

lymphocytes B, aux lymphocytes T CD4 ou CD8 et aux cellules NK. Les secondes sont à l'origine des trois types de granulocytes : neutrophiles, éosinophiles et basophiles, ainsi qu'aux cellules dendritiques et aux monocytes qui se différencient par la suite en macrophages [Carcelain et al., 2018].

Tous les lymphocytes proviennent de cellules souches présentes dans la moelle osseuse (figure 7). Les lymphocytes B arrivent à maturité dans la moelle osseuse, tandis que les lymphocytes T arrivent à maturité dans le thymus ; ces organes dans lesquels les lymphocytes matures sont produits sont qualifiés de primaires ou centraux. Les lymphocytes matures les quittent pour gagner la circulation et les organes lymphoïdes périphériques, où ils peuvent rencontrer les antigènes pour lesquels ils expriment des récepteurs spécifiques.

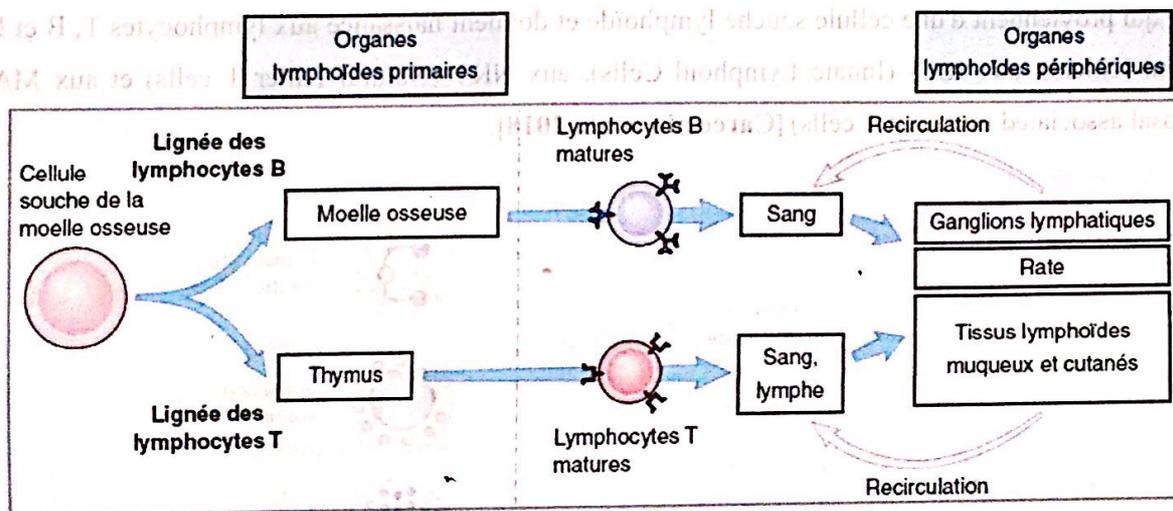
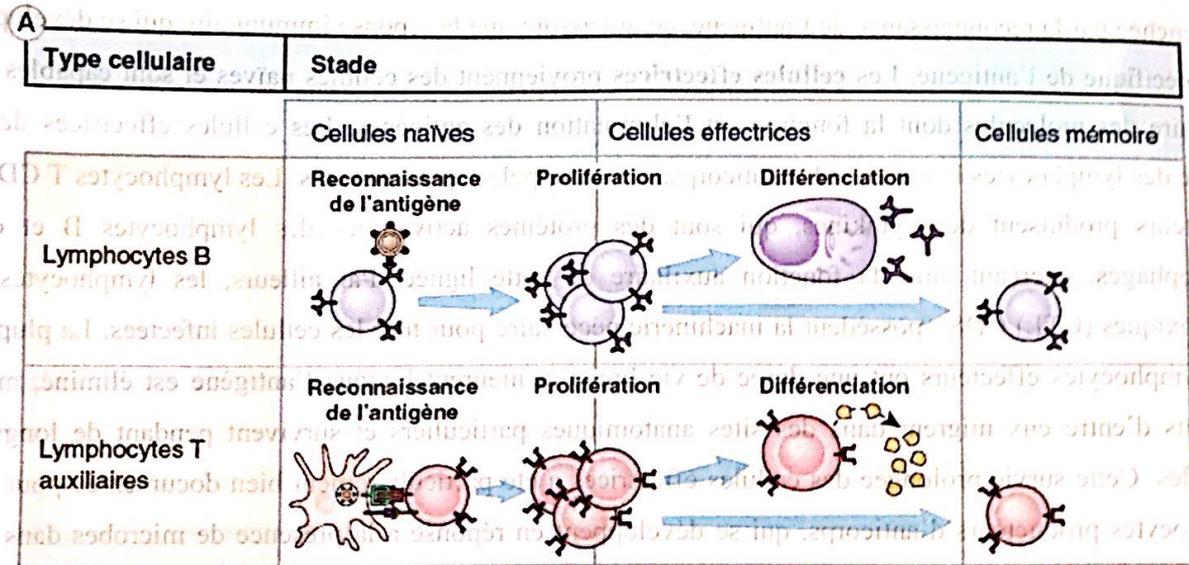


Figure 7 : Maturation des lymphocytes. Les lymphocytes se développent à partir de précurseurs dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus). Les lymphocytes matures pénètrent dans les organes lymphoïdes périphériques, où ils répondent à la présence d'antigènes étrangers, et en sortent pour recirculer dans le sang et dans la lymphe [Abbas et Lichtman, 2009].

Lorsque les lymphocytes naïfs reconnaissent des antigènes microbiens et reçoivent également les signaux complémentaires induits par les microbes, ils prolifèrent et se différencient en cellules effectrices et en cellules mémoire (figure 8). Les lymphocytes naïfs expriment des récepteurs d'antigènes, mais n'exercent pas les fonctions nécessaires à l'élimination des antigènes. Ces cellules résident dans les organes lymphoïdes périphériques ou circulent entre ceux-ci, et survivent pendant plusieurs jours ou plusieurs mois en attendant de trouver l'antigène et d'y répondre. S'ils ne sont pas activés par un antigène, les lymphocytes naïfs meurent par le processus d'apoptose et sont remplacés par de nouvelles cellules qui se sont développées dans les organes lymphoïdes primaires. Ce cycle de perte et de remplacement de cellules maintient un nombre stable de lymphocytes, un phénomène appelé homéostasie. La différenciation des lymphocytes naïfs en cellules effectrices et en cellules mémoire est

déclenchée par la reconnaissance de l'antigène, ce qui assure que la réponse immunitaire qui se développe est spécifique de l'antigène. Les **cellules effectrices** proviennent des cellules naïves et sont capables de produire des molécules dont la fonction est l'élimination des antigènes. Les cellules effectrices de la lignée des lymphocytes B sécrètent les anticorps, et sont appelées **plasmocytes**. Les lymphocytes T CD4+ effecteurs produisent des cytokines, qui sont des protéines activatrices des lymphocytes B et des macrophages, exerçant ainsi la fonction auxiliaire de cette lignée. Par ailleurs, les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) CD8+ possèdent la machinerie nécessaire pour tuer les cellules infectées. La plupart des lymphocytes effecteurs ont une durée de vie brève et meurent lorsque l'antigène est éliminé, mais certains d'entre eux migrent dans des sites anatomiques particuliers et survivent pendant de longues périodes. Cette survie prolongée des cellules effectrices a été particulièrement bien documentée pour les plasmocytes producteurs d'anticorps, qui se développent en réponse à la présence de microbes dans les organes lymphoïdes périphériques, mais qui migrent ensuite dans la moelle osseuse et continuent à produire de petites quantités d'anticorps longtemps après l'éradication de l'infection. Les **cellules mémoire**, qui sont également produites à partir de la descendance de lymphocytes stimulés par les antigènes, survivent également pendant de longues périodes en l'absence d'antigène. Dès lors, la proportion de cellules mémoire augmente avec l'âge, probablement en raison des contacts avec les microbes de l'environnement. En fait, les cellules mémoire représentent moins de 5 % des cellules T du sang chez un nouveau-né, mais 50 % ou plus chez un adulte. Les cellules mémoire sont fonctionnellement silencieuses : elles n'accomplissent aucune fonction effectrice si elles ne sont pas stimulées par l'antigène. Lorsque les cellules mémoire rencontrent l'antigène ayant induit leur développement, les cellules répondent rapidement pour donner naissance aux réponses immunitaires secondaires. Il reste beaucoup à apprendre sur les signaux qui sont à l'origine de ces cellules mémoire, sur les facteurs qui déterminent si la descendance des lymphocytes stimulés par les antigènes se développera en cellules effectrices ou en cellules mémoire, ou sur les mécanismes qui permettent aux cellules mémoire de survivre en l'absence d'antigène ou d'immunité innée.



B

Propriété	Stade		
	Cellules naïves	Cellules effectrices	Cellules mémoire
Récepteur d'antigène	Oui	Lymphocytes B : peu Lymphocytes T : oui	Oui
Durée de vie	Semaines ou mois	Habituellement brève (jours)	Longue (années)
Fonction effectrice	Aucune	Oui Lymphocytes B : sécrétion d'anticorps Lymphocytes T auxiliaires : sécrétion de cytokines CTL : cytolyse	Aucune
Caractéristiques particulières			
Lymphocytes B			
Affinité des Ig	Faible	Variable	Élevée (maturation d'affinité)
Isotype d'Ig	IgM, IgD associées à la membrane	IgM, IgG, IgA, IgE associées à la membrane et sécrétées (commutation de classe)	Divers
Lymphocytes T			
Migration	Vers les ganglions lymphatiques	Vers les tissus périphériques (foyers infectieux)	Vers les ganglions lymphatiques et les autres tissus

Figure 8 : Étapes de la vie des lymphocytes. A. Les lymphocytes naïfs reconnaissent les antigènes étrangers, ce qui déclenche les réponses immunitaires adaptatives. Certaines des cellules filles de ces lymphocytes se **différencient** en cellules effectrices, dont la fonction est d'éliminer les antigènes. Les cellules effectrices de la lignée des lymphocytes B sont les plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Les

cellules effectrices de la lignée des lymphocytes T CD4⁺ produisent les cytokines. Les cellules effectrices de la lignée CD8⁺ sont les CTL ; elles ne sont pas représentées. D'autres cellules filles des lymphocytes stimulés par les antigènes se différencient en cellules mémoire à longue vie. B. Les caractéristiques importantes des cellules naïves, effectrices et mémoire des lignées de lymphocytes B et T sont résumées dans ce tableau [Abbas et Lichtman, 2009].

III. Activation des lymphocytes (T et B)

3.1 Activation des lymphocytes T avec élimination des microbes associés aux cellules (Immunité cellulaire)

Lorsque les cellules T naïves sont activées par l'antigène et la costimulation dans les organes lymphoïdes, elles sécrètent des facteurs de croissance, des cytokines et répondent à d'autres cytokines sécrétées par les APC. La combinaison des signaux (antigène, costimulation et cytokines) stimule la prolifération des cellules T et leur différenciation en cellules T effectrices. Les différentes sous-populations de cellules T se différencient en cellules effectrices dotées de propriétés fonctionnelles distinctes. Les cellules T CD4⁺ naïves deviennent des cellules T auxiliaires ; les cellules T CD8⁺ naïves deviennent des CTL. Les cellules T auxiliaires et les CTL qui sont générées dans les organes lymphoïdes peuvent migrer dans le sang puis dans tout site où l'antigène (microbe) est présent. Les lymphocytes T effecteurs sont réactivés par l'antigène dans les foyers infectieux et exercent les fonctions responsables de l'élimination des microbes. Les cellules T auxiliaires produisent des cytokines et expriment à leur surface des molécules qui se lient à des récepteurs des cellules B et des macrophages ; elles stimulent ainsi la production d'anticorps ou la lyse des microbes ingérés par les macrophages. Certaines cellules T auxiliaires recrutent et activent les neutrophiles, qui phagocytent et détruisent les microbes. Les CTL tuent directement les cellules hébergeant les microbes dans leur cytoplasme. Ces microbes peuvent être des virus qui infectent de nombreux types cellulaires ou des bactéries qui sont ingérées par les macrophages, mais qui ont appris à s'échapper des vésicules de phagocytose et à gagner ainsi le cytoplasme où elles sont inaccessibles à la machinerie microbicide des phagocytes, en grande partie confinée aux vésicules. En détruisant les cellules infectées, les CTL éliminent les réservoirs d'infection [Abbas et Lichtman, 2009].

3.2 Activation des lymphocytes B avec élimination des microbes extracellulaires (Immunité humorale)

Lors de leur activation, les lymphocytes B prolifèrent puis se différencient en plasmocytes qui sécrètent différentes classes d'anticorps dotées de fonctions distinctes. Beaucoup d'antigènes polysaccharidiques et lipidiques ont de multiples déterminants antigéniques (épitopes) identiques, capables de se lier à de nombreuses molécules de récepteur d'antigène sur des cellules B et de lancer ainsi le processus de l'activation des lymphocytes B. Les antigènes protéiques globulaires typiques ne sont pas

capables de se lier à de nombreux récepteurs d'antigène et la réponse complète de cellules B aux antigènes protéiques requiert l'aide des cellules T CD4+. Les cellules B ingèrent les antigènes protéiques, les dégradent et présentent des peptides liés aux molécules du CMH en vue de la reconnaissance par les cellules T auxiliaires.

Les cellules T auxiliaires expriment des cytokines et des protéines de surface qui contribuent à l'activation des lymphocytes B. Quelques-uns des descendants provenant de l'expansion clonale des cellules B se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps. Chaque cellule B sécrète des anticorps qui ont le même site de fixation d'antigène que les anticorps de la surface cellulaire (récepteurs des cellules B) qui ont reconnu les premiers l'antigène. Les polysaccharides et les lipides stimulent principalement la sécrétion d'une classe d'anticorps appelés immunoglobulines M (IgM). Les antigènes protéiques stimulent les cellules T auxiliaires, ce qui induit la production d'anticorps de différentes classes (IgG, IgA, IgE). Cette production d'anticorps différents, tous de même spécificité, est appelée **commutation de classe des chaînes lourdes (isotype)** ; elle permet au système immunitaire de s'adapter en recourant à divers types d'anticorps pour assurer des fonctions particulières. Les cellules T auxiliaires stimulent aussi la production d'anticorps d'affinité croissante pour l'antigène. Ce processus, appelé **maturation d'affinité**, améliore la qualité de la réponse immunitaire humorale.

La réponse immunitaire humorale combat les microbes de plusieurs manières. Les anticorps se lient aux microbes et les empêchent d'infecter les cellules ; les microbes sont ainsi neutralisés. Les anticorps couvrent (opsonisent) les microbes et favorisent leur phagocytose. En effet, les phagocytes (les neutrophiles et les macrophages) sont porteurs de récepteurs pour les anticorps.

En outre, les anticorps activent un système de protéases sériques appelé complément, dont les produits contribuent également à promouvoir la phagocytose et la destruction des microbes. Des types d'anticorps particuliers et des mécanismes de transport spécialisé exercent des fonctions distinctes dans certains sites anatomiques, entre autres la lumière des tractus respiratoire et gastro-intestinal ou dans le placenta et le fœtus.

La première activation des lymphocytes génère des cellules mémoire à longue durée de vie ; elles peuvent survivre pendant des années après l'infection. Les cellules mémoire proviennent de l'expansion de la population de lymphocytes spécifiques de l'antigène (elles sont plus nombreuses que les cellules naïves spécifiques des divers antigènes et présentes avant toute rencontre avec l'antigène). Les cellules mémoire répondent plus rapidement et plus efficacement contre l'antigène que les cellules naïves. C'est pourquoi la génération de cellules mémoire est un objectif important de la vaccination [Abbas et Lichtman, 2009].

IV. Synthèse des anticorps et leur diversité ; épitopes B ; différenciation et maturation des lymphocytes B

L'immunité humorale s'exerce par l'intermédiaire de protéines appelées **anticorps** (ou **immunoglobulines**), qui sont produites par des cellules portant le nom de **lymphocytes B** activées ou **plasmocytes** ; ce sont des glycoprotéines spécialisées et solubles à fonction anticorps, qui agissent par reconnaissance et fixation de l'antigène. Les anticorps sont sécrétés dans la circulation et les fluides produits par les muqueuses. Ils neutralisent et éliminent ensuite les microbes et les toxines microbiennes présents dans le sang et dans la lumière des muqueuses, comme celle du tractus gastro-intestinal ou respiratoire. L'une des principales fonctions des anticorps est d'arrêter les microbes qui sont présents à la surface des muqueuses et dans le sang, afin de les empêcher d'accéder aux cellules et aux tissus conjonctifs de l'hôte et de les coloniser. De cette manière, les anticorps **préviennent les infections avant même qu'elles ne se déclarent**. Les anticorps ne peuvent pas atteindre les microbes qui vivent et se divisent à l'intérieur de cellules infectées (la défense mise en œuvre contre ces microbes intracellulaires est l'immunité cellulaire, car elle s'exerce par l'intermédiaire de cellules appelées **lymphocytes T**).

Les immunoglobulines constituent 20 % du total des protéines du plasma, soit environ 15 g/L, d'une masse molaire de 160 000 Da. Elles sont synthétisées par les plasmocytes. La nature des chaînes lourdes (figure 9) détermine des classes d'immunoglobulines ou isotypes. Il existe également des sous-classes. On décrit ainsi cinq types de chaînes lourdes : IgG ou γ (gamma), IgA ou α (alpha), IgM ou μ (mu), IgD ou δ (delta) et IgE ou ϵ (epsilon), subdivisées en neuf sous-classes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgM, IgD et IgE. Les chaînes légères sont soit κ (kappa) soit λ (lambda) [Carcelain et al., 2018].

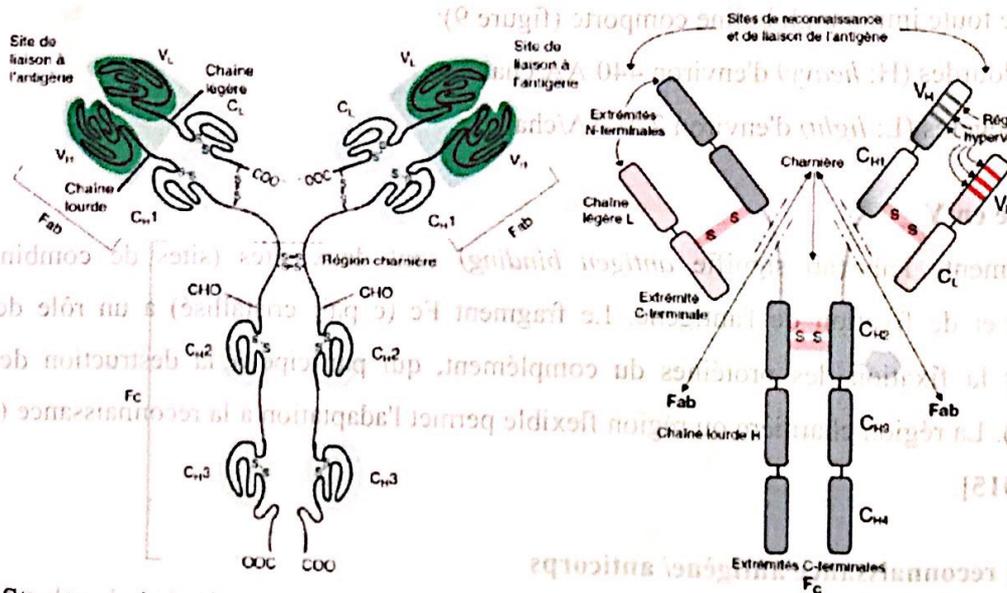
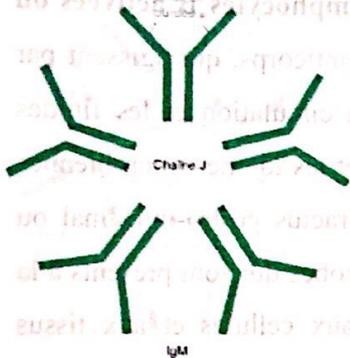


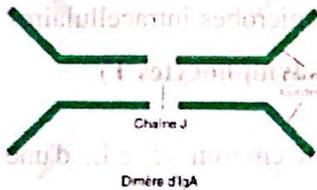
Figure 9 : Structure générale d'une immunoglobuline. Site de liaison à l'antigène VL, VH sont Les domaines variables, CH, CL Les domaines constants et -CHO une chaîne glycanique [Weinman et Méhul, 2004 ; Beaumont, 2015].

Répartition quantitative des Ig

Les IgG sont majoritaires quantitativement. Elles représentent environ 75 % des Ig totales et apparaissent secondairement, après l'infection. Elles sont capables de passer la barrière placentaire.



IgM Ce sont parmi les plus grosses des Ig. Leur rôle est majeur car elles sont les premières à intervenir lors d'une présentation antigénique. Elles sont constituées de cinq domaines par chaîne. Elles forment un pentamère de structures en Y unies par des ponts di-S, ce qui crée une structure en étoile. On trouve également une chaîne de jonction J supplémentaire de 110 AA constituée d'un domaine unique et qui stabilise l'ensemble (Fig 10, ci-contre).



IgA Leur rôle est plus mineur. Elles représentent 15 % des IG du sérum. Elles sont produites dans toutes les sécrétions biologiques et elles pourront, par exemple, piéger les Ag des bronches, du tube digestif... Il s'agit d'un dimère où chaque monomère est équivalent à une IgG (Fig 11, ci-contre). Dans cette molécule, on trouve une pièce J qui stabilise la structure et une pièce S (non visible sur la figure) qui permet la sécrétion de l'IgA.

IgE et D

La séquence en AA est différente. On y trouve cinq domaines par chaîne H. C'est une classe minoritaire quantitativement. Elles interviennent dans la réponse allergique, en entraînant des effets secondaires.

La **structure** de toute immunoglobuline comporte (figure 9):

- deux chaînes lourdes (H: *heavy*) d'environ 440 AA/chaîne;
- deux chaînes légères (L: *light*) d'environ 220 AA/chaîne.

Allure générale en Y

Les deux fragments Fab (ab signifie *antigen binding*) sont deux sites (sites de combinaison) de reconnaissance et de fixation de l'antigène. Le fragment Fc (c pair cristallisé) a un rôle de fixation, notamment sur la fixation des protéines du complément, qui participe à la destruction des cellules étrangères (Ag). La région charnière ou région flexible permet l'adaptation à la reconnaissance (Fig. 22.1) [Beaumont, 2015].

Mécanisme de reconnaissance antigène/ anticorps

L'antigène est une « entité » moléculaire étrangère reconnue, liée, fixée puis détruite dont la taille est très variable. On définit l'**épitope** comme étant une petite fraction de l'antigène reconnue par chaque Fab de l'immunoglobuline. La reconnaissance se fait au niveau des extrémités Nt des chaînes H et L. Ce sont

donc les domaines variables (composition en AA différentes) qui sont impliqués. Pour chaque Fab, V L et V H comportent le site de combinaison antigénique. En réalité, ce sont les trois boucles HV qui sont engagées dans la reconnaissance de l'épitope, avec donc l'existence de plusieurs dizaines de milliers d'Ig différentes.

Variabilité des immunoglobulines

Les immunoglobulines d'un même individu sont capables de reconnaître la quasi-totalité des protéines (antigènes) existantes; on considère que cette variabilité des immunoglobulines chez les individus est due à trois caractéristiques :

- **isotypique** : variabilité des types de chaînes Let H ;
- **idiotypique** : variabilité des déterminants antigéniques des immunoglobulines reconnaissant des antigènes différents;
- **allotypique** : variabilité des séquences d'ADN qui codent pour ces immunoglobulines, due par exemple à des mutations, des recombinaisons, etc [Beaumont, 2015].

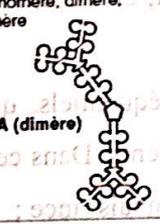
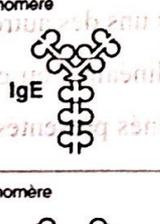
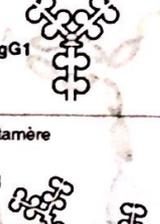
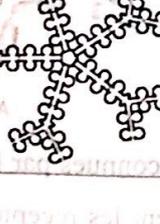
Isotype de l'anticorps	Sous-type	Chaîne H	Concentration sérique (mg/ml)	Demi-vie sérique (jours)	Forme sécrétée	Fonctions
IgA	IgA 1, 2	α (1 ou 2)	3.5	6	Monomère, dimère, trimère  IgA (dimère)	Immunité des muqueuses
IgD	Aucun	δ	Trace	3	Aucune	Récepteur d'antigènes des lymphocytes B naifs
IgE	Aucun	ϵ	0.05	2	Monomère  IgE	Activation des mastocytes (hypersensibilité immédiate) Défense contre les parasites helminthiques
IgG	IgG 1-4	γ (1, 2, 3 ou 4)	13,5	23	Monomère  IgG1	Opsonisation, activation du complément, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps, immunité néonatale, inhibition rétroactive des lymphocytes B
IgM	Aucun	μ	1,5	5	Pentamère  IgM	Récepteur d'antigènes des lymphocytes B naifs, activation du complément

Figure 12 : Caractéristiques des principaux isotypes (classes) d'anticorps.

Le tableau (figure 12) résume certaines des caractéristiques importantes des principaux isotypes d'anticorps chez l'homme. Les isotypes sont classés sur la base de leur chaîne lourde ; chaque isotype peut contenir une chaîne légère κ ou λ . Les schémas montrent les différentes configurations des formes sécrétées de ces anticorps. Il est à noter que l'isotype IgA est composé de deux sous-classes, appelées IgA1 et IgA2, tandis que les IgG comportent quatre sous-classes, appelées IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. Pour des raisons historiques, les sous-classes d'IgG portent différents noms dans d'autres espèces ; chez la souris, elles portent les noms d'IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG2c et IgG3. Les concentrations sériques indiquées correspondent aux valeurs moyennes d'individus normaux [Abbas et Lichtman, 2009].

Qu'est-ce qu'un épitope ?

Les anticorps, les BCR et les TCR ne reconnaissent pas les antigènes dans leur globalité. Ils reconnaissent une petite région de l'antigène qualifiée de site antigénique, déterminant antigénique ou encore épitope. La région de l'anticorps, du BCR ou du TCR reconnaissant l'épitope est appelée le paratope. Les antigènes portent généralement plusieurs épitopes différents. Le nombre d'épitopes identiques dans un antigène détermine la valence de cet antigène (figure 3.2). Si le même épitope est représenté plusieurs fois, l'antigène est dit multivalent. On appelle « épitopes B » les épitopes reconnus par les anticorps ou les BCR, et « épitopes T » les épitopes reconnus par les TCR. On distingue deux types d'épitopes (figure 13) :

- les épitopes linéaires ou séquentiels, qui correspondent à un enchaînement continu de monomères (acides aminés ou oses) adjacents. Dans ce cas, pour les protéines, c'est la seule séquence de la molécule qui est impliquée dans la reconnaissance ;
- les épitopes conformationnels ou discontinus qui sont formés par un groupe de sites éloignés dans la séquence, mais rapprochés les uns des autres suite au repliement spatial de la molécule.

Les épitopes B peuvent être linéaires ou conformationnels. En revanche, les épitopes T, restreints à des peptides de 8 à 18 acides aminés présentés par les molécules du CMH, sont de fait des épitopes linéaires [Carcelain et al., 2018].

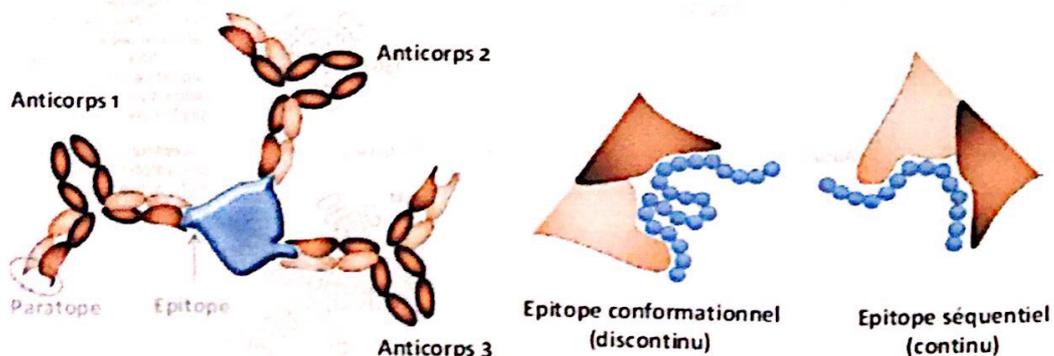


Figure 13 : Les structures reconnues par l'immunité adaptative sont appelées « antigènes ». La partie de l'antigène sur laquelle se fixent les récepteurs de l'immunité adaptative (TCR, BCR, anticorps) s'appelle

un épitope. Il est dit « séquentiel » lorsqu'il correspond à une partie d'antigène suivant la séquence de la molécule ou « conformationnel » lorsqu'il ne suit pas la séquence de la molécule, mais sa conformation 3 D. Un antigène qui induit une réponse immunitaire est dit « immunogène » [Carcelain et al., 2018].

V. Immunité cellulaire : Lymphocytes T auxiliaires et production de lymphokines ; Lymphocytes T cytotoxiques ; Récepteurs des lymphocytes T ; Phénomène de la cytotoxicité

L'ensemble des organes et tissus, cellules et molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé système immunitaire. Les organes et tissus lymphoïdes sont disséminés dans l'organisme, les cellules circulent dans ces organes et entre ces organes via le sang et la lymphe. Les cellules communiquent entre elles soit par contact direct (notion de récepteur-ligand) soit à distance par le biais de molécules sécrétées (notion de récepteur-médiateur). Ces molécules sécrétées, solubles, sont appelées les cytokines. Ce terme générique regroupe des **lymphokines**, des **monokines**, des **chimiokines**. On parle aussi pour certaines d'interleukine pour lesquelles il existe une nomenclature internationale. La réaction coordonnée de ces cellules et molécules porte le nom de réponse immunitaire [Carcelain et al., 2018].

Parmi les **lymphocytes T**, les lymphocytes T CD4⁺ sont appelés **lymphocytes T auxiliaires** car ils aident les lymphocytes B à produire des anticorps et les phagocytes à détruire les microbes ingérés. Certaines cellules T CD4⁺ appartiennent à une sous-population spéciale dont la fonction est d'inhiber ou d'atténuer les réponses immunitaires ; ce sont les **lymphocytes T régulateurs**. Les lymphocytes CD8⁺ sont qualifiés de **cytotoxiques** ou **cytolytiques (CTL)** car ils tuent (lysent) les cellules hébergeant des microbes intracellulaires. Une troisième classe de lymphocytes porte le nom de **cellules NK (natural killer)** ou **cellules tueuses naturelles** ; ces cellules sont des médiateurs de l'immunité naturelle et n'expriment pas les types de récepteurs d'antigène à distribution clonale présents à la surface des lymphocytes B et T [Abbas et Lichtman, 2009].