

**P**ourquoi parler "d'immunologie" au praticien ?... Parce que la médecine a changé... Aujourd'hui, dans toutes les disciplines médicales... et même parfois chirurgicales, l'immunopathologie a pris une part prépondérante. Cependant, l'immunologie est toujours considérée comme une science complexe "réservée à une élite". Ce sentiment est souvent lié à une information insuffisante des praticiens de "terrain". Nous vous proposons, avec le CRI, de démystifier la complexité de l'immunologie et, à l'instar du DIU Maladies Systémiques sur Internet, nous souhaitons vous donner le goût pour l'immunopathologie.

S'il reste parmi vous quelques réfractaires, sachez que nous allons vous aider à décoder un véritable jeu de piste qui aura pour vous des implications pratiques inattendues.

### **À** quoi sert de mieux comprendre l'immunopathologie ?

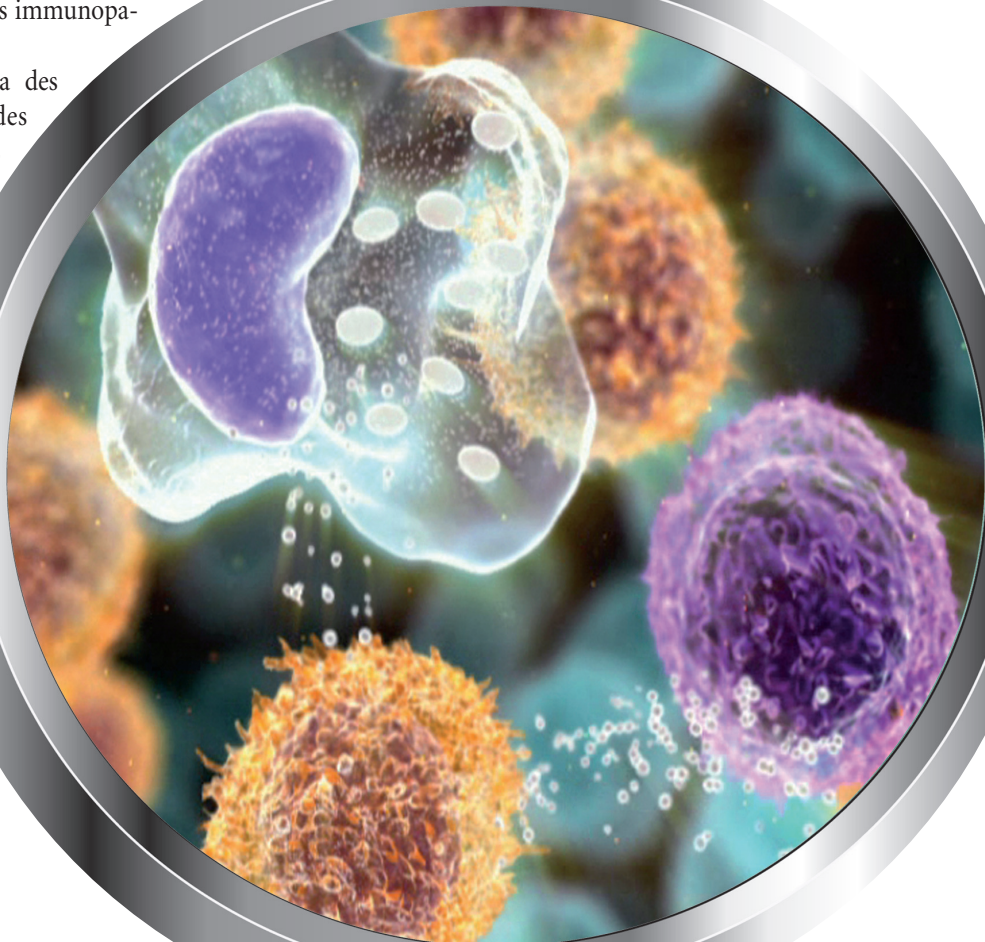
- L'immunopathologie permet de décoder le mécanisme de nos maladies inflammatoires. Mieux comprendre, c'est faciliter le diagnostic d'affections cliniques complexes dans lesquelles le raisonnement physiopathologique est fondamental.
- L'immunopathologie doit aussi permettre de mieux définir une bonne stratégie thérapeutique. C'est un des objectifs majeurs dans les maladies auto-immunes. A l'époque des sels d'or et des corticoïdes, les alternatives étaient réduites. Aujourd'hui, la "palette" des immunomodulateurs rend indispensable la connaissance de leurs modes d'action.
- Une bonne maîtrise des immunomodulateurs, c'est aussi anticiper les complications. Aujourd'hui, nous sommes entrés dans une nouvelle ère de l'information médicale demandée, voire exigée par le patient. Il est indispensable que le praticien puisse apporter des explications claires et justifier l'utilisation des immunomodulateurs.
- Comprendre ces maladies et leurs traitements, c'est aussi la meilleure façon d'innover, d'essayer de dépasser les recettes diagnostiques et thérapeutiques que l'on nous a enseignées.

**E**n bref, vous l'avez compris, vous avez besoin de connaître l'immunologie pour être un praticien "moderne". Pour cela, nous proposons de revisiter les bases de l'immunologie, mises à la portée de chacun et d'essayer d'en tirer quelques applications concrètes en particulier dans le domaine des explorations biologiques, du diagnostic clinique et du mécanisme d'action des molécules immunomodulatrices. Grâce à une équipe de passionnés, nous allons essayer de vous ouvrir les portes d'un domaine qui vous fait peut-être "peur". N'ayez aucune crainte car vos réticences disparaîtront grâce aux connaissances que vous allez acquérir et qui vont peut-être vous transformer en inconditionnels immunopathologistes.

Chaque chapitre vous décrira des données fondamentales, des applications cliniques, des aspects pratiques ("comment j'explore") et les applications thérapeutiques des concepts décrits. En conclusion de chaque partie, vous découvrirez en synthèse les "points forts", les grandes questions en suspens et un lexique simplifié pour vous permettre de revoir les grandes définitions et les abréviations (parfois un peu ésotériques)... Tout sera fait pour vous faire apprécier l'immunorhumatologie.

■ **Xavier  
Mariette**

**Jean  
Sibilia**



## LE SYSTÈME IMMUNITAIRE : QUEL EST SON RÔLE ? QUELLE EST SON ORGANISATION ?

### 1<sup>ère</sup> partie Les données fondamentales » 03

1. Le système immunitaire – quel est son rôle ? » 03
2. Quelles sont les pièces élémentaires dans notre système immunitaire ? » 05
3. Quels sont les principes fondamentaux du fonctionnement du système immunitaire ? » 06
  - Les cellules de l'immunité ont un ancêtre cellulaire commun. » 06
  - L'éducation des cellules de l'immunité dans les organes lymphoïdes centraux est une étape indispensable. » 06
  - L'interaction entre les cellules de l'immunité innée et adaptative est indispensable pour permettre une réponse immunitaire efficace. » 07
  - L'activation des lymphocytes T et B se fait dans les organes lymphoïdes périphériques lors de la rencontre avec les antigènes qui leurs sont présentés par des cellules présentatrices "professionnelles". » 09
  - L'activation et la coopération lymphocytaires s'effectuent dans les ganglions et la rate et certains sites périphériques. » 10
  - Les lymphocytes activés dans les organes lymphoïdes vont exercer différentes fonctions de défense. » 11
4. Un exemple permettant d'illustrer l'organisation du système immunitaire : la défense contre les infections. » 11
  - Que se passe-t-il quand un agent infectieux nous "contamine" ?  
Le rôle fondamental de l'immunité innée qui est une réponse simple et immédiate » 11
  - Comment l'immunité innée facilite-t-elle l'apparition d'une réponse immunitaire adaptée ? » 13
  - Comment s'organise la défense lymphocytaire B ? » 13
  - Comment s'organise la défense lymphocytaire T ? » 16
  - Quel est le rôle des populations cellulaires cytotoxiques appelées cellules NK (natural killer) ? » 19
  - Que se passe-t-il après l'activation des lymphocytes T et B ? » 20
5. Les différentes formes de réponse immunitaire. » 20

### 2<sup>e</sup> partie Comment j'explore en pratique

- #### le système immunitaire ? » 21
1. En pratique, comment explorer l'immunité humorale ? » 21
  2. En pratique, comment explorer l'immunité cellulaire ? » 21
  3. En pratique, comment expliquer l'immunité innée ? » 21



**3<sup>e</sup> partie** Quelles sont les conséquences cliniques d'une dérégulation du système immunitaire ? » 22

- 1. Les "défauts" de fonctionnement** » 22
  - Les déficits immunitaires » 22
  - Les anomalies génétiques de l'apoptose (syndrome ALPS, syndromes d'hémophagocytose) » 22
  - Les anomalies génétiques de contrôle de l'immunité (syndrome APECEP et syndrome IPEX) » 22
- 2. Les "excès" de fonctionnement** » 23
  - Les maladies auto-inflammatoires » 23
  - Les maladies auto-immunes » 23
  - Les lymphoproliférations » 24
  - Les allergies » 24



**4<sup>e</sup> partie** Quels sont les principes généraux des traitements immunomodulateurs ? » 25



**5<sup>e</sup> partie** Synthèse » 27

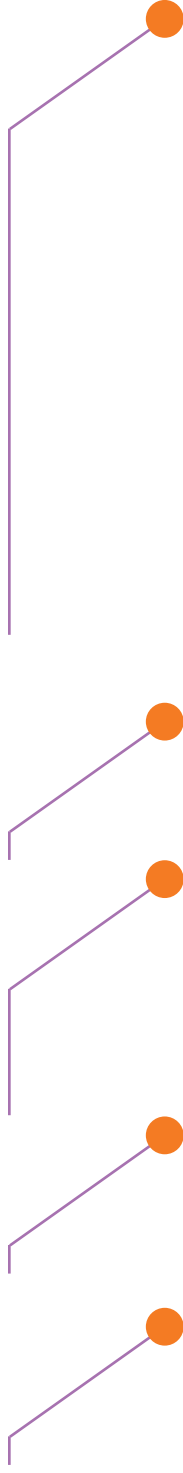
- 1. Les points forts » 27
- 2. Les grandes questions » 28



**6<sup>e</sup> partie** Lexique » 30



**7<sup>e</sup> partie** Pour en savoir plus » 34



## LE SYSTÈME IMMUNITAIRE : QUEL EST SON RÔLE ? QUELLE EST SON ORGANISATION ?

Jean Sibilia - CHU Strasbourg

Le système immunitaire est un grand puzzle ! Les pièces sont nombreuses et l'on en découvre encore toutes les semaines. Certaines sont bien connues, d'autres moins. L'objectif est de comprendre comment elles s'agencent. Le système immunitaire est le résultat d'une longue évolution qui a abouti à une construction à la fois simple et sophistiquée dont l'objectif est de donner à un organisme vivant un système de défense efficace indispensable à la survie.

L'immunologie est la science moderne qui s'intéresse au fonctionnement du système immunitaire. On attribue sa paternité à Edward JENNER qui a démontré qu'il était possible de se protéger contre la variole (1796). Depuis, grâce à ses précurseurs, l'immunologie s'est développée au point de devenir une science majeure du vivant. L'immunologie s'est intéressée pendant longtemps presque exclusivement aux mécanismes de défense anti-infectieuse mais, progressivement, on s'est rendu compte de l'importance de la réponse immunitaire dans la plupart des grandes maladies humaines, comme l'allergie, les maladies néoplasiques et surtout les maladies inflammatoires et auto-immunes. Reste à comprendre comment ce système fonctionne.

L'objectif de ce premier chapitre n'est pas de détailler toute l'architecture et les mécanismes de notre système immunitaire, mais plutôt d'essayer de comprendre son fonctionnement pour donner au lecteur une idée "globale" du système. Dans les chapitres suivants, vous découvrirez de façon plus précise les aspects fondamentaux et pratiques des principaux domaines.

### 1<sup>ère</sup> partie Les données fondamentales

#### 1. Le système immunitaire – quel est son rôle ?

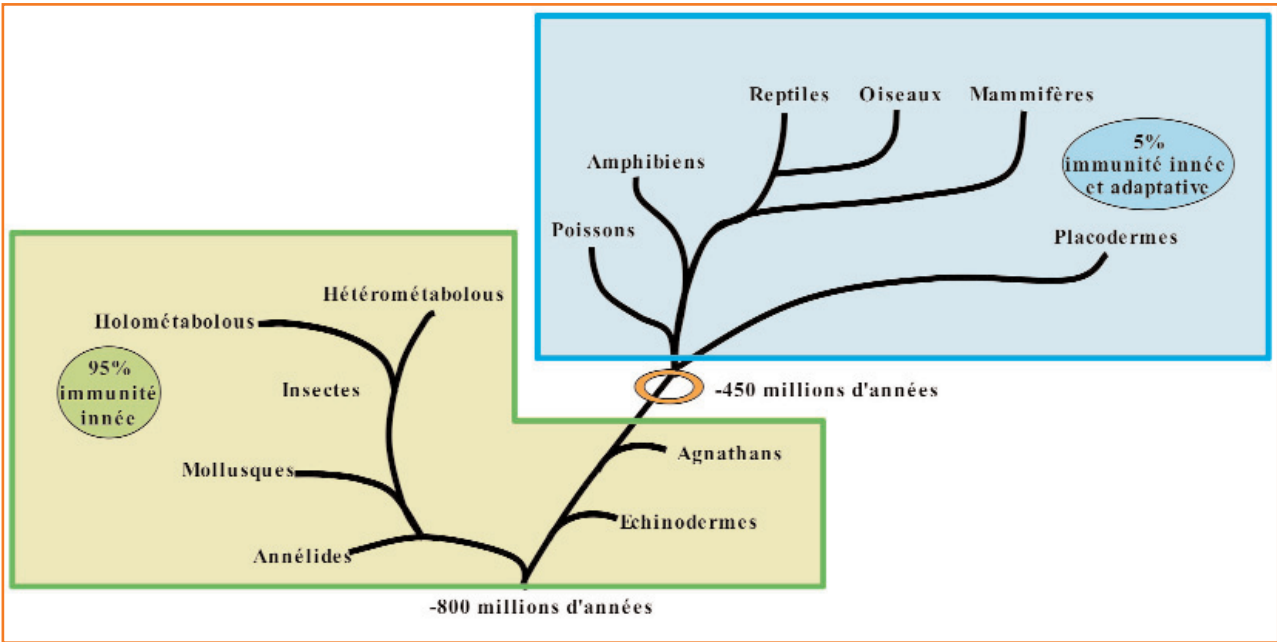
C'est assez simple... Notre système immunitaire doit nous défendre contre les agressions de notre environnement... et les agresseurs sont nombreux !... Tout être vivant, de la plante la plus élémentaire à l'homme, possède un système capable de lui permettre de survivre. Au cours de l'évolution, le système s'est donc progressivement sophistiqué. Ainsi, si les mouches de votre jardin ne possèdent qu'une immunité archaïque (**immunité innée**), certains poissons ont comme vous une immunité innée doublée d'une immunité plus évoluée (**immunité adaptative**). Selon les espèces, le système s'est diversifié pour permettre l'adaptation de l'être vivant dans son environnement. Ainsi, pour les plus curieux d'entre vous, vous pourrez par exemple vous intéresser aux immunoglobulines (IgA) de chameau qui comportent des spécificités originales **FIGURE 1**.

Schématiquement, l'homme a donc deux systèmes de défense interdépendants :

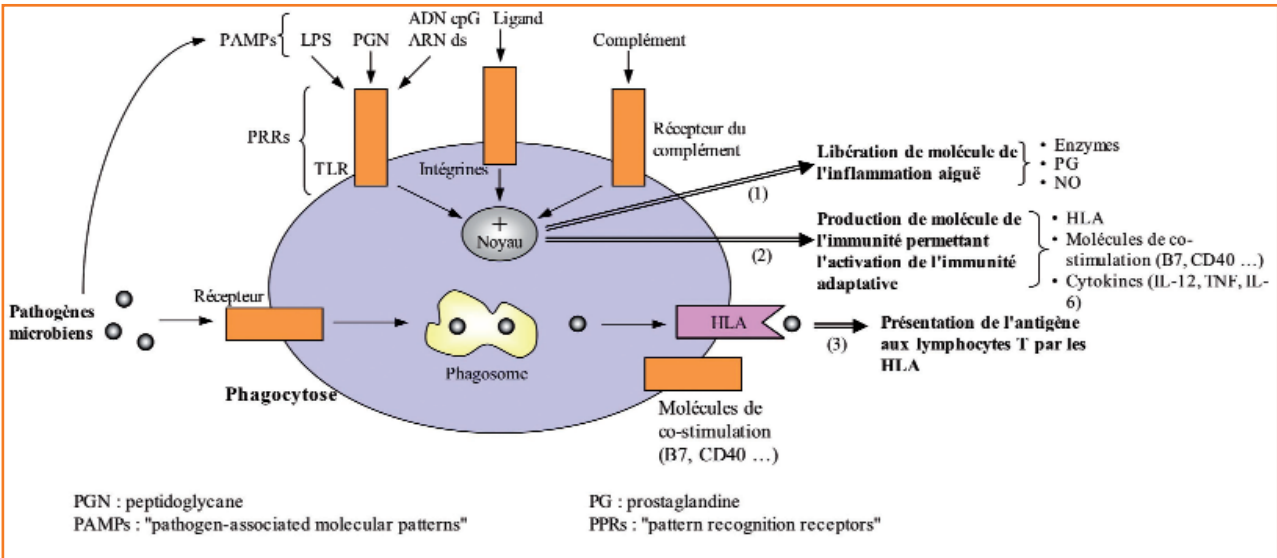
■ L'immunité innée est une succession de réponses simples et immédiates qui permettent d'éliminer rapidement des agresseurs extérieurs. Cette réponse "immédiate" repose sur la digestion (phagocytose) instantanée des "intrus" dans le cadre d'une intense réponse inflammatoire de défense. Cette immunité innée est déclenchée par divers constituants microbiens (sucre, lipides, acide nucléique) très "conservés" c'est-à-dire présents dans de nombreuses espèces d'organismes pluricellulaires "primitives" (procaryotes), mais absent dans les cellules eucaryotes. C'est une façon très simple de discriminer la réponse qui doit se faire contre un "agresseur" microbien (procaryotes) et non pas contre nos propres cellules (eucaryotes) **FIGURE 2**.

■ L'immunité adaptative est indispensable pour s'adapter à des variations "rapides" des agresseurs (comme la variation génétique des virus) qui sont capables, par des "leures" ou des "mimétismes", d'échapper au système immunitaire. Un des exemples est l'encapsulage de certaines bactéries, comme les pneumocoques qui empêchent la phagocytose. Dans ce cas, c'est le développement d'anticorps anti-pneumocoque qui permet de neutraliser la bactérie. Cette immunité repose donc sur la capacité des lymphocytes T et B à répondre de façon adaptée à toute agression, même subtile.

**FIGURE 1 - La phylogénie de la réponse immunitaire**



**FIGURE 2 - Cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages) activées par des "agresseurs" microbiens qu'elles phagocytent.**



L'environnement microbien peut activer les cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages, polynucléaires, mastocytes...) par différentes voies. Cette activation est utile à leur fonction phagocytaire mais surtout elle est indispensable pour leur permettre d'exercer leur action de "présentation de l'antigène".

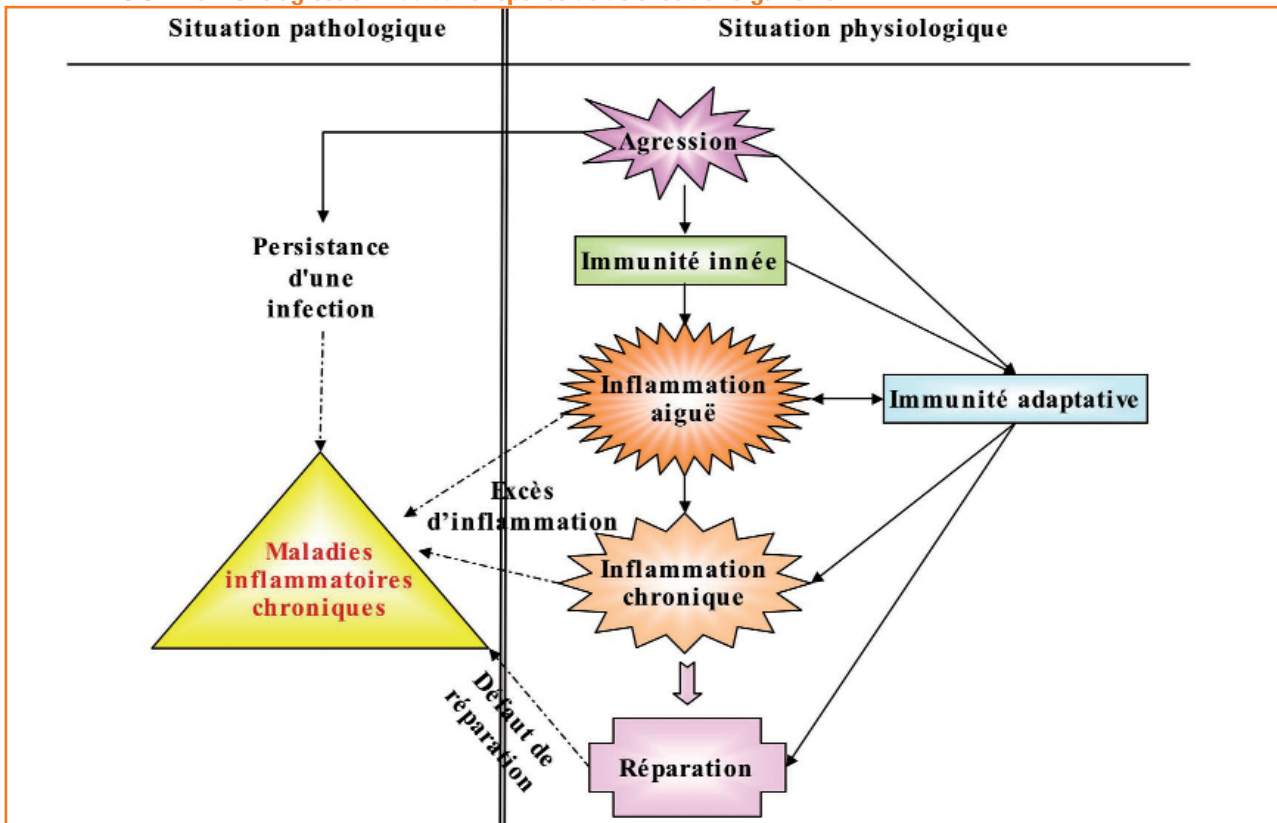
- Les microbes libèrent des petites "parties" appelées PAMPs qui vont activer les voies des TLR et des intégrines.
- Ces microbes peuvent aussi activer le système du complément et des lectines (manose) dont les composés vont interagir avec des récepteurs spécifiques à la surface de ces cellules.

Cette activation entraîne :

- 1) une activation de la cellule phagocytaire qui libère différentes substances de la réaction inflammatoire aiguë (enzyme, NO, PG), permettant la vasodilatation et le chimiotactisme local,
- 2) la production de molécules de l'immunité, permettant l'activation des cellules (LT et LB) de l'immunité adaptative (HLA, molécule de co-stimulation, cytokines),
- 3) la présentation d'antigènes bactériens ("préparés" par la phagocytose) par les molécules HLA.

Ce système, à l'image de tous les systèmes vivants, est un subtil équilibre qui a ses forces et ses faiblesses. L'analyse du système immunitaire étonne souvent par son anthropomorphisme qui résulte autant d'une conceptualisation pédagogique que d'un mode de fonctionnement très "humain". Ainsi, toute rupture d'équilibre induit des modifications qui peuvent devenir pathologiques. A titre d'exemple, un déficit de l'immunité favorise l'apparition d'infections graves et parfois d'affections néoplasiques. Inversement, un "excès d'immunité" ou une réaction immunitaire "mal adaptée" provoque des maladies inflammatoires allergiques et auto-immunes. Le yin et le yang de l'immunité sont deux facettes d'un système complexe qui doit rester en équilibre **FIGURE 3**.

**FIGURE 3 - Une agression induit une réponse de défense de l'organisme**



- C'est l'immunité innée qui est mise en jeu en première ligne, induisant une réponse inflammatoire aiguë.
- Cette inflammation aiguë induit, grâce à une action coordonnée de l'immunité innée, une activation de l'immunité adaptative (lymphocytes) qui se traduit par une inflammation chronique.
  - Dans une situation physiologique, l'inflammation est contrôlée, menant à une réparation tissulaire et à la guérison.
  - Dans une situation pathologique caractérisée par une infection persistante et/ou une inflammation chronique excessive et mal contrôlée, peut apparaître une maladie inflammatoire chronique.

## 2. Quelles sont les pièces élémentaires de notre système immunitaire ?

Avant d'aborder la "mise en musique" de la partition, il convient d'évoquer simplement les partenaires nécessaires à cette "symphonie immunitaire".

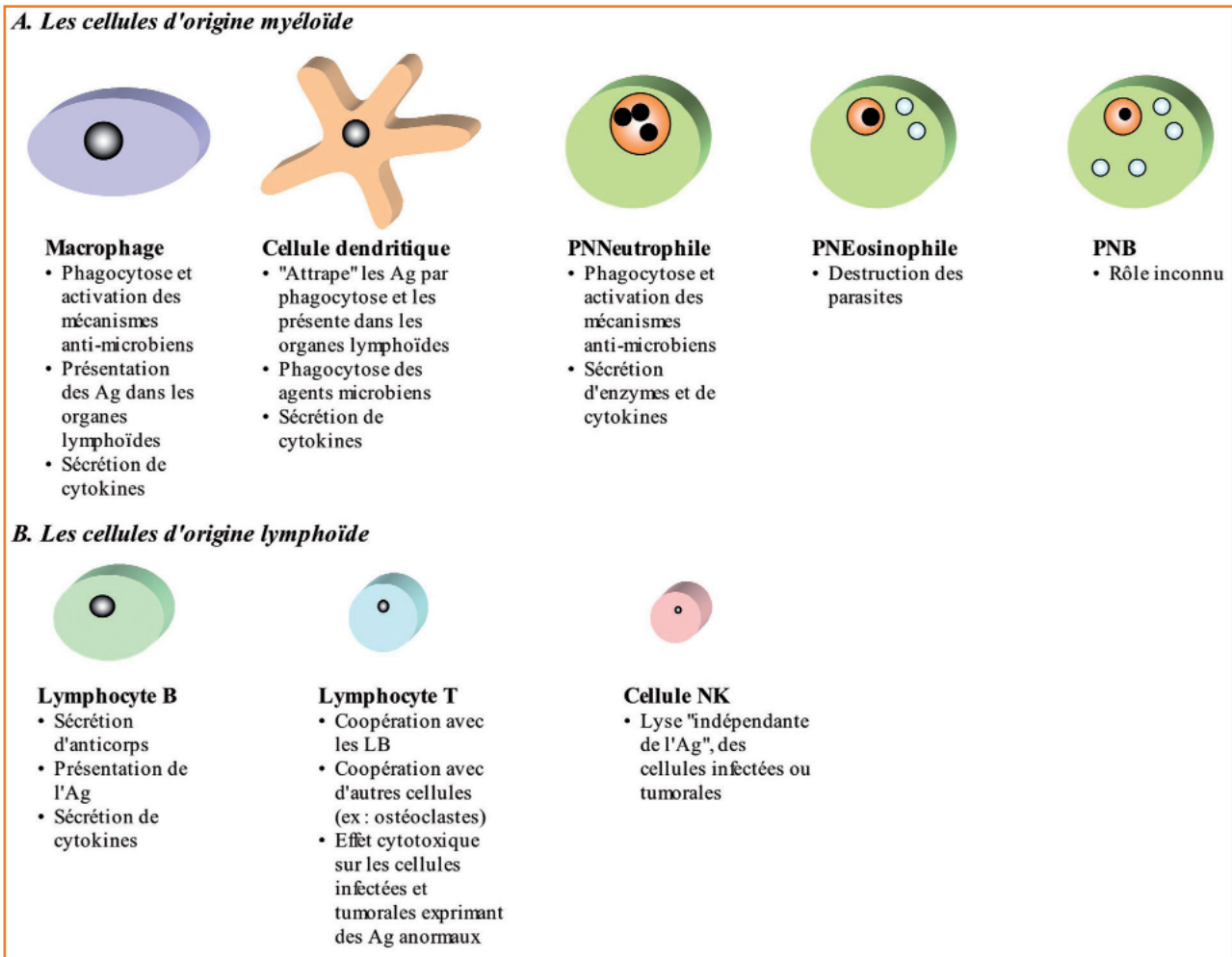
■ Le ou les "chefs d'orchestre" sont ceux qui mettent en musique en donnant une note personnelle à ce système. Ces sont les organes lymphoïdes centraux (thymus, moelle osseuse) dans lesquels s'effectue l'éducation élémentaire des cellules de l'immunité (lymphocytes T et B) et les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions, moelle osseuse, muqueuses) dans lesquels s'effectueront les "cours de rattrapage".

■ Les "musiciens" sont les cellules de l'immunité innée (polynucléaires, macrophages, monocytes, cellules dendritiques, mastocytes...) et celles de l'immunité adaptative (lymphocytes T et B). Seules les cellules de l'immunité adaptative ont besoin d'une éducation, alors que celles de l'immunité innée ont leurs fonctions préprogrammées **FIGURE 4**.

■ Les "instruments" sont toutes les substances produites qui permettent la communication entre les cellules. Ce sont des récepteurs (capables d'interagir avec un ligand) et des molécules solubles (cytokines et chemokines) exerçant différentes fonctions.

Cette symphonie se joue dans une grande salle... le corps humain... qui comporte des allées principales (la circulation sanguine et lymphatique) et des "loges privilégiées" (organes lymphoïdes) et même des zones "sanctuaires" (comme l'œil, le testicule) et des "organes cibles" un peu particuliers (comme la peau, l'articulation et le rein).

**FIGURE 4 - Les principales cellules de l'immunité innée et adaptative**



**3. Quels sont les principes fondamentaux du fonctionnement du système immunitaire ?**

Avant d'aborder la "mise en musique" de la partition, il convient d'évoquer simplement les partenaires nécessaires à cette "symphonie immunitaire".

**3.1. Les cellules de l'immunité ont un ancêtre cellulaire commun.**

La moelle osseuse est le "centre géniteur" de notre système immunitaire car la plupart des cellules de l'immunité y naissent avant de migrer en périphérie dans le sang et les organes lymphoïdes. La cellule souche originelle n'est pas connue mais son existence est fortement suggérée **FIGURE 5**. À partir de cette cellule vont naître :

- la cellule souche myéloïde à l'origine de la plupart des cellules de l'immunité innée : polynucléaires, macrophages, monocytes et cellules dendritiques,
- la cellule souche lymphoïde à l'origine des lymphocytes T et B et d'une population cellulaire particulière appelée cellules NK (natural killer) qui font partie de l'immunité innée.

**3.2. L'éducation des cellules de l'immunité dans les organes lymphoïdes centraux est une étape indispensable.**

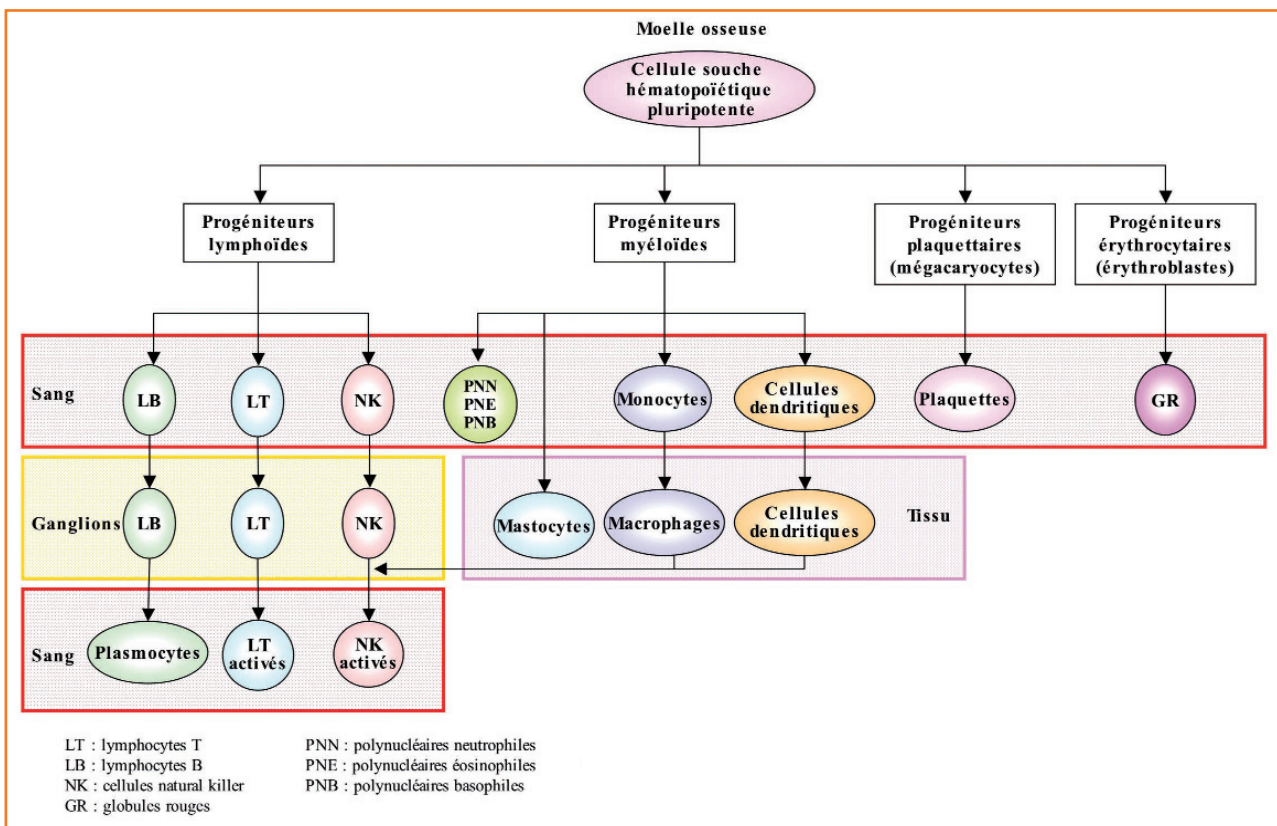
La maturation des lymphocytes T et B se fait respectivement dans le thymus et la moelle osseuse d'où leur appellation de lymphocytes T (Thymus) et lymphocytes B (Bone marrow qui signifie moelle osseuse). Cette maturation comporte des étapes dites de sélection de ces lymphocytes destinées à ne conserver que les plus aptes à répondre aux "agresseurs" de l'environnement sans agresser les constituants de notre propre organisme. Ce dernier point est fondamental. En effet, ce phénomène appelé la tolérance (c'est-à-dire le respect de ses propres constituants) est indispensable pour éviter une "auto-agression" à l'origine des maladies auto-immunes. La suppression des lym-

phocytes "indésirables" se fait essentiellement par l'induction de la mort cellulaire appelée "apoptose". Les lymphocytes "matures" vont alors quitter les organes lymphoïdes centraux par voie sanguine "à la recherche" de leur antigène dans les organes lymphoïdes périphériques **FIGURES 6 ET 7**.

### 3.3. L'interaction entre les cellules de l'immunité innée et adaptative est indispensable pour permettre une réponse immunitaire efficace.

Cette interaction repose sur les cellules présentatrices "professionnelles" et plus particulièrement la cellule dendritique qui a une double fonction : régulation de la tolérance et activation de l'immunité adaptative lymphocytaire. La première étape de la réponse immunitaire est toujours la mise en jeu presque instantanée, dès l'agression, de l'immunité innée. Cette étape va permettre, dans la plupart des cas, d'éliminer rapidement des "agresseurs" mais également d'informer très vite les acteurs cellulaires (lymphocytes) de l'immunité adaptative. Cette coordination est assurée par des "professionnels" appelés cellules dendritiques (CD) qui sont des cellules fondamentales présentes dans les tissus sous forme immature.

**FIGURE 5 - L'origine des différentes cellules hématopoïétiques et des cellules de l'immunité**



■ Les CD immatures ont comme fonction de "surveiller" le système immunitaire pour empêcher l'apparition d'une auto-immunisation (surveillance de la tolérance). Ces CD immatures migrent du sang vers les différents tissus dans lesquels elles ont comme fonction essentielle de "prendre en charge" des auto-antigènes tissulaires, puis de migrer vers les organes lymphoïdes centraux et périphériques pour y éduquer les lymphocytes en leur "enseignant" la tolérance vis-à-vis de ces auto-antigènes.

■ Les CD peuvent "maturer" au contact d'un agresseur pour devenir des cellules capables d'activer les lymphocytes. Si les CD tissulaires rencontrent un microbe au cours de leur "voyage", elles vont phagocyter "l'agresseur" tout en recevant de sa part des "signaux" qui induisent leur maturation. Ces signaux sont transmis par des "petits bouts" de microbes, appelés PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), qui se fixent sur des récepteurs spécifiques, appelés PRR (pattern recognition receptor) dont les "célèbres" récepteurs de type TLR (Toll-like receptor). Ces CD maintenant matures vont alors migrer vers les organes lymphoïdes secondaires pour y activer les lymphocytes T en leur présentant les antigènes microbiens. Le "drainage" de ces CD se fait par de petits vaisseaux lymphatiques vers un ganglion de proximité (ce qui explique par exemple qu'une plaie du membre inférieur donne une hypertrophie des ganglions inguinaux) **FIGURE 6**.



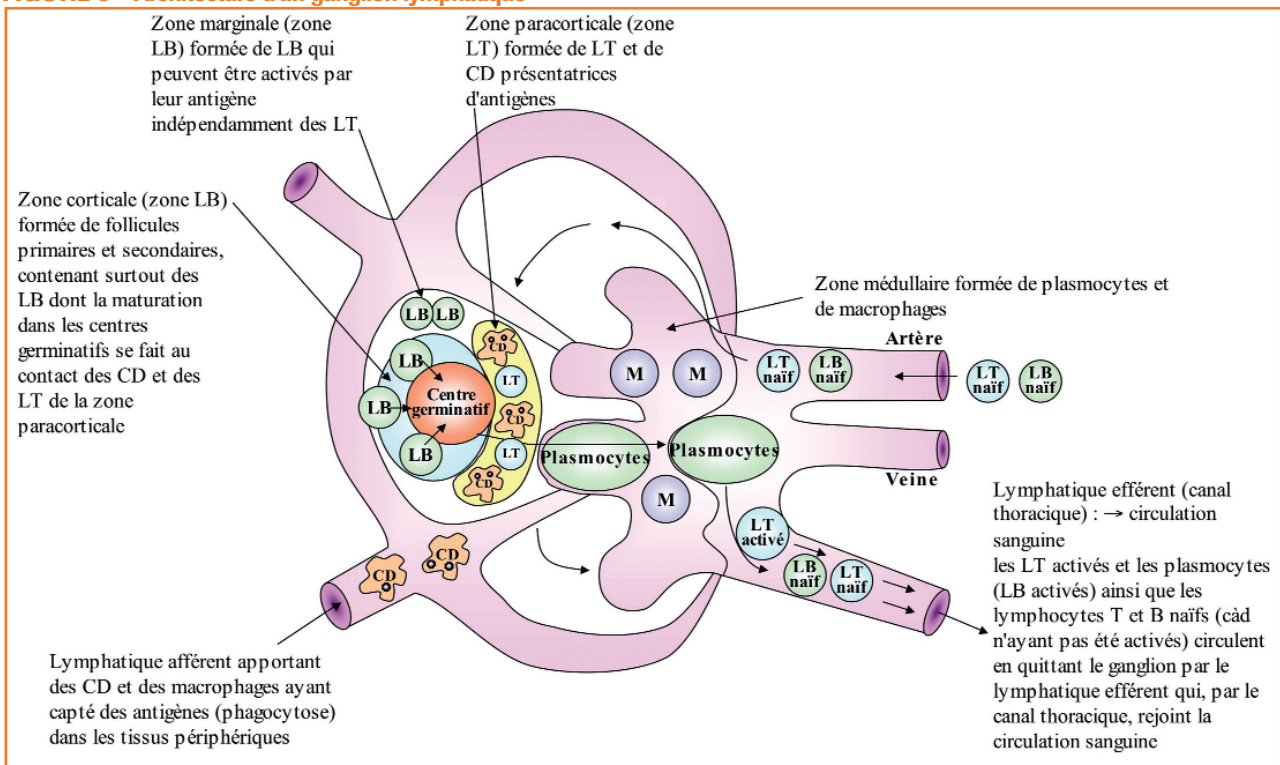
Chez l'homme, schématiquement, il existe 2 grands types de CD :

- Les CD myéloïdes (CD11c + CD14-) comprenant les cellules de Langerhans présentes dans l'épiderme et les épithéliums stratifiés et les CD interstitielles du derme et des autres tissus.
- Les CD lymphoïdes ou plasmacytoïdes (CD11c – CD123+) présentes dans les ganglions, la rate, la moelle osseuse et le thymus.

Certaines CD (plasmacytoïdes) sont plus à même de produire de l'IFN $\alpha$  (après stimulation de TLR 3, 7 et 9 par des acides nucléiques microbiens) et de l'IFN $\beta$  (après stimulation de TLR 4 par d'autres PAMPs (LPS)). Cette production d'IFN a différentes actions sur les lymphocytes T (cytotoxiques et mémoires) et sur les lymphocytes B. La CD est donc la cellule clef d'interface entre l'immunité innée et adaptative. C'est "l'engagement" de ces TLR qui induit différentes fonctions de ces CD :

- elles vont migrer vers les organes lymphoïdes car elles vont exprimer des récepteurs qui les y attirent,
- elles expriment des molécules HLA et des molécules de co-stimulation pour pouvoir dialoguer avec les lymphocytes T,
- elles produisent des cytokines qui activent les lymphocytes T (IL-12, IL-23) et les protègent contre les lymphocytes T régulateurs (IL-6).

FIGURE 6 - Architecture d'un ganglion lymphatique



Les cellules "résidentes" tissulaires sont aussi des cellules fondamentales de l'immunité innée.

Dans les tissus, l'immunité innée repose sur des cellules "résidentes", c'est-à-dire faisant partie de ces tissus. Ainsi, les cellules épithéliales, les fibroblastes et les cellules endothéliales sont des cellules de l'immunité innée qui ont différentes fonctions :

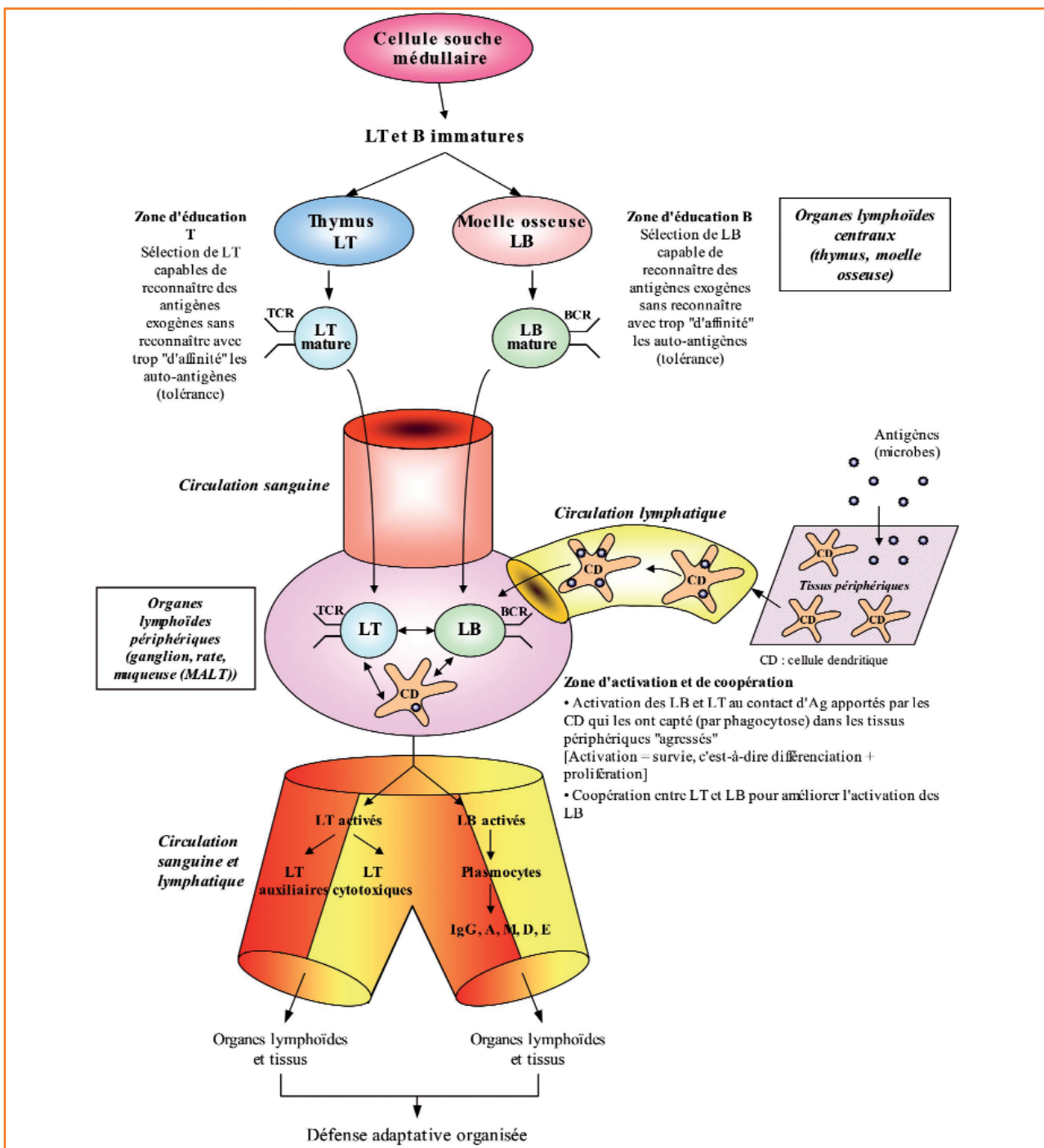
- elles peuvent reconnaître les PAMPs microbiens par des récepteurs spécifiques, notamment de type TLR,
  - elles produisent, comme les cellules myéloïdes, des cytokines, des chémokines, des molécules anti-microbiennes,
  - elles peuvent servir de cellules présentatrices "accessoires" permettant le lien avec l'immunité adaptative.
- Ces cellules "résidentes" jouent certainement un rôle dans le déclenchement de maladies inflammatoires. Ce point est important car il permet d'expliquer le tropisme tissulaire de certaines maladies auto-immunes. Par exemple, il

est possible que les synoviocytes fibroblastiques de la polyarthrite rhumatoïde et les cellules épithéliales glandulaires dans le syndrome de Gougerot-Sjögren soient des cellules clés dans le déclenchement et l'entretien de la maladie.

### 3.4. L'activation des lymphocytes T et B se fait dans les organes lymphoïdes périphériques lors de la rencontre avec les antigènes qui leurs sont présentés par des cellules présentatrices "professionnelles" (cellules dendritiques, macrophages...).

Les lymphocytes matures issus de la moelle osseuse (LB) et du thymus (LT) vont coloniser les organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions et muqueuses) en arrivant par voie sanguine en passant par des veinules post-capillaires spécifiques appelées HEV (high endothelial veinules) **FIGURE 6**. C'est dans ces organes lymphoïdes périphériques que se fait la rencontre avec l'antigène qui est présenté aux LT par des professionnels de la présentation (cellules dendritiques, macrophages ou lymphocytes B). C'est cette "rencontre antigénique" qui va induire la survie et donc la prolifération et la différenciation de ces lymphocytes. Cette "rencontre" antigénique, pour être efficace, doit être accompagnée d'une stimulation par des molécules (dites de co-stimulation) issues de l'immunité innée, comme cela a été observé pour les LB **FIGURES 6, 7 ET 12**.

**FIGURE 7 - Architecture d'un ganglion lymphatique**



### 3.5. L'activation et la coopération lymphocytaire s'effectuent dans les ganglions, la rate et certains sites périphériques (le plus souvent muqueux).

Comme nous venons de le voir, les organes lymphoïdes périphériques ont donc comme triple rôle **FIGURES 6 ET 7** :

- d'accueillir les cellules présentatrices "professionnelles" (CD et macrophages) qui ont capté dans les tissus des antigènes exogènes,
- de faciliter l'activation (prolifération – différenciation) des LT et LB,
- de permettre à ces lymphocytes activés de "repartir" vers les zones (lymphoïdes ou non) où la "défense" adaptative a besoin d'agir.

Ces fonctions expliquent l'organisation originale de ces organes lymphoïdes périphériques.

#### ■ Quel est le rôle des ganglions **FIGURE 6** ?

*Quelles sont les cellules qui arrivent dans le ganglion ?*

- Les cellules (surtout les CD et les macrophages) qui ont capté les antigènes en périphérie arrivent au ganglion par les vaisseaux lymphatiques afférents.
- Les lymphocytes naïfs arrivent au ganglion par la circulation sanguine.

*Que se passe-t-il dans le ganglion ?*

C'est dans le ganglion que s'organise l'activation et la coopération lymphocytaire. Ces fonctions expliquent bien la structure du ganglion. Ce ganglion comprend :

- une zone corticale contenant des follicules lymphoïdes primaires formés de lymphocytes B dont la maturation finale va se faire au contact des cellules dendritiques et des lymphocytes T de la zone paracorticale. Ce contact activateur entraîne la formation d'un centre germinatif. C'est dans ce centre que va se faire la différenciation et la prolifération des lymphocytes B qui ont reconnu leur antigène. Ces lymphocytes B vont devenir plasmocytes ou LB mémoires. Les mécanismes d'induction de ces LB mémoires sont encore mal connus,
- une zone marginale dans laquelle les lymphocytes B peuvent s'activer au contact d'antigènes B spécifiques indépendamment des lymphocytes T,
- une zone médullaire comportant des macrophages et des lymphocytes B matures devenus plasmocytes qui vont circuler.

*Que deviennent les lymphocytes après leur activation (prolifération-différenciation) dans le ganglion ?*

Les cellules lymphocytaires activées vont migrer par le système lymphatique efférent vers la circulation sanguine en passant par un canal principal (canal thoracique) qui rejoint la circulation sanguine dans la veine sous-clavière gauche. Ces lymphocytes activés vont pouvoir alors rejoindre les zones lymphoïdes ou tissulaires où la défense immunitaire est nécessaire.

*Que deviennent les lymphocytes qui n'ont pas été activés dans les ganglions ?*

Ces lymphocytes restés "naïfs" vont "mourir" ou recirculer par les lymphatiques efférents pour recoloniser les organes lymphoïdes périphériques et y subir éventuellement une activation.

#### ■ Quel est le rôle de la rate ?

La rate est un organe lymphoïde comparable aux ganglions avec une organisation faite de follicules lymphoïdes. Contrairement aux ganglions, les antigènes ("portés" par des CD) et les lymphocytes activés quittent la rate par voie sanguine (et non par voie lymphatique).

#### ■ Quel est le rôle du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) ?

Les muqueuses sont un système particulièrement original et important car les sites muqueux sont une formidable zone d'échange avec l'environnement. L'infiltrat lymphocytaire de ces muqueuses constitue ce que l'on appelle le MALT (mucosa associated lymphoid tissue). Ce MALT existe dans de nombreux sites en particulier l'arbre respiratoire (BALT : bronchial-associated lymphoid tissue) et le tube digestif (GALT : gut-associated lymphoid tissue) surtout dans les amygdales, l'intestin et l'appendice. Il est admis que l'infiltrat lymphoïde du MALT contient autant de lymphocytes que tout le reste du système immunitaire. Ce système fonctionne comme les ganglions et la rate sur le principe d'une interaction entre les cellules présentatrices "professionnelles" (CD) et les lymphocytes. Dans l'intestin, la collecte des antigènes se fait par un système particulier formé de cellules épithéliales "multifenêtres" appelées cellules M qui captent les antigènes dans la lumière intestinale pour les présenter à des lymphocytes de la muqueuse regroupés dans des zones spéciales (appelées plaque de Peyer).

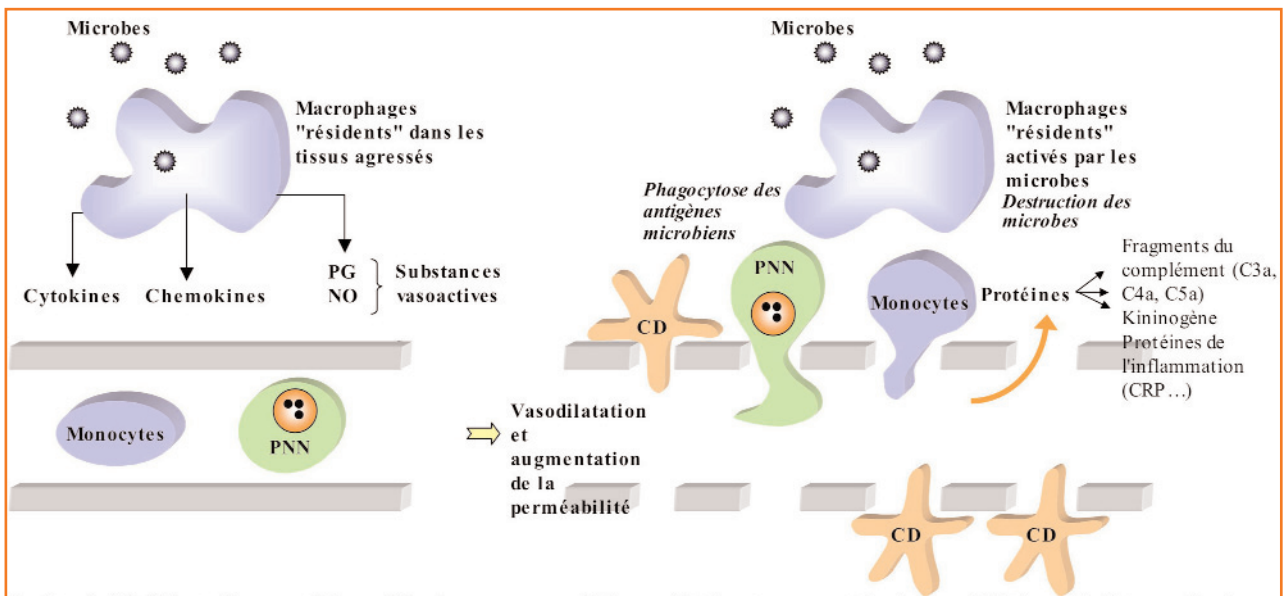
La particularité de ce tissu MALT est aussi d'apparaître et de disparaître au gré des infections ou des stimulations antigéniques contrairement aux ganglions et à la rate qui sont des organes lymphoïdes "persistants". Parfois, une organisation lymphoïde comparable est aussi observée dans d'autres tissus (glandes salivaires, synoviale), mais

dans ces conditions, cela traduit un phénomène immunitaire pathologique original à l'origine de maladies auto-immunes.

### 3.6. Les lymphocytes activés dans les organes lymphoïdes vont exercer différentes fonctions de défense (cytotoxicité, production d'anticorps), mais il se met en place aussi un contrôle régulateur qui doit éviter l'émergence de lymphocytes T et B auto-agressifs.

Cette régulation périphérique repose essentiellement sur différentes populations lymphocytaires régulatrices (LT régulateurs). Ces populations agissent par une inhibition de contact ou à la synthèse de certaines cytokines (IL-10, TGFβ). Il existe d'autres mécanismes de régulation, notamment de la production d'anticorps qui s'effectue par des systèmes d'homéostasie encore mal compris.

**FIGURE 8 - La phase aiguë de l'inflammation liée à une mise en jeu immédiate de l'immunité innée**



La phase aiguë de l'inflammation se caractérise par différents phénomènes :

- 1) Les micro-organismes activent les macrophages tissulaires à l'occasion d'une infection par différents mécanismes
- 2) Ces macrophages relarguent différentes substances vasoactives et pro-inflammatoires (cytokines) et des substances (chemokines) qui vont attirer d'autres cellules phagocytaires (PNN...).
- 3) Une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire font passer dans les tissus infectés des protéines (complément, kininogène...) et des cellules spécialisées dans la phagocytose (CD, monocyte, PNN...).
- 3) Cette phagocytose est destinée à éliminer les bactéries mais aussi à "récupérer" des antigènes (CD, macrophage) puis les transférer par des vaisseaux lymphatiques afférents vers un ganglion de proximité. Dans ces ganglions, ces cellules présentatrices vont éduquer les lymphocytes en leur présentant des antigènes microbiens.

PG : prostaglandine  
NO : monoxyde d'azote

## 4. Un exemple permettant d'illustrer l'organisation du système immunitaire : la défense contre les infections.

Pour essayer de comprendre le fonctionnement de notre système immunitaire, la meilleure façon est d'essayer d'analyser comment s'effectue une des réponses la plus fondamentale qui est la "neutralisation" d'un microbe. La fonction fondamentale et prioritaire de notre système immunitaire est d'éliminer les "intrus". Notre environnement comprend environ  $10^8$  constituants qui nous sont étrangers. Ces "intrus" sont des antigènes "exogènes" microbiens, toxiques ou autres. Ce nombre très important explique que notre système a dû faire preuve d'une grande ingéniosité pour trouver un mode de fonctionnement créant suffisamment de diversité pour répondre à tous ces antigènes "exogènes" sans être trop compliqué.

### 4.1. Que se passe-t-il quand un agent infectieux nous "contamine" ? Le rôle fondamental de l'immunité innée qui est une réponse simple et immédiate.

La première barrière de défense est celle de l'immunité innée. Il s'agit d'abord d'une défense mécanique représentée par la barrière épithéliale (peau, muqueuse). Quand le microbe passe cette barrière, il induit une réaction inflammatoire non spécifique qui est liée à différents médiateurs et à différentes cellules :

**ENCADRÉ 1****Les médiateurs de l'inflammation**

Tous ces médiateurs sont sécrétés pour "défendre" l'organisme en éliminant "l'agresseur". Cependant, quand ils sont produits en trop grande quantité ou mal éliminés, ils peuvent devenir "toxiques" pour l'organisme.

■ **Les amines vaso-actives**

L'histamine, la sérotonine et les kinines (bradykinines) sont vasodilatatrices, augmentent la perméabilité capillaire et facilitent la contraction des muscles lisses.

■ **Les protéines du complément**

Les voies classiques et alternes du complément sont activées permettant la synthèse de fragments opsonisants (C3b) ou des anaphylatoxines (C3a, C5a) induisant la libération d'histamines **FIGURE 9**.

■ **Les protéines de la coagulation**

Le facteur XII (facteur Hageman) active la kalicréine qui transforme le kininogène en bradykinine (amine vaso-active).

■ **Les médiateurs lipidiques**

Différentes substances sont libérées par le métabolisme des phospholipides (PL) membranaires **FIGURE 10**.

■ **Les radicaux libres dérivés de l'oxygène**

Anions superoxydes (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) **FIGURE 11**.

■ **Le monoxyde d'azote (NO)**

La production de monoxyde d'azote (NO) par une NO-synthétase constitutive permet la régulation de certains phénomènes physiologiques cellulaires. En cas d'agression, de plus grandes quantités de NO sont synthétisées grâce à une NO-synthétase inducible (iNos). Le monoxyde d'azote va alors augmenter les phénomènes de vasodilatation et de perméabilité capillaire et exercer des effets toxiques cellulaires importants dont l'objectif principal est d'éliminer les agents exogènes agresseurs.

■ **Les enzymes cellulaires**

Les polynucléaires activés et d'autres cellules macrophages (synoviocytes, chondrocytes...) libèrent de nombreuses enzymes (collagénase, élastase, phosphatase, hydrolase, cathepsine, myéloperoxydase) qui ont un rôle physiologique dans la phagocytose lysosomiale. Ces enzymes qui sont produites en excès et/ou qui sont mal contrôlées par les inhibiteurs enzymatiques physiologiques peuvent avoir une action toxique sur les cellules et la matrice extracellulaire.

■ **Les protéines de l'inflammation d'origine hépatique (protéine C réactive, sérum amyloïde A, alpha1-antitrypsine, haptoglobine, fibrinogène, céruloplasmines...)**

Ces protéines produites à la phase aiguë de l'inflammation sont essentiellement anti-inflammatoires car elles ont un rôle anti-protéase et peuvent faciliter l'épuration des débris cellulaires.

■ **Les protéines du choc thermique (heat shock proteins)**

Ces protéines sont des chaperons induits par différents stress pro-inflammatoires. Elles exercent surtout un rôle inhibiteur sur l'inflammation, mais participent aussi à d'autres phénomènes immunologiques notamment dans la présentation des antigènes aux lymphocytes et la synthèse d'immunoglobulines.

■ **Les peptides anti-bactériens naturels (defensine)**

Ce nouveau groupe de médiateurs très conservés (de l'insecte à l'homme) est un groupe original, participant à l'immunité innée. Leur rôle dans les défenses et leur éventuelle implication dans les maladies inflammatoires est en cours d'étude.

■ **Les corticoïdes endogènes**

Ces molécules sont de puissants anti-inflammatoires qui exercent leur action par différents mécanismes, notamment l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires.

■ Dans un tissu "agressé", l'activation des cellules "résidentes" de l'immunité (macrophages) est l'étape la plus précoce.

L'agression locale, qu'elle soit mécanique, chimique ou immunitaire, induit une activation des cellules phagocytaires présentes "naturellement" (résidentes) dans les tissus qui sont surtout des macrophages. Cette activation se fait selon une procédure dont les mécanismes sont de mieux en mieux connus **PARAGRAPHE 3.3 FIGURES 2 ET 8**. Ces macrophages activés vont libérer de nombreuses substances. Cette activation induit ainsi une vasodilatation avec une augmentation de la perméabilité capillaire qui permet l'afflux de cellules sanguines phagocytaires (cellules dendritiques, monocytes et polynucléaires) et aussi le passage de protéines circulantes, comme des fragments du complément (C3a, C4a, C5a) ou d'autres protéines dites "de l'inflammation" **ENCADRÉ 2 FIGURES 9 ET 10**. Ces protéines amplifient la réponse inflammatoire, exercent un effet antimicrobien, modulent la phagocytose (opsonisation) et permettent de contrôler cette inflammation (comme la C réactive protéine).

C'est aussi le mastocyte, présent dans les tissus, qui participe beaucoup à cette modification de la perméabilité vasculaire. La vasodilatation dépend également d'autres substances produites à partir de molécules sanguines ou des tissus comme les kinines **FIGURES 2 ET 8**.

■ Ces phénomènes initiaux activent et attirent les cellules phagocytaires.

Les cellules phagocytaires (cellules dendritiques, monocytes, macrophages, polynucléaires) ainsi activées vont "manger" les micro-organismes et libérer des médiateurs (prostaglandines, monoxyde d'azote, enzymes, radicaux libres) et de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , interleukine-6), des chémokines (IL-8, MCP-1...) qui vont attirer d'autres cellules de l'inflammation.

■ La réaction inflammatoire s'amplifie par un afflux de cellules immunitaires.

Les cellules de l'inflammation vont migrer dans les tissus provoquant l'élimination des agents microbiens mais entraînent l'apparition aussi des signes locaux qui expliquent les manifestations cliniques que l'on connaît comme la douleur, la rougeur, le gonflement et à l'extrême des phénomènes de nécrose "purulente".

C'est l'afflux rapide de cellules "professionnelles" de la présentation antigénique (cellules dendritiques, macrophages) qui va déterminer la suite des événements.

#### 4.2. Comment l'immunité innée facilite-t-elle l'apparition d'une réponse immunitaire adaptée ?

L'inflammation initiale crée des conditions idéales pour activer l'immunité adaptative **FIGURES 2, 6 ET 8**.

■ L'afflux dans le site infecté de cellules phagocytaires (macrophages, cellules dendritiques) capables de digérer les antigènes va permettre de prendre en charge des "morceaux" (antigéniques) de "l'intrus" capables d'activer les lymphocytes.

■ Les cellules "présentatrices" professionnelles, qui ont "pris en charge" les antigènes, vont migrer vers les tissus lymphoïdes (ganglions, rate, muqueuses) de la zone infectée. Dans ces tissus lymphoïdes de drainage, ces cellules vont "préparer" les antigènes microbiens afin de les présenter aux lymphocytes T qu'ils vont rencontrer dans ces organes lymphoïdes. Ce contact antigénique va permettre d'activer ces lymphocytes T.

■ C'est dans les organes lymphoïdes (surtout les ganglions) que la coopération entre LT et LB va permettre une maturation de ces LB en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.

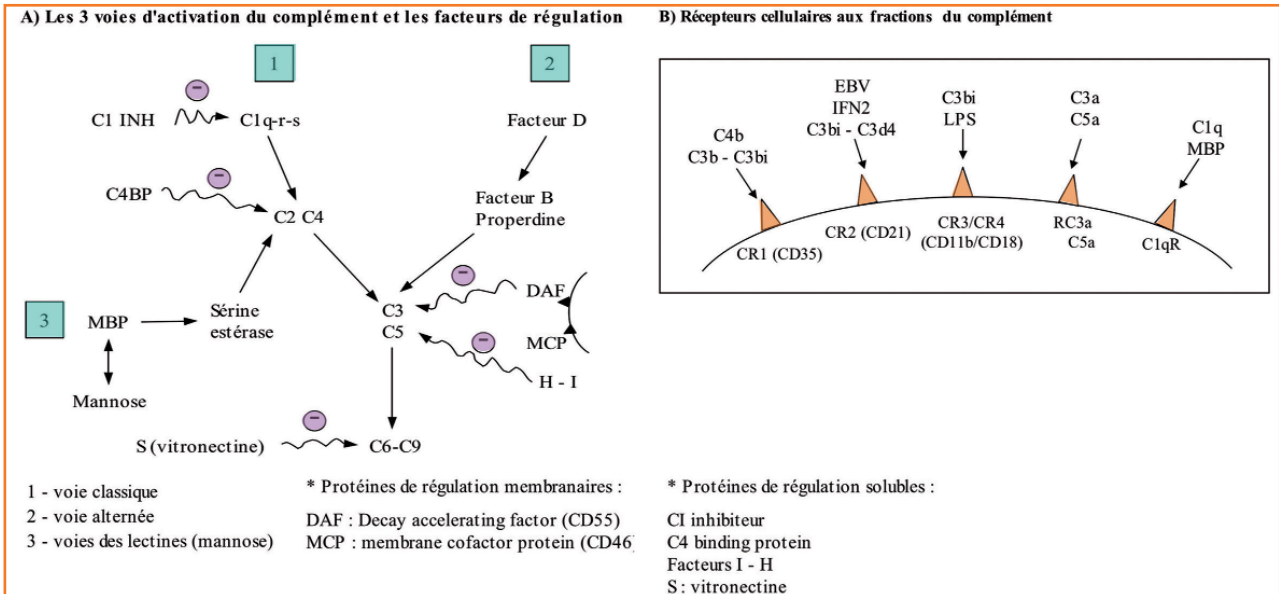
#### 4.3. Comment s'organise la défense lymphocytaire B ?

■ L'activation des lymphocytes B nécessite différents "signaux" **FIGURE 12**

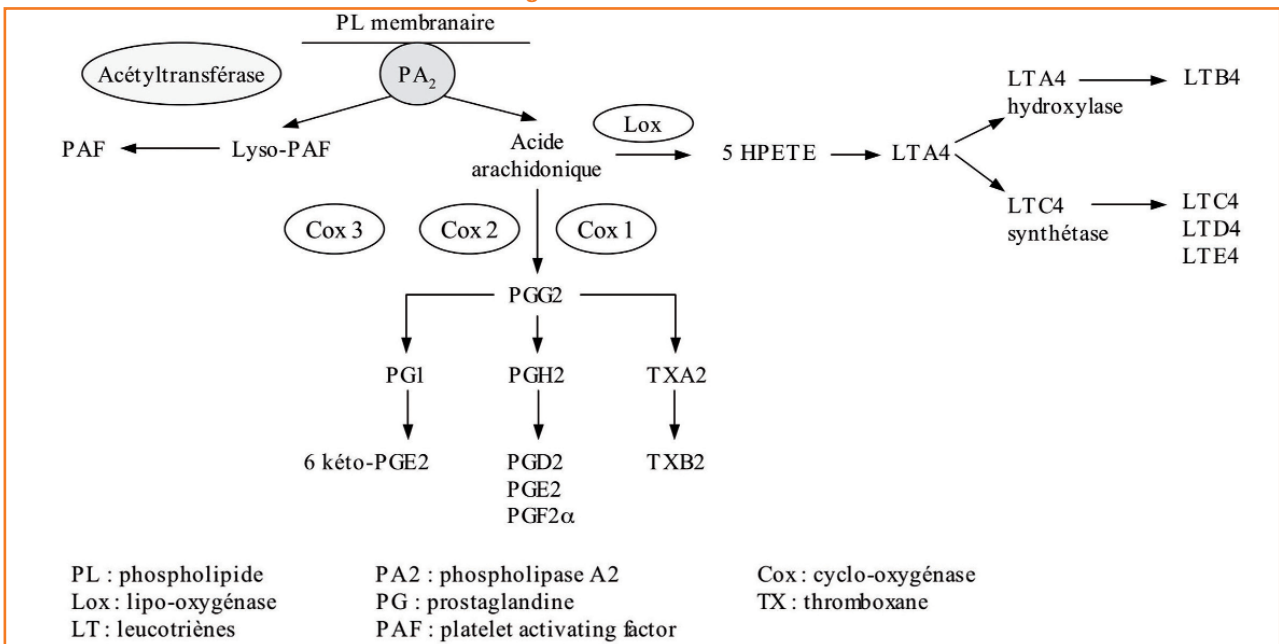
- Le premier signal s'effectue par reconnaissance d'un antigène par un récepteur membranaire spécifique du lymphocyte B qui est une immunoglobuline transmembranaire appelée BCR (B cell receptor). Le signal n'est transmis que si l'antigène active aussi le CD19. Contrairement aux antigènes reconnus par les lymphocytes T, ces antigènes appelés "B dépendants" peuvent être reconnus sans être "découpés" en épitopes. L'activation du couple BCR/CD19 va induire la production de facteurs de transcription qui modulent l'expression des gènes du LB.
- L'activation des lymphocytes B dépend aussi d'une coopération avec le lymphocyte T qui s'effectue dans les follicules des organes lymphoïdes périphériques. Cette coopération repose sur différents phénomènes :
  - Il faut un contact essentiellement par deux voies de co-stimulation appelées CD40/CD40 ligand et CD28 ou CTLA-4/B7.1 et 2 (appelée aussi CD80-86). Ces voies de co-stimulation sont très importantes dans les phénomènes d'activation cellulaire et peuvent être utilisées comme cible thérapeutique.
  - Il faut aussi différentes cytokines produites par les lymphocytes T (CD4) de type Th2 dont le type va déterminer le "choix" de l'anticorps produit (commutation isotypique).
- Cette activation nécessite aussi une cytokine appelée BAFF (B-cell activator factor of the TNF family) ou BlyS (B lymphocyte stimulator) qui va agir en se fixant sur des récepteurs spécifiques appelés TACI, BCMA

et surtout BAFF-R. Cette cytokine BAFF, produite essentiellement par des cellules dendritiques et les monocytes, peut jouer un rôle majeur dans l'activation et la survie des lymphocytes B normaux mais aussi auto-réactifs, ce qui a donc des conséquences pathologiques. Ce signal cytokinique peut activer les lymphocytes B indépendamment du signal antigénique produit par la stimulation du BCR. Cette activation peut s'effectuer hors des follicules lymphoïdes, en particulier dans la zone marginale **FIGURES 6 ET 7**.

**FIGURE 9 - Le système du complément**



**FIGURE 10 - Les médiateurs de l'inflammation d'origine membranaire**



- La PA2 dégrade les PL membranaires en acide arachidonique et en lyso-PAF :
  - le lyso-PAF est dégradé en PAF par les macrophages et les PN basophiles. Le PAF favorise l'agrégation plaquettaire et la vasodilatation ;
  - l'acide arachidonique est métabolisé par les cyclo-oxygénase (Cox) et la lipo-oxygénase (Lox).
- Les Cox sont de 3 types :
  - la Cox-1 est constitutive, c'est-à-dire présente et active dans presque toutes les cellules. Elle induit la synthèse des prostaglandines physiologiques régulant l'agrégation plaquettaire (par le thromboxane A2), la protection de la muqueuse digestive et la vascularisation rénale ;
  - la Cox-2 est surtout synthétisée lors d'une agression tissulaire. Elle favorise la synthèse de prostaglandines de l'inflammation dans les sites lésés. Cette Cox-2 peut aussi être constitutive dans le rein, le cerveau, les organes génitaux ;
  - la Cox-3 a un rôle mal connu.
- La Lox produit des leucotriènes (LTB4, LTC4, LTD4, LTE) qui augmentent la perméabilité vasculaire, la bronchoconstriction et le chimiotactisme des PNNéutrophiles.

- Récemment, il a été démontré que, comme les cellules de l'immunité innée, le lymphocyte B porte des récepteurs (famille des TLR) capables d'être activés par des signaux microbiens (PAMPS). L'activation de ces récepteurs joue un rôle physiologique mais peut aussi participer à l'activation de LB auto-réactifs dans les maladies auto-immunes.

### ■ Quelle est la fonction des LB activés ?

Le lymphocyte B activé (appelé plasmocyte) est avant tout la cellule qui va produire des anticorps. Cependant, le lymphocyte B a d'autres fonctions dans la réaction immunitaire. En effet, il participe à l'éducation thymique et à l'activation périphérique des LT car le LB peut se comporter comme une cellule présentatrice d'antigène et sécréter différentes cytokines (dont le TNF).

Les LB matures se transforment en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Ce sont ces anticorps qui sont les effecteurs principaux de l'immunité dite humorale. Schématiquement, les anticorps peuvent avoir trois actions en reconnaissant un antigène "exogène" :

- L'anticorps peut neutraliser, par exemple une toxine bactérienne, formant un complexe anticorps-toxine qui ne peut plus accéder aux récepteurs de la toxine. Ce complexe sera phagocyté par les macrophages et les polynucléaires.
- L'anticorps peut neutraliser une bactérie ou un virus en formant un complexe anticorps-microbe qui sera aussi phagocyté. Ce phénomène s'appelle l'opsonisation, c'est-à-dire que l'anticorps exerce un effet facilitateur de la phagocytose.
- L'anticorps peut également se fixer sur un micro-organisme et activer le système de complément qui va entraîner la lyse du microbe dont les débris seront phagocytés.

Ces différents mécanismes dépendent de différents facteurs et notamment de l'isotype de l'anticorps. Par exemple, seules les IgG1 et IgG3 peuvent activer le complément.

Cette production d'anticorps se fait en deux temps :

- Lors d'un premier contact avec l'antigène, il y a une réponse anticorps dite "primaire" qui se caractérise par une réponse faite d'IgM de faible affinité pour cet antigène, suivie après 15 à 20 jours de l'apparition d'IgG de plus forte affinité.
- Lors d'un deuxième contact avec un antigène, il y a une réponse "secondaire" plus rapide et plus intense (IgG de forte affinité), liée à la persistance de lymphocytes B mémoires.

FIGURE 11 - Les radicaux libres dérivés de l'oxygène

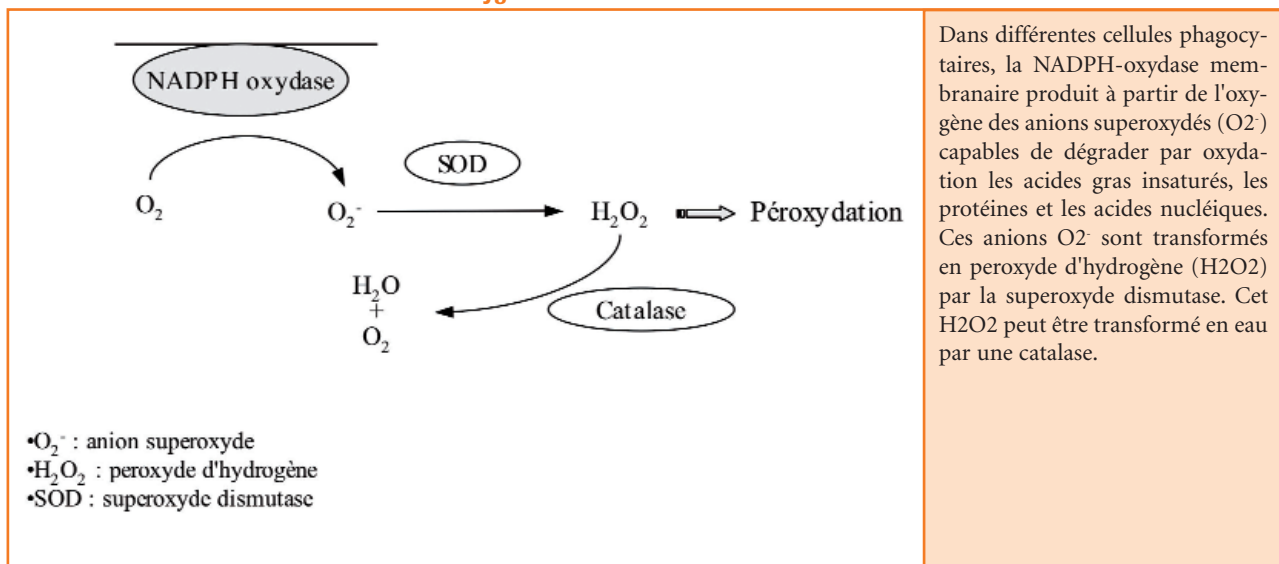
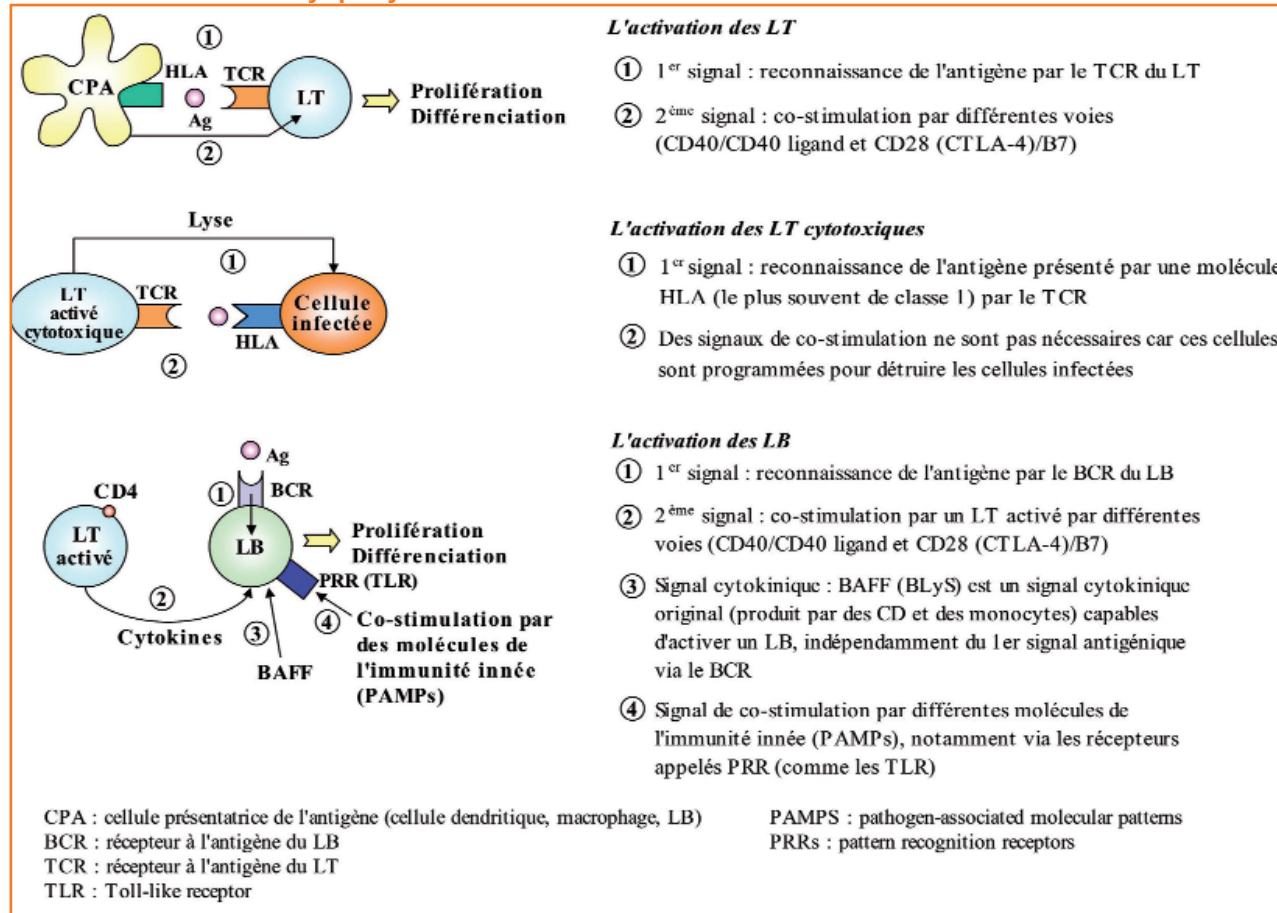




FIGURE 12 - Comment les lymphocytes sont-ils stimulés ?



#### 4.4. Comment s'organise la défense lymphocytaire T ?

■ **L'activation des lymphocytes T nécessite successivement deux signaux** **FIGURE 12 :**

- Le premier signal est la reconnaissance par le récepteur membranaire spécifique du LT appelé TCR (T cell receptor) d'un antigène présenté sous forme d'un peptide par les molécules HLA d'une cellule présentatrice. Ce système HLA, découvert lors des greffes de peaux de blessés pendant de la 2<sup>e</sup> guerre mondiale, est fait de gènes de classe 1 et 2 particulièrement polymorphes. Ces molécules HLA ont différentes fonctions, en particulier de présenter les peptides antigéniques dans les "poches" spécifiques par une machinerie cellulaire très originale. Le système HLA est le "verrou" de l'activation des lymphocytes T car ces lymphocytes T ne survivent que s'ils reconnaissent leurs antigènes spécifiques présentés par un HLA à son propre organisme (du soi). Ainsi, un peptide "étranger" présenté par une molécule HLA qui ne nous appartiendrait pas n'induirait aucune réaction immunitaire. Cette présentation antigénique est donc dite "restreinte" par les molécules HLA.

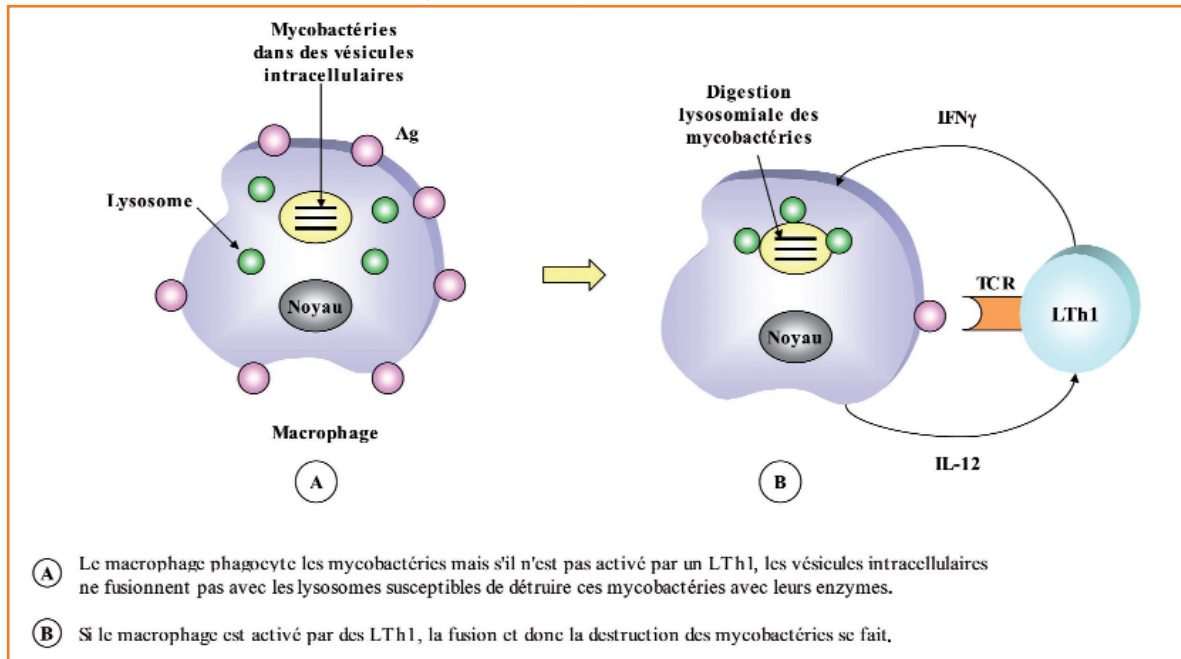
La différence majeure entre les types de molécules HLA n'est pas leur structure mais leur capacité à présenter des peptides d'origine différente.

- Les molécules HLA de classe 1, reconnues surtout par les lymphocytes T CD8, présentent des peptides de protéines synthétisées dans le cytosol comme les peptides viraux.
- Les molécules HLA de classe 2, reconnues par les LT CD4, présentent surtout des protéines présentes dans les vésicules intracellulaires issues de la phagocytose d'antigènes exogènes.

La reconnaissance de l'antigène présenté par la molécule HLA du "soi" provoque la transduction du signal par un complexe formé par le TCR et différentes autres molécules transmembranaires (CD3 et CD4 ou CD8) grâce à une phosphatase membranaire (CD45). Ce signal permet l'activation des facteurs de transcription des gènes du lymphocyte T.

- Cette activation n'est possible que s'il existe un 2<sup>e</sup> signal qui est une succession de contacts cellulaires liés à des molécules de co-stimulation comme celles des voies CD40/CD40 ligand et CD28 (CTLA4) / B7. L'expression de ces molécules est induite par le 1<sup>er</sup> signal (reconnaissance de l'antigène par le TCR) et la sécrétion de cytokines (IL-2) **FIGURE 14**.

FIGURE 13 - Les conséquences d'une organisation du système immunitaire chez l'homme



### ■ Quelles sont les fonctions des LT activés ?

Les lymphocytes T, responsables de l'immunité cellulaire, peuvent exercer plusieurs actions :

#### ■ Les lymphocytes CD8 cytotoxiques sont une population importante dans les phénomènes de défense.

Ces lymphocytes T cytotoxiques sont dans 90% des cas des lymphocytes T CD8 restreints par les molécules HLA de classe 1 mais aussi dans 5 à 10% des lymphocytes T CD4 restreints par les molécules HLA de classe 2 et dans 5% des lymphocytes T appelés gamma delta (récepteurs d'antigènes particuliers) non restreints par HLA. Il existe aussi des lymphocytes tueurs ou LAK (lymphokine-activated killer) qui sont des lymphocytes T CD8.

Ces lymphocytes T peuvent détecter des antigènes présents ou produits dans les cellules infectées (en particulier par les virus), alors que ces structures ne peuvent pas être détectées par les anticorps. C'est le travail des lymphocytes T cytotoxiques qui sont capables de détruire ces cellules infectées. Cette action se fait par des contacts intercellulaires, ce qui suggère que ces lymphocytes reconnaissent à la surface des cellules infectées des antigènes étrangers (par exemple viraux).

Ces lymphocytes T cytotoxiques assurent la défense par différents mécanismes :

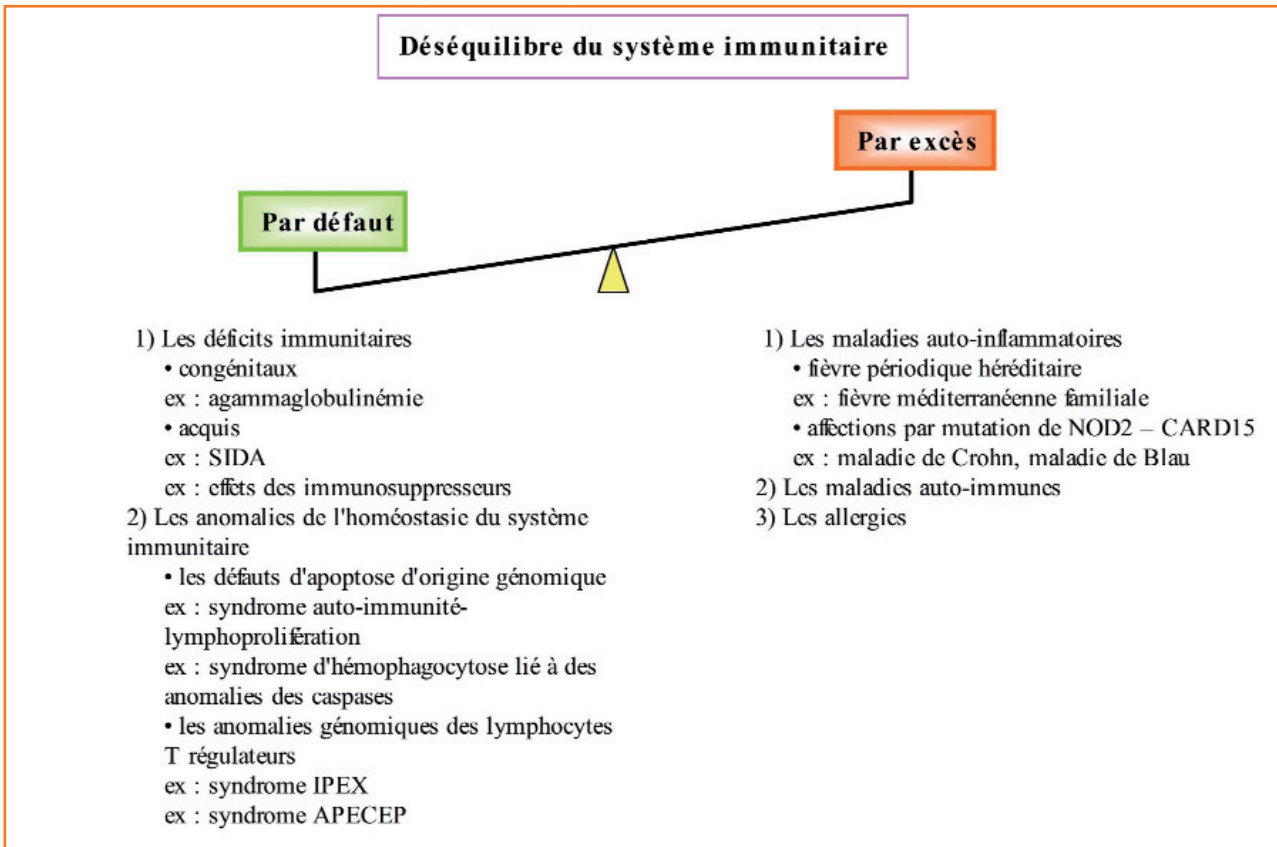
**1** La cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) est un des mécanismes majeurs, mais qui peut également s'effectuer par d'autres cellules (macrophages, monocytes, éosinophiles...). Dans ce cas, la cellule "antigénique" recouverte d'anticorps est reconnue par les récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines (Fc récepteur) des cellules cytotoxiques. Ce récepteur peut être spécifique des IgG (FcγR) ou des IgE (FcεR). Il en existe différentes isoformes chez l'homme qui ont des affinités différentes pour les fragments Fc.

**2** La cytotoxicité peut aussi être indépendante des anticorps.

Cette cytotoxicité s'effectue par trois mécanismes :

- l'exocytose de molécules cytotoxiques (enzymes) et des radicaux libres induisant la mort cellulaire par nécrose ;
- la libération de perforine et de granzyme (substance cytotoxique présente dans des granules. Ces substances entraînent la perforation de la membrane cellulaire, induisant la mort ;
- l'activation de récepteur membranaire comme Fas et les récepteurs TNFα (TNF R1) induisant l'apoptose de la cellule cible.

FIGURE 14 - Les conséquences d'une organisation du système immunitaire chez l'homme



Schématiquement, ces différentes maladies sont liées à deux types de mécanisme :

- Certaines sont d'origine génétique (à transmission mendélienne), c'est-à-dire qu'elles sont liées à l'anomalie bien précise d'un gène (déficits immunitaires congénitaux, déficits d'apoptose d'origine génomique, maladies auto-inflammatoires...)
- Certaines sont multifactorielles et acquises (sans transmission génétique), c'est-à-dire qu'elles sont liées à de multiples facteurs dont certains sont favorisés par un terrain génétique souvent complexe (maladies auto-immunes, allergies...)

■ *Les lymphocytes T CD4 auxiliaires ont de multiples fonctions.*

Ces lymphocytes T dits auxiliaires (Helper) sont caractérisés par un phénotype CD4.

Schématiquement, il existe deux types de LT CD4 :

- 1** Les LT CD4 Th1 ont comme fonction essentielle le contrôle des infections intracellulaires comme les mycobactéries qui ne sont pas éliminées par la défense immunitaire innée qui est insuffisante. En effet, les macrophages phagocytent les mycobactéries dans des vésicules qui ne peuvent pas fusionner avec les lysosomes macrophagiques dans lesquels ils devraient être détruits par les enzymes et protéines antibactériennes lysosomiales. Les LT CD4 Th1 vont alors induire une fusion des vésicules macrophagiques avec les lysosomes en activant les macrophages par la synthèse de cytokines comme l'interféron gamma **FIGURE 13**. Ces LT CD4 Th1 libèrent aussi des chémokines, qui attirent d'autres macrophages, et des cytokines (TNF $\alpha$ , lymphotoxine) qui participent à la réaction immunitaire.
- 2** Les LT CD4 Th2 sont surtout programmés pour stimuler les lymphocytes B à produire différents anticorps dont l'isotype dépendra de la cytokine produite par ces LT Th2. Par exemple, l'IL-4 induit plutôt la synthèse d'IgG1 et d'IgE. Il faut observer qu'il y a très peu d'antigènes qui peuvent stimuler directement les lymphocytes B naïfs. Généralement, l'antigène stimule d'abord les LT CD4 Th2 qui vont alors stimuler les lymphocytes B dans les follicules ganglionnaires.
- 3** Une population particulière de LT CD4 est appelée régulatrice. Cette population est indispensable à maintenir une certaine homéostasie du système immunitaire, en particulier en évitant l'apparition de populations lymphoïdes auto-réactives. Il existe différentes populations régulatrices appelées Th3, T R1 et T Reg **ENCADRÉ 2** **TABLEAU 1**.

**ENCADRÉ 2**

### Les lymphocytes régulateurs

Les lymphocytes régulateurs naturels, caractérisés par un phénotype CD4+ CD25+ sont présents spontanément sans induction. Ils agissent essentiellement par contact cellulaire, notamment par la voie de co-stimulation inhibitrice B7/CTLA-4. Bien qu'elles puissent produire de faibles quantités d'IL-10 et de TGFβ, ces cytokines n'ont probablement pas d'efficacité inhibitrice majeure. Contrairement aux autres populations lymphocytaires régulatrices, cette population est d'origine thymique. En effet, ces lymphocytes ont été sélectionnés dans le thymus selon leur affinité pour des auto-antigènes, dont l'expression est régulée par des mécanismes très originaux en particulier par un facteur appelé AIRE. C'est ce facteur AIRE qui explique qu'apparaissent dans le thymus des îlots de tissus "inattendus" (pancréas, thyroïde, glande salivaire) qui permettent d'éduquer les lymphocytes afin que ces structures soient préservées d'une réaction immunitaire "auto-agressive". Après leur éducation thymique, ces cellules vont alors migrer en périphérie où elles représentent à peu près 5% des lymphocytes circulants. La fonction de ces lymphocytes T Reg CD4 CD25+ dépend d'un facteur de transcription spécifique appelé Fox-P3. Aujourd'hui, il existe de nombreux exemples impliquant ces populations lymphocytaires T Reg dans la survenue de maladies inflammatoires et auto-immunes.

TABLEAU 1

Classe	Phénotype	Origine	Mécanisme d'action de la régulation immunitaire
T régulatrices naturelles	T CD4+, CD25+ Fox p3	Thymus	Contact cellule/cellule Sécrétion de l'IL-10 et du TGFβ (mécanisme accessoire)
TR1	T CD4+ Sécrétion de l'IL-10 et des cytokines Th1 et Th2 (IL-5)	Périphérie	Sécrétion de l'IL-10
T régulatrices sécrétrices d'IL-10	T CD4+ Sécrétion de l'IL-10	Périphérie	Sécrétion de l'IL-10 Contact cellule/cellule ?
Th3	T CD4+ Sécrétion du TGFβ	Périphérie	Sécrétion du TGFβ
Th1	T CD4+ Sécrétion de l'IFNγ	Périphérie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sécrétion de l'IFNγ qui inhibe la réponse Th2</li> <li>Sécrétion dans certains cas de l'IL-10 qui régule l'activation des LT Th1 en inhibant la synthèse d'IL-12 par les CD et macrophages*</li> </ul>
Th2	T CD4+ Sécrétion de l'IL-4, 5 et 13	Périphérie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sécrétion de l'IL-4 qui inhibe la réponse Th1</li> <li>Sécrétion de l'IL-10 qui régule Th1 en inhibant la synthèse d'IL-12 par les CD et macrophages*</li> </ul>

\* l'IL-12 macrophagique est un puissant inducteur de la différenciation des LT CD4 en LT CD4 Th1

#### 4.5. Quel est le rôle des populations cellulaires cytotoxiques appelées cellules NK (natural killer) ?

Ces cellules (NK) ne sont pas des lymphocytes T car elles n'expriment pas le TCR et le CD3. Elles sont caractérisées par la présence de récepteurs aux fragments Fc des immunoglobulines (FcR) et de récepteurs spécifiques activateurs et inhibiteurs et KAR (K cell activating receptor). Leur phénotype est souvent marqué par la présence du CD 56. Ces cellules, qui ont parfois une morphologie assez proche des lymphocytes T cytotoxiques (aspect LGL ou large granular lymphocyte (c'est-à-dire grand lymphocyte à grain)), sont cytotoxiques contre les cellules infectées et les cellules tumorales en reconnaissant des antigènes indépendamment de leur présentation par des molécules HLA (non restreinte par HLA). Elles ont la capacité d'être activées par des cellules exprimant peu ou pas de molécule HLA de classe I. C'est essentiellement par les KIR qu'elles reconnaissent les molécules HLA de classe I.

#### 4.6. Que se passe-t-il après l'activation des lymphocytes T et B ?

### ■ Comment naissent les familles de lymphocytes ?

L'objectif de notre système immunitaire est d'avoir un panel de lymphocytes T et B suffisamment large (principe de la diversité du répertoire) pour avoir au moins un lymphocyte T ou B (avec chacun un récepteur T (TCR) ou B (BCR) spécifique) capable de reconnaître un des  $10^8$  antigènes "étrangers". Ainsi, après l'activation spécifique d'un lymphocyte T ou B, il faut que ces lymphocytes se multiplient sous la forme de multiples petites cellules filles pour être suffisamment nombreux pour exercer leurs fonctions. Ce phénomène s'appelle l'expansion clonale qui a généralement lieu dans les ganglions, après la rencontre d'un lymphocyte immature et d'un antigène. Lors de cette rencontre, les lymphocytes vont stopper leur migration et se développer en prenant une grande taille, expliquant qu'on les appelle lymphoblastes. A partir d'un lymphocyte mère, vont apparaître des milliers de petits lymphocytes et cela souvent en 4-5 jours.

### ■ Que deviennent les lymphocytes activés ?

Les lymphocytes activés "effecteurs" ont une demi-vie limitée mais ils peuvent persister sous la forme d'une population lymphocytaire mémoire. Ce phénomène de mémoire immunologique est fondamental pour les espèces mais ces mécanismes cellulaires ou moléculaires ne sont pas complètement compris. Cette mémoire permet une réponse immunitaire secondaire beaucoup plus rapide et plus puissante à la réapparition de l'antigène. C'est ce phénomène qui est utilisé pour la vaccination anti-infectieuse.

## 5. Les différentes formes de réponse immunitaire.

Pour répondre à sa fonction de défense (contre un microbe ou contre une cellule tumorale), le système immunitaire utilise différentes formes de réponses que l'on a, pour des raisons didactiques, schématisées en quatre réponses stéréotypées de l'ancienne mais célèbre classification de Gell et Coombs. En fait, cette classification est aujourd'hui désuète. Seule la réaction de type 1 correspond à une réponse assez bien codifiée qui est la réaction "allergique immédiate". Les autres réactions sont des modélisations théoriques car dans la réalité, en particulier dans les maladies auto-immunes mais aussi dans l'asthme, les différents mécanismes se combinent.

TABLEAU 2

Type		Délai	Mécanisme	Clinique
Type I	Hypersensibilité médiée par les IgE	2-30 min	Pontage des IgE par l'allergène entraînant une activation des mastocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anaphylaxie systémique</li> <li>Réaction clinique immédiate locale</li> </ul>
Type II	Hypersensibilité médiée par les IgG	5-8 h	Ac cytotoxique (C, ADCC) ou Ac anti-récepteurs cellulaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réactions transfusionnelles</li> <li>Anémies hémolytiques auto-immunes</li> </ul>
Type III	Hypersensibilité due aux IC	2-8 h	Dépôt d'immuns complexes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maladie sérique...</li> </ul>
Type IV	Hypersensibilité retardée	24-72 h	Immunité cellulaire liée à des LT CD4 (Th1, Th2) et des LT CD8 (cytotoxiques)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dermatite de contact</li> <li>Rejet de greffe</li> </ul>



### 1. En pratique, comment explorer l'immunité humorale ?

- Recherche de complications infectieuses (surtout bactériennes), auto-immunes et néoplasiques et d'antécédents familiaux de déficit immunitaire.
- Analyse globale quantitative :
  - Dosage des immunoglobulines (valeurs chez l'adulte) :
 

IgG : 7-15 g/l	IgD : 0-150 mg/l
IgA : 0,6-4 g/l	IgE : 3-190 U/ml
IgM : 0,6-3 g/l	
  - Étude (phénotypage) des lymphocytes B périphériques :  
Lymphocytes B (CD19/CD20) : 200-1250/mm<sup>3</sup> polytypiques (2/3 kappa et 1/3 lambda).
- Analyse globale fonctionnelle :  
Étude des anticorps vaccinaux (ex : anti-pneumococcique, antitétanique).

### 2. En pratique, comment explorer l'immunité cellulaire ?

- Interroger le patient pour rechercher des antécédents familiaux de déficit immunitaire.
- Recherche de complications infectieuses (surtout virales) et/ou néoplasiques.
- Analyse globale fonctionnelle :  
Étude d'une réaction cellulaire à l'injection d'un antigène. Ex : intradermoréaction à la tuberculine ou à la candidine.
- Analyse globale quantitative - Étude (phénotypage) des lymphocytes périphériques en cytométrie de flux :
  - Lymphocytes totaux : 1500 – 5000/ml
  - Lymphocytes
 

T CD3 : 1400-4000/ml
T CD4 : 600-2500/ml
T CD8 : 350-1500/ml
T CD4/T CD8 : 0.98-3.20
  - Cellules NK (CD56 – CD16) : 150-1000/ml
- Analyse spécifique :  
Étude in vitro de lymphoprolifération contre des antigènes (candidine, tuberculine) ou des mitogènes (phytohémagglutinine, concanavaline A, pokeweed mitogen, anti-CD3).

### 3. En pratique, comment explorer l'immunité innée ?

- Il n'existe pas de stratégie d'exploration globale, mais différents aspects de cette immunité peuvent être évalués :
  - Dosage du complément total (CH50) et de ses fractions.
  - Evaluation quantitative des cellules de l'immunité innée :
    - Monocytes sériques
    - PNN, PNE, PNB
  - Étude de la phagocytose.
- Pour beaucoup d'autres aspects, les explorations faites ne sont que du ressort de la recherche.

### 3<sup>e</sup> partie Quelles sont les conséquences cliniques d'une dérégulation du système immunitaire ?



Une dérégulation du système immunitaire est un des éléments-clés de la pathogénie de nombreuses affections (FIGURES 3 ET 14). Schématiquement, il existe deux situations différentes.

#### 1. La première situation est celle qui est caractérisée par un défaut de fonctionnement du système immunitaire, ce qui se traduit par "un déficit immunitaire".

**1.1 Les déficits immunitaires les plus caractéristiques sont les formes congénitales dont il existe chez l'homme plus d'une centaine de formes.** Chacune de ces formes est caractérisée par une maladie précise. Selon l'anomalie génétique :

- Il peut s'agir d'un déficit de l'immunité adaptative, en particulier une absence totale de lymphocytes T et B (déficit immunitaire combiné sévère) ou l'absence plus spécifique d'une catégorie de lymphocytes comme les déficits humoraux (agammaglobulinémie de Bruton) marqués par l'absence de lymphocytes B.
- Il existe également des déficits de l'immunité innée, en particulier des anomalies de la phagocytose et des déficits en complément qui sont connus depuis longtemps. Il a aussi été décrit récemment des déficits plus spécifiques de certaines molécules de l'immunité innée comme des déficits en interféron gamma et de ses récepteurs ou même de certains éléments très précis des voies de signalisation (Ex : anomalie d'IRAK 4 qui est la molécule des voies de signalisation des TCR et de l'IL1 responsables d'infections pneumococciques).

Ces déficits sont surtout responsables d'infections répétées dont le type est déterminé par l'anomalie du système immunitaire (Ex : infections répétées à mycobactérie en cas de déficit de la voie de l'interféron gamma). Ces déficits se compliquent également de manifestations auto-immunes et de complications lymphoprolifératives ou néoplasiques. Cette observation confirme bien le rôle-clé du système immunitaire dans ces différentes affections, confirmant les relations entre auto-immunité et néoplasie.

**1.2 Il existe aussi des déficits immunitaires acquis** dont l'exemple le plus célèbre est le SIDA, lié à un virus qui détruit les lymphocytes T, les cellules dendritiques et les macrophages qui portent le co-récepteur CD4. Il existe d'autres déficits surtout au cours des traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, biothérapie) qui expliquent l'augmentation du risque infectieux et dans certaines situations très particulières du risque néoplasique.

**1.3 Des affections génétiquement déterminées (à transmission mendélienne) peuvent entraîner un déséquilibre de l'homéostasie du système immunitaire.** Ces affections sont souvent classées parmi les déficits immunitaires, mais elles se traduisent par des manifestations essentiellement lymphoprolifératives et auto-immunes

- Les affections caractérisées par une dérégulation constitutionnelle de l'apoptose entraînant un déficit d'homéostasie du système immunitaire.
  - L'un des meilleurs exemples est le syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (auss appelé ALPS pour auto-immune lymphoproliférative syndrom). Ce syndrome se caractérise par des anomalies génétiques (mutation du système Fas-Fas ligand) qui régule l'apoptose des cellules de l'immunité. En cas de mutation de Fas ou Fas ligand, il apparaît un défaut d'apoptose qui va entraîner une dérégulation de l'homéostasie lymphocytaire. Les patients vont alors développer des manifestations auto-immunes puis une lymphoprolifération originale faite de lymphocytes T alpha/bêta matures mais n'exprimant ni CD4, ni CD8 (lymphocytes T double négatifs). L'étude des différentes variétés de ce syndrome a permis de mieux comprendre le rôle de l'apoptose dans la régulation du système immunitaire.
  - L'autre exemple sont les différents syndromes d'hémophagocytose qui sont la conséquence aussi d'anomalies génomiques notamment des caspases, enzymes impliquées dans les voies d'apoptose.
- Il a été découvert récemment deux syndromes auto-immuns très rares mais très originaux liés aussi à

des anomalies génomiques précises. A l'image du syndrome ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome), ce sont aussi des exemples de maladies auto-immunes à transmission mendélienne :

- Le syndrome APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome) est une atteinte auto-immune polyendocrinienne (parathyroïde, thyroïde, surrénale, pancréas...) T dépendante. Ce syndrome est la conséquence d'un déficit génétique de AIRE, facteur de transcription de l'éducation thymique des LT régulateurs.
- Le syndrome IPEX (immune dysregulation polyendocrinopathy-enteropathy X-linked) est une atteinte auto-immune (endocrinienne et intestinale) T dépendante. Ce syndrome est lié à un défaut génétique de Foxp-3 qui est le facteur de transcription spécifique des LT régulateurs CD4+ CD25+.

## 2. La deuxième situation est celle caractérisée par un fonctionnement du système immunitaire le plus souvent par excès.

Dans ce contexte, il existe schématiquement trois grands groupes d'affections de fréquence très différente :

**2.1 Les maladies auto-inflammatoires qui sont un groupe d'affections identifiées récemment.** Elles sont caractérisées par une dérégulation de l'inflammation d'origine génétique. C'est l'anomalie d'un seul gène qui va produire une réaction inflammatoire qui peut avoir de nombreuses conséquences systémiques. Il existe schématiquement deux groupes de maladies auto-inflammatoires :

- les fièvres récurrentes héréditaires qui comprennent la fièvre méditerranéenne familiale (ou maladie périodique), le syndrome hyperIgD et d'autres affections comme les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (appelée CAPS pour cryopyrine-associated periodic syndrome) qui sont le syndrome de Muckle-Wells, l'urticaire au froid et le CINCA) ou le TRAPS syndrome (syndrome lié à des mutations du récepteur du TNF) ;

- l'autre groupe de maladies inflammatoires comprend certaines formes de maladie de Crohn, le syndrome de Blau (appelé aussi sarcoïdose familiale) et probablement d'autres affections proches de ces maladies granulomateuses. Dans ces affections, il existe des anomalies génomiques (mutation du gène NOD2/CARD15) qui se traduisent par une dérégulation de la réponse cellulaire aux composés bactériens. Ces affections peuvent être considérées comme des perturbations de la réponse immunitaire innée, d'origine génétique.

D'autres maladies inflammatoires comme la maladie de Still de l'adulte ou le syndrome PFAPA (qui associe fièvre périodique, aphte, pharyngite et adénopathie cervicale) restent de mécanisme inconnu. Il est vraisemblable que dans les années à venir, nous découvrirons de nombreuses autres maladies auto-inflammatoires, ce qui permettra de démembrer des groupes d'affections connus, comme par exemple celui des arthrites juvéniles idiopathiques.

**2.2 Les maladies auto-immunes sont un groupe particulièrement original et important.** Ces maladies peuvent être induites par des mécanismes différents. En d'autres termes, il n'existe pas un mécanisme inducteur et lésionnel unique pour l'ensemble des maladies auto-immunes, mais des mécanismes différents qui reposent schématiquement sur deux grands types d'anomalies :

- la diminution de la tolérance expliquant l'immunisation contre un antigène du "soi" (auto-antigène). Cette auto-immunité peut être liée à différentes modifications comme par exemple :
  - des modifications des conditions locales liées à un agent infectieux qui rend un auto-antigène "immunisant" ou l'exposition d'auto-antigènes présents théoriquement dans des sanctuaires du système immunitaire (ex : auto-immunité anti-cristallin après un traumatisme de l'œil),
  - des modifications plus générales comme un déficit des fonctions de tolérance lié à des anomalies génomiques ou un déficit quantitatif fonctionnel des lymphocytes T régulateurs.
- l'augmentation de la réponse immunitaire contre un ou des antigènes de soi expliquant une auto-immunisation par :
  - une réactivité croisée ou une modification d'un auto-antigène par un antigène exogène ou d'une expression anormale d'une molécule de co-stimulation (CD40/CD40 ligand, CD28 (CTLA4)/B7, 1 et 2) qui va entraîner une rupture de tolérance,
  - une augmentation générale de la réponse immunitaire aux antigènes du fait d'une anomalie génomique constitutionnelle ou acquise, par exemple de la co-stimulation et de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ ) ou de cytokines activant les populations auto-réactives (BAFF) ou de cytokines régulant l'équilibre Th1/Th2 (interféron).



Cette présentation simpliste des mécanismes d'auto-immunité est un peu réductrice, car en réalité l'auto-immunité s'explique par différents mécanismes "en cascade" qui s'additionnent pour induire la maladie auto-immune.

**2.3 Les lymphoproliférations sont aussi la conséquence d'un fonctionnement par "excès" du système immunitaire. Cet excès peut être lié à la dérégulation d'un mécanisme élémentaire, comme l'apoptose, mais aussi à des phénomènes de stimulation chronique.**

■ Dans la plupart des maladies auto-immunes (PR, Sjögren), il y a un excès de lymphocytes B que l'on considère comme la conséquence d'une stimulation immunitaire chronique liée à des auto-antigènes. Cette stimulation pourrait être initialement induite par un agent de l'environnement comme l'illustre l'exemple des lymphomes qui compliquent les cryoglobulinémies liées au virus de l'hépatite C.

■ Le syndrome APLS est un exemple rare mais caricatural du rôle des anomalies d'apoptose génétiquement déterminée. Il existe d'autres exceptions comme les lymphomes folliculaires dont la translocation chromosomique (t14-18) entraîne une dérégulation de l'expression de Bcl-2 qui est un gène régulant l'apoptose. Ainsi, dans ces deux situations, les lymphocytes "malins" prolifèrent car le système immunitaire ne les élimine plus.

**2.4 Le dernier groupe d'affections "dysimmunitaire" par "excès" sont les maladies allergiques.**

Ces affections sortent du cadre de cette revue mais elles sont un domaine particulièrement important et fréquent.

En conclusion, la classification "mécanistique" des maladies inflammatoires préfigure peut-être une nouvelle approche diagnostique. Dans un avenir proche, une maladie sera détectée par des signes cliniques et biologiques mais elle devra aussi être caractérisée par son mécanisme immunologique. Cette approche pourrait permettre un diagnostic "moléculaire" de certaines maladies inflammatoires ! Ainsi, il est possible que l'on identifie plusieurs formes de PR, de lupus et de sclérodermies. Il sera aussi possible d'envisager une stratégie thérapeutique "à la carte", choisie selon l'anomalie immunologique dominante... c'est un peu provocateur mais c'est peut-être pour bientôt !

## 4<sup>e</sup> partie **Quels sont les principes généraux des traitements immunomodulateurs ?**

L'immunothérapie a fait des progrès considérables, mais elle n'a pu se concevoir de façon moderne qu'avec le développement d'outils biologiques nouveaux. Deux pré-requis sont donc nécessaires :

- Avoir la capacité de créer des outils "biologiques" efficaces, en particulier des anticorps monoclonaux et des protéines de fusion comme des récepteurs solubles.
- Savoir identifier une cible thérapeutique très spécifique pour agir "au cœur" de la maladie et si possible éviter les dégâts collatéraux.

Aujourd'hui, différents outils biologiques ont été développés dans les maladies inflammatoires avec conceptuellement différents objectifs :

### 1. Bloquer une cytokine pro-inflammatoire (comme le $TNF\alpha$ ou l'IL-1) en utilisant un anticorps monoclonal ou un récepteur soluble.

Les inhibiteurs du  $TNF\alpha$  sont des anticorps monoclonaux (adalimumab ou infliximab) ou des récepteurs solubles (étanercept) qui ont démontré leur efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthropathies, la maladie de Crohn, mais qui laissent présager aussi une efficacité intéressante dans d'autres indications, comme les vascularites, les myosites, et même des maladies comme les uvéites, la sarcoïdose ou l'amylose. Il y a d'autres cibles potentielles en particulier BAFF qui est une cytokine majeure pour les LB autoréactifs et l'IL-6.

### 2. Utiliser un inhibiteur capable de neutraliser une cellule.

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface de certains lymphocytes B. Cet anticorps qui a été déjà très largement utilisé dans les lymphomes B semble également très intéressant dans les différentes maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, mais peut-être aussi le lupus, le syndrome de Gougerot-Sjögren, les cytopénies auto-immunes et même d'autres affections, comme les vascularites à ANCA et les cryoglobulinémies.

### 3. Neutraliser l'activité d'une cellule en inhibant ses capacités de prolifération.

L'abatacept est une protéine de fusion (CTLA4 Ig) capable de bloquer les lymphocytes T, en particulier dans les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus), mais aussi dans d'autres situations comme le rejet de greffe d'organe.

### 4. Utiliser une protéine recombinante ayant des pouvoirs anti-inflammatoires ou immunomodulateurs.

L'interleukine 10 recombinante a été utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde sans démontrer toutefois une efficacité clinique suffisante.

### 5. Bloquer un mécanisme important de l'inflammation comme le recrutement des cellules pro-inflammatoires.

A titre d'exemple, il est possible de développer des inhibiteurs des chémokines ou des intégrines ou un inhibiteur de l'angiogenèse. Cette stratégie est en cours de développement dans différentes affections comme l'illustre le natalizumab (anticorps monoclonal anti-intégrine) dans la sclérose en plaques et la maladie de Crohn dont le développement vient d'être arrêté en raison de l'apparition de leucoencéphalopathies.

### 6. Favoriser un mécanisme régulateur comme l'apoptose, ce qui peut permettre d'éliminer des cellules auto-réactives anormalement activées.

Pour l'instant, cette option thérapeutique appelée "apomodulation" n'est qu'en cours d'évaluation.

## 7. Induire une réaction immunitaire régulatrice par l'injection d'un peptide à la manière d'une vaccination.

Cette technique très élégante n'en est qu'à ses balbutiements, mais elle aurait l'avantage d'agir avec une certaine spécificité avec peu d'effets indésirables "collatéraux". Une des cibles les plus intéressantes de cette approche est la régulation des populations LT régulatrices dans les maladies auto-immunes.

Au total, le concept d'immunothérapie n'en est probablement qu'à ses débuts. L'avenir va se faire schématiquement dans cinq directions :

- Le développement de nouveaux outils biotechnologiques devra tenir compte des caractéristiques individuelles. En effet, la réponse thérapeutique à un anticorps monoclonal ou à un récepteur soluble peut être déterminé génétiquement comme cela a été démontré pour le rituximab dans les lymphomes (rôle des gènes codant pour les récepteurs des fragments Fc des immunoglobulines). La biotechnologie pourrait aussi permettre de nouvelles modalités d'administration notamment en prolongeant la demi-vie par l'utilisation du polyéthylène glycol ou d'autres molécules. L'avenir permettra également d'envisager des vectorisations originales mimant des mécanismes de défense physiologiques comme l'ARN interférant.
- La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques sera une étape importante car il faudra dans chaque maladie connaître la cible la plus pertinente. Il sera même envisageable d'agir sur plusieurs cibles thérapeutiques simultanément ou successivement afin d'enrayer le plus profondément possible la maladie. La pertinence de cette stratégie reste à démontrer.
- La recherche de nouvelles indications sera une évolution nécessaire et utile. Cependant, chaque nouvelle indication nécessiterait une validation rigoureuse car les spéculations expérimentales ne résistent pas toujours à l'épreuve clinique. Ainsi, malgré des arguments théoriques séduisants, il a été démontré récemment dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire que les anti-TNF n'avaient pas véritablement d'intérêt clinique.
- L'évaluation de la tolérance en cas de traitement prolongé ou répété sera également un enjeu majeur car il est indispensable de définir le rapport bénéfice/risque de ces nouveaux médicaments. Ces modulateurs du système immunitaire font craindre par définition des infections inattendues, mais aussi l'apparition de cancers solides et de lymphomes. Il est indispensable dans ces affections inflammatoires chroniques d'être attentifs à ce risque.
- L'évaluation des stratégies thérapeutiques est aussi une question essentielle. L'enjeu des prochaines années sera d'optimiser la stratégie d'utilisation des biothérapies en déterminant notamment s'il y a intérêt à "frapper fort d'emblée" pour rechercher le plus vite possible une rémission complète ou plutôt d'agir de façon progressive. Dans les maladies les plus chroniques, il sera indispensable de savoir quel est l'intérêt d'un traitement continu par rapport à un traitement séquentiel.

Les progrès de l'immunothérapie sont fantastiques, mais le chantier de l'évaluation est gigantesque car il va falloir déterminer maintenant "le bon traitement" pour "le bon malade" et "au bon moment" de sa maladie. Le nombre de paramètres susceptibles de varier selon les individus rend l'équation complexe à résoudre.



### Les points forts :

1. Le système immunitaire est une machine sophistiquée qui est composée d'une défense de première ligne appelée immunité archaïque ou "innée" et d'une immunité capable de s'adapter à des variations rapides des agresseurs appelées immunité "adaptative".
2. L'immunité innée repose sur des cellules (macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires, mastocytes) qui ont la capacité de phagocyter "l'intrus" et de produire des médiateurs de la phase inflammatoire aiguë qui comprennent des médiateurs anti-inflammatoires (enzymes, peptides anti-microbiens, radicaux libres) et des facteurs vaso-actifs et chimiotactiques qui doivent faciliter l'afflux de cellules de l'immunité.
3. L'activation des cellules de l'immunité innée s'effectue essentiellement par des débris microbiens appelés PAMPs qui viennent se fixer sur des récepteurs appelés PRR dont l'une des familles la plus importante est appelée TLR (Toll-like receptor). Ces PAMPs induisent une activation de la cellule qui va produire différentes molécules de l'immunité innée (enzymes, prostaglandines, NO...) et de molécules permettant l'activation de l'immunité adaptative (HLA, molécules de co-stimulation...).
4. Les cellules de l'immunité innée sont programmées pour induire une réponse immédiate contre l'intrus, alors que les cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes) ont besoin d'une éducation qui se fait dans les organes lymphoïdes centraux (thymus et moelle osseuse), puis d'une activation qui se fait dans les organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions, moelle osseuse, muqueuses).
5. L'éducation primaire des lymphocytes T (dans le thymus) et des lymphocytes B (dans la moelle osseuse) est une étape fondamentale qui permet la sélection des bons lymphocytes suffisamment efficaces pour détruire "l'intrus", mais incapables de réagir contre nos propres constituants (le "soi"). Ces lymphocytes doivent donc être tolérants car, dans le cas contraire, il y a apparition d'une maladie auto-immune.
6. L'activation des lymphocytes T et B dans les organes lymphoïdes périphériques se fait au contact de cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques) dont la "profession" est de capter les "intrus" en périphérie (c'est-à-dire dans les zones agressées) pour les présenter à ces lymphocytes. La cellule-clé est la cellule dendritique, intermédiaire indispensable entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Cette activation antigénique s'effectue dans les ganglions, la rate, mais aussi les muqueuses qui sont une zone d'échange très originale qui comporte un tissu lymphoïde particulier, appelé MALT (mucosa associated lymphoid tissue).
7. La régulation de la réponse immunitaire s'effectue également par des systèmes de contrôle périphérique, notamment des populations lymphocytaires T régulatrices qui semblent très importantes.
8. L'exploration du système immunitaire peut s'effectuer en pratique par une interrogation, des tests et des dosages simples.
9. Une anomalie du système immunitaire peut se traduire par un "défaut de fonctionnement" (déficits immunitaires et anomalie de l'homéostasie) ou par un "excès de fonctionnement" (maladies auto-immunes, maladies auto-inflammatoires et allergies).
10. Parmi les déficits immunitaires, on distingue ceux qui sont d'origine congénitale (transmis de façon mendélienne) et ceux qui peuvent être acquis (liés à un virus (VIH) ou un traitement).

11. Des déséquilibres de l'homéostasie du système immunitaire liés à des anomalies génomiques (à transmission mendélienne) se traduisent par des complications lymphoprolifératives et auto-immunes comme le syndrome ALPS (auto-immune lymphoproliferative syndrom) lié à des mutations du système Fas-Fas ligand.
12. Les maladies auto-inflammatoires se caractérisent par une dérégulation de l'inflammation d'origine génétique (à transmission mendélienne). Parmi elles, on distingue les fièvres récurrentes héréditaires comprenant la fièvre méditerranéenne familiale, le syndrome hyper-IgD et d'autres affections apparentées liées à des anomalies des gènes NOD2/CARD15 comme certaines formes de maladie de Crohn et le syndrome de Blau.
13. Une meilleure connaissance du système immunitaire a permis le développement de nouveaux immunomodulateurs grâce à des outils thérapeutiques "biologiques" en particulier des anticorps monoclonaux et des protéines de fusion. Cette nouvelle approche a déjà été mise en application avec la commercialisation de plusieurs molécules qui permettent de :
  - bloquer une cytokine pro-inflammatoire comme le  $TNF\alpha$  et l'IL-1 par un anticorps monoclonal ou un récepteur soluble (infliximab, adalimumab, étanercept, anakinra),
  - utiliser un inhibiteur (anticorps monoclonal) capable de neutraliser une cellule, comme le rituximab qui est un anticorps monoclonal anti-lymphocyte B (anti-CD20),
  - neutraliser l'activité d'une cellule en réduisant ses capacités de prolifération par une protéine de fusion comme l'abatacept (CTLA4-Ig),
  - utiliser une protéine recombinante ayant des pouvoirs anti-inflammatoires immunomodulateurs, comme l'IL-10,
  - bloquer un mécanisme important de l'inflammation comme le recrutement de cellules pro-inflammatoires en utilisant par exemple un anticorps monoclonal anti-intégrine (natalizumab ou efalizumab),
  - favoriser un mécanisme régulateur comme l'apoptose et surtout la régulation périphérique assurée par les lymphocytes T régulateurs.

## Les grandes questions :

1. Le poids de l'immunité innée dans la pathogénie des maladies inflammatoires et auto-immunes a été longtemps négligé. Quel est respectivement le poids de ces deux types d'immunité dans ces maladies ?
2. L'immunité innée est une immunité archaïque dont l'activation repose sur des familles de récepteurs dont les TLR. Quel est le polymorphisme de ce système ? Quelles en sont ses implications physiologiques dans le fonctionnement du système immunitaire ?
3. De façon caricaturale, il est admis que c'est l'immunité innée qui induit l'activation de l'immunité adaptative. En fait, des cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes B) portent des récepteurs communs aux cellules de l'immunité innée (par exemple les récepteurs TLR). Quelle est l'importance de l'activation des TLR dans le fonctionnement de l'immunité adaptative lymphocytaire ?
4. L'activation des lymphocytes nécessite une succession de signaux les uns activateurs et les autres inhibiteurs. Comment s'enchaînent et se hiérarchisent ces signaux ?

5. L'activation de l'immunité met en jeu de nombreux circuits de signalisation cellulaire. Comment se coordonnent de façon hiérarchisée ces signaux ?
6. Les messagers intercellulaires (cytokines, chémokines) ont des fonctions multiples et parfois redondantes. Plusieurs cytokines peuvent avoir la même fonction mais aussi des effets biphasiques (effet inhibiteur ou activateur selon concentration sur le site de production). Pourquoi ce degré de complexité ? Comment s'organise-t-il ?
7. La cellule dendritique est une cellule-clé d'interface entre l'immunité innée et adaptative. Comment arrive-t-elle à gérer à la fois les phénomènes de tolérance et l'activation du système immunitaire ?
8. Le système immunitaire est un subtil équilibre entre "suffisamment" et "pas trop" d'activation. Comment le système régulateur, en particulier les LT<sub>reg</sub>, arrive-t-il à empêcher l'apparition de phénomènes d'auto-immunisation tout en permettant le maintien d'une réponse anti-tumorale et anti-infectieuse efficace ?
9. Les progrès de l'immunopathologie permettent de préciser de mieux en mieux le mécanisme des maladies. Ne va-t-on pas faire une nouvelle classification fondée sur les mécanismes pathogéniques des maladies ? Cette approche ne va-t-elle pas permettre de démembrer les entités cliniques comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus qui regroupent probablement des affections de mécanisme moléculaire différent ?
10. Le développement des nouvelles immunothérapies "biologiques" ouvre des perspectives fantastiques, mais pose aussi de nombreuses questions. Quelles sont les stratégies d'utilisation de ces molécules ? Faut-il et peut-on les combiner ? Faut-il déterminer a priori (c'est-à-dire avant le début du traitement) les patients les plus aptes à supporter ce traitement ? Quelle est la tolérance au long cours ?

Conclusion : Ce "petit" voyage au cœur de la réaction immunitaire vous a permis de découvrir la subtile organisation de notre système immunitaire qui n'est pas si compliquée que cela. Il est important d'avoir une idée générale et de "connaître la musique" ... la partition, le chef d'orchestre et les musiciens. Reste maintenant à découvrir dans les prochains chapitres des mécanismes et des applications cliniques plus détaillées. Prenez du plaisir !



**ADCC (antibody dependant cellular cytotoxicity)** : c'est une cytotoxicité dépendante des anticorps qui s'exerce par différentes cellules notamment les lymphocytes T cytotoxiques, les macrophages, les éosinophiles qui reconnaissent la cellule antigénique recouverte d'anticorps par un récepteur appelé FcR (récepteur au fragment C des immunoglobulines).

**Apoptose** : c'est la mort programmée de la cellule appelée aussi "suicide" cellulaire qui s'effectue de façon programmée par les mécanismes spécifiques différents de ceux de la nécrose.

**BCR (B cell receptor)** : c'est un récepteur spécifique des lymphocytes B dont la structure, comme le TCR, est formée de chaînes variables et constantes codées par les familles de gènes différentes. La recombinaison de ces familles de gènes permet d'obtenir une diversité capable de créer une quantité innombrable de BCR susceptibles de répondre à la multitude des antigènes de l'environnement.

**Canal thoracique** : c'est la voie lymphatique efférente finale se drainant dans la veine sous-clavière (voir circulation lymphatique).

**CD (cluster de différenciation)** : ce sont des molécules de natures diverses bien identifiées par une nomenclature internationale qui permet de caractériser le phénotype de différentes cellules de l'immunité ou non.

**Cellule dendritique** : c'est une cellule "professionnelle" de la présentation antigénique à l'interface entre l'immunité innée et adaptative. Les cellules dendritiques ont une double fonction :

- des CDI matures surveillent le système immunitaire en empêchant l'apparition d'une autoimmunisation.
- les CD qui mûrissent au contact d'un agresseur ont comme fonction l'activation de l'immunité innée ou adaptative.

Il existe deux grands types de CD :

- les CD myéloïdes comprenant les cellules de Langerhans des épithéliums et les CD interstitielles du derme et des autres tissus.
- les CD lymphoïdes ou plasmocytoïdes présentes dans les ganglions, la rate, la moelle osseuse et le thymus.

**Cellule souche lymphoïde** : c'est une cellule issue d'une cellule souche primitive à l'origine des différentes populations lymphoïdes T, B et NK.

**Cellule souche myéloïde** : c'est une cellule issue d'une cellule souche primitive qui est à l'origine de différents "globules blancs" dont les polynucléaires, les macrophages et les monocytes et les cellules dendritiques.

**Centre germinatif** : c'est une zone au sein d'un follicule lymphoïde dans lequel s'effectue la maturation finale (prolifération et différenciation) des lymphocytes B qui ont reconnu leur antigène au contact des cellules dendritiques et des lymphocytes T.

**Chémokine** : c'est une substance produite par les cellules de l'immunité innée et adaptative dont l'objectif essentiel est d'exercer un effet chimiotactique, c'est-à-dire d'attirer d'autres cellules de l'immunité. Les chémokines font partie de la famille des cytokines. A titre d'exemple, l'interleukine 8 est une chémokine ubiquitaire qui attire les polynucléaires.

**Circulation lymphatique** : c'est le système qui comprend de petits canaux afférents qui drainent les cellules phagocytaires (cellules dendritiques et macrophages) qui ont capté des "agresseurs" dans les tissus vers les organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions, muqueuses).

Ce système comprend des lymphatiques efférents qui partent des organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions, muqueuses). Ces lymphatiques transportent vers la circulation sanguine, par le canal thoracique, les lymphocytes T et B activés, ainsi que les lymphocytes T et B naïfs (n'ayant pas rencontré d'antigène exogène dans les organes lymphoïdes périphériques).

**Costimulation** : c'est un phénomène produit par un médiateur soluble (cytokine) ou par un contact ligand/récepteur qui entraîne soit une activation, soit une inhibition d'une cellule. Ces phénomènes de costimulation sont importants pour l'activation des lymphocytes T et B.

**Cytokine** : c'est un médiateur produit par des cellules de l'immunité pour transmettre un message qui peut être activateur ou inhibiteur. Les cytokines comprennent les interleukines, les chémokines, les facteurs de croissance.

**Éducation lymphocytaire** : c'est un phénomène d'apprentissage lymphocytaire qui s'effectue dans les organes lymphoïdes primaires (thymus, moelle osseuse) et qui permet la maturation des lymphocytes T et B.

**Follicule lymphoïde** : c'est une zone organisée au sein des tissus lymphoïdes périphériques (rate, ganglions, muqueuses) formés essentiellement de lymphocytes B dont la maturation se fait au contact des lymphocytes T et des cellules dendritiques (au sein d'un centre germinatif).

**HLA** (human leucocyte antigen) : c'est une molécule d'histocompatibilité humaine très polymorphe dont la fonction essentielle est de présenter des antigènes aux lymphocytes T. Il existe des molécules HLA de classe I (essentiellement A, B, C, E, F, G), des molécules de classe II (essentiellement DP, DQ, DR) qui ont des structures et surtout, des fonctions différentes.

**Immun-complexe** : ce sont des complexes formés par l'association d'antigènes et d'anticorps qui peuvent former des structures circulantes ou se déposant dans les tissus.

**Immunité adaptative** : c'est l'immunité capable de s'adapter aux variations rapides d'un "agresseur". Cette immunité repose sur les lymphocytes T et les lymphocytes B.

**Immunité innée** : c'est l'immunité archaïque, présente de la mouche à l'homme, capable de façon programmée d'éliminer un agresseur sous la forme de réactions inflammatoires. Cette défense comprend une phagocytose ("digestion" de l'agresseur et libération de différents médiateurs anti-microbiens (enzymes, radicaux libres...) et des substances vaso-actives et chimiotactiques qui amplifient la réponse inflammatoire. Ce système repose sur des cellules phagocytaires (cellules dendritiques, macrophages, polynucléaires, mastocytes).

**Immunologie** : c'est la science qui s'intéresse au fonctionnement du système immunitaire, en particulier des phénomènes de défense anti-infectieuse, anti-tumorale et des mécanismes qui expliquent l'apparition de maladies dysimmunitaires (maladies auto-immunes, allergies, maladies auto-inflammatoires, déficits immunitaires).

**Interleukine** : ce sont des petites substances (protéines) produites par les cellules (globules blancs) de l'immunité pouvant transmettre un message immunitaire important, ce qui est sa signification étymologique (message inter-leucocytes, c'est-à-dire entre les globules blancs). Il existe aujourd'hui une trentaine d'interleukines, portant chacune un numéro qui lui est propre. Les interleukines font partie de la famille des cytokines (messagers cellulaires) dont il existe une centaine de membres. Une même interleukine peut avoir des appellations différentes car elle peut avoir été découverte par différentes équipes de chercheurs mais actuellement des comités internationaux ont pour mission d'homogénéiser la nomenclature en ne retenant qu'une appellation. Pour les interleukines, on peut citer deux d'entre elles qui sont d'importance dans les maladies inflammatoires :

- l'interleukine 1 est un médiateur de l'inflammation qui est aussi capable d'induire la destruction du cartilage et de l'os dans certaines maladies comme la polyarthrite rhumatoïde.
- l'interleukine 6 est aussi une puissante cytokine de l'inflammation mais qui a de nombreuses autres actions.

**KAR (K cell activating receptor)** : c'est un récepteur activateur propre aux cellules NK.

**KIR (K cell inhibitor receptor)** : c'est un récepteur inhibiteur propre aux cellules NK.

**Lymphocyte B** : c'est la cellule de l'immunité adaptative dont la fonction essentielle est de produire des anticorps mais elle exerce aussi d'autres fonctions immunitaires, notamment de présentation de l'antigène. Cette cellule lymphoïde se caractérise par un récepteur à l'antigène appelé BCR (B cell receptor) et par différentes autres structures membranaires (CD20, CD21, CD38, IgD...) dont l'expression varie selon leur stade de maturation.

**Lymphocytes B auto-réactifs ou auto-agressifs** : les lymphocytes B peuvent être auto-réactifs ou auto-agressifs, c'est-à-dire produire des auto-anticorps d'affinité variable.

- Les lymphocytes B auto-réactifs produisant des auto-anticorps de faible affinité sont "physiologiques", présents chez tout le monde. Les auto-Ac produits sont généralement des IgM polyspécifiques de faible affinité qui doivent exercer des rôles physiologiques.



- Les lymphocytes B peuvent devenir auto-agressifs, c'est-à-dire produire des auto-Ac de forte affinité qui sont généralement des IgG monospécifiques. Ce sont ces auto-Ac qui sont décrits dans les maladies auto-immunes et qui parfois exercent des effets pathogènes directs. L'apparition de ces auto-Ac s'explique par différents phénomènes de maturation mais aussi par un défaut de sélection qui permet aux lymphocytes B auto-agressifs de survivre et proliférer.

Outre la production d'auto-Ac, ces lymphocytes B auto-agressifs ont d'autres particularités (présentation d'auto-antigènes, production de cytokines...) qui participent à la pathogénie des maladies auto-immunes.

**Lymphocyte NK (natural killer) :** c'est une cellule d'origine lymphoïde qui n'exprime pas de caractéristique des lymphocytes T (pas de TCR, pas de CD3) dont la fonction est de détruire par cytotoxicité les cellules infectées et tumorales.

**Lymphocyte T :** c'est la cellule de l'immunité adaptative dont la fonction est de gérer et de contrôler l'immunité cellulaire. Ces fonctions comprennent les réponses cytotoxiques contre des cellules infectées et tumorales, les actions de coopération notamment avec un lymphocyte B et les actions de régulation qui permettent d'éviter que le système lymphoïde ne devienne auto-agressif. Cette cellule lymphoïde se caractérise par un récepteur à l'antigène appelé TCR (T cell receptor) et par différentes structures dont le CD3. L'expression de ces antigènes varie selon leur stade de maturation.

**Lymphocytes T auxiliaires (appelés aussi "helper") :** ce sont les lymphocytes T, le plus souvent de phénotype CD4, aux fonctions effectrices destinés à stimuler les macrophages par la production de cytokines (LT CD4 Th1) ou à coopérer avec les lymphocytes B (LT CD4 Th2). Une population particulière de LT CD4 est appelée régulatrice. Elle est indispensable pour maintenir une homéostasie du système immunitaire et pour éviter l'apparition de lymphocytes autoréactifs.

**Lymphocytes T cytotoxiques :** ce sont les lymphocytes T capables de détecter des cellules infectées ou tumorales exprimant des antigènes particuliers. Ces lymphocytes T de phénotype le plus souvent CD8 exercent leur cytotoxicité par différents mécanismes dépendants des anticorps (ou ADCC) : cytotoxicité dépendante des anticorps ou indépendante des anticorps.

**Lymphocytes T régulateurs :** ce sont différentes populations de lymphocytes T, le plus souvent CD4 qui ont comme fonction de réguler le système immunitaire. Il existe des LT régulateurs "naturels" appelés LT reg CD4+CD25+ high qui agissent surtout par contact cellulaire. Il existe aussi des LT régulateurs (LTR1, LTH3 ...) "inductibles" par différentes stimulations antigéniques qui agissent surtout par la production de cytokines anti-inflammatoires (TGF $\beta$ , IL-10).

**Maladie auto-inflammatoire :** c'est un groupe d'affections identifiées récemment et caractérisées par une dérégulation de l'inflammation d'origine génétique (à transmission mendélienne). C'est l'anomalie d'un seul gène qui va produire une réaction inflammatoire avec souvent des conséquences systémiques. Ces affections regroupent :

- les fièvres récurrentes héréditaires comprenant la fièvre méditerranéenne familiale, les maladies périodiques, le syndrome hyper-IgD, le TRAP-syndrome et les syndromes périodiques associés aux anomalies de la cryopyrine (Muckle-Wells, urticaire au froid et SINCA),
- les maladies auto-inflammatoires liées aux anomalies génomiques de NOD2/CARD15 comprenant des formes de maladie de Crohn et des formes de Blau.

**Maladie auto-immune :** c'est un groupe de maladies caractérisées par une réaction immunitaire "excessive" dont tout ou une partie est dirigé contre les structures de notre propre organisme (appelées constituant du "soi"). Les dérèglements qui induisent cette réaction auto-immune sont multiples, associant des facteurs génétiques "intrinsèques" (caractéristiques immunogénétiques des individus) et des événements "extrinsèques" (infection virale ou toxique, médicamenteux). La nécessité d'associer plusieurs facteurs pour déclencher la maladie explique qu'elle peut débuter de 5 à 85 ans.

Ces maladies auto-immunes sont caractérisées, dans la plupart des cas, par la présence d'auto-anticorps, c'est-à-dire des anticorps dirigés contre les constituants du "soi". Ces auto-anticorps ne sont pas présents chez tous les patients et n'ont pas forcément de rôle "direct" dans la maladie. Néanmoins, dans certains cas, l'auto-anticorps peut induire directement une lésion. Par exemple, les anticorps anti-plaquettes sont capables de détruire ces cellules sanguines et d'entraîner une thrombopénie (baisse du taux de plaquettes).

Il existe différentes formes de maladies auto-immunes :

- les maladies auto-immunes systémiques qui touchent plusieurs organes (cf. Lupus). Le meilleur exemple est le lupus mais il existe d'autres maladies comme les sclérodermies et les polymyosites...

- les maladies auto-immunes d'organe qui ont la particularité de ne toucher qu'un seul organe comme par exemple les thyroïdites auto-immunes (responsables d'hypo ou d'hyperthyroïdie) et le diabète qui est la conséquence d'une destruction auto-immune du pancréas.

**MALT** : (mucosa associated lymphoid tissue) : c'est le tissu lymphoïde associé aux muqueuses se comportant comme un tissu lymphoïde périphérique dans lequel s'effectuent les phénomènes d'activation lymphocytaire.

**Mastocyte** : c'est une cellule de l'immunité innée d'origine myéloïde qui a la capacité de libérer les substances vasoactives des cytokines (comme le TNF) et d'exercer différentes autres fonctions.

**PAMPS** (pathogen-associated molecular pattern) : ce sont des constituants microbiens (sucre, lipides, acide nucléique) présents dans de nombreuses espèces d'organismes pluricellulaires primitifs (procaryotes) mais absents dans les cellules eucaryotes. Ces PAMPS activent les cellules de l'immunité innée et parfois certaines cellules phagocytées (lymphocytes B) via des récepteurs (PRR) comme ceux de la famille des TLR.

**Plasmocyte** : c'est un lymphocyte B mature activé par son antigène dont la fonction est de produire des anticorps.

**PRR (pattern recognition receptors)** : ce sont des récepteurs portés par les cellules de l'immunité innée et certaines cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes B). Ils sont activés par des PAMPS.

**Système lymphoïde central** : c'est un système comportant les organes lymphoïdes centraux c'est-à-dire le thymus (dans lequel s'effectue l'éducation des lymphocytes T immatures) et la moelle osseuse (dans laquelle s'effectue l'éducation des lymphocytes B immatures).

**Système lymphoïde périphérique (ou secondaire)** : ce système comprend la rate, les ganglions et le tissu lymphoïde associant muqueuses (appelées MALT ou muqueuse associated lymphoid tissue) dans lequel s'effectue l'activation des lymphocytes T et B qui sont venus les coloniser après leur éducation dans les organes lymphoïdes centraux (thymus et moelle osseuse).

**TCR (T cell receptor)** : c'est un récepteur spécifique à l'antigène porté exclusivement par les lymphocytes T. Ce récepteur, comme les immunoglobulines, est formé d'une structure variable et d'une structure constante qui sont codées par des familles de gènes dont la recombinaison permet d'obtenir une diversité telle que ces structures peuvent reconnaître une quantité innombrable d'antigènes.

**Toll-like receptors (TLR)** : ce sont des récepteurs portés essentiellement par les cellules de l'immunité innée, mais aussi par certains lymphocytes (lymphocytes B). Ces récepteurs sont activés par différents constituants microbiens (sucre, lipides, acide nucléique) (appelés PAMPS (pathogen associated microb pattern)) habituellement absents dans les cellules eucaryotes. Cette famille de récepteurs qui fait partie des PRR (pattern recognition receptors) utilise les voies de signalisation au profit de celles de l'interleukine-1.

7<sup>e</sup> partie Pour en savoir plus

- Ni Choileain N, Redmond HP. The immunological consequences of injury. *Surgeon* 2006;4:23-31.
- Schutz S, Sarnow P. Interaction of viruses with the mammalian RNA interference pathway. *Virology* 2006;344:151-7.
- Groothuis TA, Neefjes J. The many roads to cross-presentation. *J Exp Med* 2005;202:1313-8.
- Bacchetta R, Gregori S, Roncarolo MG. CD4<sup>+</sup> regulatory T cells: mechanisms of induction and effector function. *Autoimmun Rev* 2005;4:491-6.
- Litman GW, Cannon JP, Rast JP. New insights into alternative mechanisms of immune receptor diversification. *Adv Immunol* 2005;87:209-36.
- Little TJ, Hultmark D, Read AF. Invertebrate immunity and the limits of mechanistic immunology. *Nat Immunol* 2005;6:651-4.
- Choudhuri K, Kearney A, Bakker TR, van der Merwe PA. Immunology: how do T cells recognize antigen? *Curr Biol* 2005;15:R382-5. Erratum in: *Curr Biol*. 2005 Jul 12;15(13):1255.
- Almeida AR, Rocha B, Freitas AA, Tanchot C. Homeostasis of T cell numbers: from thymus production to peripheral compartmentalization and the indexation of regulatory T cells. *Semin Immunol* 2005;17:239-49.
- Woodland RT, Schmidt MR. Homeostatic proliferation of B cells. *Semin Immunol* 2005;17:209-17.
- Villasenor J, Benoist C, Mathis D. AIRE and APECED: molecular insights into an autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005;204:156-64.
- Lohr J, Knoechel B, Nagabhushanam V, Abbas AK. T-cell tolerance and autoimmunity to systemic and tissue-restricted self-antigens. *Immunol Rev* 2005;204:116-27.
- Schwartz RH. Natural regulatory T cells and self-tolerance. *Nat Immunol* 2005;6:327-30.
- Posnett DN, Yarilin D. Amplification of autoimmune disease by infection. *Arthritis Res Ther* 2005;7:74-84.