

Document Introductif : Logique de fonctionnement du système immunitaire

Geneviève Lemaire

2 janvier 2016

1 Logique de fonctionnement du système immunitaire

Le système immunitaire peut se définir comme l'ensemble des cellules et des protéines qui assurent **la défense** d'un organisme contre **les infections**.

1.1 La complexité du système immunitaire répond à la diversité des agents infectieux

L'efficacité dans les réactions de défense de tel ou tel élément du système immunitaire dépend de la taille de l'agent infectieux, de son site de multiplication (extra ou intra cellulaire) et des mécanismes d'échappement qu'il peut mettre en jeu.

- Des mécanismes effecteurs différents sont efficaces vis à vis d'agents infectieux de tailles différentes. Un microorganisme dont la taille est inférieure à $5 \mu\text{m}$ peut être ingéré et digéré par une cellule phagocytaire (neutrophiles, macrophages). Un microorganisme de plus grande taille ou des cellules infectées devront être attaqués de façon extracellulaire, par des cellules douées d'un potentiel de cytotoxicité (cellules NK, lymphocytes cytotoxiques, éosinophiles). L'élimination des exotoxines bactériennes (de petites molécules protéiques) requiert la participation d'anticorps spécifiques.
- La détection et l'élimination de pathogènes à multiplication extracellulaire (de nombreuses bactéries et les parasites de grande taille) ou intracellulaire (virus, protozoaires et certaines bactéries) ne peuvent pas se faire par les mêmes mécanismes. Ainsi, il existe deux populations de lymphocytes : les lymphocytes B interagissent directement avec les éléments présents dans le milieu extracellulaire, les lymphocytes T assurent la détection des infections intracellulaires.
- De nombreuses bactéries pathogènes ont développé des mécanismes qui leur permettent d'échapper à une phagocytose directe ou médiée par le système du complément : leur élimination dépend alors de la synthèse d'anticorps spécifiques par les lymphocytes B. Les cellules infectées par un virus qui bloque l'expression de certaines protéines membranaires (molécules de classe I codées par le complexe majeur d'histocompatibilité) ne sont plus reconnues par les lymphocytes T mais deviennent la cible des cellules NK.

Les exercices associés 1.1. Les exercices du module [agents infectieux](#) portent sur les grandes classes d'agents infectieux et les caractéristiques des pathogènes déterminantes pour comprendre leurs relations avec le système immunitaire.

1.2 La mobilisation du système immunitaire se fait par étapes.

Le système immunitaire étant un système de défense, une activité maximale n'est pas requise en permanence, mais le système peut passer rapidement d'un état de veille (en absence d'infection) à un état d'activation, en mobilisant les effecteurs appropriés, lorsqu'une infection survient. On peut distinguer 4 étapes dans une réponse immune : 1) réponse innée et réaction inflammatoire, 2) présentation des antigènes et activation des lymphocytes, 3) réponse immunitaire adaptative, 4) coopération des systèmes innés et adaptatifs.

1. Dans les premières heures qui suivent l'entrée d'un agent infectieux dans l'organisme, ce sont les défenses innées (cellules phagocytaires, cellules NK, système du complément, interféron) qui s'opposent à sa propagation. La présence d'un agent infectieux et les premières réactions de défense déclenchent une réaction inflammatoire qui met en alerte l'ensemble de l'organisme et permet la mobilisation des différents effecteurs vers le site de l'infection.
2. La transition entre immunité innée et immunité adaptative est assurée par les cellules dendritiques qui présentent des peptides dérivés de l'agent infectieux aux lymphocytes T CD4⁺ : ce phénomène de présentation antigénique est le signal indispensable à l'activation des lymphocytes. Le développement de la réponse immunitaire adaptative peut prendre plusieurs jours. Il suppose l'activation, la prolifération et la différenciation des clones de lymphocytes (T CD4⁺, B et T CD8⁺) spécifiques des « antigènes » de l'agent infectieux.
3. Les lymphocytes T CD4⁺ activés contrôlent, notamment par l'intermédiaire des cytokines qu'ils sécrètent, les étapes finales de la réponse immunitaire adaptative (activation et prolifération des lymphocytes B et T CD8⁺, différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps et des lymphocytes T CD8⁺ en lymphocytes cytotoxiques). Les anticorps peuvent neutraliser les exotoxines et les particules virales, limiter l'adhérence des bactéries aux épithéliums ; les lymphocytes cytotoxiques induisent la mort par apoptose des cellules infectées.
4. L'activité maximale du système immunitaire est atteinte dans une dernière phase où les éléments de l'immunité adaptative coopèrent avec ceux de l'immunité innée, amplifiant ainsi les potentialités des défenses innées (ciblage de la phagocytose et de la cytotoxicité par l'intermédiaire des anticorps, activation du complément par les complexes antigènes/anticorps, activation des cellules de l'immunité innée par les cytokines).

Les exercices associés 1.2. Les exercices du module [Système immunitaire](#) comparent immunité innée et immunité adaptative et présentent les différents éléments du système immunitaire. Les récepteurs portés par les cellules de l'immunité innée qui détectent la présence d'agents infectieux, les structures propres au monde microbien qu'ils reconnaissent et les mécanismes de défense innés comme les cellules NK et l'interféron β ... sont étudiés dans le module [Immunité innée](#). Un module [Phagocytose](#) est consacré aux cellules phagocytaires, aux mécanismes anti-microbiens qu'elles déploient et aux récepteurs Fc, un autre au système du complément ([Le système du Complément](#)). Les cellules dendritiques et le phénomène de présentation des antigènes font l'objet des exercices du module [Présentation des antigènes](#). L'activation des lymphocytes est étudiée en trois chapitres : les mécanismes moléculaires de l'activation sont analysés à travers l'exemple des lymphocytes T CD4⁺ dans la série d'exercices [Lymphocytes T : récepteurs et activation](#), la différenciation et le rôle des différentes populations de lymphocytes dans une autre série [Lymphocytes Th et Tc](#), l'activation et la différenciation des cellules B dans une troisième série [Activation des lymphocytes B](#). Un module est consacré aux cytokines et à leurs récepteurs : [Les cytokines](#).

1.3 Des systèmes de reconnaissance originaux assurent la détection et le ciblage des agents infectieux et des cellules infectées.

Les agents infectieux sont non seulement très divers, mais ils possèdent des capacités importantes de mutation. La destruction des agents infectieux et des cellules infectées met en jeu des mécanismes toxiques. Il est important que ces attaques soient dirigées avec précision. La détection des microorganismes par les cellules de l'immunité innée repose sur la reconnaissance par un petit nombre de récepteurs (Toll like receptors ...) de quelques motifs invariants propres au monde microbien (RNA double brin, flagelline, dérivés du peptidoglycan, lipopolysaccharide ...). La reconnaissance par les cellules de l'immunité adaptative (les lymphocytes) doit son efficacité à l'existence d'un nombre quasi-illimité de récepteurs : les récepteurs pour les antigènes.

- Alors que dans les autres systèmes biologiques le nombre des ligands potentiels (hormones, facteurs de croissance, neurotransmetteurs) est limité, les agents infectieux présentent au système immunitaire un nombre quasi illimité de molécules différentes : les antigènes. Pour répondre à cette diversité des antigènes, les lymphocytes sont capables de synthétiser un même type de récepteur sous 10^8 à 10^{10} versions, différentes quant à leur spécificité.
- Les éléments présents dans le milieu extracellulaire (toxines, molécules présentes à la surface des bactéries ou des parasites) peuvent être directement reconnus par des récepteurs membranaires présents à la surface des lymphocytes B : les immunoglobulines.
- Les pathogènes à développement intracellulaire posent un autre problème : comment distinguer une cellule infectée d'une cellule saine ? Deux séries de récepteurs membranaires sont alors nécessaires. Premièrement, les molécules codées par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) transportent et exposent en permanence à la surface des cellules de l'organisme un échantillon des peptides synthétisés par ces cellules (ou endocytés dans le cas des cellules présentatrices de l'antigène). L'échantillon sera différent en absence ou en présence d'infection. Deuxièmement, des récepteurs membranaires présents à la surface des lymphocytes T (appelés récepteurs des lymphocytes T pour l'antigène ou TCR) reconnaissent celles des molécules du CMH qui présentent des peptides étrangers (c'est-à-dire différents des peptides synthétisés par les cellules saines de l'organisme et donc signes d'une infection).

Les exercices associés 1.3. La structure des immunoglobulines fait l'objet du module [Structure des immunoglobulines](#). Un exercice permet la comparaison des récepteurs pour les antigènes des lymphocytes B et T (TCR/BCR). Les molécules codées par le CMH (structure et expression) sont étudiées dans le module [CMH](#) qui regroupe également des exercices sur les gènes du CMH et la terminologie utilisée pour désigner les gènes et les molécules du CMH.

1.4 L'immense répertoire des récepteurs pour les antigènes est géré de façon économe.

Un système de défense doit être efficace sans mobiliser une part trop importante des ressources de l'organisme (capacité de codage du génome, activité de biosynthèse, nombre de cellules) au détriment d'autres systèmes vitaux. Pour répondre à cette double exigence d'efficacité et d'économie, la gestion du répertoire des récepteurs de l'immunité adaptative, immunité propre aux vertébrés, met en oeuvre des mécanismes originaux.

- Les deux séries de récepteurs pour les antigènes portés par les lymphocytes B et T peuvent comporter jusqu'à 10^{10} versions différentes. Le codage d'un nombre aussi important de protéines n'utilise pourtant que 1000 segments de gènes. La diversité est assurée par des réarrangements somatiques au niveau de l'ADN, chaque polypeptide étant codé par des segments de gènes réassortis au hasard à partir de 2 ou 3 collections de segments.

- Chaque clone de lymphocytes ne synthétise qu'un seul type de récepteur pour l'antigène (un parmi les 10^{10} possibles). Chaque récepteur présente une forte affinité pour toute molécule avec laquelle il peut établir un nombre important de liaisons faibles. La complémentarité des structures 3D définit pour un lymphocyte l'antigène (ou les antigènes) qu'il pourra fixer spécifiquement.
- A l'état de base, chaque clone de lymphocytes ne comprend qu'un petit nombre de cellules. L'expansion de quelques clones est déclenchée, lors d'une infection, par le pathogène lui-même : un antigène induit l'activation du clone sur lequel il peut se fixer avec une forte affinité, provoquant ainsi la prolifération des lymphocytes les plus aptes à permettre son élimination. C'est le phénomène de sélection clonale.
- Une forte probabilité de rencontre entre un antigène et les lymphocytes spécifiques de cet antigène est assurée par l'existence des organes lymphoïdes secondaires entre lesquels circulent en permanence les lymphocytes et vers lesquels convergent les antigènes, portés par les circulations sanguine et lymphatique.
- L'élaboration du répertoire des récepteurs pour les antigènes se faisant par des réarrangements somatiques au hasard, un processus de sélection est nécessaire pour éliminer ou paralyser les lymphocytes porteurs de récepteurs susceptibles d'interagir avec des structures présentes dans l'organisme hôte.

Les exercices associés 1.4. Le phénomène de sélection clonale est l'objet du module [Sélection clonale](#). Les différents mécanismes assurant la biosynthèse des récepteurs des lymphocytes pour l'antigène sont étudiés, en prenant l'exemple des immunoglobulines, dans le module [Diversité des immunoglobulines](#). Les organes lymphoïdes et le trafic des cellules du système immunitaire sont étudiés dans la série d'exercices [Organes lymphoïdes](#). Un module est consacré au développement des lymphocytes et leur sélection : [Développement et sélection des lymphocytes](#).

1.5 La réponse immunitaire se développe en réponse à des molécules étrangères si elles sont associées à un agent infectieux.

- Le développement d'une réponse immune suppose l'entrée dans l'organisme de molécules étrangères associées à des composés propres au monde microbien, signes d'une infection. Ainsi, les réponses à des molécules de l'environnement (réactions d'hypersensibilité) ou à des molécules de l'organisme (réactions autoimmunes) restent exceptionnelles.
- L'activation des lymphocytes T $CD4^+$ exige que l'antigène soit présenté par une cellule dendritique dont la maturation a été induite par un contact avec un microorganisme. La nécessité d'une double stimulation (antigène + cellule dendritique mature) est un des mécanismes qui assurent l'établissement de la tolérance au soi. Elle doit être prise en compte pour le développement de vaccins et les tentatives de manipulation du système immunitaire.

Les exercices associés 1.5. Des exemples de différents mécanismes contribuant à la tolérance aux molécules du soi et aux composants externes d'origine non microbienne sont donnés dans les exercices [Sélection des lymphocytes T](#), [Tolérance des lymphocytes B](#), [Cellules dendritiques](#) et [Présentation des antigènes et vaccins](#).

2 Quelques exemples d'exercices

Parmi la centaine d'exercices proposés en Immunologie sur le serveur WIMS, vous trouverez des QCM mais aussi des séquences d'événements à ordonner, des couples d'éléments à appairer, des schémas ou des textes à compléter, des données expérimentales à analyser.

2.1 Des exercices très simples pour réviser l'essentiel

1. Mécanismes de défense anti-infectieux
2. Immunité innée ou adaptative 1
3. Le système immunitaire : les cellules
4. Comparaison TCR /BCR
5. Les principales cytokines

2.2 Des exercices plus sophistiqués

1. Ig fold
2. Des gènes aux polypeptides
3. Classe I ou II
4. Activation
5. Présentation des antigènes et vaccins
6. Lymphocytes atypiques

2.3 Des expériences « historiques »

1. Si on élimine un clone ...
2. Les lymphocytes B, des CPAg
3. Sélection des lymphocytes T
4. Restriction par le CMH

2.4 Récepteurs et signalisation

1. Complexe antigène/anticorps
2. Représentation 3D
3. RFc : structure et signalisation
4. NFAT
5. Récepteurs et voies de signalisation
6. Mort cellulaire