

- Les muqueuses tapissant les cavités (digestive, respiratoire, urogénitale) sécrètent un **mucus** qui piège les microorganismes. Ce mucus peut être mis en mouvement par des cellules ciliées : empêchant les micro-organismes d'atteindre les poumons par exemple).

- Les sécrétions liquides (larmes, salive...) contiennent du **lysozyme** : enzyme s'attaquant aux bactéries. Ces sécrétions contribuent donc aussi à l'élimination des bactéries des surfaces du corps.

Des défenses internes complètent l'immunité innée

- Il s'agit essentiellement de la **phagocytose** assurée par des cellules sanguines.

Des récepteurs membranaires des phagocytes permettent de se lier aux micro-organismes (ces récepteurs ne se lient pas aux cellules normales de l'organisme). Un processus d'endocytose permet alors d'enfermer « la proie » dans une vacuole, où elle peut être empoisonnée par des oxydants puissants (NO : monoxyde d'azote, H_2O_2 peroxyde d'hydrogène) avant de subir des attaques enzymatiques, par le lysozyme notamment. Les produits de dégradation sont ensuite éliminés par exocytose.

- Les **phagocytes** sont des globules blancs (leucocytes) de différents types :

- les **granulocytes neutrophiles** sont les plus abondants. Ils sont attirés sur le site de l'infection, réalisent la phagocytose, puis en général se détruisent eux-mêmes. Leur durée de vie moyenne est de quelques jours ;

- les **macrophages** ou macro-phagocytes dérivent des monocytes du sang ; à l'état monocyte, les nouvelles cellules circulent dans le sang pendant seulement quelques heures ; elles s'installent ensuite au niveau d'un tissu où elles se différencient en **macrophages**. Certains continuent à circuler, d'autres se fixent dans des tissus où ils assurent une surveillance permanente : dans la rate, dans les nœuds lymphatiques. Un micro-organisme qui est parvenu à traverser les barrières externes se retrouvera très vite confronté à cette ligne de défense constituée par les macrophages, ceux-ci ont un **pouvoir phagocytaire** élevé (accru par la présence d'agents infectieux) et une longue durée de vie. Ce sont des acteurs majeurs de la phagocytose,

- les **granulocytes éosinophiles** ont un rôle moins important, sauf vis-à-vis de certains parasites. Ils ne réalisent pas d'endocytose de l'élément étranger, mais se collent à lui et libèrent des enzymes destructrices ;

- les cellules dendritiques ont un rôle mineur ici, mais assurent un relais avec l'immunité spécifique.

- Ces mécanismes permettent d'éviter une prolifération trop importante des microorganismes, dans l'attente de la mise en place des défenses spécifiques par exemple [Hallouët et Borry A. 2009].

- Au cours de l'évolution, certaines bactéries ont développé des mécanismes de défense les rendant **résistantes à l'immunité non spécifique** :

- une paroi empêchant la fixation des phagocytes, une résistance aux enzymes phagocytaires ;

- ces bactéries constituent ainsi des **pathogènes** pour nous.

- Diverses **protéines antimicrobiennes** agissent en synergie dans cette phase non spécifique :
- les **protéines du complément**, au nombre de 30 environ, sont des protéines toujours présentes dans le plasma sanguin, mais sous une forme inactive. Elles sont activées par des substances présentes à la surface de certains microorganismes, et provoquent alors la lyse des cellules microbiennes. Elles déclenchent aussi la **réaction inflammatoire**, et peuvent participer à l'**immunité spécifique** ;
- Les **interférons α et β** , sécrétés par les cellules infectées par un virus, conduisent les cellules voisines à produire des **inhibiteurs de la réplication virale** : la **prolifération des virus** est ainsi ralentie, ce mécanisme est efficace contre certains rhumes par exemple. Il semble que la présence d'un virus donné puisse stimuler la lutte contre d'autres virus, dans une courte échelle de temps,
- L'**interféron γ** produit par certains lymphocytes stimule le pouvoir phagocytaire des macrophages,
- les **défensines**, protéines au pouvoir antibiotique, sont produites par les macrophages activés et par des cellules épithéliales.

Retentissement (Conséquence) sur l'organisme

- La réaction inflammatoire est une réaction localisée.
- Elle fait suite à une **blessure physique** (coup, coupure, brûlure, égratignure...) ou à l'entrée d'**éléments pathogènes** dans le corps.
- Les **lésions** du tissu provoquent la libération de médiateurs chimiques localisés (communication paracrine) à la base de la **réaction inflammatoire**.
- Les **mastocytes** (cellules présentes dans les tissus conjonctifs) libèrent de l'**histamine** si leur environnement immédiat change brutalement, ou si leur membrane plasmique est modifiée.
- L'**histamine** libérée agit autour de son lieu de sécrétion, en particulier sur les capillaires sanguins :
 - elle provoque une **vasodilatation** et augmente la perméabilité capillaire,
 - des prostaglandines, leucotriènes et d'autres médiateurs paracrines, sécrétés cette fois par les macrophages activés et par les plaquettes, amplifient l'augmentation locale du débit sanguin.
- Les **phénomènes vasculaires** vont s'amplifier et produire une alerte générale responsable de la réaction systémique, et en même temps, concourir à l'élimination des agresseurs et des produits de lyse résultant de l'agression [Hallouët et Borry A. 2009].
- Sous l'action des médiateurs, les composants **plasmatiques** et certaines **cellules sanguines** (en particulier les granulocytes neutrophiles et les macrophages) vont quitter le compartiment sanguin pour infiltrer le tissu lésé.
- Les **conséquences** de cet ensemble sont :
 - l'**hyperthermie** caractérisée par la **rougeur** en rapport avec l'augmentation du flux sanguin artériolo-capillaire de la zone enflammée,
 - l'**œdème tissulaire** associé à la **douleur** : cette dernière est la conséquence de la pression exercée par l'œdème sur les fibres sensibles locales et de l'effet algogène de plusieurs facteurs paracrines.

- Les **cellules phagocytaires** voient leur consommation d'oxygène augmenter :
- des **oxydants** puissants à activité bactéricide et cytotoxique (H_2O_2 , O_2 , $NO...$) aident à la destruction des éléments étrangers ;
- les produits de **dégradation** sont libérés dans le tissu par exocytose, provoquant des altérations du tissu au voisinage de l'inflammation.
- Des **effets systémiques** peuvent être observés dans le cas d'une lésion importante ou d'une infection :
 - **fièvre** : l'élévation de température aide à la lutte contre les agents infectieux, viraux en particulier (mais une fièvre élevée cause des dommages irréversibles) ;
 - **hyperleucocytose** : les médiateurs stimulent la libération de granulocytes neutrophiles par la moelle osseuse rouge.
- Ce phénomène est visible quelques heures après l'infection ;
- **augmentation du taux des protéines plasmatiques marqueurs de l'inflammation** : de très nombreuses protéines voient leur taux augmenter. Les **3 PI** (protéines de l'inflammation) les plus souvent dosées pour apprécier le syndrome inflammatoire, sont la **CRP** de cinétique rapide et l'**a1GP** et l'**Hp** (haptoglobine) de cinétique lente ;
- la **protéine C Réactive (CRP)**, dont le taux normal est inférieur à 10 mg/L, peut voir son taux augmenter de plusieurs centaines de fois ;
- elle marque l'**inflammation aigue**, avec augmentation en 6 heures et demi-vie de 8 à 12 heures, puis retour à la normale en 3 à 4 jours si l'inflammation cesse ;
- L'**a1GP** et l'**haptoglobine** ont leurs taux qui augmentent plus tardivement en 3 à 6 jours avec un retour à la normale en 10 à 15 jours ; ces **PI** ont pour rôle de ralentir, puis **d'arrêter** la réaction inflammatoire. Elles jouent aussi un rôle dans l'épuration des produits résultant de la lyse tissulaire.
- Au fur et à mesure de la disparition de l'inflammation, les tissus (conjonctif notamment) sont restaurés, grâce au mécanisme de coagulation.
- Finalement, la réaction inflammatoire, si elle reste localisée, constitue un moyen de **défense** et de **réparation** des tissus lésés efficace.
- En revanche, une **réaction inflammatoire systémique** peut avoir des effets dangereux et conduire à la mort : en particulier, la **septicémie** correspondant à l'arrivée massive et régulière de bactéries dans le sang, se caractérise par une fièvre élevée et une pression artérielle très basse [Hallouët et Borry A. 2009].

L'immunité spécifique (Processus physiologique)

La reconnaissance des antigènes

- Les **antigènes** qui activent cette **réponse immunitaire** sont des **macromolécules** :

- protéines et polysaccharides complexes, présents à la surface des pathogènes ou des cellules transplantées, ou sécrétés par eux (cas des toxines bactériennes libérées) ;
- les cellules de l'immunité spécifique reconnaissent une petite partie seulement de l'antigène, appelée **épitope** (ou déterminant antigénique) ;
- un antigène comporte ainsi **plusieurs épitopes** ;
- les **lymphocytes B** ou **T** reconnaissent ces **épitopes** grâce à des **récepteurs antigéniques de surface**. Chaque lymphocyte porte plusieurs milliers de récepteurs antigéniques, tous identiques : il présente une grande spécificité pour un épitope donné, et peut mettre en œuvre une **défense contre cet antigène** (ou un petit groupe d'antigènes apparentés) ;
- l'immunité spécifique, une fois que le système immunitaire est à **maturité**, devrait posséder une classe de lymphocytes dirigés contre **chaque antigène** que l'organisme est susceptible de rencontrer au cours de sa vie.

Maturation des lymphocytes

- Les **lymphocytes** proviennent, comme l'ensemble des cellules sanguines, de **cellules souches de la moelle osseuse rouge**.
- Les lymphocytes qui migrent vers le **thymus** (glande endocrine située au-dessus du cœur (figure 1)) deviennent, après maturation, les **lymphocytes T**.
- Ceux qui restent dans la **moelle osseuse rouge** pour y subir la maturation deviennent des **lymphocytes B**.
- Au cours de la maturation du lymphocyte (dans la moelle osseuse rouge ou le thymus), les **récepteurs antigéniques** sont synthétisés.
- Les **gènes codant** pour ces récepteurs antigéniques présentent une structure très particulière, en segments capables de se combiner de différentes manières.
- Ces réarrangements permettent de fabriquer une très grande diversité de **récepteurs différents** : c'est ce mécanisme qui explique l'**immense capacité de reconnaissance** de notre système immunitaire.
- Parmi les différentes combinaisons de récepteurs, certains sont dirigés contre des **marqueurs** appartenant à l'organisme : les cellules porteuses de ces marqueurs-là (appelées **lymphocytes auto-réactifs** puisqu'ils attaquent les cellules de l'organisme) sont **éliminées** au cours de la maturation. Ces souches sont détruites par un mécanisme d'apoptose. (**Dysfonctionnement** de cette « sélection négative » entraînera des **maladies « auto-immunes**», comme dans la sclérose en plaques par exemple).
- L'organisme possède donc de nombreuses souches de lymphocytes B et T, chacune dirigée contre un antigène spécifique.
- La **maturation** des lymphocytes se poursuivra seulement s'ils sont **stimulés** par l'antigène contre lequel ils sont dirigés :

- Le contact avec l'antigène provoque la différenciation et la division très rapide du lymphocyte : des milliers de cellules dirigées contre cet antigène, et qui vont organiser l'élimination des cellules qui en sont porteuses, vont être produites.
- Cette réaction immunitaire, dite primaire au premier contact avec l'antigène, mettra quelques jours à se mettre en place (10 à 17 jours).
- Grâce à une mise en mémoire de ce premier contact, la réaction immunitaire secondaire sera plus rapide (2 à 7 jours), plus durable et de plus grande ampleur.
- Après stimulation antigénique, les lymphocytes B évoluent en **plasmocytes sécréteurs d'anticorps** (les récepteurs antigéniques devenus solubles). Certains deviennent des **LB-mémoires**.
- Les lymphocytes T peuvent acquérir différentes fonctions :
 - LT cytotoxiques ;
 - LT auxiliaires ;
 - LT mémoires.

Retentissement sur l'organisme

→ Mise en place de la réaction de défense (Figure 4)

- Les **lymphocytes B et T** de différentes catégories, (mais tous dirigés contre l'antigène porté par «l'agresseur»), ont été activés : ils se sont multipliés et sont prêts à agir pour **éliminer l'élément étranger**.
- Quel que soit le type d'antigène, les **LT auxiliaires** vont jouer un rôle important dans la réponse : le lymphocyte T auxiliaire au contact de la cellule présentant l'antigène sécrète des médiateurs activateurs des autres classes de lymphocytes.
- Les **Lymphocytes B** activés, différenciés en **plasmocytes**, produisent en grande quantité les **anticorps** solubles, dirigés contre l'antigène détecté.
- Les **lymphocytes T cytotoxiques** ont pour rôle de **détruire directement les cellules porteuses de cet antigène**.
- Les **LB et LT mémoires** préparent la réponse immunitaire **secondaire**.

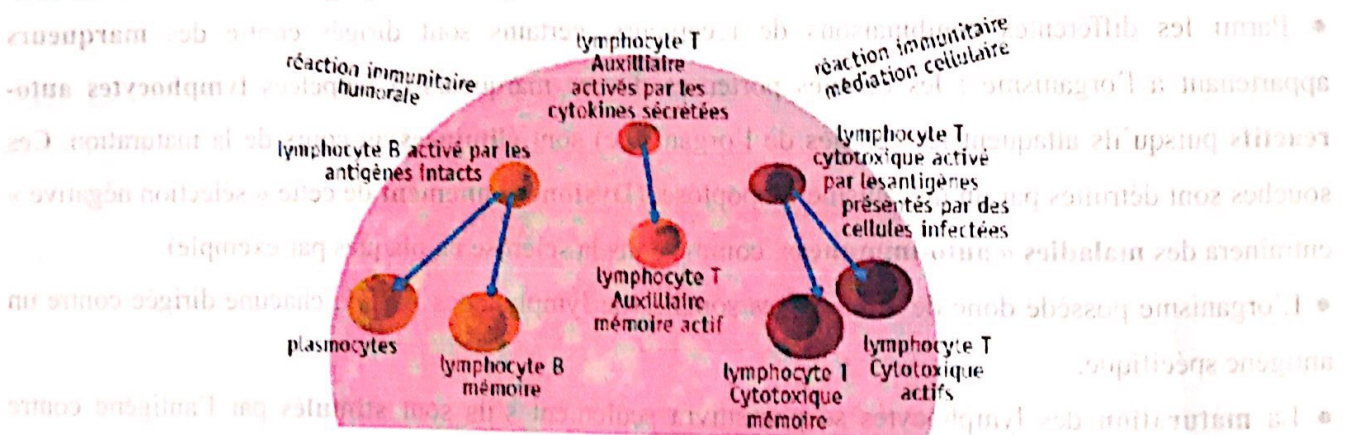


Figure 4 : lymphocytes T cytotoxiques [Hallouët et Borry A. 2009].

Lymphocyte B sécrète des anticorps qui défendent l'organisme contre les agents pathogènes et les toxines dans le liquide extracellulaire.

Lymphocyte T défend l'organisme contre les cellules infectées et les cellules cancéreuses et rejette les tissus transplantés.

- Les **lymphocytes T cytotoxiques** interviennent surtout dans le cas de cellules du corps infectées par un virus ou un autre pathogène intracellulaire, ainsi que vis-à-vis de cellules cancéreuses ou transplantées.
- Une fois lié à la cellule infectée (présentant l'antigène à sa surface), le LT cytotoxique se transforme en **cellule tueuse** : il provoque une rupture dans la membrane plasmique de la cellule infectée, entraînant sa mort.
- Les **lymphocytes B** réagissent surtout aux pathogènes extracellulaires comme les bactéries, mais aussi aux tissus transplantés ou aux cellules sanguines non compatibles.
 - Au premier contact entre un antigène et un lymphocyte B, quelques molécules de l'antigène sont internalisées par endocytose, et le LB pourra ensuite les présenter à sa surface : le LB joue alors le rôle de **cellule présentant l'antigène aux LT auxiliaires**.
 - Ce contact intercellulaire direct active le LB, qui se différencie en plasmocyte sécréteur d'anticorps.
 - Rappelons que chaque clone de LB produit un seul type d'anticorps dirigé contre un épitope donné. La stimulation par un antigène provoque donc en général l'activation de plusieurs clones de lymphocytes, dans la mesure où un antigène comporte souvent plusieurs épitopes.
- Il existe **5 classes d'anticorps** (aussi appelés **immunoglobulines**), dont les structures et les propriétés diffèrent : IgA, IgD, IgE, IgG, IgM.
- Les anticorps produits en très grande quantité circulent et se lient aux antigènes, ce qui constitue le point de départ de la **destruction des antigènes**. Différents mécanismes peuvent être mis en jeu :
 - **neutralisation** des virus ou bactéries : la fixation d'anticorps empêche la prolifération ou l'infection de la cellule hôte ;
 - **l'agglutination** de bactéries ou virus par les anticorps : formation d'amas facilitant la **phagocytose** ;
 - la précipitation en complexes antigènes-anticorps ;
 - l'activation des protéines du complément (défense innée non spécifique) par le complexe antigène-anticorps à la surface d'une cellule. Le résultat est la création d'un pore membranaire : l'eau entre alors dans la cellule par osmose, et celle-ci se lyse sous l'effet de la pression : **la cellule infectée est bien détruite**.

Immunité innée (rapide)		Immunité acquise (lente)
Défense externe	Défense interne	Réaction humorale (anticorps)
Peau	Phagocytes	Réaction à médiation cellulaire (lymphocytes)
Muqueuses	Réaction inflammatoire	
sécrétions	Cellules tueuses naturelles	

• Bien évidemment, les mécanismes de l'immunité innée et ceux de l'immunité spécifique agissent avec une étroite collaboration :

- à titre d'exemple, les médiateurs (cytokines) produits par les phagocytes stimulent les lymphocytes ;
- les protéines du complément, actives dès la réponse innée, sont recrutées aussi lors de la réponse spécifique.

Immunité humorale : Les lymphocytes B sont activés au contact des antigènes de l'étranger...

Les lymphocytes T (= cellules tueuses-porteuses de récepteurs spécifiques).

Les lymphocytes B mûrent et se transforment en plasmocytes capables de sécréter des anticorps spécifiques (immunité humorale).

Le macrophage présente les antigènes au lymphocyte T4 qui les reconnaît et se transforme en cellule tueuse (immunité cellulaire).

Le T4 favorise et régule la production de lymphocytes B.

Les lymphocytes B et T à mémoire réagissent immédiatement dès l'apparition d'antigènes rencontrés, (corps étrangers déjà connus, avec les antigènes déjà connus), sans passer par la phase de reconnaissance.

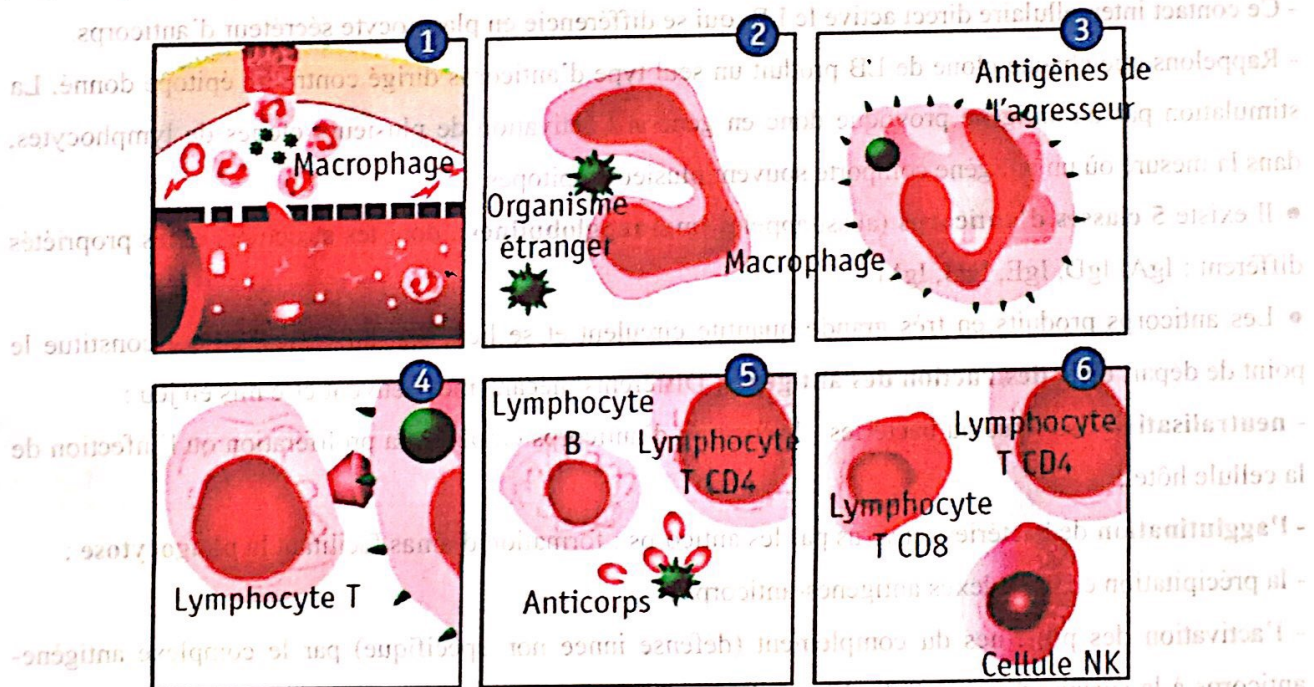


Figure 5 : Réponse immunitaire [Hallouët et Borry A. 2009].

La figure 5 décrit en : 1. Aggression infectieuse (inflammation) ; 2. Phagocytose ; 3. Les antigènes du corps étrangers se retrouvent sur la paroi du macrophage ; 4. Immunité cellulaire : un lymphocyte T CD4 vient de reconnaître les antigènes de l'étranger ; 5. Immunité humorale : les lymphocytes B sont activés par les CD4. Les anticorps détruisent l'agent infectieux ; 6. Les lymphocytes T CD8 (cytotoxique) et les cellules NK détruisent les cellules infectées [Hallouët et Borry A. 2009].

II. Hématopoïèse : Contrôle / régulation de la différenciation et de prolifération des cellules souches hématopoïétiques ; Lymphopoïèse ; myélopoïèse

Certaines cellules immunocompétentes ont été reconnues comme telles depuis longtemps : les lymphocytes, les granulocytes, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques. Ces cellules sont issues d'un précurseur commun, la cellule souche hématopoïétique pluripotente (Figure 6), située dans la moelle osseuse, capable d'auto-renouvellement et de différenciation en cellules souches à plus haut niveau de différenciation puis en progéniteurs. Classiquement, les progéniteurs sont classés en deux familles :

- ceux qui proviennent d'une cellule souche myéloïde et donnent naissance aux granulocytes, aux monocytes/macrophages, aux cellules dendritiques ;
- ceux qui proviennent d'une cellule souche lymphoïde et donnent naissance aux lymphocytes T, B et NK (Natural Killers), aux ILCs (Innate Lymphoid Cells), aux NKT (Natural Killer T cells) et aux MAIT (Mucosal associated invariant T cells) [Carcelain et al., 2018].

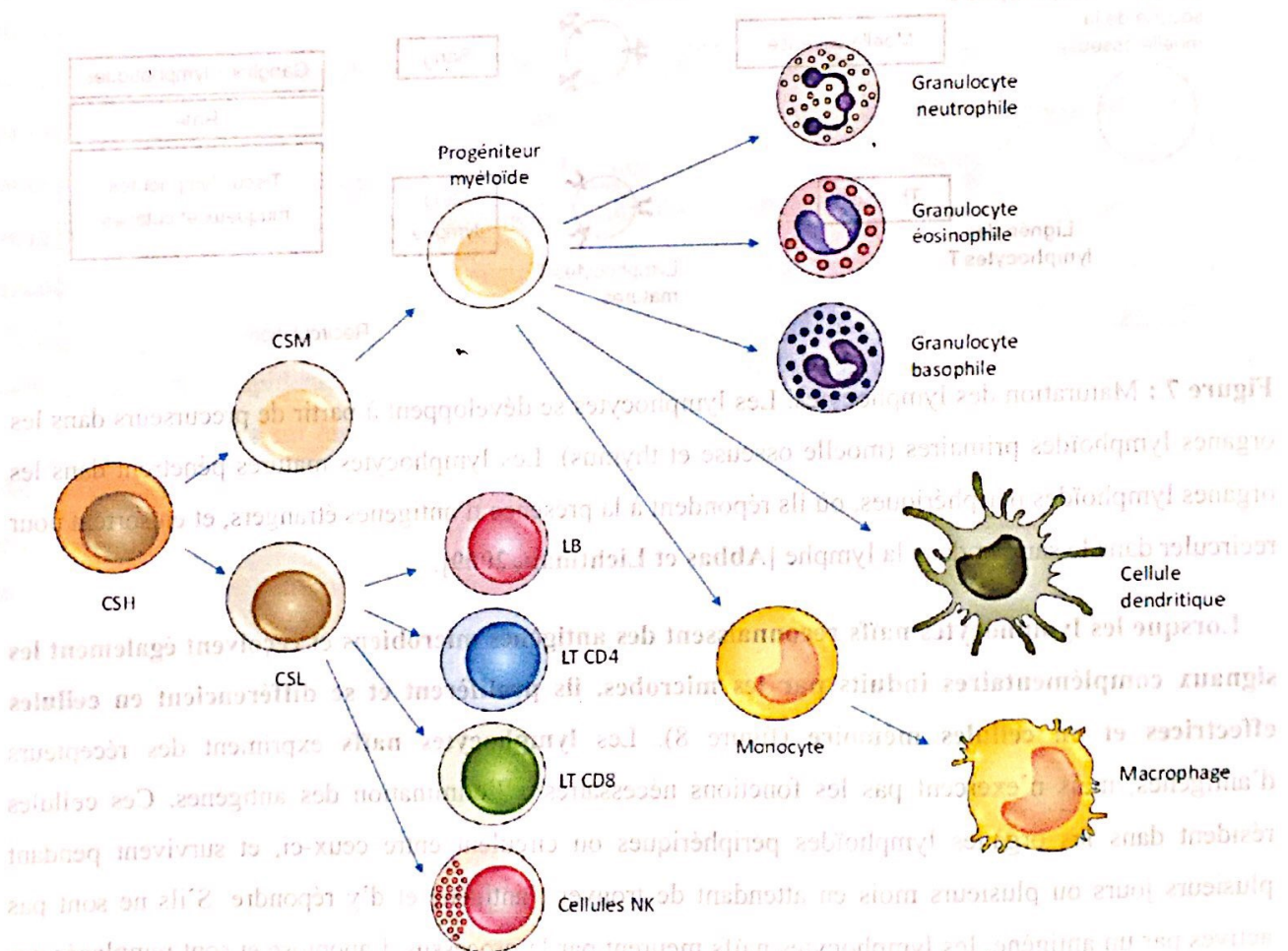


Figure 6 : Leucopoïèse : À partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) totipotente (qui peut également donner naissance aux globules rouges ou aux plaquettes) sont générées des Cellules souches lymphoïdes (CSL) et des Cellules souches myéloïdes (CSM). Les premières donnent naissance aux