du système immunitaire.

## Cellules du système immunitaire adaptatif: caractéristiques générales

Les trois principaux types de cellules du système immunitaire adaptatif sont constitués par deux populations distinctes de lymphocytes ainsi que par les **cellules présentatrices d'antigènes** (CPA). Les **lymphocytes B, ou cellules B**, produisent des anticorps et sont responsables de l'immunité humorale ; les **lymphocytes T, ou cellules T**, ne produisent pas d'anticorps et sont chargés des réactions immunitaires à médiation cellulaire ; ils sont environ cinq fois plus abondants que les lymphocytes B. Contrairement aux deux types de lymphocytes, la plupart des CPA ne répondent pas à des antigènes spécifiques mais jouent plutôt des rôles préparatoires essentiels à la réponse immunitaire. Les mécanismes de défense non spécifique et spécifique sont donc en interaction fonctionnelle constante.

### Lymphocytes

Comme toutes les cellules sanguines, les lymphocytes sont issus des hémocytoblastes présents dans la moelle osseuse rouge. Lorsqu'ils sont libérés par la moelle osseuse, les lymphocytes immatures sont essentiellement identiques. La maturation d'un lymphocyte en lymphocyte B ou en lymphocyte T dépend de la région de l'organisme où il acquiert son **immunocompétence**, c'est-à-dire sa capacité de reconnaître un antigène spécifique en se liant à lui.

Les **lymphocytes T** (T pour thymus) subissent ce processus de maturation d'une durée de deux ou trois jours dans le thymus où ils sont stimulés par les hormones thymiques. Dans le thymus, les lymphocytes immatures se divisent rapidement et leur nombre s'accroît de manière considérable, mais seuls survivent ceux qui acquièrent la meilleure capacité de distinguer les antigènes *étrangers*.

Cette «éducation» des lymphocytes T, qui s'effectue sur une grande échelle durant la vie fœtale et correspond à un tri comprenant une étape de sélection positive et une étape de sélection négative, coûte cher à l'organisme. En effet, environ 2 % seulement des lymphocytes T réussissent à passer l'étape de sélection; les autres sont détruits.

La **sélection positive** a lieu dans la région corticale du thymus ; les peptides du soi sont présentés aux lymphocytes par les cellules épithéliales du thymus. Ce processus de sélection sert essentiellement à établir ce que l'on appelle la « **restriction du CMH** ». Elle retient les lymphocytes T dont les récepteurs sont capables de reconnaître les molécules du soi constituées de complexes CMH/peptides. Elle recrute ainsi une armée de lymphocytes T dont la restriction du CMH est propre au soi (figure 7). Les thymocytes (lymphocytes T) incapables de reconnaître les molécules du CMH du soi (soit la majorité des cellules) sont rejetés et meurent par apoptose dans les 3 ou 4 jours.

Les lymphocytes T qui restent au terme de la sélection positive sont alors soumis à un processus de **sélection négative** qui se déroule dans l'ensemble du thymus : les cellules dendritiques et les macrophagocytes y contribuent. Les lymphocytes T sont éliminés s'ils se lient trop fortement aux molécules du CMH ou aux complexes qu'elles forment avec des peptides du soi. Cette sélection

assure que les lymphocytes T qui survivent ont acquis l'**autotolérance** — l'absence relative de réaction aux auto-antigènes.

Les **lymphocytes B** (B pour bourse de Fabricius, organe de maturation de ces lymphocytes chez les oiseaux) acquièrent l'immunocompétence et l'autotolérance dans la moelle osseuse, mais les facteurs qui régissent leur maturation chez les êtres humains sont encore mal connus. On sait toutefois que certains lymphocytes B sont inactivés (phénomène appelé *anergie*), tandis que d'autres sont systématiquement détruits ou s'éliminent par apoptose (*délétion clonale*) ; on estime que plus de 50 milliards de lymphocytes B sont ainsi éliminés quotidiennement de l'organisme. On a récemment proposé que les lymphocytes B autoréactifs peuvent aussi être réformés par *remodelage de leur récepteur*, c'est-à-dire par un réarrangement tardif du site de fixation à l'antigène.

Les organes lymphatiques dans lesquels les lymphocytes deviennent immunocompétents (thymus et moelle osseuse) sont appelés **organes lymphatiques primaires**. Tous les autres sont appelés **organes lymphatiques secondaires**.

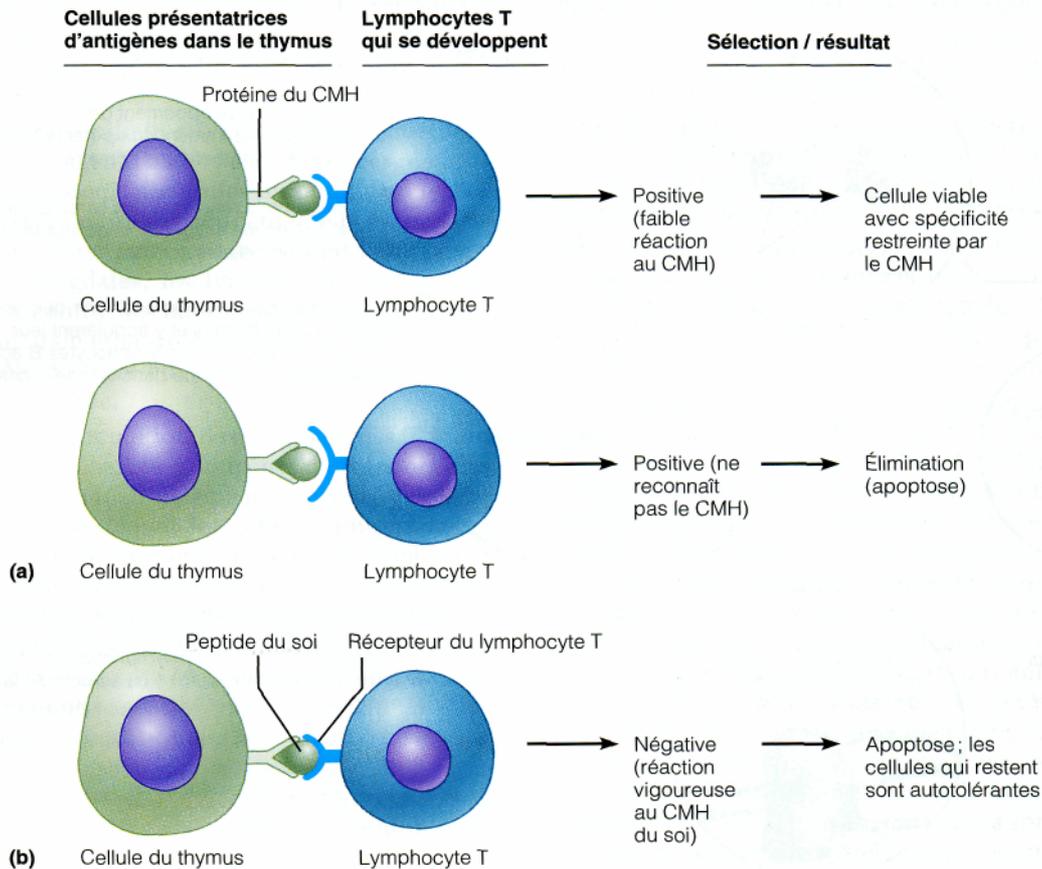
Lorsque les lymphocytes B ou T deviennent immunocompétents, ils présentent à leur surface un type de récepteur unique en son genre. Ces récepteurs (il y en a de  $10^4$  à  $10^5$  par cellule) confèrent aux lymphocytes la capacité de reconnaître un antigène spécifique et de s'y lier. Après l'apparition de ces récepteurs, le lymphocyte est contraint de ne réagir qu'à un seul déterminant antigénique, car tous ses récepteurs d'antigènes sont identiques. Malgré leur différence de structure globale, les récepteurs d'antigènes des lymphocytes T et B sont des protéines issues de la même superfamille des immunoglobulines et les deux types de cellules peuvent répondre aux mêmes antigènes.

De nombreux aspects de la transformation des lymphocytes restent encore à élucider, mais on sait que ces cellules acquièrent l'immunocompétence *avant* la rencontre avec des antigènes qu'elles attaqueront peut-être plus tard. (Le système immunitaire élaborerait au hasard une très grande variété de lymphocytes permettant de protéger l'organisme contre un grand nombre d'antigènes potentiels.) En conséquence, *ce sont nos gènes, et non les antigènes, qui déterminent quelles substances étrangères spécifiques notre système immunitaire aura la possibilité de reconnaître et auxquelles il pourra résister*. Autrement dit, les récepteurs des cellules immunitaires constituent la somme des connaissances acquises par nos gènes sur les microbes susceptibles de se trouver dans notre environnement. Un antigène détermine seulement lequel des lymphocytes T et B déjà existants va proliférer et élaborer une attaque contre lui. Parmi tous les antigènes possibles contre lesquels la résistance de nos lymphocytes a été programmée, seuls quelques-uns pénétreront dans notre organisme. En conséquence, une partie seulement de notre armée de cellules immunocompétentes sont mobilisées au cours de notre vie; les autres demeurent inactives.

Après être devenus immunocompétents, les lymphocytes T et B naïfs (encore immatures) se dispersent dans les ganglions lymphatiques, la rate et les autres organes lymphatiques secondaires où aura lieu la rencontre



Quels types de cellules contribuent à la présentation de l'antigène ?



**FIGURE 7 Sélection des lymphocytes T dans le thymus.** (a) Lors de la sélection positive, seuls les lymphocytes T qui sont capables de reconnaître le CMH du soi (lié ou non à un peptide) sont autorisés à continuer leur maturation. Ceux qui échouent sont voués à mourir par apoptose. (b) La sélection négative retient les lymphocytes T qui font preuve d'autotolérance. Ceux qui réagissent trop vigoureusement au CMH sont rejetés et détruits.

avec les antigènes (figure 8). Puis, lorsque les lymphocytes se lient aux antigènes reconnus, ils achèvent leur différenciation en lymphocytes T et B matures et complètement fonctionnels.

### Cellules présentatrices d'antigènes

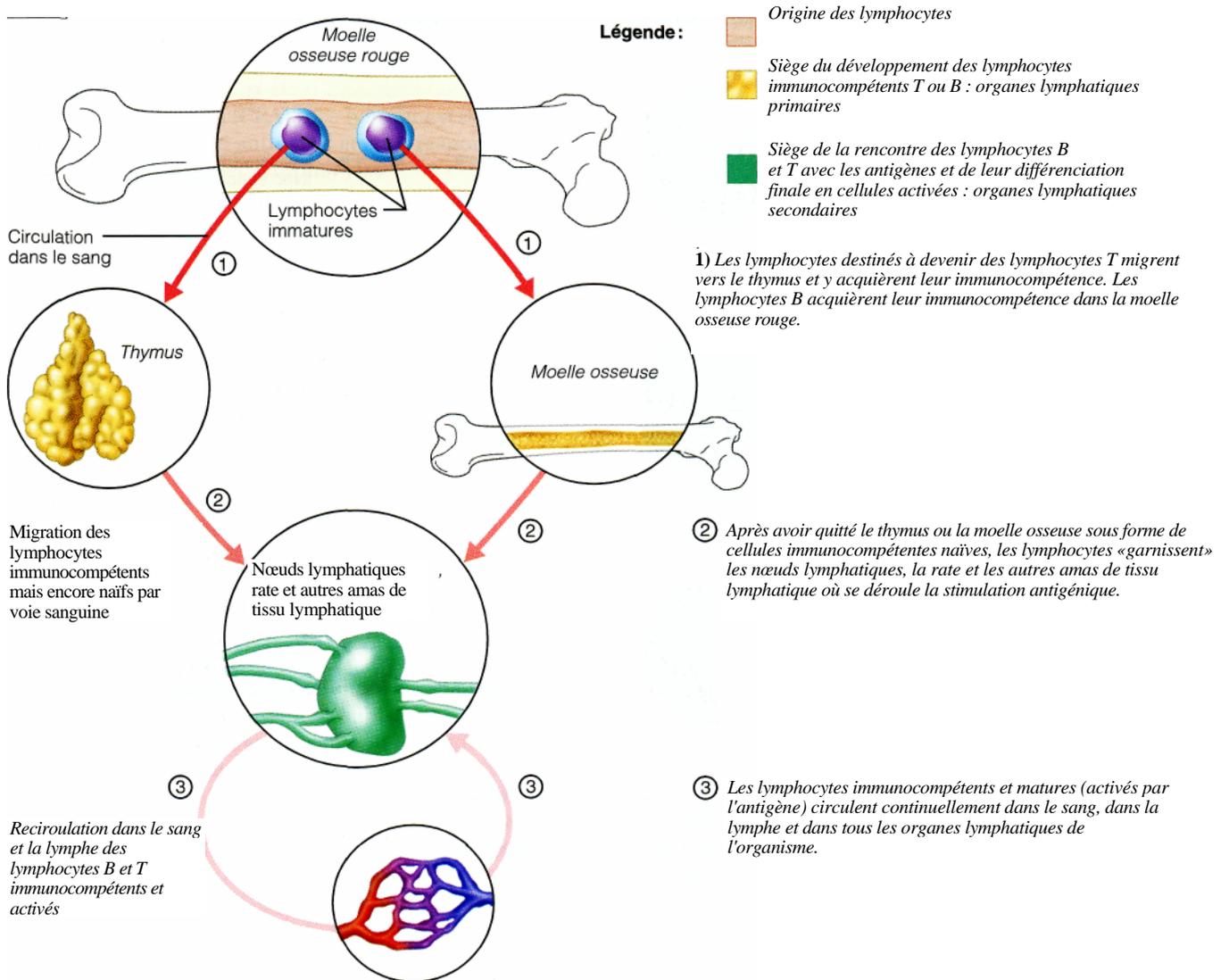
La principale fonction des **cellules présentatrices d'antigènes** (CPA) dans l'immunité consiste à digérer, dans leur phagolysosome, des antigènes étrangers et à présenter des fragments de ces antigènes associés à une protéine du CMH, tels des panneaux de signalisation, sur leur membrane plasmique pour que les lymphocytes T puissent les reconnaître. En d'autres termes, les CPA servent à présenter *les antigènes* aux cellules qui ont pour tâche de les détruire. Les principaux types de cellules qui jouent le rôle de présentatrices d'antigènes sont les *cellules dendritiques* situées dans le tissu conjonctif, les *macrophages intraépidermiques* et autres *macrophages* ainsi que les *lymphocytes B activés*. Les cellules dendritiques sont spécialisées dans la présentation d'antigènes provenant des virus ; les macrophages, dans celle des antigènes

particulaires (bactéries et virus); les lymphocytes B, dans celle des antigènes solubles (toxines).

Remarquez que tous ces types de cellules sont stratégiquement bien placés dans l'organisme pour rencontrer les antigènes et y réagir. Les cellules dendritiques sont situées près des « frontières » de l'organisme (peau, muqueuses), des endroits appropriés à leur rôle de sentinelles mobiles. Les macrophages sont très répandus dans les organes lymphatiques et les tissus conjonctifs de tous les organes. En plus de leur rôle dans la présentation de l'antigène, les cellules dendritiques et les macrophages sécrètent des protéines solubles qui activent les lymphocytes T. Les lymphocytes T activés libèrent à leur tour des substances chimiques qui accélèrent la mobilisation et la maturation des cellules dendritiques et poussent les macrophages à se transformer en *macrophages activés*. Ces derniers deviennent alors de véritables « tueurs »: leur pouvoir



Quel est l'avantage d'avoir des lymphocytes qui sont mobiles (libres de circuler) plutôt que des lymphocytes fixés dans les organes lymphatiques ?



**FIGURE 8 Circulation des lymphocytes.** Les lymphocytes immatures sont issus de la moelle osseuse rouge. (Notez qu'il n'y a pas de moelle rouge dans la cavité médullaire de la diaphyse des os longs chez l'adulte.)

phagocytaire se trouve accentué et ils sont insatiables ; ils sécrètent aussi des agents chimiques bactéricides. Comme vous le verrez ultérieurement, une coopération entre les différents types de lymphocytes, ainsi qu'entre les lymphocytes et les CPA, est à l'œuvre dans presque toutes les phases de la réaction immunitaire.

Bien que l'on trouve des CPA et des lymphocytes dans chacun des organes lymphatiques, des cellules spécifiques vont se concentrer en plus grand nombre dans certaines régions. Par exemple, les lymphocytes T se situent surtout dans les follicules du cortex des ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques et les lymphocytes B ont tendance à peupler les centres germinatifs de ces nœuds (voir la figure 20.4, p. 797), et une population relativement plus dense de macrophagocytes se regroupe

autour de leurs sinus médullaires. Les macrophagocytes tendent à demeurer immobiles dans les organes lymphatiques, comme s'ils attendaient que les antigènes viennent à eux ; par contre, les lymphocytes, en particulier les lymphocytes T (qui constituent de 65 à 85 % des lymphocytes transportés par voie sanguine), patrouillent sans cesse l'organisme. Cette recirculation augmente considérablement la possibilité qu'un lymphocyte entre en contact avec des antigènes logés dans différentes parties de l'organisme, de même qu'avec un très grand nombre de macrophagocytes et d'autres lymphocytes.

La circulation des lymphocytes peut sembler aléatoire, mais leur émigration vers les tissus qui ont besoin de leurs services de protection est hautement spécifique et soumise aux signaux de guidage (CAM) qui se trouvent sur les cellules endothéliales des vaisseaux.

Du fait que les capillaires lymphatiques recueillent des protéines et des agents pathogènes dans presque tous les tissus de l'organisme, les cellules immunitaires logées dans les nœuds lymphatiques occupent une position stratégique pour rencontrer une grande variété d'antigènes. Ainsi, dans les amygdales, les lymphocytes et les CPA agissent surtout contre les microorganismes qui envahissent la cavité orale et la cavité nasale ; la rate, pour sa part, joue un rôle de filtre qui capte les antigènes transportés par voie sanguine.

En plus de (1) la recirculation des lymphocytes T et (2) du passage de la lymphe chargée d'antigènes dans les organes lymphatiques, il existe un troisième mécanisme, peut-être le plus important, par lequel les cellules immunitaires sont exposées aux antigènes envahisseurs. Il s'agit (3) de la migration des cellules dendritiques vers les organes lymphatiques secondaires. Grâce à leurs longs prolongements qui s'étendent comme des voiles autour d'elles, les cellules dendritiques piègent les antigènes avec beaucoup de facilité. Elles les engloutissent par phagocytose, puis elles gagnent un vaisseau lymphatique et se rendent à un organe lymphatique pour les présenter aux lymphocytes T et B. De fait, la recherche récente indique que ces cellules sont les véritables déclencheurs de la réaction immunitaire adaptative.

En résumé, on peut dire que le système immunitaire adaptatif est un système défensif à deux volets qui utilise des lymphocytes, des CPA et des molécules spécifiques pour l'identification et la destruction de toute substance dans l'organisme — vivante ou non vivante — qui est perçue comme non-soi. La réaction du système immunitaire à de telles menaces dépend de la capacité de ses cellules (1) de reconnaître les antigènes en se liant à ceux-ci et (2) de communiquer entre elles de telle sorte que le système immunitaire dans son ensemble organise une réponse spécifique à ces antigènes.

## Réaction immunitaire humorale

La **stimulation antigénique**, c'est-à-dire la stimulation d'un lymphocyte immunocompétent mais naïf par un antigène envahisseur, a lieu habituellement dans la rate ou dans un nœud lymphatique, mais elle peut aussi survenir dans n'importe lequel des amas de tissu lymphatique. La stimulation antigénique du lymphocyte B (LB) provoque la *réaction immunitaire humorale*, soit la synthèse et la sécrétion d'anticorps interagissant spécifiquement avec l'antigène rencontré.

## Sélection clonale et différenciation des lymphocytes B

Un lymphocyte B immunocompétent mais naïf est *activé* (stimulé pour se différencier) lorsque des antigènes se lient aux récepteurs membranaires (appelés BCR - B cell receptor - et constitués de molécules d'anticorps IgM et IgD) pour

former des ponts, ou liaisons croisées, entre ces derniers. La liaison de l'antigène est immédiatement suivie de l'endocytose par récepteurs interposés des complexes antigène-récepteur. Ces événements (ainsi que des interactions avec les lymphocytes T qui seront décrites plus loin) déclenchent le processus de **sélection clonale**, c'est-à-dire qu'ils stimulent la croissance et la mitose rapide du lymphocyte B pour former une armée de cellules identiques possédant les mêmes récepteurs spécifiques de l'antigène qui a déclenché le processus (figure 9). Il en résulte un **clone**, soit une famille de cellules identiques qui sont toutes issues de la *même* cellule souche. Dans la sélection clonale, c'est l'antigène qui « choisit » un lymphocyte B portant des récepteurs membranaires complémentaires.

La plupart des cellules du clone deviennent des **plasmocytes**, les cellules effectrices de la réaction humorale qui sécrètent les anticorps. Même si les lymphocytes B ne sécrètent que des quantités limitées d'anticorps, les plasmocytes élaborent la machinerie interne complexe (en grande partie constituée de réticulum endoplasmique rugueux) nécessaire à la synthèse des anticorps au rythme extraordinaire d'environ 2000 molécules par seconde. Chacun des plasmocytes fonctionne à cette allure pendant quatre à cinq jours, puis il meurt. Les anticorps sécrétés, dont chacun possède les mêmes propriétés de liaison à l'antigène que les récepteurs membranaires de la cellule souche, circulent dans le sang ou la lymphe, où ils se lient aux antigènes libres pour former le complexe antigène-anticorps. Les antigènes ainsi marqués sont détruits grâce à d'autres mécanismes spécifiques ou non spécifiques. Certains lymphocytes du clone ne se transforment pas en plasmocytes et deviennent des **cellules mémoires** à durée de vie prolongée qui peuvent entraîner une réaction humorale quasi immédiate si elles rencontrent de nouveau le même antigène (voir la figure 9).

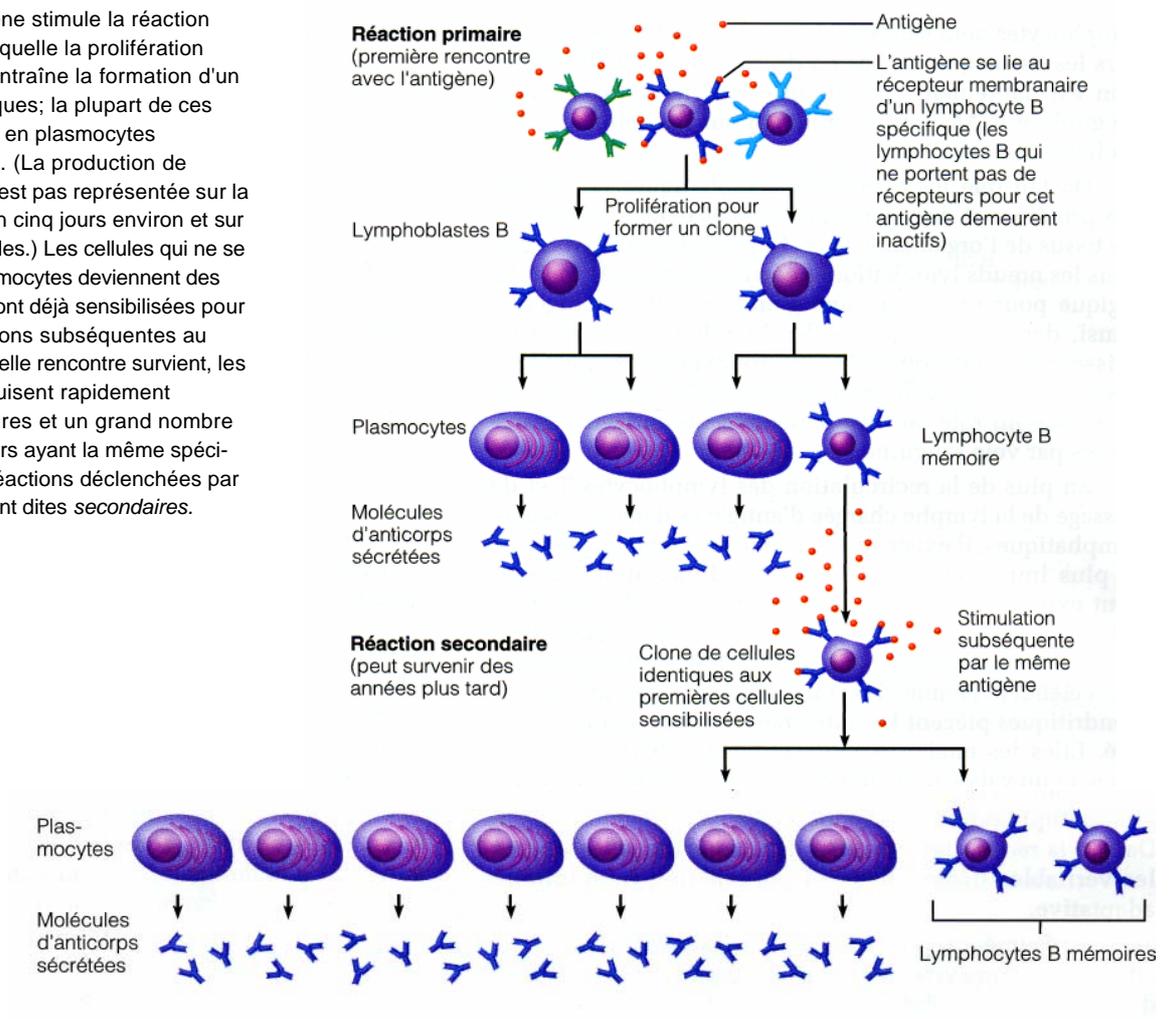
## Mémoire immunitaire

La prolifération et la différenciation cellulaires décrites ci-dessus constituent la **réaction immunitaire primaire**; cette réponse se met en place lors de la toute première exposition à un antigène particulier. Elle comporte habituellement une phase de latence de trois à six jours après la stimulation antigénique. Cette phase représente le temps nécessaire pour la prolifération des quelques lymphocytes B spécifiques de cet antigène et pour la différenciation de leurs descendants en plasmocytes. Après cette phase, la concentration plasmatique d'anticorps augmente et atteint une concentration maximale vers le dixième jour: c'est la phase de croissance. La phase de décroissance s'engage lorsque la synthèse des anticorps commence à diminuer (figure 10).

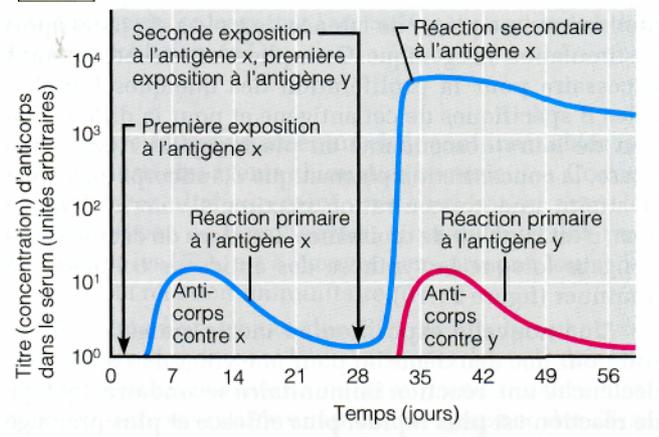
Une nouvelle exposition au même antigène, que ce soit pour une deuxième ou pour une vingt-deuxième fois, déclenche une **réaction immunitaire secondaire**. Ce type de réaction est plus rapide, plus efficace et plus prolongé que la réponse initiale parce que le système immunitaire a déjà été sensibilisé à l'antigène et que les LB et plasmocytes mémoires sont en place et « en état d'alerte ». Ces cellules mémoires assurent ce qui est communément appelé la **mémoire immunitaire**.

**FIGURE 9 Sélection clonale d'un lymphocyte B.**

La rencontre initiale entre un lymphocyte B et l'antigène stimule la réaction *primaire*, au cours de laquelle la prolifération rapide du lymphocyte entraîne la formation d'un clone de cellules identiques; la plupart de ces cellules se transforme en plasmocytes producteurs d'anticorps. (La production de plasmocytes matures n'est pas représentée sur la figure; elle se déroule en cinq jours environ et sur huit générations de cellules.) Les cellules qui ne se différencient pas en plasmocytes deviennent des cellules mémoires, qui sont déjà sensibilisées pour répondre à des expositions subséquentes au même antigène. Si une telle rencontre survient, les cellules mémoires produisent rapidement d'autres cellules mémoires et un grand nombre de plasmocytes effecteurs ayant la même spécificité antigénique. Les réactions déclenchées par les cellules mémoires sont dites *secondaires*.



**?** Pourquoi la réaction secondaire se produit-elle beaucoup plus rapidement que la réaction primaire ?



**FIGURE 10 Réactions humorales primaire et secondaire.** La courbe bleue du diagramme représente les réactions primaire et secondaire à l'antigène x. Dans la réaction primaire, un laps de temps de quatre jours s'écoule, au terme duquel on observe une augmentation graduelle suivie d'une diminution assez rapide de la concentration des anticorps dans le sang. Une seconde exposition à l'antigène x au jour 28 provoque, après un court laps de temps, une réaction secondaire qui est non seulement plus rapide mais aussi plus intense. Par ailleurs, la concentration d'anticorps demeure élevée pendant une plus longue période. Si une exposition à un autre antigène, l'antigène y, avait également lieu au jour 28, la réaction à cet antigène serait une réaction primaire, et non secondaire, et la courbe du diagramme (en rouge) montrerait un tracé semblable à celui qui représente la réaction primaire à l'antigène x. (La durée des réactions présentées ici est donnée à titre d'exemple seulement. Elle varie énormément d'un antigène à l'autre.)

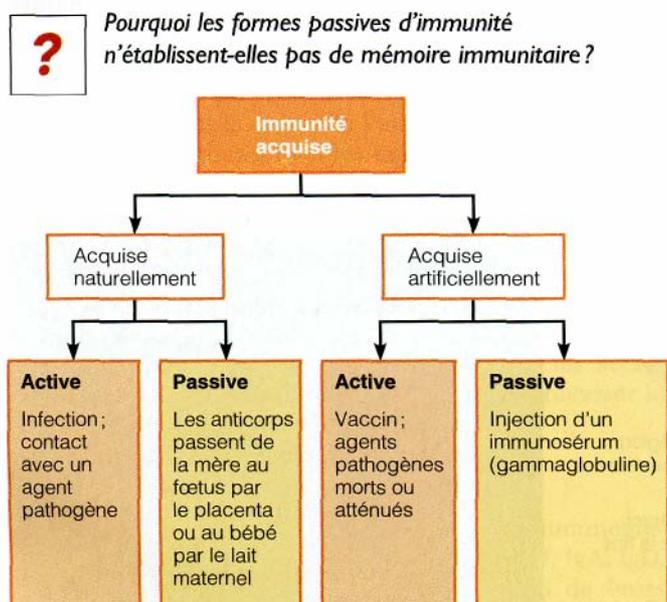
*R* : la sensibilisation et la différenciation sont déjà faites. Par conséquent les cellules mémoires n'ont plus qu'à proliférer pour accroître leur nombre.

Moins de quelques heures après la reconnaissance de l'antigène comme un «ancien ennemi», une nouvelle armée de plasmocytes se constitue. En deux ou trois jours, la concentration d'anticorps dans le sang grimpe et atteint un niveau beaucoup plus élevé (de cinq à dix fois plus) que lors de la réponse primaire. Les anticorps fabriqués au cours d'une réaction secondaire ont une affinité plus grande pour l'antigène, s'y lient plus solidement et leur concentration dans le sang demeure élevée pendant des semaines, voire des mois. (C'est ainsi qu'en présence des signaux chimiques appropriés les plasmocytes peuvent continuer à fonctionner pendant un laps de temps beaucoup plus long que les quatre ou cinq jours de la réaction primaire.) Les cellules mémoires subsistent pendant de longues périodes chez les humains et un grand nombre d'entre elles conservent leur capacité de provoquer des réactions humorales secondaires tout au long de la vie.

Les mêmes phénomènes généraux surviennent au cours de la réaction immunitaire à médiation cellulaire : une réaction primaire mobilise un groupe de lymphocytes activés (dans ce cas, des lymphocytes T) et produit des cellules mémoires qui peuvent ensuite déclencher des réactions secondaires.

## Immunités humorales active et passive

Lorsque vos lymphocytes B rencontrent des antigènes et produisent des anticorps contre ces derniers, vous présentez une **immunité humorale active** (figure 11).



**FIGURE 21.11 Types d'immunité acquise.** La mémoire immunitaire est une conséquence des types actifs d'immunité ; les types passifs d'immunité ne confèrent aucune mémoire immunitaire.

■ Parce que la sensibilisation n'a pas lieu et qu'aucune cellule dans l'immunité passive est empruntée et temporaire. La protection n'est produite. La protection fournie par les anticorps

L'immunité active peut être (1) *acquise naturellement* lors d'infections bactériennes et virales pendant lesquelles nous pouvons présenter les symptômes de la maladie et souffrir un peu (ou beaucoup), et (2) *acquise artificiellement* lorsque nous recevons des **vaccins**. Après que les chercheurs eurent constaté que les réactions secondaires sont nettement plus vigoureuses, on a assisté à une véritable course à la mise au point de vaccins susceptibles d'«amorcer» une réaction immunitaire en permettant une première rencontre avec l'antigène.

La plupart des vaccins contiennent des agents pathogènes morts (vaccins contre la rage et la grippe) ou *atténués* (vivants, mais extrêmement affaiblis par suite de leur culture suffisamment prolongée pour qu'ils puissent accumuler des mutations qui diminuent leur virulence ; vaccins contre les oreillons et la rougeole) ou des éléments de ces agents pathogènes (vaccin contre l'hépatite B). Les vaccins sont doublement bénéfiques :

1. Ils nous épargnent la plupart des symptômes de la maladie qui se manifesterait au cours de la réaction primaire (comme c'est le cas dans l'immunité acquise naturellement).
2. Leurs antigènes affaiblis fournissent des déterminants antigéniques fonctionnels qui sont dotés à la fois d'immunogénicité et de réactivité.

Des chercheurs ont également mis au point ce qu'il est convenu d'appeler des *injections de rappel* capables d'intensifier la réaction immunitaire au moment de rencontres ultérieures avec le même antigène.

Les vaccins ont permis d'éradiquer la variole (le mot *vaccin* provient d'ailleurs de *vaccine*, qui est l'autre nom de la variole bovine). Ils ont considérablement diminué le mal causé par des maladies infantiles potentiellement graves comme la coqueluche, la diphtérie, la poliomyélite et la rougeole. Chez les adultes, ils ont fortement réduit les cas d'hépatite, de tétanos et de méningite.

Les vaccins conventionnels présentent toutefois des inconvénients. On a longtemps cru que la réaction immunitaire est à peu près la même, quelle que soit la voie par laquelle l'antigène s'introduit dans l'organisme (par un microorganisme pathogène ou par un vaccin). Mais tel n'est pas le cas. Il semble que les vaccins ciblent surtout le type de lymphocyte T auxiliaire (nous décrivons ces cellules plus loin) qui stimule l'activité des lymphocytes B et la formation d'anticorps (lymphocyte  $T_{H2}$ ) plutôt que celui ( $T_{H1}$ ) qui déclenche une réaction à médiation cellulaire vigoureuse. Ainsi, l'organisme produit beaucoup d'anticorps qui assurent une protection immédiate, mais la mémoire immunitaire, de nature cellulaire, n'est pas fermement établie. (Le système immunitaire se trouve privé de l'expérience que procure l'élimination d'une infection au moyen d'une réaction orchestrée par les lymphocytes  $T_{H1}$ .) À l'occasion, les vaccins contiennent un antigène atténué qui n'est pas suffisamment affaibli et ils causent alors la maladie qu'ils sont censés prévenir (une conséquence rare [trois cas sur un million de sujets vaccinés] du vaccin Sabin contre la polio). Il arrive aussi que les vaccins déclenchent une réaction allergique. Les nouveaux vaccins antiviraux à «ADN nu», injectés dans la

peau au moyen d'un fusil génétique, ainsi que les vaccins administrés par voie orale permettent, semble-t-il, de prévenir ces problèmes.

Dans la catégorie des vaccins oraux, on devra peut-être inclure bientôt les vaccins-aliments que les chercheurs tentent de mettre au point depuis une dizaine d'années et qui, sans doute, susciteront aussi leur lot de questionnements. L'aliment-vaccin, par lequel on voudrait, entre autres choses, prévenir les diarrhées qui entraînent chaque année des millions de décès d'enfants dans les pays en voie de développement, serait produit par manipulation génétique de fruits et légumes (bananes, pommes de terre, etc.) dans lesquels on aurait introduit des antigènes vaccinaux. L'avenir nous dira si OGM (organismes génétiquement modifiés) et vaccination sauront faire bon ménage.

L'immunité humorale passive se distingue de l'immunité active par le degré de protection qu'elle procure et par la source de ses anticorps (voir la figure 11). Au lieu d'être élaborés par vos plasmocytes, les anticorps sont récoltés à partir du sérum d'un donneur humain ou animal immunisé. En conséquence, vos lymphocytes B ne sont *pas* stimulés, la mémoire immunitaire ne s'établit pas et la protection fournie par les anticorps « empruntés » cesse dès que ces derniers se sont naturellement dégradés dans l'organisme.

L'immunité passive est communiquée *naturellement* au fœtus lorsque les anticorps de la mère traversent le placenta et entrent dans la circulation fœtale. Pendant plusieurs mois après la naissance, le bébé est protégé contre tous les antigènes auxquels la mère a été exposée. L'immunité passive est *artificiellement* conférée par injection d'un sérum comme les *gammaglobulines* spécifiques

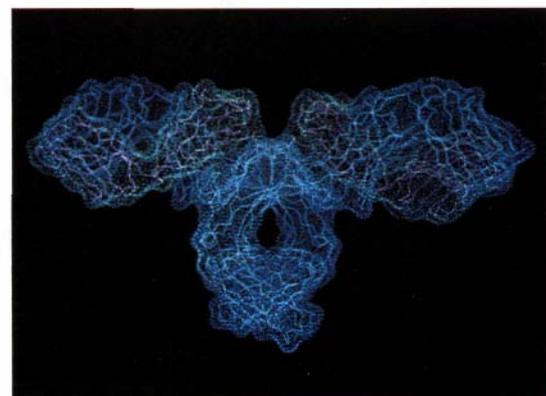
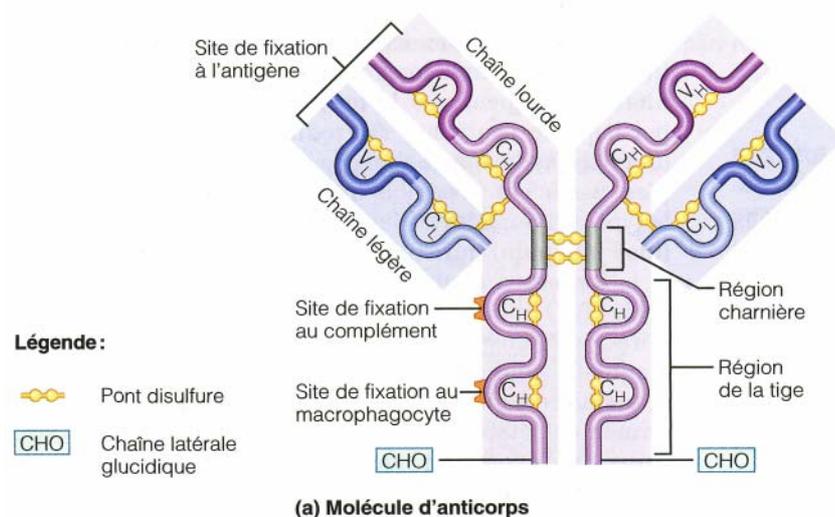
qui sont administrées de façon courante après une exposition au virus de l'hépatite. On fabrique aussi certains immunosérums spécifiques en laboratoire pour traiter les intoxications dues aux morsures de serpents venimeux (sérum antivenimeux), les infections causées par le botulisme et le tétanos (antitoxines) ainsi que la rage, car ces intoxications et maladies potentiellement foudroyantes pourraient tuer une personne avant que l'immunité active ait eu le temps de se constituer. Les anticorps administrés assurent une protection immédiate, mais leur effet est de courte durée (de deux à trois semaines).

## Anticorps

Les anticorps, aussi appelés **immunoglobulines (Ig)**, constituent la fraction des protéines sériques nommée **gammaglobulines**. Comme nous l'avons mentionné, les anticorps sont des protéines sécrétées par les lymphocytes B activés ou par des plasmocytes en réponse à un antigène, et ils sont capables de se combiner de façon spécifique avec cet antigène. Ils sont élaborés en réaction à un nombre impressionnant d'antigènes différents. Malgré leur variété, tous les anticorps appartiennent à l'une des cinq classes d'Ig établies selon leur structure et leur fonction. Nous verrons ultérieurement en quoi ces classes d'Ig diffèrent ; pour l'instant, nous allons nous pencher sur les caractéristiques communes des anticorps.

### Structure de base des anticorps

Indépendamment de sa classe, chaque anticorps possède une structure de base formée de quatre chaînes polypeptidiques reliées par des ponts disulfure (liaisons soufre-soufre) (figure 12). Deux de ces chaînes, les **chaînes**



**FIGURE 12 Structure des anticorps, (a)** La structure de base d'un anticorps comprend quatre chaînes polypeptidiques reliées par des ponts disulfure (S—S). Deux des chaînes sont des chaînes *légères* courtes; les deux autres sont des

*chaînes lourdes* longues. Chaque chaîne possède une région variable (V) (qui diffère d'un anticorps à l'autre) et une région constante (C) (essentiellement identique dans différents anticorps de la même classe). Parce que les régions variables constituent les sites

de fixation à l'antigène, chaque monomère d'anticorps possède deux sites de fixation à l'antigène, **(b)** Image produite par ordinateur de la structure d'un anticorps. Chaque petit point de couleur représente un des acides aminés des chaînes polypeptidiques.

**lourdes** ou **H** (H, *heavy*: lourd), sont identiques et comportent chacune approximativement 400 acides aminés. Les deux autres chaînes, les **chaînes légères** ou **L** (L, *light*: léger), sont identiques entre elles aussi, mais elles sont environ deux fois plus courtes que les chaînes lourdes. Il n'existe que deux types possibles de chaînes L: le type kappa ( $\kappa$ ) et le type lambda ( $\lambda$ ); chaque type peut s'associer à n'importe laquelle des chaînes lourdes. Les chaînes lourdes présentent une région *charnière* flexible située à peu près en leur milieu. Les « boucles » le long de chaque chaîne sont créées par des ponts disulfure entre des acides aminés qui appartiennent à la même chaîne mais sont séparés les uns des autres par environ 110 acides aminés. Les parties intermédiaires des chaînes polypeptidiques se trouvent ainsi contraintes de former ces anneaux caractéristiques, ou domaines. Lorsque les quatre chaînes sont combinées, elles constituent une molécule appelée **monomère d'anticorps** qui comprend deux moitiés identiques composées chacune d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère. La molécule tout entière est en forme de T ou de Y.

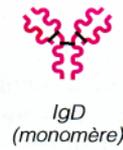
Chacune des chaînes d'un anticorps possède une **région variable** (V) à une extrémité et une **région constante** (C), beaucoup plus grosse, à l'autre extrémité. Les régions variables présentent de grandes différences dans les anticorps qui réagissent à des antigènes différents, mais les régions constantes sont identiques (ou presque) dans tous les anticorps d'une classe donnée. Les régions variables des chaînes lourde et légère de chaque moitié d'un monomère s'associent pour constituer un **site de fixation à l'antigène** dont la forme lui permet de « s'ajuster » à un déterminant antigénique spécifique. Par conséquent, chaque monomère d'anticorps possède deux sites de fixation à l'antigène. La distance entre ces deux sites varie grâce à l'action de la région charnière des chaînes lourdes.

Les régions C qui forment la *tige* du monomère d'anticorps déterminent la classe de l'anticorps et assurent des fonctions communes à tous les membres de cette classe : ce sont les *régions effectrices* de l'anticorps (appelées aussi *segments Fc*) qui dictent : (1) à quelles cellules et substances chimiques l'anticorps peut se lier; et (2) comment la classe d'anticorps va fonctionner pour éliminer l'antigène. Par exemple, certains anticorps ont la capacité de fixer le complément ou de circuler dans le sang (IgG, IgM), alors que d'autres se rencontrent principalement dans les sécrétions organiques (IgA) ou à la surface des mastocytes (IgE) ou encore possèdent la capacité de traverser la barrière placentaire (IgG), et ainsi de suite.

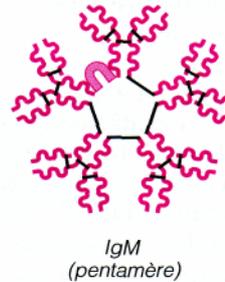
### Classes d'anticorps

Les cinq principales classes (ou isotopes) d'immunoglobulines sont désignées par les abréviations IgM, IgA, IgD, IgG et IgE, selon la structure des régions C de leurs chaînes lourdes. Deux de ces cinq classes se subdivisent en sous-classes. Comme vous pouvez le constater dans le tableau 3, l'IgD, l'IgG et l'IgE ont la même structure de base en Y et sont donc des *monomères*. L'IgA existe à la fois sous forme de monomère et sous forme de *dimère* (deux monomères liés). (Seule la forme dimère est illustrée dans le tableau.) En comparaison avec les autres anticorps, l'IgM est un énorme anticorps, un *pentamère* (*penta* : cinq) formé de cinq monomères réunis.

TABLEAU 3 . Classes d'immunoglobulines



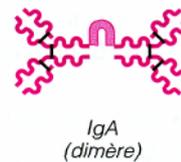
L'IgD est presque toujours attachée à la surface d'un lymphocyte B, où elle tient le rôle de récepteur d'antigènes du lymphocyte B; joue un rôle important dans l'activation des lymphocytes B. Cette classe constitue moins de 1 % des Ig plasmatiques.



L'IgM existe sous forme de monomère et sous forme de pentamère (cinq monomères réunis). Sous la forme de monomère, elle est attachée à la surface du lymphocyte B et sert de récepteur d'antigènes. Sous la forme de pentamère (illustrée ci-contre), elle circule dans le plasma sanguin et est la première classe d'Ig libérée par les plasmocytes au cours de la réaction primaire. (Ce fait est utile sur le plan diagnostique, car la présence d'IgM dans le plasma indique habituellement une infection en cours due à l'agent pathogène qui a stimulé la formation d'IgM.) En raison de ses nombreux sites de fixation à l'antigène, l'IgM est un puissant agent agglutinant qui fixe et active rapidement le complément. Cette classe constitue 10% de la totalité des Ig.



L'IgG est l'anticorps majoritaire et le plus diversifié dans le sérum : elle constitue de 75 à 85% des anticorps circulants. Elle protège contre les bactéries, les virus et les toxines qui circulent dans le sang et la lymphe, elle fixe rapidement le complément et est le principal anticorps des réactions primaire et secondaire. Elle traverse le placenta et produit une *immunité passive* chez le fœtus. Cette classe contient quatre sous-classes.



L'IgA sous forme de monomère (plus de 80% des IgA) est présente en quantité limitée dans le plasma. Sous forme de dimère (illustrée ci-contre), elle est appelée *IgA sécrétoire* et se rencontre dans les sécrétions comme la salive, la sueur, le suc intestinal, le mucus des voies respiratoires et uro-génitales et le lait maternel. Elle contribue à empêcher les agents pathogènes de s'attacher à la surface des cellules épithéliales (y compris des muqueuses et de l'épiderme) en formant des complexes avec les antigènes. Cette classe contient deux sous-classes.



L'IgE est un peu plus grosse que l'IgG. Elle est sécrétée par les plasmocytes dans la peau, les muqueuses des voies gastro-intestinales et respiratoires, et les amygdales. Sa tige se lie aux mastocytes et aux granulocytes basophiles et, lorsque les extrémités de son récepteur sont activées par un antigène, elle déclenche la libération d'histamine et d'autres substances chimiques qui contribuent à l'inflammation et à certaines réactions allergiques. Habituellement, elle existe à l'état de traces dans le plasma, mais ses concentrations augmentent dans les cas d'allergies graves ou de parasitoses chroniques du tube digestif.

Les anticorps de chaque classe assurent des rôles biologiques différents dans la réaction immunitaire et ne se trouvent pas tous au même endroit dans l'organisme. L'IgM est la première classe d'anticorps *libérée* dans le sang par les plasmocytes. L'IgG est l'anticorps le plus abondant dans le sérum et le seul à traverser la barrière placentaire ; c'est ainsi que l'immunité passive est transmise par la mère au fœtus. *Seules* l'IgM et l'IgG ont la capacité de fixer le complément. L'IgA sous forme de dimère, aussi appelée **IgA sécrétoire**, se rencontre surtout dans le mucus et les autres sécrétions qui humectent les surfaces corporelles. Cet anticorps joue un rôle de premier plan en empêchant les agents pathogènes de pénétrer dans l'organisme. L'IgD est toujours liée à la surface des lymphocytes B ; elle agit donc, avec l'IgM, comme récepteur antigénique de ces cellules. Les IgE ne se rencontrent presque jamais dans le sérum et elles sont les « fautrices de troubles » responsables de certaines allergies. Toutes ces caractéristiques, spécifiques de chacune des classes d'immunoglobulines, sont résumées dans le tableau 3. Mémo-risez le mot MADGE pour vous souvenir des cinq types d'Ig : M pour macro (gros pentamère), A pour avant-poste (elles sont au premier plan puisqu'elles sont sécrétées sur les surfaces corporelles), D pour dessus (elles sont liées à la face externe des lymphocytes B), G pour général (les plus abondantes) et grossesse (elles passent à travers le placenta) et enfin E pour ennui, éternuements (elles sont responsables de certaines allergies).

### Mécanismes de la diversité des anticorps

Nos divers plasmocytes peuvent fabriquer plus de 1 milliard de types d'anticorps différents. Étant donné que les anticorps, à l'instar de toutes les autres protéines, sont spécifiés par les gènes, on pourrait croire qu'un individu possède des milliards de gènes. Or, il n'en est rien ; chaque cellule de l'organisme contient moins de 50 000 gènes qui codent pour toutes les protéines que doivent élaborer les cellules.

Comment un nombre limité de gènes peut-il produire un nombre apparemment sans limites d'anticorps différents ? (On croit en effet que plusieurs centaines de millions de molécules d'anticorps différents seraient synthétisées à tout instant dans l'organisme.) Des études portant sur la recombinaison génétique de segments d'ADN ont montré que les gènes qui codent pour les protéines de chaque anticorps ne sont pas présents comme tels dans les cellules embryonnaires et les cellules souches d'un individu. Plutôt que d'héberger une série complète de « gènes d'anticorps », les cellules souches des lymphocytes B contiennent quelques centaines de pièces détachées (segments d'ADN) que l'on peut se représenter comme un « jeu de construction pour des gènes d'anticorps ».

Comme dans toutes les cellules de l'organisme, ces segments d'ADN comportent des exons et des introns. Dans un lymphocyte B immature, les segments de gènes (exons) qui codent pour les chaînes légères et lourdes sont physiquement séparés par des segments d'ADN (introns) qui ne possèdent pas de fonctions de codage pour la synthèse d'une protéine, mais qui sont situés sur le même chromosome. Les segments d'ADN

impliqués dans la synthèse des anticorps sont situés sur trois chromosomes différents : un porte les segments des chaînes lourdes, un autre, ceux de la chaîne légère lambda, et un autre, ceux de la chaîne légère kappa. Sur chacun de ces chromosomes, des réarrangements se produisent entre les segments lors de la maturation du lymphocyte B en cellule immunocompétente. Certains segments sont supprimés et ceux qui sont retenus sont mis bout à bout. À la fin, ils constituent le gène de l'anticorps d'un lymphocyte B ; ce processus de réarrangement des segments d'ADN est appelé **recombinaison somatique** (par opposition à la recombinaison de gènes qui se produit durant la formation des gamètes). Le gène ainsi construit peut alors s'exprimer pour la synthèse d'un anticorps qui forme soit les récepteurs de la membrane plasmique des lymphocytes B (BCR), soit les anticorps qui sont libérés plus tard (par les plasmocytes issus de ces derniers) à la suite de la stimulation par l'antigène. Les chaînes légères et lourdes sont fabriquées séparément, puis réunies pour former le monomère d'anticorps. Les événements qui contribuent à la formation des chaînes légères et lourdes sont semblables, mais le processus est beaucoup plus complexe dans le cas des chaînes lourdes à cause de la plus grande variété de segments de gène qui codent pour les régions constantes des chaînes lourdes. (Rappelez-vous que ce sont les régions C des chaînes lourdes qui déterminent la classe d'un anticorps.)

Grâce à l'assemblage aléatoire des segments d'ADN, le lymphocyte produit un gène de chaîne lourde et un gène de chaîne légère qui codent pour un anticorps unique. Mais ce mécanisme rend compte en partie seulement de l'énorme diversité des anticorps. En effet, certains endroits sur les segments d'ADN des régions variables des chaînes lourdes et légères, appelés *régions hypervariables*, sont des « points chauds » où se multiplient — grâce à un système d'enzymes particulier — les mutations somatiques. Ces modifications ponctuelles augmentent considérablement la variabilité des anticorps.

Un plasmocyte qui produit une chaîne lourde d'une classe donnée peut à certaines conditions changer de type de chaîne lourde et se mettre à sécréter un anticorps qui appartient à une autre classe mais qui continue de reconnaître le même antigène. Par exemple, les premiers anticorps libérés lors de la réponse immunitaire primaire sont des IgM ; plus tard, les plasmocytes sécréteront des IgG. Lors de la réponse secondaire, presque tous les anticorps seront de type IgG.

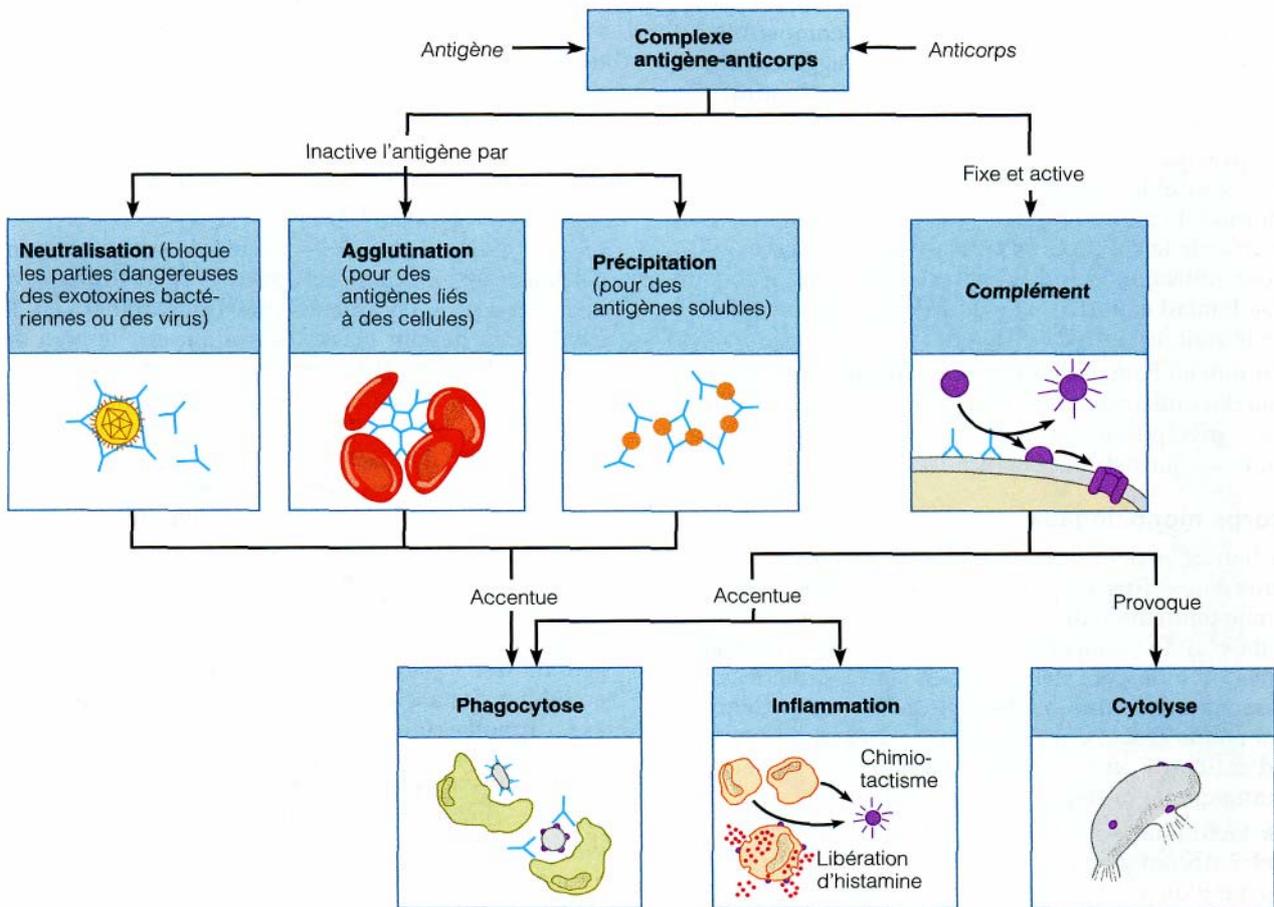
### Cibles et mécanismes d'action des anticorps

Les anticorps ne possèdent pas la capacité de détruire directement les antigènes, mais ils peuvent les inactiver et les marquer pour qu'ils soient détruits par les macrophages (figure 13). L'événement commun à toutes les interactions entre un anticorps et un antigène est la formation des **complexes antigène-anticorps, ou complexes immuns**. Les mécanismes de défense employés par les anticorps sont la fixation du complément, la neutralisation, l'agglutination et la précipitation. Parmi ces mécanismes, les deux premiers sont les plus importants.

**La fixation et l'activation du complément** constituent l'arme principale des anticorps contre les antigènes



La fixation du complément et l'agglutination contribuent toutes deux à la phagocytose, mais leurs mécanismes d'action ne sont pas les mêmes. En quoi diffèrent-ils ?



**FIGURE 13 Mécanismes d'action des anticorps.** Les anticorps agissent contre les virus libres, les antigènes de globules rouges, les toxines bactériennes et les bactéries intactes.

cellulaires tels que les bactéries ou les globules rouges incompatibles. Lorsque les anticorps se fixent à des cellules, ils changent de forme pour exposer les sites de fixation du complément sur leurs Fc (voir la figure 12a). Ce phénomène déclenche la fixation de certains facteurs du complément à la surface de la cellule portant l'antigène, suivie de la lyse de sa membrane plasmique. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les molécules libérées au cours de l'activation du complément amplifient de beaucoup la réaction inflammatoire et déclenchent le processus d'opsonisation, lequel favorise la phagocytose par les macrophages et les granulocytes neutrophiles. Se met alors en place un cycle de rétroactivation qui fait intervenir un nombre de plus en plus grand d'éléments voués à la défense de l'organisme.

La **neutralisation**, le mécanisme effecteur le plus simple, est mise en oeuvre lorsque les anticorps bloquent les sites spécifiques situés sur les virus ou les exotoxines bactériennes (substances chimiques toxiques sécrétées par les bactéries). Le virus ou l'exotoxine perd alors

leur toxicité parce qu'ils ne peuvent plus se fixer aux récepteurs de la membrane plasmique de nos cellules et causer le dysfonctionnement ou la mort de ces dernières. Les complexes antigène-anticorps finissent par être détruits par les phagocytes.

Parce que les anticorps possèdent au moins deux sites de fixation à l'antigène, un anticorps peut s'attacher à des déterminants antigéniques identiques portés par plusieurs molécules d'antigène et former ainsi des assemblages en treillis. Quand les antigènes de plusieurs cellules sont réunis par des anticorps, les liens établis entre les antigènes provoquent l'apparition d'amas de cellules

*R : A la suite de la fixation du complément, des molécules de C3b opsonisent les antigènes cellulaires facilitant l'adhésion par les phagocytes qui expriment des récepteurs pour le Fc des Ig et le fragment C3b du complément. L'agglutination forme de gros amas de molécules d'antigène qui précipitent et s'immobilisent, facilitant ainsi leur capture par les phagocytes.*

étrangères, soit l'**agglutination**. L'IgM, qui est un pentamère et est donc munie de dix sites de fixation à l'antigène (voir le tableau 3), est un agent agglutinant particulièrement puissant. C'est ce type de réaction qui se produit lorsque du sang incompatible est transfusé (les globules rouges étrangers s'agglutinent) et qui est utilisé dans les épreuves de détermination des groupes sanguins.

La **précipitation** est le mécanisme par lequel des molécules solubles (plutôt que des cellules) sont réunies pour former de gros complexes qui se déposent et ne font plus partie de la solution. À l'instar des cellules et des bactéries agglutinées, ces molécules d'antigène précipitées sont beaucoup plus facilement capturées et englobées par les phagocytes que ne le sont les antigènes libres.

Un moyen commode de se souvenir des mécanismes d'action des anticorps, c'est d'imaginer qu'ils ont un PLAN d'action: précipitation, lyse (par le truchement du complément), agglutination et neutralisation.

### Anticorps monoclonaux

Outre leur rôle dans l'immunité passive, les anticorps préparés à des fins commerciales sont utilisés dans la recherche fondamentale, la recherche clinique et le traitement de certains cancers. Les **anticorps monoclonaux**, auxquels on a recours dans ces cas, sont synthétisés par les descendants d'une seule cellule (ils appartiennent tous au même clone, d'où leur nom) ; il s'agit de préparations d'anticorps purs qui sont spécifiques d'un déterminant antigénique unique.

La technique actuelle pour fabriquer des anticorps monoclonaux fait intervenir la fusion de cellules tumorales (provenant d'un myélome incapable de produire des immunoglobulines) et de lymphocytes B (provenant d'une rate de souris). Les cellules hybrides qui en résultent, appelées **hybridomes**, possèdent les caractéristiques recherchées des deux lignées parentales. Comme le font les cellules tumorales, elles prolifèrent indéfiniment en culture; et comme le font les lymphocytes B, elles élaborent un type d'anticorps hautement spécifique d'un antigène donné.

On emploie les anticorps monoclonaux pour confirmer un diagnostic de grossesse (les anticorps reconnaissent l'hormone de grossesse [hCG] dans l'urine d'une femme enceinte), de certaines infections transmissibles sexuellement (chlamydiae, entre autres), de quelques formes de cancer, de l'hépatite et de la rage. Les épreuves d'anticorps monoclonaux utilisées à ces fins sont plus précises, sensibles et rapides que les épreuves diagnostiques traditionnelles. Les anticorps monoclonaux servent également à traiter la leucémie et les lymphomes, deux formes de cancer qui se manifestent dans la circulation sanguine et sont ainsi facilement accessibles par les anticorps injectés. Dans le traitement de certains cancers, on les emploie comme « missiles à tête chercheuse » afin de diriger les médicaments anticancéreux (immunotoxines) exclusivement sur les cellules cancéreuses. Toutefois, cette approche ne donne pas toujours les résultats escomptés, surtout en raison du fait que les anticorps utilisés proviennent de la souris. Le génie génétique permet de les « humaniser ».

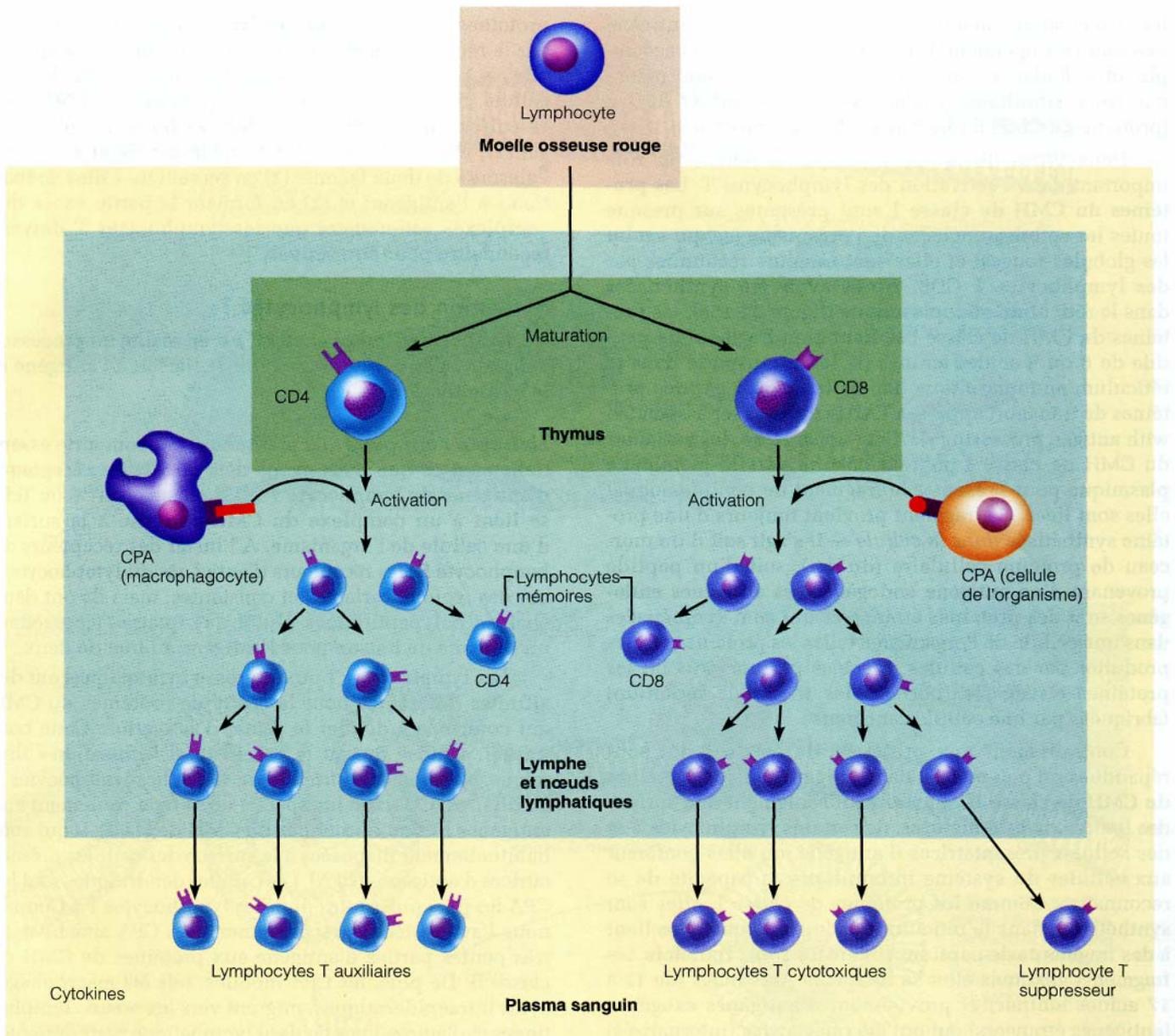
## Réaction immunitaire à médiation cellulaire

Malgré leur immense polyvalence, les anticorps fournissent seulement une immunité partielle. Ils nous sont très utiles dans les cas où la proie est bien *évidente*, mais ils s'avèrent plutôt désarmés devant des microorganismes infectieux comme le bacille de la tuberculose, qui s'insinue rapidement dans les cellules pour s'y multiplier. Dans de tels cas, c'est la réaction immunitaire à médiation cellulaire qui doit intervenir.

Les lymphocytes T — les médiateurs de l'immunité cellulaire — forment un groupe de cellules diverses, beaucoup plus complexes que les lymphocytes B tant sur le plan de leur classification que sur le plan de leur fonction. Il existe deux populations principales de lymphocytes T effecteurs. Cette classification distingue les lymphocytes T4, ou CD4, exprimant l'antigène (ou marqueur de surface) CD4 et les lymphocytes T8, ou CD8, exprimant l'antigène CD8, selon les récepteurs présents sur la membrane plasmique des lymphocytes matures (récepteurs CD4 ou récepteurs CD8 ; CD, « cluster de différenciation»). Ces récepteurs de la membrane plasmique sont des glycoprotéines qui diffèrent des récepteurs d'antigène des lymphocytes T (les TCR pour T cell receptor). Ils jouent un rôle dans les interactions qui s'établissent entre les cellules ou entre une cellule et des antigènes étrangers. Les **lymphocytes CD4**, aussi appelés cellules T4, sont surtout des *lymphocytes T auxiliaires* (T<sub>H</sub>, ou lymphocytes T «helper»), alors que la plupart des **lymphocytes CD8**, ou cellules T8, sont des *lymphocytes T cytotoxiques* (T<sub>C</sub>), dont le rôle consiste à détruire toute cellule de l'organisme qui porte un élément étranger. Outre ces deux grandes catégories de lymphocytes T, il existe les lymphocytes T suppresseurs (T<sub>S</sub>), les lymphocytes T mémoires et quelques sous-groupes plutôt rares (figure 14). Nous reviendrons sur les rôles de ces cellules un peu plus loin.

Avant d'aborder en détail la réaction immunitaire à médiation cellulaire, nous allons résumer quelques informations préliminaires et comparer l'importance de la réaction humorale et de la réaction à médiation cellulaire dans le plan d'ensemble de l'immunité adaptative. Les anticorps, produits par les plasmocytes, constituent sous plusieurs aspects l'arme la plus simple de la réaction immunitaire. La spécialité des anticorps consiste à réagir aux bactéries intactes et aux molécules étrangères solubles *dans l'environnement extracellulaire*, c'est-à-dire libres dans les sécrétions corporelles et les liquides tissulaires, ainsi que dans le sang et la lymphe circulants. Les anticorps n'envahissent jamais les tissus solides, à moins que ceux-ci présentent une lésion. Fondamentalement, les anticorps et les agents pathogènes font une course contre la montre, les uns pour se mobiliser, les autres pour se multiplier, et cette guerre ne fera pas de quartiers. Il faut se rappeler, toutefois, que la formation des complexes anticorps-antigène ne détruit pas les antigènes ; elle prépare plutôt l'antigène pour la destruction par les défenses innées (phagocytose) et par les lymphocytes T activés.

Contrairement aux lymphocytes B et aux anticorps, les lymphocytes T sont incapables de « voir » les antigènes



**FIGURE 14 Principaux types de lymphocytes T selon les glycoprotéines de différenciation (CD4, CD8) présentes à leur surface.** (La classification des lymphocytes T régulateurs/suppresseurs dans la lignée des cellules CD8 est remise en question depuis les travaux récents qui montrent que les LT doués de fonction suppressive sont CD4+ et CD8+).

libres ou les antigènes qui sont à l'état naturel. La majorité des récepteurs membranaires des lymphocytes T reconnaissent seulement les fragments *traités* d'antigènes protéiniques (peptides) disposés à la surface des cellules de l'organisme (CPA et autres) dans les niches à peptides des molécules du CMH. De plus, la présentation des antigènes doit se faire dans des circonstances précises. En conséquence, les lymphocytes T sont mieux adaptés aux interactions intercellulaires, et la plupart des attaques directes contre les antigènes (dont les lymphocytes T cytotoxiques sont les médiateurs) visent les cellules de l'organisme infectées par des virus ou certaines bactéries, les cellules de l'organisme anormales ou cancéreuses ainsi que les cellules de tissus injectés ou greffés.

### Sélection clonale et différenciation des lymphocytes T

Le facteur déclencheur de la sélection clonale et de la différenciation est le même pour les lymphocytes B et les lymphocytes T: il s'agit de la fixation à l'antigène. Cependant, le mécanisme par lequel les lymphocytes T reconnaissent «leur» antigène est très différent de celui des lymphocytes B et comporte certaines restrictions propres à ces cellules.

### Reconnaissance de l'antigène et restriction du CMH

À l'instar des lymphocytes B, les lymphocytes T immuno-compétents sont activés lorsque les régions variables

de leurs récepteurs membranaires (TCR) se lie à un antigène «reconnu». Cependant, les lymphocytes T doivent accomplir une *double reconnaissance*, c'est-à-dire une reconnaissance simultanée du non-soi (l'antigène) et du soi (protéine du CMH d'une cellule de l'organisme).

Deux types de protéines du CMH jouent un rôle important dans l'activation des lymphocytes T. Les **protéines du CMH de classe I** sont présentes sur presque toutes les cellules nucléées de l'organisme (ce qui exclut les globules rouges) et elles sont toujours reconnues par des lymphocytes T CD8. Après avoir été synthétisées dans le réticulum endoplasmique (figure 15a), les protéines du CMH de classe I se lient à un fragment de peptide de 8 ou 9 acides aminés de long transporté dans le réticulum endoplasmique depuis le cytosol par des protéines de transport appelées TAP («transporter associated with antigen processing»). Ainsi «chargées», les protéines du CMH de classe I migrent ensuite vers la membrane plasmique pour présenter le fragment de peptide auquel elles sont liées. Ce fragment provient toujours d'une protéine synthétisée *dans la cellule* — il s'agit soit d'un morceau de protéine cellulaire (du soi), soit d'un peptide provenant d'un antigène endogène. Les **antigènes endogènes** sont des protéines étrangères qui sont synthétisées dans une cellule de l'organisme, telles les protéines virales produites par des cellules infectées par un virus ou les protéines étrangères (portant des traces de mutation) fabriquées par une cellule cancéreuse.

Contrairement aux protéines de classe I qui sont répandues un peu partout dans l'organisme, les **protéines du CMH de classe II** apparaissent seulement à la surface des lymphocytes B matures, de certains lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigène, où elles confèrent aux cellules du système immunitaire la capacité de se reconnaître. Comme les protéines de classe I, elles sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique (RE) net se lient à des fragments de peptides (figure 15b). Toutefois, les fragments auxquels elles se lient sont plus longs (de 12 à 17 acides aminés) et proviennent **d'antigènes exogènes** (antigènes étrangers) qui ont été phagocytés (internalisés) et dégradés dans un phagolysosome. Pendant leur séjour dans le RE, les molécules du CMH de classe II se lient à ce qu'on appelle la *chaîne invariante*. Cette association empêche les molécules du CMH de se lier à un peptide tant qu'elles sont dans le RE. Les protéines du CMH de classe II vont ensuite du réticulum endoplasmique au complexe golgien puis dans les phagolysosomes. Là, la chaîne invariante se dégage de la molécule du CMH, permettant à celle-ci de saisir un fragment de protéine dégradée. Les vacuoles sont alors recyclées à la surface de la cellule où les protéines du CMH de classe II présentent leur butin aux lymphocytes CD4.

Le rôle des protéines du CMH dans la réaction immunitaire est essentiel : elles fournissent le moyen de signaler aux cellules du système immunitaire que des microorganismes infectieux se cachent dans les cellules de l'organisme. Sans ce mécanisme, les virus et certaines bactéries qui se développent bien dans les cellules se multiplieraient sans se faire déranger ni remarquer. Lorsque des protéines du CMH sont associées à des fragments de nos propres

protéines (celles du soi), les lymphocytes T qui passent par là reçoivent le signal «Laisse cette cellule tranquille, elle est à nous !» et ne tiennent donc pas compte de cette cellule. En revanche, lorsque des protéines du CMH sont associées à des peptides antigéniques (exogènes ou endogènes), elles trahissent leurs envahisseurs et «sonnent l'alarme» de deux façons : (1) en servant de «sites de fixation» à l'antigène; et (2) en formant la partie «soi» des complexes soi-non-soi que les lymphocytes T doivent reconnaître pour être activés.

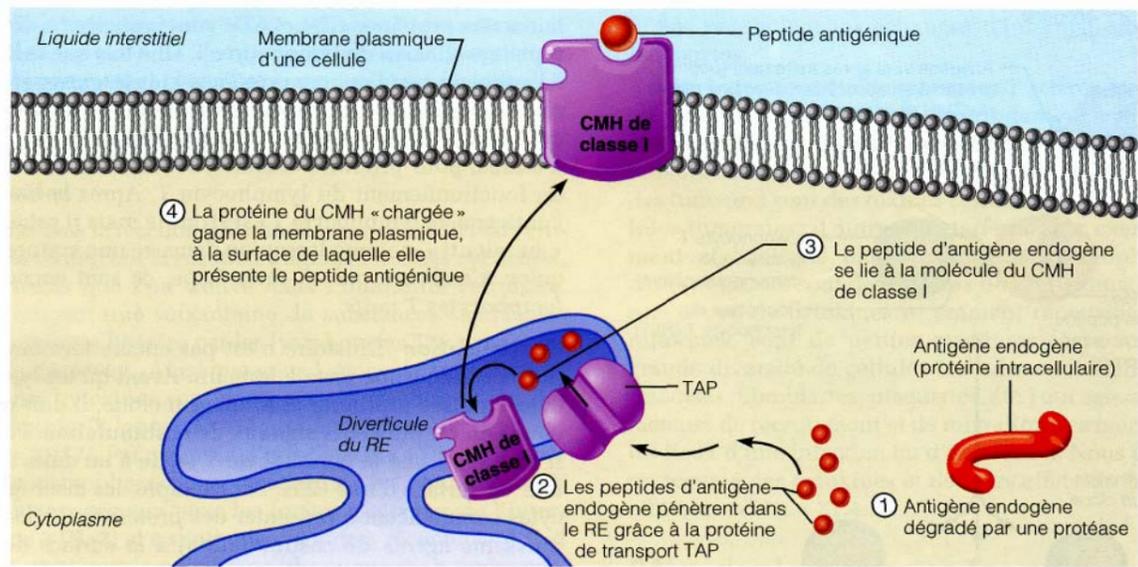
### Activation des lymphocytes T

L'activation des lymphocytes T est en réalité un processus à deux étapes qui fait intervenir la liaison à l'antigène et la costimulation.

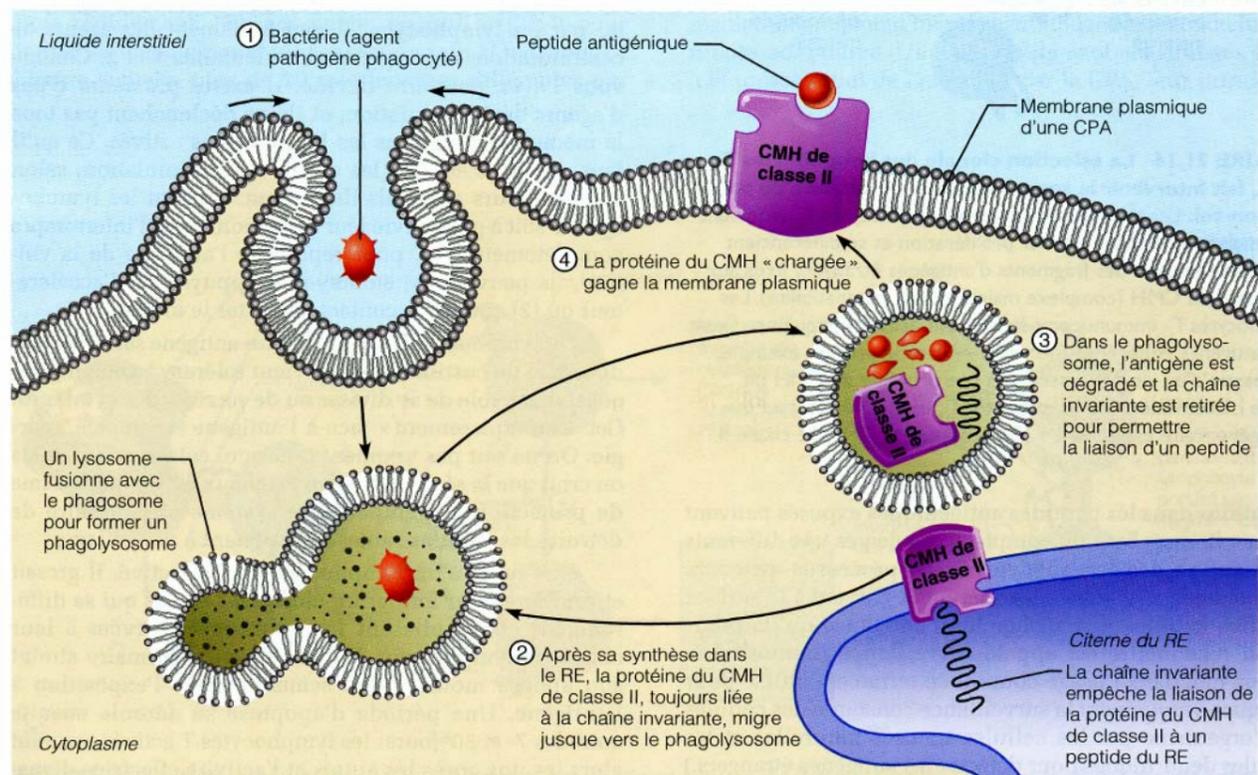
**Liaison à l'antigène** La première étape comporte essentiellement ce que nous avons déjà décrit : les **récepteurs d'antigènes du lymphocyte T** (RLT, ou encore TCR ou TcR) se lient à un complexe du CMH-antigène à la surface d'une cellule de l'organisme. À l'instar des récepteurs du lymphocyte B, les récepteurs d'antigènes du lymphocyte T ont des régions variables et constantes, mais ils ont deux chaînes polypeptidiques plutôt que quatre et possèdent un seul site de liaison pour l'antigène au lieu de deux.

Les lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques ont des affinités différentes pour la classe de protéines du CMH qui contribue à donner le signal d'activation. Cette contrainte, acquise durant le processus d'«éducation» thymique, est appelée *restriction du CMH*. Les lymphocytes T auxiliaires (CD4) ont la capacité de se fixer seulement aux antigènes liés aux protéines du CMH de classe II qui sont habituellement disposées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les cellules dendritiques sont les CPA les plus puissantes pour les lymphocytes T CD4. Comme nous l'avons décrit précédemment, les CPA attachent de très petites parties d'antigène aux protéines du CMH de classe II. De plus, les CPA mobiles, tels les macrophages intraépidermiques, migrent vers les nœuds lymphatiques et d'autres amas de tissu lymphatique pour présenter leurs antigènes. Grâce à cette alarme rapide, l'organisme évite les dommages tissulaires importants qu'il subirait s'il devait attendre que les antigènes pénètrent dans le sang et soient transportés aux nœuds lymphatiques pour être reconnus.

Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques (Tc), quant à eux, sont activés par des fragments d'antigène associés aux protéines du CMH de classe I (figure 16). Parce que toutes les cellules nucléées de l'organisme portent des protéines du CMH de classe I, les lymphocytes Tc n'ont pas besoin de cellules présentatrices d'antigènes *spécialisées* : toute cellule de l'organisme qui porte des complexes soi—non-soi sur sa membrane plasmique fera l'affaire. Néanmoins, les cellules qui présentent ainsi l'antigène produisent des molécules de costimulation qui sont *nécessaires* à l'activation des lymphocytes Tc. Il s'ensuit que le processus de présentation de l'antigène est essentiellement le même, qu'il s'agisse d'un lymphocyte T CD4 ou d'un lymphocyte T CD8; seuls le type de cellules de présentation et la classe de protéines du CMH diffèrent. Cependant, de très petites

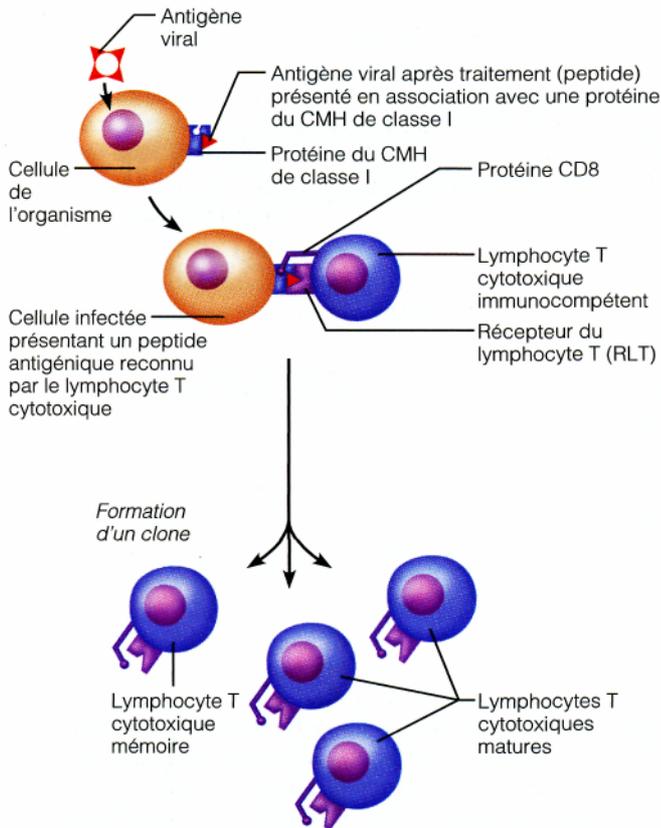


(a)



(b)

**FIGURE 15 Les protéines du CMH et leur rôle dans le traitement et la présentation de l'antigène.** (a) Les protéines du CMH de classe I se lient à des fragments peptidiques dans le RE. Ces peptides peuvent provenir de protéines du soi ou de protéines étrangères (virales ou tumorales) élaborées à l'intérieur de la cellule. Ces dernières sont appelées antigènes endogènes, (b) Les protéines du CMH de classe II se lient à des fragments peptidiques situés dans les vésicules d'endocytose où sont dégradées des substances étrangères phagocytées (antigènes exogènes). Quelle que soit leur classe, les protéines du CMH présentent les peptides à la surface de la cellule.



**FIGURE 16 La sélection clonale des lymphocytes T CD8 et T CD4 fait intervenir la reconnaissance simultanée du soi et du non-soi.** Les lymphocytes T CD8 ( $T_c$ ) et les lymphocytes T CD4 ( $T_H$ ) reçoivent la stimulation nécessaire à leur prolifération et se différencient lorsqu'ils se lient à des fragments d'antigènes étrangers fixés aux protéines du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Les lymphocytes  $T_c$  immunocompétents sont activés lorsqu'ils se fixent aux antigènes endogènes (non-soi) — dans le présent exemple, une partie d'un virus — associés à une protéine du CMH de classe I. L'activation des lymphocytes  $T_H$  est semblable, sauf que l'antigène exogène traité est associé à une protéine du CMH de classe II.

variations dans les peptides antigéniques exposés peuvent donner lieu, au bout du compte, à des degrés très différents d'activation des lymphocytes T. Le processus au cours duquel les lymphocytes T adhèrent et glissent à la surface d'autres cellules à la recherche d'antigènes qu'ils pourraient reconnaître est appelé **surveillance immunitaire**. (Notez que dans l'usage courant ce terme est utilisé pour indiquer *uniquement* la surveillance constante des cellules de l'organisme par les cellules tueuses naturelles et les cellules dendritiques pour détecter les antigènes étrangers.) Le récepteur d'antigènes d'un lymphocyte T (TCR) responsable de la reconnaissance du complexe soi—non-soi est relié à plusieurs voies de signalisation intracellulaires. En plus de ce récepteur, d'autres protéines de surface du lymphocyte T interviennent au cours de cette première étape. Par exemple, les protéines CD4 et CD8 utilisées pour identifier les deux principaux groupes de lymphocytes T ( $T_H$  et  $T_c$ ) sont des molécules d'adhérence qui contribuent au maintien de la liaison lors de la reconnaissance de l'antigène. En outre, les parties

intracellulaires des protéines CD4 et CD8 sont associées à diverses protéines-kinases du lymphocyte T. Une fois que la liaison à l'antigène a eu lieu, ces protéines-kinases provoquent la phosphorylation d'enzymes intracellulaires du lymphocyte, ce qui active certaines de ces enzymes et en inactive d'autres, pour produire comme effet final la modulation du fonctionnement du lymphocyte T. Après la liaison à l'antigène, le lymphocyte T est stimulé mais il est encore « au ralenti », comme lorsqu'on démarre une voiture mais qu'on n'embraye pas. À cette étape, ce sont encore des *lymphocytes T naïfs*.

**Costimulation** L'histoire n'est pas encore terminée, car une seconde étape reste à franchir. Avant qu'un lymphocyte T puisse proliférer et former un clone, il doit reconnaître un ou plusieurs **signaux de costimulation**. Parfois, il faut aussi que le lymphocyte T se lie à un autre récepteur de surface d'une CPA. Par exemple, les macrophagocytes commencent à présenter des *protéines B7 (CD80-CD86)*, les plus puissants agents de costimulation à la surface de leur membrane lorsque les défenses innées sont mobilisées. La liaison de B7 au récepteur CD28 d'un lymphocyte est un signal de costimulation crucial, surtout pour les lymphocytes  $T_H$ . Les *cytokines* libérées par les macrophagocytes ou par les lymphocytes T sont également des agents de costimulation, ainsi que les interleukines 1 et 2. Comme vous l'avez peut-être deviné, il existe plusieurs types d'agents de costimulation, et ils ne déclenchent pas tous la même réaction dans les lymphocytes activés. Ce qu'il faut retenir, c'est que les agents de costimulation, selon les récepteurs auxquels ils se lient, incitent les lymphocytes T soit à poursuivre leur activation, soit à l'interrompre complètement. Ou, pour reprendre l'analogie de la voiture, ils peuvent (1) embrayer et appuyer sur l'accélérateur ou (2) couper le contact et arrêter le moteur.

Un lymphocyte T qui se lie à un antigène sans recevoir de signal de costimulation devient tolérant à cet antigène et est incapable de se diviser ou de sécréter des cytokines. Cet « assoupissement » face à l'antigène est appelé **anergie**. On ne sait pas vraiment pourquoi cela survient, mais on croit que la séquence à deux signaux est un mécanisme de protection qui empêche le système immunitaire de détruire les cellules saines appartenant à l'organisme.

Une fois qu'un lymphocyte T a été activé, il grossit et prolifère pour former un clone de cellules qui se différencient et remplissent les fonctions réservées à leur classe de lymphocytes T. Cette réaction primaire atteint son apogée moins d'une semaine après l'exposition à l'antigène. Une période d'apoptose se déroule ensuite entre les 7<sup>e</sup> et 30<sup>e</sup> jours ; les lymphocytes T activés meurent alors les uns après les autres et l'activité effectrice disparaît à mesure que la quantité d'antigènes diminue. Cette destruction des lymphocytes T activés joue un rôle de protection essentiel, car ces cellules sont potentiellement dangereuses. Elles produisent en effet d'énormes quantités de cytokines inflammatoires, lesquelles contribuent à l'hyperplasie (stimulée par l'infection) des nœuds lymphatiques — signe avant-coureur important de tumeur maligne dans le tissu lymphatique. De plus, une fois leur travail accompli, et n'étant donc plus nécessaires, les lymphocytes T effecteurs peuvent être détruits. Des milliers

de descendants du clone deviennent des cellules mémoires. La mémoire est telle qu'elle peut persister longtemps, voire le restant de la vie ; il se constitue ainsi un réservoir de lymphocytes T ayant la capacité de déclencher, au besoin, les réactions secondaires au même antigène.

### Cytokine

Comme dans la réaction inflammatoire, des médiateurs chimiques renforcent la réaction immunitaire. Les **cytokines**, médiateurs que l'on trouve dans l'immunité cellulaire, comprennent une soixantaine de substances semblables aux hormones libérées par les lymphocytes T activés et les macrophagocytes. Ainsi que nous l'avons déjà mentionné, certaines cytokines sont des agents de costimulation des lymphocytes T, les poussant à proliférer, entre autres choses (figure 17). Par exemple, l'**interleukine 1** (IL-1), libérée par les macrophagocytes, « costimule » les lymphocytes T en contact avec eux pour les inciter à sécréter de l'**interleukine 2** (IL-2) et à synthétiser d'autres récepteurs d'IL-2 qui migrent vers la membrane plasmique du lymphocyte. L'IL-2 est un facteur de croissance clé. Telle une hormone locale, elle met en place un cycle de rétro-activation qui pousse les lymphocytes T activés à se diviser encore et plus rapidement. (En oncologie, on utilise l'IL-2 pour traiter les mélanomes et les cancers du rein.) On connaît à l'heure actuelle plus de 20 interleukines différentes qui

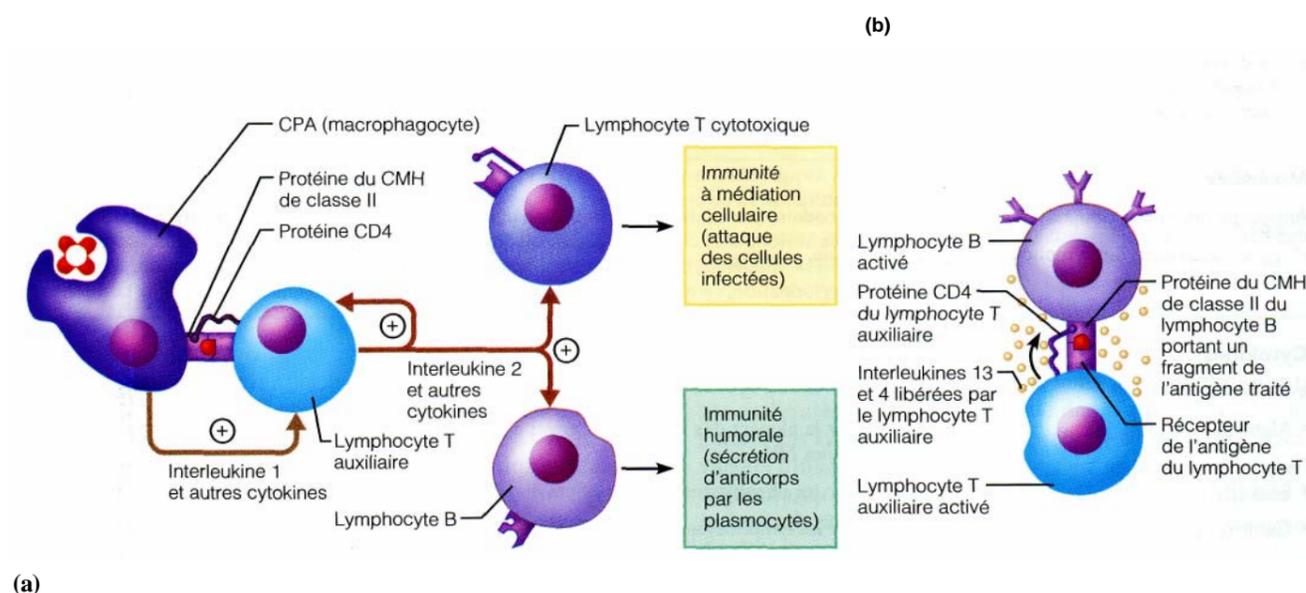
toutes permettent les échanges d'informations entre les leucocytes.

En outre, tous les lymphocytes T activés sécrètent une ou plusieurs cytokines qui contribuent à l'accroissement et à la régulation des réactions immunitaires innée et adaptative. Certaines cytokines (telles que le facteur nécrosant des tumeurs, TNF) sont des toxines cellulaires attaquant les cellules tumorales ; d'autres (l'interféron, par exemple) augmentent l'activité phagocytaire des macrophagocytes; d'autres encore sont des facteurs de l'inflammation. Enfin, les **chimiokines** sont de petites protéines sécrétées par une grande diversité de cellules (cellules endothéliales, kératinocytes, fibroblastes, plaquettes, etc.) qui agissent comme facteurs de recrutement et de migration des leucocytes sur les lieux d'une infection ou d'une lésion. Nous présentons un résumé des cytokines et de leurs effets sur les cellules cibles au tableau 4.

### Rôles des lymphocytes T

#### Lymphocytes T auxiliaires (LT CD4)

Les **lymphocytes T auxiliaires** ( $T_H$ ) sont des cellules de régulation qui jouent un rôle central dans la réaction immunitaire adaptative. Une fois qu'ils sont sensibilisés grâce à la présentation de l'antigène par la CPA, leur principale



**FIGURE 17 Rôle majeur des lymphocytes T CD4 ( $T_H$ ).** Les lymphocytes T auxiliaires mobilisent les deux voies (cellulaire et humorale) de la réaction immunitaire. Après s'être lié à la cellule présentatrice d'antigènes (CPA) et après avoir reconnu la protéine du CMH de classe II portant un épitope antigénique, un lymphocyte  $T_H$  immunocompétent produit un clone de lymphocytes  $T_H$  (non illustré ici). Tous ces lymphocytes portent des récepteurs

membranaires identiques qui peuvent se fixer au complexe CMH-antigène. (a) De plus, le macrophagocyte libère l'interleukine 1, agent de costimulation qui accroît l'activation des lymphocytes T. Les lymphocytes  $T_H$  activés libèrent l'interleukine 2, qui accentue la prolifération et l'activité d'autres lymphocytes  $T_H$  (spécifiques du même déterminant antigénique). L'interleukine 2 contribue aussi à l'activation des lymphocytes  $T_c$  et des lymphocytes B. (b) Les lymphocytes  $T_H$

et les lymphocytes B doivent généralement coopérer de façon directe pour que l'activation complète des lymphocytes B ait lieu. Dans de tels cas, les lymphocytes  $T_H$  se lient aux protéines du CMH de classe II portant un fragment de l'antigène traité par le lymphocyte B (ce complexe est situé sur la membrane plasmique du lymphocyte B activé), puis libèrent des cytokines comme signal de costimulation.

TABLEAU 4. Cellules et molécules de la réaction immunitaire adaptative

Elément	Fonction dans la réaction immunitaire
<b>Cellules</b>	
Lymphocyte B	Lymphocyte présent dans les nœuds lymphatiques, la rate ou d'autres amas de tissu lymphatique, où il est amené à se répliquer grâce à la liaison à un antigène et aux interactions avec les lymphocytes $T_H$ ; ses descendants (cellules du clone) forment des cellules mémoires et des plasmocytes
Plasmocyte	«Machinerie» qui produit les anticorps; synthétise d'énormes quantités d'anticorps (immunoglobulines) qui présentent la même spécificité antigénique; représente une spécialisation plus poussée des descendants d'un clone du lymphocyte B
Lymphocyte T auxiliaire ( $T_H$ )	Lymphocyte T de régulation qui se lie à un antigène spécifique présenté par une CPA; en circulant dans la rate et dans les nœuds lymphatiques, il stimule la production d'autres cellules (lymphocytes $T_C$ et lymphocytes B) pour aider à combattre l'envahisseur; agit et directement et indirectement en libérant des cytokines
Lymphocyte T cytotoxique ( $T_C$ )	Aussi appelé lymphocyte T cytolytique (LTC) ou lymphocyte tueur; activé par un complexe CMH (de classe I)-antigène (du non-soi) que peut présenter n'importe quelle cellule de l'organisme; les lymphocytes $T_H$ le recrutent et accroissent son activité; sa fonction spécifique consiste à tuer les cellules cancéreuses et les cellules envahies par un virus; joue un rôle dans le rejet des greffons de tissus étrangers
Lymphocyte T suppresseur ( $T_S$ )	Atténue ou arrête l'activité des lymphocytes B et T une fois que l'infection (ou une attaque par des cellules étrangères) a été maîtrisée; constitue peut-être une sous-population de lymphocytes $T_H$ ou de lymphocytes $T_C$
Cellule mémoire	Cellule de la lignée d'un lymphocyte B activé ou de n'importe quelle catégorie de lymphocyte T; générée au cours de la réaction immunitaire primaire; peut demeurer dans l'organisme pendant des années, le rendant ainsi capable de réagir de façon rapide et efficace à une nouvelle stimulation par un antigène déjà rencontré
Cellule présentatrice d'antigènes (CPA)	Un des différents types de cellules (cellules dendritiques, macrophagocytes, lymphocytes B activés) qui englobent et digèrent les antigènes rencontrés; elle présente des fragments de l'antigène rencontré sur sa membrane plasmique (liés à une protéine du CMH) pour que les lymphocytes T porteurs des récepteurs de cet antigène reconnaissent l'antigène; cette fonction, appelée présentation de l'antigène, est essentielle au fonctionnement normal des réactions à médiation cellulaire; les macrophagocytes libèrent aussi des substances chimiques (cytokines) qui activent les lymphocytes T et empêchent la multiplication virale
<b>Molécules</b>	
Anticorps (immunoglobuline)	Protéine produite par un lymphocyte B ou par un plasmocyte; les anticorps produits par les plasmocytes sont libérés dans les liquides de l'organisme (sang, lymphe, salive, mucus, etc.) où ils s'attachent aux antigènes, provoquant ainsi la fixation du complément, la neutralisation, la précipitation ou l'agglutination, ce qui «marque» les antigènes pour qu'ils soient détruits par le complément ou par les phagocytes
<b>Cytokines</b>	
Interférons (IFN)	
▪ Alpha ( $\alpha$ )	Sécrété par la plupart des leucocytes; effets antiviraux; activation des macrophagocytes et des cellules NK
▪ Bêta ( $\beta$ )	Sécrété par les fibroblastes; mêmes effets que l'IFN $\alpha$ ; réduit aussi l'inflammation
▪ Gamma ( $\gamma$ )	Sécrété par les lymphocytes; mêmes effets que l'IFN $\alpha$ ; stimule la synthèse et l'expression d'un plus grand nombre de protéines du CMH des classes I et II; augmente l'activité des lymphocytes B et $T_C$
Interleukines (IL)	
▪ IL-1	Sécrétée par les macrophagocytes activés; agent de costimulation de la prolifération des lymphocytes T et B; favorise l'inflammation; cause la fièvre (elle pourrait être le pyrogène qui remonte le thermostat de l'hypothalamus)
▪ IL-2	Sécrétée par les lymphocytes $T_H$ ; stimule la prolifération des lymphocytes T et B; active les cellules NK; également appelée facteur de croissance des lymphocytes T
▪ IL-3	Stimule la production de leucocytes et de mastocytes
▪ IL-4	Sécrétée par les lymphocytes $T_H$ ; agent de costimulation des lymphocytes B activés; incite les plasmocytes à sécréter plus d'anticorps IgE; déclenche la différenciation des lymphocytes $T_H2$

TABLEAU 4. Cellules et molécules de la réaction immunitaire adaptative (suite)

Elément	Fonction dans la réaction immunitaire
<b>Cytokines (suite)</b>	
Interleukines (IL) (suite)	
▪ IL-5	Sécritée par certains lymphocytes $T_H$ et mastocytes; agent de costimulation des lymphocytes B; incite les plasmocytes à sécréter des anticorps IgA; attire les granulocytes éosinophiles
▪ IL-6	Déclenche la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes; accentue la prolifération et l'activité des lymphocytes T; incite le foie à sécréter la protéine de liaison à un glucide, le mannose (MBP, «mannose-binding protein»), laquelle déclenche la fixation du complément aux levures et bactéries dont la capsule contient du mannose
▪ IL-7	Stimule les lymphocytes B; influe sur l'activité des macrophagocytes
▪ IL-8	Stimule l'angiogenèse
▪ IL-9	Stimule la production de cellules du sang par le tissu myéloïde
▪ IL-10	Inhibe ou atténue la réaction immunitaire
▪ IL-12	Sécritée par les granulocytes, les cellules dendritiques, les cellules NK et les macrophagocytes; stimule l'activité des lymphocytes $T_C$ et des cellules NK; favorise la différenciation des lymphocytes $T_H1$
▪ IL-13	Sécritée par les lymphocytes $T_H$ lorsqu'ils se lient aux lymphocytes B activés par l'antigène
Lymphotoxine	Libérée par les lymphocytes $T_C$ ; provoque la fragmentation de l'ADN; favorise l'inflammation
Facteur d'inhibition de la migration des macrophagocytes (MIF)	Inhibe la migration des macrophagocytes et entraîne leur accumulation dans la région où les antigènes ont été introduits
Perforine	Libérée par les lymphocytes $T_C$ ; provoque la lyse de la cellule cible en creusant de grands pores dans sa membrane
Facteurs suppresseurs	Libérés par les lymphocytes $T_S$ ; suppresseurs de la réaction immunitaire
Facteur de croissance transformant bêta (TGF $\beta$ )	Inhibe l'activation et la prolifération des macrophagocytes et des lymphocytes T et B; suppresseur de la réaction immunitaire
Facteurs nécrosant des tumeurs (TNF)	Produits par les lymphocytes et en grandes quantités par les macrophagocytes; accentuent la mort cellulaire non spécifique; ralentissent la croissance des tumeurs; causent des dommages sélectifs aux vaisseaux sanguins; accroissent le chimiotactisme des granulocytes; contribuent à l'activation des lymphocytes T, des phagocytes et des granulocytes éosinophiles
Complément	Ensemble de protéines sériques activées après leur liaison aux complexes antigène-anticorps; provoque la lyse du microorganisme et accentue la réaction immunitaire
Antigène	Substance capable de provoquer une réaction immunitaire; est habituellement une grosse molécule complexe (protéines et protéines modifiées, par exemple) qui ne se trouve pas dans l'organisme en temps normal

fonction consiste à stimuler la prolifération d'autres lymphocytes T et des lymphocytes B qui sont déjà liés à l'antigène. En fait, sans le rôle de « chef d'orchestre » joué par les lymphocytes  $T_H$ , il n'y a pas de réaction immunitaire. Leurs cytokines apportent l'assistance chimique nécessaire au recrutement d'autres cellules immunitaires pour combattre les envahisseurs (voir la figure 17a).

Les lymphocytes  $T_H$  interagissent directement avec les lymphocytes B qui portent à leur surface des fragments d'antigènes liés aux récepteurs du CMH de classe II (voir la figure 17b); dans ce cas, ce sont les lymphocytes B qui présentent l'antigène aux lymphocytes  $T_H$ . Chaque fois qu'un lymphocyte  $T_H$  se fixe à un lymphocyte B, le lymphocyte T libère l'interleukine 4 et l'interleukine 13 (et d'autres cytokines). Dans certains cas, les lymphocytes B peuvent être activés uniquement en se liant à certains antigènes, appelés **antigènes T indépendants** — tels les polysaccharides que l'on trouve dans les capsules et les flagelles des bactéries ou d'autres antigènes à détermi-

nants antigéniques répétitifs —, mais la plupart des antigènes requièrent la costimulation des lymphocytes T pour activer les lymphocytes B auxquels ils se sont fixés. Cette variété plus fréquente d'antigènes est appelée **antigènes T dépendants**. En général, les réactions de l'antigène T indépendant sont faibles et de courte durée. Le processus de division des lymphocytes B se poursuit tant qu'il est stimulé par les lymphocytes  $T_H$ . Les lymphocytes  $T_H$  contribuent donc à l'activation du potentiel protecteur des lymphocytes B.

Les cytokines libérées par les lymphocytes  $T_H$  mobilisent les lymphocytes et les macrophagocytes; elles attirent également d'autres types de leucocytes dans la région de l'invasion et accentuent considérablement les défenses non spécifiques. Tandis que les substances chimiques font venir de plus en plus de cellules dans la bataille, la réaction immunitaire s'accélère, et les antigènes sont submergés par le nombre même des éléments immunitaires qui luttent contre eux.

La nature des cytokines auxquelles les lymphocytes  $T_H$  sont exposés lors de leur différenciation détermine à quelle sous-population ils appartiendront. Par exemple, l'IL-12 déclenche la différenciation des lymphocytes  $T_H1$ , alors que l'IL-4 cause celle des lymphocytes  $T_H2$ . En règle générale, les lymphocytes  $T_H1$  stimulent l'inflammation, activent les macrophagocytes et favorisent la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques, c'est-à-dire qu'ils pilotent la réaction immunitaire à médiation cellulaire. Quant aux lymphocytes  $T_H2$ , leur tâche principale est d'inciter les granulocytes éosinophiles et basophiles à se joindre à la mêlée et d'activer les réactions immunitaires qui dépendent des lymphocytes B et exigent la formation d'anticorps.

### Lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8)

Les **lymphocytes T cytotoxiques** ( $T_c$ ), aussi appelés **lymphocytes T tueurs**, sont les seuls lymphocytes T capables d'attaquer directement d'autres cellules et de les détruire. Les lymphocytes  $T_c$  activés patrouillent les circulations sanguine et lymphatique et parcourent les organes lymphatiques à la recherche d'autres cellules qui portent des antigènes auxquels ils ont été sensibilisés. Leurs cibles principales sont les cellules infectées par des virus, mais ils s'attaquent aussi aux cellules infectées par certaines bactéries intracellulaires ou des parasites, aux cellules cancéreuses et aux cellules étrangères introduites dans l'organisme par transfusion sanguine ou greffe d'organe.

Il faut se rappeler que toutes les cellules nucléées de l'organisme portent des protéines du CMH de classe I sur leur membrane plasmique et que, par conséquent, toute cellule anormale ou infectée peut être détruite par les lymphocytes  $T_c$  ; il suffit que l'antigène et les agents de costimulation (habituellement l'IL-2 libérée par les lymphocytes  $T_H$ ) soient présents. Au début de l'attaque, le lymphocyte  $T_c$  doit «s'arrimer» à une protéine du CMH de classe I de la cellule cible qui présente un fragment de l'antigène. L'attaque contre des cellules humaines étrangères, comme celles d'un greffon, est plus difficile à expliquer parce que les protéines du CMH de classe I sont reconnues comme non-soi ou considérées comme des antigènes, même si elles ne sont pas associées à un antigène. Dans ce cas, il semble que les lymphocytes  $T_c$  du receveur «voient» parfois les protéines du CMH de classe I du greffon comme une association d'une protéine du CMH de classe I et d'un antigène. Par ailleurs, les cellules tueuses naturelles (NK) sont toujours à l'affût. Contrairement, aux lymphocytes  $T_c$  qui reconnaissent les molécules du CMH de classe I porteuses d'un antigène, les cellules NK déclenchent leur attaque meurtrière quand elles se lient à une chaîne MIC-A — protéine membranaire apparentée au CMH et exprimée à la surface des cellules cancéreuses et des cellules stressées, comme celles qui sont infectées par un virus ou qui sont transplantées lors d'une greffe. Les cellules NK traquent donc les cellules anormales ou étrangères que les lymphocytes  $T_c$  sont incapables de «voir». Elles épargnent les cellules qui présentent des protéines du CMH de classe I auxquelles elles peuvent se lier grâce à des récepteurs particuliers présents à leur surface qui inhibent la lyse cellulaire.

Le mécanisme du **coup mortel (le baiser qui tue)** porté par les lymphocytes cytotoxiques, qui conduit à la cytolyse, est mal connu, mais on sait que les événements suivants se déroulent dans certains cas au moins :

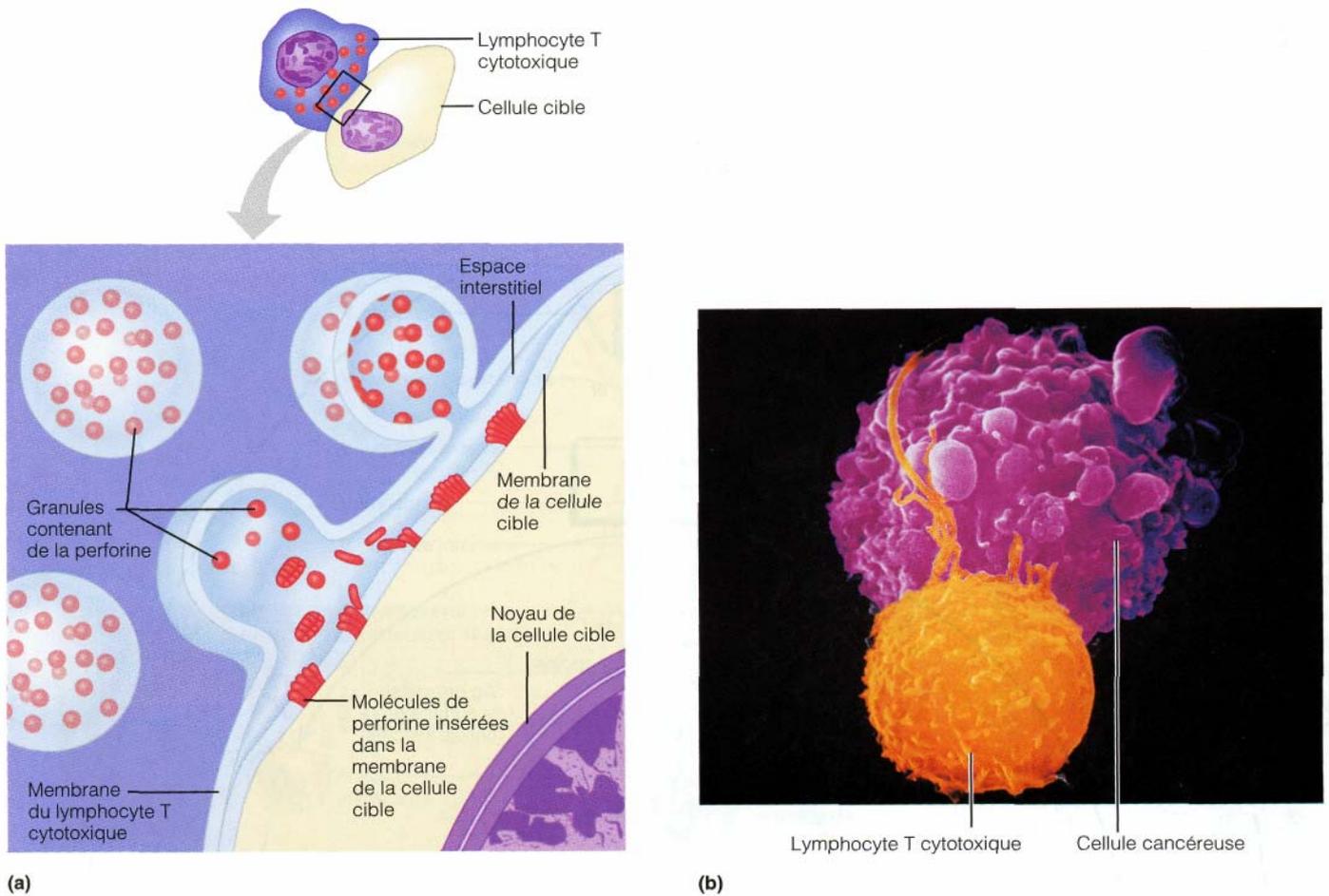
1. Le lymphocyte  $T_c$  se lie fermement à la cellule cible et, durant cette période, les granules qu'il contient libèrent des substances chimiques cytotoxiques, soit la **perforine** et les **granzymes**. Les molécules de perforine s'insèrent dans la membrane plasmique de la cellule cible (figure 18).
2. En présence de  $Ca^{2+}$ , les molécules de perforine se polymérisent dans la membrane de la cellule cible et forment des pores transmembranaires tout à fait semblables à ceux qui sont fabriqués par le système du complément.
3. Les granzymes empruntent les pores pour pénétrer dans la cellule. Là, ces protéases s'attaquent au contenu de la cellule et stimulent l'apoptose.
4. Puis le lymphocyte  $T_c$  se détache et se met à la recherche d'autres proies.

Il semble que d'autres lymphocytes  $T_c$  utilisent des signaux différents ou supplémentaires pour déclencher la lyse de la cellule cible. Par exemple, certains sécrètent la **lymphotoxine**, substance qui entraîne la fragmentation de l'ADN de la cellule cible. D'autres sécrètent l'**interféron gamma**, qui stimule la capacité de destruction des macrophagocytes et accentue indirectement le processus d'élimination qui est en cours. En raison de leur capacité de déclencher la lyse de la cellule cible, les lymphocytes  $T_c$  sont parfois appelés **lymphocytes T cytolytiques**.

### Autres lymphocytes T

À l'instar des lymphocytes  $T_H$ , les **lymphocytes T régulateurs/suppresseurs** ( $T_s$  ou Treg) matures sont des cellules de régulation. Étant donné qu'ils libèrent des cytokines (IL-10, TGF $\beta$ ) qui suppriment l'activité des lymphocytes B et celle d'autres types de lymphocytes T, on croit que les lymphocytes  $T_s$  sont essentiels pour diminuer et finalement arrêter la réaction immunitaire à la suite de l'inactivation et de la destruction de l'antigène. Ils empêchent ainsi une activité non maîtrisée ou inutile du système immunitaire. En raison de leur action inhibitrice, il semble que les lymphocytes supresseurs jouent un rôle important dans la prévention des réactions auto-immunes. Ces lymphocytes sont toutefois encore difficiles à étudier. Leur activation demeure un processus obscur et controversé. Ils font partie des LT CD4 (CD4CD25) et CD8.

Les **lymphocytes T gamma delta** ( $T_{gd}$ ) comptent pour environ 10% des lymphocytes T. Ces cellules bizarres, qui résident dans l'intestin, se mettent en action quand leurs récepteurs d'antigènes se lient à des récepteurs MIC-A (ou à des récepteurs MIC-B, qui leur sont étroitement apparentés). C'est ainsi que les lymphocytes  $T_{gd}$  ont plus de traits communs avec les cellules NK qu'avec les autres lymphocytes T.



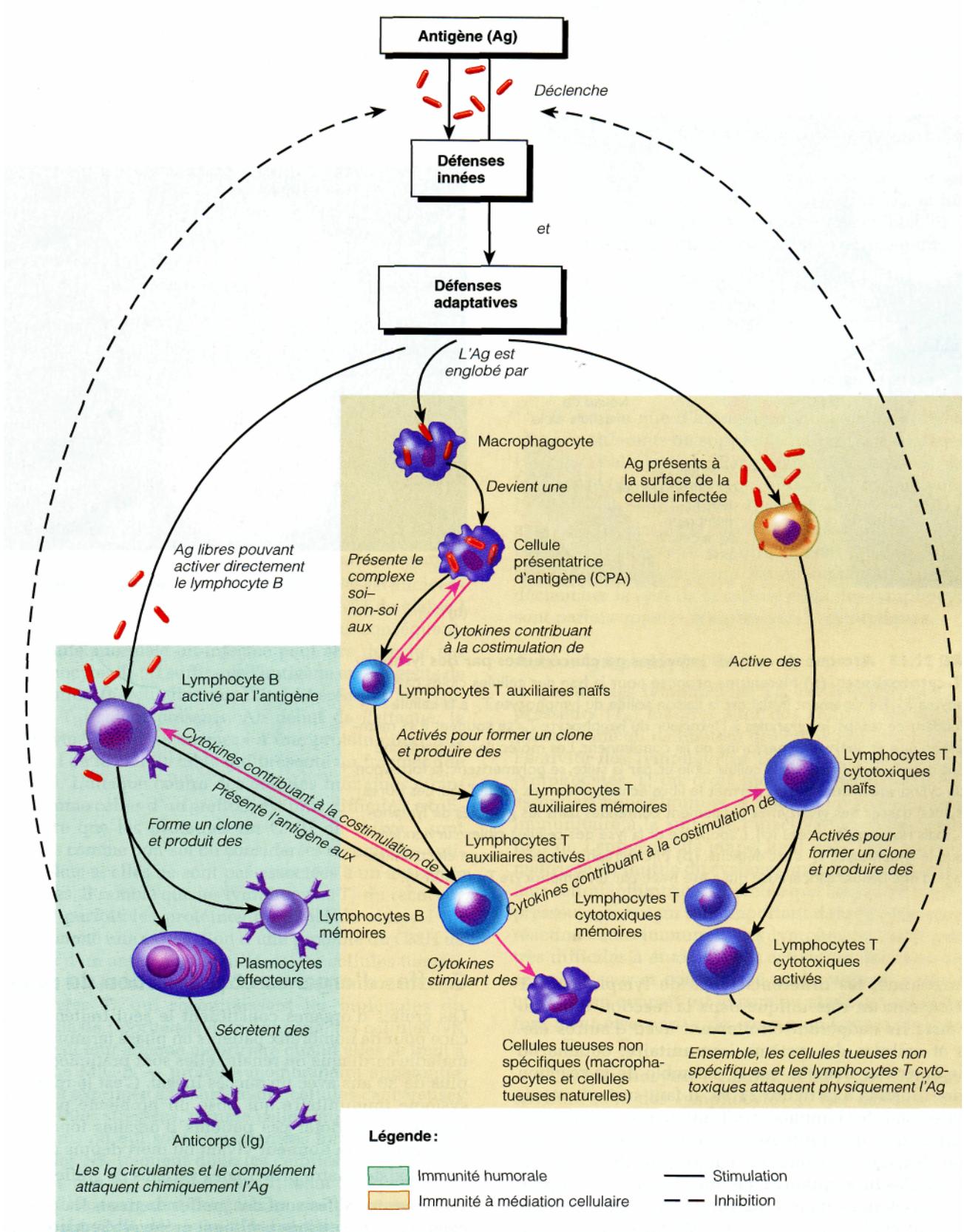
**FIGURE 18 Attaque de cellules infectées ou cancéreuses par des lymphocytes T cytotoxiques.** (a) Mécanisme proposé pour la lyse des cellules cibles par les lymphocytes T<sub>c</sub>. L'événement initial est la liaison solide du lymphocyte T<sub>c</sub> à la cellule cible. Pendant ce temps, les granules à l'intérieur du lymphocyte T<sub>c</sub> se soudent à sa membrane plasmique et libèrent la perforine qu'ils contiennent. Les molécules de perforine s'insèrent dans la membrane de la cellule cible et, par la suite, se polymérisent; la formation de trous cylindriques qui s'ensuit permet le libre échange des ions et de l'eau. Les pores laissent aussi passer des granzymes (également contenues dans les granules du lymphocyte T<sub>c</sub>, mais non représentées ici). L'apoptose et la lyse des cellules cibles surviennent après que le lymphocyte T<sub>c</sub> s'est détaché, (b) Micrographie au microscope électronique à balayage d'une cellule cancéreuse qui a été lysée par un lymphocyte T<sub>c</sub> (8 300 x).

En résumé, les différents types de lymphocytes T jouent chacun un rôle unique dans la réaction immunitaire, mais ils coopèrent étroitement avec d'autres éléments et cellules du système immunitaire, comme on peut le constater dans la vue d'ensemble de la réaction primaire illustrée à la figure 19. Il faut surtout retenir une chose : sans les lymphocytes T auxiliaires, *il n'y aurait pas de réaction immunitaire adaptative* puisque ce sont eux qui dirigent ou stimulent l'activation de *toutes* les autres cellules immunitaires. Le rôle crucial des lymphocytes T auxiliaires dans l'immunité devient d'ailleurs cruellement évident lorsqu'ils sont détruits dans le processus de certaines maladies telles que le SIDA (voir la section intitulée Déficiences immunitaires).

### Greffes d'organes et prévention du rejet

Les greffes d'organes constituent le seul traitement efficace pour de nombreux patients en phase terminale d'une maladie cardiaque ou rénale ; elles sont pratiquées depuis plus de 30 ans avec un succès inégal. C'est le rejet par le système immunitaire qui pose un problème particulier quand il faut doter ces patients d'organes fonctionnels prélevés sur un donneur vivant ou mort depuis peu. Il existe quatre principales variétés de greffes :

**1. Les autogreffes** sont des greffes de tissus (la peau, par exemple, à la suite de brûlures) prélevés dans une région de l'organisme puis transplantés dans une autre sur *la même personne*.



**Légende :**

- Immunité humorale
- Immunité à médiation cellulaire
- Stimulation
- Inhibition

Les Ig circulantes et le complément attaquent chimiquement l'Ag

**FIGURE 19 Réaction immunitaire primaire.** Dans ce schéma simple, les actions des branches cellulaire et humorale du système immunitaire sont présentées sur un fond de couleur différente. Les événements qui se produisent par costimulation des cytokines sont indiqués. (D'autres agents de costimulation interviennent dans nombre de ces événements.) Le complément, les cellules tueuses naturelles et les phagocytes sont des défenses non spécifiques, mais ils concourent à la bataille que livrent les cytokines libérées par les cellules immunitaires. (Afin de simplifier le schéma, on n'a pas illustré ici les récepteurs des LT.)

**2. Les isogreffes** sont des greffes dans lesquelles les donneurs sont des *individus génétiquement identiques* (vrais jumeaux).

**3. Les allogreffes** sont des greffes effectuées sur des individus qui ne sont pas *génétiquement identiques* mais qui appartiennent à *la même espèce*.

**4. Les xélogreffes** sont des greffes dans lesquelles les donneurs et les receveurs n'appartiennent pas à *la même espèce* (la transplantation d'un cœur de babouin à un être humain, par exemple).

La réussite de la transplantation dépend de la compatibilité des tissus, car les lymphocytes T<sub>c</sub>, les cellules NK et les anticorps réagissent fortement pour détruire tout tissu étranger à l'organisme. Dans le cas des autogreffes et des isogreffes, les tissus proviennent d'un donneur idéal. Pourvu que l'apport sanguin soit suffisant et qu'il n'y ait pas d'infection, ces greffes sont toujours réussies car les protéines du CMH sont identiques. Quant aux xélogreffes, elles ne constituent rien de plus qu'une mesure temporaire\*. En conséquence, le type de greffe qui pose le plus de problèmes, et qui est aussi le plus fréquemment pratiqué, est l'allogreffe, dans laquelle le greffon est prélevé sur un donneur humain qui vient de mourir (dans le cas du cœur ou des poumons) ou sur un donneur vivant (rein, foie, moelle osseuse). Notez qu'une greffe de cornée se fait habituellement sans problèmes de rejet puisque celle-ci n'est pas vascularisée.

Avant de tenter une allogreffe, il faut d'abord déterminer les antigènes des groupes sanguins (ceux du système ABO et ceux des autres systèmes du donneur et du receveur), car ces antigènes sont aussi présents sur la plupart des cellules de l'organisme. Ensuite, il faut déterminer la compatibilité des antigènes du CMH du receveur et du donneur. À cause de la variété considérable de CMH dans les tissus humains, une bonne compatibilité entre les tissus d'individus sans lien de parenté est presque impossible à obtenir. La compatibilité doit cependant être d'au moins six antigènes.

\* Cette situation était encore vraie au moment de la publication de cet ouvrage, mais elle est sur le point de changer. En faisant une injection de gènes humains dans des ovules de porcs fécondés, les chercheurs ont été capables de neutraliser l'attaque du complément et d'inhiber le rejet suraigu par lequel l'organisme peut tuer le greffon en quelques minutes en lui coupant l'irrigation sanguine. On élève actuellement des porcs génétiquement modifiés et on procède déjà à des essais de transplantation, sur des humains, d'organes provenant de ces animaux.

Après l'intervention chirurgicale, le patient doit suivre un *traitement immunosuppresseur* qui fait intervenir des médicaments des catégories suivantes: (1) les corticostéroïdes pour réduire l'inflammation; (2) les médicaments antimétabolites; et (3) les médicaments immunosuppresseurs. Nombre de ces médicaments détruisent les cellules qui se divisent rapidement (comme les lymphocytes activés), et tous provoquent des effets indésirables prononcés.

Lorsque le système immunitaire du patient n'est plus en mesure de protéger l'organisme contre d'autres agents étrangers, on parle **d'immunosuppression**: il s'agit là du problème majeur relié au traitement immunosuppresseur. L'infection bactérienne et virale irrépressible demeure la cause de décès la plus fréquente chez les greffés. Pour assurer le succès de la greffe et la survie du patient, il faut que l'immunosuppression soit suffisante pour empêcher le rejet du greffon, sans toutefois être toxique, et il est nécessaire d'avoir recours aux antibiotiques afin de maîtriser les infections. Néanmoins, même dans les conditions les plus favorables, environ 50% des patients rejettent le greffon dans les 10 ans qui suivent la transplantation.

Dans certains cas rares, les greffés parviennent à un état de tolérance immunitaire naturelle et sont en mesure de se passer des médicaments. Mettre au point un moyen d'entraîner la tolérance est l'objectif d'un projet appelé *Immune Tolerance Network*, lancé en 1999 par les National Institutes of Health, aux États-Unis. À l'heure actuelle, les chirurgiens qui y participent inhibent temporairement la moelle osseuse des receveurs, puis ils l'inondent de moelle osseuse provenant du donneur de l'organe transplanté. Ils espèrent ainsi que la greffe osseuse s'établira, créant un **système immunitaire chimère** qui reconnaîtra le greffon comme une autre partie de soi.

Une autre forme de tolérance immunitaire naturelle semble être celle que la mère présente envers le fœtus qu'elle porte, même si celui-ci possède des antigènes étrangers (ceux du père); cette tolérance serait due à l'établissement d'une barrière de tissu immunogène ainsi qu'à la présence de facteurs immunosuppresseurs (TGF bêta 2, prostaglandines, hormones stéroïdes) qui empêchent les lymphocytes T<sub>c</sub> et les cellules NK de jouer leur rôle destructeur. Cependant, on tend à considérer que la relation mère-fœtus est une symbiose complexe plutôt qu'une greffe.

## Déséquilibres homéostatiques de l'immunité

Dans certaines circonstances, le système immunitaire se trouve en état d'immunosuppression ou en état d'insuffisance, ou bien agit de telle façon qu'il porte atteinte à l'organisme lui-même. La plupart de ces problèmes relèvent de déficits immunitaires, de maladies auto-immunes ou d'hypersensibilités.

### Déficits immunitaires

Les **déficits immunitaires** comprennent les affections congénitales et les affections acquises dans lesquelles la production et la fonction des cellules immunitaires, des phagocytes ou du complément sont anormales.

Les *affections congénitales* les plus néfastes sont les **déficits immunitaires combinés sévères (syndromes SCID, «sévère combined immunodeficiency»)**, dus à diverses anomalies génétiques qui causent un déficit marqué en lymphocytes B et T. (Le terme *combiné* fait référence au fait que ces affections concernent à la fois l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.) Une de ces anomalies génétiques entraîne une «malformation» des récepteurs de plusieurs interleukines. Une autre de ces anomalies provoque le dysfonctionnement d'une enzyme, l'*adénosine désaminase (ADA)* ; or, en l'absence d'ADA, des métabolites qui tuent les lymphocytes T s'accumulent dans l'organisme. Les enfants atteints de SCID ne possèdent qu'une faible protection, voire aucune, contre les agents pathogènes en tout genre. On doit intervenir dès les premiers mois après la naissance, car des infections mineures dont la plupart des enfants se débarrassent facilement finissent par causer un affaiblissement considérable chez les victimes de ces maladies. Laissées sans traitement, ces affections sont mortelles, mais des greffes de moelle osseuse ou de cellules souches cultivées à partir de sang de cordons ombilicaux augmentent le taux de survie des enfants atteints de SCID. Sans ce traitement, le seul espoir de survie de ces enfants consiste à passer le restant de leurs jours dans une enceinte stérile qui ne laisse pénétrer aucun agent infectieux. Cependant, des techniques récentes de génie génétique, dans lesquelles on emploie des virus comme vecteurs pour transférer les minigènes d'ADA aux hémocytoblastes ou aux lymphocytes T de la victime, se sont montrées prometteuses.

Il existe divers *déficits immunitaires acquis*. Par exemple, la *maladie de Hodgkin*, un cancer des nœuds lymphatiques, peut conduire à un déficit immunitaire en s'attaquant aux cellules de ces nœuds. Par ailleurs, certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer visent l'immunosuppression. De nos jours, cependant, le plus néfaste des déficits immunitaires acquis est le **syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)**. Cette maladie affaiblit le système immunitaire en détruisant les lymphocytes T auxiliaires.

Le SIDA a été détecté pour la première fois en juin 1981 à Los Angeles chez des hommes homosexuels et des toxicomanes des deux sexes faisant usage de produits injectables ; à la fin de cette année-là, la France comptait déjà une vingtaine de cas. Le SIDA se caractérise par une importante perte pondérale, des sueurs nocturnes, des nœuds lymphatiques gonflés et des infections opportunistes dont la fréquence va en augmentant, y compris une forme rare de pneumonie appelée *pneumocystose* ainsi qu'une affection maligne bizarre nommée *sarcome de Kaposi* — maladie vasculaire de type cancéreux se manifestant par des lésions violacées de la peau. (Ce sont ces deux affections qui ont mené à la détection des premiers cas.) Certaines victimes du SIDA finissent par être atteintes d'une démence profonde. La progression du SIDA est souvent funeste; débutant par les symptômes d'une grippe, la maladie évolue vers un affaiblissement extrême et la mort provoquée par le cancer ou par une infection contre laquelle le système immunitaire est impuissant.

Le SIDA est causé par un virus transmis par le sang et les sécrétions de l'organisme — notamment le sperme et

les sécrétions vaginales. Le virus pénètre dans l'organisme par l'intermédiaire de transfusions sanguines ou d'aiguilles contaminées par le sang, ainsi qu'au cours des rapports sexuels. Le virus du SIDA se trouve également dans la salive et les larmes, et on sait maintenant que le virus peut se transmettre au cours de rapports sexuels bucco-génitaux. Au début de l'épidémie, les hémophiles ont été particulièrement frappés car les facteurs de coagulation sanguine (principalement le facteur VIII) dont ils ont besoin provenaient de réservoirs de donneurs. À partir de 1984, les fabricants ont commencé à prendre des mesures pour tuer le virus et se sont mis à utiliser des facteurs synthétiques, devenus accessibles grâce au génie génétique, mais à cette époque, selon les estimations, 60% des hémophiles aux États-Unis avaient déjà été infectés.

Le virus a été baptisé **VIH (virus de l'immunodéficience humaine)** en 1982; sa découverte a fait l'objet d'une longue controverse franco-américaine. Le VIH détruit les lymphocytes T<sub>H</sub> et, par le fait même, provoque un déficit de l'immunité à médiation cellulaire. Bien que, dans un premier temps, le nombre de lymphocytes B et de lymphocytes T<sub>C</sub> augmente considérablement en réponse à l'exposition virale, un sérieux déficit d'anticorps normaux s'installe peu à peu, et les lymphocytes cytotoxiques deviennent la proie du virus. Le système immunitaire tout entier est complètement bouleversé. On sait aujourd'hui que le virus se multiplie de façon régulière dans les nœuds lymphatiques pendant la majeure partie de la période asymptomatique, qui peut durer quelques mois seulement ou s'étendre sur dix ans. Les symptômes se manifestent quand les nœuds lymphatiques n'arrivent plus à contenir le virus et que le système immunitaire s'effondre. Le virus envahit aussi le cerveau (ce qui explique la démence de certains patients) et la plupart des victimes du SIDA meurent en l'espace de quelques mois à huit ans après le diagnostic.

La spécificité infectieuse du VIH est liée au fait que les protéines CD4 constituent le point de mire de l'attaque du VIH. Les chercheurs ont mis au jour une glycoprotéine particulière de l'enveloppe virale du VIH (gp120) qui s'insère dans le récepteur CD4 comme le culot d'une ampoule dans une douille. Toutefois, le VIH a aussi besoin d'une protéine située à proximité, appelée gp41, pour pénétrer dans le lymphocyte. Après que la gp120 s'est fixée, la gp41 émerge et fusionne le virus avec la cellule cible. Une fois à l'intérieur, le VIH «s'installe et fait comme chez lui» ; il utilise une enzyme, la *transcriptase inverse*, pour produire de l'ADN à partir des informations encodées dans son ARN (viral). Cette copie d'ADN, dès lors appelée *provirus*, s'insère ensuite — grâce à une autre enzyme, l'*intégrase* — dans l'ADN de la cellule hôte et oblige celle-ci à fabriquer de nouvelles copies de l'ARN viral et de ses protéines ; une fois l'assemblage des composantes du virus terminé, une autre enzyme encore, la *protéase*, intervient pour assurer sa maturation. Le virus peut alors se multiplier et infecter d'autres cellules. Bien que les lymphocytes T<sub>H</sub> soient les principales cibles du VIH, d'autres cellules de l'organisme porteuses du récepteur CD4 (comme les macrophagocytes, les monocytes et les cellules dendritiques) sont également exposées à l'infection

par le VIH. Étant donné que la transcriptase inverse du VIH ne fonctionne pas de façon très exacte et qu'elle fait assez souvent des erreurs, le VIH présente un taux de mutation relativement élevé et une résistance adaptative aux médicaments.

Depuis 1981, une épidémie de SIDA fait rage dans de nombreux pays du monde. Vingt ans plus tard, en une seule année (2002), elle faisait 3,1 millions de morts. En 2003, 42 millions de personnes étaient porteuses du virus. Presque 90% d'entre elles se trouvent dans les pays en voie de développement de l'Asie et de l'Afrique (au sud du Sahara). La moitié de ce nombre sont des femmes et le quart, des enfants. Cette distribution rend compte du fait que, dans les pays les plus durement touchés, le VIH se transmet le plus souvent par contacts hétérosexuels. Le virus se transmet aussi par le placenta d'une mère infectée à son bébé. En 2001, aux États-Unis, le nombre de cas attestés d'infection par le VIH dépassait 700 000. En 2002, au Canada, ce nombre s'élevait à 56 000, alors qu'au Québec, en 2003, on comptait 6 000 personnes atteintes par le virus, dont plus de la moitié (3 640) ont succombé à l'infection.

Les anticorps anti-VIH peuvent apparaître dans le sang deux semaines après l'infection, mais peuvent aussi se manifester seulement six mois plus tard. Par conséquent, pour chaque cas diagnostiqué, il y a probablement de nombreux porteurs asymptomatiques. Non seulement le nombre de cas détectés aux États-Unis a-t-il grimpé de façon exponentielle dans les populations à risque, mais le « profil du SIDA » évolue aussi. Même si ce sont encore les hommes homosexuels qui forment le contingent le plus important de cas transmis sexuellement, de plus en plus d'hétérosexuels sont victimes de la maladie. L'augmentation quasi épidémique des cas diagnostiqués chez les adolescents et les jeunes adultes est particulièrement inquiétante. À l'heure actuelle, le SIDA est la cinquième cause de décès chez les Américains de 25 à 44 ans.

Aucun remède n'a encore été trouvé pour combattre le SIDA. Toutefois, plus d'une centaine de médicaments sont actuellement évalués par la Food and Drug Administration (FDA) et on poursuit des essais cliniques sur plus de 20 vaccins, dont un qui se lie à la gp120 et un autre, T-20, qui inhibe la fusion du virus avec les cellules de l'hôte et dont la cible est la gp41. Cependant, il est peu probable qu'un vaccin soit prêt dans un proche avenir. Plusieurs médicaments antiviraux sont disponibles. Les *inhibiteurs de la transcriptase inverse*, comme l'AZT et la ddC, sont utilisés depuis plusieurs années déjà. À la fin de 1995 et au début de 1996, des *inhibiteurs de la protéase* (saquinavir, ritonavir et autres) ont été approuvés. On a observé au début qu'une association médicamenteuse comprenant des médicaments de chaque classe affaiblissait le virus du VIH. Plus précisément, le traitement par association médicamenteuse retarde la résistance aux médicaments et réduit la *charge virale* (quantité de VIH par millimètre cube dans le sang), tout en augmentant le nombre de lymphocytes T<sub>H</sub>. Plusieurs patients soumis à ce traitement ont échappé de justesse à la mort et ont paru se remettre petit à petit. Malheureusement, environ la moitié de ceux qui suivent

ce programme répondent de moins en moins bien au traitement; on assiste en effet à l'apparition de souches résistantes. On fonde de nouveaux espoirs sur le Fuzeon (disponible depuis septembre 2003), qui bloque l'entrée du VIH dans les cellules, et sur l'inhibiteur de l'intégrase. Ce dernier médicament, dont la mise au point est en cours, empêche l'intégration du provirus dans l'ADN de la cellule cible. Toutefois, la recherche dans ce domaine avance lentement et au prix de grands efforts.

## Maladies auto-immunes

Il arrive que le système immunitaire perde sa capacité de distinguer le soi du non-soi (antigènes étrangers). Lorsque tel est le cas, l'organisme sécrète des anticorps (*autoanticorps*) et produit des lymphocytes T<sub>c</sub> sensibilisés qui détruisent ses propres tissus. Ce curieux phénomène, appelé **auto-immunité**, peut donner naissance à une **maladie auto-immune**.

En Amérique du Nord, environ 5 % des adultes (dont les deux tiers sont des femmes) souffrent d'une maladie auto-immune. Voici les plus courantes :

- la *sclérose en plaques*, qui détruit la substance blanche de l'encéphale et de la moelle épinière;
- la *myasthénie*, qui entrave la communication entre les nerfs et les muscles squelettiques;
- la *maladie de Graves*, ou maladie de Basedow, dans laquelle la glande thyroïde produit des quantités excessives de thyroxine;
- le *diabète de type I* (ou *insulinodépendant*), qui détruit les cellules bêta du pancréas, ce qui entraîne un déficit d'insuline et une incapacité de métaboliser le glucose;
- le *lupus érythémateux aigu disséminé*, maladie systémique qui touche particulièrement les reins, le cœur, les poumons et la peau;
- la *glomérulonéphrite*, un dysfonctionnement grave des reins;
- la *polyarthrite rhumatoïde*, qui détruit systématiquement les articulations;
- la *sclérodermie*, qui atteint le tissu conjonctif de la peau, des vaisseaux et des viscères abdominaux.

Un des traitements actuels consiste à inhiber certains aspects de la réaction immunitaire. Par exemple, les injections d'anticorps dirigés contre les récepteurs CD4 des lymphocytes T<sub>H</sub> (anticorps produits par des techniques de génie génétique) semblent stabiliser l'évolution de la maladie chez certaines victimes de la sclérose en plaques. Récemment, on a découvert que la *thalidomide* pourrait s'avérer un bienfait inespéré pour ceux qui sont atteints de maladies auto-immunes. Ce médicament, utilisé dans les années 1950 pour soulager la nausée chez les femmes enceintes jusqu'à ce qu'il se révèle être la cause de graves anomalies congénitales, inhibe la production de TNF $\alpha$  par le système immunitaire.

Comment l'autotolérance normale de l'organisme peut-elle faire défaut? Il semble qu'un ou plusieurs

des événements suivants puissent être des facteurs de déclenchement.

**1. Programmation inefficace des lymphocytes.** Les lymphocytes T ou B qui se lient aux autoantigènes s'échappent dans le reste de l'organisme plutôt que d'être désactivés ou éliminés durant la phase de programmation dans le thymus et la moelle osseuse. On croit que c'est ce phénomène qui cause la sclérose en plaques.

**2. Apparition de nouveaux antigènes du soi.** Des protéines du soi qui n'ont pas déjà été exposées au système immunitaire peuvent apparaître dans la circulation. Elles peuvent être engendrées : (1) par des mutations génétiques qui font émerger de nouvelles protéines sur la face externe des cellules ; et (2) par des changements dans la structure des antigènes du soi, dus à l'attachement d'haptènes ou aux dommages provoqués par une infection. Ces nouvelles substances deviennent alors des cibles pour le système immunitaire.

**3. Antigènes étrangers qui ressemblent à des antigènes du soi.** Si les déterminants d'un antigène du soi sont semblables à ceux d'un antigène étranger, les anticorps produits contre ce dernier peuvent donner lieu à une réaction croisée avec l'autoantigène. Par exemple, on sait que les anticorps générés lors d'une infection streptococcique interagissent avec les antigènes du cœur, d'où des lésions permanentes au muscle et aux valves cardiaques ainsi qu'aux articulations et aux reins. Cette maladie est connue sous le nom de *rhumatisme articulaire aigu*.

## Hypersensibilités

On a pensé pendant un certain temps que la réaction immunitaire était toujours bénéfique. Les dangers qu'elle sous-tend furent cependant rapidement découverts. Le terme **hypersensibilités**, ou **allergies** (*allas* : autre ; *ergon* : réaction), 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. Le terme **allergène** établit la distinction entre ce type d'antigènes et les antigènes qui déclenchent des réactions protectrices normales. On ne meurt généralement pas d'allergies, mais celles-ci peuvent rendre la vie bien misérable. L'influence de l'hérédité dans leur apparition est démontrée par le fait que, lorsque les deux parents d'un enfant sont victimes d'allergies, ce dernier a 70% de risques de l'être aussi.

Il existe différents types de réactions d'hypersensibilité qui se distinguent (1) par le temps d'apparition de leurs symptômes et (2) par la nature des éléments immunitaires en jeu, soit les anticorps ou les lymphocytes T. Dans la classification des réactions d'hypersensibilité établie selon leur mécanisme immunologique par Coombs et Gell, ces réactions 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)*.

## Hypersensibilités de type I

Les effets des **hypersensibilités de type I (anaphylactiques)** commencent à se faire sentir quelques secondes après l'exposition à l'allergène (c'est pour cette raison qu'on les appelle aussi hypersensibilités immédiates). La libération des médiateurs chimiques de l'inflammation est responsable des signes cliniques de l'allergie. Ces derniers disparaissent habituellement au bout d'une demi-heure environ.

**Anaphylaxie** L'**anaphylaxie** (littéralement, « protection à rebours ») constitue le type le plus courant d'hypersensibilité de type I. La toute première exposition à un allergène ne produit aucun symptôme mais sensibilise la personne. Les CPA digèrent l'allergène et présentent ses fragments aux lymphocytes T, comme d'habitude. On ne sait pas exactement ce qui a lieu lors des étapes subséquentes, mais il semble qu'elles fassent intervenir l'IL-4 sécrétée par les lymphocytes T. L'IL-4 incite les lymphocytes B à se transformer en plasmocytes producteurs d'IgE, qui se mettent alors à sécréter d'énormes quantités de cet anticorps. Lorsque les molécules d'IgE se fixent (par leur région effectrice) à la membrane plasmique des **mastocytes** et des **granulocytes basophiles**, la sensibilisation est complète. L'anaphylaxie se déclenche lors d'une exposition ultérieure au même antigène, qui se lie aussitôt aux anticorps IgE attachés à la membrane plasmique des mastocytes et des granulocytes basophiles. Cet événement entraîne une série de réactions enzymatiques qui stimulent la dégranulation des mastocytes et des granulocytes basophiles, faisant ainsi se libérer un flot d'**histamine** et d'autres substances chimiques inflammatoires. Ensemble, ces médiateurs provoquent la réaction inflammatoire caractéristique de l'anaphylaxie (figure 20).

Les réactions anaphylactiques sont soit locales, soit générales (systémiques). Les mastocytes sont abondants dans les tissus conjonctifs de la peau et sous la muqueuse des voies respiratoires et gastro-intestinales. Aussi ces régions sont-elles fréquemment le siège de réactions allergiques localisées. L'histamine libérée rend les vaisseaux sanguins dilatés et perméables, et elle est largement responsable des symptômes les plus connus de l'anaphylaxie: l'écoulement nasal, le larmolement et les démangeaisons et rougeurs de la peau (urticaire). Lorsque l'allergène est inhalé, les symptômes de l'*asthme* apparaissent parce que les muscles lisses des parois des bronchioles se contractent, ce qui réduit le diamètre de ces petits conduits et diminue l'écoulement de l'air. Lorsque l'allergène est ingéré avec les aliments ou des médicaments, des malaises gastro-intestinaux (crampes, vomissements ou diarrhée) surviennent. Les médicaments antiallergiques vendus sans ordonnance et contenant des antihistaminiques neutralisent ces effets.

Fort heureusement, le **choc anaphylactique**, c'est-à-dire la réaction systémique (qui touche l'organisme dans son ensemble), est assez rare. Le choc anaphylactique 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

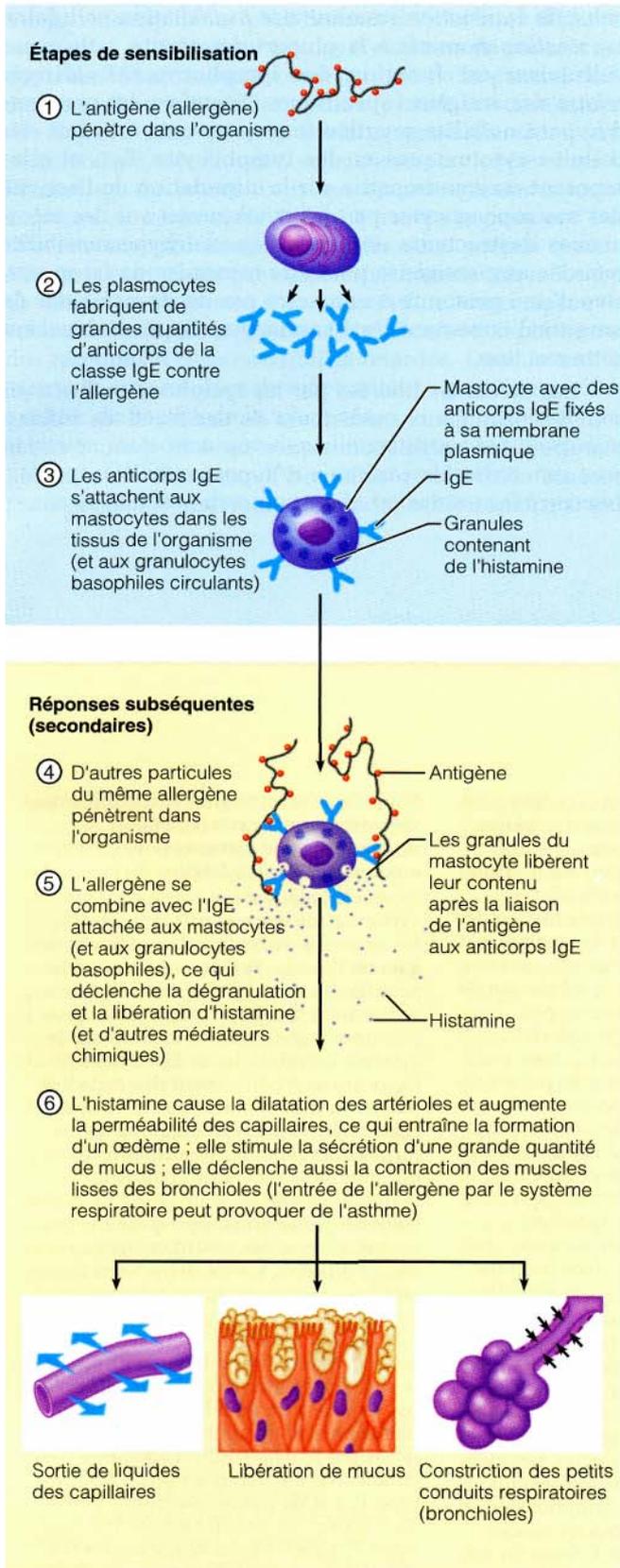


FIGURE 20 Mécanisme d'une réponse allergique de type I.

(tels la pénicilline ou d'autres médicaments qui jouent le rôle d'haptènes). Le mécanisme du choc anaphylactique est essentiellement le même que celui des réponses locales ; toutefois, lorsqu'un très grand nombre de mastocytes et de granulocytes basophiles libèrent de l'histamine dans toutes les régions de l'organisme, le résultat peut être mortel. Les bronchioles se resserrent (et la langue peut enfler), ce qui rend la respiration difficile ; de plus, la vasodilatation soudaine et la perte de liquides de la circulation sanguine peuvent provoquer un état de choc (d'origine vasculaire), dont l'un des symptômes est une chute marquée de la pression artérielle. Le choc anaphylactique peut entraîner la mort en quelques minutes. L'adrénaline — un vasoconstricteur et un bronchodilatateur — est le médicament le plus efficace pour contrer ces effets de l'histamine.

**Atopie** Bien que le terme *anaphylaxie* englobe la plupart des hypersensibilités de type I, il n'inclut pas un cas assez fréquent appelé **atopie** (a: sans; *topos*: lieu). Environ 10% de la population des États-Unis ont une prédisposition héréditaire 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.

### Hypersensibilités de type II

Les **hypersensibilités de type II (cytotoxiques)**, tout comme les hypersensibilités de type I, sont causées par des anticorps (des IgG et des IgM plutôt que des IgE) et sont transmissibles par l'intermédiaire du plasma ou du sérum. Toutefois, leur apparition est plus lente (de 1 à 3 heures après l'exposition à l'antigène) et la durée de la réaction est plus longue (de 10 à 15 heures).

Les **réactions de type II** se déclenchent lorsque les anticorps se lient aux antigènes à la surface de la membrane plasmique de cellules spécifiques de l'organisme (ces antigènes peuvent provenir de médicaments — antibiotiques, par exemple) et que, par la suite, ils stimulent la phagocytose et la 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; elle est aussi responsable de la maladie hémolytique du nouveau-né.

### Hypersensibilités de type III

Les **hypersensibilités de type III (semi-retardées)** surviennent lorsque les antigènes (circulants plutôt que fixés à des cellules comme dans les réactions de type II) 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. (Cette situation peut être la manifestation d'une infection prolongée ou encore d'une situation où une énorme quantité de complexes antigène-anticorps est formée.) Il se produit une réaction inflammatoire intense, accompagnée de

cytolysent en présence du complément et de phagocytose par les granulocytes neutrophiles ; ces derniers libèrent des enzymes qui peuvent provoquer localement de graves lésions des tissus. La *maladie du poumon du fermier* (due à l'inhalation de foin moisi) est un exemple d'hypersensibilité de type III. De plus, de nombreuses réactions allergiques de type III accompagnent des affections auto-immunes comme la glomérulonéphrite, le lupus érythémateux aigu disséminé et la polyarthrite rhumatoïde.

### Hypersensibilités de type IV

Les hypersensibilités de type IV (retardées) regroupent les réactions qui apparaissent plus de 12 heures après l'exposition à l'antigène et qui persistent plus longtemps (de 1 à 3 jours ou plus) que toutes les formes d'hypersensibilités liées à la présence d'anticorps. Ce type d'hypersensibilités repose sur l'interaction entre un antigène et les lymphocytes T. Leur mécanisme est fondamentalement celui de la réaction immunitaire à médiation cellulaire. La réaction *normale* à la plupart des agents pathogènes cellulaires est fonction des lymphocytes T<sub>c</sub> dirigés contre des antigènes spécifiques. Toutefois, les réactions d'hypersensibilité retardée font intervenir à la fois des cellules cytotoxiques et des lymphocytes T<sub>H1</sub>, et elles reposent en grande partie sur la stimulation de l'activité des macrophages par des cytokines et sur des mécanismes destructeurs non spécifiques. L'hypersensibilité retardée aux antigènes peut être transmise de façon passive d'une personne à une autre par des transfusions de sang total contenant les lymphocytes T qui déclenchent cette réaction. Les cytokines libérées par les lymphocytes T activés sont les principaux médiateurs de ces réactions inflammatoires ; les antihistaminiques ne sont donc d'aucun secours contre les réactions d'hypersensibilité retardée. Les corticostéroïdes procurent un certain soulagement.

Les exemples les plus connus de réactions d'hypersensibilité retardée sont les cas **d'eczémas de contact** qui apparaissent après un second contact de la peau avec le sumac vénéneux, avec des métaux (plomb, mercure, nickel des bijoux, etc.) et avec certains produits chimiques (cosmétiques, déodorants, substances employées dans la fabrication du latex). Tous ces agents agissent comme haptènes, et après avoir diffusé à travers la peau et s'être attachés aux protéines du soi, ils sont perçus comme étrangers et attaqués par les cellules immunitaires.

Le *test de Mantoux* et le *test à la tuberculine*, deux épreuves cutanées destinées à détecter la tuberculose, reposent sur des réactions d'hypersensibilité retardée. Dans le test de Mantoux, une solution de tuberculine — protéine purifiée extraite du bacille de la tuberculose — est introduite par injection intradermique dans l'organisme ; la tuberculine provoque la formation d'une petite induration, qui peut persister pendant des jours si la personne a été sensibilisée à l'antigène. L'apparition de l'induration est due à la réaction des lymphocytes T à la tuberculine.

Les réactions d'hypersensibilité retardée comportent également un grand nombre de réactions de protection, notamment : (1) la protection contre les virus, les bactéries, les mycètes et les protozoaires; (2) la résistance au cancer; et (3) le rejet de greffons étrangers ou d'organes transplantés.

Elles sont particulièrement efficaces contre certains **agents pathogènes intracellulaires facultatifs** comme les salmonelles (bactéries) et certaines levures. Ces agents pathogènes sont facilement phagocytés par les macrophages, mais ils ne sont pas tués. Ils peuvent même se multiplier à l'intérieur de leurs hôtes à moins que les macrophages ne soient activés par l'interféron gamma et certaines autres cytokines pour tuer les micro-organismes. Ainsi, la libération d'une grande quantité de cytokines au cours des réactions d'hypersensibilité retardée joue un rôle de protection important.

## Développement et vieillissement du système immunitaire

Les cellules souches du système immunitaire prennent naissance dans le foie et la rate au cours des neuf premières semaines du développement embryonnaire. Plus tard, la moelle osseuse devient la source principale des cellules souches, et elle continue à jouer ce rôle tout au long de la vie adulte. Vers la fin de la vie fœtale et peu après la naissance, les jeunes lymphocytes deviennent autotolérants et immunocompétents au sein des organes lymphoïdes primaires qui les «programment» (thymus et moelle osseuse), et ils migrent ensuite vers les autres tissus lymphatiques qui constituent les organes lymphoïdes secondaires. Après la stimulation antigénique, les populations de lymphocytes T et B naifs complètent leur développement pour achever leur maturation en cellules effectrices.

L'immunité du nouveau-né est assurée principalement par des anticorps, et dépend donc des lymphocytes T<sub>H2</sub>. L'immunité fondée sur les lymphocytes T<sub>H1</sub> doit être acquise et elle prend de l'ampleur au contact des microbes, les nuisibles comme les inoffensifs. Si l'organisme n'est pas mis à l'épreuve de cette façon, le système immunitaire ne trouve pas son équilibre et les lymphocytes T<sub>H2</sub> foisonnent, favorisant ainsi l'apparition des allergies selon une hypothèse récente (théorie hygiéniste). Malheureusement, en voulant garder nos enfants propres et libres de germes au moyen d'antibiotiques qui détruisent toutes les bactéries, qu'elles soient pathogènes ou non, il se peut que nous faussions le développement normal de l'immunité (voir l'encadré *Gros plan*).

La capacité du système immunitaire à reconnaître les substances étrangères est déterminée génétiquement. Cependant, le système nerveux joue également un certain rôle, et la recherche en psycho-neuro-immunologie (terme un peu compliqué désignant l'étude de la relation entre le cerveau et le système immunitaire) a commencé à apporter des réponses. Ainsi, on sait maintenant que la réaction immunitaire est effectivement affaiblie chez les personnes déprimées ou très stressées, par exemple chez celles qui vivent le deuil d'un être proche.

En temps normal, notre système immunitaire nous sert très bien jusqu'à un âge avancé. À partir d'un certain âge, toutefois, son efficacité commence à décroître et sa capacité de lutter contre l'infection diminue. La vieillesse s'accompagne d'une plus grande sensibilité aux déficits immunitaires et aux maladies auto-immunes. La fréquence plus élevée de cancers chez les personnes âgées est considérée comme un exemple de la diminution graduelle de l'efficacité du système immunitaire. La cause de cette perte d'efficacité n'est pas connue, mais il se pourrait que le «vieillissement génétique» et ses conséquences en soient partiellement responsables.

## Termes médicaux

### Athymie congénitale

Déficit immunitaire dans lequel le thymus ne se développe pas. Les personnes souffrant de cette maladie n'ont pas de lymphocytes T et n'ont donc pratiquement aucune protection immunitaire ; les greffes de thymus fœtal et de moelle osseuse peuvent améliorer leur état.

### Choc septique

État dangereux dans lequel la réaction inflammatoire «s'emballe». Cause la mort de 175 000 personnes par année aux États-Unis. Résulte d'infections bactériennes particulièrement graves (méningite, péritonite, entre autres) ou d'infections ordinaires qui s'aggravent rapidement chez des patients dont les défenses sont affaiblies, tels que les personnes âgées qui se rétablissent à l'hôpital à la suite d'une intervention chirurgicale. Au cours de la réaction inflammatoire, les granulocytes neutrophiles et d'autres leucocytes quittent les capillaires et gagnent le tissu conjonctif infecté, sécrétant des cytokines qui augmentent la perméabilité vasculaire. La sécrétion de cytokines est normalement modérée, mais dans le cas d'une infection importante, l'ampleur de leur libération brusque et ininterrompue est telle que l'organisme n'arrive plus à les neutraliser; elle rend les capillaires si perméables que les liquides du sang fuient de toutes parts. La pression artérielle chute et les organes cessent de fonctionner, entraînant la mort dans 50% des cas. Le choc septique s'est avéré difficile à maîtriser et son incidence reste élevée.

### Eczéma atopique

Lésions cutanées «suintantes» et démangeaisons intenses dues à une hypersensibilité retardée. Ces lésions apparaissent au cours des cinq premières années de la vie dans 90 % des cas. L'allergène n'est pas connu, mais les antécédents familiaux semblent jouer un certain rôle.

### Immunsation

Processus par lequel l'immunité est conférée au sujet soit par vaccination, soit par injection d'immunosérum.

## Immunologie

Étude de l'immunité.

## Immunopathologie

Maladie associée au système immunitaire.

### Lupus érythémateux aigu disséminé

Affection auto-immune systémique frappant surtout la jeune femme (le terme « disséminé » souligne le fait que l'affection est systémique). Au Canada, elle atteint 1 personne sur 2 000 et dix fois plus souvent les femmes que les hommes. La présence d'autoanticorps antinucléaires (anti-ADN) dans le sérum de la patiente permet de confirmer le diagnostic de cette maladie. Des complexes immuns ADN-anti-ADN sont localisés dans les reins (les filtres capillaires, ou glomérules), dans les vaisseaux sanguins et dans les membranes synoviales des articulations, et peuvent provoquer la glomérulonéphrite, des troubles vasculaires, une perte de mémoire, un affaiblissement intellectuel et une arthrite douloureuse. On observe des éruptions cutanées rougeâtres sur le visage (« rash » en forme d'ailes de papillon ressemblant à un masque de loup, d'où le nom de lupus) chez une minorité des sujets.

### Thyroïdite chronique de Hashimoto

Maladie auto-immune causée par une attaque à médiation cellulaire contre la glande thyroïde. Normalement, la thyroglobuline (forme de réserve colloïdale des hormones thyroïdiennes) demeure à l'intérieur des follicules de la thyroïde. Cependant, une affection de la glande peut déclencher la libération de la thyroglobuline dans la circulation sanguine, où elle sera reconnue comme étrangère et provoquera une attaque immune contre la thyroïde. La destruction graduelle de la glande entraîne une diminution puis l'arrêt de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

## Résumé du chapitre 2

### PREMIÈRE PARTIE — DÉFENSES INNÉES

#### Barrières superficielles: la peau et les muqueuses

1. La peau et les muqueuses constituent la première ligne de défense de l'organisme. Leur rôle consiste à empêcher l'entrée d'agents pathogènes dans l'organisme. Des membranes protectrices (épithéliums) tapissent toutes les cavités corporelles et les organes qui s'ouvrent sur l'environnement.

2. Les épithéliums constituent des barrières mécaniques contre les agents pathogènes. Certains épithéliums subissent des modifications structurales et fabriquent des sécrétions qui stimulent leurs actions défensives : l'acidité de la peau, le lysozyme, le mucus, la kératine et les cils en sont des exemples.

#### Défenses internes: cellules et molécules

1. Les défenses cellulaires et chimiques innées constituent la deuxième ligne de défense de l'organisme.

#### Phagocytes

2. Les phagocytes (macrophagocytes, granulocytes neutrophiles et autres) englobent et détruisent les agents pathogènes qui percent les barrières épithéliales. Ce processus est facilité lorsque la surface de l'agent pathogène est modifiée par la fixation d'anticorps ou de protéines du complément auxquels les récepteurs du phagocyte peuvent se lier. La destruction des cellules est favorisée par l'explosion oxydative.

#### Cellules tueuses naturelles

3. Les cellules tueuses naturelles, ou cellules NK, sont de grands lymphocytes granuleux dont l'action non spécifique consiste à tuer les cellules cancéreuses et les cellules infectées par des virus.

#### Inflammation: réaction des tissus à une lésion

4. La réaction inflammatoire empêche la propagation des substances nocives, élimine les agents pathogènes et les cellules mortes, et favorise la guérison. Il se forme un exsudat; les leucocytes protecteurs pénètrent dans la région; le foyer de l'infection est isolé par un réseau de fibrine; et la réparation du tissu s'effectue.

5. Les signes majeurs de l'inflammation sont la tuméfaction, la rougeur, la chaleur et la douleur. Ils résultent de la vasodilatation et de l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins, lesquelles sont provoquées par des médiateurs chimiques de la réaction inflammatoire. Si la région enflammée est une articulation, les mouvements de cette articulation seront limités.

#### Protéines antimicrobiennes

6. L'interféron est un ensemble de protéines apparentées que synthétisent les cellules infectées par des virus et certaines cellules immunitaires; il empêche la prolifération des virus dans d'autres cellules de l'organisme.

7. Lorsque le complément (un ensemble de protéines plasmatiques) est fixé à la membrane d'une cellule étrangère, la lyse de la cellule cible s'effectue. Le complément stimule aussi la phagocytose et les réactions inflammatoires et immunitaires adaptatives.

8. La protéine C-réactive indique l'importance de l'infection ou de l'inflammation dans l'organisme. Elle active également le complément, facilite la phagocytose et marque les cellules qui doivent être éliminées.

#### Fièvre

9. La fièvre active la lutte de l'organisme contre les agents pathogènes de deux façons : en stimulant le métabolisme, ce qui déclenche les actions défensives et les processus de réparation, et en forçant le foie et la rate à séquestrer le fer et le zinc nécessaires à la multiplication bactérienne.

### DEUXIÈME PARTIE — DÉFENSES ADAPTATIVES

1. Le système immunitaire adaptatif reconnaît un élément étranger et son action consiste à l'immobiliser, à le neutraliser ou à l'éliminer. La réaction immunitaire adaptative est spécifique d'un antigène; elle est également systémique et possède une mémoire. Elle constitue la troisième ligne de défense de l'organisme.

#### Antigènes

1. Les antigènes sont des substances qui ont la capacité de déclencher une réaction immunitaire.

#### Antigènes complets et haptènes

2. Les antigènes complets possèdent deux propriétés : l'immunogénicité et la réactivité. Les antigènes incomplets, ou haptènes, doivent se combiner avec une protéine de l'organisme avant de devenir immunogènes.

#### Déterminants antigéniques

3. Les déterminants antigéniques (épitopes) sont les parties de l'antigène qui sont reconnues comme étrangères. La plupart des antigènes possèdent de nombreux déterminants antigéniques.

#### Autoantigènes: protéines du CMH

4. Les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont des glycoprotéines membranaires qui sont les marqueurs du soi de nos cellules. Les molécules du CMH de classe I se trouvent sur toutes les cellules de l'organisme (sauf sur les globules rouges), alors que les molécules de classe II sont présentes à la surface des cellules qui contribuent à la réaction immunitaire adaptative.

#### Cellules du système immunitaire adaptatif: caractéristiques générales

1. Les lymphocytes sont issus des hémocytoblastes de la moelle osseuse. Les lymphocytes T acquièrent leur immunocompétence dans le thymus et confèrent l'immunité à médiation cellulaire. Les lymphocytes B acquièrent leur immunocompétence dans la moelle osseuse et assurent l'immunité humorale. Les lymphocytes immunocompétents «garnissent» les organes lymphatiques où se produit la stimulation antigénique, et ils circulent entre le sang, la lymphe et les organes lymphatiques.

2. L'immunocompétence se manifeste par l'apparition de récepteurs spécifiques d'antigènes BCR et TCR sur la membrane plasmique des lymphocytes B et T, respectivement.

3. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comprennent les cellules dendritiques, les macrophagocytes et les lymphocytes B activés. Elles captent les agents pathogènes et en présentent les déterminants antigéniques à leur surface pour la reconnaissance par les lymphocytes T.

#### Réaction immunitaire humorale

##### Sélection clonale et différenciation des lymphocytes B

1. La sélection clonale et la différenciation des lymphocytes B surviennent lorsque les antigènes se fixent aux récepteurs BCR de leur membrane plasmique, causant leur prolifération. La plupart des cellules du clone deviennent des plasmocytes qui sécrètent les anticorps. C'est la réaction immunitaire primaire.

##### Mémoire immunitaire

2. D'autres cellules du clone deviennent des lymphocytes B mémoires dotés de la capacité de déclencher une attaque rapide contre le même antigène au moment de rencontres subséquentes (réactions immunitaires adaptatives secondaires). Les lymphocytes B mémoires assurent la mémoire immunitaire humorale.

##### Immunités humorales active et passive

3. L'immunité humorale active est acquise lors d'une infection ou par l'intermédiaire d'une vaccination, et elle établit une mémoire immunitaire. L'immunité humorale passive est conférée lorsque les anticorps d'un donneur sont injectés dans la circulation sanguine, ou lorsque les anticorps de la mère traversent le placenta. La protection qu'elle procure est de courte durée; aucune mémoire immunitaire n'est établie.

### Anticorps

4. Le monomère d'anticorps est constitué de quatre chaînes polypeptidiques, deux lourdes et deux légères, reliées par des ponts disulfure. Chaque chaîne possède une région constante et une région variable. Les régions constantes déterminent la fonction et la classe de l'anticorps (site effecteur Fc). Les régions variables donnent à l'anticorps la capacité de reconnaître son antigène approprié (site de reconnaissance Fab).

5. Il existe cinq classes d'anticorps : IgM, IgA, IgD, IgG et IgE. Elles diffèrent par leur structure et par leur fonction.

6. Les mécanismes d'action des anticorps comprennent la fixation du complément et la neutralisation, la précipitation et l'agglutination de l'antigène.

7. Les anticorps monoclonaux sont des préparations pures d'un seul type d'anticorps, qui se révèlent particulièrement utiles dans les épreuves diagnostiques et le traitement de certains types de cancer et de maladies inflammatoires. On les prépare en injectant un antigène à un animal de laboratoire; après avoir recueilli ses lymphocytes B, on les fusionne avec des cellules de myélomes.

### **Réaction immunitaire à médiation cellulaire**

#### Sélection clonale et différenciation des lymphocytes T

1. Les lymphocytes T CD4 auxiliaires (T<sub>H</sub>) et T CD8 cytotoxiques (T<sub>c</sub>) immunocompétents sont activés en se liant simultanément à un antigène et à une protéine du CMH disposés à la surface d'une CPA. Un signal de « costimulation » (physique ou chimique) est également essentiel. La sélection clonale se produit et les cellules du clone se différencient en lymphocytes T effecteurs appropriés qui entraînent la réaction immunitaire primaire. Quelques cellules du clone deviennent des lymphocytes T mémoires.

#### Rôles des lymphocytes T

2. Les lymphocytes T CD4 auxiliaires libèrent des cytokines qui contribuent à l'activation d'autres cellules immunitaires et qui coopèrent directement avec les lymphocytes B liés à l'antigène. Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques attaquent directement les cellules infectées et les cellules cancéreuses, puis les lysent. Les lymphocytes T régulateurs/suppresseurs mettent fin aux réactions immunitaires normales en libérant des cytokines qui diminuent l'activité des lymphocytes T auxiliaires et des lymphocytes B. Les lymphocytes T gamma delta, qui résident dans l'intestin, ressemblent plus aux cellules NK qu'aux autres lymphocytes T.

3. La réaction immunitaire est accentuée par des cytokines telles que l'interleukine 1, qui est libérée par les macrophagocytes, et l'interleukine 2, le MIF, l'interféron gamma, etc., libérés par les lymphocytes T activés.

#### Greffes d'organes et prévention du rejet

4. Les greffons et les organes transplantés sont rejetés par des réactions à médiation cellulaire à moins que le système immunitaire du patient ne soit en état d'immunosuppression. Les infections sont des complications majeures chez ces patients.

### **Déséquilibres homéostatiques de l'immunité**

#### Déficits immunitaires

1. Les maladies immunitaires comprennent notamment les déficits immunitaires combinés sévères (syndromes SCID) et le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Des infections fulminantes causent la mort parce que le système immunitaire est incapable de les combattre.

#### Maladies auto-immunes

2. Une maladie auto-immune survient lorsque l'organisme perçoit ses propres tissus comme étrangers et déclenche une attaque immunitaire contre eux. La polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques en sont des exemples.

#### Hypersensibilités

3. L'hypersensibilité, ou allergie, est une réaction anormalement intense à un allergène à la suite de la réaction immunitaire initiale. Les hypersensibilités de type I déclenchées par les anticorps comprennent l'anaphylaxie et l'atopie. Les hypersensibilités de type II mettent en jeu les anticorps et le complément. Les hypersensibilités de type III comprennent les maladies des complexes immuns. Les hypersensibilités de type IV sont à médiation cellulaire.

### **Développement et vieillissement du système immunitaire**

1. Le développement de la réaction immunitaire s'effectue un peu avant ou après la naissance. La capacité du système immunitaire à reconnaître les substances étrangères est déterminée génétiquement.

2. Le système nerveux joue un rôle important dans la régulation des réactions immunitaires, probablement par l'intermédiaire de médiateurs communs. La dépression affaiblit le système immunitaire.

3. Au fil des années, le système immunitaire réagit moins bien. Les personnes âgées souffrent plus souvent de déficits immunitaires, de maladies auto-immunes et du cancer.

## Questions de révision

### Choix multiples/associations

(Il peut y avoir plus d'une bonne réponse à certaines questions. Choisissez les meilleures réponses parmi celles qui sont proposées. Réponses en cours et TD)

- Tous les éléments suivants font partie des défenses innées, ou non spécifiques, de l'organisme *sauf*: (a) le complément ; (b) la phagocytose ; (c) les anticorps ; (d) le lysozyme ; (e) l'inflammation.
- Le processus par lequel les granulocytes neutrophiles traversent les parois des capillaires en réponse aux signaux inflammatoires est appelé : (a) diapédèse ; (b) chimiotactisme ; (c) margination; (d) opsonisation.
- Les anticorps libérés par les plasmocytes interviennent dans : (a) l'immunité humorale ; (b) les réactions d'hypersensibilité de type I; (c) les maladies auto-immunes; (d) toutes ces réponses.
- Lesquels de ces anticorps peuvent fixer le complément? (a) IgA ; (b) IgD ; (c) IgE ; (d) IgG ; (e) IgM.
- Quelle classe d'anticorps se trouve en quantité abondante dans les sécrétions ? (Utilisez les choix de la question 4.)
- Les petites molécules qui doivent s'associer à de grosses protéines pour devenir immunogènes sont appelées : (a) antigènes complets; (b) allergènes; (c) globulines; (d) haptènes.
- Les lymphocytes qui acquièrent leur immunocompétence dans le thymus sont: (a) les lymphocytes B ; (b) les lymphocytes T; (c) les cellules tueuses naturelles.
- Les cellules qui peuvent attaquer directement des cellules cibles sont toutes celles qui suivent, *sauf une*. Laquelle? (a) Macrophages, (b) Lymphocytes T cytotoxiques. (c) Lymphocytes T auxiliaires, (d) Cellules tueuses naturelles.
- Parmi les éléments suivants, lequel contribue à l'activation d'un lymphocyte B ? (a) Un antigène, (b) Un lymphocyte T auxiliaire, (c) Une cytokine. (d) Toutes ces réponses.

### Questions à court développement

- En plus d'agir comme barrières mécaniques, l'épiderme de la peau et les muqueuses de l'organisme possèdent d'autres qualités qui facilitent leur rôle protecteur. Citez les régions de l'organisme où se trouvent normalement le mucus, le lysozyme, la kératine, un pH acide et les cils, et expliquez la fonction de chacun.
- Expliquez pourquoi les tentatives de phagocytose ne réussissent pas toujours ; énumérez les facteurs qui augmentent ses chances de succès.
- Qu'est-ce que le complément? Comment provoque-t-il la lyse bactérienne? Citez quelques-uns des autres rôles du complément.
- Citez les trois lignes de défense de l'organisme et comparez-les entre elles.
- Les interférons sont aussi appelés protéines antimicrobiennes. Qu'est-ce qui stimule leur production et comment protègent-ils les cellules non infectées ? Quelles cellules de l'organisme sécrètent des interférons?
- Faites la distinction entre immunité adaptative humorale et immunité adaptative à médiation cellulaire.
- La réaction immunitaire adaptative est un système à deux voies ; expliquez alors l'affirmation selon laquelle « il n'y a pas d'immunité sans lymphocytes T ».
- Définissez l'immunocompétence. Quel événement (ou observation) donne le signal qu'un lymphocyte B ou T est devenu immunocompétent ?
- Expliquez en quoi consiste la costimulation et citez quelques facteurs qui en sont responsables.

- Décrivez le processus d'activation d'un lymphocyte T auxiliaire.
- Faites la distinction entre une réaction immunitaire primaire et une réaction immunitaire secondaire. Laquelle est la plus rapide, et pourquoi?
- Définissez un anticorps. À l'aide d'un schéma contenant les termes appropriés, décrivez la structure d'un monomère d'anticorps. Indiquez et marquez les régions variables et constantes, ainsi que les chaînes lourdes et légères.
- Quel est le rôle des régions variables d'un anticorps ? des régions constantes ?
- Nommez les cinq classes d'anticorps et dites dans quelle région de l'organisme il est le plus probable de trouver chacune d'entre elles.
- Énumérez les mécanismes utilisés par les anticorps pour réaliser leur fonction de défense de l'organisme. Quels sont les mécanismes les plus importants ?
- Les vaccins nous procurent-ils une immunité humorale active ou passive? Justifiez votre réponse. Pourquoi l'immunité passive est-elle moins satisfaisante?
- Décrivez les rôles caractéristiques des lymphocytes T auxiliaires, suppresseurs et cytotoxiques dans l'immunité à médiation cellulaire normale.
- Nommez quelques cytokines et décrivez leur rôle dans la réaction immunitaire.
- Définissez l'hypersensibilité. Nommez trois types de réactions d'hypersensibilité. Dans chacun des cas, mentionnez si des anticorps ou des lymphocytes T sont en jeu, et donnez deux exemples.
- Quels événements peuvent conduire à des maladies auto-immunes ?
- Qu'est-ce qui explique la diminution, au fil des années, de l'efficacité du système immunitaire?



### Réflexion et application

- Julie, une fillette de six ans qui a été élevée depuis sa naissance dans un environnement sans germes, est victime d'un des cas les plus graves d'anomalie du système immunitaire. Julie est aussi atteinte d'un cancer causé par le virus d'Epstein-Barr. Répondez aux questions suivantes se rapportant à ce cas. (a) Qu'arrive-t-il aux enfants qui souffrent de la même affection que Julie, dans des circonstances semblables, si aucun traitement n'est tenté? (b) Pourquoi choisir le frère de Julie comme donneur de moelle osseuse? (c) Pourquoi le médecin de Julie prévoit-il utiliser des cellules souches provenant d'un cordon ombilical pour faire la greffe de moelle osseuse si la greffe de la moelle du frère de Julie se solde par un échec (quels sont les résultats escomptés) ? (d) Essayez d'expliquer le cancer de Julie, (e) Quels sont les points communs et les différences entre la maladie de Julie et le SIDA ?
- Certaines personnes ayant un déficit en IgA présentent des infections récurrentes des voies respiratoires. Expliquez ces symptômes.
- Expliquez les mécanismes responsables des signes majeurs de l'inflammation aiguë : chaleur, douleur, rougeur, tuméfaction. Montrez comment ces signes sont liés entre eux.
- Constance est en train de cueillir des raisins dans la tonnelle de son père. Tout à coup, elle ressent une brève piqûre au doigt. Elle se précipite en pleurant dans les bras de son père qui retire de son doigt un dard d'insecte et lui offre un verre de limonade pour la consoler. Au bout de vingt minutes, le doigt est rouge et enflé, et Constance a des élancements là où elle a été piquée. Quel type de réaction immunitaire s'est déclenchée dans son doigt? Quel traitement soulagerait son malaise?

## GROS PLAN - La propreté est-elle un vice ?

Ah, le printemps est arrivé ! Éternue-ments et respiration sifflante sont là pour nous le rappeler, sans compter toutes ces annonces d'antihista-miniques. Il semblerait que nous avons tous une allergie à ceci ou à cela. Mais ce n'était pas le cas il y a cent ans. Les allergies étaient rares alors, atteignant seulement les gens riches de la ville, qui pouvaient s'offrir ce qu'il y avait de mieux en fait d'aliments, d'eau et de soins médicaux. Aujourd'hui, dans les villes d'Amérique du Nord et d'Europe, les allergies sont courantes, et l'asthme est une affection grave pour beaucoup d'enfants.

L'asthme est une inflammation chronique des bronchioles du poumon. L'asthme allergique est dû à des allergènes qui provoquent la constriction des muscles lisses des bronchioles et rendent la respiration difficile. L'état est pour le moins inconfortable, mais il peut, au pire, causer la mort. L'inflammation chronique finit par occasionner des dommages permanents. Au cours de ces 20 dernières années, le nombre de cas d'asthme a augmenté d'environ 75 % aux États-Unis et au Canada, mais cette affection, tout comme les allergies, est encore rare dans les pays en voie de développement et dans ceux de l'ancien bloc communiste. Comment expliquer ce phénomène ? La cause n'est pas héréditaire à coup sûr, parce que la montée des allergies et de l'asthme s'est faite beaucoup trop rapidement. De plus, les enfants nés aux États-Unis de parents arrivés, depuis peu, de pays en voie de développement présentent le même taux d'allergies et d'asthme que ceux dont les familles sont établies dans le pays depuis des générations. Manifestement, vivre dans une société industrialisée augmente le risque de souffrir d'allergies. La corrélation inverse observée entre l'augmentation des allergies et la diminution des maladies infantiles a donné naissance à *l'hypothèse de l'hygiène*. Le xx<sup>e</sup> siècle a été témoin de progrès remarquables en santé publique, en particulier dans les pays industrialisés. Les enfants ne contractent plus les maladies graves d'autrefois : variole, poliomyélite, coqueluche, diphtérie, rougeole, choléra. L'amélioration des conditions sanitaires et l'épuration de l'eau potable, la vaccination universelle et l'emploi judicieux des antibiotiques nous permettent de vivre plus longtemps et en meilleure santé, et ont radicalement diminué la mortalité infantile dans les pays industrialisés. La raison ? Les allergies.

Les allergies sont causées par une réaction « emballée » des lymphocytes  $T_H2$  à laquelle correspond une réaction déficiente des lymphocytes  $T_H1$ . À la naissance, les réactions de nos lymphocytes  $T_H2$  sont toujours plus vigoureuses que celles de nos lymphocytes  $T_H1$ . Les cytokines sécrétées par le placenta semblent inhiber les réactions des lymphocytes  $T_H1$  et  $T_C$  pour que le fœtus ne rejette pas la mère (et vice versa). Cela va de soi, naturellement. Durant la première année après la naissance, les réactions vigoureuses des lymphocytes  $T_H2$  semblent aussi réduire le potentiel destructeur des nouvelles infections virales, telles que la grippe. Il s'agit là aussi d'un bien-fait puisqu'une réaction particulièrement vive des lymphocytes  $T_H1$  pourrait occasionner des dommages irréparables aux organes encore fragiles du bébé.

À « la belle époque », quand nous vivions dans des conditions sordides, les nouveau-nés contractaient toute une gamme de maladies qui stimulaient la prolifération des lymphocytes  $T_H1$  et réduisaient d'autant l'emprise des lymphocytes  $T_H2$  au fur et à mesure que le système immunitaire se développait. Ceux qui se rétablissaient des maladies infantiles étaient alors dotés d'un système immunitaire qui avait reçu une bonne formation générale. Aujourd'hui, on immunise les enfants contre les maladies infantiles et on leur administre souvent des antibiotiques qui éliminent les bactéries utiles vivant en symbiose dans l'intestin. Vivant dans des maisons stérilisées aux nettoyants antiseptiques, les enfants ne jouent pas comme autrefois dans la poussière (et ils en mangent moins). Selon l'hypothèse de l'hygiène, le système immunitaire des enfants n'est pas exposé à un grand nombre d'agents pathogènes et de toxines comme c'était le cas par le passé. En conséquence, les enfants ont de vigoureuses réactions de type  $T_H2$  et de piètres réactions de type  $T_H1$ . Lorsqu'ils prolifèrent, les lymphocytes  $T_H2$  incitent les lymphocytes B à sécréter des quantités excessives d'IgE, ce qui entraîne la libération d'histamine par les mastocytes. Et voilà ! C'est l'allergie ! Cependant, ce tableau un peu simple ne révèle pas tout. Premièrement, il n'est pas tout à fait exact de dire que les habitants du tiers-monde n'ont pas d'allergies. De fait, ils produisent de bonnes quantités d'IgE, mais ils ne réagissent pas quand ils sont exposés aux allergènes. C'est que la plupart d'entre eux sont infectés par des parasites, en particulier des vers intestinaux. Quand ils guérissent de leur parasitose, ils sont sujets aux allergies. Les vers ont une action inhibitrice sur le système immunitaire ; ils provoquent la libération d'IL-10 et de TGF  $\beta$ . Pour démontrer ce rapport entre les vers et l'atténuation des allergies, le professeur Koichiro Fujita de l'Université de médecine et de médecine dentaire de Tokyo est allé jusqu'à manger des œufs de ver solitaire et se vante d'être l'hôte de trois ou quatre de ces parasites (qui peuvent mesurer jusqu'à 10 m de long). Fujita prétend que ses vers l'ont guéri du rhume des foins et même qu'il a maigri un peu.

Une deuxième lacune de l'hypothèse de l'hygiène, c'est que les allergies ne sont pas le seul trouble immunitaire à prendre de l'importance. Les maladies auto-immunes des enfants et des jeunes adultes, telles que le diabète de type I et la sclérose en plaques, ont aussi augmenté dans les sociétés industrialisées. Ces maladies résultent de l'activation de lymphocytes  $T_H1$ , contrairement à ce que prévoit l'hypothèse de l'hygiène.

En sciences, de telles contradictions suffisent habituellement à sonner le glas d'une hypothèse. Cependant, il est parfois possible de pousser l'analyse un peu plus loin et de découvrir un mécanisme qui peut expliquer ces observations en apparence contradictoires. Nous savons que, dans le cas des allergies, le système immunitaire est comme un pendule qui va trop loin d'un côté ou de l'autre, mais qu'est-ce qui régit le mouvement ? Des lymphocytes T régulateurs ( $T_R$ ), capables d'exercer une action suppressive sur les lymphocytes  $T_H1$  et  $T_H2$ , apparaissent dans l'intestin et les voies respiratoires quand ils sont exposés aux antigènes. L'endotoxine bactérienne et le virus de l'hépatite A sont de puissants stimulateurs à cet égard. Les antigènes contenus dans la nourriture et dans l'air sont ingérés par les cellules dendritiques des muqueuses. Ensuite, ces cellules se lient à des lymphocytes T précurseurs en présence d'IL-10 et provoquent leur différenciation en lymphocytes  $T_R$ . Quand les lymphocytes  $T_R$  sont bien établis, l'hôte acquiert une *tolérance* à l'antigène grâce à laquelle les allergies et les maladies auto-immunes sont tenues en échec. Le développement des lymphocytes  $T_R$  dépend peut-être aussi de la présence des bactéries qu'éliminent les antibiotiques et la propreté excessive. Ainsi, les allergies et les maladies auto-immunes seraient la conséquence de déficiences dans la genèse des lymphocytes  $T_R$ .

Il est possible que, dans notre empressement à faire disparaître la poussière, la saleté, les bactéries et les parasites, nous ayons aussi éliminé les repères dont le système immunitaire a besoin pour arriver à maturité. De toute évidence, personne ne veut revivre « la belle époque » où la mortalité infantile atteignait 25%, mais il se peut que permettre aux bébés de se salir un peu lorsqu'ils sont encore tout petits mérite d'être considéré comme une occasion en or de prévenir les allergies et l'asthme plus tard dans la vie.