



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة وهران للعلوم والتكنولوجيا محمد بوضياف

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur Et de la Recherche Scientifique  
Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed BOUDIAF

FACULTE DES SCIENCES ET DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE GENETIQUE MOLECULAIRE  
APPLIQUEE

# POLYCOPIE DE COURS MODULE

# IMMUNOPATHOLOGIE

MASTER 2 GENETIQUE

FONDAMENTALE ET APPLIQUEE

*Présenté par*

**Mme BENSABER**

**Hayette Sénia**

Année universitaire  
2020-2021

# INTRODUCTION

Le présent polycopié constitue un support de cours destiné aux étudiants de Master II spécialité Génétique Fondamentale Appliquée. Il vise à leur transmettre les différentes connaissances de base sur les grandes fonctions, les organes lymphoïdes, les cellules et les molécules du système immunitaire : Anticorps, récepteurs et HLA.

Acquisition des connaissances nécessaires concernant le **dysfonctionnement** du système Immunitaire en association avec diverses pathologies.

De nombreux progrès en matière d'immunobiologie des tumeurs et du fonctionnement du système immunitaire ont été réalisés au cours des dernières années. **La démonstration que des tumeurs peuvent régresser parfois complètement sous stimulation immunitaire** appropriée confirme qu'il est possible de traiter les cancers par la manipulation du système immunitaire.

Néanmoins, **ces résultats restent rares** et les échecs peuvent être dus à **l'inadéquation des méthodes utilisées** (nombre insuffisant de lymphocytes dans les tumeurs, nécessité de générer à la fois des lymphocytes CD4 et CD8, la survie et l'efficacité de ces derniers nécessitant des facteurs sécrétés par les CD4) mais aussi **aux capacités d'échappement des cellules cancéreuses.**

Un des challenges actuels est de mieux comprendre les mécanismes par lesquels les cellules tumorales deviennent réfractaires au système immunitaire.

Le contenu de ce support de cours a pour objectif également de faciliter la compréhension de toutes les pathologies en corrélation avec le système immunitaire.

# **CONTENU DE LA MATIERE**

**COURS 1 : LES BASES DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

**COURS 2 : LA REACTION INFLAMMATOIRE**

**COURS 3 : LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE**

**COURS 4 : L'IMMUNITE DES MUQUEUSES**

**COURS 5 : L'HYPERSENSIBILITE**

**COURS 6 : LE CANCER ET LE SYSTEME IMMUNITAIRE**

**COURS 7 : L'IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE**

**COURS 8 : L'IMMUNITE ET GROSSESSE**

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
CONTENU DE LA MATIERE .....	2
TABLE DES MATIERES .....	3
LISTE DES FIGURES .....	7
LISTE DES TABLEAUX .....	8
COURS 1 : LES BASES DU SYSTEME IMMUNITAIRE.....	9
I.  INTRODUCTION .....	9
II.  PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE.....	10
II.1. Fonction immunitaire dans une cellule .....	10
II.2. Fonctions immunitaires dans un organisme .....	11
II.3. Immunité naturelle.....	11
II.4. Immunité spécifique.....	12
II.4.1. Molécules propres à l'immunité spécifique.....	12
II.4.2. Déroulement de la réponse immunitaire .....	13
II.5. Pathologie du système immunitaire.....	14
III.  MANIFESTATIONS DIVERSES D'IMMUNOTOXICITÉ.....	14
III.1. Immunosuppression .....	14
III.2. Hypersensibilité.....	16
III.3. Auto-immunité .....	17
COURS 2 :LA REACTION INFLAMMATOIRE.....	18
I.  CARACTERISTIQUES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE .....	18
I.1.Cellules spécialisées.....	18
I.2.Quatre symptômes de la réaction inflammatoire.....	18
II.  DEROULEMENT DE LA REACTION INFLAMMATOIRE .....	19
II.1. Reconnaissance de l'agent infectieux.....	19
II.2. Action des médiateurs de l'inflammation .....	19
II.3. Phagocytose.....	20
III.  PREPARATION DE LA REPOSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE .....	20
IV.  MEDICAMENTS ANTI INFLAMMATOIRES .....	21
IV.1. Enzymes impliquées dans la production des médiateurs chimiques de l'inflammation	21
IV.2. Mode d'action des anti-inflammatoires .....	21
V.LONGUE HISTOIRE EVOLUTIVE .....	21

<b>COURS 3 : LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE .....</b>	<b>23</b>
<b>I. ACTEURS DU SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE .....</b>	<b>23</b>
<b>I.1. Cellules dendritiques ou dendrocytes (DC) .....</b>	<b>23</b>
<b>I.2.Lymphocytes NK (naturel killer) .....</b>	<b>25</b>
<b>I.3. Granulocytes (polynucléaires) .....</b>	<b>25</b>
<b>I.4.Monocytes/Macrophages .....</b>	<b>25</b>
<b>I.5.Mastocytes .....</b>	<b>25</b>
<b>I.6.Cellules endothéliales .....</b>	<b>25</b>
<b>I.7.Fibroblastes .....</b>	<b>26</b>
<b>II.SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE EN ACTION .....</b>	<b>26</b>
<b>III.IMMUNITE CUTANEE ET ECZEMA ALLERGIQUE DE CONTACT .....</b>	<b>27</b>
<b>III.1. Phase de sensibilisation .....</b>	<b>27</b>
<b>III.2. Phase de déclenchement des lésions d'eczéma .....</b>	<b>28</b>
<b>III.3. Phase de régulation de l'inflammation .....</b>	<b>29</b>
<b>IV.ROLE DES DIFFERENTES POPULATIONS DE LYMPHOCYTES CD4+ ET CD8+ DANS LA REPOSE IMMUNITAIRE EFFECTRICE .....</b>	<b>29</b>
<b>COURS 4 : L'IMMUNITE DES MUQUEUSES .....</b>	<b>31</b>
<b>I-INTRODUCTION .....</b>	<b>31</b>
<b>II-ORGANES ET TISSUS MUQUEUX.....</b>	<b>31</b>
<b>III-MUQUEUSES ET ENVIRONNEMENT .....</b>	<b>32</b>
<b>IV-SITES INDUCTEURS DU MALT .....</b>	<b>32</b>
<b>V-EFFECTEURS SOLUBLES .....</b>	<b>33</b>
<b>VI-REGULATION .....</b>	<b>34</b>
<b>VII-DEVELOPPEMENT .....</b>	<b>34</b>
<b>VIII-IMMUNITE INNEE DANS LES MUQUEUSES .....</b>	<b>35</b>
<b>COURS 5 : L'HYPERSENSIBILITE .....</b>	<b>38</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>38</b>
<b>II. CLASSIFICATION.....</b>	<b>38</b>
<b>II.1. Hypersensibilité du type I (ou allergie immédiate) .....</b>	<b>38</b>
<b>II.1.1. Facteurs de prédisposition.....</b>	<b>39</b>
<b>II.1.2. Allergènes .....</b>	<b>39</b>
<b>II.2. Hypersensibilité cytotoxique (HS du type II).....</b>	<b>40</b>
<b>II.2.1. Exemples d'hypersensibilité de type II.....</b>	<b>40</b>
<b>II.3. Hypersensibilité semi-retardée (ou HS du type III) .....</b>	<b>41</b>
<b>II.4. Hypersensibilité retardée (HSR ou HS du type IV) .....</b>	<b>42</b>
<b>COURS 6 : LE CANCER ET LE SYSTEME IMMUNITAIRE.....</b>	<b>44</b>

<b>I.INTRODUCTION GENERALE</b> .....	44
<b>II.CONCEPT D'IMMUNOSURVEILLANCE REMIS EN QUESTION</b> .....	44
<b>III.RENAISSANCE DE L'IMMUNOSURVEILLANCE</b> .....	45
<b>III.1. Suivi épidémiologique</b> .....	46
<b>III.2. Corrélations entre l'infiltration lymphocytaire et la survie</b> .....	46
<b>IV.CONCEPT DE CANCER IMMUNOEDITING</b> .....	48
<b>IV.1. Phase d'élimination</b> .....	49
<b>IV.2. Phase d'équilibre</b> .....	50
<b>IV.3. Phase d'échappement</b> .....	50
<b>IV.3.1. Mécanismes d'échappement</b> .....	51
<b>IV.4. Applications cliniques : l'immunothérapie</b> .....	53
<b>IV.4.1. Applications cliniques : L'immunothérapie anti-cancéreuse passive par injection d'anticorps</b> .....	53
<b>IV.4.2. Applications cliniques : les cytokines</b> .....	54
<b>IV.4.3. Applications cliniques : l'immunothérapie (+/-) passive par transfert de cellules immunes possédant une réactivité anti-tumorale</b> .....	54
<b>IV.4.4. Applications cliniques : l'immunothérapie active</b> .....	55
<b>V.CONCLUSION</b> .....	57
<b>COURS 7 : L'IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE</b> .....	58
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	58
<b>II. SYSTEMES IMMUNITAIRES IMPLIQUES DANS LA DEFENSE ANTI-INFECTIEUSE</b> .....	59
<b>II.1 Immunité innée</b> .....	59
<b>II.2 Immunité adaptative</b> .....	59
<b>III. REPONSES IMMUNITAIRES CONTRE DES BACTERIES A MULTIPLICATION EXTRACELLULAIRE</b> .....	60
<b>IV. REPONSES IMMUNITAIRES CONTRE DES BACTERIES A MULTIPLICATION INTRACELLULAIRE</b> .....	61
<b>V. REPONSES IMMUNITAIRES ANTI-VIRALES</b> .....	62
<b>VI. REPONSES IMMUNITAIRES ANTI-PARASITAIRES</b> .....	63
<b>VII. REPONSES IMMUNITAIRES ANTI-FONGIQUES</b> .....	64
<b>COURS 8 : L'IMMUNITE ET GROSSESSE</b> .....	65
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	65
<b>II. INTERFACES MATERNO-FOETALES</b> .....	66
<b>II.1 Interface 1 : Cytotrophoblastes extra-villeux/sang circulant maternel – cellules déciduales</b> .....	66
<b>II.2 Interface 2 : Syncytiotrophoblastes/sang circulant maternel</b> .....	66

<b>III. REPONSE IMMUNITAIRE MATERNELLE EST NECESSAIRE AUX ETAPES PRECOSES DE LA GROSSESSE.....</b>	<b>67</b>
<b>III.1 Inflammation est nécessaire à l'implantation .....</b>	<b>67</b>
<b>III.2 Effet immunotrophique et implantatoire : rôle central des NK utérins.....</b>	<b>67</b>
<b>IV. MECANISMES DE PROTECTION DU FOETUS VIS-A-VIS DU SYSTEME IMMUNITAIRE MATERNEL.....</b>	<b>68</b>
<b>IV1 Diminution de l'antigénicité des cellules trophoblastiques.....</b>	<b>68</b>
<b>IV1.1 Gradient d'expression des molécules HLA par les cellules foetales .....</b>	<b>68</b>
<b>IV1.2 Rôle des molécules HLA de classe I non classiques .....</b>	<b>68</b>
<b>IV2 Mécanismes actifs de protection : induction de l'apoptose des cellules immunitaires maternelles par le système fas/fasl et inhibition de l'action du système du complément.....</b>	<b>69</b>
<b>IV2.1 Protection du trophoblaste par l'induction de molécules pro-apoptotiques.....</b>	<b>69</b>
<b>IV2.2 Rôle de l'inhibition du complément.....</b>	<b>69</b>
<b>IV3 Induction de mécanismes actifs de tolérance : rôle des T régulateurs .....</b>	<b>70</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>71</b>
 <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	 <b>74</b>

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Reconnaissance des agents infectieux (Hoffmann Jules,2011).....	19
Figure 2: Etapes de la phagocytose (Hoffmann Jules,2011) .....	20
Figure 3: Mécanismes de l'Immunité innée et de l'immunité adaptative (Hoffmann Jules,2011) .....	22
Figure 4: Cellules dendritiques épidermiques (Augey, F et al., 2010) .....	23
Figure 5 : Unité microvasculaire dermique (Augey, F et al., 2010). .....	27
Figure 6 : Mécanisme à l'origine d'un eczéma allergique de contact (Augey, F et al., 2010).....	28
Figure 7 : Structure d'une IgA sécrétoire (Gilbert Faureet al.,2011).....	36
Figure 8 : Fonctions des IgA sécrétoires (Gilbert Faureet al.,2011) .....	37
Figure 9 : Hypersensibilité de type II les cytopénies médicamenteuses (Martin S et al.,2008).....	41
Figure 10 : Hypersensibilité de type III (Martin S et al.,2008) .....	41
Figure 11: Hypersensibilité de type III (maladie sérique à complexes immuns circulants CIC) (Martin S et al.,2008).....	42
Figure 12: Hypersensibilité de type IV (Abas A. Ket al.,2013) .....	43
Figure 13:Développement d'une réponse immune contre la tumeur (Kouassi E et al., 2008) ...	47
Figure 14 : Instabilité génétique et la sélection naturelle des tumeurs (Cesbron J.Y et al.,2012) .....	48
Figure 15 : Phase d'élimination (Almeida AR et al.,2005).....	49
Figure 16 : Induction des chimiokines par les cellules tumorales et le tissu sain (Almeida AR et al.,2005) .....	49
Figure 17 : Action angiostatique des chimiokines (Almeida AR et al.,2005) .....	50
Figure 18 : Concept De Cancer Immunoediting (Lohr J et al., 2004) .....	51
Figure 19 : Activation de l'immunothérapie (Kaehler Y et al.,2010) .....	56
Figure 20 : Immunisation des patients contre le cancer (Hoos N et Natt J,2010).....	56
Figure 21 : Interfaces immunologiques materno-fœtales durant la grossesse (Tartakowski B&Gorelitch E ,2007).....	73



# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I: Classification des mécanismes d'hypersensibilité spécifique (Augey F et <i>al.</i>, 2010).....</b>	<b>30</b>
<b>Tableau II : Classification de Gell et Coombs (Male D et <i>al.</i>,2006) .....</b>	<b>39</b>

## **COURS 1 : LES BASES DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

### **I. INTRODUCTION**

Le système immunitaire s'est développé au cours de l'évolution des espèces par de nombreuses interactions hôtes-agents infectieux. Il contribue au maintien de l'intégrité de l'organisme hôte en éliminant les constituants étrangers (virus, bactéries, parasites et autres microorganismes, greffes, allergènes) et les constituants du « soi » modifiés (**Revillard T.A et al., 2005**). Il assure cette fonction en étroite relation avec les autres systèmes physiologiques, notamment les systèmes nerveux et endocrinien, avec lesquels il communique par l'intermédiaire de médiateurs solubles (neurotransmetteurs, hormones, cytokines) et de récepteurs spécifiques communs à ces systèmes. Par conséquent, plusieurs des composantes du système immunitaire et des éléments de réponse aux agressions sont couramment utilisées en médecine comme bioindicateurs de compétence de l'organisme entier.

Le système immunitaire est la cible d'une multitude de constituants de l'environnement.

Ceux-ci comprennent les substances chimiques étrangères à l'organisme qui sont désignées sous le terme générique de xénobiotiques, incluant les médicaments et les polluants industriels (tels les composés organochlorés et les métaux lourds), les polluants de l'air, les toxiques naturels (telles les mycotoxines, les entérotoxines et les endotoxines), les radiations ionisantes et les radiations UV. Ces agents peuvent agir sur les composantes du système immunitaire et interférer avec leurs fonctions de protection de l'organisme (**Descotes C et al., 2005 ; Krzystyniak G.W et al., 2005 ; Dean R.T et Murray M.R, 2005**).

L'immunotoxicité peut être définie comme l'ensemble des effets délétères provoqués par un xénobiotique ou par tout autre constituant biologique ou physique de l'environnement sur le système immunitaire, à la suite d'une exposition professionnelle, environnementale ou thérapeutique. Divers types d'effets immunotoxiques sont envisageables incluant l'immunosuppression qui peut favoriser les infections et les tumeurs, l'immunostimulation, l'hypersensibilité et l'auto-immunité (**Descotes J et al., 2005**). Un même agent immunotoxique peut agir à la fois comme antigène ou haptène pour induire une hypersensibilité spécifique, et comme immunomodulateur pour modifier la réponse immunitaire à un ensemble d'antigènes de l'environnement. L'immunotoxicologie étudie ces différents effets. Elle couvre l'étude des altérations immunologiques survenant chez l'homme et chez les animaux, et elle utilise une combinaison d'approches multiples incluant :

- a. La mise au point et l'utilisation de tests in vitro et in vivo pour prédire un effet immunotoxique;
- b. L'évaluation clinique et l'enregistrement des accidents immunotoxiques, ainsi que l'établissement de la relation causale entre la maladie observée et l'exposition à un agent ;
- c. L'étude épidémiologique des modifications immunologiques survenant dans les populations exposées ; et
- d. L'étude des mécanismes d'action immunotoxique aux niveaux cellulaire et moléculaire.

Comme discipline, l'immunotoxicologie est récente, et l'analyse des nombreuses atteintes immunologiques induites par l'exposition à une substance chimique ne fait que commencer. Mais, déjà, les données disponibles permettent d'entrevoir des conséquences néfastes pour les individus, les populations et les communautés exposées à des substances toxiques.

Ce chapitre résume brièvement les principales caractéristiques du système immunitaire, les diverses manifestations d'immunotoxicité et les approches expérimentales permettant d'évaluer le potentiel immunotoxique d'un xénobiotique.

## **II. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE**

Le système immunitaire contribue au maintien de l'intégrité de l'organisme par l'exclusion des constituants étrangers (microorganismes, greffes) et de constituants du « soi » modifiés.

### **II.1. Fonction immunitaire dans une cellule**

Au sein d'une cellule, des agressions très variées peuvent altérer certains constituants : phénomènes d'oxydation, changement de température, carence en nutriments. La cellule se protège par des mécanismes de défense « passive » (molécules antioxydantes) et par une réponse de stress impliquant des protéines des familles hsp (« heat shock proteins ») préformées ou synthétisées en réponse à l'agression. Ces protéines, associées à l'ATP, ont une fonction de chaperon, se fixant aux constituants altérés (zones hydrophobes des protéines) et assurant leur transport vers la membrane ou vers des sites intracellulaires de dégradation complète (protéasome, lysosome). En cas d'altération de l'ADN interviennent des enzymes de réparation et un système de contrôle régulant d'une part le cycle cellulaire, d'autre part l'expression des gènes de mort et de survie. La réparation incomplète conduit alors à l'arrêt du cycle et à la mort cellulaire par apoptose. La défaillance du système de contrôle (mutations de p53) conduit à la transmission d'altérations génétiques aux cellules du même clone.

## **II.2. Fonctions immunitaires dans un organisme**

Les cellules qui s'associent pour constituer un organisme utilisent, pour s'agréger entre elles, des paires de molécules membranaires complémentaires (structure et contre-structure ou encore ligand et récepteur). Parmi ces molécules, certaines peuvent être produites sous forme soluble et participent à la signalisation intercellulaire. Par exemple, les cytokines produites en réponse à un signal activateur peuvent transmettre différents signaux aux cellules exprimant le récepteur spécifique. Dans ces conditions, la multiplication cellulaire, la différenciation ou la survie des cellules dépendent d'un ensemble de signaux issus de leur environnement. Les microorganismes vont, en règle générale, utiliser les molécules d'adhérence intercellulaire comme récepteurs pour s'introduire dans un organisme hôte.

## **II.3. Immunité naturelle**

Des structures moléculaires communes à de très nombreux microorganismes vont interagir avec des molécules complémentaires préformées de l'hôte (en solution ou à la surface de cellules) pour déclencher un signal de « danger » conduisant à l'exclusion du pathogène.

Par exemple, les régions lipidiques des endotoxines des bactéries Gram négatif (LPS: lipopolysaccharides) s'associent à des molécules de transport (LBP pour «LPS binding proteins»), à des récepteurs des phagocytes mononucléés (famille des Toll récepteurs, CD14) et de l'endothélium. Elles stimulent aussi la synthèse de médiateurs chimiotactiques et l'accumulation de phagocytes polynucléés (neutrophiles).

Différentes structures moléculaires communes à un grand nombre de bactéries et de parasites activent une ou plusieurs des trois voies du complément, aboutissant à l'opsonisation du pathogène (par liaison covalente de C3b et C4b à sa membrane), étape initiale de sa phagocytose ainsi qu'à une réaction inflammatoire par libération de peptides C3a et C5a (anaphylatoxines), et à la lyse du microorganisme par mise en jeu du complexe d'attaque membranaire.

Lors de l'infection d'une cellule par des virus, des modifications membranaires (telles que la diminution de l'expression des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité [CMH]) vont permettre la destruction de la cellule infectée par des lymphocytes cytotoxiques NK (« natural killer » : cellules tueuses de l'immunité naturelle).

Les cytokines produites dans le cadre de l'immunité naturelle agissent sur des cellules du système hématopoïétique et stimulent préférentiellement telle ou telle lignée cellulaire augmentation des polynucléaires neutrophiles par l'action des facteurs de croissance GM- et

G-CSF lors des infections bactériennes, augmentation des mastocytes (IL-4) ou des éosinophiles (IL-5, éotaxine) au cours de certaines parasitoses ou d'agressions toxiques.

Au total, l'immunité naturelle est caractérisée par sa mise en jeu rapide et par le développement de réactions inflammatoires (bactéries, parasites) ou cytotoxiques (virus) conduisant souvent à l'exclusion du pathogène.

Une forme d'immunité intermédiaire, entre immunités naturelle et spécifique, peut intervenir dans certaines agressions. Il s'agit des anticorps naturels, souvent de classe IgM et de faible affinité, ce qui explique leur capacité d'interagir avec des structures chimiques de microorganismes très différents. Parallèlement, les lymphocytes T à récepteur  $\gamma\delta$  présents surtout sur les revêtements cutanéomuqueux, ont des récepteurs de structure peu diversifiée. Ils constituent une première ligne de défense et peuvent reconnaître des glycolipides ou des protéines de stress de l'hôte ou des microorganismes.

### **II.4. Immunité spécifique**

#### **II.4.1. Molécules propres à l'immunité spécifique**

L'immunité spécifique est apparue lors de la divergence entre vertébrés et invertébrés. Elle est caractérisée par un ensemble de molécules de structure extrêmement diversifiée appartenant toutes à la superfamille des immunoglobulines (Ig) : les anticorps, les récepteurs d'antigène des lymphocytes T (TCR) et les molécules CMH. Les molécules d'Ig existent sous forme soluble (les anticorps répartis en cinq classes de fonctions biologiques différentes chez l'homme : IgM, IgG, IgA, IgD et IgE) et sous forme de récepteurs membranaires des lymphocytes B (BCR). La molécule d'anticorps, formée en général de 2 chaînes lourdes H et de 2 chaînes légères (L:l ou k), interagit par son site de liaison ou paratope avec une zone de l'antigène appelée épitope. Chaque épitope correspond à une zone de 2 à 3 nm de diamètre (soit environ 15 acides aminés ou 6 oses).

Les molécules des récepteurs d'antigène des lymphocytes T (TCR  $\alpha\beta$  et  $\gamma\delta$ ) existent exclusivement sous forme membranaire. Les TCR  $\alpha\beta$  interagissent avec une molécule du CMH associée à un peptide. Les chaînes des TCR comme les chaînes H et L des anticorps sont codées par des segments génétiques en mosaïque qui font l'objet d'un réarrangement au cours de la différenciation des lymphocytes T (dans le thymus) et B (dans la moelle osseuse). Ces mécanismes assurent une extrême diversité structurale de ces molécules.

Les molécules de classe I du CMH, présentes sur presque toutes les cellules de l'organisme, s'associent dans la cellule à des nanopeptides produits dans le protéasome par protéolyse de protéines endogènes (constituants naturels ou protéines virales). En outre, dans les cellules

dendritiques spécialisées dans le transport et la présentation des antigènes protéiques, les molécules de classe I du CMH peuvent présenter des peptides d'origine exogène.

Les molécules de classe I interagissent avec le corécepteur CD8 présent sur environ 1/3 des lymphocytes périphériques. Les molécules de classe II du CMH interagissent avec la molécule CD4 et présentent des peptides en général d'origine exogène, pénétrant par la voie des endosomes.

Ces molécules de classe II sont exprimées par les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les monocytes/macrophages.

#### **II.4.2. Déroulement de la réponse immunitaire**

La réponse immunitaire à l'introduction d'un antigène ou d'un microorganisme comprend la capture de l'antigène par des cellules dendritiques qui migrent des tissus vers le ganglion lymphatique et présentent l'antigène sous forme de peptides associés aux molécules du CMH, aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>. Les cellules T ayant un TCR spécifique du peptide sont activées et prolifèrent (expansion clonale), puis une grande partie d'entre elles meurent par apoptose (contraction clonale), les autres se différencient en cellules T à mémoire ou cellules T effectrices cytotoxiques (la plupart CD8<sup>+</sup>) ou cellules T effectrices accessoires (CD4<sup>+</sup>) productrices de cytokines de type I (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-18) ou de type II (IL-4, IL-5). Les premières cytokines sont impliquées dans les réactions d'hypersensibilité retardée, les secondes dans la production d'anticorps en particulier de classe IgE et les réactions anaphylactiques (hypersensibilité immédiate). Des lymphocytes T de type Th3 ou Tr1, producteurs d'IL-10 et de TGF- $\beta$  sont impliqués dans les phénomènes de régulation et de tolérance.

Les réactions d'hypersensibilité retardée de contact, par application percutanée d'haptène (et un grand nombre de réactions d'allergie aux médicaments), sont dues exclusivement aux lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques, les lymphocytes CD4<sup>+</sup> jouant un rôle régulateur ou suppresseur. Ceci explique probablement la fréquence de l'hypersensibilité aux médicaments chez les sidéens. À l'inverse, l'hypersensibilité retardée aux protéines (hypersensibilité de type tuberculinique) implique des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>.

La réponse anticorps a lieu dans le cortex superficiel du ganglion. Elle implique une réaction des centres germinatifs avec prolifération des cellules B, commutation de classe et mutations somatiques permettant une sélection des anticorps de haute affinité. Les cellules B différenciées en plasmocytes se localisent dans la moelle osseuse et les muqueuses.

## **II.5. Pathologie du système immunitaire**

La complexité du système immunitaire explique la grande variété de maladies dans lesquelles il est impliqué. L'étude des gènes des molécules impliquées dans l'immunité a conduit à la découverte d'un certain nombre de maladies génétiques monofactorielles, avec des phénotypes très variés allant des déficits immunitaires combinés sévères des nourrissons à des formes totalement asymptomatiques. Outre les mutations, avec ou sans conséquences pathologiques, ces études ont conduit à la découverte de multiples allélismes, non seulement au niveau du CMH, mais aussi sur les gènes codant les cytokines et leurs récepteurs, des molécules du complément ou des molécules impliquées dans la signalisation cellulaire. Cette extrême diversité interindividuelle doit être connue dans toute étude portant sur l'immunotoxicité des xénobiotiques.

## **III.MANIFESTATIONS DIVERSES D'IMMUNOTOXICITÉ**

On distingue quatre grandes catégories de manifestations immunotoxiques qui sont décrites ci-dessous. Une combinaison de ces manifestations se retrouvent dans plusieurs situations, comme illustré dans l'encadré 26.1 sur les aspects immunotoxicologiques du tabagisme.

### **III.1. Immunosuppression**

Une diminution de la résistance vis-à-vis des infections microbiennes, virales et parasitaires signale généralement un effet immunosuppresseur des xénobiotiques. L'épidémie due à un virus proche de celui de la maladie de Carré, qui a décimé plus des 2/3 des phoques de la mer du Nord à la fin des années 1980, s'explique probablement par le fort degré de pollution chimique des eaux marines.

Il est relativement facile de déceler une immunosuppression aiguë par l'histologie des organes lymphoïdes, l'analyse des sous-populations lymphocytaires et des tests in vitro de fonctionnement des cellules immunocompétentes. Par contre, l'immunosuppression à long terme, comme celle induite par certains médicaments immunosuppresseurs administrés sur de longues périodes de temps (cyclosporine A) pourrait expliquer une incidence augmentée de certains types de cancers (**Penn R.H, 2005**).

Parmi les polluants chimiques de l'environnement, plusieurs composés organochlorés possèdent des propriétés immunosuppressives qui se traduisent généralement par une baisse de la résistance vis-à-vis des infections bactériennes et virales, aussi bien dans des études animales que chez l'humain.

Les composés organochlorés comprennent des pesticides (dieldrine, mirex, toxaphène), des composés industriels et des sous-produits de divers procédés industriels, tels que l'hexachlorobenzène (HCB), les biphényles polychlorés (BPC), les polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF).

Parmi les composés organochlorés, ce sont les substances de structure moléculaire similaire à la 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) qui possèdent le potentiel immunotoxique le plus élevé.

Ce sous-groupe comprend les congénères de BPC non-ortho et mono-ortho substitués, ainsi que les congénères de PCDD et de PCDF portant des atomes de chlore en position 2,3,7 et 8. Ces molécules se lient au récepteur Ah, un récepteur intracellulaire liant les hydrocarbures aromatiques, et le complexe ligand-récepteur ainsi formé interagit avec l'ADN pour contrôler l'expression des gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire (**Whitlock TJ et al., 2005**). Chez presque toutes les espèces étudiées, y compris les primates, les substances similaires à la 2,3,7,8-TCDD produisent une myélosuppression, une immunosuppression, une atrophie du thymus et une inhibition des composantes du système du complément (**Villasenor J et al., 2005**). Les effets sont d'autant plus sévères que l'exposition a lieu durant la période pré- ou périnatale. Les données disponibles chez l'humain proviennent essentiellement d'incidents impliquant une exposition à des doses élevées de substances organochlorées, et de consommation d'aliments contaminés impliquant des niveaux d'exposition plus modérés. Ainsi, des enfants et de jeunes adultes exposés accidentellement à un mélange de BPC et de PCDF à Taïwan (patients Yu-Cheng) montraient une diminution des concentrations sériques d'IgA et d'IgM, ainsi qu'une diminution des proportions de lymphocytes T totaux et des lymphocytes T CD8+, comparativement aux valeurs observées chez des témoins appariés pour l'âge et le sexe (**Posnett DN & Yarin D 2005**).

Les enfants nés de mères exposées lors de cet incident ont vécu davantage d'épisodes de bronchites et de pneumonies durant leurs premiers six mois de vie que des enfants non exposés provenant du même voisinage. De plus, des enfants de 8 à 14 ans qui avaient été exposés in utero ou par l'allaitement lors de cet incident étaient plus susceptibles de présenter des infections de l'oreille moyenne que des témoins appariés.

Dewailly et coll. ont montré que la susceptibilité aux otites moyennes est associée à l'exposition prénatale aux composés organochlorés chez les enfants Inuits du Grand-Nord québécois (**Dewailly et al., 2006**).



Une étude menée chez des nouveau-nés de la Basse-Côte-Nord du golfe du Saint-Laurent au Québec a permis d'établir des corrélations positives entre les concentrations plasmatiques de BPC et l'inhibition de sécrétion des cytokines inflammatoires IL-10 et TNF- $\alpha$  ex vivo (**Belles-Isles et al., 2005**).

La source de l'exposition chez les mères de ces enfants provient de la bioaccumulation des organochlorés dans la chaîne alimentaire aquatique, notamment dans les graisses de phoque et de béluga dont ces populations consomment traditionnellement de grandes quantités.

Certains métaux lourds (mercure, cadmium, plomb) possèdent des propriétés immunosuppressives qui proviennent en partie de leurs effets cytotoxiques, par induction d'apoptose ou de nécrose dans les cellules du système immunitaire, entraînant une diminution de la résistance aux infections. Le mercure inorganique de source naturelle ou industrielle peut être méthylé dans le milieu aquatique, et le mercure organique ainsi formé peut s'introduire dans la chaîne alimentaire. La forme méthylée du mercure est 10 fois plus cytotoxique que sa forme inorganique sur les lymphocytes T et les monocytes humains en culture (**Shenker K et al., 2005**) en raison notamment de la plus grande liposolubilité des formes organiques.

Les études in vivo dans des modèles animaux corroborent très bien les résultats des études in vitro, mais les données cliniques humaines sont encore insuffisantes pour tirer des conclusions.

### **III.2. Hypersensibilité**

Les xénobiotiques et les médicaments sont susceptibles d'induire des réactions d'hypersensibilité (allergies), la substance chimique ou ses produits de biotransformation jouant le rôle d'haptène. La structure chimique de l'haptène intervient probablement dans son immunogénicité après liaison aux protéines cellulaires. Les réactions allergiques résultent alors d'une seconde exposition au même antigène ou à des expositions ultérieures. Comme indiqué plus haut, on distingue plusieurs types d'hypersensibilité sur la base de leurs mécanismes immunologiques effecteurs dépendant des anticorps ou des cellules T. Certains xénobiotiques, particulièrement les métaux (nickel, béryllium, dérivés de platine), les activateurs d'époxyde, les diisocyanates et certains antibiotiques et anesthésiques locaux, induisent une hypersensibilité immédiate impliquant la production d'anticorps de classe IgE qui se fixent sur les mastocytes et entraînent le relargage des molécules préformées comme l'histamine et l'héparine. Ces réactions d'intolérance chimique provoquent divers signes cliniques comme l'asthme, les rhinites et l'anaphylaxie.

Les réactions d'hypersensibilité retardée les plus courantes sont celles induites par le nickel et le béryllium (qui induisent aussi une hypersensibilité immédiate tel que mentionné ci-dessus), le chrome, le mercure et le cobalt. Cliniquement, ceci correspond à des dermatoses de contact (impliquant essentiellement des cellules T cytotoxiques CD8+, spécifiques de peptides hapténisés associés aux molécules de CMH classe I) et à des réactions granulomateuses.

### **III.3. Auto-immunité**

Les maladies auto-immunes provoquées par des xénobiotiques sont la conséquence d'une dérégulation du système immunitaire, consistant en une réponse dirigée contre les constituants du « soi » (**Kammüller A et al., 2012**).

Celles-ci peuvent être systémiques, comme le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde, ou spécifiques d'organes comme certaines glomérulonéphrites, thyroïdites ou hépatites. Les maladies auto-immunes bien caractérisées d'origine médicamenteuse ne sont pas nombreuses, un nombre limité de médicaments pouvant être incriminé, comme l'hydralazine, la procainamide, la chlorpromazine, l'isoniazide, la streptozotocine, la penicillamine et l'alphaméthylidopa. La fréquence des réactions autoimmunes induites dans chaque cas est très faible. De plus, les produits chimiques et les toxiques de l'environnement n'ont été que rarement mis en cause dans les maladies autoimmunes. Parmi ceux-ci, les métaux lourds tels que le mercure et l'or sont connus pour leur capacité d'induire des glomérulonéphrites (**Bigazzi R et al., 2009**) et certains pesticides organochlorés ou organophosphorés peuvent induire des anémies hémolytiques.

Les mécanismes impliqués dans l'induction de l'auto-immunité sont encore mal connus. La liaison du xénobiotique à des molécules endogènes est un phénomène qu'on retrouve dans certaines manifestations auto-immunes telles que les anémies hémolytiques. Dans ces conditions, deux types d'anticorps sont produits :

- a. Des anticorps dirigés contre le xénobiotique (ou un de ses métabolites) fixé à la membrane des hématies, et
- b. Des anticorps dirigés contre un constituant de la membrane des hématies.

La présence de néoantigènes a été démontrée dans certaines hépatites auto-immunes induites par l'halothane et l'acide tiénilique. L'activation de clones de cellules T autoréactives et la fixation du xénobiotique sur les molécules du CMH ont été démontrées dans certains modèles animaux.

## **COURS 2 :LA REACTION INFLAMMATOIRE**

### **Un exemple de réponse innée du système immunitaire**

Nous possédons des défenses physiques, comme l'imperméabilité de notre épiderme et de nos muqueuses. Ces défenses sont complétées par des défenses chimiques (larmes, sueur, mucus) et biologiques (flore bactérienne présente naturellement sur et dans notre corps).

Malgré tout, à la faveur d'une blessure, d'une morsure, d'une piqûre, des pathogènes peuvent pénétrer dans notre organisme.

Chez les Vertébrés, 2 mécanismes de défense sont alors mis en jeu :

- La **réponse immunitaire INNEE** : génétiquement héritée, opérationnelle dès la naissance, ne nécessitant aucun apprentissage, mode d'action stéréotypé, sans adaptation particulière aux pathogènes, mise en route très rapidement, la 1<sup>ère</sup> à intervenir lors de situations variées (atteinte des tissus, infection, cancer)
- La **réponse immunitaire ADAPTATIVE** : spécifique des microorganismes rencontrés, se met en place à la 1<sup>ère</sup> rencontre et a une mémoire.

Dans ce cours, nous étudierons un exemple de RI innée : la réaction inflammatoire.

### **I. CARACTERISTIQUES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE**

#### **I.1.Cellules spécialisées**

Le sang est composé d'une phase liquide et de 3 types de cellules : les globules rouges, les plaquettes et les globules blancs ou leucocytes (monocytes, granulocytes, lymphocytes). Seuls les leucocytes jouent un rôle dans l'immunité.

Lors d'une réaction inflammatoire, il y a une augmentation de certains leucocytes : **monocytes** et **granulocytes dans le sang** et **macrophages, cellules dendritiques** et **mastocytes dans les tissus** autour de l'inflammation.

#### **I.2.Quatre symptômes de la réaction inflammatoire**

Décrites il y a 2000 ans par Cornelius Celsus, « rubor, dolor, calor et tumor ».

Lors de la RI, les capillaires sanguins se dilatent, le flux sanguin qui draine le site inflammatoire est plus important, les cellules des capillaires s'écartent, permettant un passage facilité des leucocytes du sang vers les tissus, mais aussi un passage de la lymphe : cela induit **chaleur, rougeur, gonflement**.

La stimulation des terminaisons nerveuses par des molécules appelées prostaglandines provoque une sensation de **douleur (Hoffmann Jules,2011)**.

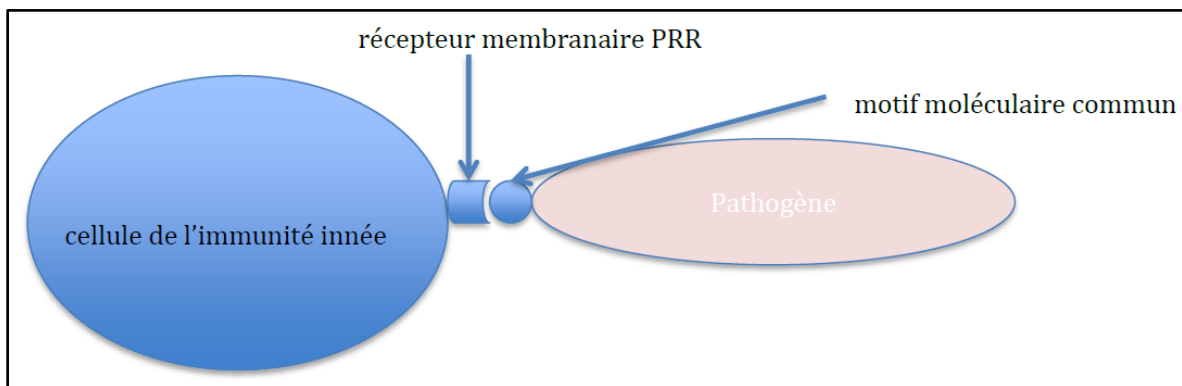
## **II. DEROULEMENT DE LA REACTION INFLAMMATOIRE**

La réaction inflammatoire a des mécanismes communs quel qu'en soit la cause et quel que soit l'organe où elle se produit.

### **II.1. Reconnaissance de l'agent infectieux**

Il existe des cellules immunitaires qui patrouillent en permanence dans les tissus : ce sont des **cellules sentinelles (cellules dendritiques, mastocytes, macrophages, granulocytes)**.

Ces cellules sentinelles possèdent des **récepteurs PRR** (PRR Pattern Recognition Receptors) qui peuvent reconnaître la majorité des **motifs communs aux microorganismes** (ex : composants de la paroi des bactéries ou champignon, motifs du génome pour les virus...). Comme ces motifs sont communs à la quasi-totalité des virus et des bactéries, les mécanismes de reconnaissance sont non spécifiques (**Figure 1**) (**Hoffmann Jules,2011**).



**Figure 1 : Reconnaissance des agents infectieux (Hoffmann Jules,2011)**

Suite à cette reconnaissance, les  $\zeta$  sentinelles sécrètent différentes molécules appelées **médiateurs chimiques de l'inflammation**, comme le TNF ou l'histamine qui vont permettre la mise en route de la RI.

### **II.2. Action des médiateurs de l'inflammation**

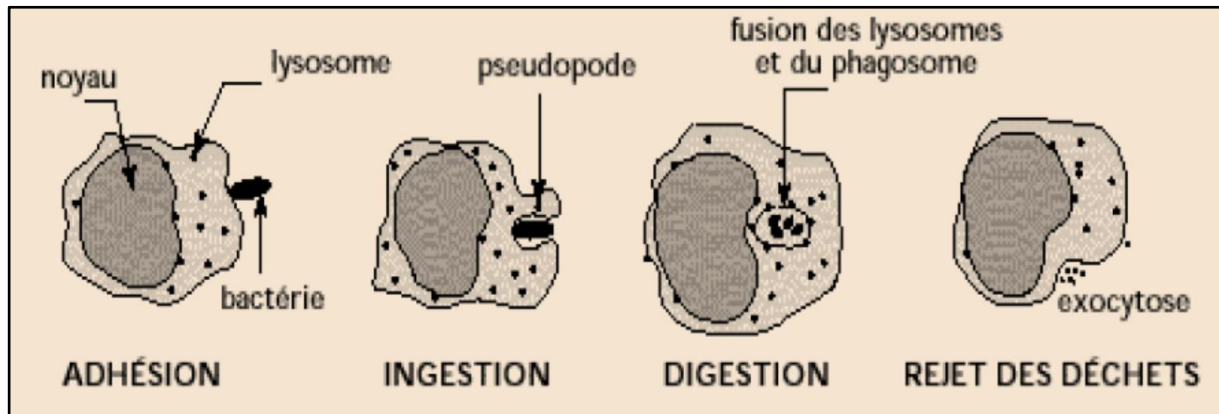
La libération des médiateurs de l'inflammation provoque **la dilatation des vaisseaux sanguins** et **l'arrivée en masse de cellules de l'immunité innée** sur le site inflammatoire. Ces cellules libèrent à leur tour des médiateurs provoquant le recrutement d'autres cellules immunitaires sur le site inflammatoire. C'est le phénomène d'amplification.

Exemple :

- **Histamine** augmente la perméabilité de la paroi des vaisseaux sanguins, déclenchant un afflux local de plasma.

- **TNF** provoque l'apparition de molécules d'adhésion sur la paroi interne des vaisseaux sanguins contribuant ainsi à la sortie des  $\zeta$  immunitaires des vaisseau sanguin (= **diapédèse**).

### II.3. Phagocytose



**Figure 2: Étapes de la phagocytose (Hoffmann Jules,2011)**

Sur le site de l'inflammation, les granulocytes, cellules dendritiques et les macrophages participent à l'élimination des agents infectieux grâce à la phagocytose (**Figure 2**).

3 étapes de la phagocytose :

- 1.**Reconnaissance de la particule à ingérer grâce aux **récepteurs PRP des cellules phagocytaires**
- 2.**L'ingestion du pathogène
- 3.**Digestion du pathogène dans des vésicules acides riches en enzymes
- 4.**Rejet des déchets

### III. PRÉPARATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE

Lorsque les mécanismes de l'immunité innée ne suffisent pas à éliminer un agent infectieux, les cellules dendritiques migrent vers un ganglion lymphatique.

Elles emportent avec elles des fragments de protéines de l'agent infectieux appelé antigènes associés à des molécules présentes sur leur membrane plasmique : les **molécules du CMH**.

Ce sont donc des **CPA**.

Dans le ganglion lymphatique, les  $\zeta$  dendritiques initieront une nouvelle phase de réponse immunitaire : la réponse adaptative impliquant la production d'AC et de LT spécifiques de l'agent infectieux (**Galanaud P,2001**).

#### **IV. MÉDICAMENTS ANTI INFLAMMATOIRES**

Les médicaments anti-inflammatoires sont utilisés lorsque la réaction inflammatoire se prolonge de façon anormale (inflammation chronique) et que l'on veut diminuer la douleur

##### **IV.1. Enzymes impliquées dans la production des médiateurs chimiques de l'inflammation**

Les médiateurs chimiques de l'inflammation sont produits par des réactions du métabolisme dépendant d'enzymes. Par exemple, la cyclo-oxygénase (COX) est une enzyme qui transforme l'acide arachidonique (substrat) en prostaglandines.

Cette transformation a lieu dans le site actif de l'enzyme.

##### **IV.2. Mode d'action des anti-inflammatoires**

Les anti-inflammatoires agissent en bloquant la sécrétion ou l'action de certains médiateurs chimiques de l'inflammation. Cela réduit ainsi les symptômes de la RI.

Les anti-inflammatoires sont de 2 types :

- Les AIS (Anti-Inflammatoires Stéroïdiens) comme la cortisone et les corticoïdes.
- Les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) comme l'aspirine et l'ibuprofène.

L'ibuprofène est un inhibiteur de l'enzyme COX: l'ibuprofène peut prendre la place de l'acide arachidonique au niveau du site actif de la COX et empêche ainsi l'enzyme COX de fonctionner.

*Des précautions à prendre ...*

*Les anti-inflammatoires ne doivent pas être pris sur une longue durée sans être associés à un antibiotique.*

*En effet en diminuant l'inflammation, on diminue l'efficacité de la RI et on permet alors à l'agent infectieux de s'installer.*

#### **V.LONGUE HISTOIRE EVOLUTIVE**

L'immunité innée est apparue il y a 800 Ma. Chez la plupart des espèces pluricellulaires animales c'est la seule présente. Les récepteurs capables de reconnaître les motifs moléculaires communs à de nombreux microorganismes sont très conservés au cours de l'évolution (**Figure 3**).

L'immunité adaptative apparaît vers 400Ma chez les Vertébrés (-de 5% des espèces). Elle s'ajoute à la précédente (**Galanaud P,2001**).

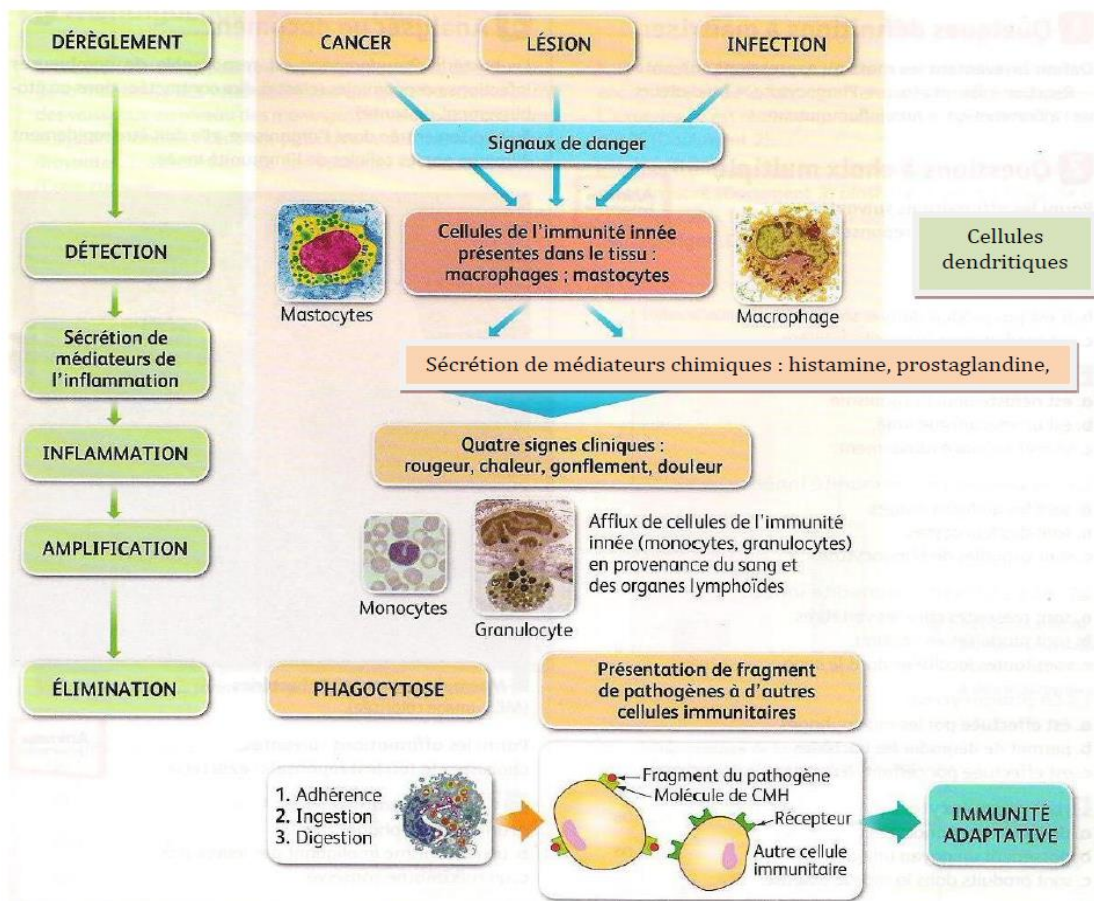
**BILAN**

- Les caractéristiques de la réponse immunitaire innée
- Présente dès la naissance
  - Déclenchée rapidement
  - Déclenchée dans des situations variées (infection par une grande diversité de microorganismes, lésions des tissus, cancer)
  - Ne nécessite pas d'apprentissage préalable.

Première ligne de défense rapidement mise en œuvre

→ Un mécanisme clé de la réponse innée : la réaction inflammatoire aiguë

→ UN SCHEMA



**Figure 3: Mécanismes de l'Immunité innée et de l'immunité adaptative (Hoffmann Jules,2011)**

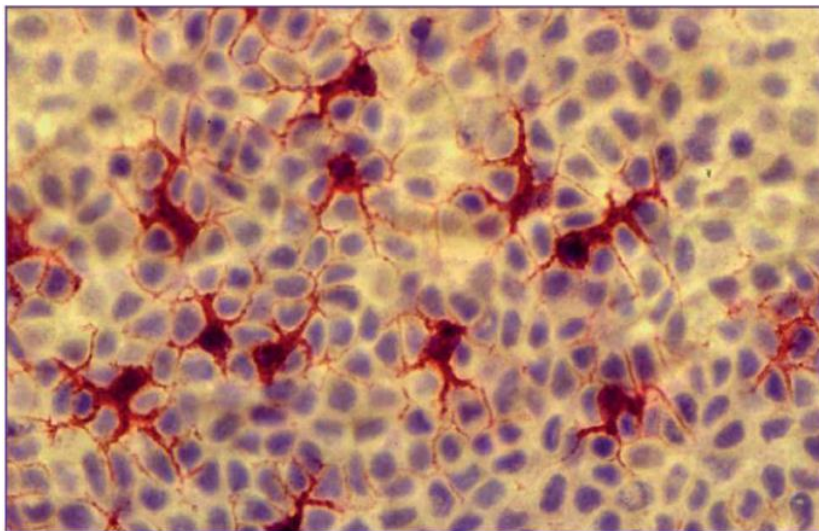
## **COURS 3 : LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE**

Toutes les cellules cutanées ont un rôle dans l'immunité. Les plus importantes sont les kératinocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes. L'épiderme est en contact permanent avec les molécules de l'environnement et les agents infectieux. L'union des kératinocytes par des structures d'attache, les desmosomes, n'est pas leur seule force. Capables de produire des peptides antimicrobiens, les défensines, ils sont surtout en mesure d'initier la réponse inflammatoire en cas de traumatisme physique (choc, blessure, ultraviolets) ou chimique (toxique) en produisant des facteurs solubles, les cytokines (CK) et chimiokines.

### **I. ACTEURS DU SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE**

#### **I.1. Cellules dendritiques ou dendrocytes (DC)**

Ce sont des cellules clés de l'immunité cutanée qui sont issues de la moelle osseuse, forment grâce à leurs prolongements cytoplasmiques, les dendrites, un vaste réseau de sentinelles immunologiques aux mailles très serrées dans l'épiderme (DC épidermiques appelées aussi cellules de Langerhans) et le derme (DC dermiques) (**Figure 4**). Bien que peu nombreuses (2 % des cellules épidermiques) elles jouent un rôle de premier plan à l'interface entre l'immunité innée et acquise.



**Figure 4: Cellules dendritiques épidermiques (Augey, F et al., 2010)**

(Cellules de Langerhans). Immunomarquage utilisant un anticorps monoclonal (Ac Mo) anti-CMH de classe II (rouge). Les cellules bleues sont les kératinocytes.



Les DC sont douées d'activité de phagocytose et internalisent toute molécule, micro-organisme ou cellule morte en contact avec leurs membranes. En présence d'un signal de danger la DC devient capable d'activer, après avoir migré vers les ganglions, le troisième acteur fondamental de l'immunité cutanée : le lymphocyte.

L'apparente uniformité anatomique des **lymphocytes** cache une très grande diversité de fonctions, en partie corrélées aux molécules de surface (CD4, CD8 etc.). Les lymphocytes B (LB) participent à la production d'anticorps spécifiques d'antigènes. Les lymphocytes T (LT) produisent des CK et exercent des fonctions de cytotoxicité. Les lymphocytes B et T ont à leur surface des récepteurs spécifiques d'un motif antigénique et d'un seul, l'épitope, qui est une infime partie d'un ennemi potentiel (chimique, agent infectieux...).

Après une première rencontre avec l'antigène, les LT naïfs deviennent soit des LT effecteurs soit des LT mémoires ou encore des LT régulateurs qui rendent notamment possible, grâce à une régulation très fine de la réponse immunitaire, la tolérance vis-à-vis d'antigène du soi et de l'environnement.

### **Les LT naïfs, effecteurs, mémoires et régulateurs**

- ✚ Les LT naïfs (encore appelés vierges) sont des LT récemment issus du thymus qui n'ont pas encore rencontré leur antigène. Ils sont à courte durée de vie et mourront si une activation par des DC ne survient pas dans les semaines qui suivent leur production.
- ✚ Les LT effecteurs sont des LT qui ont été activés par des DC et qui sont spécifiques d'un antigène donné. Ils sont à courte durée de vie et mourront après avoir délivré leurs signaux effecteurs (production de cytokine et/ou cytotoxicité). On distingue les LT effecteurs CD4 et CD8 de type 1, 2 et 17 et les LT cytotoxiques.
- ✚ Les LT mémoires sont des LT spécifiques d'antigène, à longue durée de vie, qui ont été produits en même temps que les LT effecteurs. Ils pourront être réactivés très rapidement par présentation de l'antigène pour exercer leurs fonctions effectrices de type 1, 2, 17 et cytotoxiques.
  - Les LT mémoires centraux recirculent entre le sang et les organes lymphoïdes
  - Les LT mémoires effecteurs patrouillent dans la peau. Ils recirculent entre le sang, la peau et les ganglions.
- ✚ Les LT régulateurs sont doués de propriétés immunosuppressives. Ils limitent la possibilité d'immunisation des LT naïfs et s'opposent aux effets pro-inflammatoires des LT effecteurs.

D'autres cellules jouent un rôle plus secondaire mais néanmoins important :

### **I.2.Lymphocytes NK (naturel killer)**

Ils sont présents en faible quantité, éliminent toutes les cellules du soi ayant un défaut d'expression des molécules caractérisant l'individu (molécules du complexe majeur d'histocompatibilité - CMH) pouvant traduire un processus cancéreux ou une infection virale.

### **I.3. Granulocytes (polynucléaires)**

Ce sont des cellules qui possèdent un riche arsenal de protéines antibiotiques concentrées dans leurs granules, sont des acteurs importants de l'inflammation aiguë, notamment anti-infectieuse, synergique des autres composants de la réponse immunitaire innée. Ils produisent aussi des dérivés du métabolisme oxydatif (radicaux libres, leucotriènes, Paf-acéther...) susceptibles de provoquer d'importantes lésions tissulaires.

### **I.4.Monocytes/Macrophages**

Tout comme les granulocytes, les **monocytes/macrophages** sont capables de phagocytose notamment des débris cellulaires, mais ont de plus des fonctions de présentation antigénique aux LT. À la différence des DC, ils sont incapables d'induire une réponse immunitaire primaire, c'est-à-dire de présenter des antigènes à des LT naïfs et de les activer.

### **I.5.Mastocytes**

Ce sont des cellules surtout connues pour leur rôle dans le déclenchement des urticaires, sont des cellules très anciennes de l'immunité innée, présentes surtout autour des vaisseaux du derme. Elles sont capables de signaler des dangers à l'individu par l'intermédiaire du prurit généré par la libération d'histamine. Plus récemment a été mise en évidence également leur capacité à migrer vers les ganglions et à présenter des antigènes aux LT.

### **I.6.Cellules endothéliales**

Ce sont des « passeurs » de leucocytes (lymphocytes, polynucléaires ou macrophages) du sang vers le derme superficiel au niveau des veinules post-capillaires. Elles expriment à leur surface, notamment en cas d'inflammation, tout un cortège de molécules (sélectines, intégrines, chimiokines), mais ne se lient pas avec n'importe quels leucocytes, seulement ceux ayant les récepteurs (ligands) spécifiques. La peau, comme tous les tissus, est donc très sélective dans le recrutement des leucocytes.

Le rôle de l'**innervation cutanée** dans le contrôle de l'immunité cutanée, mieux connu depuis une dizaine d'années, est loin d'être négligeable comme le suggère l'observation commune de poussées de dermatoses inflammatoires en période de stress psychologique.

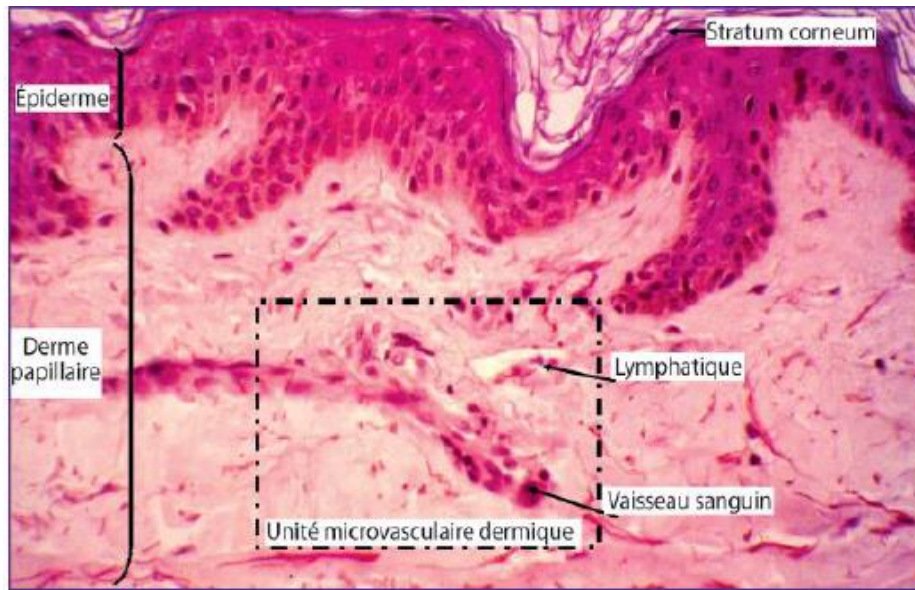
Des fibres nerveuses sensibles issues de la moelle épinière, via les ganglions paravertébraux, atteignent l'épiderme tandis que des fibres neurovégétatives sont, dans le derme, au contact des vaisseaux, des muscles érecteurs pilaires et des glandes sudorales. À l'échelon cellulaire, des connexions neurocutanées ont été observées avec les kératinocytes, les mastocytes, les DC et les cellules de Merkel (sortes d'hybrides de kératinocytes et de cellules nerveuses qui semblent sensibles aux sollicitations mécaniques de l'épiderme). Par l'intermédiaire d'environ 25 neuromédiateurs différents (substance P, VIP, CGRP, neurokinines, acétylcholine, catécholamines...) le système nerveux peut moduler toutes les fonctions de la peau et en particulier l'immunité, si bien qu'on emploie à présent le terme de système neuro-immunocutané.

### **I.7.Fibroblastes**

Ce sont des cellules qui jouent un rôle fondamental dans les processus de cicatrisation, ont un rôle immunologique mal connu. Ils synthétisent l'ensemble des fibres et de la substance fondamentale du derme, cette dernière assurant un rôle de stockage et de relargage chronique de CK et chimiokines. Par ailleurs les fibroblastes de patients psoriasiques sont capables de stimuler les KC.

## **II.SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE EN ACTION**

La peau, comme tout tissu, est une communauté de cellules ce qui exige des moyens de communication et de transport. Les CK, notamment les interleukines (IL), sont des vecteurs essentiels de communication. Ces petits facteurs solubles glycoprotéiques, actifs à très faible concentration ( $10^{-10}$  à  $10^{-15}$  M), fonctionnent selon un réseau finement régulé. Plusieurs dizaines de CK sont produites par les cellules cutanées à l'état normal pour le bon fonctionnement tissulaire. Lors d'une agression les cellules cutanées sont activées et produisent en plus un panel de CK inflammatoires dont les principales sont IL1, TNF, IL3, IL6 qui sont responsables des signes cliniques d'inflammation cutanée : chaleur, rougeur, œdème. L'unité microvasculaire dermique composée de vaisseaux sanguins et lymphatiques est le lieu de recrutement des leucocytes du sang vers la peau. La navigation vers un foyer inflammatoire cutanée est guidée par des cytokines spécifiques : les chimiokines (**Figure5**).



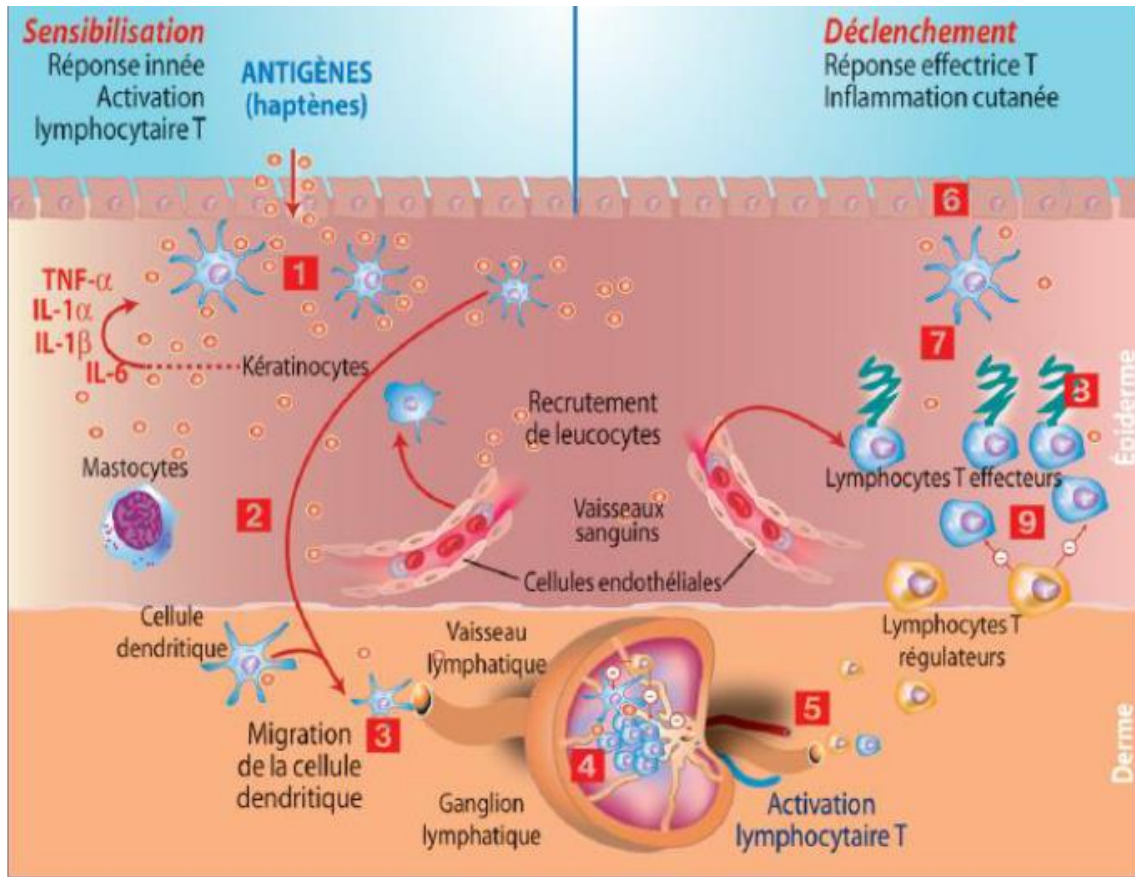
**Unité microvasculaire dermique**

**Figure 5 : Unité microvasculaire dermique (Augey, F et al., 2010).**

### **III. IMMUNITÉ CUTANÉE ET ECZÈME ALLERGIQUE DE CONTACT**

#### **III.1. Phase de sensibilisation**

Elle survient chez un individu jusque-là non malade, et aboutit à la génération de LT spécifiques effecteurs pro-inflammatoires. La molécule en cause (naturelle ou de synthèse) est un haptène, c'est-à-dire une molécule de petite taille et très peu irritante. Elle est tout de même capable d'activer l'immunité cutanée innée qui la perçoit comme un danger. Cette première phase est cliniquement silencieuse. L'haptène, présent à la surface de l'épiderme, est internalisé par les cellules de Langerhans (Figure 3, étape 1). Celles-ci quittent la peau (2) via les canaux lymphatiques afférents (3) pour rejoindre le ganglion (4). Dans la zone paracorticale du ganglion drainant, les DC présentent l'haptène lié à un peptide (4) aux lymphocytes naïfs (TCD4+/TCD8+) ce qui génère des lymphocytes spécifiques d'haptène. Ceux-ci, depuis le ganglion, rejoignent la circulation générale (5) puis circulent entre la peau et le ganglion jusqu'à l'éventuelle rencontre avec leur Ag. La migration au niveau du tissu cutané est due à l'interaction des LT mémoires CLA+ avec la E-selectine des veinules postcapillaires (Figure 6) (Augey, F et al., 2010).



**Figure 6 : Mécanisme à l'origine d'un eczéma allergique de contact (Augey, F et al., 2010).**

### III.2. Phase de déclenchement des lésions d'eczéma

Lors de nouvelle exposition cutanée au même haptène celui-ci est pris en charge par les cellules épidermiques dont les DC et les KC (6) qui les présentent aux LT patrouilleurs par leurs molécules de CMH de classe I et de classe II permettant l'activation respective des LT CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup> spécifiques (7). Les LT exercent alors leurs fonctions de cytotoxicité (8) et de production de CK et chimiokines de type 1 (Th1/Tc1), de type 2 (Th2/Tc2) et/ou de type 17 capables d'activer d'autres types cellulaires dont les KC et les cellules endothéliales. Cette tempête cytotoxique et cytokinique est responsable du recrutement des leucocytes (dont les polynucléaires neutrophiles et de nouveaux LT spécifiques) dans le derme puis dans l'épiderme où les KC subissent une intense apoptose. Les modifications histologiques et cliniques de la maladie sont apparentes et la lésion d'eczéma s'installe et va durer plusieurs jours à plusieurs mois en fonction de la persistance de l'Ag au niveau cutané et de la mise en place de mécanismes de régulation anti-inflammatoire (Augey, F et al., 2010).

### **III.3. Phase de régulation de l'inflammation**

Les LT régulateurs, de type TR1 ou T reg, sont recrutés au niveau du site inflammatoire (9). Ils vont inhiber les LT effecteurs à la fois par contact direct et en produisant des CK anti-inflammatoires notamment IL-10 et TGF- $\beta$ . Ceci aboutit à l'extinction de l'inflammation cutanée en quelques jours.

### **IV.ROLE DES DIFFERENTES POPULATIONS DE LYMPHOCYTES CD4+ ET CD8+ DANS LA REponse IMMUNITAIRE EFFECTRICE**

Les LT naïfs activés dans les ganglions par les DC présentatrices d'antigène deviennent soit des LT mémoires soit des LT effecteurs. Les LT effecteurs sont de deux types, LT CD4+ et LT CD8+. Ils sont doués de propriétés pro-inflammatoires et sont sous le contrôle de LT régulateurs qui limitent leurs effets et ont une activité anti-inflammatoire. Ce sont des LT cytotoxiques (CD8+), ou des LT effecteurs pro-inflammatoires par la production de CK et chimiokines (LT CD4+ et CD8+) ou encore des LT effecteurs auxiliaires (LT CD4+ principalement) capables d'aider les LB à se différencier en plasmocytes producteurs d'anticorps.

Les LT CD4+ reconnaissent l'antigène présenté par les molécules du CMH de classe II des DC. L'activation des LT CD4+ par les DC aboutit à l'induction de 3 sous-populations distinctes (Th1, Th2, Th17) dans des proportions qui dépendent de la nature de l'antigène, de la fonctionnalité des DC et des facteurs propres à l'individu. Les Th1 produisent de l'interféron  $\gamma$  et de l'IL-2 et participent surtout au contrôle des infections des germes intracellulaires ainsi qu'à la production d'anticorps IgG.

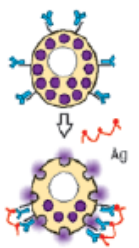
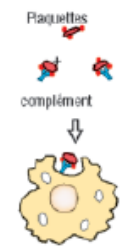
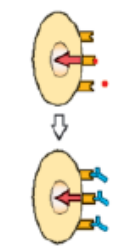
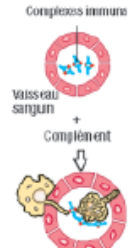
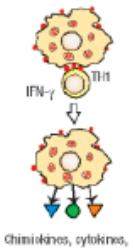
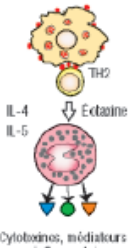
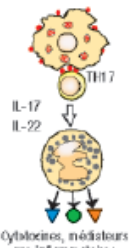

Les LTh1 spécifiques d'haptènes sont en cause dans l'inflammation des eczémas. Les Th2, qui produisent surtout IL-4, IL-5 et IL-13, participent à l'éradication des parasites et pathogènes extracellulaires mais aussi à la production d'anticorps IgM, IgA et IgE. Les LTh2 spécifiques d'allergènes protéiques sont impliqués dans l'inflammation cutanée de la dermatite atopique. Plus récemment ont été individualisés des LT Th17, produisant IL-17 et IL-22, impliqués dans la formation des lésions de psoriasis (**Augey, F et al., 2010**).

Les LTC8+ reconnaissent un antigène protéique présenté par les molécules de CMH de classe I des cellules présentatrices d'antigène que ce soient des CPA « professionnelles » (DC, LB et macrophages) ou des cellules des tissus exprimant l'antigène. Ils sont principalement cytotoxiques et ont un rôle majeur dans la guérison des infections virales et la destruction des cellules cancéreuses. La présentation de l'antigène par les molécules du CMH de classe I entraîne la destruction de la cellule qui exprime cet antigène par des facteurs solubles

(perforine/granzyme/granulyzine) ou membranaires (Fas/Fas ligand). Les LT CD8+ peuvent eux aussi produire des CK de type 1, 2 et 17. On parle alors de Tc1, Tc2 et Tc17. Par la production de CK ils peuvent donc générer une inflammation cutanée. Les LT CD8+ « cytotoxiques » sont aptes entre autres à reconnaître les haptènes (**Tableau I**).

Deux principales sous-populations de LT régulateurs ont été décrites (Tr1 d'une part et CD4+CD25+ dites Treg d'autre part). Toutes deux se caractérisent par leur faible réponse à une stimulation de leur TCR et une incapacité à produire de l'IL-2 contrastant avec la production abondante de deux CK puissamment anti-inflammatoires : IL-10 et TGF-β. Les Treg peuvent aussi inhiber par contact des lymphocytes cibles, grâce notamment à la molécule CTLA-4. En cas de réponse immunitaire spécifique, ces LT régulateurs prennent rapidement le pas sur les cellules effectrices et inhibent l'inflammation.

**Tableau I : Classification des mécanismes d'hypersensibilité spécifique (Augey F et al., 2010).**

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	Lymphocytes TH1	Lymphocytes TH2	Lymphocytes TH17	Lymphocyte T cytotoxique
Ag soluble	Ag d'une cellule ou de la matrice	Récepteur cellulaire de surface	Ag soluble	Ag soluble	Ag soluble	Ag soluble	Ag associé à une cellule
Activation des mastocytes	Complément, cellule FcR+ (phagocytes, NK)	Ac anti-récepteur	Complément, phagocytes	Activation macrophages	Production d'IgE, activation éosinophiles et mastocytes	Activation neutrophiles	Cytotoxicité
							
<b>Maladies associées :</b>							
Rhinite allergique Asthme Anaphylaxie	Cytopénies médicament Réaction transfusion Anémie hémolytique auto-immune Pemphigus	Thyroïdite Myasthénie Urticaire chronique (avec anticorps anti-FcεR1α)	Réaction d'Arthus Maladie sérique Lupus érythémateux Vascularite	IDR tuberculine Rejet de greffes Arthrite Diabète Psoriasis	Asthme chronique Rhinite chronique Dermatite atopique	Psoriasis Maladie de Crohn Polyarthrite rhumatoïde	Dermatite de contact Rejet de greffes Diabète de type I

## **COURS 4 : L'IMMUNITE DES MUQUEUSES**

### **I-INTRODUCTION**

Situé aux interfaces épithéliales de l'organisme avec l'environnement, le système immunitaire muqueux est le contact de première ligne avec les agents infectieux et les antigènes.

Il couvre un très vaste territoire de plus de 600 m<sup>2</sup>, l'équivalent d'un terrain de football américain.

Paradoxalement, c'est un système immunitaire de connaissance beaucoup plus récente que le système immunitaire systémique, puisque son étude n'a vraiment été abordée qu'à la fin des années 1970. Il utilise les mêmes acteurs moléculaires et cellulaires, mais il présente des particularités remarquables, partagées par l'ensemble de ce grand tissu dans tous ses territoires, et visant principalement en physiologie à une tolérance active vis-à-vis de l'environnement.

Le Concept de Système Immunitaire Commun Muqueux (CMIS **C**ommon **M**ucosal **I**mmune System) a été proposé dans les années 1970 sur les notions suivantes :

- ✚ Structures anatomiques communes
- ✚ Effecteurs identiques = les IgA sécrétoires
- ✚ Migration des cellules entre les différents sites

A la fin du XX<sup>e</sup> siècle, une nomenclature a été adoptée, désignant ce système immunitaire par l'acronyme MALT pour **M**ucosae **A**ssociated **L**ymphoid **T**issue. Par analogie, on parle aussi de GALT pour les structures associées à l'intestin (**G**ut en anglais), de NALT pour la muqueuse Nasale, de BALT pour le tissu Bronchique...

### **II-ORGANES ET TISSUS MUQUEUX**

Le MALT inclut plusieurs structures anatomiques bien identifiables. Ainsi, au niveau de la sphère ORL, le terme de "**cercle ou anneau de Waldeyer**" regroupe les amygdales palatines, les amygdales pharyngées, les amygdales linguales, les végétations adénoïdes et le tissu lymphoïde tapissant la trompe d'Eustache en deçà de l'oreille interne.

Au niveau du tube digestif, les **Plaques de Peyer** et l'**appendice** constituent d'autres structures identifiables macroscopiquement. Apparentés aux plaques de Peyer, les nodules solitaires constituent des structures plus petites mais très nombreuses, réparties dans tout le tube digestif, avec une prédominance dans l'iléon.



Dans tous les autres territoires muqueux (digestifs, respiratoires, génito-urinaires), on observe par ailleurs un **tissu lymphoïde diffus** tapissant de façon plus ou moins dense la lamina propria sous-épithéliale.

### **III-MUQUEUSES ET ENVIRONNEMENT**

Le MALT, en contact direct avec l'extérieur, est confronté à différents types d'antigènes. Les plus importants en volume sont les **antigènes alimentaires**, représentant environ 1 tonne par an chez un humain. Ils sont dégradés, absorbés et servent à la nutrition. Le MALT développe à leur égard une tolérance active quotidienne.

Les **antigènes microbiens** sont également importants, mais essentiellement représentés par la flore saprophyte qui comporte environ 10<sup>14</sup> germes dans l'intestin, et diffère selon les territoires muqueux. Les flores ORL, cutanée, génitale et digestives sont très variées mais parfaitement tolérées. Elles jouent un rôle efficace pour contrer la prolifération de microorganismes pathogènes. Les germes qui les composent sont également capables de produire des antibiotiques microbiens. Au niveau digestif, la flore intestinale participe à la dégradation des aliments, contribue au bon fonctionnement de la coagulation en produisant de la vitamine K et limite physiquement par son volume l'accès des antigènes et des germes pathogènes aux cellules épithéliales et aux muqueuses sous-jacentes.

L'environnement apporte également d'autres antigènes, comme les poussières, les acariens, les pollens et les produits chimiques.

### **IV-SITES INDUCTEURS DU MALT**

Il faut considérer que la majorité des antigènes de l'environnement parviennent finalement dans le tube digestif. C'est le cas évidemment des antigènes alimentaires, mais également des sécrétions ORL et lacrymales, avalées constamment. Même les sécrétions bronchiques remontent grâce à la ciliature de la muqueuse vers le carrefour oro-pharyngé. De plus, tous les individus ont des contacts buccaux directs et indirects avec leur environnement, essentiellement manuportés, et conduisant toutes sortes d'antigènes vers le tube digestif.

Les plaques de Peyer et les nodules solitaires constituent ainsi les sites inducteurs majeurs du MALT. Leur épithélium particulier comporte des cellules épithéliales différenciées appelées **cellules M** présentant de nombreuses microvésicules et une forme particulière leur permettant un contact étroit avec des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes au niveau de leur membrane basale.

Ces cellules sont particulièrement adhésives et captent de façon sélective les microparticules, souvent antigéniques, qui parviennent à leur contact. Elles leur font traverser leur cytoplasme sous forme de vésicules (d'où l'aspect vacuolé de ces cellules) et les libèrent dans le microenvironnement immunocompétent sur lequel elles reposent.

Les cellules lymphoïdes naïves T et B sont ainsi informées et sélectionnées, les cellules B prolifèrent et constituent le centre germinatif des nodules solitaires ou les plus nombreux centres germinatifs des plaques de Peyer. Les ganglions mésentériques de voisinage peuvent aussi contribuer à cette réponse immunitaire spécifique. Les lymphocytes B produits quittent ensuite le nodule ou la plaque de Peyer par le système lymphatique efférent qui les draine, gagnent la circulation lymphatique puis se déversent par le canal thoracique dans la circulation systémique.

C'est le mécanisme de recirculation mentionné plus haut comme une caractéristique particulièrement développée dans le MALT.

Ces lymphocytes B activés colonisent alors tous les territoires muqueux, par voie sanguine, en quittant la circulation périphérique au niveau des veinules post-capillaires particulières qui irriguent ces tissus. Ces veinules à haut endothélium ou HEV (**H**igh **E**ndothelial **V**enules) captent les cellules de par leurs propriétés d'adhésion spécifiques et leur permettent de gagner la lamina propria. Les lymphocytes B activés quelques heures auparavant au contact de l'antigène terminent à ce niveau leur différenciation en plasmocytes et produisent des IgA spécifiques de cet antigène, effecteurs solubles du MALT.

### **V-EFFECTEURS SOLUBLES**

Les IgA sécrétoires représentent le composant humoral majeur et caractéristique du MALT. Ce sont les plus polymorphes des immunoglobulines, et les plus glycosylées. Leur production est le résultat d'une commutation de classe préférentielle pour les IgA orientée au niveau des centres germinatifs des muqueuses par le TGF-beta (**T**ransforming **G**rowth **F**actor).

La production quotidienne d'IgA est de 3 à 4 grammes, et cette quantité double par la production de la glande mammaire chez une femme allaitante.

Dans l'espèce humaine, il existe deux sous-classes IgA1 et IgA2.

Les IgA sécrétoires présentent la particularité de résulter de la combinaison d'IgA dimériques (2 molécules d'IgA et une pièce de jonction ou pièce J) synthétisées par les plasmocytes de la lamina propria des muqueuses et de la pièce sécrétoire (encore appelée poly Ig récepteur) élaborée dans les cellules épithéliales.

Leur association se fait lors d'un phénomène de **transcytose dirigée** permettant aux IgA dimériques captées par la pièce sécrétoire au niveau baso latéral des cellules épithéliales, d'être internalisées et libérées au pôle apical sous forme d'IgA sécrétoires complètes.

La compréhension de ce phénomène a permis de mieux préciser les **rôles des IgA sécrétoires**. En tapissant la surface des muqueuses, elles peuvent capter les antigènes et empêcher leur entrée dans le tissu sous-jacent. Leur grande taille et leurs quatre fragments Fab leur permettent de constituer de volumineux complexes immuns qui complètent ce rôle d'élimination. La taille de ces complexes leur permet également d'être captés par les cellules M, augmentant le contact du système immunitaire avec l'antigène. Les IgA, pendant leur passage dans la cellule épithéliale, sont capables de reconnaître des virus et de les éliminer lors de leur sortie apicale dans la lumière de la muqueuse. Enfin, si elles ont reconnu dans la lamina propria un antigène ayant réussi à traverser la barrière épithéliale, elles peuvent effectuer leur transcytose sous forme d'un complexe immun, permettant là encore l'exclusion de l'antigène.

### **VI-REGULATION**

Par la mise en jeu constante des sites inducteurs et de la production d'IgA sécrétoires spécifiques, les réponses immunitaires muqueuses sont constamment adaptées à l'environnement. Elles génèrent un état physiologique de tolérance particulier de par son caractère non inflammatoire. En effet, les IgA n'activent pas le complément et sont essentiellement destinées à neutraliser les antigènes et leur empêcher de gagner l'immunité systémique. Les réponses cellulaires qui prennent place dans les plaques de Peyer et les nodules solitaires sont non seulement très orientées vers la production d'IgA (commutation de classe par le TGF-beta) mais également très fortement régulées. Les lymphocytes T activés par la présentation antigénique développent un profil cytokinique appelé Th3 caractérisé par la production importante de cytokines immunosuppressives notamment le TGF-beta.

### **VII-DEVELOPPEMENT**

Comme dans son fonctionnement, le développement du MALT dépend de l'environnement, et est pratiquement « vide » à la naissance chez les mammifères. Chez le nouveau-né, il existe dans les muqueuses digestives et bronchiques de petits foyers de quelques lymphocytes B à IgM de membrane et quelques foyers de lymphocytes T, mais il n'y a pas d'organes lymphoïdes muqueux, de plaques de Peyer, ni de nodules solitaires.

Les premiers plasmocytes produisent des IgM et apparaissent dans le tube digestif. Les IgA apparaissent ensuite et ne sont détectables dans les sécrétions qu'à 3 semaines de vie.

Pendant cette période de transition, une immunité muqueuse « passive » est transmise par le lait maternel, très riche en IgA sécrétoires et en molécules de l'immunité innée. Le colostrum produit pendant les premiers jours après l'accouchement est ainsi essentiellement un lait immun, qui sera complété un peu plus tard par les protéines et glycoprotéines en faisant un lait aliment, qui conserve ses propriétés immunitaires.

La maturation progressive du MALT, au fil des contacts de l'enfant avec son environnement, constitue une véritable éducation du système immunitaire. Ceci explique les affections de la petite enfance, ainsi que les réponses inflammatoires aux modifications de l'environnement survenant en l'absence de mémoire immunitaire constituée.

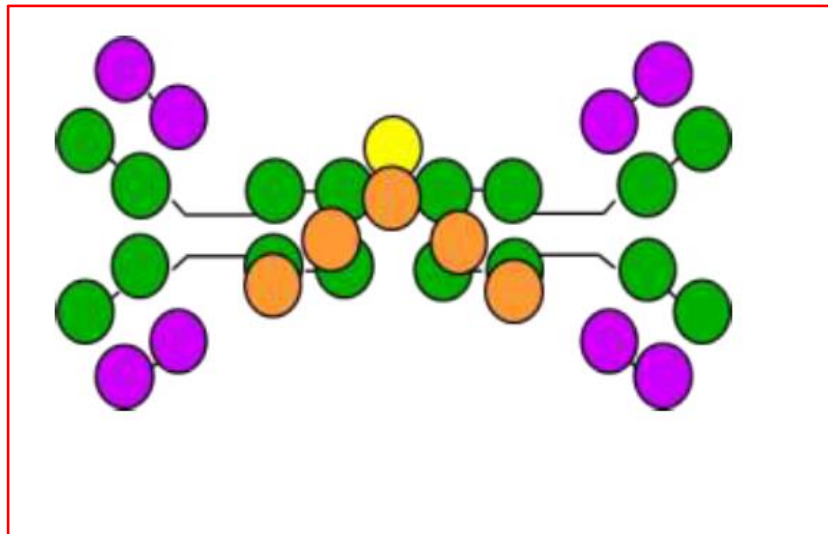
### **VIII-IMMUNITE INNEE DANS LES MUQUEUSES**

L'immunité innée joue également un grand rôle au niveau des muqueuses. Il peut s'agir d'un rôle purement physique, comme l'effet-barrière de l'étanchéité des épithéliums ou l'effet "chasse" des sécrétions muqueuses comme la salive. Ces sécrétions sont également riches en molécules antiseptiques protectrices comme le lysozyme, la lactoferrine ou les défensines. Les flores saprophytes peuvent aussi être considérées comme participant à cette immunité innée. Les cellules de l'immunité innée, comme les polynucléaires éosinophiles et les mastocytes sont également facilement sollicités. Leurs sécrétions potentiellement très toxiques se neutralisent mutuellement, maintenant un état non inflammatoire dans les muqueuses. Les macrophages et les cellules dendritiques participent également activement à la protection de ce tissu, tout en jouant leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes.

Les lymphocytes T intraépithéliaux ou IEL (**Intra-Epithelial Lymphocytes**) sont des cellules particulières des muqueuses, intermédiaires entre l'immunité innée et l'immunité cognitive et essentiellement localisées dans l'intestin. Comme leur nom l'indique, elles sont au contact direct des cellules épithéliales, réparties le long des muqueuses à raison d'environ 1 IEL toutes les 10 cellules épithéliales. Doués de propriétés cytotoxiques, ils semblent jouer un rôle de surveillance lorsque les cellules épithéliales intestinales, en constant renouvellement, passent au-dessus de ces IEL dans leur mouvement vers le sommet des villosités intestinales. Les cellules infectées par un virus ou tumorales, dont les molécules MHC de classe I présentent des antigènes anormaux, peuvent alors être éliminées par les IEL.

**A retenir**

- ✚ L'ensemble des muqueuses est protégé par un système immunitaire dédié appelé MALT (**M**ucosae **A**ssociated **L**ymphoid **T**issue)
- ✚ Les sites inducteurs du MALT (plaques de Peyer et nodules solitaires) assurent une protection dynamique vis-à-vis des antigènes de l'environnement qu'ils captent par des cellules spécialisées, les cellules M
- ✚ Les IgA sécrétoires sont les principaux anticorps de l'immunité muqueuse et empêchent la pénétration des antigènes
- ✚ A côté de cette immunité spécifique, l'immunité innée et les flores commensales sont des éléments importants de la protection que les tissus muqueux exercent vis-à-vis de l'environnement
- ✚ Le système immunitaire muqueux est pratiquement inexistant à la naissance, protégé de façon passive par le lait maternel, et se constitue au fur et à mesure des rencontres de l'enfant avec l'environnement



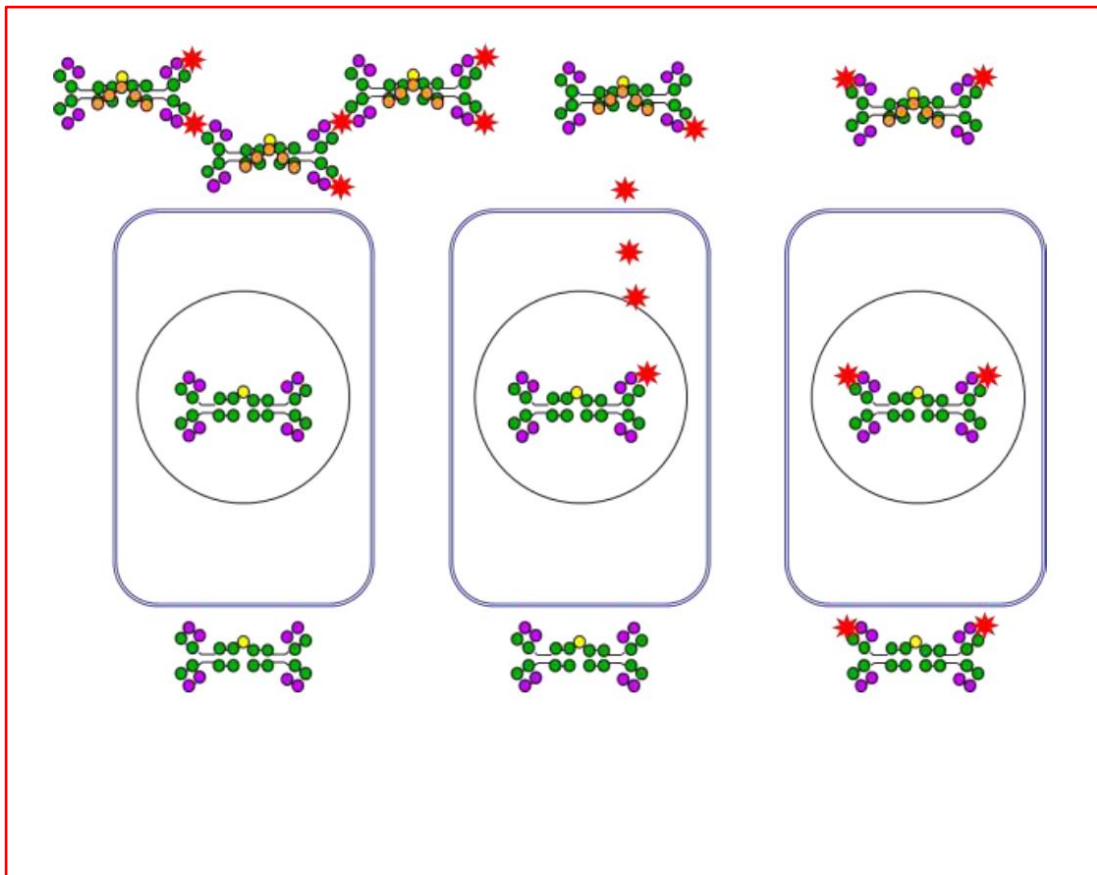
**Figure 7 : Structure d'une IgA sécrétoire (Gilbert Faureet al.,2011)**

Ce schéma montre comment le dimère d'IgA (en vert) est stabilisé au niveau des domaines constants par la pièce J (en jaune). De plus, cette structure est protégée des protéases des muqueuses par le poly-Ig récepteur ou pièce sécrétoire (en orange), constitué de 5 domaines de la superfamille des immunoglobulines et fortement glycosylée (**Figure7**).

Les IgA de la lamina propria (en bas) sont présentes sous forme de dimères. La pièce sécrétoire exprimée par les cellules épithéliales, permet le transport de ces immunoglobulines en se fixant à la pièce J. Cette transcytose aboutit, dans la lumière de la muqueuse à la libération d'IgA sécrétoires formant de volumineux complexes immuns avec les antigènes qui y sont présents (panel de gauche).

Le panel du milieu montre comment un antigène présent dans la cellule épithéliale peut être neutralisé au cours de la transcytose et éliminé lors de la libération dans la lumière de la muqueuse de ce complexe IgA sécrétoire/ antigène (**Figure 8**).

Le panel de droite illustre la façon dont ce mécanisme permet également de reconduire vers la lumière de la muqueuse un complexe immun formé dans la lamina propria.



**Figure 8 : Fonctions des IgA sécrétoires (Gilbert Fauret al.,2011)**

## **COURS 5 : L'HYPERSENSIBILITE**

### **I. INTRODUCTION**

Le phénomène d'**hypersensibilité allergique** est une réponse immunitaire disproportionnée par rapport à la dangerosité de l'intrus qui peut notamment être une bactérie, un virus, une toxine, une endotoxine ou un allergène. La réaction d'hypersensibilité évolue en trois phases : une phase de sensibilisation (premier contact avec l'antigène), une phase de latence pendant laquelle se mettent en place les mécanismes immunologiques de la réaction, et enfin une phase lésionnelle lors d'un deuxième contact, déclenchant, avec l'antigène.

Certains de ces phénomènes d'hypersensibilité sont regroupés sous le terme d'allergie. Le trouble allergique le plus dangereux est le choc anaphylactique, souvent mortel sans traitement immédiat : en effet, le venin d'une guêpe ne constitue pas en soi un grand danger pour l'organisme, cependant chez certains individus dits allergiques, une réponse immunitaire d'un type particulier pourra aboutir (dans les cas les plus graves) à des troubles mortels.

### **II. CLASSIFICATION**

Selon la classification de Gell & Coombs, on distingue quatre types d'hypersensibilité (HS) :

#### **II.1. Hypersensibilité du type I (ou allergie immédiate)**

Elle survient chez des sujets prédisposés par un terrain, dit atopique, et est liée à la production excessive d'IgE spécifiques d'allergènes divers, le plus souvent inhalés ou ingérés. Les symptômes qui peuvent alors apparaître sont respiratoires (rhinite, toux spasmodique et asthme), oculaires (conjonctivite le plus souvent), digestifs (vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), ou cutanés (dermatite atopique, urticaire et/ou œdème de Quincke). On estime que, dans les pays occidentaux, 15 à 20 % des individus sont atteints d'allergie immédiate. **L'anaphylaxie** se rapproche de l'allergie immédiate, dans la mesure où elle est également liée à des IgE. Toutefois, elle s'en distingue par le fait qu'elle peut survenir aussi bien chez des sujets atopiques que non atopiques, et que les allergènes en cause sont généralement différents de ceux de l'allergie immédiate : il s'agit essentiellement des médicaments, de certains aliments et des venins d'hyménoptères.

**II.1.1. Facteurs de prédisposition**

Le plus souvent, elle est conditionnée par une prédisposition génétique. Certaines espèces sont plus touchées que d'autres (par exemple, l'homme et le cobaye développent beaucoup de réactions d'hypersensibilité). À l'intérieur d'une espèce, il peut exister des races plus sensibles que d'autres : chez les chiens par exemple, les *retrievers* ou les *setters* sont plus prédisposés. Pour l'homme, si deux parents ont une prédisposition, alors l'enfant a 50 % de probabilité de l'être aussi. Il est considéré que les jeunes sont plus touchés que les individus âgés.

**II.1.2. Allergènes**

Ce sont souvent des antigènes complexes, plus rarement des haptènes. Ceux qui sont présents dans l'air sont des aéro-allergènes comme les acariens (*Dermatophagoïdes farinae* et *Dematophagoïdes pteronyssimus*), les poussières (squames animales ou humaines) ou les moisissures, les pollens (principalement de graminées, d'arbres ou d'herbacées). Les allergènes peuvent aussi être d'origine alimentaire (trophoallergènes) : toutes protéines animales peuvent être allergènes mais certaines sont plus souvent incriminées (ovoprotéines, lactoprotéines ou protéines de poisson). D'autres allergènes peuvent aussi être injectés : c'est le cas pour des piqûres ou morsures d'insectes. Enfin, un certain nombre de médicaments peuvent être à l'origine de réactions d'hypersensibilité de type I (**Tableau II**) (Male D et *al.*,2006).

**Tableau II : Classification de Gell et Coombs (Male D et *al.*,2006)**

Type	I	II	III	IV
Effecteur	IgE	IgG(M)	IgG(M)	Cellules
Délais	immédiate	intermédiaire	intermédiaire	retardée
Cellules	Mastocyte basophile	(Phagocyte)	(Phagocyte)	Lympho macrophage
Médiateurs	Histamine leucotrienes	Complément ADCC	complément	cytokines
Traitement urgence	Adrénaline Anti histamine		Anti inflammatoire	corticoïdes
Traitement Au long cours	Éviction "désensibilisation"	éviction	éviction	éviction



## **II.2. Hypersensibilité cytotoxique (HS du type II)**

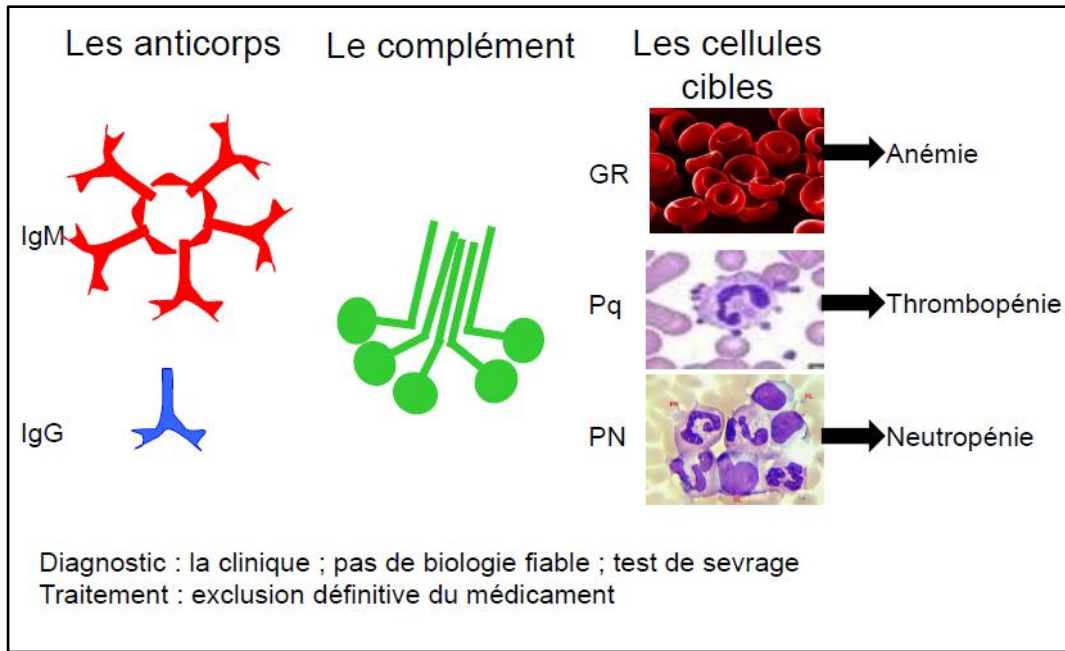
Elle est liée à des anticorps (IgM, IgG) qui se fixent sur des antigènes exprimés constitutivement ou adsorbés passivement sur la membrane des cellules de l'organisme. Ces anticorps induisent la destruction des cellules en activant le système du complément et/ou par opsonisation des cellules phagocytaires-cytotoxiques (monocytes et macrophages, lymphocytes K ou tueurs).

Les manifestations liées à ce type d'HS ne sont qu'exceptionnellement du ressort de l'allergologue : il s'agit essentiellement de cytopénies (anémies hémolytiques, thrombopénies, leucopénies), et de certaines néphrites interstitielles et tubulo-intersticielles induites par des médicaments.

L'hypersensibilité cytotoxique intervient également dans certaines maladies auto-immunes, tels que le syndrome de Goodpasture, le pemphigus et la pemphigoïde bulleuse, etc.

### **II.2.1. Exemples d'hypersensibilité de type II**

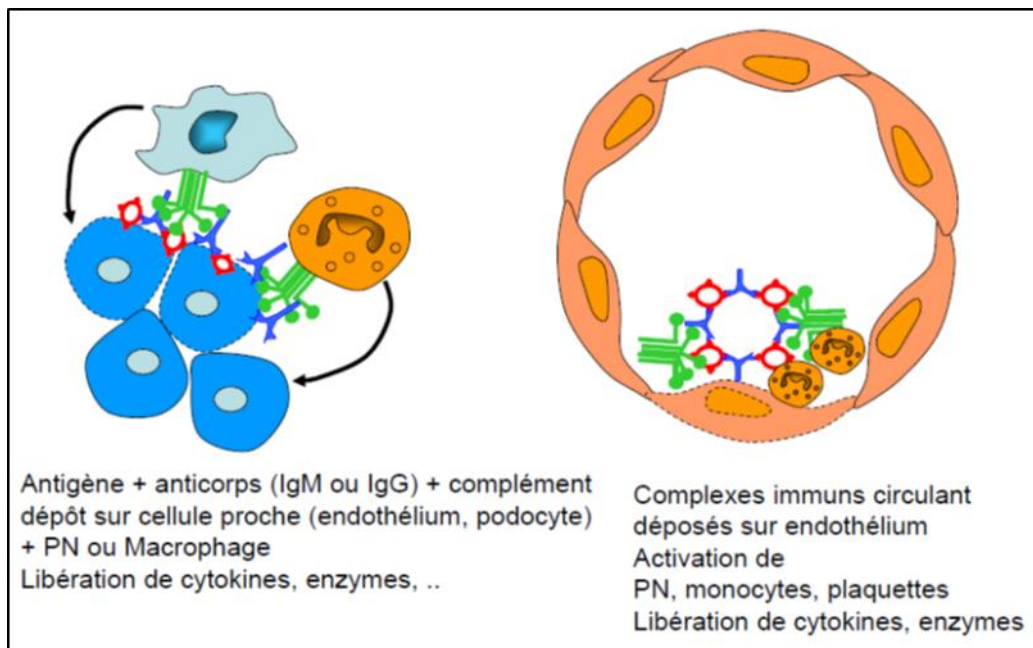
- Due à des allo-anticorps (Ac produits au cours de la réponse immunitaire)
- Due à des auto-anticorps
  - Cytopénie auto-immune
  - Maladie de Goodpasture : des Ac se fixent sur la membrane basale des glomérules, entraînant un dysfonctionnement du rein.
  - Pemphigus : altération des jonctions entre les cellules qui conduit à un décollement de la peau et des muqueuses.
- Due à des médicaments (Cytopénies médicamenteuses) (**Figure 9**)
  - Thrombopénies induites par héparine : quand l'héparine se lie au facteur 4 plaquettaire, il y a parfois induction d'anticorps anti-plaquette.
  - Anémie : certains antibiotiques (pénicilline, céphalosporine, streptomycine) s'absorbent sur les protéines de surface des globules rouges ; Ce complexe induit la formation d'Ac.



**Figure 9 : Hypersensibilité de type II les cytopénies médicamenteuses (Martin S et al.,2008)**

**II.3. Hypersensibilité semi-retardée (ou HS du type III)**

Elle est liée à la formation et au dépôt de complexes antigène-anticorps (complexes immuns : CI) dans les tissus. On distingue le phénomène d'Arthus, où les CI se constituent au niveau même des tissus, et la maladie sérique, où ils se forment dans la circulation, avant de se déposer dans les tissus (**Figure 10**).

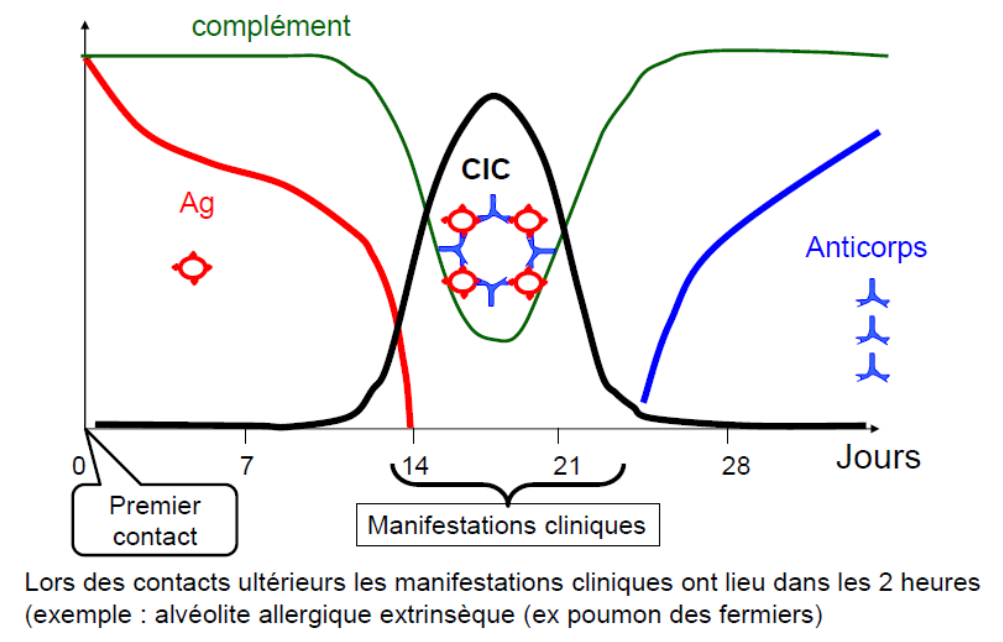


**Figure 10 : Hypersensibilité de type III (Martin S et al.,2008)**

Les principales affections allergologiques relevant d'une HS de type III sont les pneumopathies d'hypersensibilité, soit liées à l'inhalation répétée d'antigènes organiques (maladies des poumons de fermier, des éleveurs d'oiseaux et des colombophiles, etc.), soit induites par des médicaments ingérés ou injectés.

Certaines néphropathies, vascularites et éruptions cutanées, essentiellement dues à des médicaments, relèvent aussi d'une HS semi-retardée du type maladie sérique.

Les CI circulants jouent aussi un rôle important dans la pathogénie des maladies auto-immunes non organospécifiques (diffuses), tels que les le lupus érythémateux disséminé (LED), l'arthrite rhumatoïde (AR), etc (Figure 11).



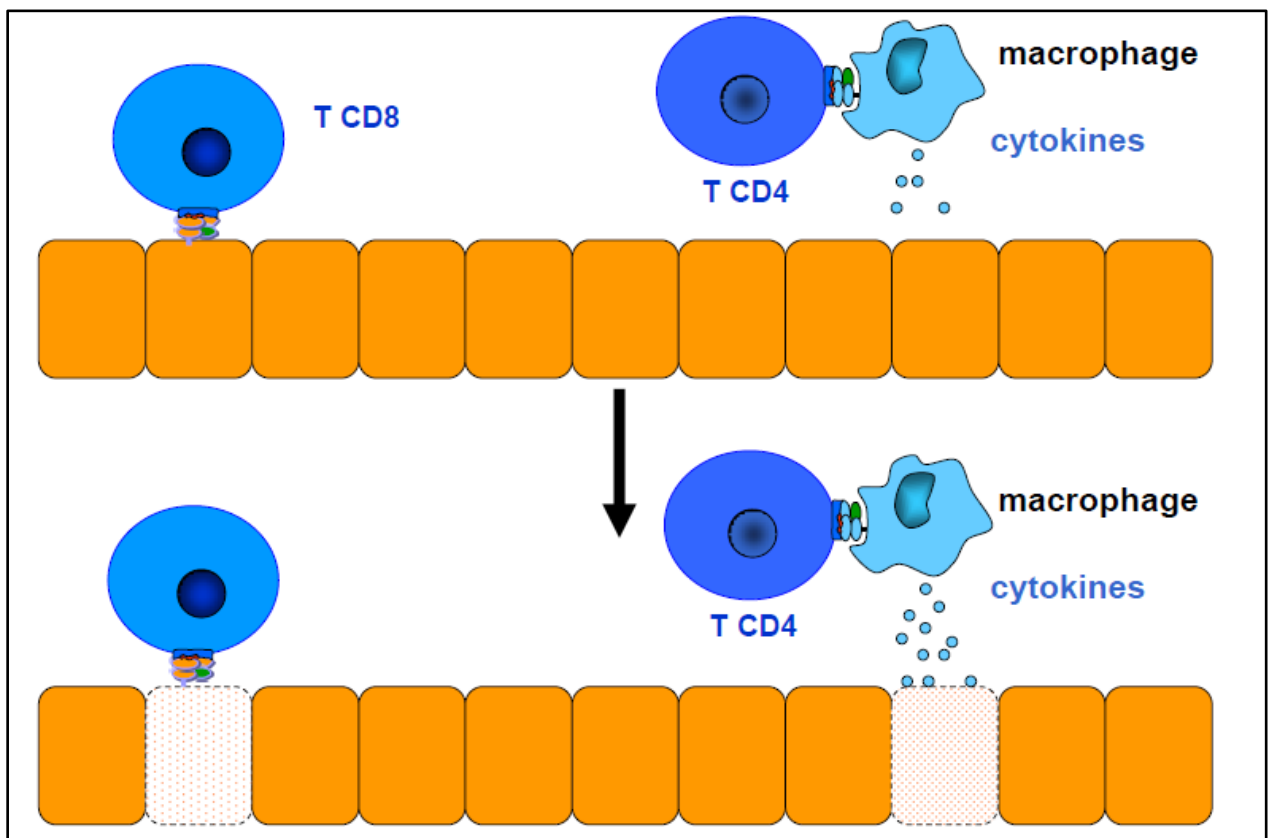
**Figure 11: Hypersensibilité de type III (maladie sérique à complexes immuns circulants CIC) (Martin S et al., 2008)**

#### **II.4. Hypersensibilité retardée (HSR ou HS du type IV)**

Elle résulte du recrutement et de l'activation, au niveau même des organes et des tissus-cibles, de cellules effectrices diverses (monocytes et macrophages ; lymphocytes T effecteurs et cytotoxiques ; cellules de Langerhans, dans la peau), sous l'effet de substances (cytokines) secrétées par les lymphocytes T activés par l'antigène.

Les principales affections allergologiques relevant d'une HSR sont les eczémas de contact ou par ingestion, et certaines photodermatoses ; d'autres affections (urticaires chroniques, "allergies" microbiennes) pourraient également relever, au moins en partie, d'une HSR.

L'HSR joue également un rôle important dans certaines maladies auto-immunes spécifiques d'organes, dans les mécanismes de défense anti-infectieuse (défense contre les micro-organismes à développement intra-cellulaire, tels les virus, les mycobactéries, et certains parasites), et dans les processus de défense antitumorale (**Figure 12**) (Abas A. K et *al.*,2013).



**Figure 12: Hypersensibilité de type IV (Abas A. Ket *al.*,2013)**

## **COURS 6 : LE CANCER ET LE SYSTEME IMMUNITAIRE**

### **I.INTRODUCTION GENERALE**

- Introduction du **concept d'immunosurveillance** il y a environ 100 ans (Paul Ehrlich, 1909), puis modifié dans les années 50 par Burnet et Thomas
- L'idée est que le **système immunitaire joue un rôle protecteur** en éliminant les cellules pré-cancéreuses ou cancéreuses :
  - ✚ A la fin des années 50-60 : les souris syngéniques ont permis de tester l'hypothèse selon laquelle les cellules cancéreuses sont immunologiquement distinctes des cellules normales.
  - ✚ L'immunisation préalable par des tumeurs (induites par des carcinogènes chimiques, des virus...) de souches de souris syngéniques prévient ultérieurement la croissance de tumeurs implantées.
- Ces expériences conduisaient à admettre l'existence **d'antigènes associés aux tumeurs** et de **surveillance par le système immunitaire de l'apparition de cellules tumorales**.

### **II.CONCEPT D'IMMUNOSURVEILLANCE REMIS EN QUESTION**

- Si le Système Immunitaire est défaillant, il doit y avoir une incidence plus grande de tumeurs spontanées ou induites
- Les premières approches (souris thymectomisées à la naissance, rendues immunoincompétentes par des agents pharmacologiques ou du sérum anti-lymphocytaires ou de souris athymiques nues) n'ont pas permis d'obtenir de résultats consensuels :
  - ✚ Plus grande fréquence de tumeurs viro-induites (qui reflètent la plus grande susceptibilité aux infections et en particulier aux virus transformants) et de lymphomes (pouvant refléter une prolifération chronique lymphocytaire, une augmentation des mutations et donc une augmentation du risque de transformation).
  - ✚ Par contre ni la fréquence ni la latence d'apparition ni la vitesse de développement des tumeurs carcino-induites ne sont différentes entre souris nues et souches sauvages.
  - ✚ Doutes sur l'existence d'antigènes tumoraux.

### **III.RENAISSANCE DE L'IMMUNOSURVEILLANCE**

- Dans les années 90, des études sur différents modèles de souris ID ont montré une augmentation du risque de tumeurs spontanées.
- Entre 1994 et 1998 deux découvertes clefs ont réactualisé le concept d'immunosurveillance :
  - ✚ L'interféron gamma endogène protège l'hôte contre la croissance de tumeurs implantées et contre la formation de tumeurs spontanées et carcino-induites.
  - ✚ Les souris déficientes en perforine (un composant des granules cytolytiques des lymphocytes cytotoxiques et des cellules NK) sont plus sensibles aux tumeurs carcino-induites que les souris normales.
- Finalement, les études portant sur les souris RAG-1 et RAG-2 déficientes (qui ont une absence totale de cellules T, B, NKT) ou l'ablation spécifique des cellules T $\alpha\alpha$ , T $\beta\beta$ , NK, NKT, de l'IFN- $\gamma$ , de l'IL-12 conduit à une augmentation de susceptibilité aux tumeurs.
- En fait, ces différentes sous-populations cellulaires sont critiques (à des degrés divers) dans la protection de l'hôte.

#### **A retenir :**

- L'immunosurveillance est un mécanisme complexe et hétérogène qui requiert l'action combinée des différents acteurs immunitaires et qui dépend du type cellulaire tumoral, du mécanisme de transformation, de la localisation anatomique de la tumeur.
- Actuellement, on considère que le système immunitaire
  - ✚ Préviens la formation de tumeurs
  - ✚ Mais également favorise l'émergence ou sélectionne des variants tumoraux d'immunogénicité réduite.
- Il s'agit donc d'une vue plus large des interactions système immunitaire-tumeur prenant en compte à la fois les effets protecteurs pour l'hôte et les effets modifiant la tumeur.

**Mais...qu'en est-il chez l'homme ?**

- Les patients immunodéficients ou traités par des immunosuppresseurs présentent-ils plus de cancers que les sujets sains ?
- Existe-t-il une corrélation entre l'infiltration lymphocytaire tumorale et la survie des patients ?
- Les patients cancéreux peuvent-ils développer des réponses immunes contre la tumeur ?

**III.1. Suivi épidémiologique**

- Le suivi à long terme de ces patients a montré effectivement une augmentation importante de la fréquence des cancers.
- Certains de ces cancers (lymphomes non Hodgkiniens, sarcomes de Kaposi, carcinomes génito-urinaires) sont d'origine virales (Epstein-Barr virus, herpes virus 8, papilloma virus).
- D'autres n'ont pas d'étiologie virale apparente :
  - ✚ Augmentation de l'incidence de mélanomes malins (2 à 4x) et de sarcomes non Kaposi (3x) chez les transplantés
  - ✚ Transplantés cardiaques : incidence 25x de cancers pulmonaires
  - ✚ Aussi augmentation d'autres cancers (colon, vessie, rein, tumeurs endocrines)

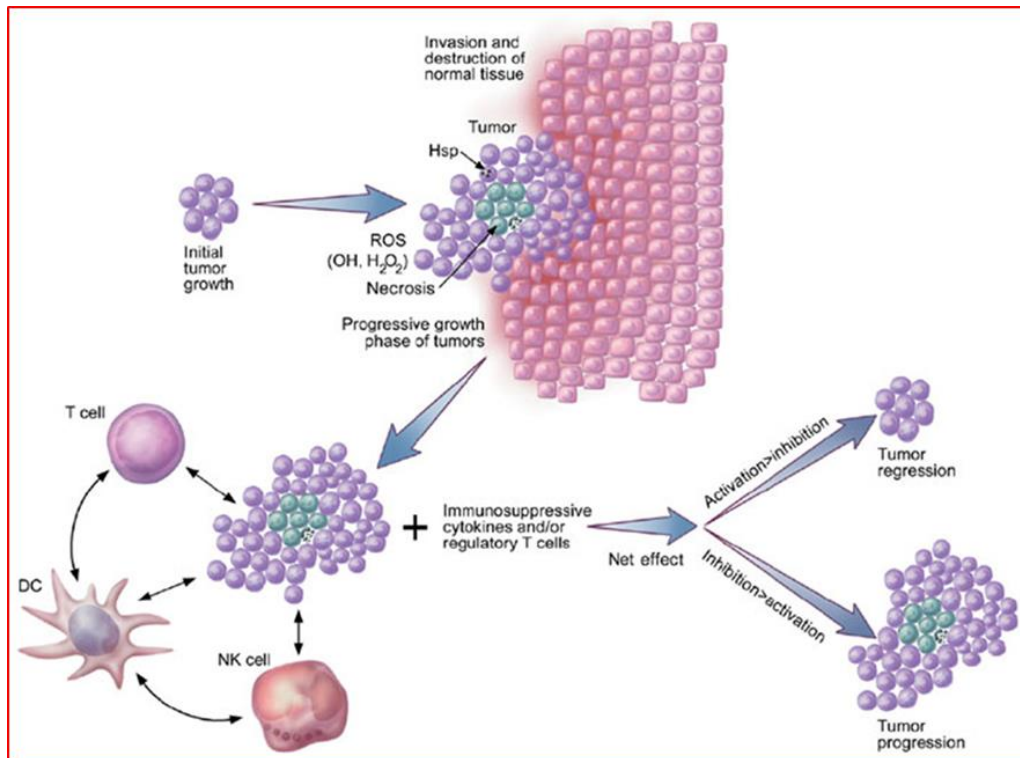
**III.2. Corrélations entre l'infiltration lymphocytaire et la survie**

- L'infiltration lymphocytaire dans les tumeurs est corrélée positivement avec la survie
- Dans les mélanomes malins (500 patients), les patients dont la tumeur est infiltrée par de nombreux lymphocytes ont une survie 1.5 à 3 fois plus importante que les patients sans infiltration.
- Idem pour les cancers du sein, de la vessie, du colon, de la prostate (3400 patients).

**III.3. Développement d'une réponse immune contre la tumeur**

- Il existe de très nombreux antigènes tumoraux qui ont des propriétés immunogéniques.
- Ils sont reconnus par les lymphocytes CD4 et CD8.
- Idem pour les anticorps (Figure 13) (**Kouassi E et al., 2008**).

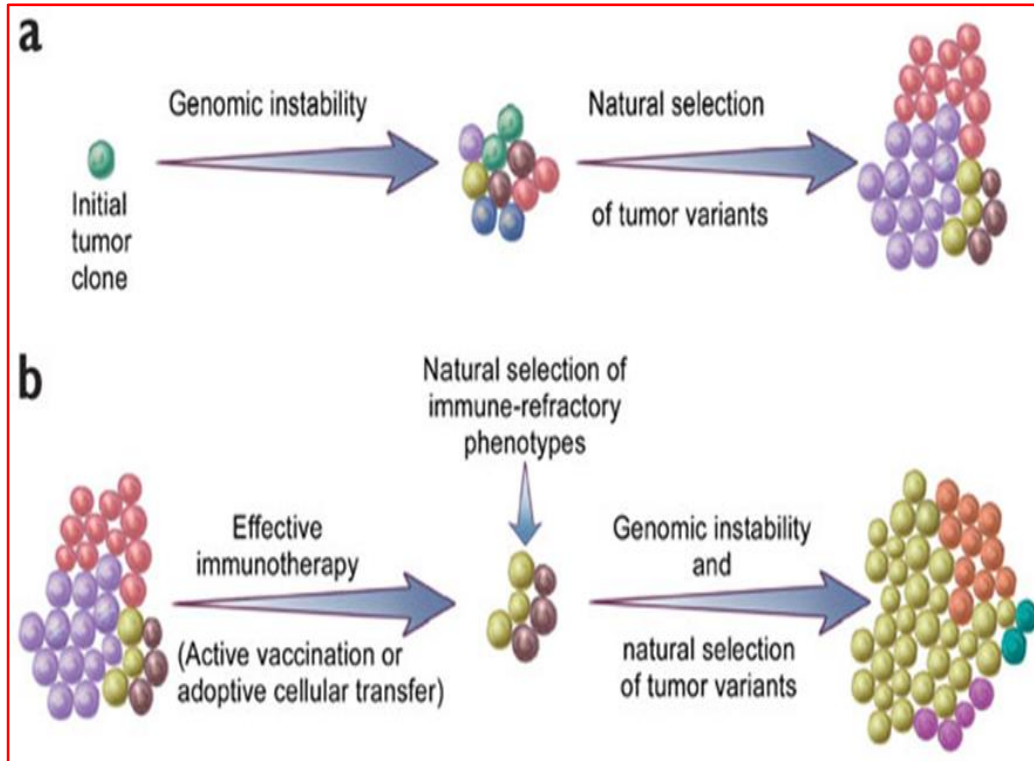
**Mais...si l'immunosurveillance existe, pourquoi y a-t-il des cancers chez les individus immunocompétents ?**



- **Figure 13: Développement d'une réponse immune contre la tumeur (Kouassi E *et al.*, 2008)**
- Le système immunitaire exerce une pression de sélection sur les tumeurs et favorise la sélection de variants qui ont une meilleure chance de survie dans un environnement immunitaire intact :
  - ✚ Les tumeurs qui surviennent dans un environnement immunitaire intact sont globalement moins immunogéniques que les tumeurs survenant en l'absence de système immunitaire.
  - ✚ Le système immunitaire "**sculte**" les tumeurs en éliminant les cellules tumorales fortement immunogènes mais en laissant les cellules tumorales variantes (moins immunogènes ou ayant acquis des mécanismes de résistance à l'attaque immune).
  - ✚ Très probablement favorisé par l'instabilité génétique des tumeurs
    - Présentation antigénique déficiente par perte du processing ou anomalies du CMH
    - Anomalies du IFN $\gamma$ R et de la voie de signalisation



- Survient vraisemblablement tôt au cours de l'histoire naturelle des cancers de sorte que les tumeurs devenues apparentes cliniquement ont (probablement) déjà été façonnées par le système immunitaire (Figure14) (Cesbron J.Y et al.,2012).



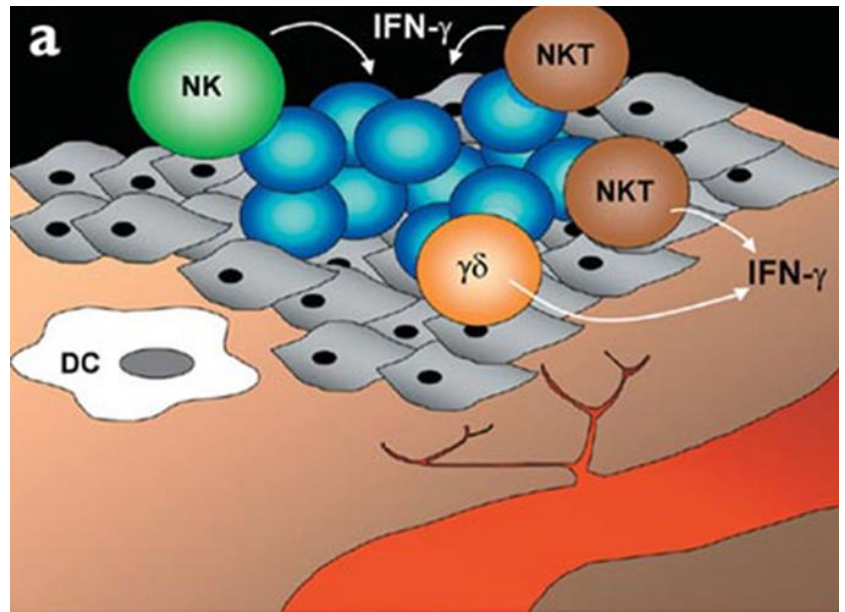
**Figure 14 : Instabilité génétique et la sélection naturelle des tumeurs (Cesbron J.Y et al.,2012)**

#### **IV.CONCEPT DE CANCER IMMUNOEDITING**

- Le système immunitaire a donc une double fonction : protéger l'hôte et "façonner les tumeurs".
- L'immunosurveillance implique seulement une fonction de protection du système immunitaire et le terme plus général de "cancer Immunoediting" est actuellement proposé.
- 3 étapes : élimination – équilibre - échappement

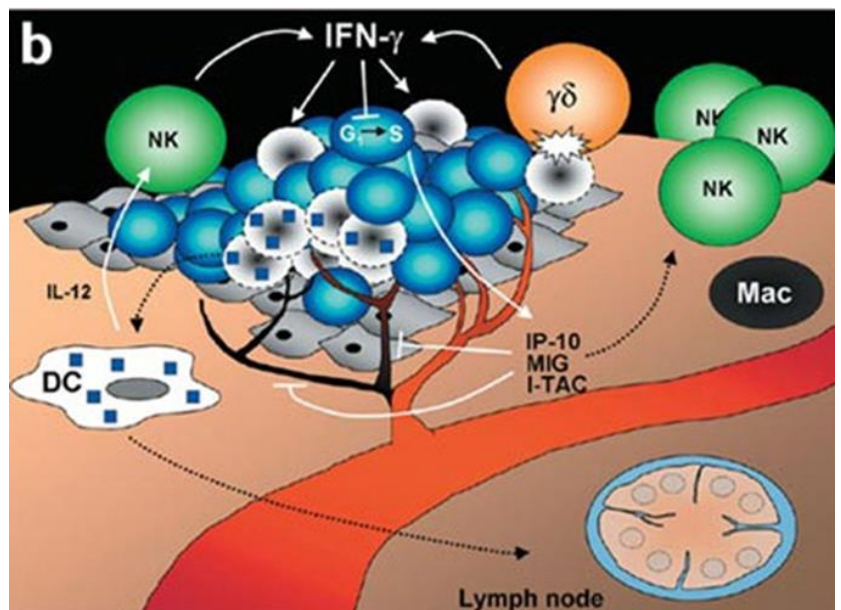
**IV.1. Phase d'élimination**

- Quand la tumeur grossit, elle envahit les tissus environnants
- Cela nécessite un apport sanguin obtenu par la fabrication de néo vaisseaux grâce à la sécrétion de molécules angiogéniques.
- L'envahissement tissulaire entraîne des signaux inflammatoires qui attirent les cellules du système immunitaire non spécifique (macrophages, NK, NKT,  $\gamma\delta$  T, cellules dendritiques) (Figure15).



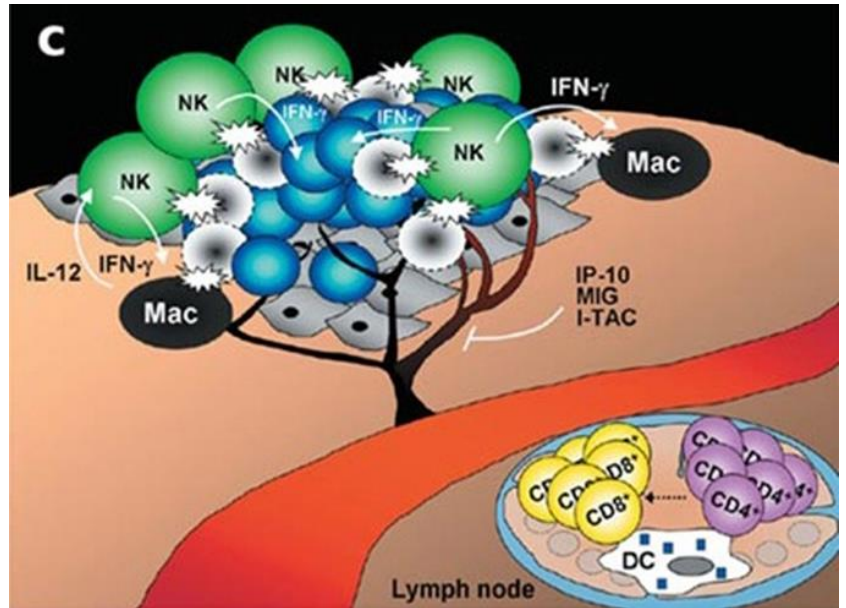
**Figure 15 : Phase d'élimination (Almeida AR et al.,2005)**

- Ces cellules reconnaissent des structures à la surface des cellules cancéreuses et sont activées pour produire des l'IFN-y.
- L'IFN-y a plusieurs effets :
  - ✚ Anti-prolifératif et apoptotique sur les cellules tumorales.
  - ✚ Induction de chimiokines par les cellules tumorales et le tissu environnant sain (MIG IP-10, I-TAC) qui recrutent encore plus de cellules NK et de macrophages.
- NK et macrophages s'activent réciproquement par la production d'IFN-y et d'IL-12. Cette activation leur permet de tuer les cellules tumorales (TNF, perforine, dérivés oxygénés) (Figure16).



**Figure 16 : Induction des chimiokines par les cellules tumorales et le tissu sain (Almeida AR et al.,2005)**

- Les chimiokines ont aussi une action angiostatique et bloquent la formation de nouveaux vaisseaux ce qui amplifie la mort des cellules tumorales.
- Les débris cellulaires sont ingérés par les cellules dendritiques présentes localement qui vont ensuite migrer vers les ganglions.
- Dans le ganglion, les cellules dendritiques activent les cellules CD4 Th1 (sécrétrices d'IFN) spécifiques qui facilitent le développement des cellules CD8 cytotoxiques tumeurs-spécifiques (Figure 17).



**Figure 17 : Action angiostatique des chimiokines (Almeida AR et al.,2005)**

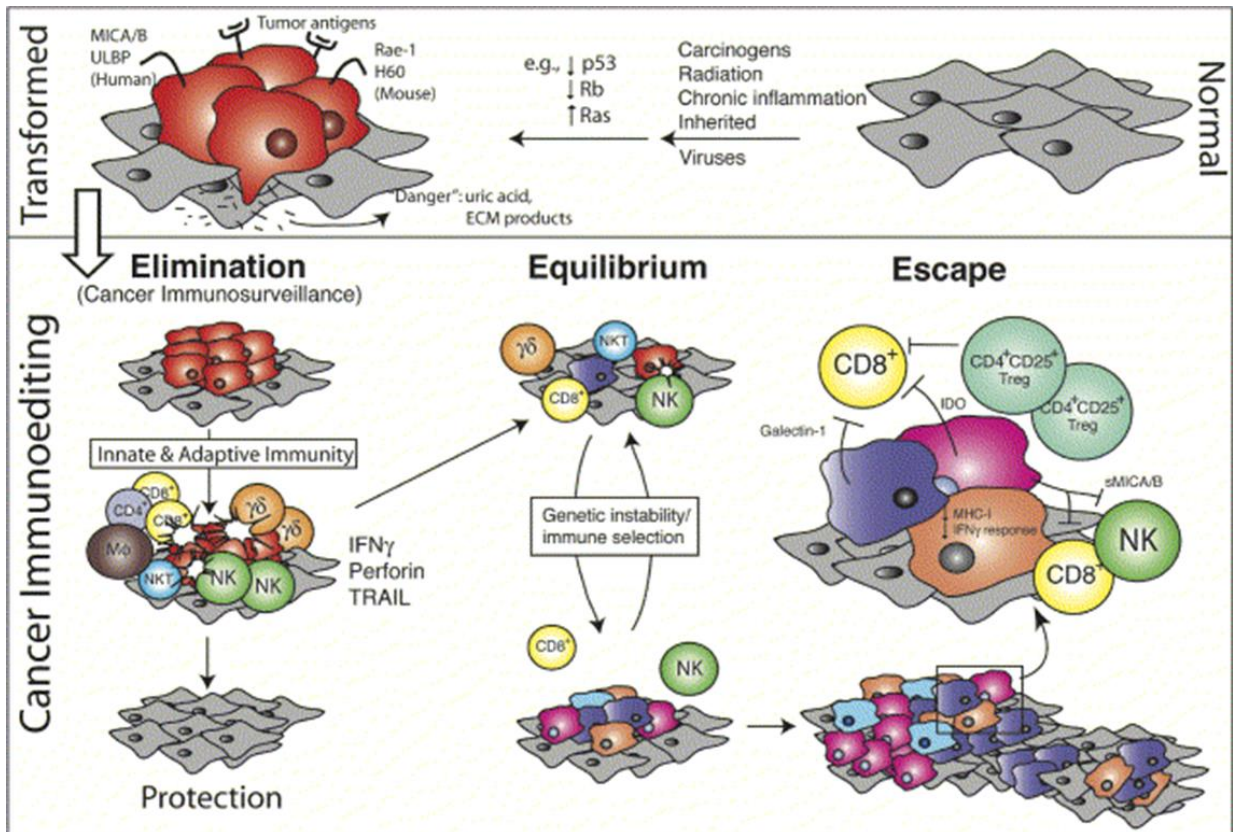
- Ces lymphocytes spécifiques CD4 et CD8 migrent vers la tumeur et les lymphocytes CD8 détruisent les cellules tumorales exprimant les antigènes tumoraux.

#### **IV.2. Phase d'équilibre**

- Les cellules tumorales qui ont échappé au système immunitaire et le système immunitaire entrent dans une phase d'équilibre.
- Dans cette phase le système immunitaire exerce une pression suffisante sur la tumeur pour la contenir.
- Durant cette phase de sélection "Darwinienne", la plupart des variants initiaux sont probablement détruits mais de nouveaux variants émergent continuellement.
- Cette phase pourrait durer des années.

#### **IV.3. Phase d'échappement**

Les variants qui ont réussi à échapper au système immunitaire soit en échappant à sa détection soit en devenant résistants finissent par proliférer de manière incontrôlée et aboutissent à une tumeur cliniquement observable (Figure18).



**Figure 18 : Concept De Cancer Immuoediting (Lohr J et al., 2004)**

**Mais...quels sont les mécanismes d'échappement ?**

**IV.3.1. Mécanismes d'échappement**

- Les tumeurs utilisent plusieurs mécanismes pour échapper au système immunitaire.
- Leur connaissance est importante en matière d'immunothérapie : l'analyse de différents échantillons tumoraux au début et durant l'évolution pourrait permettre d'analyser les raisons du succès ou de l'échec de cette approche thérapeutique (Lohr J et al., 2004).

**+ Les protéines associées aux tumeurs peuvent être faiblement immunogènes**

Beaucoup de molécules qui sont exprimées par les tumeurs sont vues par le système immunitaire comme des molécules du soi.

- ✓ Expression d'antigènes embryonnaires (comme AFP, ACE) ou de molécules exprimées normalement sur d'autres types cellulaires (PSA ou CD20) ou simplement surexprimés (Tyrosinase, MART1, GP100 présents sur les mélanocytes et surexprimés sur les mélanomes malins).
- ✓ Épitopes masqués par des polysaccharides.

- ✓ Tumeur isolée anatomiquement.

**+ La présentation antigénique peut être déficiente**

- ✓ L'expression des antigènes reconnus (peptides immunodominants) par le système immunitaire est inhibée par la tumeur au profit de peptides immunorécessifs (ou élimination par le système immunitaire des cellules tumorales exprimant ces peptides immunodominants au profit des cellules exprimant les peptides immunorécessifs).
- ✓ Anomalie du processing de l'antigène (protéasome) et du transport (TAP) aboutissant à une anomalie d'expression du CMH et de la  $\alpha 2$ microglobuline par les cellules tumorales.

**+ Inhibition de l'activation des cellules cytotoxiques dans l'environnement tumoral**

- ✓ Sécrétion de cytokines immunosuppressives comme le TGF- $\beta$  (inhibe l'activation et la prolifération des cellules T et des cellules NK) et l'IL-10 (inhibe la différenciation des précurseurs des DC, la différenciation des Th1...);
- ✓ Sécrétion de VEGF (facteur angiogénique) qui inhibe la différenciation et la maturation des cellules dendritiques ;
- ✓ Production de PGE2 par la tumeur (augmente l'IL-10, inhibe l'IL-12) ;
- ✓ Production d'IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase) qui catabolise le tryptophane : la réduction des taux de tryptophane induit l'apoptose des cellules T et diminue leur prolifération ;
- ✓ Sécrétion d'inducteurs d'apoptose comme RCAS1 (présent dans les cancers ovariens et utérins) qui induit l'apoptose des cellules T ou CXCL12 sécrété par les mélanomes malins ;
- ✓ Sécrétion de molécules (comme la galectine 1) qui inhibe les réponses T ;
- ✓ Sécrétion de formes solubles des ligands des récepteurs NKG2D (exprimés sur les cellules NK, CD8ab, Tgd) qui inhibent la cytotoxicité.

**+ Production par la tumeur de molécules inhibant l'apoptose induite par les cellules T ou défauts des voies d'apoptose**

- ✓ PI9 (ou protease inhibitor 9) est présent dans les lymphomes et inhibe l'apoptose granzyme B dépendante ;
- ✓ FLIP est surexprimée dans les mélanomes malins et protège de l'apoptose induite par Fas ;
- ✓ Surexpression de la famille des inhibiteurs de l'apoptose (IAP) ;
- ✓ Diminution ou disparition de l'expression de Fas ;
- ✓ Expression de FasL (qui va permettre de tuer les cellules T Fas+) ;

- ✓ Mutation sur le gène codant Fas ou sur ceux des molécules des signaux de transduction (comme FADD, caspase 10).

**✚ Génération ou activation par la tumeur de cellules T suppressives**

- ✓ Les tumeurs pourraient favoriser le développement de cellules T régulatrices CD4+CD25+ ;
- ✓ Elles inhiberaient la réponse immune anti-tumorale ;
- ✓ Sont détectées dans certains cancers (poumon, ovaire, sein, pancréas) (**Lohr J et al., 2004**).

**Mais...y a-t-il des applications cliniques ?**

**IV.4. Applications cliniques : l'immunothérapie**

L'existence d'une réponse immunitaire contre les tumeurs permet-elle d'envisager la manipulation du système immunitaire pour augmenter ses effets antitumoraux ?

On peut séparer une immunothérapie anti-cancéreuse active et une immunothérapie anti-cancéreuse **passive** :

- ✓ L'immunothérapie active a pour but d'induire une réponse immunitaire spécifique d'un ou plusieurs antigènes tumoraux ;
- ✓ Cette réponse est supposée durer longtemps ;
- ✓ L'immunothérapie passive consiste à fournir une quantité importante d'effecteurs (molécules effectrices comme les anticorps ou cellules effectrices comme les lymphocytes cytotoxiques) ;
  - ✓ Cette réponse est brève et dépend d'injections répétées.

Quelques exemples.

**IV.4.1. Applications cliniques : L'immunothérapie anti-cancéreuse passive par injection d'anticorps**

- ✓ Les effets des anticorps sont multiples (bloquer un site fonctionnel, induire une lyse anticorps dépendante via le complément, induire de la cytotoxicité ADCC, induire de l'apoptose... ) ;
- ✓ Application efficace et validée dans de nombreux cancers hématologiques ou solides ;
- ✓ En général en association avec la chimiothérapie dont ils augmentent l'efficacité ;
- ✓ Ils peuvent être couplés à des isotopes radioactifs ou des toxines ;

- ✓ Citons les anticorps anti-CD20, CD52, CD33, anti HER/neu, anti-VEGF (ne cible pas directement la tumeur mais les vaisseaux tumoraux), anti-EGFR (**Nejm K,2008**).

#### **IV.4.2. Applications cliniques : les cytokines**

- ✓ De nombreuses cytokines sont produites dans le microenvironnement tumoral et agissent sur les tumeurs. La manipulation de cet environnement constitue une stratégie pour stimuler des réponses protectrices contre la tumeur ;
- ✓ Après les travaux pionniers de William Colley à la fin du 19<sup>e</sup> siècle, de nombreux travaux ont exploré les effets de l'administration systémique de cytokines ;
- ✓ **La première indication claire que la manipulation du système immunitaire pouvait entraîner la régression de tumeurs humaines invasives** est venue au milieu des années 80 de protocoles d'administration d'IL-2 chez des patients porteurs de cancers métastatiques rénaux et cutanés (mélanomes malins) ;
- ✓ Souvent effets secondaires importants et effets spécifiques modestes ;
- ✓ Certaines (L'IL-2 et l'IFNa2b) ont l'agrément de la FDA ;
- ✓ Nombreuses cytokines dans des essais ;
- ✓ Utilisation en combinaisons de cytokines ou associées à d'autres stratégies comme la vaccination.

Les vaccins combinés aux cytokines :

- ✓ Dans de nombreux modèles animaux l'injection de tumeurs productrices de cytokines se comporte comme un vaccin qui augmente l'immunité contre la tumeur sauvage ;
- ✓ Le principe consiste à exciser la tumeur, isoler les cellules, les transfecter avec un gène codant pour une cytokine, les irradier puis les utiliser pour vacciner les patients. Cette approche entraîne une réponse immune contre la tumeur ou ses métastases (infiltration par des lymphocytes T CD4 et CD8, nécrose, parfois destruction des vaisseaux tumoraux) ;
- ✓ Ces approches sont extrêmement lourdes et restent très largement du domaine de la recherche clinique (**Choudhuri K et al.,2005**).

#### **IV.4.3. Applications cliniques : l'immunothérapie (+/-) passive par transfert de cellules immunes possédant une réactivité anti-tumorale**

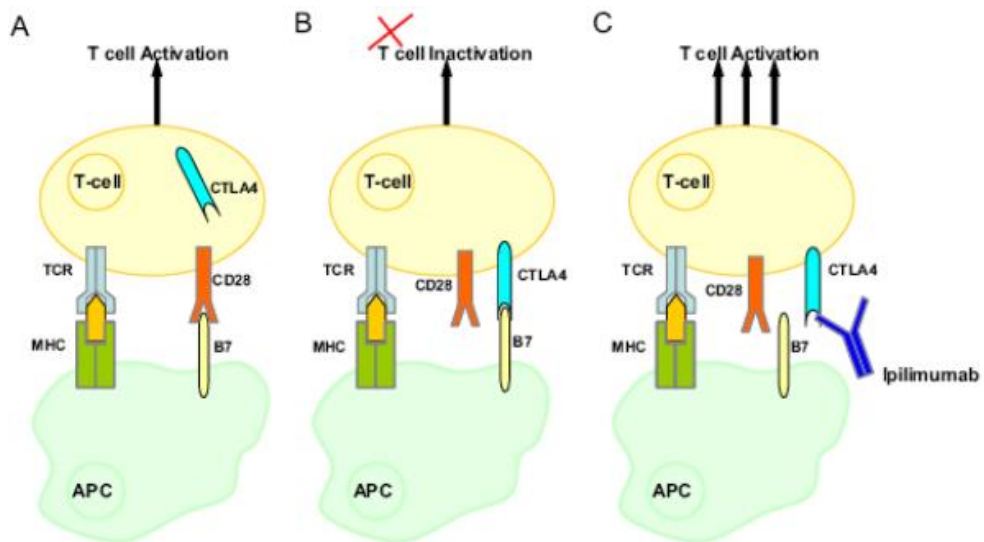
- ✓ L'administration de cellules LAK (pour lymphokine-activated killer cells) ou de TIL (pour tumor-infiltrating lymphocytes après les avoir fait proliférer in vitro) : encourageant chez la souris mais souvent décevant chez l'homme ;

- ✓ De nouvelles approches ont été développées depuis la découverte des antigènes associés aux tumeurs. Elles consistent à isoler chez les patients des lymphocytes (circulants ou infiltrant les tumeurs), les cloner, expandre ceux qui possèdent une forte avidité pour les antigènes tumoraux avant de les réinjecter ;
- ✓ Réalisé initialement pour les lymphocytes T CD8+ (cytotoxique mais courte demi-vie) et plus récemment pour les cellules T CD4+ (plus difficile à expandre mais fonction co-stimulatrice et durée de vie plus longue) ;
- ✓ Ces lymphocytes peuvent également être modifiés génétiquement pour amplifier leur pouvoir anti-tumoral (transfection de gènes codant pour des cytokines anti-tumorales, pour des récepteurs de chimiokines...) (Figure19) (**Kaehler Y et al.,2010**).

#### **IV.4.4. Applications cliniques : l'immunothérapie active**

- ✚ L'immunothérapie active ou immunisation a pour but d'immuniser les patients contre leur propre cancer.
- ✚ Une des approches actuellement suivie consiste à utiliser des cellules dendritiques pulsées :
  - ✓ Avec des antigènes tumoraux recombinants ;
  - ✓ Des extraits de tumeurs ;
  - ✓ Des peptides immunodominants dérivés de tumeurs ;
  - ✓ Infectées avec des virus recombinants ;
  - ✓ Ou même fusionnées avec des cellules tumorales.
- ✚ Une autre approche consiste à utiliser des anticorps qui vont moduler la réponse immunitaire :
  - ✓ Bloquer les récepteurs négatifs de la réponse immunitaire comme CTLA-4 qui semble très prometteur dans les mélanomes malins ;
  - ✓ Bloquer d'autres voies inhibitrices (comme PD-1) ou des cytokines inhibitrices (Ac anti IL-10 ou anti TGFb) ou activer des voies stimulatrices (CD40, CD137) (Figure 20) (**Hoos N et Natt J,2010**).





**Figure 19 : Activation de l'immunothérapie (Kaehler Y et al.,2010)**



**Figure 20 : Immunisation des patients contre le cancer (Hoos N et Natt J,2010)**

**V.CONCLUSION**

- ✚ De nombreux progrès en matière d'immunobiologie des tumeurs et du fonctionnement du système immunitaire ont été réalisés au cours des dernières années. **La démonstration que des tumeurs peuvent régresser parfois complètement sous stimulation immunitaire** appropriée confirme qu'il est possible de traiter les cancers par la manipulation du système immunitaire.
- ✚ Néanmoins, **ces résultats restent rares** et les échecs peuvent être dus à **l'inadéquation des méthodes utilisées** (nombre insuffisant de lymphocytes dans les tumeurs, nécessité de générer à la fois des lymphocytes CD4 et CD8, la survie et l'efficacité de ces derniers nécessitant des facteurs sécrétés par les CD4) mais aussi **aux capacités d'échappement des cellules cancéreuses.**
- ✚ Un des challenges actuels est de mieux comprendre les mécanismes par lesquels les cellules tumorales deviennent réfractaires au système immunitaire.

## **COURS 7 : L'IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE**

### **I. INTRODUCTION**

L'immunité anti-infectieuse, pour être efficace, doit utiliser des stratégies assurant l'activation rapide de puissantes réponses adaptées à des pathogènes d'une très grande diversité. Au cours de l'évolution la pression de sélection exercée par les agents pathogènes a conduit à la diversité et à la complémentarité des réponses immunitaires. Inversement, les agents pathogènes ont développé des moyens de résistance contre nos systèmes de défense.

L'immunité innée, immédiate, est la première ligne de protection contre les agents pathogènes. Elle inclut les barrières cutanéomuqueuses, le système du complément, des cellules comme les polynucléaires et les macrophages. Les réponses immunitaires innées et adaptatives agissent en interaction étroite dans la protection contre les agents pathogènes.

En ce qui concerne l'immunité adaptative, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (T helper : Th), grâce à leur capacité à sécréter des cytokines distinctes en fonction de la nature des pathogènes contribuent largement à l'efficacité du système. Les Th1 sont indispensables pour lutter contre des pathogènes à multiplication intracellulaire (salmonelles, mycobactéries...) par l'intermédiaire de l'IFN $\gamma$  qu'ils sécrètent. Ils jouent également un rôle central dans l'éradication des virus en contribuant à la différenciation des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> tueurs (Cytotoxic T Lymphocytes ou CTL). Les Th2 qui sécrètent de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-6, jouent un rôle important dans la protection contre les pathogènes muqueux. Ils concourent à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines à fonction anticorps indispensable à l'élimination des pathogènes à réplication extracellulaire.

Les Th17, qui sécrètent notamment de l'IL-17, jouent également un rôle important dans les défenses contre les bactéries à réplication extracellulaire et les infections fongiques en concourant à la mobilisation et l'activation des phagocytes.

La connaissance récente des Toll-like récepteurs (TLR) a largement contribué à l'identification des mécanismes impliqués dans l'orientation des réponses immunitaires effectrices. Les TLR appartiennent à la famille des PRR. Les TLR interagissent avec des régions conservées de diverses classes de micro-organismes incluant les bactéries gram-positives et gram-négatives, les champignons, les protozoaires et les virus (MEGE J.L,2012).

L'interaction des TLR avec leurs ligands initie des événements de signalisation qui résultent en l'activation des cellules de l'immunité innée.

Les TLR sont ainsi responsables de l'initiation de la réponse immunitaire innée. Ils contrôlent par ailleurs, l'initiation de la réponse immunitaire adaptative par l'intermédiaire de leur action sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ils induisent également de l'IL-16 et d'autres cytokines qui permettent de prévenir l'action suppressive des T régulateurs. Enfin, les TLR, induisent la sécrétion de l'IL-12 par les cellules présentatrices d'antigène, indispensables aux TCD4 pour se différencier et Th1.

## **II. SYSTEMES IMMUNITAIRES IMPLIQUES DANS LA DEFENSE ANTI-INFECTIEUSE**

### **II.1 Immunité innée**

Les premiers obstacles rencontrés par un pathogène sont les barrières anatomiques protectrices de l'hôte. La peau et la surface des muqueuses constituent des barrières efficaces contre l'entrée de la plupart des microorganismes. L'acidité de l'estomac et de la transpiration empêche également le développement de microorganismes incapables de se développer en milieu acide. Des molécules comme le lysozyme ou encore les défensines qui sont présentes dans les larmes et les sécrétions muqueuses ont une activité antimicrobienne en attaquant la paroi de certains microorganismes. Des cytokines, les interférons de type I inhibent la réplication virale dans les cellules épithéliales. Ayant pénétré chez l'hôte, les microorganismes sont confrontés à différents éléments de l'immunité innée dont le système du complément et les phagocytes, polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages, sont les principaux acteurs.

### **II.2 Immunité adaptative**

Contrairement à l'immunité innée qui reconnaît des groupes de pathogènes par le biais de molécules conservées chez tout individu et à travers plusieurs espèces, l'immunité adaptative reconnaît des structures antigéniques spécifiques.

Les cellules de l'immunité adaptative incluent les lymphocytes T qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B qui après maturation dans la moelle osseuse acquièrent la capacité de produire des immunoglobulines (**Choileain N&Redmond HP,2006**).

Les lymphocytes T peuvent jouer un rôle direct dans l'élimination des pathogènes en tuant les cellules infectées. Ils peuvent également induire l'acquisition de fonctions par d'autres cellules du système immunitaire soit par interaction directe avec ces cellules ou par le biais de la sécrétion de cytokines.

Enfin, les lymphocytes T régulateurs interviennent pour limiter les dommages tissulaires secondaires aux réactions inflammatoires consécutives à l'infection.

Une fraction seulement d'individus infectés par divers pathogènes développe des signes cliniques d'infection, sous l'influence de facteurs génétiques de susceptibilité ou de résistance.

### **III. REPOSES IMMUNITAIRES CONTRE DES BACTERIES A MULTIPLICATION EXTRACELLULAIRE**

L'activation des voies alterne et des lectines du complément, déclenchées par le contact avec une surface bactérienne, sont des effecteurs de l'immunité innée. L'activation du système du complément conduit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui peut détruire les bactéries gram négatif. De plus, au cours de l'activation des différentes voies du complément des produits de clivage du complément jouent un rôle majeur dans la défense anti-bactérienne. Les anaphylatoxines C3a et C5a induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. De plus, C5a est un puissant chimioattractant pour les polynucléaires neutrophiles. Les dérivés de la protéine C3 du complément, C3b et C3bi jouent un rôle majeur dans l'opsonisation des bactéries gram positif et gram négatif en se déposant à leur surface et en se liant aux récepteurs correspondant présents sur les polynucléaires neutrophiles (CR1, CR3) facilitant la phagocytose des bactéries.

Les polynucléaires, qui sont les premières cellules à migrer du sang circulant vers le site infecté, font ainsi également partie de l'immunité innée. Les polynucléaires neutrophiles, en réponse aux différents chimioattractants induits par l'agression bactérienne, migrent de façon orientée vers leur cible. Les polynucléaires neutrophiles reconnaissent leur cible par l'intermédiaire des PRR décrits ci-dessus. La reconnaissance des bactéries par les récepteurs des polynucléaires neutrophiles induit leur englobement dans une vacuole de phagocytose où elles sont tuées par divers moyens. Les monocytes/macrophages interviennent dans un deuxième temps en assurant l'élimination des polynucléaires apoptotiques, et des débris cellulaires ou bactériens (**Choileain N, Redmond HP, 2012**).

La réponse immunitaire humorale est la principale réponse immunitaire adaptative protectrice contre les bactéries à multiplication extracellulaire. Les anticorps agissent de différentes manières. Ils peuvent empêcher la liaison des bactéries à l'épithélium des muqueuses ou encore inhiber les sites de fixation des toxines bactériennes aux membranes cellulaires (toxines tétanique ou diphtérique).

Un mode d'action majeur des anticorps est leur capacité opsonisante. Les anticorps reconnaissent les épitopes bactériens par leur site anticorps, alors que leur fragment constant se lie aux récepteurs pour le fragment Fc présents à la surface des phagocytes. Cette opsonisation se fait en coopération avec celle des dérivés C3b du complément et facilite la phagocytose.

#### **IV. REPONSES IMMUNITAIRES CONTRE DES BACTERIES A MULTIPLICATION INTRACELLULAIRE**

Les bactéries à multiplication intracellulaire sont phagocytées par les macrophages et y survivent. Elles peuvent même s'y multiplier en inhibant les mécanismes tueurs du macrophage. Par exemple, certaines mycobactéries inhibent la fusion phagosome/lysosome empêchant le déversement des enzymes et peptides anti-microbiens dans le phagosome.

Les mécanismes de défense contre ces bactéries dépendent essentiellement des lymphocytes T CD4+ de type Th1.

Les lymphocytes T CD4+ exprimant un récepteur Tbx constituent le pool majoritaire des lymphocytes exerçant une fonction helper. L'IL-12 produite par les cellules présentatrices d'antigènes permet la différenciation des Th naïfs en Th1 qui sécrètent de l'IL-2, de l'IFN $\gamma$  et du TNF $\alpha$ . Ils sont impliqués de façon prédominante dans l'élimination des pathogènes à multiplication intracellulaire et notamment intra-macrophagique.

L'activation du système immunitaire par les antigènes de bactéries à multiplication intracellulaire induit à un moindre degré une réponse Th2. Ces réponses Th2 diminuent les manifestations inflammatoires potentiellement délétères liées aux sécrétions des Th1. Elles diminuent en contrepartie la protection conférée par les Th1.

Les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle dans l'éradication de pathogènes à multiplication intracellulaire tels que *Listeria monocytogenes*. Leur rôle semble toutefois moins important vis-à-vis des bactéries intracellulaires que dans les défenses antivirales (**Litman G.W et al.,2005**).

La localisation intracellulaire des certaines bactéries pourrait laisser supposer qu'elles ne sont pas accessibles aux anticorps et qu'en conséquence, l'immunité humorale ne jouerait qu'un rôle modeste dans l'élimination de ces pathogènes. En fait, à la phase initiale de l'infection, les anticorps peuvent inhiber l'entrée des agents pathogènes dans la cellule. Ils peuvent également accroître leur phagocytose et leur destruction.

Dans les infections à salmonelles, les anticorps sériques pourraient prévenir la transmission de cette bactérie de cellule à cellule après l'apoptose des macrophages infectés. Enfin, les lymphocytes B peuvent internaliser via leurs immunoglobulines de membrane les pathogènes à multiplication intracellulaire et participer ainsi à une présentation particulièrement efficace de ces antigènes aux lymphocytes T CD4+. Les anticorps sériques spécifiques de bactéries à multiplication intracellulaire constituent un marqueur facile à analyser d'un contact avec ces agents pathogènes.

Les lymphocytes T n'exprimant ni CD4, ni CD8 (double-négatifs) et exprimant un récepteur T de type yb jouent un rôle probablement plus important que les lymphocytes T CD8+ dans l'éradication des bactéries à multiplication intracellulaire. Contrairement aux lymphocytes T exprimant un récepteur de type xb, ces lymphocytes ne reconnaissent pas un peptide bactérien en association avec des molécules MHC classiques. Le pourcentage, normalement inférieur à 5% des lymphocytes T-yb dans le sang périphérique, est accru dans les infections à mycobactéries. Le type de reconnaissance de ces lymphocytes suggère que leur fonctionnement les rapproche de celui des cellules de l'immunité innée.

Les lymphocytes NK exercent également une activité cytotoxique vis à vis de cellules infectées par des virus ou des bactéries à multiplication intracellulaire. De plus, des cytokines telles que l'IL-12, induisent la production par les cellules NK d'IFN $\gamma$  qui joue un rôle majeur dans la défense contre les bactéries à multiplication intracellulaire.

### **V. REPONSES IMMUNITAIRES ANTI-VIRALES**

Les virus se développent dans les cellules de l'hôte qu'ils infectent dont ils détournent le métabolisme à leur profit. Les phases initiales des réponses immunitaires anti-virales sont en conséquence similaires à celles dirigées contre les bactéries à réplication intracellulaire. De plus les virus déclenchent la production massive d'interférons qui inhibent notamment la réplication virale (**Litman G.W et al.,2005**).

L'immunité cellulaire adaptative fait intervenir les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> auxiliaires de type Th1, sécrétant en particulier de l'IFN $\gamma$  et du TNF $\alpha$  qui augmentent l'expression des molécules du CMH et activent les lymphocytes NK.

Ces lymphocytes aident de plus les lymphocytes B à se différencier en plasmocytes sécrétant des anticorps spécifiques. Ils participent également à la différenciation des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> en lymphocytes cytotoxiques (CTL) qui tuent les cellules infectées par des mécanismes requérant un contact étroit avec leur cible. La reconnaissance des peptides antigéniques associés aux molécules MHC de classe I exprimés à la surface des cellules infectées entraîne une mobilisation rapide de granules contenus dans les CTL vers leur membrane.

Après fusion de ces granules avec la membrane plasmique, la perforine libérée du contenu granulaire crée des pores dans la membrane de la cellule cible. Les granzymes des granules pénètrent dans la cible par ces pores et entraînent une activation de l'apoptose et la mort de la cellule infectée.

Une voie alternative de lyse consiste en l'induction de l'expression de Fas Ligand par les CTL, consécutive à la reconnaissance par leur récepteur T du complexe CMH Classe I/peptide antigénique. L'interaction de Fas Ligand avec les molécules Fas exprimées sur les cellules infectées entraîne la mort de ces dernières également par activation de l'apoptose.

La fonction CTL des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> est très efficace mais présente l'inconvénient de libérer des particules virales matures lors de la lyse des cellules infectées et de détruire des cellules de l'hôte. Dans le premier cas, les anticorps neutralisants interdisant aux virus ainsi libérés de pénétrer dans de nouvelles cellules. La perte des cellules infectées est compensée par les capacités de l'hôte à renouveler son patrimoine tissulaire.

### **VI. REPONSES IMMUNITAIRES ANTI-PARASITAIRES**

Le développement d'une immunité antiparasitaire est généralement associé à une réponse Th2. Les mécanismes effecteurs associent, de façon variée en fonction des parasites, la production d'IgE, l'activation et le recrutement de mastocytes, d'éosinophiles et de lymphocytes. Dans certains cas, des mécanismes Th1 peuvent être impliqués aboutissant à une lyse des larves. Une des particularités des infections par les helminthes est l'association des réponses Th2 dirigées contre le parasite à une suppression systémique de l'immunité innée et de l'immunité adaptative chez l'hôte.



Dans les infections à nématodes et à *Schistosoma* ce phénomène a été rapporté à l'expansion de Treg produisant de l'IL-10 et du TGFb.

Une autre propriété des helminthes est leur capacité à activer les macrophages sur le site d'infection leur conférant des fonctions effectrices mais également anti-inflammatoires.

### **VII.REPONSES IMMUNITAIRES ANTI-FONGIQUES**

L'immunité innée contrôle la plupart des infections fongiques. L'équilibre de la flore commensale joue un rôle important pour limiter la croissance de champignons opportunistes comme *Candida albicans* qui peuvent émerger lors de traitements antibiotiques au long cours.

#### **A retenir**

- + L'immunité innée constitue la première ligne de protection contre les infections microbiennes**
- + L'immunité adaptative se développe après un premier contact avec un agent pathogène ou ses dérivés**
- + Le système du complément, les phagocytes et les anticorps sont les plus efficaces contre les bactéries extracellulaires**
- + Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont impliqués dans la destruction des cellules infectées par des bactéries à localisation intracellulaire**
- + Les lymphocytes T CD8+ interviennent essentiellement dans la destruction des cellules infectées par un virus**
- + Les réponses anti-parasitaires dépendent plutôt de réponses Th2 et font intervenir les mastocytes, les éosinophiles et les IgE**
- + Les infections fongiques sont bien maîtrisées par les mécanismes de l'immunité innée mais font aussi intervenir l'immunité cellulaire dépendant des lymphocytes T.**

La phagocytose et la production des médiateurs cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles constituent une défense solide contre la plupart des agents fongiques. De plus, l'activation des voies alterne et des lectines du complément est engagée par les composants présents dans les membranes cellulaires de nombreux champignons. L'immunité adaptative est également mise en jeu comme le montre la survenue de certaines infections fongiques chez des patients immunodéprimés notamment infectés par le VIH ou traités par des médicaments immunosuppresseurs (Grootuis TA et al.,2005).

## **COURS 8 : L'IMMUNITE ET GROSSESSE**

### **I. INTRODUCTION**

La grossesse constitue un véritable paradoxe immunologique. Comment en effet concevoir que l'embryon, exprimant des protéines issues des gènes hérités pour 50% de sa mère et 50% de son père, et à ce titre véritable greffe semi-allogénique, ne soit pas rejeté par le système immunitaire maternel ?

Sir Peter Medawar, co-détenteur avec Frank Macfarlane Burnet du prix Nobel de physiologie en 1960 pour ses travaux sur les mécanismes immunologiques du rejet de greffe, proposa quatre grandes hypothèses pouvant expliquer l'absence de rejet du fœtus par le système immunitaire maternel :

- ✚ Le fœtus serait isolé du système immunitaire maternel par la barrière du placenta.
- ✚ Les antigènes foetaux, trop immatures, ne seraient pas reconnus par le système immunitaire maternel.
- ✚ Le système immunitaire maternel serait anergique et non réactif vis-à-vis des antigènes foetaux.
- ✚ Une tolérance materno-foetale active serait nécessaire pour permettre le déroulement normal de la grossesse.

Que reste-t-il aujourd'hui des hypothèses émises par Sir Peter Medawar ?

Il est clairement démontré que l'utérus n'est pas un site immunologiquement neutre, préservé des cellules immunitaires maternelles. En effet, des contacts étroits entre les cellules embryonnaires et le système immunitaire maternel s'établissent très précocement dès la quatrième semaine de gestation. Le système immunitaire maternel produit des anticorps dirigés contre des allo-antigènes foetaux et notamment les antigènes HLA de classe I et les antigènes plaquettaires paternels. Ces anticorps sont capables d'activer le complément. Par ailleurs il existe aussi des lymphocytes T CD8 maternels spécifiques des molécules HLA de classe I paternelles.

La grossesse nécessite cependant l'induction d'une tolérance à l'interface materno-fœtale qui résulte d'un équilibre complexe régulant les mécanismes de reconnaissance du fœtus par le système immunitaire maternel, et mettant en jeu de nombreux effecteurs cellulaires et moléculaires. Les antigènes foetaux sont instrumentaux pour l'induction d'une tolérance spécifique vis à vis des antigènes paternels exprimés par l'enfant durant la grossesse.

En retour, le système immunitaire maternel est indispensable au bon déroulement des phases précoces de la grossesse grâce, notamment, à ses rôles trophiques (rôle « immunotrophique ») et de vascularisation (**Rettenmier C.W et al.,2008**).

## **II. INTERFACES MATERNO-FOETALES**

Le fœtus n'est pas directement en contact avec les tissus maternels puisqu'il en est protégé par le liquide amniotique. Des cellules trophoblastiques d'origine fœtale sont cependant en contact étroit avec les cellules maternelles. Schématiquement, il existe 2 interfaces immunologiques materno-fœtales distinctes durant la grossesse (Figure 1).

### **II.1 Interface 1 : Cytotrophoblastes extra-villeux/sang circulant maternel – cellules déciduales**

Cette interface, de mise en place précoce (1<sup>o</sup> trimestre), fait intervenir le cytotrophoblaste extravilleux qui infiltre la déciduale utérine où il prend la place des cellules endothéliales des artères spiralées et entre en contact avec le sang maternel afin de permettre les échanges gazeux et trophiques. On retrouve par ailleurs du cytotrophoblaste extravilleux au sein de la déciduale en contact direct avec les cellules du système immunitaire qui infiltrent cette dernière. Toutefois la déciduale présente une répartition des cellules immunitaires différente du sang périphérique puisqu'elle contient majoritairement des cellules NK utérines (>70%) et des macrophages (10 – 20 %). Ces cellules pourraient être impliquées dans l'élimination de débris cellulaires et tissulaires aux interfaces materno-fœtales, ou encore dans la production de cytokines contribuant à l'établissement de la tolérance materno-foetal. La déciduale contient aussi quelques lymphocytes  $T^{\alpha\beta}$  dont certains ont des capacités suppressives (T régulateurs), des lymphocytes  $T^{\gamma\delta}$ , et très peu ou pas de lymphocytes T CD8 ni de lymphocytes B. Cette interface, disparaît presque totalement après le premier trimestre avec la régression de l'invasion trophoblastique et la disparition des lymphocytes déciduaux.

### **II.2 Interface 2 : Syncytiotrophoblastes/sang circulant maternel**

La deuxième interface, anatomiquement et biologiquement distincte de la première, fait intervenir le syncytiotrophoblaste reposant sur une couche sous-jacente de cytotrophoblastes villeux. Ces cellules constituent le placenta intervilloux, en contact étroit avec le sang circulant maternel et donc les cellules immunitaires et les médiateurs solubles de la mère. Cette interface se met en place entre la 8<sup>o</sup> et la 9<sup>o</sup> semaine de gestation pour devenir, au fur et à mesure du développement du placenta, l'interface materno-fœtale dominante jusqu'au terme de la grossesse (**Rettenmier C.W et al.,2008**).

### **III.REPONSE IMMUNITAIRE MATERNELLE EST NECESSAIRE AUX ETAPES PRECOCES DE LA GROSSESSE**

#### **III.1 Inflammation est nécessaire à l'implantation**

Dans les toutes premières heures suivant la fécondation, l'utérus est le siège d'une réaction inflammatoire importante due à l'afflux de macrophages et de lymphocytes T capables de sécréter de nombreuses cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), des facteurs de croissance (GM-CSF Granulocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor, CSF-1 Colony Stimulating Factor 1) et des enzymes (métalloprotéases matricielles (MMP) -2,-9...) nécessaires à l'adhésion de l'embryon et à l'invasion trophoblastique. Cet afflux est induit par les signaux attractants du liquide séminal et les cellules apoptotiques d'origine masculine (spermatozoïdes notamment). Cet orage cytokinique inflammatoire se dissipe ensuite pour laisser la place à un afflux de cellules NK présentes au sein-même du tissu utérin. Ces dernières sont indispensables à la décidualisation (transformation du stroma endométrial maternel permettant l'invasion par les cellules trophoblastiques fœtales) et à l'implantation de l'embryon.

#### **III.2 Effet immunotrophique et implantatoire : rôle central des NK utérins**

Le nombre des cellules NK utérines dans la déciduale est maximal en début de grossesse puis diminue à partir de la 20<sup>e</sup> semaine jusqu'à disparition au terme. Ces cellules ont un immunophénotype particulier puisqu'elles expriment fortement le marqueur CD56 mais pas CD16, contrairement aux cellules NK circulantes.

Les cellules NK utérines expriment, comme leurs homologues circulants, des récepteurs de type KIR (Killer Immunoglobulin like Receptor) ou ILT (Immunoglobulin-Like Transcript) capables de moduler leur activation, certains étant activateurs, d'autres inhibiteurs.

Toutefois, si le répertoire de ces récepteurs semble équivalent entre NK utérins et NK circulants, le niveau d'expression de récepteurs inhibiteurs tels que CD94/NKG2A, KIR2D ou KIR2DL4 est fortement augmenté à la surface des cellules NK utérines.

Le rôle des cellules NK utérines dans la phase implantatoire a été clairement démontré expérimentalement par l'analyse de modèles murins. Des souris gestantes déficientes en NK ou en IFN-gamma présentent des anomalies d'implantation et des placentas hypotrophes caractéristiques de défauts de vascularisation. Les cellules NK utérines secrètent aussi du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), de l'angiopoïétine et du PLGF (Placental Growth Factor), favorisant la vascularisation de la déciduale (Mowbray J.F,2006).

Par ailleurs, les cellules NK utérines sont capables de produire de grandes quantités de LIF (Leukemia Inhibitory Factor) cytokine indispensable à la décidualisation et à l'implantation de l'embryon. Chez la femme, l'expression maximale de LIF est contemporaine de la fenêtre implantatoire.

#### **IV. MECANISMES DE PROTECTION DU FOETUS VIS-A-VIS DU SYSTEME IMMUNITAIRE MATERNEL**

##### **IV1 Diminution de l'antigénicité des cellules trophoblastiques**

###### **IV1.1 Gradient d'expression des molécules HLA par les cellules foetales**

Tout comme dans le cadre d'un rejet de greffe, les molécules HLA foetales, allogéniques au regard du système immunitaire maternel (les molécules HLA paternelles), peuvent induire une réponse immune et notamment l'activation des lymphocytes T maternels. Les cellules desyncytiotrophoblaste, en contact étroit avec le système immunitaire maternel, n'expriment pas à leur surface de molécules HLA de classe I ni de classe II classiques du fait, au niveau du promoteur de leurs gènes, d'une hyperméthylation réprimant la synthèse d'ARNm. Ceci les protège des lymphocytes T maternels. Les cellules du cytotrophoblaste villositaire et du cytotrophoblaste extra-villositaire, en contact plus limité avec le système immunitaire maternel expriment des molécules HLA-C, -G et -E. Enfin, le foetus situé derrière l'interface placentaire, protégé du système immunitaire maternel, exprime l'ensemble de ses molécules HLA.

###### **IV1.2 Rôle des molécules HLA de classe I non classiques**

La répression de l'expression des molécules HLA rend moins immunogènes les cellules foetales et devrait contribuer à les rendre « reconnaissables » par les cellules NK. En effet, les principales fonctions des cellules NK *in vivo* (cytotoxicité, production de cytokines) sont régulées par les récepteurs capables de reconnaître les molécules HLA de classe I.

L'absence de ces dernières induit l'activation des cellules NK et la lyse de la cellule cible.

Tout comme les cellules NK circulantes, les cellules NK utérines contiennent de la perforine stockée dans des granules et sont capables de cytotoxicité. Toutefois, leur action lytique reste modérée vis-à-vis des cellules trophoblastiques. Cet apparent paradoxe trouve une explication par l'expression des molécules HLA de classe I classique comme HLA-C, ou non classique comme HLA-E ou -G à la surface du cytotrophoblaste en contact direct avec les NK utérins (Mowbray J.F,2006).

L'interaction entre les récepteurs inhibiteurs des cellules NK, et notamment le CD94/NKGD2A, et les molécules HLA-C,-E ou -G permettrait de bloquer leur action lytique vis-à-vis des trophoblastes.

Le syncytiotrophoblaste et le cytotrophoblaste villositaire endovasculaires, bien que n'exprimant pas de molécules HLA à leur surface, sont capables de produire de grandes quantités de molécules HLA-G solubles impliquées dans l'inhibition des fonctions des lymphocytes T et NK.

## **IV2 Mécanismes actifs de protection : induction de l'apoptose des cellules immunitaires maternelles par le système fas/fasl et inhibition de l'action du système du complément**

### **IV2.1 Protection du trophoblaste par l'induction de molécules pro-apoptotiques.**

A côté de la quasi-absence de molécules HLA classiques qui empêchent les fonctions effectrices des lymphocytes T maternels, d'autres mécanismes entrent en jeu pour protéger les cellules foetales. Parmi eux, l'expression de ligands pour des récepteurs pro-apoptotiques tels que FasL et TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) par les cytotrophoblastes extravilloux et les syncytiotrophoblastes respectivement semble jouer un rôle important.

Ces ligands induisent l'apoptose des lymphocytes T activés (exprimant les récepteurs de Fas ou de TRAIL) au contact des trophoblastes, créant ainsi une délétion clonale spécifique des lymphocytes réactifs contre les antigènes paternels.

### **IV2.2 Rôle de l'inhibition du complément**

Le système immunitaire maternel est capable de produire des anticorps dirigés contre les antigènes HLA, plaquettaires ou érythrocytaires d'origine paternelle exprimés par le fœtus.

Ces anticorps sont potentiellement capables d'induire l'activation du complément.

La démonstration du rôle crucial de l'inhibition de l'action lytique du complément pour la survie du trophoblaste a été apportée par l'analyse de modèles murins. En effet, les embryons déficients pour le gène Crry ne sont pas viables du fait d'une inflammation placentaire non contrôlée accompagnée d'un dépôt de C3 sur les cellules foetales. Crry, bien que n'ayant pas d'homologue humain présente des fonctions comparables à CD46 (ou MCP,

Membrane Co-Factor Protein) et CD55 (Decay Accelerating Factor : DAF) humains. Chez les souris normales, la protéine Crry est fortement exprimée à la surface des cellules trophoblastiques et des cellules déciduales maternelles (Clark DA et al.,2012).

Chez l'homme, les molécules CD46 et CD55 sont fortement exprimées à la surface des cellules placentaires et pourraient jouer un rôle comparable à Crry durant le développement embryonnaire en protégeant les cellules foetales de l'activation du complément et de l'inflammation résultante.

### **IV3 Induction de mécanismes actifs de tolérance : rôle des T régulateurs**

Le rôle majeur des lymphocytes T régulateurs dans le déroulement d'une grossesse normale et notamment dans la survie du fœtus, a été récemment mis en lumière. Ainsi, les Treg présents à l'interface materno-foetale et plus particulièrement dans la déciduale, permettent l'établissement et le maintien d'une tolérance materno-foetale active durant la grossesse.

Plusieurs études ont en effet montré le rôle majeur des Treg dans le maintien de la tolérance materno-foetale chez l'humain. Certains avortements spontanés sont en effet associés à une diminution du taux de Treg circulants et au sein de la déciduale. L'importance des Treg a été confirmée par des modèles murins dans lesquels l'absence de ces cellules se traduit par des grossesses anormales et un taux augmenté d'avortements spontanés alors qu'*a contrario* un transfert adoptif de Treg prévient les pertes foetales.

Chez l'humain, les Treg maternels sont présents dans la déciduale au tout début de la grossesse et leur proportion augmente dans le sang circulant jusqu'au second trimestre puis diminue graduellement jusqu'au post-partum où ils reviennent à des valeurs normales.

Toutefois, les mécanismes précis impliqués dans le recrutement des Treg maternels au sein de la déciduale restent méconnus. L'hypothèse d'un rôle des hormones et plus particulièrement de l'hormone gonadotrophique chorionique (hCG) a été avancée dans la mesure où cette dernière est exprimée très précocement à l'interface materno-foetale et que les Treg expriment le récepteur de l'hCG. Par ailleurs, des analyses in-vitro ont montré la capacité de l'hCG produite par les trophoblastes à induire la migration des Treg (**Clark DA et al.,2012**).

Parmi les mécanismes potentiellement impliqués dans le maintien de la tolérance via les Treg on peut citer :

- l'inhibition des cellules du système immunitaire maternel par contact direct avec des Treg via les molécules membranaires PD-1 ou CTLA-4 fortement exprimées à la surface des Treg humains en condition de grossesse normale,
- la production par les Treg de cytokines immunomodulatrices, telle que l'IL-10 et le TGF impliquées dans l'inhibition des lymphocytes activés,
- l'induction de galectine-1 par les Treg qui inhibe la prolifération des lymphocytes T maternels activés et provoque leur apoptose,

- la production par les cellules dendritiques ou les macrophages maternels de l'enzyme IDO (indoleamine 2,3 dioxygénase) qui, en catabolisant le tryptophane prévient l'activation des lymphocytes T effecteurs et des NK et active les Treg maternels.

Ainsi, le blocage d'IDO induit un avortement spontané chez la souris gestante. Chez l'humain, l'expression d'IDO est détectée dès le premier trimestre dans la déciduale puis dans l'endothélium villositaire à terme.

De nombreuses études sont actuellement en cours pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'expansion des Treg durant la grossesse normale et comment ils participent à la protection active du fœtus (Tartakowski B & Gorelitch E, 2007).

## **V. CONCLUSION**

Le succès de la grossesse dépend de multiples facteurs, et non pas uniquement de la seule tolérance du système immunitaire maternel vis-à-vis des antigènes foetaux hérités du patrimoine paternel. Bien qu'allogéniques, les cellules trophoblastiques foetales et les cellules de l'immunité maternelle interagissent à leurs bénéfices réciproques. La production de cytokines inflammatoires nécessaires à l'implantation et à la vascularisation, la modulation de l'expression des molécules HLA de classe I, puis l'induction de molécules ou de cellules régulatrices, sont autant de mécanismes participant au développement harmonieux du fœtus tout au long de la gestation observée dans la grossesse extra-utérine par exemple ou au Un strict contrôle spatio-temporel est nécessaire et tout déséquilibre de ces systèmes fins de régulation peut conduire à l'invasion trophoblastique contraire à des défauts d'invasion ou de production de molécules trophiques impliqués dans les avortements, morts *in utero* ou pré-éclampsies.

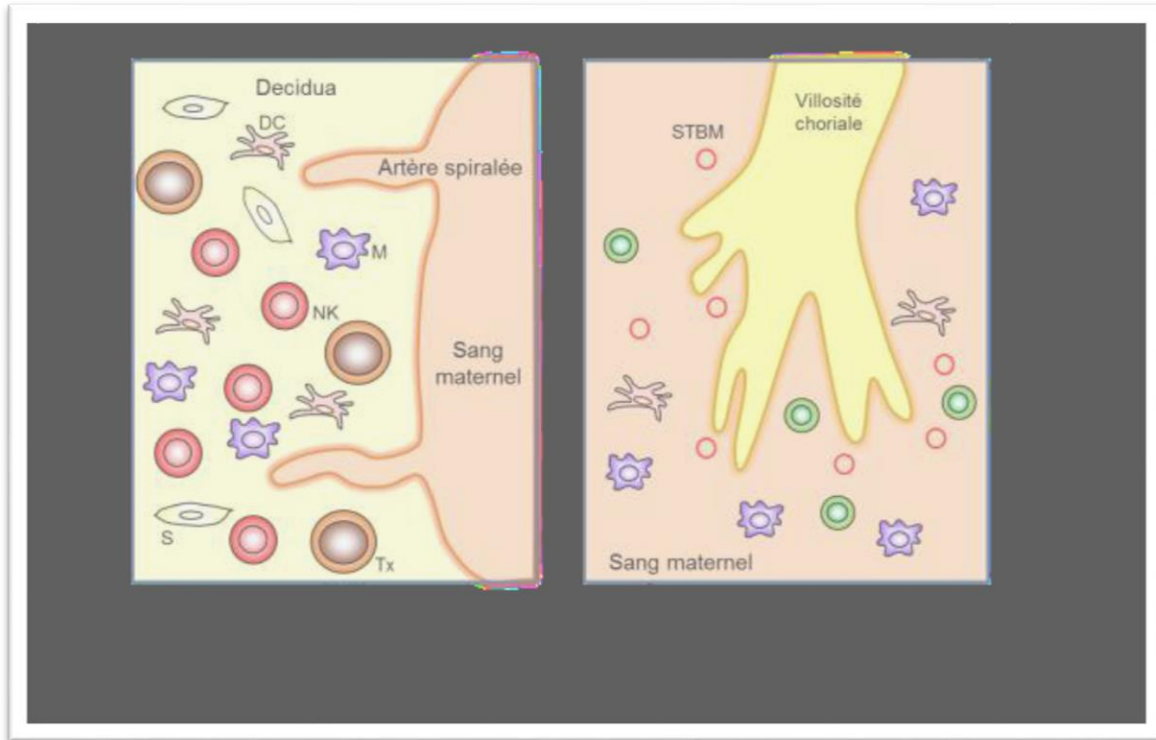


**A retenir :**

- ✚ La grossesse est un exemple de greffe semi-allogénique bien tolérée, ce qui implique la mise en jeu de mécanismes de régulation immunologique.**
- ✚ Durant la grossesse le système immunitaire maternel est fonctionnel.**
- ✚ La grossesse nécessite un véritable dialogue entre le système immunitaire maternel et les cellules foetales pour assurer les étapes clés de la gestation (implantation, placentation, développement du fœtus...).**
- ✚ La tolérance materno-foetale passe par une modulation de l'expression des molécules HLA de classe I permettant un échappement aux effecteurs cellulaires cytotoxiques.**
- ✚ Elle comporte également une protection contre l'activation du complément par les anticorps développés contre les antigènes paternels portés par les cellules foetales.**
- ✚ Les lymphocytes T régulateurs semblent également jouer un rôle bénéfique pendant la grossesse.**

**Interface 1**

**Interface 2**



Cytotrophoblastes extra-villeux /  
Sang circulant maternel-Cellules  
déciduales

Syncytiotrophoblastes /  
Sang circulant maternel

**Figure 21 : Interfaces immunologiques materno-fœtales durant la grossesse  
(Tartakowski B&Gorelitch E ,2007).**

**DC : Cellule dendritique ; M : Macrophage ; S : Grande cellule stromale ; TX :  
Cytotrophoblaste ; STBM : Syncytiotrophoblastes microparticules**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

### **A**

---

- Abas A. K., Lichman A. H. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (2013). 4<sup>e</sup> édition Elsevier Masson, 290p.
- 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.
- Augey. F, Nicolas. JF, John LIBBEY – EUROTTEXT 2010. D'après « le système immunitaire cutané »

---

### **B**

---

- Belles-Isles 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.
- Bigazzi, R Janeway C. A., Murphy K., Travers P. et Walport M. Immunobiologie (2009) 3<sup>e</sup> édition, 889p.

---

### **C**

---

- Cesbron Jean-Yves Immunobiologie de Janeway (Garland Science) et immunologie fondamentale ASSIM (en cours d'édition) 2012.
- Choileain N, Redmond HP. The immunological consequences of injury. *Surgeon* 2006 ;4 :23-31.
- 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.
- Clark DA, Slapsys R M, Rossant J. Immunoregulation of host versus graft responses in the uterus. *Immunol Today* 2012 ;5 : 1 1 -3.

---

### **D**

---

- Dean R. T et Murray M.R. Homeostatic proliferation of B cells. *Semin Immunol* 2005 ;17 :209-17.
- Descotes C Bacchetta R, Gregori S, Roncarolo MG. CD4<sup>+</sup> regulatory T cells: mechanisms of induction and effector function. *Autoimmun Rev* 2005;4:491-6.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- Descotes 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.
- Dewailly N, Schutz S, Sarnow P. Interaction of viruses with the mammalian RNA interference pathway. *Virology* 2006;344:151-7.

---

### **G**

---

- Galanaud P, Emilie. *Cytokines et Médecine interne*, 253 pages, Masson, Paris 2001
- Gilbert Faure, Marie Christine Béné, Sophie Hüe, Pierre Aucouturier, Christian Genin, Estelle Seillès, Béatrice Uring Lambert. *Immunologie*, 2010-2011.
- Groothuis TA, Neefjes J. The many roads to cross-presentation. *J Exp Med* 2005 ;202:1313-8.

---

### **H**

---

- Hoffmann Jules. Prix Nobel 2011, spécialiste de l'immunité innée chez les insectes,
- Hoos N et Natt J. *Cancer Inst* 2010 ;102 ,1388.
- [Http://www.pourlascience.fr/ewb\\_pages/a/actualite-jules-hoffmann-medaille-d-or-2011-dua-cnrs-27990.php](http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/actualite-jules-hoffmann-medaille-d-or-2011-dua-cnrs-27990.php)

---

### **K**

---

- Kaehler Y, Bacchetta R, Gregori S, Roncarolo MG. *Sem. Oncology* 2010 ;137 ,485.
- Kammüller A, Chatenoud L., et Bach J. F. *Immunologie* (2012). 6<sup>e</sup> édition Lavoisier, 467p.
- Kouassi Edouard, Revillard Jean Pierre, Fournier Michel, Ayotte Pierre, Roy Raynald, Brousseau Pauline, Hadji Lahlou. *Système Immunitaire, Fondements et pratiques* 2008, pp .687-698.
- Krzystyniak Litman GW, Cannon JP, Rast JP. New insights into alternative mechanisms of immune receptor diversification. *Adv Immunol* 2005;87:209-36.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

### **L**

---

- **Litman GW, Cannon JP, Rast JP.** New insights into alternative mechanisms of immune receptor diversification. *Adv Immunol* 2005 ;87 :209-36.
  - **Lohr J, Knoechel B, Nagabhushanam V, Abbas AK.** T-cell tolerance and autoimmunity to systemic and tissue-restricted self-antigens, Vol .21,137-148, August,2004.
- 

### **M**

---

- **Male D., Brostoff J., Roth D. B., and Roitt I.** (2006). *Immunology*. Elsevier Seventh Edition, 563p
  - **Martin S., Delves P., Burton D., and Roitt I.** (2008). *Fondements de l'immunologie*. Edition de boeck, 474 p.
  - **MEGE J.L.** *Immunobiologie* 2012 ; 138,21.
  - **Mowbray JF.** EITect of immunisation with paternal cells for recurrent spontaneous abortion. In : Clark DA, Croy BA, eds. *Reproductive Immunology*. Amsterdam : Elsevier, 2006 :269-77.
- 

### **P**

---

- **Penn, 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. 7e partie L'immunopathologie.
- 

### **R**

---

- **Rettenmier CW, Sacca R, Furman W** et al. Expression of the human C-fms proto-oncogene product (CSF-1 receptor) on peripheral blood mononuclear cells and choriocarcinoma cell lines. *J Clin Invest* 2008 (sous presse).
- **Revillard Groothuis TA, Neefjes J.** The many roads to cross-presentation. *J Exp Med* 2005 ;202 :1313-8.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

### **S**

---

- Shenker 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.

---

### **T**

---

- Tartakowski B, Gorelitch E. Murine models of immunologically induced abortions. *Colloque Inserm/Cnrs. Immunologie de la relation maJerruJjoetale*, vol. 154. Paris : Editions Inserm,2007 : 399-407.

---

### **V**

---

- Villasenor J, Benoist C, Mathis D. AIRE and APECED : molecular insights into an autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005 ;204 :156-64.

---

### **W**

---

- Whitlock TJ, Hultmark D, Read AF. Invertebrate immunity and the limits of mechanistic immunology. *Nat Immunol* 2005;6:651-4.