

B978-2-294-75658-0.09988-0, 09988

Immunologie fondamentale et immunopathologie

Enseignements thématique et intégré

Tissu lymphoïde et sanguin

Immunopathologie et immuno-intervention

Assim4, 978-2-294-75658-0

B978-2-294-75658-0, 09988

Chez le même éditeur

Atlas d'anatomie humaine, par F. Netter. 2018, 6^e édition

Dictionnaire médical, par I. Marroun, T. Sené, J. Quevauvilliers, A. Fingerhut. 2017, 7^e édition

Gray's Anatomie pour les étudiants, par R.L. Drake et coll. 2017, 3^e édition

Guide de thérapeutique 2018, par L. Perlemuter, G. Perlemuter. 2018, 10^e édition

Lexique médical anglais-français/français-anglais, par D. Duizabo. 2013, 8^e édition

Sémiologie clinique, par J. Bariéty, L. Capron, G. Grateau. 2017, 8^e édition

Dans la collection DFGSM 2-3 :

Imagerie médicale, par Collège médical français des professeurs d'anatomie, Collège des enseignants de radiologie de France, Collège National des Enseignants de Biophysique et de Médecine Nucléaire. 2017, 1^{ère} édition

Embryologie et histologie humaines, par Gérard Tachdjian, Sophie Brisset, Anne-Marie Courtot, Damien Schoëvaërt, Lucie Tosca. 2016, 1^{ère} édition

Génétique médicale, par Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. 2016, 1^{ère} édition

Revêtement cutané, par CEDEF. 2015, 1^{ère} édition

Les Fondamentaux de la pathologie digestive, par CDU-HGE. 2014, 1^{ère} édition

Les Fondamentaux de la pathologie cardiovasculaire, par Collège National des enseignants de cardiologie, Société Française de Cardiologie. 2014, 1^{ère} édition

Nutrition, par Collège des enseignants de nutrition. 2014, 1^{ère} édition

Pathologie générale, par le Collège Français des Pathologistes (CoPath). 2013, 2^e édition

Assim4, 978-2-294-75658-0

B978-2-294-75658-0.09988-0, 09988

Les cours de L2-L3 Médecine

Immunologie fondamentale et immunopathologie

Enseignements thématique et intégré Tissu lymphoïde et sanguin Immunopathologie et immuno-intervention

ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie

Coordonné par :

Guislain Carcelain

Hôpital Robert Debré APHP & Faculté de Médecine
Université Denis Diderot, Paris

Alain Chevailler

CHU d'Angers & Département de Médecine de la Faculté de Santé
Université d'Angers

Sylvie Fournel

Faculté des Sciences de la vie
Université de Strasbourg

Brigitte Gubler

CHU Amiens-Picardie
Faculté de Médecine d'Amiens

Jean-Daniel Lelièvre

Hôpital Henri Mondor APHP Créteil & Faculté de Médecine
Université Paris-Est Créteil

Estelle Seillès

CHU de Besançon & Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université de Franche-Comté

Joana Vitte

CHU de Marseille IHU Méditerranée & Faculté de Médecine
Université Aix-Marseille

2^e édition

Elsevier Masson

Assim4, 978-2-294-75658-0

B978-2-294-75658-0.09991-0, 09991

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2^e édition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie


© 2018, Elsevier Masson SAS

ISBN : 978-2-294-75658-0

e-ISBN : 978-2-294-75775-4

Tous droits réservés.

 L'ensemble des dessins a été coordonné par **Brigitte Gubler**, CHU Amiens-Picardie et Faculté de Médecine d'Amiens

 L'ensemble des dessins a été réalisé par :

Gwladys Bourdenet, CHU Amiens-Picardie et Faculté de Médecine d'Amiens

Claude Capron, Hôpital Ambroise Paré AHP et Faculté de Médecine Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Sylvain Dubucquoi, CHU de Lille et Faculté de Médecine Université Lille

Valérie Molinier-Frenkel, Hôpital Henri Mondor AHP, Créteil et Faculté de Médecine Université Paris-Est-Créteil

Michelle Rosenzweig, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière AHP et Faculté de Médecine Sorbonne Université, Paris

Jonathan Visentin, CHU de Bordeaux et Faculté de Médecine Université de Bordeaux

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Assim4, 978-2-294-75658-0

Table des matières

Liste des collaborateurs	IX	V. L'interaction des fragments du complément avec les récepteurs membranaires : modulation de la réponse immunitaire	34
Abréviations	XIII	VI. Le complément et l'inflammation	36
Avant-propos	XV		
Partie 1			
L2 – Tissu lymphoïde et sanguin	1		
Chapitre 1			
Introduction générale au système immunitaire	3		
Chapitre 2			
La structure et l'organisation générale du système immunitaire	7		
I. Introduction	8		
II. Les cellules et autres acteurs du système immunitaire	8		
III. Les organes du système immunitaire	11		
IV. Le système immunitaire en action	14		
Chapitre 3			
Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire	17		
I. Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire inné	18		
II. Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire adaptatif	20		
Chapitre 4			
L'immunité innée et la réaction inflammatoire	23		
I. Introduction	24		
II. Les acteurs de la réponse immunitaire innée	24		
III. Les mécanismes d'action de l'immunité innée	26		
Chapitre 5			
Le système du complément	31		
I. Introduction	32		
II. Les voies d'activation du complément	32		
III. Les voies effectrices du système du complément	33		
IV. La régulation	34		
		V. L'interaction des fragments du complément avec les récepteurs membranaires : modulation de la réponse immunitaire	34
		VI. Le complément et l'inflammation	36
		Chapitre 6	
		Les lymphocytes NK (<i>Natural Killer</i>)	37
		I. Introduction	38
		II. Les caractéristiques générales des cellules NK	38
		III. L'origine et maturation des cellules NK	38
		IV. Les fonctions des cellules NK	38
		V. La reconnaissance des cellules cibles	39
		VI. Conclusion	41
		Chapitre 7	
		Le Complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA)	43
		I. Introduction	44
		II. Le complexe génique HLA	44
		III. Les deux classes de gènes HLA classiques	44
		IV. La formation des complexes CMH-peptides	47
		V. La reconnaissance des molécules CMH à la surface de la cellule par les lymphocytes T	48
		VI. Les autres molécules HLA et molécules apparentées	50
		Chapitre 8	
		Les cellules dendritiques	51
		I. Introduction	52
		II. L'origine et les sous-types des cellules dendritiques	52
		III. Le recrutement des cellules dendritiques	53
		IV. La reconnaissance et capture de l'antigène	53
		V. La maturation des cellules dendritiques	54
		VI. La migration des cellules dendritiques	55
		VII. L'activation des lymphocytes par les cellules dendritiques	56
		Chapitre 9	
		Origine, différenciation et répertoire lymphocytaire T	57
		I. Introduction	58
		II. Le récepteur T pour l'antigène (<i>T-Cell Receptor</i> ou TCR)	58
		III. Le thymus	60

V

Table des matières

IV. Le développement lymphocytaire T.....	61	Chapitre 16	
V. Les lymphocytes T non conventionnels.....	66	L'immunité adaptative : la mémoire immunitaire	117
Chapitre 10		I. Introduction	118
Les lymphocytes B : diversité et ontogenèse	69	II. Les caractéristiques générales d'une réponse mémoire ou secondaire	118
I. Introduction	70	III. La mémoire T.....	119
II. Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B (BCR).....	70	IV. La mémoire B	122
III. L'ontogénèse des lymphocytes B.....	75	Chapitre 17	
Chapitre 11		L'immunité muqueuse	125
L'immunité adaptative : activation et polarisation des lymphocytes T	79	I. Introduction	126
I. Introduction	80	II. L'organisation du tissu muqueux MALT (<i>Mucosae Associated Lymphoid Tissue</i>).....	126
II. L'activation des lymphocytes T naïfs.....	80	III. Les cellules immunes innées intestinales.....	128
III. Les facteurs impliqués dans la différenciation des profils de lymphocytes T CD4 ⁺	85	IV. L'immunité adaptative intestinale.....	129
IV. La régulation de l'activation lymphocytaire T	85	V. Le développement	130
Chapitre 12		Chapitre 18	
L'immunité adaptative : lymphocytes T régulateurs et notion de tolérance	87	Les réponses immunes contre les pathogènes : l'immunité anti-infectieuse	133
I. Définition	88	I. Introduction	134
II. La tolérance périphérique	88	II. Les réponses immunes dirigées contre les bactéries à multiplication extra-cellulaire.....	134
III. Les lymphocytes T régulateurs	89	III. Les réponses immunes dirigées contre les bactéries à développement intra-cellulaire.....	137
IV. La rupture de tolérance.....	90	IV. Les réponses immunes antivirales.....	138
Chapitre 13		V. Les réponses immunes dirigées contre les parasites	140
L'immunité adaptative : réponse T CD8 ⁺ cytotoxique.	93	VI. L'immunité antifongique.....	142
I. Introduction	94	VII. Conclusion	142
II. Les différentes étapes de la réponse T CD8 ⁺	94	Chapitre 19	
III. Le rôle des lymphocytes T CD8 ⁺ en pathologie.....	97	Les cytokines et les chimiokines : fiches synthétiques.	143
VI. Conclusion.....	98	Chapitre 20	
Chapitre 14		Entraînement L2	153
Les lymphocytes B : différenciation et activation	99	QCM	154
I. Introduction	100	Corrigés du QCM.....	156
II. La rencontre avec l'antigène et activation thymo-dépendante des lymphocytes B.....	100	Partie 2	
III. Le centre germinatif, lieu de l'hypermutation somatique et de la commutation isotypique	103	L3 – Immunopathologie et immuno-intervention	157
IV. La réponse thymo-indépendante des lymphocytes B.....	106	Chapitre 21	
V. La sélection du répertoire des lymphocytes B	107	Les mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité.	159
Chapitre 15		I. Introduction	160
Les immunoglobulines : structure et fonctions	109	II. Les intervenants de la réponse auto-immune.....	160
I. Introduction	110	III. Les facteurs génétiques, la prédisposition génétique	161
II. La structure générale d'une molécule d'immunoglobuline.....	110	IV. Les facteurs déclenchants environnementaux	162
III. Les interactions antigène-anticorps.....	114		
IV. Les fonctions effectrices des anticorps.....	114		

V. Les mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité	163	Chapitre 26	
VI. Les mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns	165	Les mécanismes des anomalies acquises du développement de l'immunité : immunopathologie de l'infection par le VIH	209
VII. Conclusion	166	I. Introduction	210
Chapitre 22		II. Épidémiologie et clinique	210
La physiopathologie de l'hypersensibilité allergique immédiate (HSI)	171	III. Les acteurs en présence : le virus VIH et le système immunitaire	211
I. Définitions	172	IV. L'infection par le VIH : physiopathologie et immunopathologie	214
II. La classification des hypersensibilités immunologiques allergiques	172	Chapitre 27	
III. Généralités sur les allergènes	173	Les mécanismes de l'alloréactivité, des rejets de greffe et de la réaction du greffon contre l'hôte	219
IV. Les mécanismes immunologiques de l'hypersensibilité allergique immédiate	173	I. Introduction	220
V. Les facteurs intervenant dans la physiopathologie de l'allergie	178	II. L'allo-antigènes	220
Chapitre 23		III. Les mécanismes d'alloréactivité	220
Les mécanismes physiopathologiques des anomalies de la prolifération lymphocytaire	181	IV. Les réactions de rejet en transplantation d'organes	221
I. Introduction	182	V. La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) dans la transplantation de Cellules souches hématopoïétiques allogéniques	223
II. Les maladies lymphoprolifératives : notion de clonalité	182	Chapitre 28	
III. Les mécanismes physiopathologiques des maladies lymphoprolifératives	184	L'immunologie de la grossesse	227
IV. Quelques données sur trois prototypes de maladies lymphoprolifératives	187	I. Introduction	228
V. La physiopathologie des symptômes associés aux proliférations lymphoïdes	188	II. Les interfaces materno-fœtales	228
Chapitre 24		III. La réponse immunitaire maternelle et les étapes de la grossesse	229
Les mécanismes de l'immunosurveillance antitumorale	191	IV. Les mécanismes de protection du fœtus vis-à-vis du système immunitaire maternel	231
I. Introduction	192	VI. Conclusion	233
II. La reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire : bases moléculaires de l'immunosurveillance	192	Chapitre 29	
III. Les effecteurs immunologiques impliqués dans l'immunosurveillance et la réponse antitumorale	193	Le développement du système immunitaire à la naissance	235
IV. L'échappement de la tumeur à l'attaque immunologique	196	I. Introduction	236
VI. Conclusion	197	II. Les caractéristiques du système immunitaire des phases précoces de la vie	236
Chapitre 25		III. L'initiation des réponses allergiques dans le jeune âge	240
Les mécanismes généraux des anomalies génétiques du développement du système immunitaire	199	IV. Du système immunitaire du nouveau-né à celui de l'adulte	241
I. Introduction	200	Chapitre 30	
II. Les déficits immunitaires cellulaires et combinés	200	Le vieillissement du système immunitaire	243
III. Les déficits immunitaires humoraux	202	I. Introduction	244
IV. Les déficits des cellules phagocytaires	204	II. Les capacités de renouvellement des cellules immunocompétentes au cours du vieillissement	244
V. Les déficits immunitaires du complément	205	III. Les mécanismes en jeu dans l'immunosenescence	245
VI. Les autres déficits immunitaires innés	205	IV. L'immunité innée et vieillissement	247
VII. Les déficits de l'homéostasie du système immunitaire	205	V. L'immunité adaptative et vieillissement	248
VIII. En pratique	206	VI. Conclusion	250

Table des matières

Chapitre 31		Chapitre 36	
Le mécanisme d'action des vaccins, le rôle des adjuvants		Les cibles et mécanismes d'action des immunosuppresseurs	
	253		291
I. Introduction	254	I. Introduction	292
II. L'histoire de la vaccination	254	II. L'implication des immunosuppresseurs dans la réponse immunitaire	292
III. La réponse immunitaire post-vaccinale classique : les anticorps neutralisants	254	III. La classification des immunosuppresseurs	293
IV. Les types de vaccins	256	IV. Les stratégies thérapeutiques en transplantation d'organe	297
V. Les voies d'administration	256		
VI. La notion d'adjuvants	256	Chapitre 37	
VII. Les protections individuelle et collective	259	Les mécanismes d'action et cibles immunologiques des glucocorticoïdes	299
VIII. Les challenges actuels de la vaccination	259	I. Introduction	300
		II. Le mécanisme d'action principal : l'action génomique	300
Chapitre 32		III. Les modes d'action non génomiques	303
Les mécanismes d'action des immunoglobulines polyvalentes	261	IV. Les cibles thérapeutiques	303
I. Introduction	262	V. Conclusion	304
II. Les mécanismes immunorégulateurs des Ig polyvalentes	262		
		Chapitre 38	
Chapitre 33		Les cibles et mécanismes d'action des approches d'immunothérapie cellulaire	305
Les mécanismes d'action de l'immunothérapie spécifique de l'allergène ou la désensibilisation allergénique	267	I. Introduction	306
I. Introduction	268	II. L'immunothérapie cellulaire adoptive associée à la greffe allogénique hématopoïétique	306
II. Les principes et modalités de l'immunothérapie spécifique de l'allergène	268	III. L'immunothérapie cellulaire adoptive autologue	308
III. Les mécanismes de l'immunothérapie spécifique de l'allergène	269	IV. L'immunothérapie cellulaire adoptive des pathologies auto-immunes	311
		V. L'immunothérapie cellulaire active : les cellules dendritiques comme vaccin cellulaire	312
Chapitre 34		VI. Résumé : la thérapie cellulaire en clinique vs la recherche	312
Les cibles et mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à portion Fc	273		
I. Introduction	274	Chapitre 39	
II. L'immunogénicité des anticorps thérapeutiques	274	Les aspects immunologiques de la thérapie génique	315
III. Les anticorps thérapeutiques neutralisant des cibles solubles	276	I. Introduction	316
IV. Les anticorps thérapeutiques antagonistes	276	II. La thérapie génique	316
V. Les anticorps thérapeutiques cytolytiques	280	III. Les réponses immunitaires	316
VI. Les anticorps et PFFc à propriété substitutive ou agoniste	281		
VII. Les biomédicaments anti-TNF	281	Chapitre 40	
		Entraînement L3	319
Chapitre 35		QCM	320
Les cibles et mécanismes d'action des traitements par cytokines	283	Corrigés du QCM	322
I. Introduction	284		
II. Les Interférons (IFN)	284		
III. Les interleukines	286		

Liste des collaborateurs

Ce livre a été rédigé sous l'égide de l'ASSIM, Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie. Chaque chapitre a été rédigé par un ou plusieurs auteurs et un coordonnateur (signalé par un astérisque en début de chaque chapitre).

Liste des auteurs

Olivier Adotévi, CHU de Besançon et Faculté de Médecine et de Pharmacie Université de Franche-Comté

Jean-Claude Ameisen, Faculté de Médecine Université Denis Diderot, Paris

Patricia Amé-Thomas, CHU de Rennes Pontchaillou et Faculté de Médecine Université de Rennes 1

Bertrand Arnulf, Hôpital Saint Louis APHP et Faculté de Médecine Université Denis Diderot, Paris

Pierre Aucouturier, Hôpital Saint-Antoine APHP et Faculté de Médecine Sorbonne Université, Paris

Christophe Baron, CHU Bretonneau et Faculté de Médecine Université de Tours

Frédéric Batteux, Hôpital Cochin APHP et Faculté de Médecine Université Paris Descartes, Paris

Céline Beauvillain, CHU d'Angers et Département de Médecine de la Faculté de Santé Université d'Angers

Dominique Bellet, Institut Curie et Faculté de Pharmacie de Paris, Université Paris Descartes

Frédéric Bérard, Hospices Civils de Lyon et Faculté de Médecine Université Claude Bernard

Gilles Blancho, CHU de Nantes et Faculté de Médecine Université de Nantes

Bernard Bonnotte, CHU François Mitterrand, Dijon et Faculté de Médecine, Université de Bourgogne-Franche Comté

Gwladys Bourdenet, CHU Amiens-Picardie et Faculté de Médecine d'Amiens

Olivier Boyer, CHU de Rouen et Faculté de Médecine et de Pharmacie Université de Rouen

Sophie Caillat-Zucman, Hôpital Saint Louis APHP et Faculté de Médecine Université Denis Diderot, Paris

Claude Capron, Hôpital Ambroise Paré APHP et Faculté de Médecine Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Raphaël Carapito, CHU de Strasbourg et Faculté de Médecine Université de Strasbourg

Guislain Carcelain, Hôpital Robert Debré APHP et Faculté de Médecine Université Denis Diderot, Paris

Jean-Yves Cesbron, CHU Grenoble Alpes et Faculté de Médecine Université Grenoble Alpes

Alain Chevailler, CHU d'Angers et Département de Médecine de la Faculté de Santé Université d'Angers

Sylvie Chollet-Martin, Hôpital Bichat APHP, Paris et Faculté de Pharmacie Université Paris Sud

Bruno Colombo, UFR des Sciences Fondamentales Appliquées, Université d'Évry Val d'Essonne (UEVE), Évry

Cécile Contin-Bordes, CHU de Bordeaux et Faculté de Médecine Université Bordeaux

Jacques Dantal, CHU de Nantes et Faculté de Médecine Université de Nantes

Marcelo de Carvalho Bittencourt, CHU de Nancy et Faculté de Médecine Université de Lorraine

Luc de Chaisemartin, Hôpital Bichat APHP, Paris et Faculté de Pharmacie Université Paris Sud

Marie-Hélène Delfau-Larue, Hôpital Henri Mondor APHP, Créteil et Faculté de Médecine UPEC

Sophie Desplat-Jégo, CHU de Marseille Hôpital de la Conception et Faculté de Médecine Université Aix-Marseille

Marie-Agnès Dragon-Durey, Hôpital européen Georges Pompidou APHP et Faculté de Médecine Université Paris Descartes, Paris

Liste des collaborateurs

- Sylvain Dubucquoi**, CHU de Lille et Faculté de Médecine Université Lille
- Chantal Dumestre-Perard**, CHU Grenoble Alpes et Faculté de Médecine Université Grenoble Alpes
- Jean-Paul Femand**, Hôpital Saint Louis APHP et Faculté de Médecine Université Denis Diderot, Paris
- Sylvain Fisson**, UFR des Sciences Fondamentales Appliquées, Université d'Évry Val d'Essonne (UEVE), Évry
- Sylvie Fournel**, Faculté des Sciences de la vie, Université de Strasbourg
- Olivier Garraud**, Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris et Faculté de Médecine Université Jean Monnet de Saint-Étienne
- Yann Godet**, UFR de Santé de Besançon et Faculté de Médecine et de Pharmacie Université de Franche-Comté
- Guy Gorochoy**, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière APHP et Faculté de Médecine Sorbonne Université, Paris
- Frédéric Gros**, Faculté des Sciences de la vie, Université de Strasbourg
- Brigitte Gubler**, CHU Amiens-Picardie et Faculté de Médecine d'Amiens
- Salima Hacein-Bey-Abina**, CHU Kremlin-Bicêtre APHP et Faculté de Pharmacie de Paris, Université Paris Descartes
- Cyrille Hoarau**, CHU Bretonneau, Tours et Faculté de Médecine Université de Tours
- Sophie Hüe**, Hôpital Henri Mondor APHP, Créteil et Faculté de Médecine Université Paris-Est Créteil
- Gilles Kaplanski**, CHU de Marseille Hôpital de la Conception et Faculté de Médecine Université Aix-Marseille
- Marie-Nathalie Kolopp Sarda**, Hospices Civils de Lyon et Faculté de Médecine Lyon EST, Université Claude Bernard Lyon 1
- Myriam Labalette**, CHU de Lille et Faculté de Médecine Université Lille
- Olivier Lambotte**, CHU Kremlin-Bicêtre APHP et Faculté de Médecine Université Paris Sud
- Sabine Le Gouvello**, Hôpital Henri Mondor APHP, Créteil et Faculté de Médecine Université Paris-Est Créteil
- Richard Le Naour**, Faculté de Pharmacie Université de Reims
- Jean-Daniel Lelièvre**, Hôpital Henri Mondor APHP, Créteil et Faculté de Médecine Université Paris-Est Créteil
- François Lemoine**, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière APHP et Faculté de Médecine Sorbonne Université, Paris
- Samuel Liégeois**, Faculté des Sciences de la vie, Université de Strasbourg
- Jérémie Martinet**, CHU de Rouen et Faculté de Médecine et de Pharmacie Université de Rouen
- Makoto Miyara**, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière APHP et Faculté de Médecine Sorbonne Université, Paris
- Hélène Moins-Teisserenc**, Hôpital Saint Louis APHP et Faculté de Médecine Université Denis Diderot, Paris
- Valérie Molinier-Frenkel**, Hôpital Henri Mondor APHP, Créteil et Faculté de Médecine Université Paris-Est-Créteil
- Jean-François Moreau**, CHU de Bordeaux et Faculté de Médecine Université Bordeaux
- Franck Pagès**, Hôpital européen Georges Pompidou APHP et Faculté de Médecine Université Paris Descartes, Paris
- Stéphane Paul**, CHU de Saint Étienne et Faculté de Médecine Université Jean Monnet
- Capucine Picard**, Hôpital Necker APHP et Faculté de Médecine Université Paris Descartes, Paris
- Mirjana Radosavljevic**, CHU de Strasbourg et Faculté de Médecine Université de Strasbourg
- Yves Renaudineau**, CHU de Brest et Faculté de Médecine Université de Bretagne occidentale
- Jérémie Rosain**, Hôpital Necker APHP et Faculté de Médecine Université Paris Descartes, Paris
- Michelle Rosenzweig**, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière APHP et Faculté de Médecine Sorbonne Université, Paris
- Estelle Seillès**, CHU de Besançon et Faculté de Médecine et de Pharmacie Université de Franche-Comté
- Pauline Soulas-Sprauel**, CHU de Strasbourg et Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg
- Ghislaine Sterkers**, Hôpital Robert Debré APHP et Faculté de Médecine Université Denis Diderot, Paris
- Éric Tartour**, Hôpital européen Georges Pompidou APHP et Faculté de Médecine Université Paris Descartes, Paris
- Jean-Luc Taupin**, Hôpital Saint Louis APHP et Faculté de Médecine Université Denis Diderot, Paris
- Gilles Thibault**, CHU Bretonneau, Tours et Faculté de Pharmacie Université de Tours
- Pierre Tiberghien**, CHU de Besançon et Faculté de Médecine et de Pharmacie Université de Franche-Comté

Antoine Toubert, Hôpital Saint Louis APHP et Faculté de Médecine Université Denis Diderot, Paris

Béatrice Uring-Lambert, CHU de Strasbourg et Faculté de Médecine Université de Strasbourg

Laurent Vallat, CHU de Strasbourg et Faculté de Médecine Université de Strasbourg

Jonathan Visentin, CHU de Bordeaux et Faculté de Médecine Université de Bordeaux

Joana Vitte, CHU de Marseille IHU Méditerranée et Faculté de Médecine Université Aix-Marseille

Éric Vivier, CHU de Marseille, Hôpital de la Timone et Faculté de Médecine Université Aix-Marseille

Hervé Watier, CHU Bretonneau, Tours et Faculté de Médecine Université de Tours

Laurence Weiss, Hôpital européen Georges Pompidou APHP et Faculté de Médecine Université Paris Descartes, Paris

Remerciements

Collège de l'ASSIM

Alain Duda, CHU de Nancy

Brice Malve, CHU de Nancy

Sophie Bourin, CHU de Nancy

Illustrations

Rachel Fabre, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Paris

Relecture

Jean-Daniel Lelièvre

Guislain Carcelain

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.09992-2, 09992

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Abréviations


ACT	Adoptive Cell Transfer	DAG	DiAcylGlycérol
ADA	Anti-Drug Antibodies	DAMPs	Danger-Associated Molecular Patterns
ADCC	Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps)	DC	cellule dendritique
AICD	Activation Induced Cell Death	DCP	common-Dendritic Cell Progenitor
AID	Activation Induced cytidine Deaminase	DC-SIGN	Dendritic Cell-Specific Intercellular Adhesion Molecule-3-Grabbing Non-Integrin
AIRE	AutoImmune REgulator	DHFR	DiHydroFolate Reductase
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase	DHODH	DiHydro-Orotique Acid DesHydrogenase
APECED	Autoimmune PolyEndocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy	DICS	Déficit immunitaire combiné sévère
APRIL	A Proliferation-Inducing Ligand	DICV	Déficit immunitaire commun variable
APS	Autoimmune Polyendocrine Syndrome	DLI	Donor Lymphocyte Infusion
ATG	Anti-Thymocyte Globulins	DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
ATL	Adult T-cell Leukemia	EAE	Encéphalomyélite allergique expérimentale
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated	EBV	Epstein-Barr Virus
BAFF	B-cell Activating Factor belonging to the TNF Family	ECP	Eosinophil Cationic Protein
BALT	Bronchus Associated Lymphoid Tissue	EDN	Eosinophil Derived Neurotoxin
BCR	B-Cell Receptor	EGF	Epidermal Growth Factor
BLNK	B-cell LiNKer protein	EPO	Eosinophil PerOxidase
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive	Fab	Fragment antibody
BTK	Bruton Tyrosine Kinase	Fc	Fragment cristallisable
CAR	Chimeric Antigen Receptor	FGF	Fibroblast Growth Factor
CDR	Complementary Determining Regions	FR	Framework Regions
CLRs	C-type Lectin Receptors	GAD	Glutamic Acid Decarboxylase
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité	GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue
CMIS	Common Mucosal Immune System	G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
CMV	CytomégaloVirus	GM-CSF	Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor
CPA	Cellule présentatrice d'antigènes	GPI	glycosylphosphatidylinositol
CR	Complement Receptor	GRE	Glucocorticoid Response Element
CRF	Corticotropin-Releasing Factor	HEV	High Endothelial Venule
CSH	Cellules souches hématopoïétiques	HlgM	syndrome d'Hyper-IgM
CSL	Cellules souches lymphoïdes	HLA	Human Leukocyte Antigen
CSM	Cellules souches myéloïdes	HMGB1	High-Mobility Group Box 1 protein
CSP	Cellules souches périphériques	HSC	Hematopoietic Stem Cells
CTL	Cytotoxic T Lymphocytes	HSI	Hypersensibilité immédiate
CTLA	Cytotoxic T Lymphocyte Antigen	HSP	Heat Shock Protein
DAF	Decay Accelerating Factor	ICAM	InterCellular Adhesion Molecules
		ICOS	Inducible T-cell COStimulator
		IEL	Intra-Epithelial Lymphocytes

Abréviations

IFN	InterFéroN	PAF	Platelet Activating Factor
ILT	Immunoglobulin-Like Transcript	PALS	Periarterial Lymphoid Sheath
IMPDH	Inosine Monophosphate DeHydrogenase	PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns
IPEX	Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked	PD	Programmed Cell Death
ITAM	Immunoreceptor Tyrosine Activating Motif	pDC	plasmacytoid Dendritic Cells
KIR	Killer Immunoglobulin-like Receptor	PECAM	Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule
LAI	Lymphadénopathie angio-immunoblastique	PKR	Proteine Kinase R
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique	PLGF	PLacental Growth Factor
LAT	Linker for Activation of T-cells	PRR	Pathogen Recognition Receptor
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B	PTL	Peripheral T-Cell Lymphoma
LF	Lymphome folliculaire	RAG	Recombination Activating Gene
LIF	Leukemia Inhibitory Factor	RE	Réticulum endoplasmique
LLC	Leucémie lymphoïde chronique	RLR	RIG-Like Receptor
LNH	Lymphome non hodgkinien	RSS	Recombination Signal Sequence (Séquence signal de recombinaison)
LPS	LipoPolySaccharide	SAM	Syndrome d'activation macrophagique
MAG	Myelin Associated Glycoprotein	SDBS	Shwachman-Diamond-Bodian Syndrome
MALT	Mucosae Associated Lymphoid Tissue	SHU	Syndrome hémolytique et urémique
MASP	Mannan-Associated Serine Protease	SR	Scavenger Receptors
MBL	Mannan Binding Lectin	STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
MBP	Major Basic Protein ou Protéine basique majeure	TAC1	Transmembrane Activator and CAML Interactor
MCP	Membrane Cofactor Protein	TAP	Transporter associated with Antigen Processing
M-CSF	Monocyte-Colony Stimulating Factor	TCR	T-Cell Receptor
mDC	myeloid Dendritic Cells	TdT	Terminal Deoxynucleotidyl Transferase
MGG	May-Grünwald Giemsa	TGF	Tumor Growth Factor
MIP-3α	Macrophage Inflammatory Protein-3 α	TIL	Tumor Infiltrating Lymphocytes
MM	Myélome multiple	TLR	Toll-Like Receptor
MMF	Mycophénolate mofétyl	TNFα	Tumor Necrosis Factor α
MOG	Myelin Oligo-Dendrocyte Glycoprotein	TRAIL	TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand
MPO	Myéloperoxydase	TREC	T-cell Receptor Excision Circle
mTOR	mammalian Target of Rapamycin	Treg	Lymphocytes T régulateurs
MUD	Matched Unrelated Donor	TSH	Thyroid Stimulating Hormone
MW	Macroglobulinémie de Waldenström	TSLP	Thymic Stromal LymphoPoietin
NET	Neutrophil Extracellular Traps	UNG	Uracyl DNA Glycosylase
NFAT	Nuclear Factor of Activated T Cells	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
NGF	Nerve Growth Factor	WASP	Wiskott-Aldrich Syndrome Protein
NK	Natural Killer	XIAP	X-Linked Inhibitor of Apoptosis Protein
NLRs	NOD-Like Receptors	XLP	syndrome Lymphoprolifératif lié à l'X ou syndrome de Purtilo
OAS	Oligoadenylate Synthase		

B978-2-294-75658-0.09989-2, 09989

AUTHOR QUERY FORM

 ELSEVIER	Book: Immunologie fondamentale et immunopathologie – 2e édition Chapter:09989	Please e-mail your responses and any corrections to: E-mail: <PMemail>
---	--	---

Dear Author,

Please check your proof carefully and mark all corrections at the appropriate place in the proof (e.g., by using on-screen annotation in the PDF file) or compile them in a separate list. Note: if you opt to annotate the file with software other than Adobe Reader then please also highlight the appropriate place in the PDF file. To ensure fast publication of your paper please return your corrections within 48 hours.

For correction or revision of any artwork, please consult <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

We were unable to process your file(s) fully electronically and have proceeded by

- Scanning (parts of) your article Rekeying (parts of) your article Scanning the artwork

Any queries or remarks that have arisen during the processing of your manuscript are listed below and highlighted by flags in the proof. Click on the 'Q' link to go to the location in the proof.

Location in chapter	Query / Remark: click on the Q link to go Please insert your reply or correction at the corresponding line in the proof		
Q1	Devrait être fourni rapidement <table border="1" data-bbox="470 1182 1026 1249"><tr><td>Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file</td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>	Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	<input type="checkbox"/>
Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	<input type="checkbox"/>		

Thank you for your assistance.

Assim4, 978-2-294-75658-0

Avant-propos



Texte

Jean-Claude Ameisen,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Directeur du Centre d'Études du Vivant de l'Institut
des Humanités de Paris de l'Université Paris Diderot

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.09989-2, 09989

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

B978-2-294-75658-0.00001-8, 00001

Partie

1

L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

Assim4, 978-2-294-75658-0

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00001-8, 00001

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

B978-2-294-75658-0.00001-8, 00001

Chapitre

1

c0005

Introduction générale au système immunitaire

François Lemoine, Marie-Christine Béné, Jean-Daniel Lelièvre, Guislaine Carcelain

Immunologie fondamentale et immunopathologie
© 2018, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Assim4, 978-2-294-75658-0

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

L'**immunité** fait référence aux **mécanismes de défense** d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, ou contre des agressions internes, notamment transformation tumorale, susceptibles **de menacer** son bon fonctionnement ou sa survie.

L'ensemble des organes et tissus, cellules et molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé **système immunitaire**.

Les organes et tissus lymphoïdes sont disséminés dans l'organisme, les cellules circulent dans ces organes et entre ces organes *via* le sang et la lymphe.

Les cellules communiquent entre elles soit par contact direct (notion de récepteur-ligand) soit à distance par le biais de molécules sécrétées (notion de récepteur-médiateur).

Ces molécules sécrétées, solubles, sont appelées les **cytokines**. Ce terme générique regroupe des lymphokines, des monokines, des chimiokines. On parle aussi pour certaines d'**interleukine** pour lesquelles il existe une nomenclature internationale.

La réaction coordonnée de ces cellules et molécules porte le nom de **réponse immunitaire**.

Sur le plan physiologique, le système immunitaire joue un rôle important pour prévenir les infections, éradiquer les infections déclarées et empêcher la prolifération tumorale.

L'organisme dispose de deux systèmes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité **innée**, encore appelée **naturelle**, correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, **non adaptative**. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. L'**immunité adaptative** ou **acquise** est apparue il y a environ 500 millions d'années chez les premiers vertébrés. Cette réponse est **spécifique** de l'antigène du fait que les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes, portent un seul type de récepteur capable de reconnaître un déterminant antigénique (encore appelé épitope). La réponse adaptative est **limitée** dans le temps à l'éradication de l'agresseur dont elle garde la **mémoire**. Sa reconnaissance du soi est limitée, en particulier parce qu'au cours de leur fabrication dans les **organes lymphoïdes primaires**, la majeure partie des cellules de l'immunité adaptative reconnaissant des antigènes du soi est éliminée.

La réponse immunitaire se déclenche parce que le système immunitaire reçoit des **signaux de « danger »**, et que certaines cellules sont capables de reconnaître par un ensemble de récepteurs (*Pathogen Recognition Receptor* ou PRRs) des motifs moléculaires associés aux pathogènes (*Microbe Associated Molecular Patterns* ou MAMPs) ou des signaux de danger (*Danger Associated Molecular Patterns* ou DAMPs) tandis que d'autres cellules de l'immunité adaptatives reconnaissent par un récepteur spécifique à chaque

cellule des molécules ou **antigènes** identifiés comme étant étrangers à notre organisme, dits **antigènes du non-soi**.

L'**immunité innée** fournit une réponse immédiatement recrutée en attendant que l'immunité acquise devienne opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes **humoraux** (complément, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation...) et **cellulaires** (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, telles que les polynucléaires, les cellules tueuses naturelles, ou NK pour *Natural Killer*, macrophages...). Son activation constitue la **réponse inflammatoire**.

L'**immunité adaptative**, de mise en œuvre plus lente apparaît plus tardivement. Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B et T. Ils participent à l'immunité humorale et cellulaire. Les lymphocytes B peuvent reconnaître les épitopes dans leur forme **native**, alors que les lymphocytes T reconnaissent les épitopes sous forme de **peptides** et à condition qu'ils soient présentés par des molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH).

Cette **réponse immunitaire**, qui se déroule dans les **organes lymphoïdes secondaires**, est le résultat de la première rencontre entre les **lymphocytes naïfs** et l'antigène. Une **réponse secondaire** se produit lors d'expositions ultérieures **avec le même antigène**. Cette réponse est plus rapide, plus ample et plus durable, donc plus importante et plus efficace pour éliminer l'antigène. La réponse secondaire résulte de l'activation des **lymphocytes mémoires**. Ces cellules qui ont une longue durée de vie ont été induites lors de la réponse primaire. La mémoire permet d'optimiser la capacité du système immunitaire à combattre les infections persistantes et récurrentes. **La mémoire concerne aussi bien les lymphocytes B que les lymphocytes T.**

Le principe des vaccins repose sur le concept de la mémoire. Les objectifs sont d'induire une protection durable contre l'agent pathogène, de rendre notamment par les rappels vaccinaux cette réponse la plus adaptée possible aux antigènes du pathogène.

Ainsi schématiquement, la réponse immunitaire, notamment au cours d'une infection, se déroule en **3 phases** :

- **une réponse précoce** entre 0 et 4 heures par l'intermédiaire de l'immunité innée;
- **une réponse intermédiaire** entre 4 et 96 heures mettant en jeu également la réponse immunitaire innée;
- **une réponse plus tardive** après 96 heures mettant en jeu l'immunité adaptative qui aboutit à l'**expansion clonale** de lymphocytes B et T spécifiques d'antigènes de l'agent pathogène. Cela permet, dans la grande majorité des cas, l'élimination de l'agent infectieux et surtout à l'éducation du système immunitaire avec génération de

lymphocytes mémoires. Après élimination de l'antigène, la réponse immunitaire décline.

Au cours de la réponse immunitaire, il existe bien sûr une interaction étroite entre l'immunité innée et adaptative. Les Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui participent à la réponse innée vont également après activation et maturation présenter les antigènes après dégradation en peptides aux lymphocytes T. Par ailleurs, de nombreuses coopérations cellulaires entre les lymphocytes B et T pour aboutir à une réponse humorale efficace et entre les lymphocytes T CD4 et CD8 pour aboutir à une réponse cellulaire efficace.

Bien connaître le système immunitaire en situation physiologique (objet de la première partie de cet ouvrage) permet de mieux aborder les grands enjeux actuels de l'Immunologie médicale, à savoir :

- mieux comprendre les dysfonctionnements du système immunitaire et de nombreuses pathologies;
- d'utiliser de façon adaptée des armes thérapeutiques curatives et préventives (vaccins par exemple, mais aussi anticorps thérapeutiques, thérapies géniques...);
- de développer les transplantations d'organes et de tissus (objets de la seconde partie de cet ouvrage).

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00001-8, 00001

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

B978-2-294-75658-0.00002-X, 00002

Chapitre

2

c0010

La structure et l'organisation générale du système immunitaire

Jonathan Visentin¹, Guislaine Carcelain, Michelle Rosenzwaig

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	8
II. Les cellules et autres acteurs du système immunitaire	8
III. Les organes du système immunitaire	11
IV. Le système immunitaire en action	14

¹ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble complexe d'organes individualisés et de tissus entre lesquels circulent en permanence des cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Cette organisation en réseau de communication confère au système immunitaire trois propriétés essentielles :

- une importante capacité **d'échange d'informations**, par contacts membranaires intercellulaires ou par libération de médiateurs solubles. Ces échanges ont lieu entre des acteurs du système immunitaire (par exemple des interactions entre les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative), mais également avec d'autres systèmes (par exemple des échanges neuro-immuno-endocriniens) ;
- un bras **effecteur** performant capable de protéger l'intégrité de l'organisme ;
- une forte **régulation** qui est cruciale pour préserver, à tout moment et à tout endroit, l'équilibre du système immunitaire ou homéostasie et garantir une réponse immunitaire adaptée.

La perturbation de l'un de ces systèmes est à l'origine de dérèglements pathologiques comme les déficits immunitaires, les maladies auto-immunes ou les états d'hypersensibilité.

II. Les cellules et autres acteurs du système immunitaire (figures 2.1 et 2.2)

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

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

Plus récemment, un rôle dans l'immunité a été reconnu à des cellules telles que les cellules épithéliales, les cellules endothéliales ou même les plaquettes.

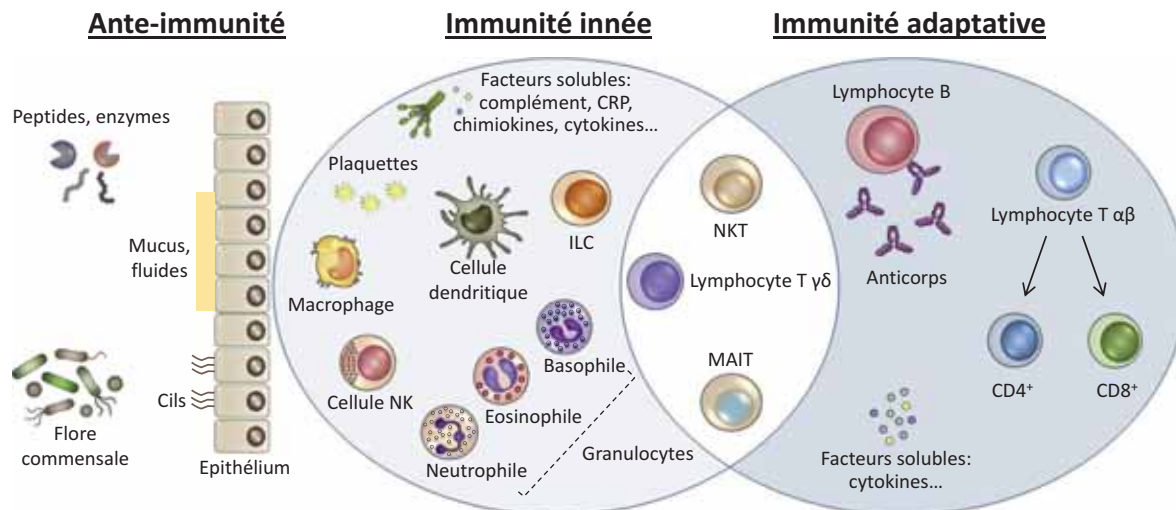


Figure 2.1

Organisation générale du système immunitaire.

Ce schéma illustre l'ensemble des acteurs du système immunitaire, qu'ils fassent partie de l'ante-immunité, de l'immunité innée et/ou adaptative, qu'ils soient de type moléculaire, microbien ou cellulaire.

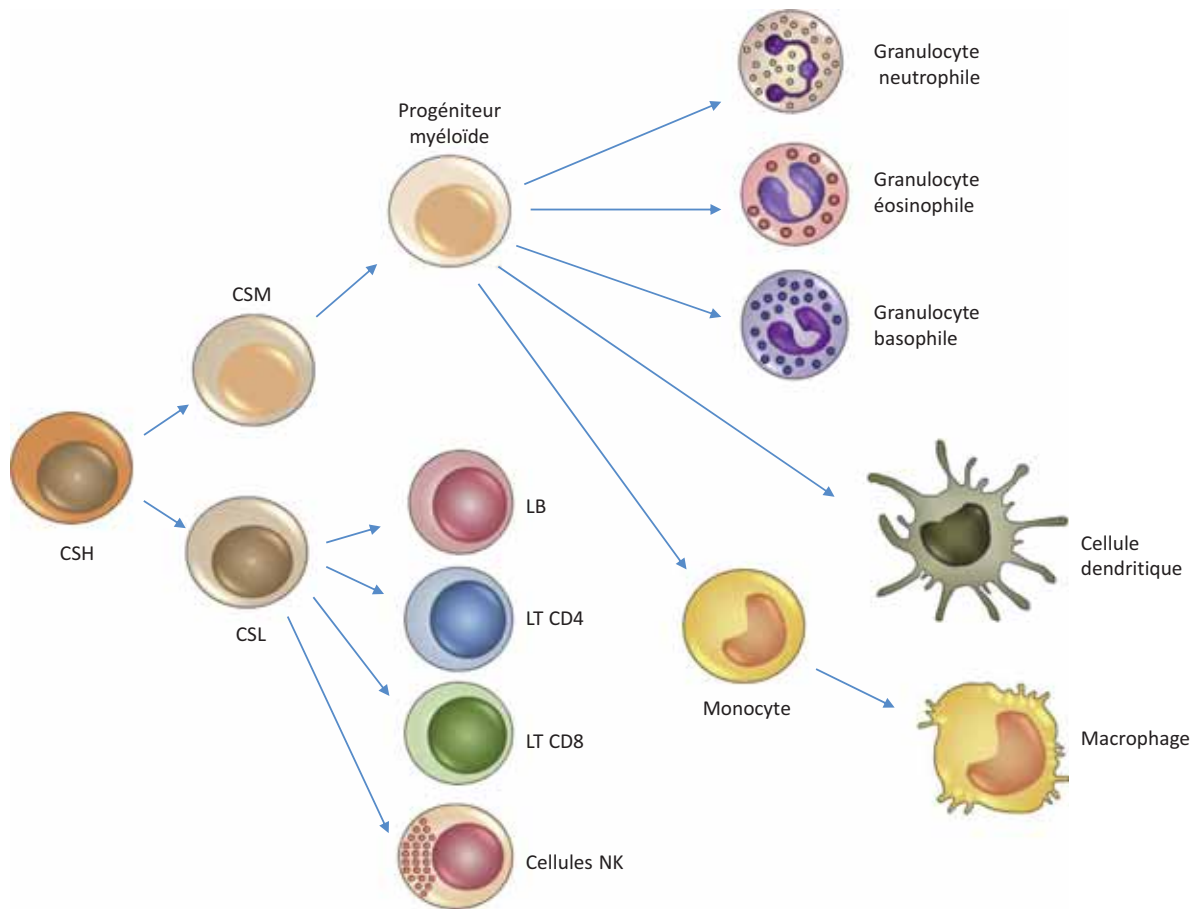


Figure 2.2

Leucopoïèse.

À partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) totipotente (qui peut également donner naissance aux globules rouges ou aux plaquettes) sont générées des Cellules souches lymphoïdes (CSL) et des Cellules souches myéloïdes (CSM). Les premières donnent naissance aux lymphocytes B, aux lymphocytes T CD4 ou CD8 et aux cellules NK. Les secondes sont à l'origine des trois types de granulocytes : neutrophiles, éosinophiles et basophiles, ainsi qu'aux cellules dendritiques et aux monocytes qui se différencient par la suite en macrophages.

On classe habituellement les cellules immunitaires en cellules de **l'immunité innée** et en cellules de **l'immunité adaptative**. Les cellules de l'immunité innée sont capables de s'activer rapidement, mais ne mettent pas en place de réponse mémoire. Au contraire, les cellules de l'immunité adaptative s'activent avec un délai plus long, suite à la reconnaissance de leurs antigènes spécifiques, mais sont capables de mettre en place une réponse mémoire.

En plus des acteurs de type cellulaire, le système immunitaire comprend de nombreuses molécules solubles présentes dans la circulation, dans les espaces extra-cellulaires ou associées aux membranes. Parmi elles, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation et le système du complément jouent un rôle primordial dans la défense contre les

microbes. En parallèle, les cytokines constituent un extraordinaire système de communication entre les cellules, qu'elles soient immunitaires ou non. Enfin les chimiokines, qui sont des cytokines particulières, orchestrent la migration et le recrutement des cellules dans des sites spécifiques de l'organisme.

A. Les acteurs de l'ante-immunité

Les cellules-barrière en contact direct avec l'environnement extérieur où les circulations sanguine et lymphatique sont, contrairement à ce que l'on pourrait penser, très actives du point de vue immunitaire. Par exemple, les **cellules épithéliales**, en plus de leur rôle de protection mécanique,

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

participent à la réponse immunitaire innée car elles sont capables de sécréter des peptides antimicrobiens. Ce sont également des cellules sentinelles susceptibles de produire des cytokines et des chimiokines en présence de signaux de danger. Elles sont de plus impliquées dans la sécrétion des immunoglobulines (IgA sécrétoires notamment) ou dans leur absorption (IgG *via* les FcRn). Les **cellules endothéliales** sont également des cellules sentinelles capables de produire des cytokines et chimiokines en présence de signaux de danger afin d'initier une réponse inflammatoire. Ces cellules adhésives interviennent de plus activement dans la diapédèse, l'une des premières phases de l'inflammation correspondant à la migration des cellules immunitaires de la circulation sanguine vers les tissus. Dans les HEV (veinules à haut endothélium), elles ont une morphologie distincte sous forme de cellules cuboïdes assurant le passage des cellules lymphoïdes dans les organes lymphoïdes secondaires.

Enfin les **plaquettes**, éléments anucléés dérivant des mégacaryocytes de la moelle osseuse, présentent des similitudes avec les cellules endothéliales car elles contiennent des granules de stockage de cytokines, chimiokines et autres médiateurs solubles. Elles peuvent ainsi avoir une action pro-inflammatoire et jouer un autre rôle qu'hémostatique.

Au-delà des cellules, un grand nombre de facteurs mécaniques sont importants pour la protection de l'organisme, tels que la sécrétion de mucus ou de divers fluides qui peuvent être mis en mouvement par des épithéliums ciliés. La flore commensale joue également un rôle important afin de limiter la prolifération des agents pathogènes.

B. Les acteurs de l'immunité innée

Parmi les cellules de l'immunité innée, les granulocytes neutrophiles, monocytes/macrophages et cellules dendritiques phagocytent et détruisent des éléments étrangers sur lesquels elles reconnaissent des molécules représentatives des grandes familles d'agents microbiens, les PAMPs (*Pathogen Associated Recognition Pattern*), mais aussi des molécules associées au stress cellulaire, les DAMPs (*Danger Associated Molecular Pattern*), grâce à leurs immunorécepteurs appelés PRRs (*Pattern Recognition Receptors*). Les lymphocytes NK font également partie de l'immunité innée et détruisent les cellules infectées par des virus ou les cellules tumorales.

1. Les granulocytes

Les granulocytes se divisent en trois lignées distinctes : neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

- Les **granulocytes neutrophiles** sont les plus nombreux dans la circulation sanguine et sont reconnaissables par leur

noyau polylobé. Ils jouent un rôle majeur dans la défense antimicrobienne et dans l'inflammation aiguë par leur fonction de cellules phagocytaires et le contenu de leurs granules cytoplasmiques (plus de 100 enzymes différentes). Sous l'effet de facteurs chimiotactiques, les granulocytes neutrophiles sont les premières cellules de l'immunité innée à être recrutées dans les tissus en cas d'infection bactérienne, où elles y auront une durée de vie très brève.

- Les **granulocytes éosinophiles** ont un noyau bilobé et des granulations colorées spécifiquement en rouge orangé par les techniques habituellement utilisées. Ceci est dû au caractère basique des composants cytotoxiques et pro-inflammatoires qu'elles contiennent. Ces cellules sont retrouvées principalement dans les tissus et possèdent un rôle capital dans les défenses antiparasitaires et certaines réactions d'hypersensibilité.

- Les **granulocytes basophiles** ont un noyau bilobé peu visible du fait de l'abondance de leurs granulations métrachromatiques contenant de l'histamine ainsi que des éléments très acides, cytotoxiques et pro-inflammatoires. Leur équivalent tissulaire est le mastocyte, présent en abondance dans les muqueuses, et ils ont un rôle anti-infectieux. Les basophiles et les mastocytes ont aussi un rôle important dans les hypersensibilités immédiates.

2. Les monocytes/macrophages

Les monocytes ont également un cytoplasme granuleux contenant de nombreuses enzymes. Moins nombreux que les granulocytes, ils circulent dans le sang et adhèrent aux parois vasculaires avant de migrer dans les tissus en réponse à certains facteurs chimiotactiques, où ils s'y différencieront en macrophages. Historiquement, les macrophages tissulaires ont été désignés sous de nombreux noms en fonction des organes où ils étaient observés : cellules de Küpffer dans le foie, microglie dans le cerveau, cellules mésangiales dans le rein, ostéoclastes dans l'os. Ce sont des cellules essentiellement phagocytaires, capables de capter des éléments de tailles diverses (antigènes particuliers, macromolécules, agents microbiens, cellules ou débris cellulaires) avant de les détruire puis de les présenter aux cellules de l'immunité adaptative. Ils produisent également de nombreuses cytokines importantes à toutes les étapes de la réponse immunitaire, y compris dans la phase de réparation tissulaire.

3. Les cellules dendritiques

Les **cellules dendritiques** sont localisées dans de nombreux tissus et organes dans un état immature ayant une importante capacité de capture d'antigènes. À l'inverse,

lorsqu'elles quittent les tissus et migrent vers les tissus lymphoïdes, elles subissent un processus de maturation qui leur fait perdre cette capacité au profit de l'acquisition d'une propriété de présentation des antigènes aux lymphocytes T. Ce sont les Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) les plus importantes car elles sont capables d'activer des lymphocytes T naïfs, et jouent ainsi un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. Il existe plusieurs types de cellules dendritiques qui possèdent des propriétés différentes.

4. Les cellules NK

Les **lymphocytes NK** ou cellules *Natural Killer* sont des cellules cytotoxiques localisées dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques. Ils reconnaissent et détruisent les cellules infectées, endommagées ou ciblées par des anticorps de type IgG. Ils ont également une grande capacité de sécrétion de cytokines comme l'IFN- γ .

5. Les cellules lymphoïdes non conventionnelles

Ces cellules appartiennent à l'immunité innée ou sont à l'interface entre immunité innée et adaptative. Les **lymphocytes T γ/δ** sont très proches des cellules NK, mais possèdent la particularité d'exprimer un TCR reconnaissant des ligands variés différents du CMH. Les **cellules NK-T** présentes dans les épithéliums et les tissus lymphoïdes reconnaissent des lipides microbiens associés à la molécule CD1 *via* leur TCR semi-invariant. Les **MAIT** (*Mucosal-Associated Invariant T cells*) sont une sous-population de lymphocytes T à TCR semi-invariant localisés dans les muqueuses et possédant des propriétés antimicrobiennes. Les **cellules lymphoïdes innées (ILC)** sont des effecteurs tissulaires jouant un rôle important dans la défense contre les micro-organismes ainsi que dans l'homéostasie tissulaire et les phénomènes inflammatoires.

C. Les acteurs de l'immunité adaptative

Il s'agit principalement des lymphocytes B et T, les lymphocytes B étant responsables de la réponse immunitaire humorale (production d'anticorps) et les lymphocytes T des réponses cellulaires (auxiliaire, cytotoxique ou régulatrice).

Les lymphocytes B et les lymphocytes T ont une morphologie similaire, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé sans granulation. Ils sont capables de reconnaître spécifiquement des antigènes *via* leurs immunorécepteurs

de type BCR ou TCR. Le BCR se lie à l'antigène natif alors que le TCR se lie à des antigènes apprêtés et présentés sous forme de peptide associé aux molécules du CMH. Il existe des sous-populations fonctionnelles de lymphocytes T et B définies par leur phénotype, c'est-à-dire un ensemble de caractéristiques moléculaires membranaires, et des propriétés fonctionnelles différentes.

Par exemple, parmi les lymphocytes T, on distingue deux sous-populations majeures : les lymphocytes T auxiliaires ou *helpers* (Th) et les lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes T auxiliaires sécrètent des cytokines et sont responsables de l'organisation des réponses immunitaires innées et adaptatives. Les lymphocytes T cytotoxiques provoquent la mort des cellules présentant des antigènes étrangers (dans le cas d'une infection virale ou d'autres pathogènes intra-cellulaires) ou des antigènes du soi anormaux en termes qualitatif et/ou quantitatif (dans le cas d'une cellule tumorale). Il existe également des lymphocytes T régulateurs exerçant des fonctions de régulation et d'inhibition des réponses immunitaires.

Au-delà de leur rôle de précurseur des plasmocytes, cellules principalement présentes dans la moelle osseuse ayant pour fonction la production des anticorps en grande quantité et pendant une longue durée, les lymphocytes B ont également un rôle de CPA aux lymphocytes T. Cette propriété est à la base de la coopération cellulaire entre les lymphocytes T et B afin de réguler l'activation de ces derniers et ainsi la production des anticorps. Au décours des réponses immunitaires, les lymphocytes B comme les lymphocytes T donnent naissance à des cellules mémoires à durée de vie longue dont le rôle est de répondre plus efficacement à une nouvelle exposition à un antigène donné (réponse secondaire).

III. Les organes du système immunitaire

Le système immunitaire est composé d'organes et de tissus dits lymphoïdes dévolus à la production de lymphocytes et aux fonctions immunitaires. Ils sont connectés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques (figure 2.3).

Le foie fœtal est le premier organe de différenciation des cellules immunitaires, relayé à la naissance par la moelle osseuse. Les Cellules souches lymphoïdes poursuivent leur maturation en lymphocytes B ou T au sein des **organes lymphoïdes primaires (ou centraux)** où ils acquièrent, entre autres, un récepteur propre à chaque cellule : c'est la constitution des répertoires T et B. Les **organes**

1. L2 - Tissu lymphoïde et sanguin

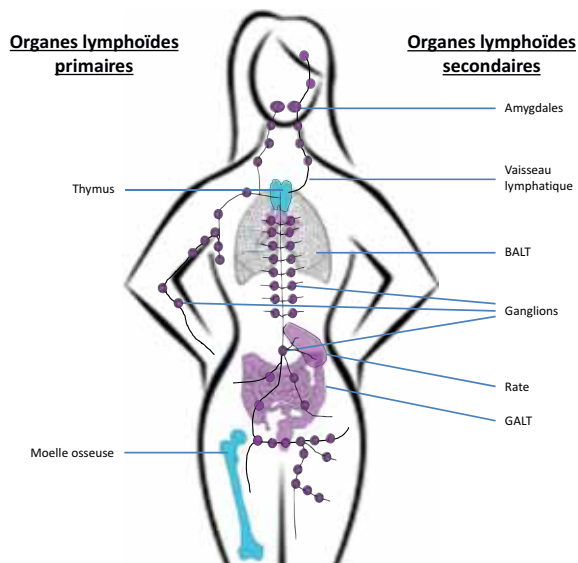


Figure 2.3

Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires.

Ce schéma précise la position anatomique à gauche des organes lymphoïdes primaires, et à droite des organes lymphoïdes secondaires, y compris le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Ceux-ci sont connectés grâce à un réseau de vaisseaux lymphatiques.

BALT : Bronchus Associated Lymphoid Tissue. GALT : Gut Associated Lymphoid Tissue.

lymphoïdes secondaires (ou périphériques) sont peuplés des cellules issues des organes lymphoïdes primaires et sont le lieu des coopérations cellulaires aboutissant à la réponse immunitaire adaptative, c'est-à-dire la présentation et la reconnaissance des antigènes, l'activation, l'expansion clonale et la différenciation des lymphocytes en cellules effectrices.

A. Les organes lymphoïdes primaires

Les organes lymphoïdes primaires sont la moelle osseuse, dans laquelle sont par exemple générés les lymphocytes B et les cellules NK, et le thymus, dans lequel sont générés les lymphocytes T.

En effet, en plus d'être le siège de l'hématopoïèse, la moelle osseuse est le lieu de la maturation des lymphocytes B, allant de l'acquisition du BCR jusqu'aux processus de sélection négative des lymphocytes B autoréactifs générés. Cette maturation a lieu au niveau du stroma médullaire, de la surface externe de la cavité médullaire vers le centre où sont concentrées les cellules les plus matures. Elle se fait grâce à des contacts et des signaux avec les cellules stromales.

Le thymus est le site de maturation et d'éducation (processus de sélection) des lymphocytes T. C'est un organe médian, bilobé, situé dans le médiastin antérieur. Sur le plan histologique, chaque lobe thymique est organisé en unités fonctionnelles, les lobules séparés entre eux par des invaginations de la capsule appelées trabécules. Au sein de ces lobules se distinguent une zone externe, la corticale, et une zone plus centrale, la médullaire. Les précurseurs lymphoïdes provenant de la moelle osseuse pénètrent dans le thymus par des veinules post-capillaires situées au niveau de la jonction cortico-médullaire. Ils migrent ensuite vers le cortex pour se diriger vers la médullaire. Ces différentes régions ont des compositions cellulaires variées, permettant différents processus de maturation dont le but est de conserver les thymocytes ayant un TCR fonctionnel avec une capacité de reconnaissance du soi limitée. En plus des thymocytes à différents stades de développement, le thymus se compose des cellules épithéliales et des fibroblastes dans le cortex et dans la médullaire, cette dernière contenant également des macrophages et des cellules dendritiques.

Après leur étape de maturation initiale, les lymphocytes B et T quittent les organes lymphoïdes primaires sous forme de lymphocytes B naïfs ou T naïfs. Ils circulent alors en continu dans les circulations sanguine et lymphatique, à travers les organes lymphoïdes secondaires de tout l'organisme. C'est à cet endroit qu'ils pourront rencontrer leur antigène, s'activer et se différencier en cellules effectrices.

B. Les organes lymphoïdes secondaires

Ils sont schématiquement classés en organes systémiques et organes muqueux, présentant des caractéristiques communes :

- leur développement dépend des cellules provenant des organes lymphoïdes primaires;
- leur développement prend lieu essentiellement après la naissance au contact des antigènes de l'environnement;
- ils contiennent des zones où se localiseront de manière privilégiée les lymphocytes T (zone paracorticale des ganglions lymphatiques, par exemple), et les lymphocytes B (centres germinatifs appelés aussi follicules lymphoïdes);
- dans ces structures, les HEV permettent l'entrée contrôlée des lymphocytes.

Ces organes sont le lieu de drainage et de concentration d'antigènes présents dans les tissus, la lymphe (ganglions lymphatiques), le sang (rate), ou les muqueuses (tissu lymphoïde associé aux muqueuses, MALT). En parallèle,

la vascularisation des organes lymphoïdes secondaires y permet une circulation permanente des lymphocytes naïfs. Ils constituent ainsi le lieu de rencontre privilégié entre les antigènes et les différentes cellules participant à réponse immunitaire adaptative. Enfin, c'est à partir des organes lymphoïdes secondaires que les effecteurs de l'immunité adaptative, une fois activés, sont distribués vers les tissus périphériques, *via* le canal lymphatique efférent, le canal thoracique puis le sang.

Deux types d'organes lymphoïdes secondaires systémiques sont individualisés : la pulpe blanche de la rate et les ganglions lymphatiques (figure 2.4).

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux (environ 150 à 200 grammes), elle est de forme ovale et située dans l'hypocondre gauche. Elle est uniquement en relation avec la circulation sanguine, qu'elle filtre grâce à une forte vascularisation qui lui permet également d'assurer l'immunosurveillance des antigènes présents dans le sang. Au cours de la vie embryonnaire, la rate est d'abord hématopoïétique, comme le foie foetal. Après la naissance, elle comprend une pulpe rouge (99 % de son volume) riche en macrophages servant surtout à la dégradation des hématies, et une pulpe blanche (1 % de la masse splénique) localisée autour des artéioles et correspondant au lieu de mise en place des réponses immunitaires. La pulpe blanche est constituée de gaines

lymphatiques ou PALS (pour *Periarteriolar Lymphoid Sheaths*) composées essentiellement de lymphocytes avec une zone centrale riche en lymphocytes T (zone T) et une zone périphérique riche en lymphocytes B (zone B). La zone B est constituée d'une part de follicules lymphoïdes primaires ou secondaires et d'autre part de la zone marginale.

Les **ganglions** sont capsulés, ont un aspect arrondi ou réniforme de 1 à 15 mm de diamètre et sont au nombre de 500 à 1000 chez l'homme. Des vaisseaux lymphatiques les relient pour former des chaînes ganglionnaires. Chaque ganglion possède un système lymphatique afférent développé et un seul vaisseau lymphatique efférent. Dispersés dans tout l'organisme afin de surveiller de nombreux territoires, ils drainent la lymphe émanant du liquide interstitiel qui baigne tous les tissus par leurs lymphatiques afférents. Ils jouent un rôle de filtres permettant la concentration des antigènes solubles ou pris en charge par les CPA. De plus, leur position au carrefour de la circulation hémolymphatique permet d'optimiser la détection des antigènes par les cellules immunitaires qui circulent à travers eux, et donc le déclenchement des réponses immunitaires adaptatives.

Les ganglions sont constitués de trois régions principales. La zone corticale (zone B) contient des follicules lymphoïdes, riches en lymphocytes B. La zone paracorticale

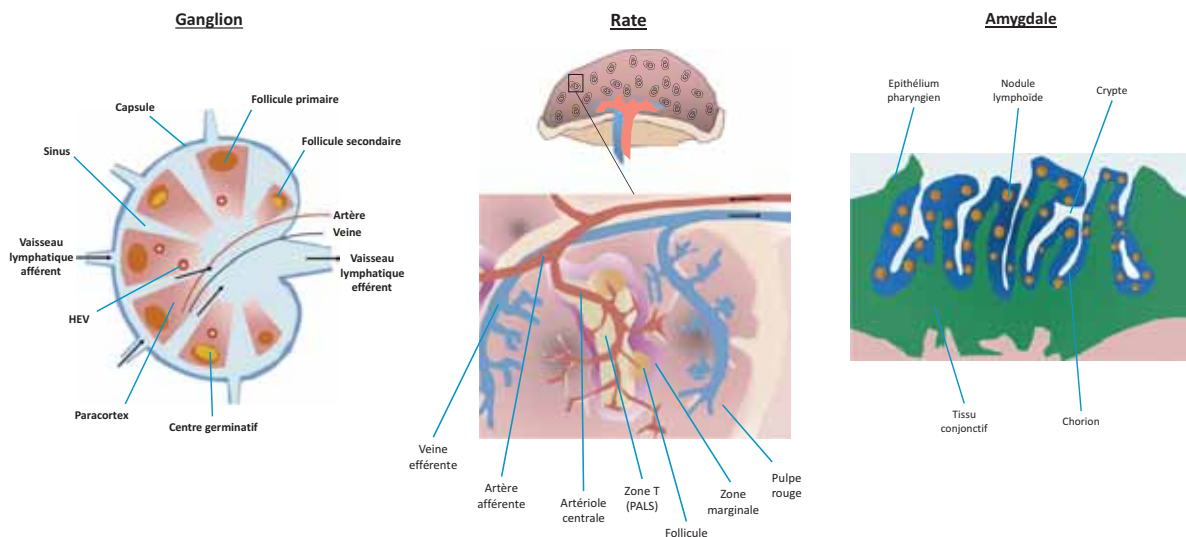


Figure 2.4

Exemples de structures d'organes lymphoïdes secondaires.

Ce schéma reprend l'organisation globale de trois organes lymphoïdes secondaires : les ganglions lymphatiques, la rate et les amygdales. Ils ont pour point commun l'existence de follicules lymphoïdes et de centres germinatifs qui constituent la zone de prolifération des lymphocytes B. Ils ont également leurs particularités, la rate contenant par exemple la pulpe rouge qui est le lieu d'élimination des hématies sénescées ou anormales, et les amygdales étant en contact direct avec l'extérieur et ayant une structure constituée de cryptes.

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

(zone T) contient essentiellement des lymphocytes T interagissant avec des cellules dendritiques qui leur présentent des antigènes. Enfin, au centre, les sinus ou cordons médullaires riches en macrophages sont le site de capture des antigènes particulaires amenés par la lymphe. La lymphe et les cellules qu'elle contient sortent des ganglions par un canal efférent. L'ensemble du réseau lymphatique est collecté par le canal thoracique qui se déverse dans la veine sous-clavière. Cette organisation singulière avec une circulation hémolymphatique facilite les échanges entre tous les partenaires cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire.

Les organes lymphoïdes muqueux regroupent, sous le nom de tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou MALT (*Mucosae Associated Lymphoid Tissue*), des entités organiques nombreuses et variées représentant 80 % de la masse du tissu lymphoïde présent dans l'organisme. C'est donc un élément d'une extrême importance pour assurer la protection contre les antigènes pénétrant au niveau des épithéliums muqueux qui représentent une surface de plus de 400 m² (muqueuses respiratoire, digestive, urogénitale...). Le MALT est constitué de tissus lymphoïdes diffus ou de structures individualisées comme, par exemple, dans le tractus digestif, les **Plaques de Peyer**, **l'appendice** ou les **amygdales**.

IV. Le système immunitaire en action (figure 2.5)

Au cours de cette partie, nous prendrons l'exemple d'une réponse immunitaire à une infection bactérienne extra-cellulaire avec une porte d'entrée cutanée. À l'état basal, l'épiderme joue une barrière physique naturelle empêchant la pénétration de la bactérie pathogène. Cette protection est renforcée par une compétition pour les nutriments avec la flore commensale cutanée ainsi que la présence de peptides et enzymes antibactériens. Une rupture de cette barrière (coupure, piqûre...) est donc nécessaire afin que la bactérie pénètre dans l'organisme. À ce moment-là, les cellules immunitaires innées résidentes du tissu sous-cutané, macrophages et cellules dendritiques immatures, vont pouvoir reconnaître comme anormale (PAMPs et signal « danger ») la présence de ces bactéries *via* leurs immunorécepteurs (PRRs), les internaliser par phagocytose puis initier une réponse inflammatoire. La principale conséquence est une modification de la perméabilité vasculaire permettant aux cellules et aux protéines sanguines de traverser l'endothélium, en particulier les granulocytes neutrophiles jouant un rôle crucial dans l'élimination des bac-

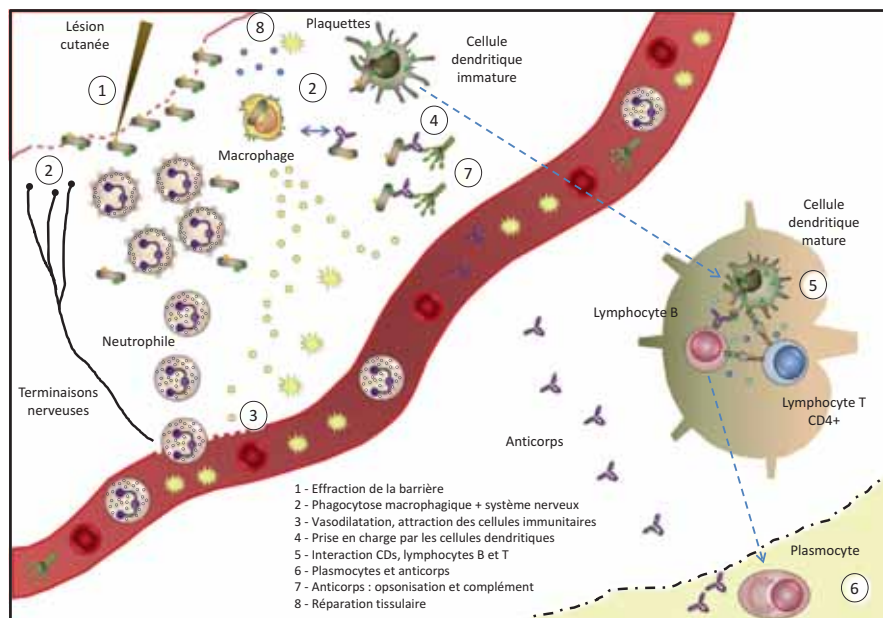


Figure 2.5

Le système immunitaire en action.

téries, les immunoglobulines et le complément. En parallèle, les cellules dendritiques immatures, suite aux signaux dangers reçus, entament un processus de maturation et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires. C'est ici qu'elles interagiront avec les cellules du système immunitaire adaptatif, les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4+, capables de reconnaître les antigènes bactériens *via* leur immunorécepteur de surface. Cette interaction tripartite est indispensable afin d'engendrer une activation efficace du lymphocyte B et du lymphocyte T qui vont alors proliférer de manière clonale et donner naissance à des lymphocytes mémoires qui joueront un rôle crucial dans le cas d'une deuxième infection. Les lymphocytes B activés générés poursuivent également leur maturation afin de devenir des plasmocytes, cellules productrices d'anticorps dirigés contre les protéines bactériennes qui diffuseront dans l'ensemble de l'organisme *via* la circulation sanguine. Au niveau du site de l'infection, ces anticorps auront la capacité de détruire directement les bactéries par activation du complément ou bien de favoriser leur phagocytose par les macrophages. Une fois que l'ensemble des bactéries est éliminé, un certain nombre de processus permettent la réparation tissulaire, étape importante afin que l'intégrité de l'épithélium soit retrouvée et sa protection restaurée.



À retenir

- La majorité des cellules de l'immunité sont d'origine hématopoïétique.
- Les granulocytes, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes NK sont les principales cellules de l'immunité innée.
- Les lymphocytes T et B sont les cellules de l'immunité adaptative.
- Les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages et les lymphocytes B sont des cellules présentatrices d'antigène aux lymphocytes T.
- Les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les plaquettes constituent d'autres cellules immunocompétentes.
- D'autres acteurs non cellulaires ont une grande importance dans la protection de l'intégrité de l'organisme.
- La moelle osseuse et le thymus sont les organes lymphoïdes primaires.
- La rate et les ganglions lymphatiques sont des organes lymphoïdes secondaires systémiques.
- Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses comprend les organes lymphoïdes secondaires muqueux.
- Les organes lymphoïdes secondaires sont le site des réactions immunitaires.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00002-X, 00002

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

3

c0015

Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire

Sylvie Fournel², Frédéric Gros, Samuel Liégeois, Pauline Soulas-Sprauel

PLAN DU CHAPITRE

I. Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire inné	18
II. Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire adaptatif	20

² Coordinatrice de ce chapitre.

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

Ce chapitre a pour but d'expliquer par quels moyens le système immunitaire perçoit les éléments de son environnement (tels que des micro-organismes, pathogènes ou non) et reconnaît les éléments qui perturbent son homéostasie et doivent donc être détruits. Les modalités de cette reconnaissance sont différentes lors de l'activation de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, mais il apparaîtra très rapidement que les deux systèmes de reconnaissance sont très largement intriqués.

I. Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire inné

A. La naissance du concept de motifs moléculaires reconnus par l'immunité innée

Les récepteurs de l'immunité innée et les structures reconnues par ces récepteurs ont été identifiés beaucoup plus tardivement que les récepteurs de l'immunité adaptative, comme par exemple les anticorps qui ont été reconnus dès le début du ^{xx}e siècle. Les anticorps permettent

de reconnaître une quasi-infinité de motifs moléculaires. Ils sont d'ailleurs devenus des outils expérimentaux ou thérapeutiques incontournables. Dans certaines circonstances, les anticorps peuvent reconnaître des éléments du soi, soulevant la question de la régulation de l'immunité adaptative. En 1949, Frank Burnet a introduit le concept de « soi contre non-soi » dans lequel il a proposé que des éléments étrangers, constituant le « non-soi », pouvaient initier une réaction immunitaire adaptative, alors que les éléments endogènes, du « soi », seraient tolérés, c'est à dire n'engendreraient pas réponse immunitaire. Plusieurs mécanismes de tolérance assurent ce mécanisme, dont certains reposent sur l'interaction avec l'immunité innée. En 1989, Charles Janeway a proposé que la discrimination entre soi et non-soi pourrait être largement opérée par le système immunitaire inné, distinguant le « non-soi infectieux » grâce à des récepteurs qu'il a appelés PRRs (*Pattern Recognition Receptors*). Janeway a proposé que ces PRRs reconnaissent des molécules exprimées par des micro-organismes, qu'il a appelées PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*). Ces motifs moléculaires, caractérisés par la suite, n'étant pas exclusivement exprimés par des pathogènes, mais par tous les micro-organismes, le terme MAMPs (*Microbe Associated Molecular Patterns*) est donc aujourd'hui plus approprié que le terme PAMPs (figure 3.1).

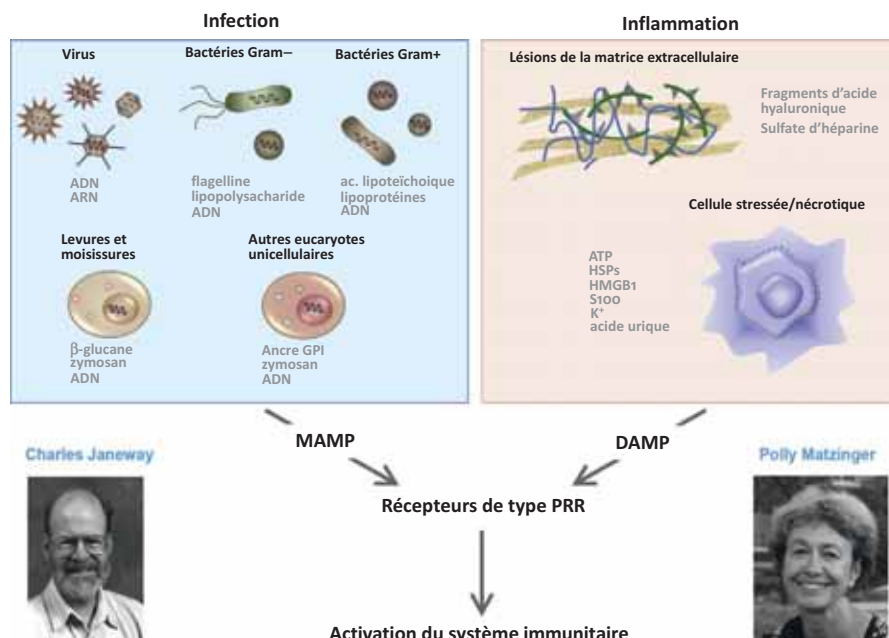


Figure 3.1

Les structures reconnues par l'immunité innée sont des MAMPs ou des DAMPs.

En 1994, Polly Matzinger a quant à elle introduit le concept de « signal de danger », qui propose que le système immunitaire ne reconnaisse pas uniquement des produits issus de micro-organismes, mais également des produits issus de l'hôte en situation de stress. Ces derniers composés ont été appelés DAMPs (*Damage Associated Molecular Patterns*) ou « alarmines » (figure 3.1). Cette « hypothèse de danger » a permis d'expliquer pourquoi la réponse immunitaire observée suite à une infection pouvait être similaire à celle qui apparaît suite à des lésions tissulaires stériles. En effet, il a été montré que la reconnaissance des DAMPs ou des DAMPs par les PRRs peuvent entraîner l'activation des mêmes voies de signalisation.

Il est important de noter que la détection des DAMPs et des DAMPs est la première étape de l'activation de toute réponse immunitaire, qu'elle soit innée ou adaptative.

B. Les motifs moléculaires associés aux micro-organismes (MAMPs)

De nombreux MAMPs correspondent à des éléments retrouvés à la surface des micro-organismes. Les Lipopolysaccharides bactériens (LPS), anciennement appelés endotoxines, sont retrouvés à la surface des bactéries à Gram négatif. D'autres MAMPs sont retrouvés à la surface :

- des **bactéries** : flagelline bactérienne, acide lipotéichoïque, peptidoglycane;
- des **eumycètes unicellulaires** (levures et moisissures) : β -glucanes, α -mannanes;
- d'autres **eucaryotes unicellulaires** : protéines ancrées au GPI (glycosylphosphatidylinositol).

Lorsque les micro-organismes sont dégradés, par exemple lors de la phagocytose, ils peuvent aussi exposer des molécules internes. Ainsi, leurs acides nucléiques peuvent être détectés comme MAMP. Par exemple, l'ADN des eucaryotes unicellulaires, des bactéries et de certains virus contient des résidus de cytosine situés au niveau de dinucléotides CpG de l'ADN qui sont beaucoup moins souvent méthylés que chez les mammifères. Les CpG non méthylés représentent un MAMP important, permettant au système immunitaire de détecter la présence d'ADN étranger. Cette reconnaissance ainsi que celle de l'ARN simple brin endosomal est capitale pour la détection des virus circulants. Par ailleurs, les virus peuvent également être détectés lors de leur cycle répliatif par la présence d'ARN double brin ou d'ADN cytosolique.

C. Les motifs moléculaires associés aux dommages (DAMPs ou alarmine)

Des molécules normalement intra-cellulaires peuvent être libérées dans le milieu extra-cellulaire, passivement à partir de cellules mortes, ou activement en réponse à un stress cellulaire. Lorsque ces molécules, comme les HSP (protéines de choc thermique), HMGB1 (*High-Mobility Group Box 1* : une molécule associée à la chromatine), les protéines S100, les acides nucléiques, l'ATP ou l'acide urique se retrouvent dans le milieu extra-cellulaire, elles deviennent alors des DAMPs détectables par des PRRs.

Des molécules dérivées de la matrice extra-cellulaire peuvent également être générées suite à une lésion tissulaire, comme des fragments d'acide hyaluronique ou le sulfate d'héparine, qui représentent d'autres formes de DAMPs.

Lorsque l'intégrité de la membrane plasmique est affectée, comme par exemple suite à l'action de certaines toxines bactériennes, certains ions normalement concentrés dans la cellule peuvent s'échapper. Ainsi, l'efflux de potassium représente une autre forme de DAMP, détectée par un PRR intra-cellulaire.

D. Les PRRs : les « immunorécepteurs » de l'immunité innée

Dans sa théorie formulée en 1989, Charles Janeway a postulé que la reconnaissance des micro-organismes est assurée par les PRRs, avant que ne soient découverts les premiers d'entre eux. En 1996, l'équipe de Jules Hoffmann a montré que la voie de signalisation *Toll* (du nom du récepteur Transmembranaire en amont de la voie), impliquée dans le développement embryonnaire de la *Drosophile*, intervenait également dans la détection des agents infectieux d'origine fongique. À la suite de cette découverte, Ruslan Medzhitov et Charles Janeway ont démontré qu'un homologue humain de *Toll* était impliqué dans l'initiation de la réponse adaptative. Une découverte similaire a ensuite été effectuée par l'équipe de Paul Godowsky, puis par celle de Bruce Beutler, qui a montré que les homologues humains de *Toll* étaient capables de reconnaître des produits de micro-organismes. Ainsi, grâce à la *Drosophile*, une importante famille de PRRs a été identifiée chez les mammifères, les TLR (*Toll-Like Receptors*). Depuis cette découverte, d'autres familles ont été décrites.

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

Les PRRs sont largement conservés au cours de l'évolution, puisqu'on les retrouve chez presque tous les eucaryotes. Chez les vertébrés, les PRRs participent au déclenchement de l'inflammation, et jouent également un rôle clé dans l'initiation de la réponse adaptative, en participant à la maturation des cellules dendritiques (voir [chapitre 8](#)).

On retrouve des PRRs membranaires (situés à la surface de la cellule ou au niveau de la membrane des endosomes), des PRRs cytosoliques, et des PRRs extra-cellulaires. Les récepteurs de type *Scavenger Receptors* (SR) sont des PRRs qui permettent la phagocytose des cellules apoptotiques ou des micro-organismes. La signalisation en aval de ces récepteurs est essentiellement liée à des modifications du cytosquelette d'actine qui favorisent l'internalisation de la cible reconnue. Tous les autres PRRs sont des PRRs dits « de signalisation », car ils vont permettre d'envoyer des signaux à d'autres cellules, parfois très distantes. Certains TLR sont localisés à la membrane plasmique, permettant de reconnaître plutôt des motifs de micro-organismes intacts, tandis que d'autres, situés à la membrane des vésicules d'endocytose (endosomes), reconnaissent plutôt des motifs issus de la dégradation des micro-organismes après leur internalisation, comme les acides nucléiques. Les récepteurs lectine de type C (CLR pour *C-type Lectin Receptors*) reconnaissent des sucres surtout présents à la surface des eumycètes.

La détection de certaines bactéries intra-cellulaires et des virus est assurée par des PRRs cytosoliques. Les NLRs (*Nod-like receptors*) reconnaissent des MAMPs bactériens et des DAMPs. Quatre types de récepteurs cytosoliques détectent les acides nucléiques viraux : la PKR (*Proteine Kinase R*), l'OAAS (*Oligoadenylate Synthase*), les RLRs (*RIG-Like Receptors*) et les senseurs d'ADN cytosoliques (cGAS, IFI16, AIM2...).

Enfin, dans le milieu extra-cellulaire, on trouve des PRRs solubles, également capables de détecter les micro-organismes. Ces PRRs font partie des protéines de phase aiguë de l'inflammation, comme par exemple la CRP (*C-reactive protein*) et la MBP (*Mannose-Binding Protein*) (voir [chapitre 4](#)). Cette dernière est impliquée dans l'activation du système du complément par la voie des lectines.

II. Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire adaptatif

Les récepteurs de l'immunité innée sont conservés au fil de l'évolution, invariants au sein d'un même individu, et peu variables d'un individu à l'autre au sein d'une même espèce. Ces récepteurs ont été sélectionnés au cours de l'évolution sur

la reconnaissance de motifs moléculaires conservés au sein des micro-organismes. Les récepteurs de l'immunité adaptative, c'est-à-dire les récepteurs des lymphocytes B et T, ne sont pas encore déterminés à reconnaître un signal donné lors de leur génération (au début de la différenciation lymphocytaire). La partie dite constante de ces récepteurs est conservée entre les espèces et très similaire entre individus, alors que la partie dite variable est générée aléatoirement, ce qui confère aux lymphocytes, dans leur ensemble, la capacité à reconnaître une infinité de structures moléculaires, appelées antigènes.

A. Qu'est-ce qu'un antigène ?

Un antigène est une molécule de toute nature (organique ou non) pouvant être reconnue par un récepteur à l'antigène de l'immunité adaptative. Ces récepteurs sont de deux types : le récepteur à l'antigène des lymphocytes B (BCR, pour *B-Cell Receptor*) devenant anticorps lorsqu'il est sécrété, et le récepteur à l'antigène des lymphocytes T (TCR, pour *T-Cell Receptor*). Nous produisons en réalité plusieurs millions de molécules différentes de chacun de ces deux types. La propriété de liaison de l'antigène aux différents récepteurs lui confère son antigénicité. Alors que les BCR reconnaissent toutes formes d'antigènes, à l'état natif, les TCR ne reconnaissent que des antigènes protéiques sous forme peptidique, et lorsqu'ils sont associés aux molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Seuls les antigènes qui provoquent une réponse immunitaire adaptative sont qualifiés d'**immunogènes**.

Certains antigènes sont caractérisés par des variations polymorphiques intra-espèces, on parle alors d'allo-antigène. Ces allo-antigènes jouent un rôle très important lors des greffes. Les antigènes peuvent également être produits par l'individu lui-même, on parle alors d'auto-antigène.

B. Qu'est-ce qu'un épitope ?

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

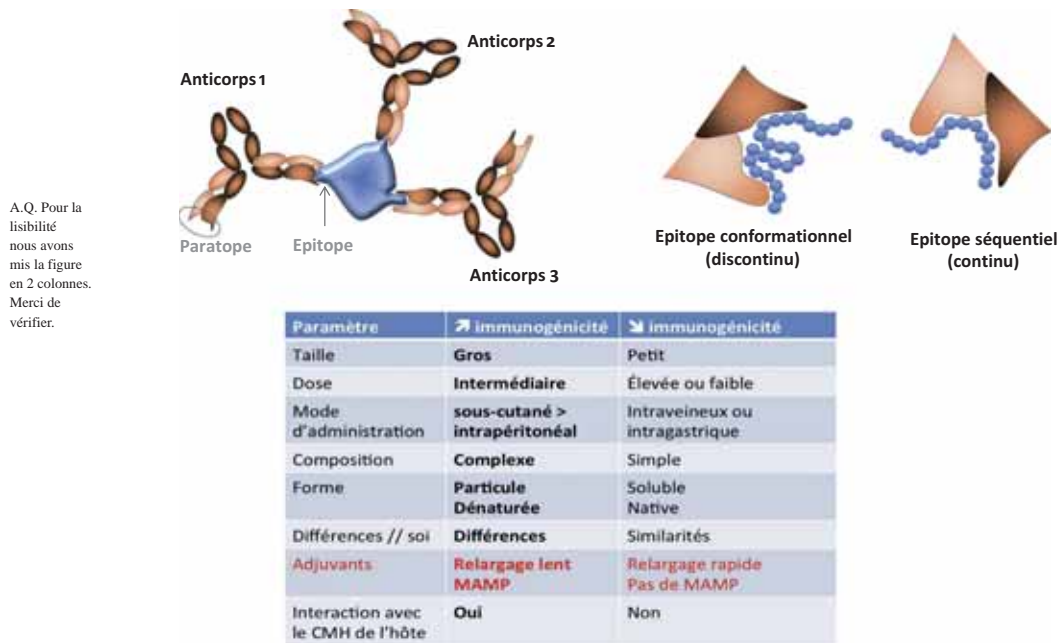


Figure 3.2

Les structures reconnues par l'immunité adaptative sont appelées « antigènes ».

La partie de l'antigène sur laquelle se fixent les récepteurs de l'immunité adaptative (TCR, BCR, anticorps) s'appelle un épitope. Il est dit « séquentiel » lorsqu'il correspond à une partie d'antigène suivant la séquence de la molécule ou « conformationnel » lorsqu'il ne suit pas à la séquence de la molécule, mais sa conformation 3 D. Un antigène qui induit une réponse immunitaire est dit « immunogène ». De nombreux paramètres peuvent contrôler l'immunogénicité. Ils sont résumés dans le tableau.

On distingue deux types d'épitopes (figure 3.2) :

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

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

C. Quels sont les facteurs influençant l'immunogénicité ?

1. La nature chimique des molécules

Les biomolécules d'une masse moléculaire supérieure à 1 kDa sont généralement immunogènes. Les antigènes protéiques et peptidiques qui sont nombreux et variés,

et qui peuvent provoquer une réponse des lymphocytes T en plus de l'activation des lymphocytes B, sont souvent immunogènes. Les polysides sont assez immunogènes du fait de leur taille et de leurs structures également variées. Cependant, contrairement aux protéines, les épitopes retrouvés sur les polysides sont séquentiels, répétitifs et composés chacun de la même séquence de cinq à six oses. Les lipides, comme les acides nucléiques, sont faiblement immunogènes.

2. Des facteurs extrinsèques à l'antigène

Le site anatomique de rencontre avec l'antigène et sa quantité sont également importants. Ainsi, dans le cas d'une immunisation artificielle, la dose d'antigène, la voie d'injection utilisée, ou encore la fréquence d'administration peuvent augmenter l'immunogénicité. La présence de signaux de danger détectés par l'immunité innée va également favoriser l'immunogénicité. Dans le cas de beaucoup de vaccins, l'addition de molécules exogènes, appelées adjuvants, est primordiale pour augmenter l'immunogénicité d'un antigène. Les adjuvants agissent sur le mode de diffusion de l'antigène ou sur l'immunité innée,

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

en favorisant respectivement la capture de l'antigène par les cellules dendritiques ou la maturation de ces cellules (par l'apport de MAMPs ou de DAMPs).

3. Les haptènes sont des antigènes non immunogènes

Les haptènes sont des sels de métaux lourds (nickel, chrome, mercure), des quinones végétales, des molécules de synthèse (médicaments, colorants, etc.), ou encore des molécules naturelles (hormones peptidiques ou stéroïdes). Ces substances, d'un poids moléculaire inférieur à 1 kDa, ont des propriétés antigéniques, mais ne sont pas immunogènes. Elles deviennent immunogènes lorsqu'elles sont couplées de manière stable à une molécule porteuse (*carrier*) qui est immunogène. Le développement d'allergies aux haptènes nécessite un tel couplage.

D. Les super-antigènes sont des mitogènes

Les super-antigènes sont des molécules mitogènes d'origine virale (protéine du virus de la rage) ou microbienne (exotoxines des bactéries à Gram positif), capables d'activer certains clones de lymphocytes T *via* le TCR, indépendamment de la spécificité antigénique de ce dernier, et sans être présentés par une molécule du CMH. Cette activation est ainsi indépendante de la liaison épitope/paratope. Les super-antigènes peuvent activer un grand nombre de lymphocytes T.

E. Les antigènes T-indépendants ou T-dépendants

Pour générer une réponse immunitaire, les antigènes peuvent mettre en jeu ou non l'ensemble des types lymphocytaires. Ainsi, on parle d'antigènes T-indépendants lorsque les lymphocytes B produisent des anticorps sans l'aide de lymphocytes T. C'est le cas pour des antigènes tels que certains polysaccharides ou polymères répétitifs, ou des antigènes résistant à la dégradation.

La plupart des antigènes sont T-dépendants : les lymphocytes B ont besoin de l'aide des cellules T pour produire des anticorps, et ces antigènes induisent également une réponse cellulaire. C'est le cas des protéines, dont les épitopes peptidiques doivent être présentés aux lymphocytes T. (voir [chapitre 14](#)).

F. Les TCR et BCR : les « immunorécepteurs » de l'immunité adaptative

Les TCR et BCR sont composés de chaînes protéiques permettant la reconnaissance de l'antigène et de chaînes protéiques permettant la transduction du signal d'activation. La reconnaissance de l'antigène par le TCR est assurée par les chaînes α et β dont une partie de la séquence est constante (la plus proche de la membrane) et une partie est variable (la plus proche de la membrane) et une partie est variable d'un lymphocyte à l'autre (voir [chapitre 9](#)). La partie extracellulaire du BCR, qui reconnaît l'antigène, présente la même structure que les immunoglobulines sécrétées, à savoir 4 chaînes protéiques identiques 2 à 2 et dont la partie qui reconnaît l'antigène est variable d'un lymphocyte à l'autre (voir [chapitre 10](#)). Les parties variables des TCR et des BCR sont produites suite à une recombinaison génétique somatique aléatoire durant le développement lymphocytaire appelée recombinaison VDJ. La transduction du signal a lieu grâce aux chaînes du complexe moléculaire appelé CD3 pour le TCR et $I\gamma\alpha/I\gamma\beta$ pour le BCR. Ces chaînes de transduction du signal portent toutes des motifs moléculaires particuliers, les ITAMs (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*) qui sont phosphorylées par des kinases suite à la reconnaissance de l'antigène et permettent ainsi la transmission d'un signal activateur au lymphocyte (voir [chapitres 11 et 14](#)).



À retenir

- Des motifs moléculaires associés aux micro-organismes (MAMPs) et à des dommages (DAMPs) sont reconnus par les récepteurs de l'immunité innée (PRRs).
- Les MAMPs correspondent à des molécules relativement conservées chez les micro-organismes, et les DAMPs à des molécules endogènes qui sont détectées en situation de stress cellulaire.
- Les antigènes sont des structures moléculaires reconnues par les récepteurs du système immunitaire adaptatif (TCR, BCR, anticorps).
- Les immunogènes sont des antigènes capables d'induire une réponse immunitaire.
- Les lymphocytes B et les anticorps reconnaissent directement les antigènes alors que les lymphocytes T ne reconnaissent que des antigènes peptidiques associés aux molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

B978-2-294-75658-0.00004-3, 00004

Chapitre

4

c0020

L'immunité innée et la réaction inflammatoire

Céline Beauvillain³, Sylvie Chollet-Martin⁴, Luc de Chaisemartin

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	24
II. Les acteurs de la réponse immunitaire innée	24
III. Les mécanismes d'action de l'immunité innée	26

³ Coordinatrice de ce chapitre.

⁴ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

La réponse immunitaire innée est la première réponse mise en place par l'organisme suite à une agression (invasion microbienne, lésion tissulaire, brûlure physique ou chimique...). Elle permet une réponse rapide et efficace sur un grand nombre de pathogènes. De plus, elle joue un rôle majeur dans la mise en place des réponses immunitaires adaptatives et les processus de réparation tissulaire/cicatrisation. Cette réponse innée prend place immédiatement au lieu de l'agression aussi bien dans les tissus que dans le sang pour une efficacité optimale. Contrairement à l'immunité adaptative, la réponse innée n'est pas spécifique d'un antigène précis, et n'est pas douée de mémoire.

La majorité des cellules de l'immunité innée sont d'origine myéloïde. Il s'agit des polynucléaires ou granulocytes et des phagocytes mononucléés (monocytes, macrophages, et cellules dendritiques). Il existe également des cellules d'origine lymphoïde comme les cellules *Natural Killer* (NK), les *Innate Lymphoid Cells* (ILC) ou les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Toutes ces cellules sont décrites en détail dans le [chapitre 2](#). Dans le présent chapitre, après une brève présentation des acteurs cellulaires et moléculaires qui vont intervenir, nous décrivons en détail les étapes et mécanismes de la réponse immunitaire innée, de la détection d'une menace à la résolution de l'inflammation.

II. Les acteurs de la réponse immunitaire innée

A. Les cellules de l'immunité innée

1. Les polynucléaires

Parmi les polynucléaires (ou granulocytes), les **polynucléaires neutrophiles** humains sont les premières cellules recrutées lors de l'introduction d'un agent pathogène dans l'organisme. Ils sont un des pivots de l'immunité innée en constituant un puissant système de défense contre les agents pathogènes, principalement les bactéries et les champignons, mais aussi contre des cellules ou des molécules endogènes altérées. Les activités microbicides et cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles dépendent de mécanismes très intriqués comprenant la libération d'enzymes protéolytiques, la production rapide de formes réactives de l'oxygène, la phagocytose et la nétose. En plus de leurs fonctions antimicrobiennes, ils participent à la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives ainsi qu'à l'homéostasie

tissulaire. Les polynucléaires neutrophiles activés par un agent pathogène sont le plus souvent bénéfiques à l'organisme en participant à son élimination. Cependant, leur activation excessive, prolongée ou se déroulant dans un site inapproprié, peut conduire à des lésions tissulaires sévères, impliquées dans la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires aiguës ou chroniques.

Les polynucléaires neutrophiles sont produits dans la moelle osseuse sous l'influence de l'environnement stromal et de facteurs de croissance comme le GM-CSF (*Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor*) et du G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*). Les polynucléaires aux différents stades de maturation présents dans la moelle osseuse constituent une réserve rapidement mobilisable en cas d'infection. Après leur maturation médullaire, les polynucléaires quittent la moelle osseuse et passent dans la circulation sanguine. Chez l'adulte sain, les **polynucléaires neutrophiles** représentent la majorité des globules blancs circulants. Une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants (neutropénie) expose à un risque infectieux. Leur demi-vie dans le sang est généralement brève (quelques heures à quelques jours). Une migration rapide et massive des polynucléaires neutrophiles du sang circulant vers un tissu peut survenir en cas d'apparition d'un foyer inflammatoire où ces cellules exercent leur rôle puis meurent. De plus, en l'absence de stimulus inflammatoire, ils meurent spontanément par apoptose en moins de 3 jours et peuvent être phagocytés par les macrophages, évitant ainsi la libération de leur contenu toxique.

Les **polynucléaires éosinophiles** et les **polynucléaires basophiles** sont beaucoup moins nombreux dans le sang et représentent respectivement 2 %, et 1 % des globules blancs. Ils peuvent également migrer du sang vers les tissus pour y exercer leurs fonctions.

Les **polynucléaires éosinophiles** sont essentiellement des cellules pro-inflammatoires qui peuvent libérer leurs granulations spécifiques cytotoxiques à bas bruit ou en réponse à un stimulant. Ils sont recrutés sur les lieux de l'inflammation en particulier par l'éotaxine-1 (CCL11) et l'IL-5. Ils jouent un rôle important dans la réponse antiparasitaire, mais contribuent également à des pathologies allergiques chroniques comme l'asthme ou l'œsophagite à éosinophiles.

Les **polynucléaires basophiles** ont un noyau bilobé et un cytoplasme riche en granulations. Ils deviennent matures dans la moelle osseuse puis migrent dans le sang. Ils migrent vers les tissus dans certaines conditions pathologiques comme les allergies et les parasitoses où, malgré leur très faible nombre, ils jouent un rôle central en conjonction avec les mastocytes tissulaires.

2. Les phagocytes mononucléés (monocytes, macrophages, cellules dendritiques)

Les **monocytes**, comme les polynucléaires neutrophiles, sont des cellules sanguines circulantes qui seront recrutées au site d'infection où ils pourront reconnaître et phagocyter les agents pathogènes.

Dans les tissus, les monocytes recrutés se différencient en **macrophages** avec une durée de vie beaucoup plus longue que les polynucléaires neutrophiles. Ces macrophages peuvent également se différencier en cellules spécialisées résidant dans le tissu conjonctif de nombreux organes (cellules de Kupffer pour le foie, microglie pour le SNC, macrophages alvéolaires pour les poumons). Les macrophages font partie des «cellules sentinelles» tissulaires et expriment des centaines de molécules leur permettant de scruter leur environnement, l'état des tissus adjacents (normal, apoptotique, altéré, nécrotique...), les métabolites (oxygène, glucose, pH...), les lipoprotéines (LDL, HDL...), les immunoglobulines, les molécules du complément, les cytokines (récepteur IFN- γ) et les micro-organismes infectieux.

La principale fonction des monocytes et macrophages est la phagocytose et la sécrétion de cytokines qui peuvent activer ou diminuer l'inflammation selon le sous-type et l'état d'activation de la cellule. Ils participent également par leur fonction de «nettoyage» des débris et des cellules mortes aux mécanismes de résolution de l'inflammation et à l'homéostasie tissulaire.

En conditions inflammatoires les monocytes peuvent également se différencier en **cellules dendritiques**.

Les **cellules dendritiques** sont un autre type de «**cellules sentinelles**» des tissus qui constituent un pont essentiel entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. En effet, ce sont les principales **CPA** aux lymphocytes T. Elles produisent de très nombreuses cytokines de la réponse inflammatoire. Leurs fonctions sont décrites en détail dans le [chapitre 8](#).

3. Les mastocytes

Les mastocytes sont des cellules exclusivement tissulaires très riches en granulations. Elles sont issues de la moelle osseuse et terminent leur maturation dans les tissus où elles peuvent se multiplier et séjourner plusieurs mois. Elles sont particulièrement nombreuses dans la peau et les muqueuses. Elles ont la particularité de pouvoir libérer par dégranulation très rapidement de grandes quantités de médiateurs inflammatoires (en particulier l'histamine) en

réponse à de nombreux stimulants. Elles ont un rôle crucial dans le déclenchement, l'entretien, et la régulation des réponses immunitaires innées, mais participent également à la réponse immunitaire adaptative. Elles sont au centre des mécanismes de l'hypersensibilité immédiate et des réponses antiparasitaires (voir la deuxième partie de cet ouvrage, «L3 – Immunopathologie et immuno-intervention»).

4. Les cellules lymphoïdes

Les **lymphocytes Natural Killer (NK)** reconnaissent les cellules infectées (en particulier par les virus) ou les cellules modifiées (par exemple les cellules tumorales). Ces lymphocytes font partie de l'immunité innée car ils n'expriment pas de récepteur à l'antigène comme le TCR ou le BCR. Ils expriment cependant des récepteurs activateurs ou inhibiteurs qui leur sont propres et libèrent des cytokines comme l'IFN γ ou des protéines cytotoxiques contenues dans leurs granulations. Ces cellules sont détaillées dans le [chapitre 6](#).

Les **cellules lymphoïdes innées (ILC)**, de découverte récente, ont des propriétés de sécrétion cytokinique proches des lymphocytes T, mais n'expriment pas de récepteur de type TCR. Elles sont réparties en trois groupes selon les cytokines produites, les ILC1, ILC2 et ILC3. Leur rôle est probablement précoce et important lors des réponses tissulaires.

B. Les médiateurs solubles de l'immunité innée

De très nombreux médiateurs circulants issus des cellules immunitaires et des cellules tissulaires environnantes participent à l'initiation, la pérennisation puis la régulation de la réponse inflammatoire et de l'immunité innée. Les principaux sont les suivants.

1. Le système du complément

C'est un ensemble de protéines majoritairement circulantes. Elles représentent environ 5 % de l'ensemble des protéines plasmatiques. Le système du complément peut être activé par trois voies d'activation complémentaires convergeant vers la formation d'un **complexe d'attaque membranaire** responsable de la lyse des micro-organismes infectieux. De plus, de nombreux produits de clivage des protéines du complément sont actifs dans l'immunité innée (l'opsonine C3b, les anaphylatoxines C3a et C5a, cf. paragraphe III.D. Le fonctionnement du complément est détaillé dans le [chapitre 5](#).

1. L2 Tissu lymphoïde et sanguin

2. Les cytokines

Les cytokines sont des médiateurs solubles ou membranaires assurant la communication entre les cellules (voir chapitre 19). Au cours de la réponse innée, toutes les cellules immunitaires ainsi que les cellules épithéliales et endothéliales peuvent produire des cytokines. On distingue principalement :

- les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, les IFN α , β et γ , l'IL-15;
- les cytokines chimio-attractantes (chimiokines) comme CXCL8 (IL-8);
- les cytokines régulatrices de l'inflammation comme l'IL-10 ou le TGF β .

Il est important de noter que même si la production de cytokines par les polynucléaires neutrophiles est inférieure à celle des monocytes ou des macrophages, ce sont les premières cellules infiltrant massivement le foyer inflammatoire, et leur production locale de cytokines peut être déterminante à ce stade précoce de la réponse immunitaire innée.

Les cibles de ces cytokines de l'immunité innée sont les cellules de l'immunité innée elles-mêmes (auto-entretien et régulation de l'inflammation), mais aussi des organes comme le foie (synthèse des protéines de la phase aiguë comme la CRP), l'hypothalamus (induction de la fièvre) ou les cellules endothéliales (activation de la coagulation).

3. Les enzymes et peptides antimicrobiens

Les polynucléaires et les mastocytes peuvent libérer rapidement par exocytose granulaire des protéines aux propriétés antimicrobiennes et inflammatoires. Ces protéines peuvent être directement antimicrobiennes (protéases, myéloperoxydase...), agir indirectement en séquestrant des nutriments essentiels aux microbes (lactoferrine) et participer à la réponse inflammatoire en dégradant la matrice extra-cellulaire (élastase, métalloprotéases).

4. Les autres médiateurs solubles

Les médiateurs lipidiques de l'inflammation sont produits *de novo* à partir des phospholipides des membranes cellulaires par les cellules de l'immunité innée en réponse à leur activation. Ils comprennent en particulier des leucotriènes, des prostaglandines, et le *Platelet Activating Factor* (PAF). Leurs effets sont très divers et s'exercent sur un grand nombre de types cellulaires. Ils contribuent entre autres à l'activation de l'endothélium, au recrutement des cellules (chimiotactisme) et à la nociception.

L'histamine est libérée lors de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Elle provoque entre autres une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire facilitant le recrutement de cellules circulantes.

La substance P est un neuropeptide produit entre autres par les mastocytes et un des médiateurs responsables du signal de douleur.

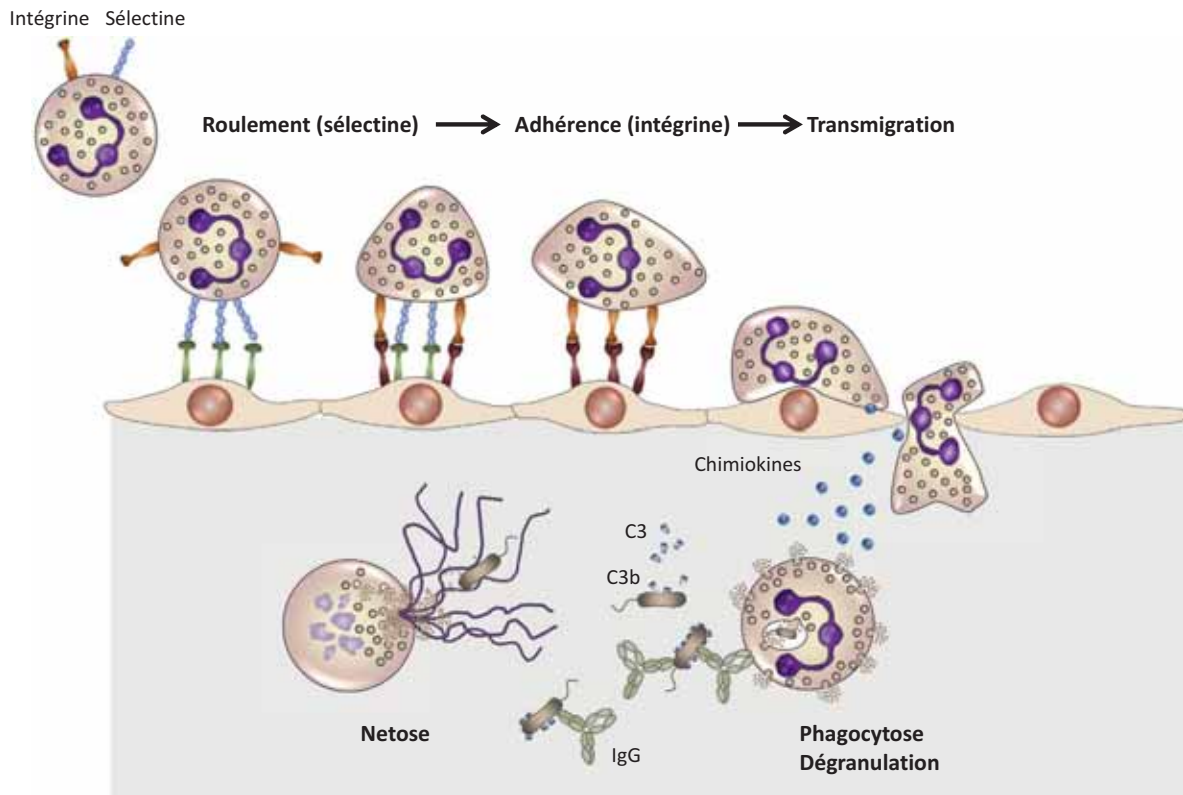
III. Les mécanismes d'action de l'immunité innée

A. L'initiation de la réaction inflammatoire

Les épithéliums continus de la peau et des tractus digestif, respiratoire et urogénital constituent des barrières physiques et chimiques (pH, enzymes, protéines antimicrobiennes) contre les infections. Quand ces barrières sont compromises, les tissus lésés et/ou les micro-organismes vont activer la réponse inflammatoire *via* des signaux de danger (*cf.* III.C et chapitre 3). Les signaux de danger (micro-organismes, produits de dégradation tissulaire, cytokines pro-inflammatoires...) vont activer les cellules résidentes des tissus, notamment les mastocytes et les macrophages. Ceux-ci vont sécréter des substances (histamine, TNF α ...) qui vont activer les cellules endothéliales (expression de molécules d'adhérence), augmenter la perméabilité vasculaire et provoquer une vasodilatation. Ce processus permet de faciliter le recrutement des cellules immunitaires circulantes depuis le sang vers les tissus (diapédèse). Cliniquement, cette activation va se traduire par les 4 signes cardinaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, douleur, tuméfaction (œdème).

B. Le recrutement et migration des phagocytes (figure 4.1)

Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont des cellules mobiles capables de migrer très rapidement de façon orientée vers un site infectieux ou inflammatoire. Cette migration se fait sous l'influence d'un gradient de concentration de **molécules chimio-attractantes** émises par l'agent pathogène ou induites par celui-ci. Des récepteurs pour ces molécules, présents à la surface des polynucléaires neutrophiles ou des monocytes/macrophages, induisent une migration orientée



AQ : Pour la lisibilité nous avons mis la figure en deux colonnes. Merci de vérifier.

Figure 4.1

Propriétés fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles.

Principaux mécanismes fonctionnels successifs des polynucléaires neutrophiles conduisant à leur adhérence aux cellules endothéliales, leur transmigration vers la cible puis la destruction de celle-ci par des mécanismes variés et complémentaires incluant l'opsonisation, la phagocytose, la dégranulation de médiateurs pré-formés, l'explosion oxydative et la nérose.

dans le sens du gradient (chimiotactisme). Les principaux facteurs chemo-attractants sont des dérivés des protéines bactériennes (comme les N-formyl peptides), des facteurs lipidiques (comme le PAF ou le leucotriène B4 [LTB4]), les anaphylatoxines issues du complément (voir chapitre 5) et, enfin, des chimiokines (comme CXCL8).

Sous l'influence de ces différents stimuli provenant de foyers inflammatoires, les cellules circulantes peuvent adhérer aux cellules endothéliales des vaisseaux, se glisser entre celles-ci par diapédèse et se diriger de façon orientée vers leur cible tissulaire. Cette migration dépend de **molécules d'adhérence** exprimées d'une part par les cellules circulantes, et d'autre part par les cellules endothéliales. Les premières cellules à migrer vers les foyers infectieux sont les polynucléaires neutrophiles. La première étape de cette migration fait intervenir une adhérence réversible aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de molécules de la famille des sélectines, principalement les E- et P-sélectines (CD62E et CD62P) à la surface des cellules

endothéliales activées et la L-sélectine à la surface des polynucléaires neutrophiles. Ceci induit un ralentissement du flux des polynucléaires neutrophiles et initie la phase dite de roulement à la surface de l'endothélium activé. Les liaisons avec les protéines d'adhérence ainsi que le contact avec les chimiokines fixées à l'endothélium vont permettre l'activation des intégrines de surface du polynucléaire, en particulier la $\beta 2$ -intégrine CD11b/CD18. Les $\beta 2$ -intégrines se lient aux molécules d'adhérence ICAM (*Inter-Cellular Adhesion Molecules*) exprimées à la surface des cellules endothéliales. Cette liaison est irréversible et provoque l'arrêt des cellules et leur immobilisation sur l'endothélium inflammatoire. Les cellules immobilisées peuvent ensuite traverser la paroi vasculaire vers le foyer inflammatoire (diapédèse). Cette diapédèse est active et fait intervenir en particulier la contraction réversible des cellules endothéliales et un grand nombre de molécules d'adhérence, comme les PECAMs (*Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecules*).

1. L2 Tissu lymphoïde et sanguin

Les monocytes gagnent les tissus quelques heures après les polynucléaires neutrophiles par des mécanismes très similaires.

Le recrutement de cellules circulantes est crucial pour la réponse immunitaire, et les patients présentant un syndrome de déficit de migration des leucocytes (*Leukocyte Adhesion Deficiency*, LAD) ont un risque infectieux élevé.

C. La reconnaissance des signaux de danger (figure 4.2)

Arrivés au contact de l'agent pathogène, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes reconnaissent leur cible grâce à des récepteurs de reconnaissance de motifs, les PRRs, qui se lient à des motifs moléculaires conservés au cours de l'évolution des micro-organismes, les **PAMPs**. Les PRRs peuvent aussi reconnaître des molécules libérées par les cellules endommagées ou nécrotiques en dehors de toute infection, les **DAMPs**. Il existe plusieurs familles de PRRs : certains sont membranaires (membranes plasmique et endosomale) comme les TLRs (*Toll-like Receptors*), d'autres cytoplasmiques comme les NLRs (*NOD-Like Receptors*). Les PRRs reconnaissent des motifs différents selon leur type. Par exemple, TLR4 reconnaît les LipoPolySaccharides (LPS) des bactéries Gram négatives, TLR2 reconnaît les peptidoglycans des bactéries Gram positives et TLR7 reconnaît les ARN viraux. Leur engagement active de multiples mécanismes aboutissant à l'amplification de la réponse inflammatoire, à la stimulation de la bactéricidie, à la régulation de la migration et à l'apoptose.

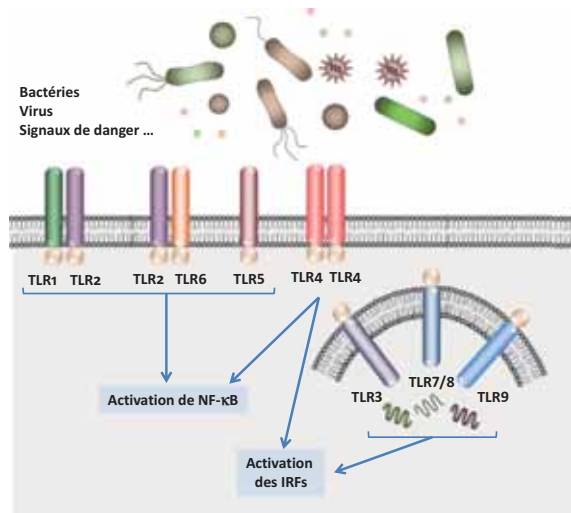


Figure 4.2

Principaux Toll-Like receptors (TLR) chez l'homme, membranaires ou intra-cellulaires.

D. Les mécanismes effecteurs de l'immunité innée (figure 4.3)

1. L'opsonisation

La fixation des polynucléaires neutrophiles et des monocytes/macrophages à leur cible est facilitée si cette dernière est **opsonisée** (litt. « rendue appétissante ») par des immunoglobulines (particulièrement IgG1 et IgG3) ou des protéines du complément (principalement C3b). Les molécules douées de cette propriété sont appelées **opsonines**.

Les immunoglobulines se fixent de façon spécifique sur les épitopes de l'agent pathogène par leurs fragments Fab et sur les récepteurs cellulaires aux immunoglobulines par leur fragment Fc. Les polynucléaires neutrophiles expriment constitutivement deux récepteurs Fcγ de faible affinité, CD32a (FcγRIIa) et CD16b (FcγRIIIb), tandis que les monocytes expriment CD64 (FcγRI, forte affinité), CD32a et CD16a (FcγRIIIa, faible affinité).

Les protéines provenant de l'activation du complément, notamment C3b et C3bi, se déposent à la surface de l'agent pathogène et se lient aux récepteurs CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18) et CR4 (CD11c/CD18) des cellules immunitaires.

2. La phagocytose

La reconnaissance et l'adhérence à la cible sont le plus souvent suivies par l'ingestion de la particule lorsque sa taille le permet (**phagocytose**). L'ingestion du pathogène se fait grâce à la formation du **phagosome**, vacuole contenant la particule ingérée. Un **phagolysosome** est ensuite constitué lorsque les diverses granulations contenues dans le phagocyte ont fusionné avec le phagosome. Tous ces événements permettent une destruction optimale de l'agent pathogène dans l'espace protégé du phagolysosome. Les débris du micro-organisme digéré sont ensuite éjectés à l'extérieur.

3. La dégranulation

Le mécanisme de **dégranulation** est effectué principalement par les polynucléaires et permet le déversement rapide (quelques secondes) de substances bactéricides à l'extérieur de la cellule, mais également dans le phagosome. On peut noter que la centaine d'enzymes différentes présentes dans les polynucléaires permettent la destruction de pratiquement toutes les structures biologiques. Les mieux connues sont la myéloperoxidase qui fabrique des composés bactéricides (cf. paragraphe 4, et les protéases comme

AQ : Pour la lisibilité nous avons mis la figure en deux colonnes. Merci de vérifier.

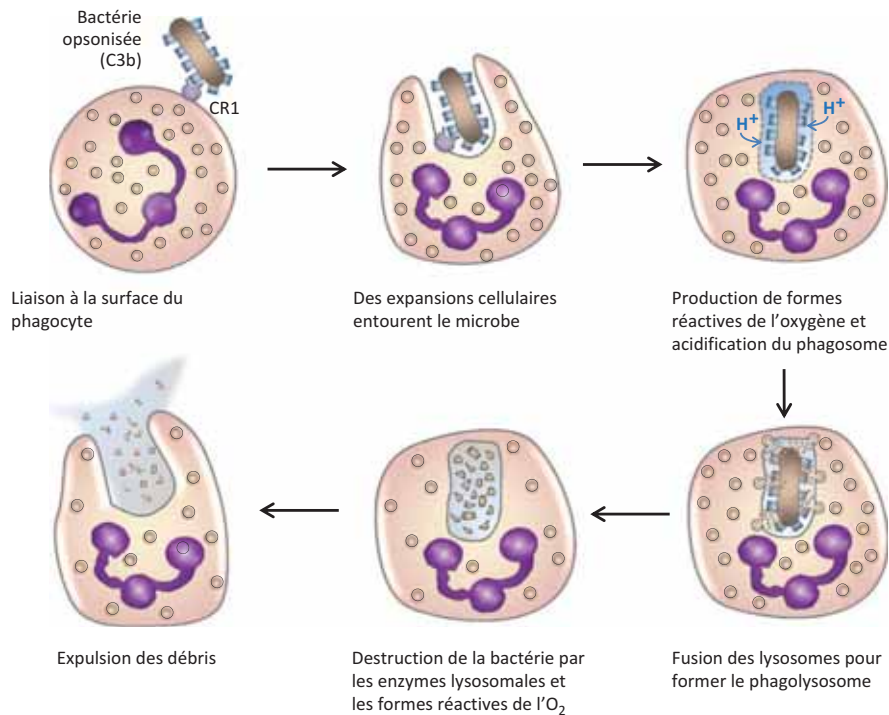


Figure 4.3

Représentation schématique des mécanismes effecteurs utilisés par les polynucléaires neutrophiles.

l'élastase qui dégrade les structures bactériennes. En plus des enzymes, les granulations contiennent des molécules bactéricides, des médiateurs de l'inflammation et des cytokines.

4. L'explosion oxydative

L'explosion oxydative, correspondant à la production de formes réactives de l'oxygène (FRO) par activation du système enzymatique de la NADPH oxydase de type 2 ou NOX-2. Les principaux producteurs de FRO sont les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. Ces FRO altèrent la structure des protéines, des lipides et des acides nucléiques, participant ainsi à la destruction des micro-organismes infectieux. La NOX-2 est une enzyme complexe formée de composants cytosoliques et membranaires qui vont se regrouper au moment de l'activation cellulaire afin de permettre le transfert d'un électron sur l'oxygène et former l'anion superoxyde (O₂⁻). Ce composé instable va ensuite permettre la production de plusieurs FRO microbicides comme le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) ou l'acide hypochloreux (principe actif de l'eau de Javel) grâce à la MPO. Un déficit héréditaire nommé granulomatose septique familiale (ou chronique) correspond à un déficit

en un des composants de la NOX-2 et se manifeste par des infections sévères à répétition, attestant l'extrême importance de cette enzyme dans la réponse anti-infectieuse.

De plus, la NO-synthase inductible, autre enzyme des cellules de l'immunité innée, permet la production de monoxyde d'azote qui combiné avec les FRO forme du peroxyde nitrite microbicide.

5. La nétose

La production de Neutrophil Extracellular Traps (NETs) est un mécanisme appelé nétose, correspondant à la libération de filaments d'ADN issus du noyau ou des mitochondries, recouverts de nombreux composants microbicides provenant des granulations ou du cytoplasme. Ces NETs constituent des pièges physiques pour capter, en particulier, les micro-organismes de grande taille comme les champignons. Ce mécanisme semble principalement le fait des polynucléaires neutrophiles, mais il a pu être observé dans d'autres cellules myéloïdes.

Il est important de noter que produits de façon excessive ou inappropriée dans le milieu extra-cellulaire, tous les composants microbicides décrits ci-dessus peuvent

1. L2 Tissu lymphoïde et sanguin

participer à la survenue de lésions tissulaires au site inflammatoire. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire qu'une phase de régulation de l'inflammation et de réparation tissulaire se mette rapidement en place.

E. Le lien avec l'immunité adaptative

En plus de son action microbicide, la réponse innée a un rôle dans le déclenchement des réponses adaptatives. Ce rôle est rempli principalement par les **cellules dendritiques** (DC). À l'état basal, les DC sont des cellules sentinelles qui patrouillent les tissus en échantillonnant leur environnement en permanence. Lors du déclenchement d'une réponse inflammatoire, les DC qui ont reconnu un pathogène vont s'activer et se transformer en CPA. Elles vont alors exprimer le récepteur de chimiokine CCR7 qui leur permet d'entrer dans les vaisseaux lymphatiques et de migrer jusqu'à la zone T-dépendante des organes lymphoïdes secondaires où elles pourront présenter leurs antigènes aux lymphocytes T (voir chapitre 8).

F. La réparation tissulaire et la régulation de la réponse inflammatoire

Après élimination de l'agent pathogène, la réponse inflammatoire s'autolimité afin de réduire les dommages tissulaires. Ceci implique la suppression des gradients de molécules chemoattractantes et la production de médiateurs anti-inflammatoires afin d'arrêter l'accumulation des cellules dans le site inflammatoire et de diminuer leur activation.

Cette résolution est déclenchée par les médiateurs pro-inflammatoires eux-mêmes (cytokines, médiateurs lipidiques...) par un mécanisme de rétrocontrôle négatif.

Lors de la résolution de l'inflammation, les macrophages jouent un rôle majeur dans l'élimination des cellules mortes et des débris cellulaires, favorisant ainsi le retour à l'homéostasie. En effet, une fois leur action microbicide effectuée, les polynucléaires neutrophiles rentrent en apoptose. La phagocytose des neutrophiles apoptotiques par les macrophages est appelée **l'efférocytose** (littéralement « emmener les cellules à la tombe »). L'efférocytose va entraîner un changement de polarisation des macrophages qui vont passer d'un phénotype pro-inflammatoire (M1) à un phénotype anti-inflammatoire (M2). Les macrophages M2 vont produire de l'IL-10 et du TFG- β qui ont de nombreux effets anti-inflammatoires notamment sur les cellules immuni-

taires et participent au déclenchement des mécanismes de réparation tissulaires. Les polynucléaires neutrophiles peuvent également participer activement à la résolution de l'inflammation, notamment en commutant leur production de médiateurs lipidiques pro-inflammatoires vers des médiateurs anti-inflammatoires (lipoxines et résolvines).

Les cellules de l'immunité innée ne sont donc pas uniquement des cellules tueuses, elles jouent également un rôle crucial dans la régulation des réponses immunitaires, ainsi que dans le remodelage tissulaire.



À retenir

- La réaction inflammatoire est déclenchée par une lésion tissulaire ou une invasion microbienne et commence par une phase vasculaire (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) facilitant le recrutement des effecteurs cellulaires.
- Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont capables de migrer de façon orientée vers un site infectieux ou inflammatoire, grâce en particulier à des chimiokines. Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules recrutées.
- La reconnaissance des micro-organismes se fait par des récepteurs de motifs de l'immunité innée comme les TLR.
- L'ingestion des microbes par les cellules immunitaires (phagocytose) est un mécanisme majeur de destruction des pathogènes. Elle est facilitée par l'opsonisation des cibles par les anticorps et le complément.
- En plus de la phagocytose, les polynucléaires neutrophiles possèdent de nombreuses fonctions microbicides et cytotoxiques : la dégranulation d'enzymes protéolytiques, la production de FRO et de la libération de NETs.
- Les monocytes/macrophages ont des propriétés de phagocytose, de cytotoxicité, et produisent de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires selon le micro-environnement où ils se trouvent.
- Une fois la menace éliminée, le retour à l'homéostasie se fait lors d'une phase de résolution de l'inflammation déclenchée par les médiateurs pro-inflammatoires dans laquelle l'efférocytose des neutrophiles apoptotiques joue un rôle majeur.

Chapitre

5

c0025

Le système du complément

Marie-Agnès Dragon-Durey⁵, Chantal Dumestre-Perard, Béatrice Uring-Lambert, Jean-Yves Cesbron, Alain Chevailler

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	32
II. Les voies d'activation du complément	32
III. Les voies effectrices du système du complément	33
IV. La régulation	34
V. L'interaction des fragments du complément avec les récepteurs membranaires : modulation de la réponse immunitaire	34
VI. Le complément et l'inflammation	36

⁵ Coordinatrice de ce chapitre.

du fragment Fc des immunoglobulines IgG1, IgG2, et IgG3, et le domaine CH4 des IgM. Cette activation fait intervenir un complexe macromoléculaire composé de trois protéines : la protéine de reconnaissance, C1q, qui est associée à deux sérines estérases C1r et C1s. Cette fixation entraîne l'auto-activation de C1r, qui clive et active ainsi C1s. Le composant C1s activé clive alors le composant C4 présent dans le plasma en un petit fragment C4a, libéré en phase fluide, et un fragment majeur C4b, qui se fixe alors de façon covalente à la surface-cible de l'activation.

Le composant C2, circulant dans le plasma, peut alors s'associer au C4b et être clivé à son tour par C1s en un fragment C2a, qui reste associé à C4b, et un fragment C2b libéré en phase fluide. Ainsi se trouve formé sur la surface activatrice le complexe C4b2a, appelé C3 convertase classique car il a la capacité de cliver C3. L'activité enzymatique est portée par la sous-unité C2a.

B. La voie des lectines

La voie des lectines est activée par des groupements carbohydrates ou acétylés spécifiques des micro-organismes ou des cellules apoptotiques. Il existe une similitude avec la voie classique. Les protéines de reconnaissance, considérées comme des PRRs solubles, sont principalement la MBL (*Mannose-Binding Lectin*) et les ficolines. Elles sont associées à des sérines estérases appelées MASP-1, -2 et -3 (*Mannose Associated Serine Protease*) qui présentent une forte homologie avec C1s et C1r, ce qui témoigne de l'adaptation de la voie des lectines à l'apparition des immunoglobulines à l'origine de la création de la voie classique dans la phylogénie.

Une fois activées, les MASPs acquièrent la capacité de cliver les protéines C4 et C2 et participent à la formation d'une C3 convertase, C4b2a, identique à celle formée à l'issue d'une activation par la voie classique.

C. La voie alterne

La voie alterne est la voie la plus ancienne dans la phylogénie. C'est un système de surveillance qui fonctionne en permanence à bas bruit, avec hydrolyse spontanée d'une faible quantité C3 en C3 hydrolysé. Cette voie peut être activée par des substances activatrices d'origine bactérienne telles que le LipoPolySaccharide (LPS) des bactéries Gram négatives, par des bactéries Gram positives, des virus ou des cellules infectées ou transformées. Les interactions des protéines de la voie alterne aboutissent à la formation de la C3 convertase alterne qui va permettre l'amplification du clivage du C3.

L'assemblage de la C3 convertase alterne commence avec l'association d'une molécule de C3b avec le facteur B. Cette association permet au facteur B d'être clivé par une sérine protéase circulant sous forme active dans le plasma, le facteur D, produisant les fragments Ba et Bb. Le fragment Ba s'exclut du complexe tandis que le fragment Bb reste associé à C3b et acquiert une activité enzymatique. Le complexe C3bBb est la C3 convertase de la voie alterne capable de catalyser le clivage de C3 en C3b de façon absolument identique au clivage réalisé par le complexe C4b2a. La C3 convertase alterne est un complexe enzymatique très labile qui peut être stabilisé en s'associant avec la properdine.

Le premier dépôt covalent de C3b se fait de façon aléatoire, mais cette voie d'activation est capable d'une auto-amplification qui est très importante pour la reconnaissance et l'élimination des pathogènes en l'absence d'anticorps spécifiques.

III. Les voies effectrices du système du complément

À l'issue des trois voies d'activation, deux C3 convertases : C4b2a (la C3 convertase classique) et C3bBb (la C3 convertase alterne) peuvent être formées. Ces deux complexes moléculaires ont une même activité enzymatique qui assure le clivage de la protéine C3 en C3a et C3b. C3a est une petite molécule libérée en phase fluide, appelée *anaphylatoxine*, qui possède des activités biologiques importantes dans la réaction inflammatoire (voir [chapitre 4](#)).

Par ailleurs, C3b se fixe de façon covalente par son pont thioester à un résidu hydroxyle ou amine de la surface activatrice à proximité de la C3 convertase, et son devenir est multiple, déterminant les différentes voies effectrices du système du complément.

A. La voie d'amplification

Une molécule C3b nouvellement formée peut s'associer avec une nouvelle molécule de facteur B pour former une C3 convertase alterne qui clive de nouvelles molécules de C3 et ainsi participe à la boucle amplificatrice de la voie alterne. La voie alterne peut également amplifier l'activation du complément initiée par les deux autres voies, classique et des lectines.

Ceci permet l'*opsonisation* de la surface activatrice (une bactérie par exemple), c'est-à-dire son recouvrement rapide par des molécules de C3b, ce qui va favoriser la phagocytose du pathogène par les polynucléaires neutrophiles

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

et les macrophages exprimant des récepteurs aux fragments de C3. Cette double fonction – reconnaissance et amplification – de la voie alterne souligne l'importance de son rôle dans la défense de l'hôte contre les pathogènes.

B. La voie finale commune

L'association des C3 convertases avec des molécules supplémentaires de C3b peut changer leur affinité pour leur substrat et leur conférer une activité dite « C5 convertase ».

En effet, la protéine C5 peut alors être soumise à l'activité enzymatique des complexes (C4b2a)C3b ou (C3bBb)C3b.

La protéolyse de C5 (par les sous-unités C2a ou Bb des complexes) détache un petit peptide, le C5a, qui est une autre *anaphylatoxine* libérée en phase fluide. Le fragment restant est la molécule C5b. C5b peut s'associer aux composants C6, C7, C8 et C9 pour former le complexe d'attaque membranaire. C5b s'associe d'abord à C6, puis le complexe peut s'associer à C7 puis à C8 qui commencera un ancrage dans la membrane plasmique de la cellule cible.

Le complexe (dit « sublytique ») C5b8 s'associe alors à plusieurs molécules de C9 qui en se polymérisant créent un véritable pore transmembranaire. Ainsi, le complexe d'attaque membranaire – appelé mC5b9 – permet une lyse osmotique de la cible (micro-organisme, cellule transformée).

IV. La régulation

Comme pour toute cascade d'activation, il existe une régulation très fine du système du complément. Le premier niveau de régulation physiologique repose sur la dissociation spontanée (le *decay*) des convertases. De plus, un réseau de protéines circulantes ou membranaires est en place avec deux modes d'action principaux : le premier est l'accélération de la dissociation des convertases, la seconde est l'inactivation de C4b et C3b les rendant inaptés à se lier à C2 et le facteur B, respectivement et donc de former des convertases. Cette régulation se fait au plus près de chacune des voies.

La voie classique est régulée par deux protéines circulantes spécifiques, le C1-Inhibiteur qui interagit avec le complexe C1 et avec la forme activée de C1s, et la C4 *binding protein* (C4bp), qui se liant à C4b favorise sa dégradation en C4d par le facteur I.

La régulation, au niveau de l'initiation et de la dissociation de la C3 convertase alterne, est assurée par une pro-

téine plasmatique, le facteur H, qui joue un rôle central pour discriminer les surfaces du soi et du non-soi. Il peut reconnaître les surfaces non activatrices riches en polyanions comme l'acide sialique, l'héparane sulfate ou d'autres glycosaminoglycans. Il contrôle l'initiation de la C3 convertase alterne en entrant en compétition avec le facteur B pour la fixation de C3b. Le facteur H accélère également la dissociation de la C3 convertase alterne en déplaçant le fragment Bb de la C3 convertase active.

Le facteur I et ses cofacteurs pour la dégradation de C3b (facteur H, CR1 et MCP) sont également considérés comme des régulateurs de la voie alterne. Il est à noter que CR1 et MCP peuvent également servir de cofacteurs au facteur I pour la dégradation de C4b.

La protéine membranaire DAF (*Decay Accelerating Factor* ou CD55) est un régulateur négatif des C3 et C5 convertases, classique ou alterne, qui accélère leur dissociation.

Enfin, le complexe d'attaque membranaire est sous le contrôle de deux protéines, une plasmatique, la protéine S, et une membranaire, CD59, qui empêche la formation sur les membranes, respectivement des complexes C5b-7 et C5b-8, et la polymérisation de C9.

V. L'interaction des fragments du complément avec les récepteurs membranaires : modulation de la réponse immunitaire (figure 5.2)

A. Les anaphylatoxines

Les fragments C3a et C5a générés lors du clivage de C3 et C5 par les convertases ont des propriétés biologiques importantes. Après fixation sur leurs récepteurs (C3aR pour C3a et CD88 et C5L2 pour C5a) exprimés à la surface des granulocytes, des monocytes, des macrophages, mais aussi des lymphocytes activés, C3a et C5a participent aux mécanismes de recrutement tissulaire de ces cellules par chimiotactisme et à leur activation.

B. Les fragments de C3

C3b, l'autre fragment de clivage de C3, peut être inactivé en C3bi puis en C3dg, par protéolyse par une enzyme, le facteur I.

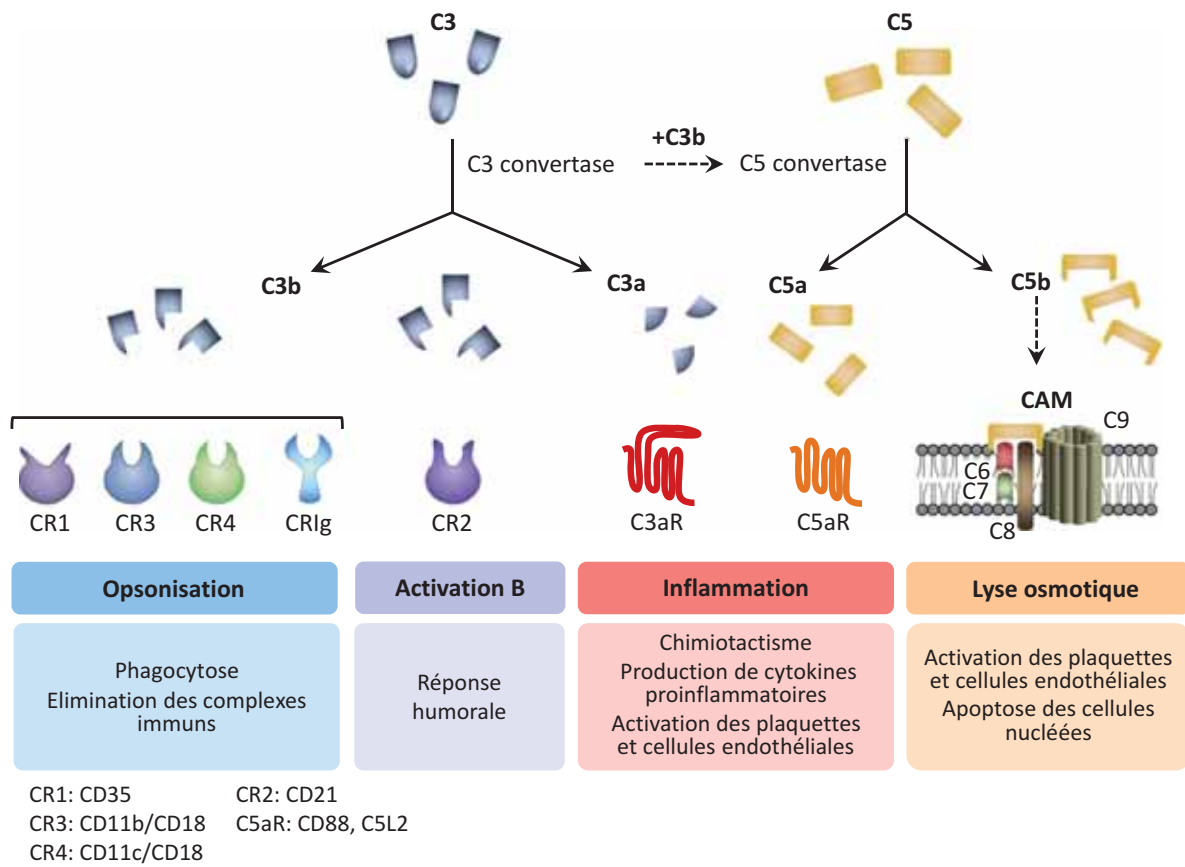


Figure 5.2

Le système du complément joue un rôle important dans la modulation de la réponse immunitaire et l'inflammation *via* l'interaction des fragments d'activation avec des récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules impliquées.

Cette protéolyse nécessite que C3b interagisse avec des protéines qui serviront de cofacteurs. Il s'agit d'une protéine circulante, le facteur H, et de deux protéines membranaires, MCP (*Membrane Cofactor Protein* ou CD46) et CR1 (*Complement Receptor* ou CD35).

Le fragment C3dg peut être protéolysé par des enzymes tissulaires en C3d.

Les fragments de clivage de C3 (C3b, C3bi, C3dg et C3d) peuvent interagir avec différents récepteurs cellulaires (CR1 ou CD35, CR2 ou CD21, CR3 ou CD11b/CD18, CR4 ou CD11c/CD18). Ces récepteurs, présents à la surface de cellules de l'immunité, possèdent une expression cellulaire et des fonctions spécifiques. *Via* l'opsonisation de la cible par C3b, ils permettent de participer à la phagocytose et à la modulation des réponses immunitaires spécifiques.

Ainsi C3b, lié de façon covalente sur les complexes immuns, permet leur élimination grâce à sa fixation notamment sur CR1/CD35 présent en grande quantité à la surface des globules rouges. Ces derniers transportent les complexes immuns jusqu'au foie où ils sont phagocytés par les cellules de Kuppfer, d'origine macrophagique, qui possèdent à leur surface les récepteurs CR3 (CD11b/CD18) et CR4 (CD11c/CD18).

Une élimination des complexes opsonisés par C3b est également possible *via* les cellules phagocytaires circulantes. Des mécanismes similaires sont utilisés pour l'élimination des corps apoptotiques.

Enfin, la fixation de C3b sur ses récepteurs cellulaires permet également une modulation de la réponse immunitaire, notamment au niveau du seuil d'activation des lymphocytes B (principalement *via* CR2 ou CD21) et des lymphocytes T *via* C3aR et C5aR et probablement MCP ou CD46).

VI. Le complément et l'inflammation

Le complément, une fois activé, joue un rôle important dans l'induction de l'inflammation. En effet, la formation des C3 et C5 convertases induit la libération des anaphylatoxines C3a et C5a qui possèdent d'importantes capacités chimiotactiques sur les cellules inflammatoires dont les granulocytes, les monocytes et macrophages ainsi que les lymphocytes T et B activés *via* leurs récepteurs, C3aR et les C5aR (CD88 et C5L2). Ces petites protéines peuvent activer les cellules endothéliales et les plaquettes, mais aussi induire la sécrétion de cytokines et de chimiokines à activité pro-inflammatoire. De plus, C3b par l'intermédiaire des récepteurs CR1, CR3 et CR4 peut activer les leucocytes. Enfin, C5b9, y compris des complexes sublytiques C5b7 et C5b8 formés à la surface des cellules cibles, induisent l'hydrolyse des phospholipides membranaires et l'activation des protéines G. Ces complexes sont ainsi capables de transmettre un signal et de stimuler différentes fonctions cellulaires comme la synthèse de cytokines ou l'activation de proto-oncogènes intervenant dans le cycle cellulaire.

L'ensemble de ces phénomènes, présents dans de nombreuses situations pathologiques (maladies auto-immunes, syndrome d'ischémie re-perfusion, chocs septiques, mais aussi dans l'allergie ou les contextes de rejet de greffe) ont fait du système du complément, depuis quelques années, la cible de plusieurs molécules à visées thérapeutiques.



À retenir

- Le système du complément fait partie de l'immunité innée.
- La voie classique est principalement activée par les fragments Fc des immunoglobulines agrégées.
- La voie des lectines est activée par des groupements carbohydrates présents chez les micro-organismes.
- La voie alterne est activée par des substances d'origine bactérienne telles que le LPS des bactéries Gram négatives, des bactéries Gram positives, des virus ou des cellules infectées ou transformées.
- Les trois voies d'activation aboutissent à la formation de deux complexes moléculaires (les C3 convertases) ayant la même activité enzymatique qui est le clivage de la protéine C3 en C3a et C3b.
- Le dépôt de C3b sur une surface participe à l'opsonisation.
- L'activation de la voie finale commune aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui détruit la cible par lyse osmotique.
- Les fragments de clivage de C3 peuvent interagir avec différents récepteurs cellulaires présents à la surface de cellules de l'immunité et ainsi moduler la réponse immunitaire spécifique.
- Un réseau étroit de protéines circulantes ou membranaires est en place afin de réguler les différentes voies d'activation.
- Le système du complément est un acteur important de l'inflammation locale et des lésions tissulaires par l'intermédiaire des anaphylatoxines C3a et C5a.

Chapitre

6

c0030

Les lymphocytes NK (*Natural Killer*)

Sophie Caillat-Zucman⁶, Gilles Thibault, Éric Vivier

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	38
II. Les caractéristiques générales des cellules NK	38
III. L'origine et maturation des cellules NK	38
IV. Les fonctions des cellules NK	38
V. La reconnaissance des cellules cibles	39
VI. Conclusion	41

⁶ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

Les cellules NK sont des lymphocytes historiquement appelées « cellules tueuses naturelles » en raison de leur capacité apparemment spontanée à lyser des cellules tumorales ou infectées en l'absence d'immunisation spécifique préalable.

Cette propriété les distingue des lymphocytes T CD8 cytotoxiques, qui exercent par l'intermédiaire de leur TCR une cytotoxicité spécifique vis-à-vis de cellules présentant un épitope antigénique donné. Les cellules NK sont un des composants de l'immunité dite « innée ».

II. Les caractéristiques générales des cellules NK

Les cellules NK ont une morphologie de grands lymphocytes granuleux, avec un cytoplasme riche en granules lytiques.

Elles sont caractérisées par l'expression des molécules CD56, CD16 (FcyRIIIA) et NKp46, et par l'absence d'expression de la molécule CD3, ce qui les distingue des lymphocytes T. Cependant, les cellules NK sont hétérogènes sur le plan phénotypique. Différentes sous-populations de cellules NK expriment en effet des marqueurs de maturation et de différenciation distincts.

Les cellules NK sont présentes :

- dans la circulation sanguine, où elles représentent 5 à 15 % des lymphocytes;
- dans les organes lymphoïdes (rate, amygdales, ganglions périphériques);
- dans certains tissus (foie, poumon, placenta...) où elles exercent un rôle de sentinelle.

Leur renouvellement dans le sang est d'environ deux semaines.

III. L'origine et maturation des cellules NK

Les cellules NK sont issues des progéniteurs hématopoïétiques CD34+ et se développent majoritairement dans la moelle osseuse (voir chapitre 2).

À la différence des lymphocytes T, les cellules NK n'ont pas besoin de développement intrathymique, même si le thymus est un site possible de leur maturation.

Les sites et les étapes du développement des cellules NK ne sont pas précisément connus. Des interactions avec les cellules stromales de la moelle osseuse, et avec

certaines facteurs solubles (c-kit ligand, Flt-3 et IL-15) sont nécessaires pour leur développement.

Certaines cytokines (surtout IL-2, IL-12, IL-18 et IL-15) ont un rôle majeur dans la maturation et la différenciation des cellules NK.

Contrairement à ce que l'on a cru pendant longtemps, les cellules NK doivent subir un processus d'« éducation » (appelé aussi *tuning*, *licensing* ou *arming*) qui leur permet de distinguer les cellules saines des cellules anormales qui seront leurs cibles. Ce processus requiert une interaction initiale de certains de leurs récepteurs avec les molécules CMH-I du soi. Cette interaction autorise que seules les cellules NK ainsi éduquées puissent ensuite être fonctionnellement compétentes, c'est-à-dire s'activer face à une cellule anormale.

IV. Les fonctions des cellules NK (figure 6.1)

Les cellules NK sont des cellules « sentinelles » ayant pour vocation d'éliminer rapidement les cellules anormales (tumorales ou infectées), tout en respectant les cellules saines. La mise en place des fonctions NK est rapide car contrairement à celle des lymphocytes T et B elle ne nécessite pas d'étape de prolifération ni de différenciation.

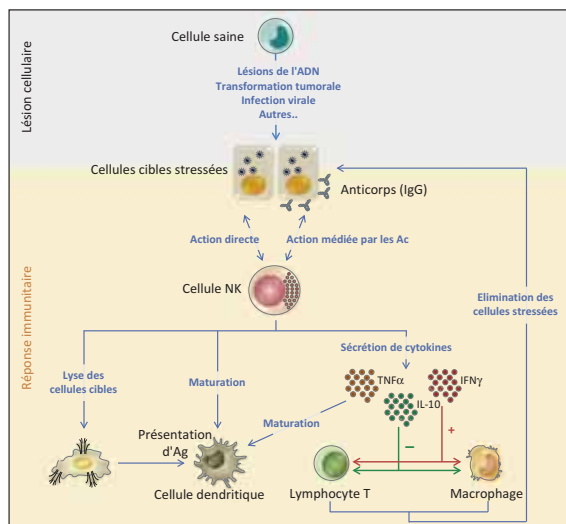


Figure 6.1

Fonctions effectrices des cellules NK.

Les cellules NK permettent l'élimination rapide de cellules anormales (« stressées ») grâce à la production d'effecteurs cytotoxiques et de cytokines. Par ailleurs, en favorisant la maturation des cellules dendritiques et l'activation des macrophages, elles participent à la mise en place de la réponse adaptative médiée par les lymphocytes T.

A. La cytotoxicité

La cytotoxicité directe des cellules NK vis-à-vis des cellules anormales est leur fonction la mieux connue. Elle peut s'exercer par différents mécanismes, en général similaires à ceux employés par les lymphocytes T CD8 comme la cytotoxicité dépendante de la perforine. Suite à la reconnaissance de la cellule cible, la cellule NK dégranule : elle libère à la synapse le contenu de ses granules cytoplasmiques, en particulier la perforine qui forme des pores dans la membrane de la cellule cible.

D'autres mécanismes cytotoxiques conduisant à la mort de la cellule cible par apoptose sont possibles :

- interactions CD95 sur la cible - CD95L (*Fas ligand*) sur la cellule NK;
- interactions TRAIL-TRAIL récepteur;
- libération de Granzyme B (serine estérase des granules);
- sécrétion de $TNF\alpha$ (*Tumor Necrosis Factor α*).

B. La production de cytokines

Les cellules NK produisent en particulier de l'IFN- γ , mais aussi du $TNF-\alpha$, de l'IL-10, du GM-CSF et les β -chimiokines, CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) et CCL5 (RANTES). Ces cytokines participent :

- à la régulation de la réponse inflammatoire, par exemple par le recrutement et l'activation de macrophages et de cellules dendritiques;
- au contrôle direct de la réplication virale par la production d'IFN- γ ;
- au contrôle du type de réponse adaptative (orientation Th1/Th2/Treg).

Plutôt que de les confiner à l'immunité innée, on considère maintenant que les cellules NK occupent une position clé à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative.

V. La reconnaissance des cellules cibles (figure 6.2)

Les cellules NK sont capables d'éliminer rapidement les cellules anormales (ex : tumorales ou infectées par un pathogène intra-cellulaire), tout en respectant les cellules saines. Cette capacité résulte d'un équilibre dynamique entre différents signaux activateurs et inhibiteurs transmis par des récepteurs membranaires.

Les gènes des récepteurs NK sont en configuration germinale et n'effectuent pas de réarrangements géniques à la différence des gènes codant le TCR ou le BCR.

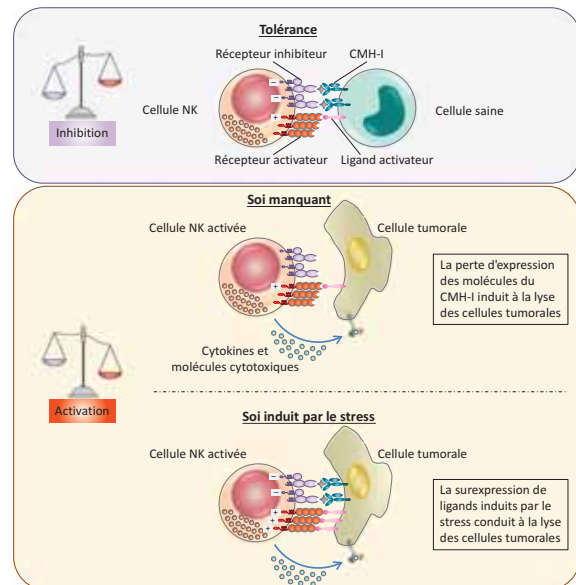


Figure 6.2

Reconnaissance des cellules cibles.

Ce schéma représente dans le panel du haut comment les cellules saines exprimant des molécules CMH de classe I sont protégées de la lyse NK grâce à l'engagement des récepteurs inhibiteurs spécifiques de ces molécules. Dans les deux panels du bas, on voit qu'une cellule « stressée » active les cellules NK en raison d'un déséquilibre lié à une perte des signaux inhibiteurs (soi-manquant) ou un excès de signaux activateurs (soi induit par le stress).

Les cellules NK reconnaissent :

- le soi manquant (absence de molécules CMH de classe I) grâce à des récepteurs inhibiteurs;
- des molécules de « stress » sur les cellules anormales grâce à des récepteurs activateurs.

Ces récepteurs exercent leur fonction (inhibitrice ou activateur) lorsqu'ils reconnaissent leurs ligands sur les cellules cibles. L'intégration de la somme des signaux activateurs et inhibiteurs transmis par les récepteurs régule l'activation de la cellule NK suite à son interaction avec une cellule cible. La résultante de ces signaux détermine si la cellule NK va exercer ou non ses fonctions de cytotoxicité et/ou de sécrétion de cytokines vis-à-vis de la cellule cible.

A. Les récepteurs inhibiteurs

Les plus étudiés d'entre eux reconnaissent les molécules CMH de classe I du soi exprimées à la surface de quasiment toutes les cellules saines. En situation normale (non pathologique), les cellules NK « voient » le CMH de classe I sur les cellules saines et sont inhibées. Ce mécanisme garantit que les cellules saines sont préservées de la cytotoxicité NK.

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

Une baisse d'expression des molécules CMH de classe I est perçue comme une modification de l'équilibre des signaux inhibiteurs/activateurs (défaut d'inhibition), et conduit donc à une activation prédominante des fonctions effectrices NK. C'est la théorie du « soi manquant ».

Une baisse d'expression des molécules CMH de classe I peut survenir :

- lors d'infection virale ou de transformation tumorale (mécanisme fréquent d'échappement à la réponse T cytotoxique des CD8);
- dans la situation de l'allogreffe, dans laquelle les cellules du greffon expriment des molécules CMH de classe I allogéniques, non reconnues par les récepteurs inhibiteurs spécifiques des molécules CMH de classe I du soi.

B. Les récepteurs activateurs

Parallèlement à l'expression des molécules CMH de classe I, les cellules NK surveillent l'expression de ligands de leurs récepteurs activateurs à la surface des cellules cibles. Même si l'expression des molécules du CMH de classe I est normale, l'apparition ou la surexpression de ces ligands bouleverse l'équilibre des signaux activateurs/inhibiteurs, et conduit à l'activation des cellules NK.

C. Les mécanismes d'activation/inhibition

Les récepteurs activateurs sont associés à la membrane à une molécule adaptatrice qui porte un motif ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine based Activation Motif*) dans son domaine intracytoplasmique. Lorsque le récepteur reconnaît son ligand spécifique sur la cellule cible, le motif ITAM est phosphorylé, ce qui déclenche une activation en cascade de phosphorylases kinases intra-cellulaires, conduisant à la cytotoxicité.

Les récepteurs inhibiteurs portent un motif ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine based Inhibitory Motif*) dans leur domaine intracytoplasmique. La phosphorylation de ce motif, suite à la reconnaissance des molécules CMH de classe I par le récepteur, conduit à l'activation de phosphatases intra-cellulaires qui transmettent des signaux inhibiteurs et empêchent la cytotoxicité.

D. La spécificité des récepteurs NK

1. Les récepteurs spécifiques du CMH de classe I

La diversité de spécificité des récepteurs spécifiques du CMH-1 résulte probablement d'une pression de

sélection exercée au cours de l'évolution par les virus. Ils appartiennent schématiquement à deux familles, donc chacune comprend des isoformes inhibitrices et activatrices.

Les *Killer cell Immunoglobulin-like Receptors* (KIR) appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et sont codés par une famille multigénique.

Chaque récepteur est spécifique d'un groupe d'allèles du CMH de classe I. Par exemple :

- KIR2DL1 reconnaît environ la moitié des allèles HLA-C, ceux qui portent une arginine en position 80 de leur séquence, alors que KIR2DL2 et KIR2DL3 reconnaissent l'autre moitié des allèles HLA-C qui portent une lysine en position 80;
- KIR2DL4 reconnaît la molécule CMH de classe I non classique HLA-G, exprimée spécifiquement sur les cellules du trophoblaste.

Les ligands des formes activatrices sont parfois les mêmes que ceux des formes inhibitrices.

Les **récepteurs CD94/NKG2** (A, C) reconnaissent les molécules CMH de classe I non classiques HLA-E. L'expression de HLA-E reflète le niveau d'expression des molécules CMH de classe I classiques et représente donc un contrôle de qualité supplémentaire des cellules saines.

2. Les récepteurs non spécifiques du CMH de classe I

Les NK utilisent de manière variable tout un panel de récepteurs activateurs pour stimuler leurs fonctions effectrices. Parmi les plus importants :

- CD16 est un récepteur pour le fragment Fc des IgG (FcγRIIIA). Il est responsable du phénomène de cytotoxicité dépendante des anticorps (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity : ADCC) grâce auquel les cellules NK peuvent détecter et détruire des cellules cibles recouvertes d'anticorps (opsonisées);
- les autres récepteurs activateurs des cellules NK reconnaissent des ligands exprimés sur les cellules dites en « stressées ». Ces molécules d'alerte sont exprimées lors d'une infection virale, d'une transformation tumorale, mais également après des lésions de l'ADN ou un stress génotoxique...

Plusieurs récepteurs activateurs agissent le plus souvent de manière synergique pour induire les fonctions effectrices NK. Parmi les plus importants :

- les récepteurs de la famille NCR (NKp30, NKp44 et NKp46);
- les récepteurs CD94/NKG2D, DNAM-1 et NKp80.

VI. Conclusion

Les cellules NK ont un rôle majeur dans l'élimination des cellules anormales. Grâce à leurs récepteurs inhibiteurs, elles jaugent (surveillent) l'expression de surface des molécules CMH de classe I, qui reflète le bon état physiologique des cellules de l'organisme. Des avancées géantes dans l'identification de leurs récepteurs et de leurs mécanismes d'action laissent envisager leur utilisation prochaine en thérapeutique contre les tumeurs ou dans le cadre des allogreffes.



À retenir

- Les cellules NK (cellules « tueuses naturelles ») exercent leurs fonctions en l'absence d'immunisation spécifique préalable.
- Elles sont caractérisées par l'expression des molécules NKp46, CD56 et CD16, et par l'absence d'expression des marqueurs CD3 (lymphocytes T) et CD19 (lymphocytes B).

- Leur compétence fonctionnelle est acquise au cours de leur maturation par interaction de certains de leurs récepteurs avec les molécules du CMH de classe I du soi. Ce mécanisme garantit que les cellules saines sont préservées de la cytotoxicité NK. On parle de « tueurs par défaut ».

- Elles exercent des fonctions de cytotoxicité directe ou dépendante des anticorps (ADCC) et de production de cytokines (IFN- γ , TNF, chimiokines...) vis-à-vis des cellules tumorales ou infectées, tout en respectant les cellules saines.

- Cette distinction cellules anormales/cellules saines est possible grâce à des signaux transmis par des récepteurs inhibiteurs (KIRL, CD94/NKG2A...) sensibles à l'absence d'expression des molécules du CMH de classe I, et des récepteurs activateurs (NCR, CD16, NKG2D...) détectant la présence de molécules de « stress ».

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00006-7, 00006

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

7

c0035

Le Complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA)

Polymorphisme et présentation des antigènes aux lymphocytes T

Myriam Labalette⁷, Jonathan Visentin, Raphaël Carapito, Jean-Luc Taupin

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	44
II. Le complexe génique HLA	44
III. Les deux classes de gènes HLA classiques	44
IV. La formation des complexes CMH-peptides	47
V. La reconnaissance des molécules CMH à la surface de la cellule par les lymphocytes T	48
VI. Les autres molécules HLA et molécules apparentées	50

⁷ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

Les protéines antigéniques, pour être reconnues par les lymphocytes T, doivent au préalable être rendues accessibles, c'est-à-dire « présentées » sous forme de courts peptides, au récepteur pour l'antigène présent à la surface du lymphocyte T (TCR). Cette fonction de **présentation de l'antigène** (en réalité un peptide) est la mission essentielle des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

Le polymorphisme génétique des molécules du CMH conduit à une extrême variabilité interindividuelle de la capacité à présenter un peptide donné et donc à induire la réponse de lymphocytes T spécifiques. En pathologie, des différences de susceptibilité à de nombreuses maladies et à des infections microbiennes sont conditionnées par la présence ou l'absence de certaines variantes (allèles) de molécules du CMH chez le sujet.

Le polymorphisme génétique du CMH en fait également le déterminant principal de l'**histocompatibilité**, c'est-à-dire l'acceptation ou le rejet des greffes entre donneur et receveur. Cette propriété est à l'origine de sa découverte par Jean Dausset et de sa dénomination. Ainsi, le CMH humain est dénommé HLA (*Human Leukocyte Antigen*) car la première molécule d'histocompatibilité identifiée avait été repérée par son caractère d'antigène de groupe leucocytaire, absent des hématies.

Outre cette fonction dans l'immunité adaptative impliquant les lymphocytes T, certaines molécules codées par des gènes du CMH ont aussi un rôle important dans l'**immunité innée** (voir chapitre 6).

II. Le complexe génique HLA (figure 7.1)

Les gènes HLA classiques codent pour les molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et qui exercent un rôle majeur dans l'histocompatibilité. Ils sont localisés sur le bras court du chromosome 6. Le complexe est subdivisé en trois régions qui contiennent chacune de nombreux autres gènes, avec ou sans fonction immunologique :

- la région CMH de classe I comprend 3 gènes HLA de classe I dits « classiques » : HLA-A, HLA-B et HLA-C ;
- la région CMH de classe II comprend 3 paires de gènes HLA de classe II dits « classiques » : HLA-DP (gènes DPA1 et DPB1), HLA-DQ (DQA1 et DQB1) et HLA-DR (DRA et DRB1) ;
- située entre les régions I et II, une région riche en gènes impliqués dans la réponse immune, historiquement appe-

lée région de classe III, mais sans fonction de présentation. On y retrouve notamment des gènes codant pour des protéines du système du complément (C2, C4, facteur B), pour le TNF et pour les lymphotoxines.

Il existe aussi des antigènes HLA dits « non classiques », de classe I ou de classe II, peu ou pas étudiés dans la pratique médicale, présentant une structure proche, plus ou moins polymorphiques, pouvant être impliqués dans certaines étapes des réponses immunitaires.

III. Les deux classes de gènes HLA classiques

A. Les caractéristiques génétiques communes aux deux classes

- **Polymorphisme génétique multi-allélique** : il existe dans l'espèce humaine un très grand nombre d'allèles pour chaque gène HLA classique, plusieurs milliers pour la plupart d'entre eux. Ce sont donc les gènes les plus polymorphiques du génome humain. Chaque individu est **hétérozygote** pour la plupart de ses gènes HLA de classe I et de classe II, et n'exprime pour chaque locus qu'un (si homozygote) ou deux (si hétérozygote) allèles parmi tous les allèles présents dans la population générale. Cette caractéristique rend chaque individu quasiment unique.
 - **Polymorphisme de la protéine correspondante (allotype HLA)** : chaque allèle code pour une protéine caractérisée par des variations de séquence peptidique portant sur un petit nombre d'acides aminés, par comparaison aux protéines codées par d'autres allèles.
 - **Transmission « en bloc » et codominance** : chez un individu donné, pour chaque gène, l'hétérozygotie se traduit par l'expression des deux allotypes portés chacun par un chromosome 6. L'ensemble des gènes HLA de l'un des chromosomes 6 paternels et de l'un des chromosomes 6 maternels est donc transmis sous forme d'**haplotype** (« bloc ») aux enfants, selon les lois de Mendel. Au sein d'une famille, la probabilité d'une identité HLA entre frères ou sœurs est ainsi d'une chance sur quatre. Pour la même raison, il existe un **déséquilibre de liaison positif entre les allèles de gènes HLA différents**. Par exemple, dans la population caucasienne HLA-A1 est très souvent associé à HLA-B8 et HLA-DR17. Ceci signifie que la probabilité de trouver associés deux allèles particuliers est supérieure au simple hasard.
- La nomenclature des gènes HLA classiques est très précise et harmonisée au niveau international. Les techniques initiales de typage HLA par sérologie ont permis d'identifier

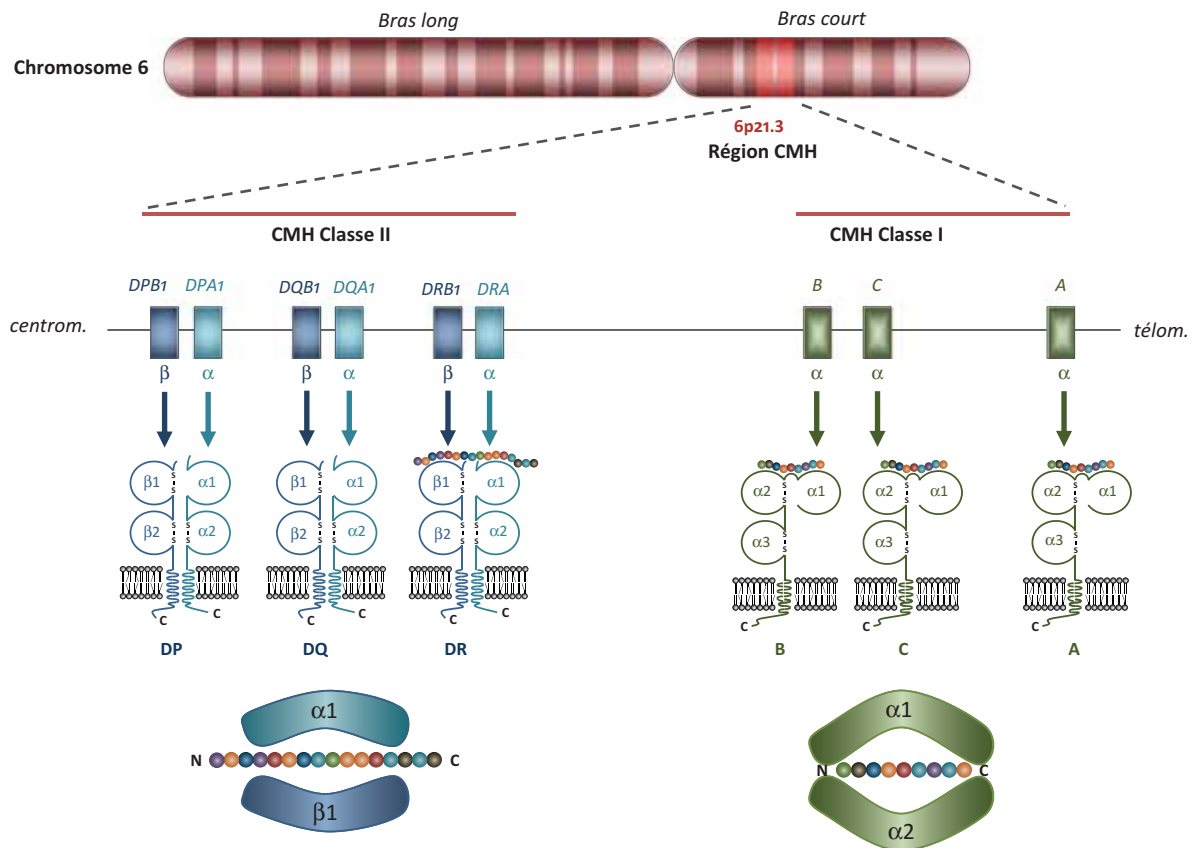


Figure 7.1

Position des gènes du CMH de classe II et de classe I sur le bras court du chromosome 6.

Les gènes des chaînes α (DPA1, DQA1 et DRA) et β (DPB1, DQB1 et DRB1) des molécules de classe II sont présents sur ce chromosome. Seules les chaînes α des molécules de classe I sont codées par des gènes localisés sur le chromosome 6. Le gène de la β 2-microglobuline est localisé sur le chromosome 15. Le sillon antigénique représenté dans la partie basse de la figure est formé des domaines α 1 et α 2 de la chaîne α pour le CMH de classe I et des domaines α 1 et α 2 des chaînes α et β pour le CMH de classe II.

des familles d'allotypes désignées par le nom du gène et un numéro (par exemple HLA-A1, HLA-B27, HLA-DR3...). La nomenclature actuelle d'avril 2010 inclut le nom du gène, suivi des numéros de la famille allélique (2 premiers chiffres, aussi appelé 1^{er} champ ou *field* en anglais) et de l'allèle (2 ou 3 chiffres pour le moment, 2^e champ) dans cette famille, séparés par «*» et «:». Exemple : HLA-A*02:101, HLA-DRB1*13:01.

B. Les produits des gènes CMH (figure 7.2)

Les molécules CMH sont des glycoprotéines de membrane. Les produits des gènes de classe I ou de classe II ont la même structure générale. Ce sont des hétérodimères transmembranaires composés d'une chaîne α et d'une chaîne β pour les

classes II, et d'une chaîne α associée à la β 2 microglobuline pour les classes I, qui s'apparient de manière non covalente.

La partie extra-cellulaire de l'hétérodimère expose deux domaines proximaux (proches de la membrane cellulaire) conformés selon le modèle « domaine immunoglobulinique » et deux domaines distaux de structure originale comportant chacun une plage de feuilletts β -plissés surmontée d'une hélice α .

L'appariement des deux domaines distaux délimite un sillon médian dans lequel peut s'enchaîner un peptide : **la poche à peptide**. Cette fixation s'opère selon le modèle « clé-serrure », ce qui exige une complémentarité suffisante entre la forme et les caractéristiques physico-chimiques du sillon et celles du peptide.

Le sillon a pour vocation de contenir un peptide dont 2 à 4 acides aminés doivent se nicher dans des « **poches**

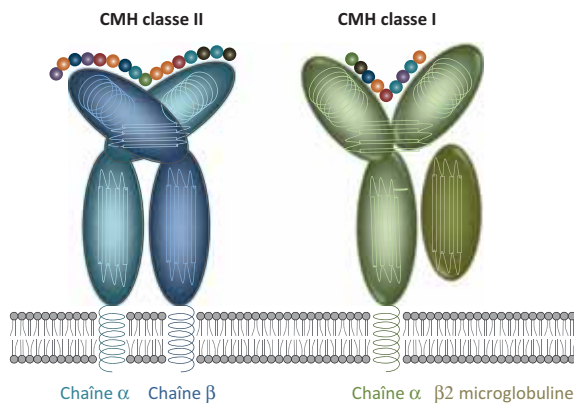


Figure 7.2

Structure moléculaire des molécules de classe I (en vert) et de classe II (en bleu) du CMH.

À noter que ces molécules, y compris la $\beta 2$ -microglobuline (en vert vif), appartiennent à la superfamille des immunoglobulines pour leurs domaines proximaux (proches de la membrane phospholipidique, figurée en jaune) comme l'indique la présence de feuilletts β -plissés. Par contre, les sillons de présentation ont une structure particulière avec un fond de feuilletts β -plissés et des hélices α .

d'ancrage» situées en son fond, ce qui n'est possible que si ces acides aminés d'ancrage ont des caractéristiques physico-chimiques adéquates.

Le peptide est retenu dans sa position par des liaisons non covalentes réparties sur toute la longueur du sillon, ce qui stabilise aussi la molécule HLA. L'enchâssement du peptide est en effet une nécessité pour que la molécule HLA parvienne à la surface de la cellule.

Chaque gène **CMH de classe I** code pour une chaîne α , ancrée dans la membrane, qui possède trois domaines extra-cellulaires. Son domaine proximal $\alpha 3$ s'apparie à la **$\beta 2$ -microglobuline** qui est une protéine invariante formant un domaine immunoglobulinique, codée par un gène qui n'appartient pas au complexe génique HLA. Les domaines distaux $\alpha 1$ et $\alpha 2$ délimitent le sillon de présentation des peptides. Les extrémités des hélices α de ces domaines sont rapprochées, ce qui ferme le sillon. Le peptide enchâssé est donc de petite taille, en moyenne 9 acides aminés, car ses deux extrémités sont bloquées dans le sillon.

Chaque paire de gènes **CMH de classe II** code pour deux chaînes, une chaîne α et une chaîne β , ancrées dans la membrane et comportant chacune deux domaines extra-cellulaires. L'appariement des domaines distaux $\alpha 1$ et $\beta 1$ délimite le sillon de présentation. Les extrémités de leurs hélices α sont moins rapprochées que dans le cas de la classe I et le sillon de présentation est ici ouvert. Le peptide peut déborder et donc être plus long, entre 12 et 25 acides aminés. Sa partie médiane doit quand même satisfaire à des contraintes d'ancrage, comme pour le CMH de classe I.

Si l'on considère l'ensemble des molécules HLA codées par un même gène, on constate que des peptides de séquence très variable peuvent s'y enchâsser, pourvu qu'ils respectent les conditions de taille et les critères d'ancrage. La portion centrale du peptide n'a pas besoin de respecter de critères stricts. À la surface de la cellule, l'ensemble des molécules HLA d'un allotype donné présente ainsi une collection de peptides à un instant donné. L'origine de ces peptides diffère selon qu'il s'agit de molécules de classe I ou de classe II (voir partie IV, « Formation des complexes CMH-peptides »).

Le polymorphisme allélique des gènes HLA porte essentiellement sur les zones des gènes qui vont constituer la poche à peptide. Des polymorphismes en dehors de cette région existent aussi, sans fonction biologique connue, mais ceux qui se trouveront localisés à la surface de la molécule HLA pourront induire la production d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur en cas de transplantation en situation HLA non identique.

C. L'expression des gènes du CMH

L'expression des gènes du CMH classique dépend de leur classe, du type cellulaire, et est influencée par des cytokines pro-inflammatoires.

1. L'expression des gènes CMH de classe I

Pratiquement toutes les cellules nucléées expriment des molécules CMH de classe I. Leur densité varie selon le type cellulaire. On observe une forte densité (10^5 par cellule) sur les lymphocytes, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques; une densité intermédiaire (10^4) sur les cellules épithéliales et endothéliales; une densité faible, voire nulle sur les hématies, les cellules du pancréas, des glandes salivaires, les hépatocytes, les neurones, la cornée, le placenta. La densité d'expression peut augmenter dans un contexte inflammatoire sous l'action de cytokines.

2. L'expression des gènes CMH de classe II

L'expression des molécules CMH de classe II est limitée à l'état de repos aux **Cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (CAP)** : cellules dendritiques, monocytes/macrophages, lymphocytes B et cellules épithéliales thymiques. L'activation de ces cellules augmente la densité d'expression des molécules CMH II à leur surface.

Chez l'homme, les lymphocytes T quiescents n'expriment pas les molécules CMH de classe II, alors que l'activation de ces cellules induit cette expression.

Les cellules épithéliales et endothéliales n'expriment pas les molécules CMH de classe II à l'état basal, mais peuvent les exprimer dans un contexte inflammatoire.

D. Deux classes de molécules CMH présentant les antigènes à deux populations de lymphocytes T

Les lymphocytes T caractérisés par l'expression des molécules **CD8** sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules **CMH de classe I**. L'expression ubiquitaire de ces dernières permet aux mécanismes effecteurs de l'immunité dépendant des lymphocytes T CD8 de s'exercer vis-à-vis de la quasi-totalité des cellules nucléées.

Les lymphocytes T qui expriment les molécules **CD4** sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules CMH de classe II à la surface des CPA « professionnelles ».

On parle de **restriction** à la classe I ou à la classe II de la reconnaissance dans le contexte du CMH.

IV. La formation des complexes CMH-peptides (figure 7.3)

L'expression à la surface des cellules des molécules de classe I et de classe II est subordonnée à l'enchaînement d'un peptide : il n'y a pratiquement pas de molécules CMH « vides » à la surface des cellules.

L'**apprêtement** (ou *processing*) des antigènes correspond à l'ensemble des étapes préalables à l'enchaînement d'un peptide dans la poche à peptide. Les peptides issus de la fragmentation des protéines intra-cellulaires sont présentés très rapidement, ce qui permet aux lymphocytes T d'exercer presque « en temps réel » l'immunosurveillance et leur action cytotoxique sur des cellules qui présentent des peptides antigéniques (ex. infection virale) ou des peptides du soi modifié (ex. : transformation tumorale).

L'approvisionnement des molécules du CMH en peptides tire parti des processus normaux du catabolisme cellulaire, différents selon qu'il s'agit de protéines endogènes (synthétisées par la cellule elle-même) ou exogènes (antigènes membranaires ou issus du milieu extra-cellulaire). Ces processus sont complétés par l'intervention de **molécules spécialisées** (enzymes, transporteurs protéiques), qui pour certaines sont codées par des gènes (invariants ou très peu variants) localisés dans la région II du CMH.

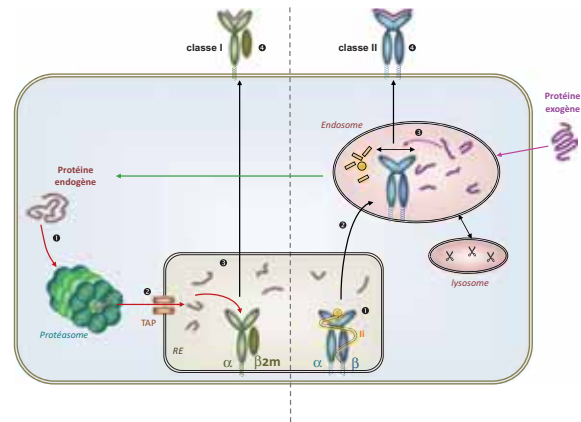


Figure 7.3

Apprêtement des antigènes protéiques.

La partie gauche de la figure (en vert) montre l'apprêtement des peptides présentés par les molécules de classe I. (1) Les protéines endogènes ubiquitinylées sont dégradées dans le protéasome. (2) les peptides ainsi produits sont transportés par les molécules TAP (*Transporter associated with Antigen Processing*) vers le Réticulum endoplasmique (RE) où ils se lient (3) au sillon de présentation d'une molécule de classe I du CMH. (4) Le complexe CMH de classe I-peptide est rapidement exporté à la membrane cellulaire. La partie droite de la figure (en bleu) montre l'apprêtement des peptides présentés par les molécules de classe II. (1) La molécule, protégée par la chaîne invariante (Ii), qui bloque le sillon de présentation, est synthétisée dans le Réticulum endoplasmique (RE). (1') Parallèlement, des protéines exogènes sont internalisées par endocytose dans la cellule dans un endosome (2) Le complexe CMH de classe II/Ii est transporté également vers l'endosome. La fusion de l'endosome avec des lysosomes apporte des enzymes protéolytiques qui dégradent à la fois l'antigène et la chaîne Ii. Ceci permet aux peptides produits à partir de l'antigène de se fixer au sillon de présentation des molécules de classe II devenu accessible. (3) Le complexe CMH de classe II-peptide est alors exporté à la membrane cellulaire. La flèche au milieu du schéma indique le phénomène de cross-présentation qui permet à certains antigènes exogènes d'être présentés par les molécules de classe I.

L'origine des peptides présentés dépend de la classe du CMH, avec des particularités notables dans le cas des cellules dendritiques (voir paragraphe ci-dessous).

A. Les molécules de classe I présentent des fragments de protéines endogènes

Les molécules présentées sont des protéines synthétisées dans le cytosol, protéines du « soi » en « fin de vie » ou défectueuses (protéines qui n'acquiescent pas leur conformation correcte ou « ratés » de la biosynthèse). La cellule traite de la même façon les protéines codées par son propre génome et les protéines qui peuvent être présentes dans le cytosol après transformation maligne ou parce qu'elles sont codées par un génome viral.

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

On distingue 3 étapes dans l'apprêtement :

- fragmentation : après «étiquetage» des protéines à éliminer par la fixation d'ubiquitine, elles sont dégradées par le protéasome, tunnel multi-enzymatique qui assure la dégradation de protéines en libérant des peptides de longueur variable;
- translocation des peptides issus du protéasome vers le Réticulum endoplasmique : la très grande majorité des peptides sera totalement dégradée, mais environ un millièbre sera injecté dans le Réticulum endoplasmique par le **transporteur TAP** (*Transporter associated with Antigen Processing*);
- l'un des peptides injectés dans le réticulum pourra alors s'enchaîner dans le sillon béant d'une molécule de classe I en cours de formation, la stabiliser et permettre son achèvement vers la surface de la cellule.

L'extrémité N-terminale des peptides trop longs pour s'enchaîner peut éventuellement être raccourcie par des peptidases présentes dans le cytosol ou le Réticulum endoplasmique.

Les cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'Interféron- γ (IFN- γ), améliorent l'efficacité du processus d'apprêtement, notamment en induisant la formation de l'immunoprotéasome. Dans cet organite, les protéases du protéasome présent dans la cellule à l'état de repos sont remplacées par des protéases spécialisées aboutissant à un meilleur respect des exigences d'enchaînement de l'extrémité C-terminale du peptide.

L'ensemble des peptides enchaînés par les diverses molécules de classe I exprimées à la surface de la cellule constitue donc un échantillonnage de la fabrication des **protéines endogènes** normales ou du « non-soi », quasiment en instantané. Cette particularité permet d'éviter que les mécanismes effecteurs de l'immunité adaptative n'entraînent des dommages collatéraux : une cellule qui réalise une protéosynthèse anormale sera correctement repérée par les lymphocytes T CD8+ effecteurs spécifiques d'un peptide produit par cette cellule, mais une cellule saine voisine (innocent bystander) ne risquera pas d'être lésée.

B. Les molécules de classe II présentent des protéines exogènes

Dès sa synthèse dans le Réticulum endoplasmique, l'hétérodimère CMH de classe II s'associe à la **protéine invariante Ii**. La chaîne Ii s'enroule (comme le serpent d'un caducée) autour de l'hétérodimère, avec deux conséquences importantes :

- elle obstrue le sillon de présentation, ce qui empêche la capture d'un peptide présent dans le Réticulum endoplasmique;

48

- elle déroute le complexe (hétérodimère de classe II + Ii) vers les vésicules intracytoplasmiques composant l'endosome. L'endosome est un compartiment subcellulaire comprenant des vésicules d'acidité croissante qui assure le recyclage naturel et permanent des membranes de la cellule, **l'ingestion de protéines exogènes** et la fusion avec les lysosomes, qui apportent des protéases actives à pH acide.

La conjonction du transport du complexe (classe II + Ii) vers une vésicule de l'endosome permet aux protéases lysosomales de fragmenter les protéines captées dans la vésicule et de rogner progressivement la chaîne Ii. Un peptide lysosomal dérivé des protéines dégradées peut alors s'enchaîner, ce qui permet à la molécule de classe II chargée en peptide de gagner la membrane plasmique. Les molécules de classe II présentent donc en surface un échantillon « mixte », issu des protéines transmembranaires du « soi » recyclées et des protéines exogènes. Cet échantillonnage est le reflet du micro-environnement de la cellule.

Il existe une exception à cette présentation des antigènes exogènes par les molécules du CMH de classe II. En effet, grâce à un phénomène appelé présentation croisée, les cellules dendritiques ont la capacité de récupérer des antigènes exogènes (antigènes de micro-organismes, antigènes tumoraux) et de les présenter au sein de leurs molécules HLA de classe I, donc sans devoir les synthétiser. Pour ce faire, soit les antigènes exogènes internalisés par endocytose gagnent le cytosol pour y être dégradés par le protéasome, soit les antigènes exogènes sont dégradés dans les endosomes et les peptides générés sont chargés sur les molécules de classe I lors de leur phase de recyclage au sein des endosomes. Ce processus permet la mise en œuvre de réponses T CD8+ anti-infectieuses ou antitumorales, ce qui ne serait pas possible si ces deux compartiments étaient étanches.

V. La reconnaissance des molécules CMH à la surface de la cellule par les lymphocytes T (figure 7.4)

À l'étape de reconnaissance de l'antigène, les lymphocytes T examinent la surface de la cellule présentatrice. Quand des molécules HLA présentent un peptide qui correspond à la spécificité de l'immunorécepteur du lymphocyte T, le signal d'activation s'amorce. Dans le cas contraire, le lymphocyte T s'éloigne et reste quiescent, cherchant par ces tâtonnements successifs sa cible.

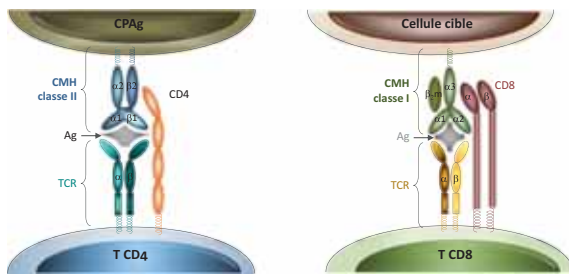


Figure 7.4

L'interaction entre le récepteur pour l'antigène (TCR) du lymphocyte T, son co-récepteur (CD4 ou CD8) et le complexe CMH-peptide.

La molécule CD4 du lymphocyte T CD4 se lie au domaine β 2 non polymorphique de la chaîne β du CMH de classe II. La molécule CD8 du lymphocyte T CD8 se lie au domaine α 3 non polymorphique de la chaîne α du CMH de classe I.

Au niveau moléculaire, un complexe ternaire se forme dans lequel le peptide antigénique est en « sandwich » entre la molécule HLA et le TCR $\alpha\beta$. Le paratope du TCR $\alpha\beta$ est alors en contact avec :

- d'une part, les acides aminés de la partie centrale du peptide accessibles entre les berges du sillon;
- d'autre part, plusieurs acides aminés des hélices α qui bordent le sillon de la molécule HLA classique.

Le TCR $\alpha\beta$ reconnaît ainsi un « **ligand composite** » dans lequel :

- environ un tiers des acides aminés (2 à 4) sont ceux du peptide antigénique;
- deux tiers sont des acides aminés des deux hélices du CMH.

En raison du polymorphisme du CMH, et à partir d'une protéine donnée, chaque allotype HLA présente des peptides conformes à ses contraintes d'ancrage et comporte lui-même des acides aminés variant par rapport aux autres allotypes. Une même protéine sera donc reconnue différemment par les lymphocytes T de deux individus distincts, c'est-à-dire que le plus souvent ce ne seront pas les mêmes peptides de celle-ci qui seront présentés par le CMH puis reconnus par les lymphocytes T.

Le processus d'activation du lymphocyte T commence ainsi par un signal cognitif, initié par l'interaction du TCR $\alpha\beta$ avec son peptide antigénique enchâssé dans la molécule CMH. Il nécessite l'implication d'un « co-récepteur » (CD4 ou CD8 selon la population lymphocytaire T considérée) qui interagit avec la molécule HLA :

- la molécule CD4 se lie au domaine proximal non polymorphique d'une molécule de classe II;
- la molécule CD8 se lie au domaine proximal α 3, non polymorphique d'une molécule de classe I.

Ainsi, les lymphocytes T CD4+ peuvent répondre face à des cellules qui expriment des molécules de classe II, et les lymphocytes T CD8+ peuvent répondre face à toute cellule qui exprime des molécules de classe I.

Comme mentionné plus haut, la conformation des niches à peptides des allèles HLA d'un individu détermine l'ensemble des peptides capables de s'enchaîner dans au moins une de ses molécules. Ainsi le polymorphisme des allèles HLA explique des spécificités de réponses T différentes entre les individus lors d'une infection, car chacun peut présenter des peptides différents en provenance d'un virus donné. La résultante est l'existence de sujets **bon ou mauvais répondeurs** en fonction du type, de la quantité et du pouvoir immunogène des peptides présentés. À l'extrême, certains individus s'avèrent incapables de répondre efficacement à un antigène donné, avec des conséquences sur l'immunité anti-infectieuse et l'efficacité de certains vaccins.

L'hétérozygotie constitue un avantage, car le nombre de molécules CMH exprimées à la surface des cellules, l'existence de plusieurs gènes dans chaque classe et leur allotypie multiplient les chances pour un peptide donné de pouvoir s'enchaîner, donc de pouvoir induire une réponse immunitaire adaptative chez un individu donné. Comparés aux homozygotes, les sujets hétérozygotes ont un répertoire plus vaste de peptides présentables car ils ont une « double chance » de présentation pour chaque gène CMH exprimé.

En raison des contraintes d'apprêtement et d'enchâssement, une protéine antigénique donnée ne comporte généralement qu'un très petit nombre de peptides aptes à être présentés efficacement au lymphocyte T spécifique (**épitope dominant**). Pour un même antigène, en fonction du polymorphisme, l'épitope dominant peut cependant être différent selon les individus. Les autres fragments peptidiques – **dits sous-dominants ou privés** – de l'antigène n'interviennent généralement pas ou peu dans la réponse immunitaire. Ils sont moins bien enchâssables ou plus fragiles quand la protéine est fragmentée, ils sont moins présents à la surface des cellules et sont donc moins aptes à stimuler les lymphocytes correspondants. Enfin, la majorité des fragments peptidiques issus de l'antigène reste « invisible » pour les lymphocytes T. On parle de peptides **cryptiques**.

En transplantation, l'absence d'identité HLA entre donneur et receveur en classe I et/ou II induit l'apparition de lymphocytes T CD8 et/ou CD4 dirigés contre le donneur, qui reconnaissent notamment l'association HLA du non-soi et peptides du donneur comme étrangers, la restriction au soi de la reconnaissance n'étant pas parfaite.

Par ailleurs, certaines toxines bactériennes, appelées **super-antigènes**, sont capables d'établir directement (sans apprêtement) un pontage entre une molécule HLA

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

de classe II et un certain nombre (en général élevé, plus de 1 %) de lymphocytes T. Ces super-antigènes se fixent à une région non polymorphique de la molécule CMH et à une région V β adéquate, quelle que soit leur spécificité. Ce pontage a comme conséquence l'activation polyclonale de ces lymphocytes T générant une réponse inflammatoire importante.

VI. Les autres molécules HLA et molécules apparentées

A. Les récepteurs de la famille KIR des cellules NK reconnaissent certaines molécules de classe I classique

La possibilité d'interaction entre CMH et KIR (*Killer Ig-like Receptor*) est déterminée par un acide aminé critique à une position précise de l'hélice α 1 du CMH, sans que le peptide enchâssé n'intervienne dans la reconnaissance. Il s'agit :

- de HLA-C, dont les divers allotypes peuvent être répartis en deux sous-groupes (C1/C2), cibles de la famille KIR2;
- d'un sous-groupe d'allotypes de HLA-B, cible de la famille KIR3;
- et de quelques allotypes de HLA-A.

B. La reconnaissance des molécules apparentées au HLA

Les molécules de classe I non classiques de type HLA-E s'expriment principalement en cas de stress et peuvent alors être reconnues par certains récepteurs des cellules NK. De même, les molécules HLA-G jouent un rôle lors de la grossesse. Elles sont exprimées par le placenta, ce qui leur permet de contrôler les cellules NK qui envahissent l'utérus gravide.

Les molécules MICA ou MICB sont reconnues par le récepteur NKG2D, présent sur les cellules NK ou des lymphocytes T non conventionnels. Leur expression sur les épithéliums est induite par le stress, et elles jouent un rôle important dans le maintien de l'intégrité de ces structures.

Les molécules CD1 ont une structure apparentée aux molécules HLA, mais leurs gènes sont localisés sur un autre chromosome. Elles présentent des antigènes non protéiques à des lymphocytes T non conventionnels, à l'interface de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (voir [chapitre 9](#) pour plus de détails).



À retenir

- Les gènes et les protéines du CMH sont extrêmement polymorphes (allotypie). Les individus sont généralement hétérozygotes pour leurs haplotypes CMH.
- Les molécules de classe I et de classe II comportent un sillon de liaison à un peptide antigénique dont la possibilité d'enchâssement est déterminée par l'allotypie du CMH.
- Les lymphocytes T ne peuvent reconnaître un antigène protéique qu'après que celui-ci a été apprêté (fragmenté), enchâssé dans une molécule CMH et présenté à la surface cellulaire.
- La reconnaissance de l'antigène est restreinte au CMH : les berges du sillon de la molécule CMH et le peptide antigénique enchâssé sont reconnus conjointement par l'immunorécepteur TCR du lymphocyte T.
- Les lymphocytes T CD4+ reconnaissent un peptide antigénique enchâssé dans une molécule de classe II.
- Les molécules de classe II sont présentes sur les CPA permettant l'initiation de la réponse des lymphocytes T CD4+.
- Les lymphocytes T CD8+ reconnaissent un peptide antigénique enchâssé par une molécule de classe I.
- Les molécules de classe I sont présentes sur la plupart des cellules, qui peuvent être détruites par les lymphocytes T CD8+ si elles ont produit elles-mêmes la protéine antigénique reconnue comme du « non-soi » (infection) ou du « soi » anormal (cancer).
- La diversité interindividuelle considérable des molécules du CMH leur fait jouer un rôle majeur dans l'immunité adaptative et dans l'immunité des greffes.

Chapitre

8

c0040

Les cellules dendritiques

Estelle Seillès⁸, Bernard Bonnotte, Yann Godet, Cyrille Hoarau,
Michelle Rosenzweig

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	52
II. L'origine et les sous-types des cellules dendritiques	52
III. Le recrutement des cellules dendritiques	53
IV. La reconnaissance et capture de l'antigène	53
V. La maturation des cellules dendritiques	54
VI. La migration des cellules dendritiques	55
VII. L'activation des lymphocytes par les cellules dendritiques	56

⁸ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

La réponse immunitaire spécifique est différente de la réponse immunitaire innée car elle est spécifique d'un antigène. Les principales cellules impliquées dans cette réponse sont les CPA et les lymphocytes qui sont activés par la reconnaissance de l'antigène. Trois types de cellules ont constitutionnellement des propriétés de présentation de l'antigène nécessaire à la mise en place de la réponse immunitaire adaptative : les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B qui sont alors appelés les cellules présentatrices professionnelles. Toutefois seules les cellules dendritiques sont capables de stimuler des lymphocytes T naïfs. Les cellules dendritiques représentent une population hétérogène de cellules ayant comme origine des précurseurs médullaires. Deux grands sous-types sont individualisés, qui diffèrent sur les plans phénotypique et fonctionnel, les cellules Dendritiques Myéloïdes (mDC) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC). Les cellules dendritiques sont spécialisées dans la capture, le transport, l'apprêtement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Ces antigènes sont le plus souvent issus de pathogènes. Elles sont réparties dans tout l'organisme où elles jouent le rôle de cellules sentinelles. Elles sont dotées de capacité de migration, et de ce fait peuvent se déplacer du site de capture des antigènes vers les sites d'interactions cellulaires. Les cellules dendritiques ont la capacité de déclencher une réponse immunitaire, utile dans la défense anti-infectieuse ou antitumorale. Les cellules dendritiques sont aussi impliquées dans des processus de tolérance importants pour empêcher par exemple le développement de maladies auto-immunes. En effet, une « mauvaise » présentation, c'est-à-dire une présentation des antigènes par des cellules dendritiques non fonctionnelles, ne déclenche pas de réponse et induit une tolérance immunitaire envers ces antigènes. Les cellules dendritiques représentent par ailleurs le lien entre l'immunité innée et l'immunité spécifique adaptative.

II. L'origine et les sous-types des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques de l'épiderme, qui portent depuis son nom, sont les premières à avoir été décrites par Paul Langerhans en 1868, puis les cellules dendritiques ont été identifiées dans leurs fonctions par Ralph Steinman et Zanvil Cohn en 1973. Ces cellules sont caractérisées par de longs prolongements cytoplasmiques comparables à des

dendrites. L'amélioration des techniques de purification des cellules dendritiques a permis de mieux comprendre leurs fonctions et de découvrir leur importante capacité de stimulation des lymphocytes T, 100 à 300 fois plus élevée que celle des splénocytes. Ces cellules sont aussi très efficaces pour la capture et l'apprêtement d'antigènes. Elles induisent alors des réponses T effectrices.

A. L'origine

Les cellules dendritiques dérivent d'un **progéniteur hématopoïétique**. Au cours de la différenciation dans la moelle osseuse, les précurseurs s'orientent soit vers la lignée monocyttaire, soit vers la lignée dendritique. Le progéniteur des cellules dendritiques, appelé DCP (*common-Dendritic Cell Progenitor*), génère des mDC ou classiques et des pDC.

B. Les sous-types de cellules dendritiques

Les cellules Dendritiques Myéloïdes, CD11c+CD123^{low}, sont considérées comme les CPA professionnelles, capables d'apprêter et de présenter les antigènes, de sécréter de grandes quantités d'interleukine-12 (IL-12). Elles expriment également des molécules de costimulation. Elles disposent de toutes les caractéristiques nécessaires pour l'activation des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺.

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes, CD11c-CD123^{high}, doivent leur nom à leur ressemblance morphologique avec des plasmocytes. À l'origine, elles étaient appelées « cellules productrices d'Interféron (IFN) » du fait de leur capacité à produire de grandes quantités d'IFN α après activation.

En fonction de leur **localisation anatomique**, plusieurs sous-types de cellules dendritiques peuvent être identifiés. Chaque sous-type a des rôles distincts dans le contrôle du type de réponse immunitaire et exprime des récepteurs différents pour la reconnaissance des micro-organismes.

Par exemple, dans la peau, il existe deux types distincts de cellules dendritiques : les cellules de Langerhans dans l'épiderme et les cellules dendritiques interstitielles dans le derme. La classification des cellules dendritiques peut tenir compte de leur origine, de leur localisation tissulaire, de leur phénotype ou de leurs fonctions. Cela reflète l'hétérogénéité de ces cellules qui est une des caractéristiques essentielles de la lignée dendritique. Cette hétérogénéité leur permet une adaptation des fonctions au type d'agression et au micro-environnement, indispensable pour le fonctionnement immunitaire et indissociable de leur utilisation en thérapeutique.

III. Le recrutement des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont très nombreuses dans tous les tissus en contact avec le milieu extérieur dans lesquels elles forment un réseau de **cellules sentinelles**, notamment au sein des épithéliums muqueux (bouche, œsophage, poumon, vagin, utérus, vessie...) et dans la peau. En cas de signal de danger, elles peuvent atteindre rapidement toute zone inflammatoire. Le recrutement des cellules dendritiques est dépendant des chimiokines qui sont produites sur le site inflammatoire par les cellules de la réponse innée ou les cellules de l'épithélium. Ceci peut conduire à une augmentation de 5 à 10 fois du nombre de cellules dendritiques présentes dans un site donné. Les cellules dendritiques immatures expriment un répertoire de récepteurs qui leur permet notamment de répondre à des chimiokines inflammatoires.

Les principales cytokines et chimiokines attractives pour les cellules dendritiques sont le GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor) et le MIP-3 α (Macrophage Inflammatory Protein-3 α) aussi appelé CCL20. Ces deux facteurs sont produits par les tissus inflammatoires (surtout les épithéliums) ou néoplasiques.

De plus, les cellules dendritiques expriment une variété de récepteurs pour des stimuli **chimiostimulés autres que les chimiokines**, tels que les signaux de « danger tissulaire ». Ces stimuli sont produits rapidement (quelques minutes) au site inflammatoire et représentent le signal précoce permettant le recrutement des cellules dendritiques ou de leurs précurseurs. Il s'agit de molécules lipidiques bioactives, de composants dérivés des bactéries comme les peptides formylés, des composants du complément comme la fraction C5a, de substances antimicrobiennes comme les défensines. Des signaux sont également délivrés par des cellules engagées dans la voie de mort cellulaire, comme les protéines de choc thermique (HSP, *Heat Shock Protein*), libérées par les cellules nécrotiques, les nucléotides intra-cellulaires ou l'acide urique.

IV. La reconnaissance et capture de l'antigène

Les cellules dendritiques sentinelles sont dispersées dans la majorité des tissus ou elles se trouvent dans un état **immature**. Dans cet état, elles disposent d'une grande capacité à reconnaître et à capturer les antigènes (issus de pathogènes

ou de cellules tumorales), mais présentent un faible pouvoir activateur des lymphocytes T. Les cellules dendritiques immatures capturent les antigènes pour les apprêter dans le but de les présenter aux lymphocytes T. Toutes les sous-populations de cellules dendritiques n'ont pas les mêmes propriétés de capture antigénique. En effet, les pDC possèderaient de plus faibles capacités de capture d'antigènes que les mDC. Dans de nombreux cas, cette capture d'antigène est associée à l'activation et/ou à la maturation des cellules dendritiques.

A. La reconnaissance des « signaux danger »

Les cellules dendritiques reconnaissent les micro-organismes grâce à des immunorécepteurs pour certains motifs moléculaires conservés communs aux micro-organismes, les PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) désormais appelés **MAMPs** (*Microbial Associated Molecular Patterns*). Des produits cellulaires tels que les protéines du choc thermique (HSP), les HMGB1 (*High Mobility Group Box 1 protein*), la β -défensine et l'acide urique, appelés **DAMP** (*Danger Associated Molecular Patterns*), peuvent aussi être reconnus par les cellules dendritiques. Les récepteurs des MAMPs et des DAMPs, appelés **PRRs** (*Pattern Recognition Receptors*) peuvent être classés en plusieurs groupes : TLR, CLR et NLR principalement (voir [chapitre 3](#)).

Les récepteurs du groupe des *Toll-Like Receptors* (**TLR**) reconnaissent selon leur type différentes molécules (lipides, acides nucléiques, protéines, carbohydrates...) et sont exprimés à la surface cellulaire ou dans des compartiments intra-cellulaires. Chez l'Homme, une dizaine de TLR ont été identifiés et sont exprimés différemment selon le sous-type de cellules dendritiques.

Les récepteurs du groupe des **lectines de type C** (CLR) sont des molécules qui reconnaissent et fixent la partie carbohydrate des glycoprotéines qui jouent un rôle d'ancrage des divers agents pathogènes. Différents sous-types de cellules dendritiques expriment différents CLR : BDCA2 (*blood DC antigen 2*) pour les pDC, la langéline/CD207 spécifique des cellules de Langerhans, ou DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific Intercellular Adhesion Molecule-3-Grabbing Non-Integrin*) pour les cellules dendritiques interstitielles.

Les récepteurs du groupe des NOD Like Récepteurs (**NLR**) représentent une famille de récepteurs cytoplasmiques reconnaissant des composants intra-cellulaires des micro-organismes. Après la reconnaissance des MAMPs, les NLR activent des voies de signalisation aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires. Les NLR sont

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

décrits comme des récepteurs déclencheurs de l'activation de l'**inflammasome**, qui est un complexe macromoléculaire, entraînant spécifiquement l'activation d'une caspase inflammatoire. L'inflammasome favorise ainsi la maturation des **cytokines** inflammatoires **interleukine-1 β** et interleukine 18, en les clivant *via* l'activation de sa caspase 1 et est responsable de l'activation de processus inflammatoires.

Ce type d'activation impliquant la cascade inflammasome est principalement décrit dans les macrophages et les cellules dendritiques.

Ainsi, ces différents récepteurs des cellules dendritiques reconnaissent des MAMPs et des DAMPs différents et leur engagement entraîne une cascade spécifique de signalisation aboutissant à un profil particulier d'expression de gènes. Ces récepteurs délivrent donc des signaux moléculaires distincts engendrant un type différent d'activation des cellules dendritiques et donc une réponse immunitaire adaptée au danger identifié.

B. La capture de l'Ag

Après un contact microbien ou après stimulation par des cytokines inflammatoires, les cellules dendritiques **capturent les antigènes**. Les cellules dendritiques immatures sont capables de capturer et d'apprêter une grande variété de molécules et de micro-organismes. Différents mécanismes peuvent être utilisés par les cellules dendritiques pour capturer les antigènes : l'endocytose, la phagocytose ou la pinocytose. Les antigènes solubles sont captés par micropinocytose ou macropinocytose. Ces mécanismes consistent en la formation de replis membranaires qui s'intègrent dans le cytoplasme sous forme de petites vésicules. La cellule dendritique peut absorber («boire») l'équivalent de son volume en l'espace d'une heure. Les antigènes solides (ou particulaires) sont captés par endocytose et phagocytose.

Les cellules dendritiques immatures expriment de nombreux récepteurs qui facilitent l'endocytose :

- le **récepteur du mannose** peut se lier à de nombreuses glycoprotéines mannosylées exprimées par de multiples micro-organismes (*Candida*, *Pneumocystis*...);
- les récepteurs pour le fragment constant des IgG (**Fc γ RI**) ou des IgE (**FcRII** ou **CD23**) permettent de capter des antigènes associés à des immunoglobulines sous forme de complexes immuns;
- les récepteurs **scavengers (éboueurs)** se lient aux lipoprotéines modifiées et permettent leur phagocytose;
- les récepteurs de la famille des lectines C;
- les récepteurs pour les corps apoptotiques;
- les récepteurs du complément CR3 et CR4.

L'internalisation de l'antigène est un processus propre aux cellules dendritiques immatures qui diminue au cours de leur maturation. En effet, les propriétés d'endocytose, de macropinocytose ou de phagocytose sont perdues lorsque les cellules dendritiques deviennent matures, avec notamment une diminution de l'expression des récepteurs spécifiques de l'endocytose et de la phagocytose.

V. La maturation des cellules dendritiques

Une fois l'antigène capturé, plusieurs événements s'enchaînent et se succèdent dans la vie des cellules dendritiques pour aboutir à leur maturation, à l'apprêtement de l'antigène, et, après migration, à sa présentation aux lymphocytes T. Les cellules dendritiques peuvent reconnaître l'environnement de différentes façons et plusieurs stimuli vont permettre leur maturation. Lors du processus d'activation, elles interagissent avec d'autres effecteurs de l'immunité présents au site inflammatoire. L'invasion par les agents pathogènes aboutit en effet à l'activation des cellules effectrices de l'immunité innée (neutrophiles, mastocytes, cellules NK, basophiles). En fonction des interactions cellulaires et du micro-environnement cytokinique créé par ces cellules, les cellules dendritiques entrent dans un programme spécifique de maturation avec comme résultat final l'induction des différents types de réponses T. Les cellules dendritiques orchestrent donc les différents acteurs de l'immunité et de ce fait font le **lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative**.

Après avoir capturé des antigènes, les cellules dendritiques migrent dans les ganglions lymphatiques pour achever leur maturation, car seules les cellules dendritiques matures présentent efficacement les antigènes aux lymphocytes T. La maturation et la migration des cellules dendritiques sont deux processus qui ont lieu le plus souvent simultanément. La migration de cellules dendritiques immatures des tissus périphériques vers les organes lymphoïdes secondaires est possible, mais, dans ce cas, elles initient un processus de tolérance. La maturation des cellules dendritiques peut être déclenchée par différents stimuli :

- MAMP et DAMP reconnus par les PRRs;
- des cytokines inflammatoires;
- des complexes immuns reconnus par les récepteurs pour les Fc des immunoglobulines;
- des molécules de la superfamille des récepteurs au TNF comme le CD40L.

Ce **processus de maturation** comprend plusieurs événements coordonnés : des changements de morphologie, de cytosquelette et de mobilité, la perte de la capacité de phagocytose/endocytose et de sécrétion des chimiokines, la surexpression des molécules de costimulation et d'adhérence, la translocation des complexes peptide-CMH à la surface de la cellule, la sécrétion de cytokines impliquées dans la polarisation de la réponse immunitaire (figure 8.1).

Les **cellules dendritiques immatures** ont pour fonction la **capture** de l'antigène. Elles ont une activité de phagocytose et de pinocytose très intense, mais une capacité de présentation très faible. Leur surface comporte peu de molécules de CMH et de costimulation.

Les **cellules dendritiques matures** sont dévolues à la **présentation** de l'antigène. Elles ont des propriétés de

phagocytose diminuées. Par contre, elles ont une capacité de présentation très forte. Elles expriment à leur surface de grandes quantités de molécules de CMH et des molécules de costimulation (CD80, CD86, CD40).

VI. La migration des cellules dendritiques

Les agents pathogènes envahissent les tissus périphériques alors que les lymphocytes sont concentrés dans les organes lymphoïdes secondaires. Les cellules dendritiques, grâce à leur propriété de migration au cours de la maturation, font le lien entre la périphérie et les organes lymphoïdes

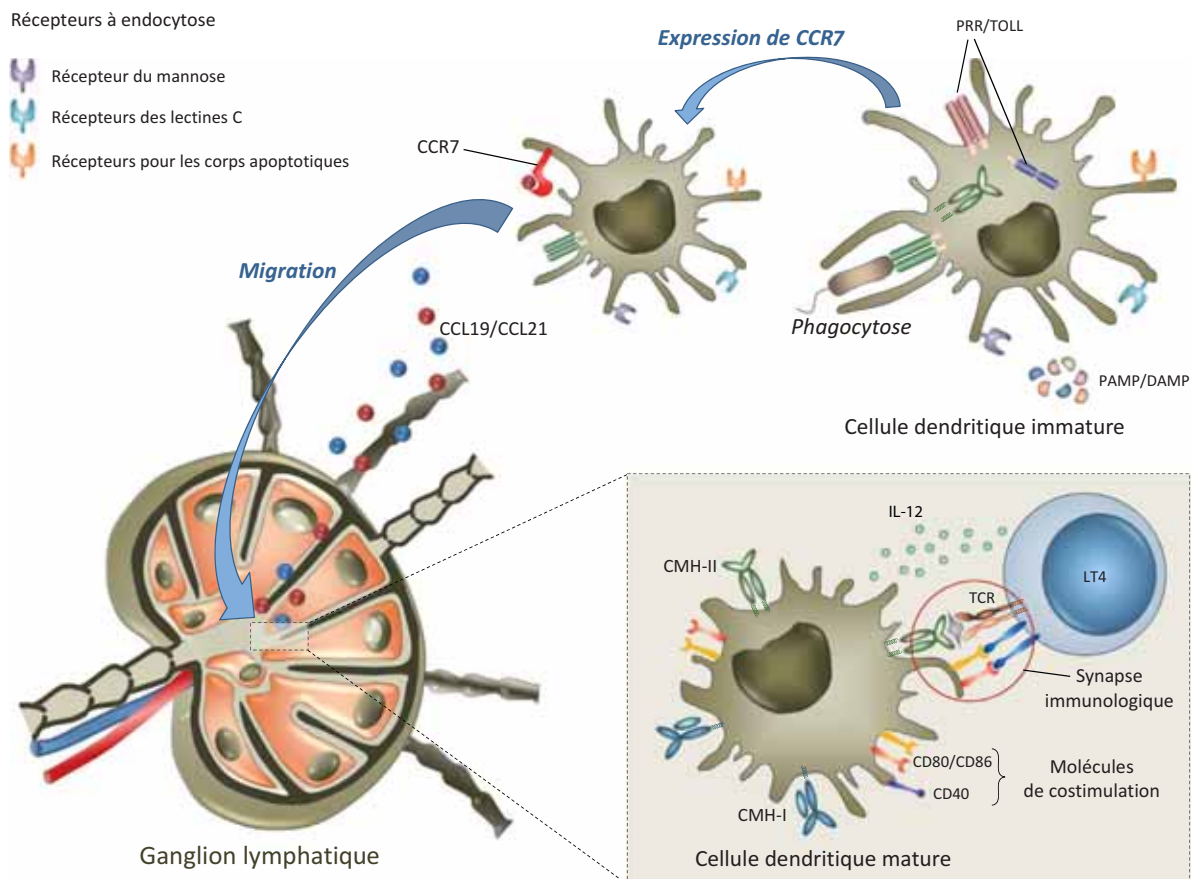


Figure 8.1

Maturation et migration des cellules dendritiques, puis mise en place de la synapse immunologique.

Les cellules dendritiques immatures (en haut à droite) se différencient en cellules dendritiques matures tout en migrant dans les organes lymphoïdes secondaires suite à la détection d'un signal de danger. Ces cellules dendritiques matures peuvent alors activer les lymphocytes T dans la zone paracorticale (en bas à droite). Le dialogue bidirectionnel cellule dendritique-lymphocyte T s'effectue alors à travers la synapse immunologique.

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

secondaires. La bonne coordination entre la maturation et la migration des cellules dendritiques est une étape clé dans la sensibilisation des lymphocytes. L'activation des cellules dendritiques est suivie d'un changement radical dans le répertoire des récepteurs de chimiokines qu'elles expriment, et ce changement permet leur migration de la périphérie vers les ganglions lymphatiques de drainage. En effet, la maturation est associée à la diminution d'expression des récepteurs de chimiokines inflammatoires et à l'expression *de novo* de CCR7. Ce récepteur reconnaît deux chimiokines, CCL19 et CCL21, qui sont sécrétées dans les zones riches en lymphocytes T des organes lymphoïdes secondaires. Les cellules dendritiques quittent ainsi les tissus inflammatoires et entrent dans la circulation lymphatique qui les conduit vers les ganglions lymphatiques de drainage. CCR7 est le récepteur principal qui oriente la mobilisation des cellules dendritiques vers les compartiments riches en lymphocytes T des ganglions ([figure 8.1](#)).

VII. L'activation des lymphocytes par les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques matures ont donc toutes les propriétés pour stimuler efficacement les lymphocytes T. Après avoir capturé et apprêté les antigènes (voir [chapitre 7](#)), elles migrent dans les régions riches en lymphocytes et expriment en grande quantité à leur surface des complexes peptide-CMH ainsi que des molécules de costimulation. Elles peuvent alors délivrer aux lymphocytes T les signaux d'activation, de prolifération et de différenciation qui leur sont nécessaires. L'activation complète conduisant à l'expansion clonale des lymphocytes T nécessite une interaction prolongée entre le lymphocyte T et la cellule dendritique. Le dialogue lymphocyte T- cellule dendritique fait intervenir la reconnaissance du peptide par le récepteur T (TCR) associé au complexe CD3, les molécules du CMH, les molécules de costimulation et les molécules d'adhésion. Cette transmission d'informations dans les deux sens, entre ces deux

cellules, illustre le concept de **synapse immunologique**, en raison de certaines analogies avec les synapses neuronales ([figure 8.1](#)). Dans les secondes suivant le contact des membranes cellulaires, l'engagement d'un petit nombre de TCR avec un complexe CMH-peptide entraîne une redistribution des molécules membranaires conduisant en 30 minutes à la formation d'une synapse qui aboutira à la transcription des signaux d'activation lymphocytaires (voir [chapitre 11](#)). Les cellules dendritiques interviennent dans ce dialogue comme activateurs, mais aussi comme régulateurs de la réponse immunitaire en orientant la **polarisation fonctionnelle** des lymphocytes T vers la voie fonctionnelle la plus adaptée à l'agression (voir [chapitre 11](#)). Enfin, une interaction avec des cellules dendritiques matures est nécessaire pour une survie à long terme des lymphocytes T et leur différenciation en cellules mémoires (voir [chapitre 16](#)).



À retenir

- Les cellules dendritiques dérivent d'un progéniteur hématopoïétique.
- Il existe des cellules dendritiques myéloïdes et des cellules dendritiques plasmacytoïdes.
- Les cellules dendritiques forment un réseau de cellules sentinelles exprimant divers PRRs.
- Les cellules dendritiques sont des CPA professionnelles.
- Les cellules dendritiques sont les seules à pouvoir activer des lymphocytes T naïfs.
- Les cellules dendritiques immatures des tissus capturent les antigènes.
- Les cellules dendritiques ayant capturé des antigènes migrent dans les ganglions pour achever leur maturation.
- Les cellules dendritiques jouent un rôle majeur dans le dialogue entre la réponse immunitaire innée et adaptative, et orientent la polarisation fonctionnelle des lymphocytes T.

Chapitre

9

c0045

Origine, différenciation et répertoire lymphocytaire T

Jean-Daniel Lelièvre⁹, Gilles Thibault, Antoine Toubert, Guy Gorochov

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	58
II. Le récepteur T pour l'antigène (<i>T-Cell Receptor</i> ou TCR)	58
III. Le thymus	60
IV. Le développement lymphocytaire T	61
V. Les lymphocytes T non conventionnels	66

⁹ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Ce chapitre explique l'origine et la différenciation des lymphocytes T depuis la moelle osseuse jusqu'à la sortie du thymus. Durant cette différenciation, les précurseurs lymphocytaires T acquièrent un récepteur de surface spécifique de l'antigène (TCR). La structuration finale du TCR dépendant des hasards des recombinaisons de l'ADN, plusieurs étapes de reconnaissance des TCR par des antigènes du soi s'effectuent dans le thymus. Ces étapes appelées **sélections** visent à conserver un répertoire de lymphocytes T capables de reconnaître un grand nombre d'antigènes extérieurs ou du soi modifiés (antigènes tumoraux) et de survivre en périphérie (sélection positive), mais ne reconnaissant pas les antigènes du soi (sélection négative). À côté des lymphocytes T $\alpha\beta$, dits conventionnels, on décrit des lymphocytes T $\gamma\delta$ et les lymphocytes NKT faisant partie des CLI (cellules lymphoïdes innées) ayant des fonctions et un développement différents. L'étude de ces lymphocytes sera abordée en fin de chapitre. Une grande partie des éléments sur lesquels repose la connaissance des mécanismes régissant l'ontogénie T provient d'expériences effectuées dans les modèles murins. Le développement des lymphocytes T de la souris et de l'homme diffère cependant par certains points. Ce qui est observé chez l'homme est décrit ici, en ne précisant qu'à de rares exceptions les différences existant avec le modèle murin.

II. Le récepteur T pour l'antigène (T-Cell Receptor ou TCR)

A. Le TCR du lymphocyte T mature

Le lymphocyte T reconnaît *via* son TCR des peptides antigéniques présentés par le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH, voir [chapitre 7](#)). Le TCR des lymphocytes T CD4 reconnaît des peptides de 12 à 25 acides aminés présentés par les CMH de classe II des CPA. Ces peptides proviennent de la dégradation intra-cellulaire de protéines extra-cellulaires. Le TCR des lymphocytes T CD8 reconnaît des peptides de 9 acides aminés présentés par les CMH de classe I, présents sur toutes les cellules de l'organisme. Ces peptides sont d'origine intra-cellulaire.

B. La structure du complexe TCR-CD3 (figure 9.1)

Il est important de distinguer les chaînes du TCR proprement dit, permettant la reconnaissance de l'antigène, du complexe CD3 qui assure la transduction d'un signal d'activation dans le lymphocyte T suite à cette reconnaissance.

Le TCR est, à la surface du lymphocyte T, un complexe multimoléculaire comportant :

- un module de reconnaissance, ou TCR proprement dit, constitué d'un hétérodimère de la famille des immunoglobulines (α/β sur la [figure 9.1](#)), avec pour chaque chaîne un domaine variable distal, un domaine constant proximal, une partie transmembranaire et quelques acides aminés intracytoplasmiques;
- un module de transduction du signal, ou complexe CD3 qui comprend :
 - 4 molécules de la superfamille des immunoglobulines avec un domaine extra-cellulaire arrangées de part et d'autre du TCR en deux hétérodimères $\gamma\epsilon$; et $\delta\epsilon$,
 - un dimère $\zeta\zeta$ ou $\zeta\eta$ localisé entre les deux chaînes du TCR.

Dix motifs d'activation ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine Activating Motif*) sont présents sur les portions intracytoplasmiques du complexe CD3.

1. Le module de reconnaissance : le TCR

On distingue deux types de TCR en fonction des chaînes qui le constituent : TCR $\alpha\beta$ et TCR $\gamma\delta$. Ces derniers représentent un type de lymphocytes T particuliers minoritaires dans le sang circulant (< 10 % des lymphocytes T, faisant partie des cellules de l'immunité innée) qui sera abordé en fin de chapitre. Le TCR est un membre de la superfamille des immunoglobulines (voir [chapitre 15](#)) composé d'une chaîne α et d'une chaîne β comportant chacune un domaine variable et un domaine constant. Chaque TCR est différent d'un lymphocyte T à l'autre, les différences étant liées à des modifications dans les régions variables des chaînes qui le composent (ci-dessous). Ces deux chaînes sont reliées par un pont disulfure. La partie intracytoplasmique (COOH terminale) du TCR est courte. L'organisation spatiale du TCR montre que la partie variable comporte 3 domaines tournés vers l'extérieur CDR1, CDR2 et CDR3 (*Complementarity determining regions*). Les domaines CDR1 et CDR2 reconnaissent les hélices α du CMH alors que le domaine CDR3 est en contact avec le peptide présent dans le sillon du CMH.

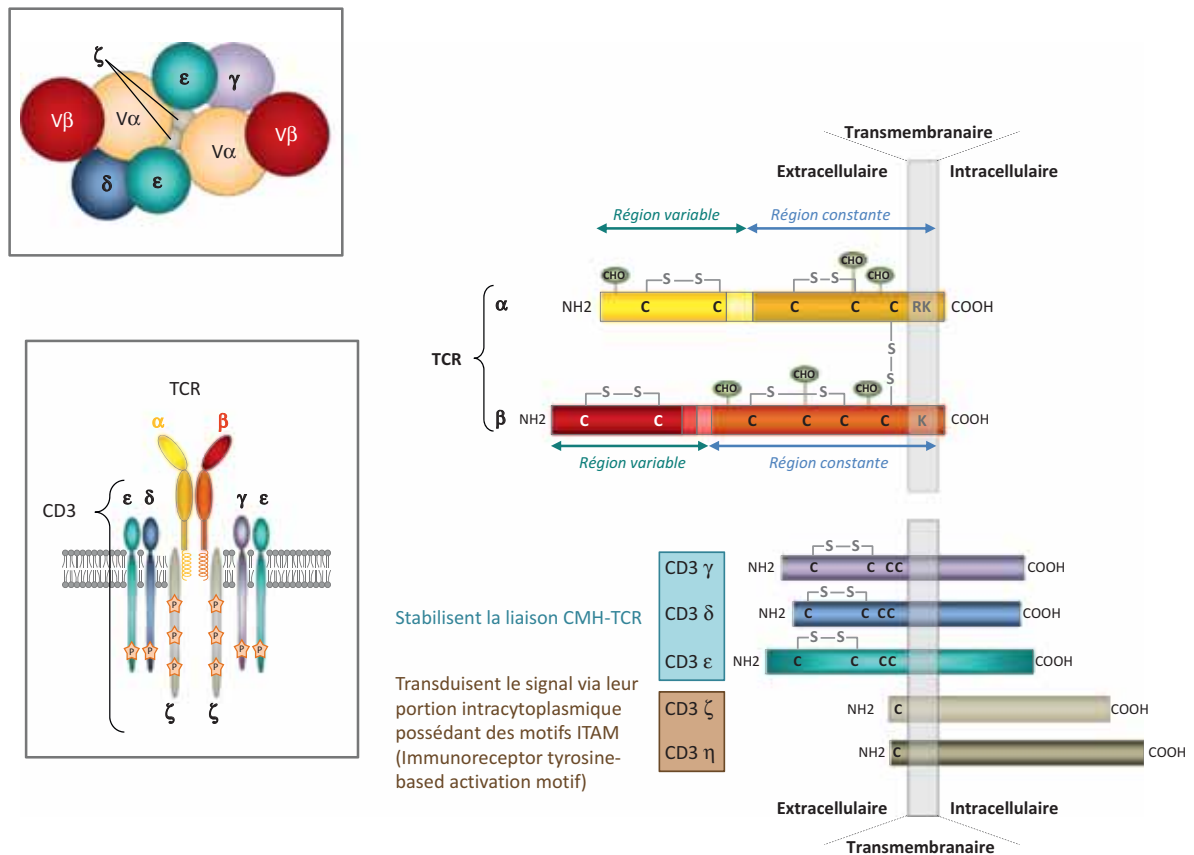


Figure 9.1
Le TCR, récepteur pour l'antigène des lymphocytes T.

2. Le module de transduction du signal : le complexe CD3

Le TCR qui reconnaît l'antigène est associé au complexe CD3 qui transmet un signal à l'intérieur de la cellule. Contrairement au TCR, le complexe CD3 est formé de plusieurs peptides invariants : les chaînes γ , δ , ϵ et ζ/η . Les chaînes γ , δ , ϵ du complexe CD3 ont, comme les chaînes du TCR, font partie de la superfamille des immunoglobulines, mais possèdent toutefois une queue intracytoplasmique un peu plus longue. Les chaînes ζ et leur variant la chaîne η (contenant 42 AA de plus en position C terminal), comportent à l'inverse une longue portion intracytoplasmique avec plusieurs motifs de type ITAM (*Immuno-receptor Tyrosine Activation Motif*) sièges de résidus tyrosine cibles de phosphorylation par des protéines kinases spécifiques à l'origine de la transduction d'un signal

d'activation. Il y a aussi des ITAM sur les autres chaînes du CD3, avec 10 ITAM en tout pour un complexe TCR-CD3.

3. Les molécules CD4 et CD8 (figure 9.2)

Les molécules CD4 et CD8 sont des déterminants majeurs des lymphocytes T et permettent de distinguer en périphérie des lymphocytes auxiliaires exprimant la molécule CD4 et des lymphocytes cytotoxiques exprimant la molécule CD8. Ces molécules co récepteurs pour le TCR, également importantes pour distinguer les différents stades de maturation des thymocytes au cours de l'ontogénie, appartiennent à la superfamille des immunoglobulines. Les molécules CD4 et CD8 stabilisent l'interaction CMH/TCR en interagissant avec une partie faiblement polymorphe du CMH et participent à la signalisation intra-cellulaire en recrutant des kinases de type Src, les protéines p56^{lck}.

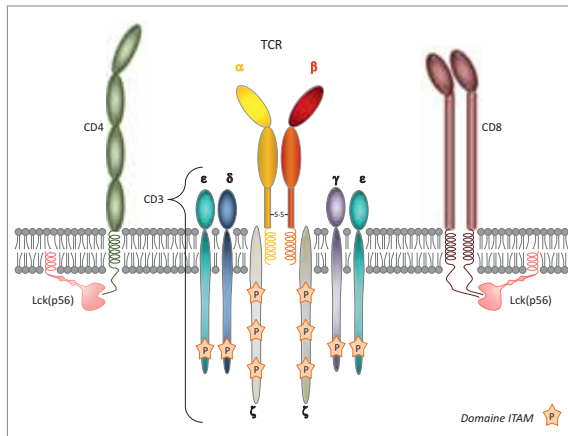


Figure 9.2

Association TCR/CD4 ou CD8.

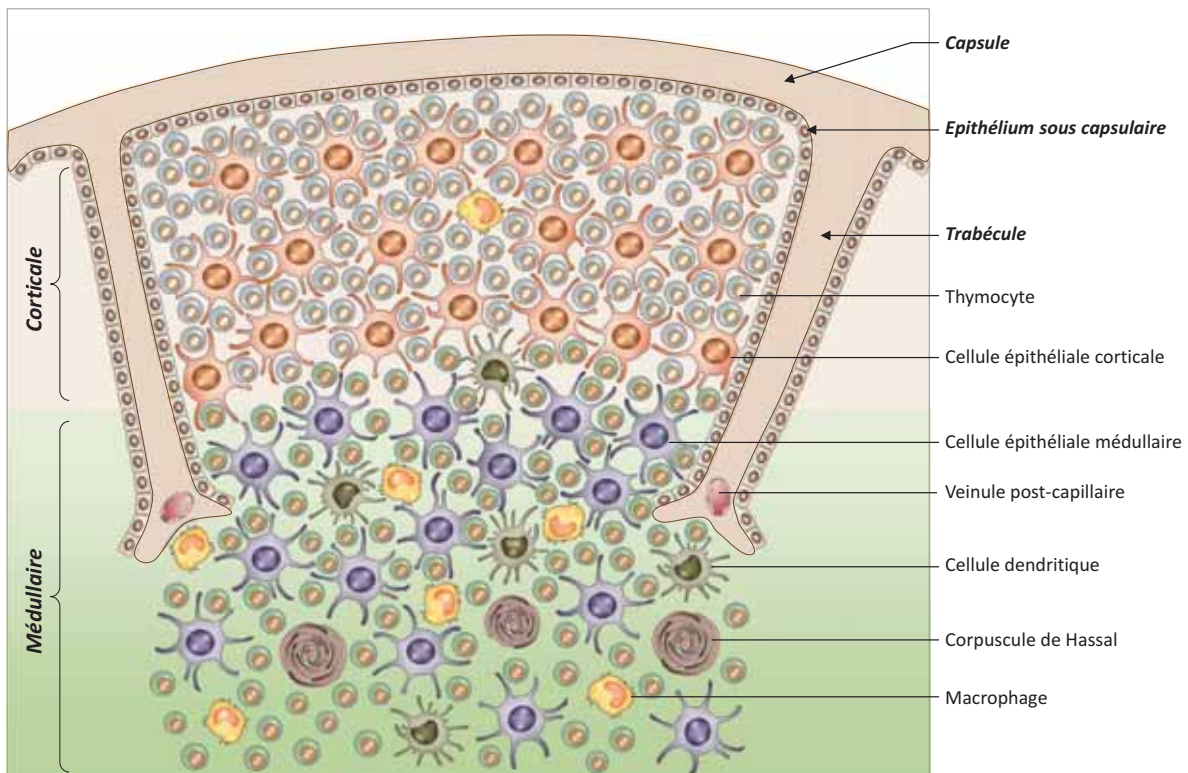
Les molécules CD4 et CD8 vont venir stabiliser le complexe CMH/TCR. Leurs tailles leur permettent de se fixer au MHC (classe I pour les CD8, classe II pour les CD4) sur la cellule présentatrice d'antigène. Les protéines p56^{Lck} recrutées à la partie intracytoplasmique des molécules CD4 et CD8 participent à la signalisation intra-cellulaire.

III. Le thymus

A. La structure

Le thymus a été défini dans le chapitre 2. On peut rappeler ici qu'il s'agit d'un organe impair, médian, bilobé, thoracique ou le plus souvent cervico-thoracique, situé dans le médiastin antérieur. Son aspect classique en tomodynamométrie prend la forme d'un triangle.

Sur le plan histologique, chaque lobe thymique est organisé en unités fonctionnelles, les lobules séparés entre eux par des invaginations de la capsule appelées trabécules (figure 9.3). Au sein de ces lobules, on distingue une zone externe, la corticale, et une zone plus centrale, la médullaire. Les précurseurs lymphoïdes provenant de la moelle osseuse pénètrent dans le thymus par des veinules post-capillaires situées au niveau de la jonction cortico-médullaire, migrent vers le cortex pour se diriger ensuite vers la médullaire.



Unité histologique = lobule comporte : une zone corticale - une zone médullaire.
Ni canal lymphatique ni sinus sanguin réseau dense d'artérioles et veinules

Figure 9.3

Structure fonctionnelle du thymus. Le lobule et sa composition en cellules lymphoïdes et non lymphoïdes.

Ces différentes régions sont composées de cellules différentes. Outre les thymocytes à leurs différents stades de développement (voir *infra*), on trouve dans le thymus des cellules épithéliales et des fibroblastes dans le cortex et dans la médullaire, mais aussi des macrophages et des cellules dendritiques dans la médullaire (figure 9.3). Chez l'Homme, au sein de cette dernière, on retrouve des structures histologiques particulières, appelées corpuscules de Hassal, composées de cellules épithéliales et de cellules dendritiques et qui seraient le siège de la différenciation des cellules T régulatrices (voir chapitre 12).

B. L'organogénèse et évolution durant la vie

Le thymus provient de la troisième poche pharyngée de l'endoderme. Il est fonctionnel dès la sixième semaine de vie embryonnaire. De très nombreux facteurs sont indispensables à sa formation. La déficience en facteur de transcription Tbx1 est à l'origine d'un syndrome malformatif complexe touchant la tête et les organes cervicaux et intrathoraciques (malformations cardiaques) s'accompagnant d'une absence de thymus et d'un déficit immunitaire grave, le **syndrome de Di George**.

C'est à l'intérieur du thymus que les précurseurs lymphoïdes provenant de la moelle osseuse terminent leur maturation pour aboutir à la formation de lymphocytes T matures dits naïfs. La plus grande part de l'activité du thymus a lieu durant la vie *in utero*. La longue durée de la gestation chez l'Homme fait que le thymus est totalement mature à la naissance, et a déjà produit un grand nombre de lymphocytes T naïfs. Cependant, contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, le thymus reste actif après la naissance. La thymectomie postnatale s'accompagne ainsi d'une diminution sensible du nombre des lymphocytes T naïfs. L'activité thymique diminue ensuite progressivement au cours de la vie, avec une chute plus rapide après l'adolescence, le tissu thymique étant progressivement remplacé par du tissu adipeux. Cependant, cette involution est très variable selon les individus, et une activité thymique notable peut parfois être mise en évidence à un âge très avancé. Il semble d'ailleurs qu'il existe une corrélation positive entre la persistance d'une activité thymique et la longévité.

IV. Le développement lymphocytaire T

Le passage dans le thymus permet aux précurseurs lymphoïdes de se développer pour donner naissance à des lymphocytes T matures dits naïfs. La production journalière est estimée à environ 10^8 lymphocytes par jour.

Lors de ce développement, les lymphocytes immatures appelés thymocytes subissent un certain nombre de modifications phénotypiques. À l'instar de ce qui se passe dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B, les gènes codant pour les chaînes du TCR se réarrangent, aboutissant à la formation d'un pré-TCR puis d'un TCR mature permettant aux thymocytes d'interagir avec les autres cellules du thymus (cellules épithéliales et cellules dendritiques), le but final étant de produire des lymphocytes T susceptibles de reconnaître des antigènes du non-soi ou du soi modifié et ne réagissant pas avec des antigènes du soi.

A. Les différents thymocytes

Les précurseurs thymiques vont pénétrer au niveau de la jonction cortico-médullaire et se diriger sous l'influence de facteurs chimiotactiques vers le cortex puis au cours de leur processus de maturation rejoindre le cortex pour retourner vers la médulla et ressortir à la jonction cortico-médullaire (figure 9.4). Les signaux et interactions avec les autres cellules constituant le thymus présentes dans ces différentes régions vont permettre leur maturation progressive (voir figures 9.3 et 9.4). La maturation des thymocytes est caractérisée par une intense prolifération en réponse notamment à la synthèse intrathymique d'interleukine-7 (IL-7, voir *infra*) et par des phénomènes de mort/survie cellulaire sous la dépendance de signaux transmis par le TCR. En fonction du degré de maturation, on distingue plusieurs stades de maturation thymocytaire.

Le développement des cellules T passe par une série de stades phénotypiques distincts caractérisés par l'expression de plusieurs molécules membranaires importantes, notamment CD4 et CD8. Chez l'Homme – et chez la souris – le développement des thymocytes suit les stades phénotypiques suivants CD4-CD8- (double négatif, DN), CD4 + CD8 + (double positif, DP) et

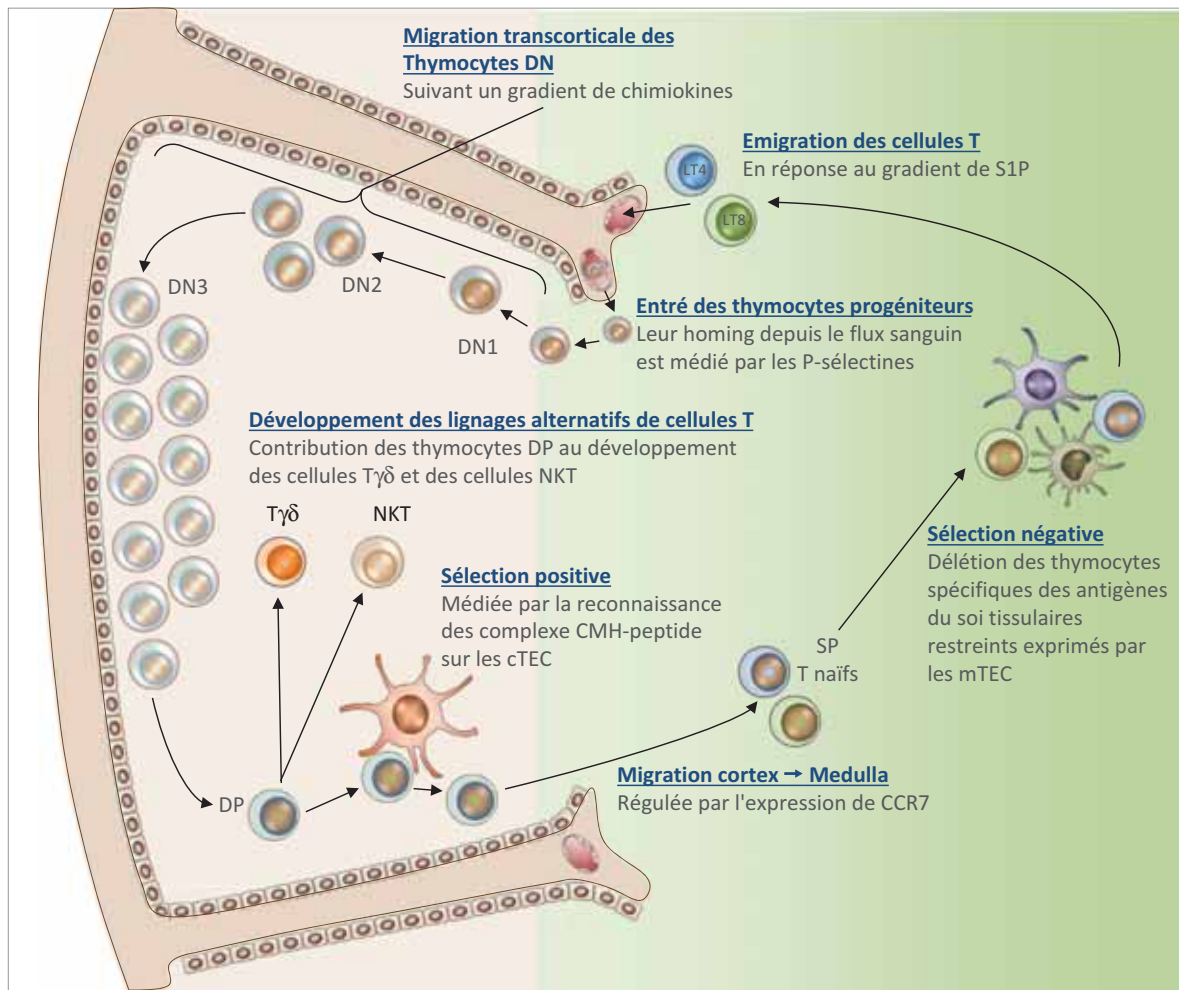


Figure 9.4

Migration des cellules au sein du thymus.

Ce schéma décrit les principales étapes de maturation des lymphocytes T dans la moelle osseuse à partir d'une cellule souche hématopoïétique, puis dans le thymus. Ces étapes se caractérisent par l'expression séquentielle d'antigènes de différenciation (CD, *cluster of differentiation*), une migration des cellules de la moelle osseuse vers la corticale puis la médullaire thymique dans laquelle se déroulent les étapes de sélection clonale centrale. Les cellules naïves, CD4 ou CD8 gagnent les organes lymphoïdes secondaires où elles se différencieront en cellules mémoires après activation antigénique.

CD4 + CD8-, CD3 + ou CD8 + CD4-CD3 + (simple positif, SP) stades.

Le sous-ensemble DN peut être subdivisé en quatre stades (DN1 à DN4). Concomitamment à ces modifications phénotypiques, les thymocytes vont progressivement et perdre leur potentiel alternatif non- T (B, NK, macrophages, DC) jusqu'à ce qu'ils soient pleinement engagés irréversiblement vers la lignée des lymphocytes T (stade DN3).

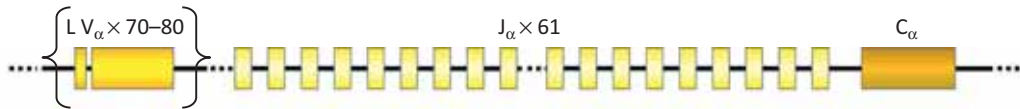
B. Les TCR et les sélections thymiques

1. Les gènes du TCR et leurs réarrangements

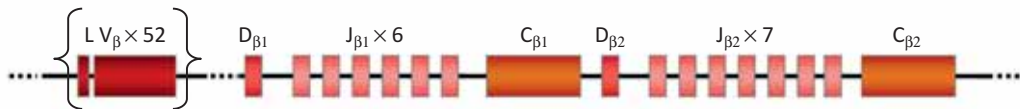
Parallèlement à l'évolution phénotypique, les thymocytes fabriquent par réarrangement les gènes codant pour les chaînes du TCR. Les segments génétiques utilisés sont situés sur les chromosomes 14 (répertoires TCR α et δ) et 7 (répertoires TCR β et γ) (figure 9.5).

1. L2 - Tissu lymphoïde et sanguin

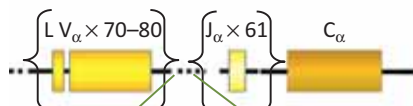
- Locus des chaînes α (Chromosome 14q11)



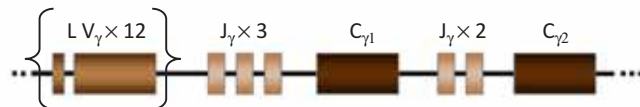
- Locus des chaînes β (Chromosome 7q34)



- Locus des chaînes α



- Locus des chaînes γ (Chromosome 7p14)



- Locus des chaînes δ



Figure 9.6

Réarrangements de type VJ (chaîne α et γ) ou DJ puis VDJ (chaînes β et δ) au cours de la différenciation des thymocytes.

10^8 TCR différents. L'essentiel de la diversité idiotypique des TCR repose sur les parties jonctionnelles qui codent pour les boucles hypervariables CDR3 des chaînes α et β , régions qui interagissent principalement avec les peptides antigéniques.

2. Les sélections thymiques

Les réarrangements des chaînes du TCR conduisent à l'expression de TCR plus ou moins complets à la surface des thymocytes. Ceux-ci permettent la reconnaissance de structures antigéniques présentées par les cellules non-thymocytaires indispensables à la délivrance de signaux de survie ou de mort cellulaire. Les thymocytes passent, en fonction de la maturation de leur TCR, par plusieurs étapes durant lesquelles ils reçoivent ce type de signaux, ce sont les étapes de **sélection**. La finalité de celles-ci est de sélectionner des thymocytes ayant un TCR fonctionnel et non

susceptible d'induire des phénomènes d'auto-immunité en périphérie. Ce système est très coûteux en énergie car les cellules sont sélectionnées *a posteriori*.

Il est important de comprendre que seuls des antigènes du soi sont exprimés et présentés par les cellules épithéliales corticales et par les cellules dendritiques médullaires du thymus. L'avidité du TCR pour le complexe CMH-antigène détermine le type de signal que reçoit le thymocyte. Les différentes étapes franchies au cours de la différenciation des thymocytes et aboutissant à la production de lymphocytes $\alpha\beta$ sont détaillées ci-après.

La β -sélection est la première à survenir au stade DN3 (figure 9.4). Lorsqu'ils ont réarrangé efficacement leur chaîne β , les thymocytes immatures expriment un TCR incomplet appelé pré-TCR correspondant à l'association d'une chaîne β à une chaîne dite pré-T α . Malgré son nom, cette chaîne est très différente d'une chaîne α classique puisqu'elle ne contient pas de domaine variable et est donc

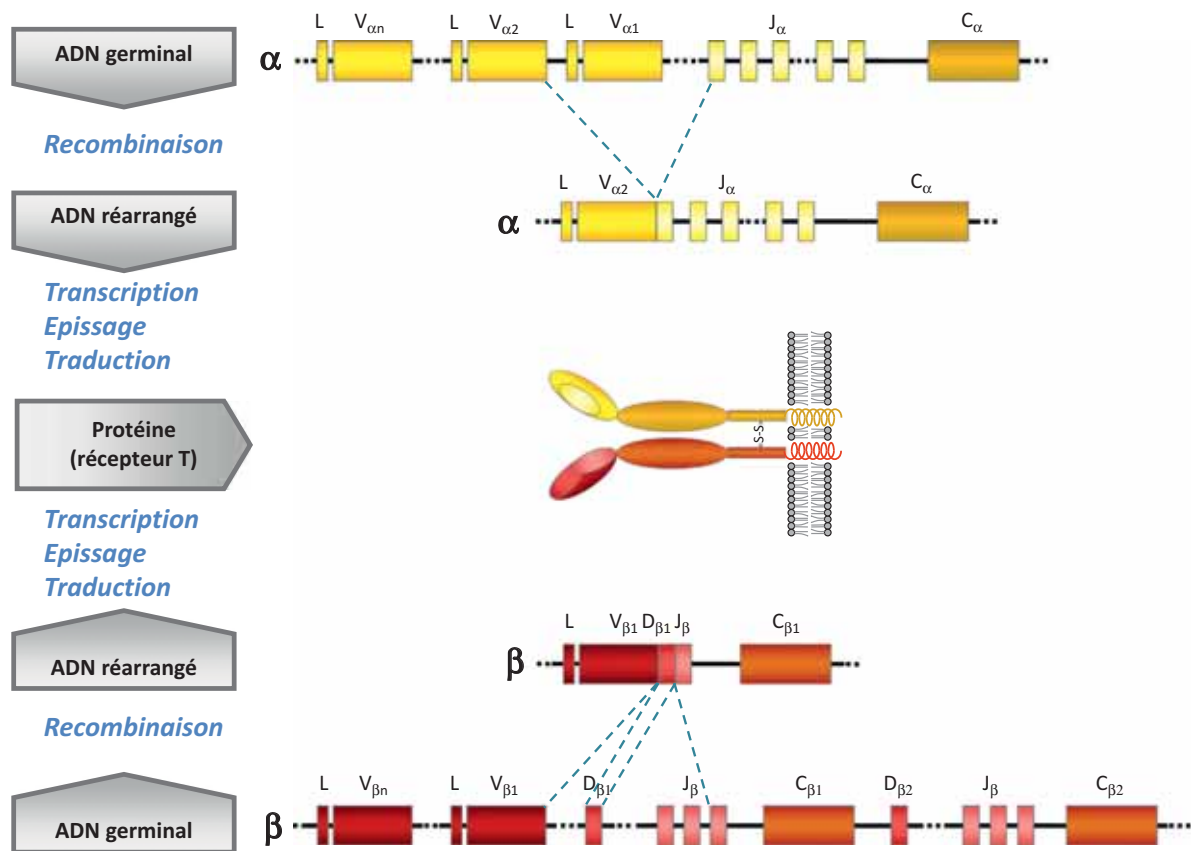


Figure 9.7

Mécanismes impliqués dans la diversité des répertoires des BCR et TCR.

identique sur tous les thymocytes. Ce pré-TCR transmet des signaux de survie et de prolifération. Plus de 90 % des cellules qui arrivent à ce stade meurent du fait de l'absence d'expression de pré-TCR à leur surface. Au cours de cette étape de prolifération survient le réarrangement du locus α . En principe, on pourrait donc trouver en circulation des lymphocytes partageant la même chaîne β , mais exprimant des chaînes α différentes.

La sélection positive a lieu au stade DP lorsque les thymocytes expriment un TCR $\alpha\beta$ potentiellement fonctionnel. Des antigènes du soi sont présentés par les cellules épithéliales corticales aux thymocytes DP. Les thymocytes dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH-peptide du soi ne reçoivent pas de signal de survie et meurent. L'avidité du TCR pour le complexe CMH-peptide du soi est ici intermédiaire. Cette étape permet l'élimination des lymphocytes T impropres à collaborer avec les molécules HLA (CMH humain) de l'hôte. En effet, la reconnaissance

de l'antigène par les lymphocytes T a toujours lieu dans le contexte du CMH. On parle de « restriction de la reconnaissance de l'antigène par le CMH ».

La sélection négative, contrairement aux deux précédentes, s'accompagne d'une mort des cellules recevant un signal trop intense *via* le TCR. Elle entraîne ainsi la délétion des thymocytes exprimant un TCR ayant une trop forte affinité pour les antigènes du soi. Les cellules présentant ces antigènes sont ici les cellules dendritiques situées à la jonction cortico-médullaire. Ces cellules captent les antigènes exprimés par les cellules épithéliales médullaires et les présentent *via* leur CMH aux thymocytes double-positifs DP. La protéine cruciale de cette étape est la protéine AIRE (*AutoImmune REgulator*) présente dans les cellules épithéliales thymiques médullaires et indispensable à l'expression ectopique d'antigènes tissulaires (par exemple l'insuline). Un déficit en AIRE induit un syndrome appelé APECED (*Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal*

Dystrophy) ou APS1 (Auto-immune Polyendocrine Syndrome type 1) associant des manifestations d'auto-immunité et un déficit immunitaire.

La protéine THEMIS (*Thymus Expressed Molecule Involved in positive Selection*) exprimée par les thymocytes DP au moment de la sélection positive et pas après joue un rôle important en inhibant le signal transmis par le TCR par les complexes CMH/protéines du soi expliquant que le même signal induise une survie ou une apoptose.

Suite à ces différentes étapes, les thymocytes donnent naissance à des lymphocytes T naïfs simple-positifs (SP) CD4⁺ ou CD8⁺, reconnaissant respectivement les molécules du CMH de classe I ou de classe II, quittent le thymus par les vaisseaux de la jonction cortico-médullaire.

3. Les facteurs impliqués dans l'ontogénie et la survie des lymphocytes T

De nombreux facteurs sont impliqués dans l'ontogénie des lymphocytes T. Deux facteurs précoces sont particulièrement intéressants à connaître car ils sont impliqués dans des pathologies observées chez l'homme ou peuvent s'avérer utiles dans le cadre de stratégies de reconstitution lymphocytaire T : l'IL-7 et les protéines Notch. L'interleukine 7 produite par les cellules épithéliales thymiques va permettre la prolifération des thymocytes immatures. Les déficits en IL7R (Homme et souris) ou en IL7 (souris) sont à l'origine d'une lymphopénie T. Les protéines de la famille Notch (récepteurs présents à la surface des thymocytes) et leur ligands (présents sur les cellules épithéliales thymiques) sont également des protéines clés de la différenciation T et de la répression de la différenciation B, impliquées notamment dans l'expression de l'IL7R ou du pré-T α . Le répertoire est ensuite considérablement modulé en périphérie par l'interaction avec les différents antigènes. Ces derniers induisent des expansions clonales pouvant persister pendant plusieurs mois.

V. Les lymphocytes T non conventionnels

Chez l'Homme et la souris, à il existe également à côté des lymphocytes T $\alpha\beta$ « classiques » à d'autres populations de lymphocytes T, les lymphocytes T $\gamma\delta$, les lymphocytes iNKT, MAIT connus sous le nom de lymphocytes T non conventionnels, qui peuvent être activés dans un mécanisme distinct des lymphocytes T conventionnels. Ces lymphocytes ont une ontogénie différente et surtout une diversité beaucoup plus restreinte.

A. Les lymphocytes T $\gamma\delta$

Bien qu'ayant des caractéristiques phénotypiques assez similaires (avec notamment expression de la molécule CD3), les lymphocytes T $\gamma\delta$ se distinguent des lymphocytes T $\alpha\beta$ par un grand nombre de points. Contrairement aux lymphocytes T $\alpha\beta$, la plupart des lymphocytes T $\gamma\delta$ matures ont un phénotype double-négatif DN CD4⁻ CD8⁻, ou simple positif SP CD8⁺, ou exceptionnellement SP CD4⁺.

Pendant l'ontogénie, les lymphocytes T $\gamma\delta$ ne passent pas par les mêmes étapes de différenciation intrathymique, et la dichotomie $\gamma\delta/\alpha\beta$ se produit précocement au cours de l'ontogénie T.

La répartition tissulaire des lymphocytes T $\gamma\delta$ après leur sortie du thymus est différente de celle des lymphocytes $\alpha\beta$ qui sont majoritairement dans les ganglions et le sang. On retrouve les lymphocytes $\gamma\delta$ essentiellement dans les tissus, les muqueuses et la peau.

La diversité des TCR $\gamma\delta$ est beaucoup moins grande que celle des TCR $\alpha\beta$. Ainsi, une même chaîne V γ est exprimée par la majorité des lymphocytes $\gamma\delta$, celle-ci variant suivant l'âge. Les TCR $\gamma\delta$ ne sont pas restreints par le CMH. Ils ne reconnaissent pas des épitopes classiques, mais plutôt des épitopes conservés au sein des pathogènes. Pour ces raisons les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont considérés comme des cellules appartenant à l'immunité innée.

B. Les lymphocytes iNKT (invariant Natural Killer)

Les lymphocytes iNKT représentent un groupe hétérogène de lymphocytes T. Comme leur nom l'indique, ils possèdent des caractéristiques phénotypiques propres aux lymphocytes T (notamment un TCR et la présence de CD3), mais également aux lymphocytes NK (expression des molécules CD56 et CD16).

Le TCR des lymphocytes NKT est quasi invariant. La chaîne α est toujours formée à partir de la même association de segments génétiques V α 24 et J α 18. Il existe par ailleurs une certaine diversité des chaînes β exprimées par ces cellules, mais beaucoup plus restreinte que dans le cas des lymphocytes $\alpha\beta$ classiques. Le TCR ainsi formé reconnaît non pas des peptides présentés par le CMH, mais des lipides et des glycolipides présentés par la molécule CD1d.

La fréquence dans le sang des lymphocytes NKT est assez variable (0,001 à 3 % des lymphocytes circulants). Ces cellules jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires, et leur absence ou dysfonction est à l'origine de pathologies auto-immunes, inflammatoires ou tumorales.

C. Les MAIT (lymphocytes T invariants associés aux muqueuses)

Les cellules T invariantes associées aux muqueuses, une nouvelle sous-population de cellules T de type inné, présentent de nombreuses similitudes avec les cellules iNKT, à la fois en termes de propriétés immunologiques et de fonctions. Chez l'Homme, la majorité des cellules MAIT expriment un TCR constitué d'un réarrangement canonique de $V\alpha 7.2-J\alpha 33$ TCR α couplé à des chaînes TCR β limitées (majoritairement $V\beta 2$ ou $V\beta 13$). Les cellules T invariantes associées à la muqueuse sont connues en tant que cellules T non conventionnelles en partie parce qu'elles reconnaissent les antigènes non peptidiques présentés par la molécule MR1. Bien que principalement présentes comme les autres lymphocytes T non conventionnels dans les muqueuses ces cellules représentent jusqu'à 10 % des cellules T dans le sang périphérique chez l'Homme. Là encore ces cellules sont impliquées dans la réponse contre les pathogènes notamment digestifs cependant les cellules MAIT jouent également un rôle potentiel dans les maladies inflammatoires et les cancers.



À retenir

- Le thymus est le lieu de l'éducation des lymphocytes T. Les lymphocytes T qui ont une affinité faible ou trop forte pour les complexes CMH/peptides y sont éliminés dans des étapes de sélection positive, puis négative.
- La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T est restreinte par les molécules du CMH.
- Comme pour les BCR, le répertoire TCR résulte du réarrangement de segments génétiques initialement séparés sur l'ADN des précurseurs de lymphocytes T.
- À la différence des anticorps, il n'y a ni accumulation de mutations somatiques ni commutation de classe au niveau des loci des TCR. Il n'y a donc pas de maturation d'affinité de la réponse T.
- Contrairement aux immunoglobulines qui existent sous forme membranaire et sécrétée, le TCR n'existe que sous forme membranaire.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00009-2, 00009

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

B978-2-294-75658-0.00010-9, 00010

Chapitre

10

c0050

Les lymphocytes B : diversité et ontogenèse

Brigitte Gubler¹⁰, Frédéric Batteux, Olivier Garraud, Yves Renaudineau, Laurent Vallat

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	70
II. Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B (BCR)	70
III. L'ontogénèse des lymphocytes B	75

¹⁰ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

Les lymphocytes B représentent environ 5 à 15 % des lymphocytes circulants et sont définis par la présence d'immunoglobulines (Ig) de surface. Ces immunoglobulines, produites par la cellule elle-même, jouent le rôle de récepteur spécifique pour l'antigène (BCR). Les immunoglobulines sont des hétérodimères protéiques composées de deux chaînes lourdes H (pour *heavy*) identiques, et deux chaînes légères L (pour *light*) identiques. Chaque chaîne est composée d'une région constante C et d'une région variable V. L'association spatiale des domaines variables des chaînes lourdes et légères définit le site de fixation à l'antigène ou paratope. Le BCR est associé à des molécules responsables de la transduction du signal après contact avec l'antigène : les chaînes Ig α ou CD79a et Ig β ou CD79b (figure 10.1). D'autres molécules sont présentes à la surface du lymphocyte B, associées aux différentes fonctions de ces cellules. Leur expression varie en fonction de l'état de différenciation et/ou d'activation des lymphocytes B.

Les lymphocytes B après activation se différencient en plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines (anticorps) de la même spécificité que leur BCR. La nature des chaînes lourdes détermine des classes d'immunoglobulines ou isotypes. Il existe également des sous-classes. On décrit ainsi cinq types de chaînes lourdes : IgG ou γ (gamma), IgA ou α (alpha), IgM ou μ (mu), IgD ou δ (delta) et IgE ou ϵ (epsilon), subdivisées en neuf sous-classes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgM, IgD et IgE. Les chaînes légères sont soit κ (kappa) soit λ (lambda).

II. Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B (BCR)

La reconnaissance spécifique de l'antigène est la caractéristique majeure de la réponse immunitaire adaptative. La molécule impliquée dans ce processus au niveau du lymphocyte B est une immunoglobuline exprimée à sa surface (BCR).

Le répertoire lymphocytaire B d'un individu comporte plusieurs millions de lymphocytes B se distinguant par la spécificité de leur immunoglobuline. La génération de ces millions d'immunoglobulines différentes ne peut s'expliquer par les règles générales de la génétique conventionnelle (gène \rightarrow ARN \rightarrow protéine). En effet, la limitation du génome humain qui ne comporte que 30 000 gènes implique le développement d'une stra-

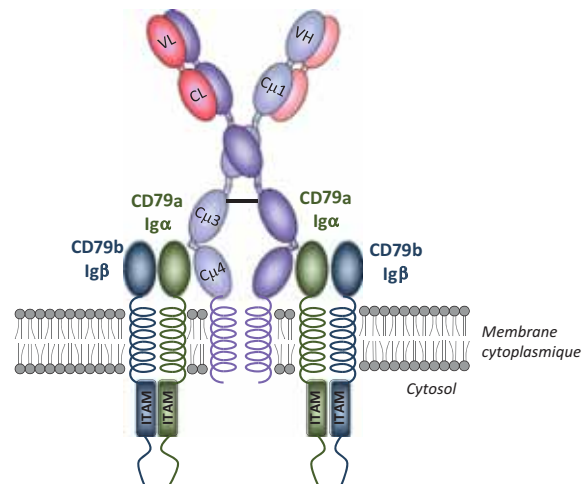


Figure 10.1

Le BCR, récepteur pour l'antigène des lymphocytes B.

Le BCR est, à la surface du lymphocyte B, un complexe multimoléculaire comportant :

- une immunoglobuline de surface (ici une IgM) avec une partie transmembranaire et quelques acides aminés intracytoplasmiques ;
- et, de part et d'autre, deux hétérodimères CD79a (Ig α) et CD79b (Ig β) dont chaque chaîne comporte un domaine de la superfamille des immunoglobulines extra-cellulaires et une longue portion intracytoplasmique portant un motif d'activation ITAM (Immunoreceptor Tyrosine Activating Motif).

gégie/mécanisme de diversification qui, à partir d'un nombre limité et fini de gènes, va permettre l'élaboration d'un répertoire phénoménal d'immunoglobulines. Ainsi, la **diversité du BCR** résulte de recombinaisons des segments de gènes codant les chaînes lourdes et légères qui le constituent. Les régions constantes des différentes chaînes lourdes et légères sont invariables, alors que les régions variables sont différentes d'une immunoglobuline à l'autre et spécifiques chacune d'un épitope antigénique. Cette variabilité résulte de la participation de plusieurs segments de gènes à la constitution de la séquence génique codant les régions variables de l'immunoglobuline.

A. L'organisation et expression des gènes d'immunoglobulines (figure 10.2)

La formation des chaînes lourdes et des chaînes légères des immunoglobulines résulte de l'association de plusieurs segments de gènes qui sont organisés en loci sur des chromosomes différents.

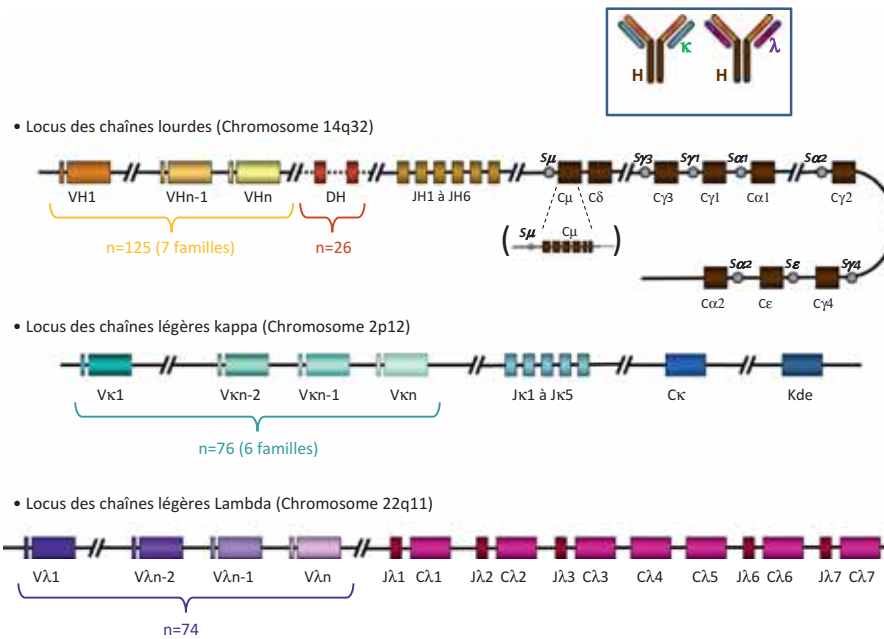


Figure 10.2

Organisation des gènes d'immunoglobuline.

Organisation des familles de gènes codant pour les chaînes légères λ sur le chromosome 22, pour les chaînes légères κ sur le chromosome 2 et pour les chaînes lourdes H sur le chromosome 14. Pour chaque locus, les gènes de variabilité sont notés V, les gènes de jonction J, les gènes des domaines constants C. Sur le chromosome 14, les gènes de diversité sont notés D.

Le locus des gènes des chaînes lourdes (IGH) est situé sur le chromosome 14. Il comprend environ 165 segments regroupés en trois familles de gènes : 135 dits de variabilité (V_H) dont seulement 45 environ sont fonctionnels, 26 de diversité (D_H) et 8 de jonction (J_H) dont 6 sont fonctionnels. La partie variable de la chaîne lourde résulte de la recombinaison au hasard entre un des gènes V_H , un des gènes D_H et un des gènes J_H . Neuf gènes codent les régions constantes (C_H) des 9 classes et sous-classes d'immunoglobulines. Dans l'ordre, sur le chromosome 14, on trouve les gènes des domaines constants des régions C_μ , C_δ , $C_\gamma 3$, $C_\gamma 1$, $C_\epsilon 2$, $C_\alpha 1$, $C_\gamma 2$, $C_\gamma 4$, $C_\epsilon 1$, $C_\alpha 2$. Le gène $C_\epsilon 2$ est un pseudogène.

Il y a deux **loci pour les gènes des chaînes légères**. Les gènes codant les chaînes légères κ sont situés sur le chromosome 2. Le locus IGK humain, en configuration germinale, comporte 76 segments V_κ dont 31 à 35 fonctionnels, ainsi que 5 segments J_κ . Les segments V_κ et J_κ codent la partie variable de la chaîne légère. Un seul segment C_κ code pour la partie constante.

La recombinaison se fait au hasard entre un gène V_κ et un gène J_κ . Les gènes des chaînes légères λ sont situés sur le chromosome 22. Le locus IGL humain, en configuration

germinale, comporte 74 segments V_λ dont environ 30 fonctionnels, ainsi que 4 segments J_λ . Il existe au moins 6 gènes C_λ différents, chacun étant précédé d'un seul gène J qui lui est propre. Là encore, la recombinaison se fait au hasard entre l'un des gènes V_λ et un gène J_λ .

B. La génération de la diversité des immunoglobulines (figure 10.3)

Deux mécanismes différents assurent la diversité du BCR, respectivement la diversité combinatoire et la diversité jonctionnelle.

Les étapes du réarrangement des gènes codant pour un domaine variable de chaîne lourde (VH). Il se fait en trois étapes :

- choix d'un gène D_H et d'un gène J_H ;
- choix d'un gène V_H ;
- génération d'un ARN pré-messager (pré-ARNm) à partir de la séquence VDJ-domaine constant ainsi constituée sur le chromosome 14 réarrangé.

La synthèse protéique d'une chaîne lourde μ se fera après épissage de ce pré-ARNm.

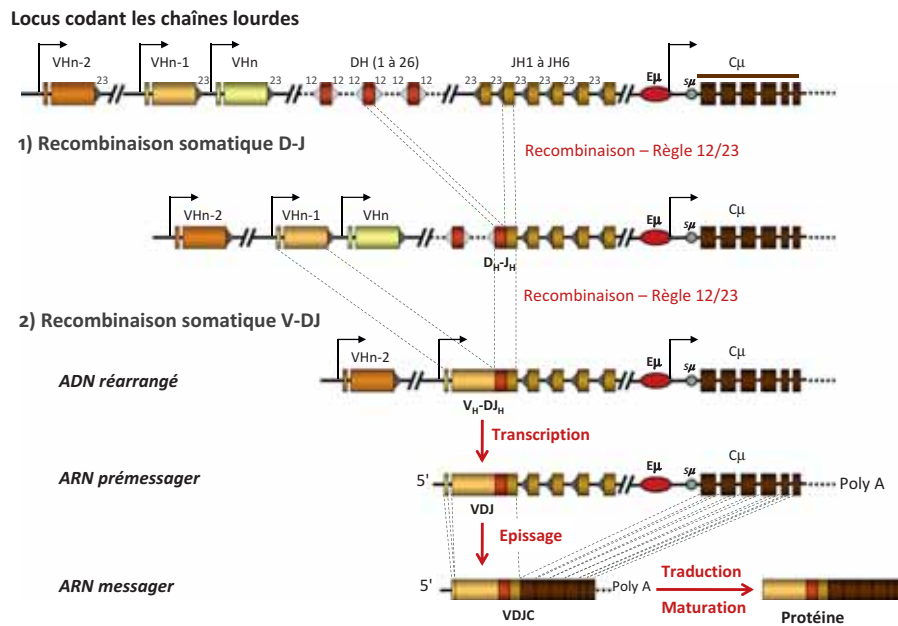


Figure 10.3

Génération de la diversité des immunoglobulines.

La diversité combinatoire est gouvernée par le hasard du choix des segments constituant les régions variables. Les régions variables des chaînes lourdes (H) sont obtenues par l'association, dans un premier temps, d'un segment de jonction J_H avec un segment de diversité D_H , puis le réarrangement de cette association $D-J_H$ avec un segment variable V_H , le tout aboutissant à la formation d'un exon VDJ . Les régions variables des chaînes légères sont générées par une unique étape de jonction des segments V_L et J_L pour former un exon VJ . Les régions d'ADN comprises entre les différents segments sont déléetées lors de ces réarrangements sous forme d'un ADN circulaire (cercle d'excision ou épisome). Lors de la transcription en ARN pré-messager (pré-ARNm), les segments géniques codant les régions variables des chaînes H (VDJ) et des chaînes L (VJ) sont associés aux exons codant la région constante des chaînes correspondantes. Après épissage, les ARN messagers (ARNm) matures sont prêts à être traduits en protéines. Le passage de la forme membranaire à la forme sécrétée des immunoglobulines s'effectue par épissage alternatif d'un même transcrit primaire (pré-ARNm) de chaîne lourde permettant l'élimination des séquences codant les parties transmembranaire et cytoplasmique. Le grand nombre de segments V, D et J disponibles et les multiples combinaisons possibles entre ces éléments constituent la base de la diversité combinatoire.

La première étape de la recombinaison des gènes d'immunoglobuline repose sur la reconnaissance de séquences d'ADN spécifiques adjacentes aux gènes V, D et J, appelées RSS (*Recombination Signal Sequence* ou Séquence Signal de Recombinaison). Chaque RSS est constituée d'un motif consensuel très conservé de 7 nucléotides (heptamère CACAGTG) et d'un autre de 9 nucléotides (nonamère ACAAAAACC). Ces deux motifs sont séparés par une séquence peu conservée (espaceur) de 12 ou 23 nucléotides (figure 10.4a). Ce type de séquences est présent en 3' des gènes V, en 5' des gènes J, et flanke les deux extrémités des gènes D (figure 10.4 b). Elles sont complémentaires. Les deux heptamères et les deux nonamères s'associent, ce qui a pour effet de mettre bout à bout les gènes V et J (figure 10.4c).

L'appariement des RSS est assuré par des enzymes spécifiques qui reconnaissent ces motifs, les **recombinases**. La recombinaison ne peut s'effectuer qu'entre RSS possédant un espaceur de taille différente (règle 12/23) permettant d'éviter des réarrangements non désirés. Les recombinaisons RAG-1 et RAG-2, exprimées strictement par les cellules lymphoïdes, sont essentielles à la recombinaison V(D)J. Elles permettent le clivage double brin de l'ADN au niveau de la séquence RSS, et la formation d'une structure en épingle à cheveux. L'expression des gènes RAG-1 et RAG-2 est strictement contrôlée lors du développement lymphocytaire B

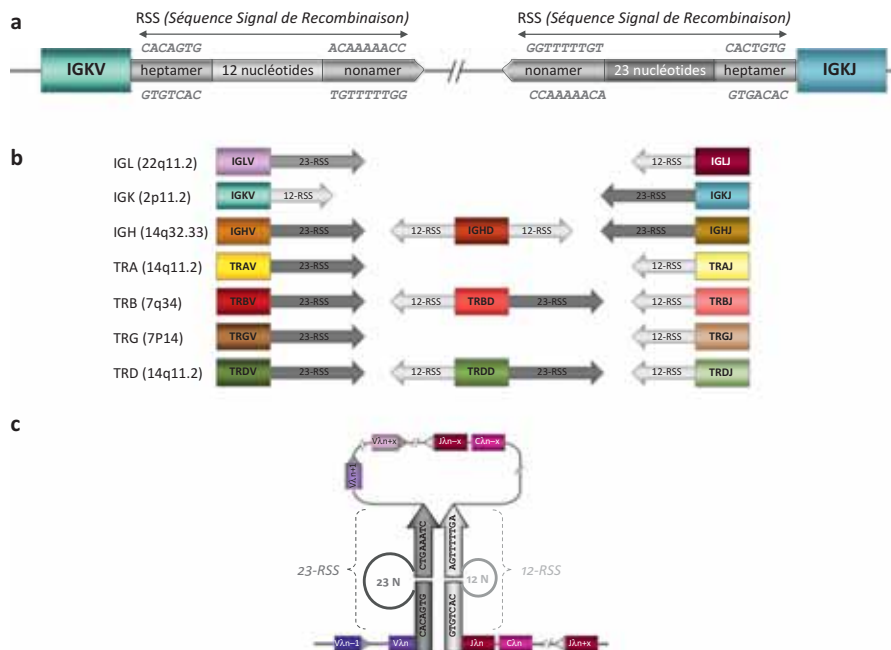


Figure 10.4

Les séquences signal de recombinaison (RSS), règle 12/23 d'appariement des RSS : la recombinaison des gènes des Ig/TCR ne se produit qu'entre deux segments géniques possédant des RSS de tailles différentes.

- a) Structure consensus des RSS.
- b) Les RSS des gènes des différents loci codant les Ig et les TCR.
- c) Exemple d'appariement des RSS lors de la recombinaison V-J du locus IGL.

permettant les réarrangements d'abord au niveau du locus IGH, puis au niveau des gènes de chaînes légères. La résolution des cassures double brin de l'ADN générées par le complexe RAG est assurée par un système ubiquitaire de réparation de l'ADN appelé NHEJ (*Non-Homologous End-Joining*). Ce complexe multi-enzymatique constitué en particulier des protéines Arthemis, cernunos, Ku70/Ku80, Kinases dépendantes de l'ADN, exonucléase DNA ligase IV et XRCC4 permet la jonction d'extrémités non homologues, par l'ouverture de la structure en épingle à cheveux et la ligation des segments codants et non codants de l'ADN (figure 10.5).

La **diversité jonctionnelle** permet d'augmenter encore la diversité créée par les mécanismes de recombinaison. Lors des processus de recombinaison V(D)J, les relatives imprécisions de coupure générées par le complexe RAG et l'intervention ultérieure d'exonucléases créent une variabilité dans les zones de jonction entre les gènes associés. Ainsi la position précise à laquelle les segments génétiques V(D)J se joignent peut légèrement varier. Ce phénomène induit un degré supplémentaire de diversité par délétion ou insertion de nucléotides dans les régions variables des immunoglobulines.

Au niveau des segments codants, on trouve deux types d'insertion nucléotidique :

- **les insertions non-templated** au cours desquelles jusqu'à une quinzaine de nucléotides (N) sont ajoutés au hasard par la TdT (*Terminal Deoxynucleotidyl Transferase*). Le terme de *non templated* signifie qu'il n'y a pas d'appariement base à base sur un modèle d'ADN matrice, mais d'une addition aléatoire de nucléotides. Cette insertion est spécifique du stade précoce du développement du lymphocyte B, pendant lequel la TdT est exprimée et au cours duquel se produit la recombinaison V(D)J. La TdT ajoute ces nucléotides sans amorçage, avec une préférence pour des résidus G. Ces régions N sont ainsi riches en G-C.
- **les insertions templated** où quelques nucléotides sont ajoutés au niveau des joints codants. Ces nucléotides correspondent à des nucléotides résiduels lors de l'ouverture de la structure en épingle à cheveux et sont appelés P en raison de la structure palindromique des séquences RSS. Ils sont complémentaires de l'extrémité du joint codant à proximité de la séquence RSS.

La recombinaison V(D)J permet donc *in fine* de générer un vaste répertoire d'immunoglobulines à partir d'un nombre restreint de gènes. En effet, grâce à l'utilisation

1. L2 - Tissu lymphoïde et sanguin

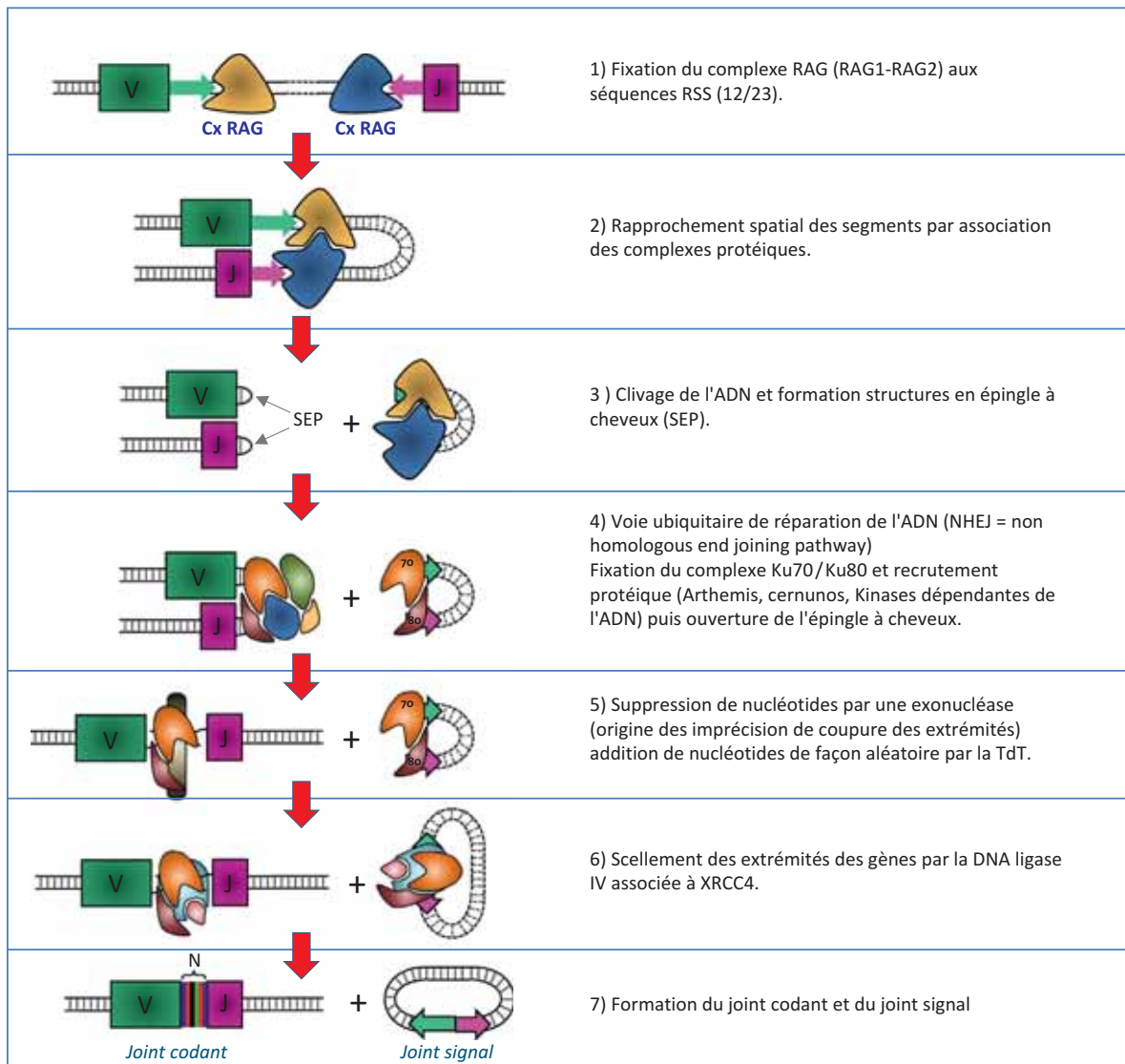


Figure 10.5
Les différentes étapes de la recombinaison des gènes des immunoglobulines.

des différents gènes du répertoire, des coupures de l'ADN quelquefois imprécises, ainsi que des diversités N et P, il est possible pour un individu de générer théoriquement jusqu'à 10^9 immunoglobulines différentes (figure 10.6).

Cependant, le tribut à payer pour cette variabilité particulièrement importante est la répercussion aléatoire de ces ajouts ou excisions de nucléotides sur le cadre de lecture de l'ADN et en conséquence des protéines à synthétiser. Ainsi,

seule une séquence recombinée sur trois peut coder une protéine fonctionnelle.

Le contrôle de la recombinaison VDJ s'exerce d'une part grâce à l'expression des recombinases. Celles-ci sont en effet restreintes aux cellules lymphoïdes et à certains stades de différenciation des lymphocytes. La chaîne H est réarrangée avant la chaîne L, la chaîne κ avant la chaîne λ , et tout allèle réarrangé de manière improductive est exclu. Une autre voie de contrôle est assurée par l'accessibilité

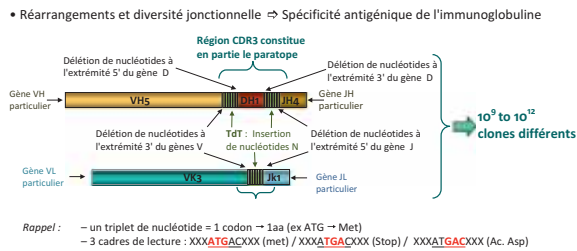


Figure 10.6

Principe de la diversité du répertoire des immunoglobulines.

des séquences RSS. Ces dernières sont bloquées au niveau chromatinien par des protéines se liant aux RSS ou des modifications de l'ADN rendant la séquence RSS inaccessible. Ainsi, ces séquences doivent être activement ouvertes pour la recombinaison.

C. L'exclusion allélique et exclusion isotypique

Chaque lymphocyte synthétise des anticorps d'une seule spécificité, correspondant aux réarrangements des régions variables. Ainsi, ces immunoglobulines sont produites à partir d'un seul chromosome 14 et de l'un des deux chromosomes 2 ou 22. Ce phénomène est appelé **exclusion allélique**. Au cours de la différenciation du lymphocyte, une première recombinaison est tentée sur l'un des deux chromosomes 14 pris au hasard. Si la recombinaison est réussie, c'est-à-dire si une chaîne lourde fonctionnelle peut être synthétisée, le réarrangement est dit productif. Le second chromosome n'est alors pas recombiné et ne sera pas exprimé. Si au contraire, la tentative est un échec et ne conduit pas à la synthèse d'un produit fonctionnel (réarrangement non productif ou abortif), une nouvelle recombinaison est tentée sur l'autre chromosome. Lorsque le réarrangement productif d'une chaîne lourde est effectif, la chaîne lourde d'immunoglobuline est alors exprimée à la surface de la cellule B associée à une pseudo-chaîne légère V_{pré-B}/λ5 (non issu d'une recombinaison somatique) on parle alors de pré-BCR. Le même scénario de recombinaison se reproduit ultérieurement avec les chromosomes codant les chaînes légères. Si les échecs se répètent pour tous les loci possibles, le lymphocyte ne produira jamais d'immunoglobuline.

De plus, une même cellule n'exprime jamais à la fois une chaîne κ et une chaîne λ, c'est l'**exclusion isotypique**. La toute première tentative de recombinaison pour les

chaînes légères s'effectue au niveau de l'un des deux locus IGK. En cas d'échec, il est fait appel aux gènes κ de l'autre chromosome 2 puis successivement aux gènes λ de chacun des deux chromosomes 22.

Le mécanisme de l'exclusion allélique n'est que partiellement élucidé. Il fait appel à des signaux médiés par le pré-BCR qui bloquent l'accessibilité des recombinases RAG sur le deuxième chromosome de la chaîne lourde non recombinaisonnée et les redirige vers le locus des chaînes légères κ pour initier les premières recombinaisons. La formation d'un BCR complet associant chaîne lourde et chaîne légère bloque les recombinaisons sur les autres allèles des chaînes légères.

III. L'ontogénèse des lymphocytes B (figure 10.7)

On peut séparer l'ontogénèse des lymphocytes B en deux phases principales, dépendantes ou non de la présence d'antigène.

La première phase de différenciation et de maturation des lymphocytes B est **indépendante de l'antigène**. Elle se déroule dans la moelle osseuse et aboutit à la génération de lymphocytes B matures naïfs exprimant une immunoglobuline de surface capable de reconnaître un antigène.

La seconde phase d'activation et de différenciation finale est **dépendante des antigènes** du soi d'abord puis du non-soi en périphérie, au niveau des organes lymphoïdes secondaires (voir chapitre 14). Elle aboutit à la formation de plasmocytes et de cellules B mémoires spécifiques d'un antigène.

Les étapes de différenciation qui conduisent de la cellule souche hématopoïétique au lymphocyte B immature se déroulent dans la moelle osseuse en l'absence de stimulation antigénique.

A. Les différents stades du développement B

1. Les progéniteurs lymphoïdes communs (CLP)

Les Cellules souches hématopoïétiques (HSC pour *Hematopoietic Stem Cells*) sont à l'origine de toutes les cellules sanguines et donc des lymphocytes (voir chapitre 2).

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

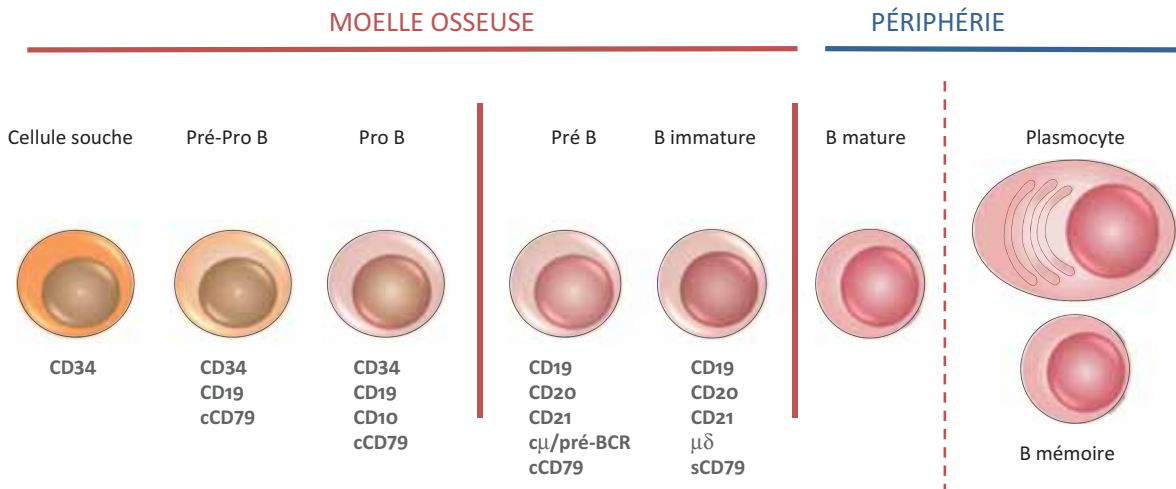


Figure 10.7

Ontogénèse des lymphocytes B.

Principales étapes de maturation des lymphocytes B dans la moelle osseuse à partir d'une cellule souche hématopoïétique. Ces étapes se caractérisent par l'expression séquentielle d'antigènes de différenciation (CD, *cluster of differentiation*) et l'implication, également séquentielle des gènes Pax et Rag (voir le texte). Les cellules matures gagnent les organes lymphoïdes secondaires où elles se différencieront potentiellement en plasmocytes après activation antigénique.

Elles sont caractérisées par leur potentiel de différenciation en de multiples lignées, leur grande capacité d'auto-renouvellement et la présence à leur surface du marqueur CD34. Les précurseurs lymphoïdes communs issus des HSC possèdent la capacité de reconstituer de façon restreinte la lignée lymphoïde (cellules T, B et NK) *in vivo*.

2. Le stade pré-pro-B

Dans la moelle osseuse, les précurseurs B les plus immatures constituent une sous-population de cellules appelées pré -pro-B qui ne sont pas totalement engagées dans la voie B et n'ont pas encore réarrangé les gènes des immunoglobulines. Les cellules pré-pro-B expriment très faiblement les gènes RAG-1 et RAG-2. Par contre, l'expression du gène codant pour Igα (CD79a) est détectée dès ce stade sous forme de protéines CD79a intracytoplasmiques.

3. Le stade pro-B

À ce stade, les réarrangements des gènes d'immunoglobulines commencent à se mettre en place, selon une cinétique contrôlée, permettant ainsi de distinguer deux populations. Les réarrangements débutent au locus IGH, simultanément sur les deux chromosomes 14, par

la jonction d'un segment D_H avec un segment J_H. Ces événements caractérisent le **stade pro-B précoce** au cours duquel apparaît le marqueur CD19. Ces premiers réarrangements sont suivis dans les cellules **pro-B tardives** par l'assemblage, sur un seul allèle cette fois, d'un segment V_H avec les segments DJ_H réarrangés. Seuls les segments V_HDJ_H en phase de lecture correcte et sans codon-stop codent pour une région variable fonctionnelle, et permettent la synthèse d'une chaîne lourde μ intracytoplasmique.

4. Le stade pré-B

Ce stade est marqué par l'expression d'une petite proportion de la chaîne lourde μ à la surface des cellules pré-B, en association avec une pseudo-chaîne légère formée de la liaison non covalente des protéines λ5 et Vpré-B. Ce complexe forme le pré-BCR qui permet à la cellule de passer au stade ultérieur de la différenciation et d'entrer dans une phase d'expansion clonale. Le pré-BCR joue aussi un rôle critique dans l'exclusion allélique en induisant une diminution transitoire de l'expression des gènes RAG qui arrête la recombinaison des gènes de chaînes lourdes sur l'autre allèle.

Suite à cette expansion clonale, les gènes RAG sont réexprimés pour réaliser les réarrangements VJ des gènes des

chaînes légères. Ces réarrangements sont monoalléliques et débutent sur un des deux locus IGK. Si aucun réarrangement productif sur chacun des deux allèles ne s'est produit, ils se poursuivent au locus IGL comme indiqué précédemment.

5. Le stade B immature

Ce stade est caractérisé par la production d'une chaîne légère classique qui remplace la pseudo-chaîne légère et donne naissance à une IgM de surface conférant à la cellule sa spécificité de reconnaissance de l'antigène. À ce stade, interviennent, par ailleurs, des processus de sélection positive et négative, mais dont les mécanismes ne sont encore que partiellement élucidés. Cependant, au cours du processus de sélection négative, les lymphocytes B immatures possédant des immunoglobulines membranaires spécifiques pour les antigènes du soi sont éliminés par des mécanismes détaillés plus loin.

Ces cellules vont alors produire un long transcrite d'ARN pré-messager couvrant les régions constantes des chaînes μ et δ . Un épissage de ce pré-ARNm associe la région variable VDJ recombinée aux domaines constants de l'un ou l'autre isotype. Ces cellules B immatures naïves coexpriment ainsi les deux types d'immunoglobulines avec la même spécificité (IgM, IgD). On parle de cellules $\mu\delta$ qui quittent alors la moelle osseuse pour se rendre dans les organes lymphoïdes secondaires où elles pourront subir les dernières étapes de maturation.

B. La régulation de la différenciation lymphocytaire B

1. Le rôle des cytokines et des récepteurs de cytokine

Les premières étapes du développement sont strictement dépendantes du micro-environnement particulier apporté par les cellules stromales de la moelle osseuse. Ces cellules stromales régulent la croissance, la maturation et la survie des précurseurs par l'intermédiaire de facteurs solubles (IL7, *Stem Cell Factor* ou SCF, SDF-1) et de contacts directs avec les cellules en développement.

2. Le rôle des facteurs de transcription

Au cours de la différenciation lymphocytaire, des facteurs de transcription, en se fixant sur différentes séquences promotrices et activatrices de gènes cibles, sont impliqués

dans la quiescence, la survie et la mort des progéniteurs B, ainsi que dans l'induction de l'engagement des cellules dans une lignée spécifique. Un certain nombre de ces facteurs de transcription apparaissent ainsi fondamentaux : Ikaros, E2A, EBF, Pax5 et LF1.

C. Les lymphocytes B1 et B2

La lignée B-1 est constituée de lymphocytes B qui se différencient et se développent à partir de cellules souches dérivées du foie fœtal. Les lymphocytes B-1 constituent une minorité des lymphocytes B humains, qui expriment répertoire limité d'immunoglobulines (en raison de l'utilisation d'un nombre restreint de gènes V) dont la diversité jonctionnelle est bien moindre que celle des cellules B conventionnelles (la TdT n'étant pas ou peu exprimée dans les cellules B-1 en développement dans le foie fœtal). Après la naissance, les cellules B-1 sont retrouvées en tant que population lymphocytaire à capacité d'autorenouvellement, au sein des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses et dans la cavité péritonéale, mais contribuent également pour modeste partie au compartiment B de la zone marginale (ZM) de la rate (chez l'homme et la souris) et des ganglions (exclusivement chez l'homme). Les cellules B-1 sécrètent spontanément des anticorps de type IgM dirigés contre des polysaccharides ou des lipides microbiens, mais également la plupart des anticorps dirigés contre les antigènes de groupe sanguin ABO. Ces anticorps sont parfois appelés anticorps naturels parce qu'ils sont présents chez des individus sans immunisation préalable. Par la production rapide d'anticorps contre les pathogènes, les lymphocytes B-1 contribuent ainsi à la préservation des interfaces avec le milieu extérieur (MALT, *Mucosae Associated Lymphoid Tissue*), mais aussi à la lutte contre les pathogènes à diffusion hématogène (zone marginale) en se différenciant en plasmocytes à courte durée de vie sécrétant des IgM (voir chapitre 14).

Le parallèle peut être fait entre les lymphocytes B-1 et les lymphocytes T $\gamma\delta$ en raison d'un répertoire de récepteurs d'antigène de diversité limitée et leur implication dans la réponse aux antigènes couramment rencontrés aux interfaces épithéliales avec l'environnement externe.

La lignée B-2 est composée de lymphocytes B, produit en continu tout au long de la vie à partir des précurseurs de la moelle osseuse. Les lymphocytes B-2 constituent la majorité des lymphocytes B de l'organisme et sont

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

également appelés lymphocytes non-B-1 ou lymphocytes conventionnels. Les lymphocytes B-2 donnent naissance à deux sous-populations majeures au niveau de la rate, les lymphocytes B folliculaires et les lymphocytes B de la zone marginale.



À retenir

- Les lymphocytes B sont issus de progéniteurs hématopoïétiques et se différencient dans la moelle osseuse.
- Le réarrangement aléatoire des gènes codant pour la partie variable des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines s'effectue dans la moelle osseuse et aboutit à la constitution d'un

récepteur B pour l'antigène (BCR) spécifique pour chaque lymphocyte B.

- Les étapes de recombinaisons somatiques des gènes des immunoglobulines sont indépendantes de l'antigène.
- Cette recombinaison repose sur l'expression de complexes enzymatiques spécifiques de la lignée lymphoïde, les protéines RAG1/2, mais également sur des systèmes ubiquitaires de réparation des cassures doubles brins de l'ADN, les protéines de la voie NHEJ.
- L'ensemble des réarrangements productifs des gènes des immunoglobulines constitue le répertoire B, sélectionné pour éliminer les clones autoréactifs.
- Les lymphocytes B naïfs sortent de la moelle osseuse et gagnent les organes lymphoïdes secondaires.

Chapitre

11

c0055

L'immunité adaptative : activation et polarisation des lymphocytes T

Marcelo de Carvalho Bittencourt¹¹, Valérie Molinier-Frenkel,
Richard Le Naour, Gilles Thibault, Oliver Adotévi

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	80
II. L'activation des lymphocytes T naïfs	80
III. Les facteurs impliqués dans la différenciation des profils de lymphocytes T CD4 ⁺	85
IV. La régulation de l'activation lymphocytaire T	85

¹¹ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Après avoir été soumis à la sélection positive puis négative dans le thymus, les lymphocytes T entrant dans la circulation sont appelés naïfs, car ils n'ont pas encore rencontré l'antigène reconnu par leur Récepteur à l'antigène (TCR). La proportion de lymphocytes T naïfs spécifiques d'un antigène donné est très faible (de l'ordre de 1 pour 100 000 à 1 000 000). Afin d'être activés et d'augmenter leur nombre, ils doivent rencontrer des Cellules présentatrices d'antigène (CPA) professionnelles, les cellules dendritiques qui présentent l'antigène spécifique sur ses molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

II. L'activation des lymphocytes T naïfs

Les CPA professionnelles sont appelées ainsi car elles sont les seules cellules capables d'activer les lymphocytes T naïfs. L'interaction entre les lymphocytes T naïfs et les CPA professionnelles a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T naïfs circulent continuellement vers ces organes lymphoïdes secondaires où ils arrivent par la circulation sanguine. Ils y pénètrent en traversant la paroi de vaisseaux sanguins spécialisés, les veinules à endothélium haut (en anglais *High Endothelial Venules*, HEV) par un processus actif faisant intervenir les molécules d'adhésion L-sélectine (CD62L) et LFA-1 (CD11a/CD18) ainsi que le récepteur de chimiokines CCR7. L'expression de ce récepteur par les lymphocytes T naïfs et par les cellules dendritiques permet à ces cellules d'utiliser le gradient de concentration positif de la chimiokine CCL21 et CCL19 pour gagner la zone lymphocytaire T de l'organe lymphoïde secondaire, où elles interagissent.

Les cellules dendritiques sont chargées de peptides apprêtés à partir d'antigènes capturés dans les tissus périphériques de la zone anatomique drainée par l'organe lymphoïde. Ces peptides sont exposés dans la poche à peptide (ou sillon de présentation, voir [chapitre 7](#)) des molécules du CMH et présentés aux lymphocytes T. Les lymphocytes T naïfs balayent la surface des cellules dendritiques présentes. Ils peuvent établir des liaisons de faible affinité *via* les molécules d'adhésion ICAM-3 et CD2 avec la cellule dendritique. Si aucune liaison de haute affinité n'est établie entre le TCR et l'un quelconque des complexes peptide-CMH présent, le lymphocyte T naïf quitte le ganglion par le vaisseau lymphatique efférent. Ce processus dure 12 à 18 heures.

À l'opposé, si le TCR reconnaît spécifiquement l'un des complexes peptide-CMH, avec une affinité suffisante, le lymphocyte T peut s'activer et le processus de **sélection clonale** (ou expansion clonale) peut débiter.

A. Le premier signal : engagement du TCR

Cette interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH du soi ou **premier signal** de l'activation du lymphocyte T en assure la **spécificité**. On parle alors d'une restriction au CMH du soi. Un premier contrôle physiologique d'une prolifération incontrôlée des lymphocytes est ainsi établi. Cependant, d'autres mécanismes de contrôle existent, et le premier signal d'activation n'est pas suffisant pour déclencher la prolifération et la différenciation du lymphocyte T (voir plus loin dans ce chapitre). Il faut noter que l'interaction TCR/complexe peptide-CMH doit être prolongée et de forte intensité pour être efficace dans l'activation du lymphocyte T naïf. L'affinité entre le paratope du TCR et l'épitope présent dans le sillon de la molécule du CMH joue un rôle majeur dans la stabilité de cette liaison, renforcée par la liaison des co-récepteurs CD4 et CD8 aux molécules du CMH de classe II ou de classe I respectivement. D'autres molécules telles que les molécules d'adhésion CD2 et LFA-1 vont également favoriser l'interaction CPA/lymphocyte T naïf et prolonger la durée du premier signal. Une réorganisation du cytosquelette permet alors la formation d'une zone élargie de contact étroit entre le lymphocyte T et la CPA, la **synapse immunologique** ([figure 11.1](#)).

Les lymphocytes T circulent dans la zone T des organes lymphoïdes secondaires en scrutant les complexes peptide-CMH exposés à la surface des cellules dendritiques. Si leur TCR est complémentaire d'un de ces complexes, la reconnaissance spécifique qui en résulte déclenche un premier signal d'activation qui va arrêter le déplacement du lymphocyte T et engager la formation d'une structure de contact privilégié avec la cellule dendritique appelée synapse immunologique. Le TCR et la molécule de costimulation CD28 sont positionnés au centre de la synapse. La présence d'un signal 2 apporté par la liaison de CD28 aux molécules CD80 et CD86 exprimées par les cellules dendritiques activées est en effet indispensable à l'activation complète du lymphocyte T naïf. Après 2 à 3 jours d'interaction étroite avec la cellule dendritique permettant l'échange de nombreux signaux, l'expression de la molécule CTLA-4 (qui se lie également aux molécules CD80 et CD86) par le lymphocyte T activé arrête la signalisation activatrice, permet-

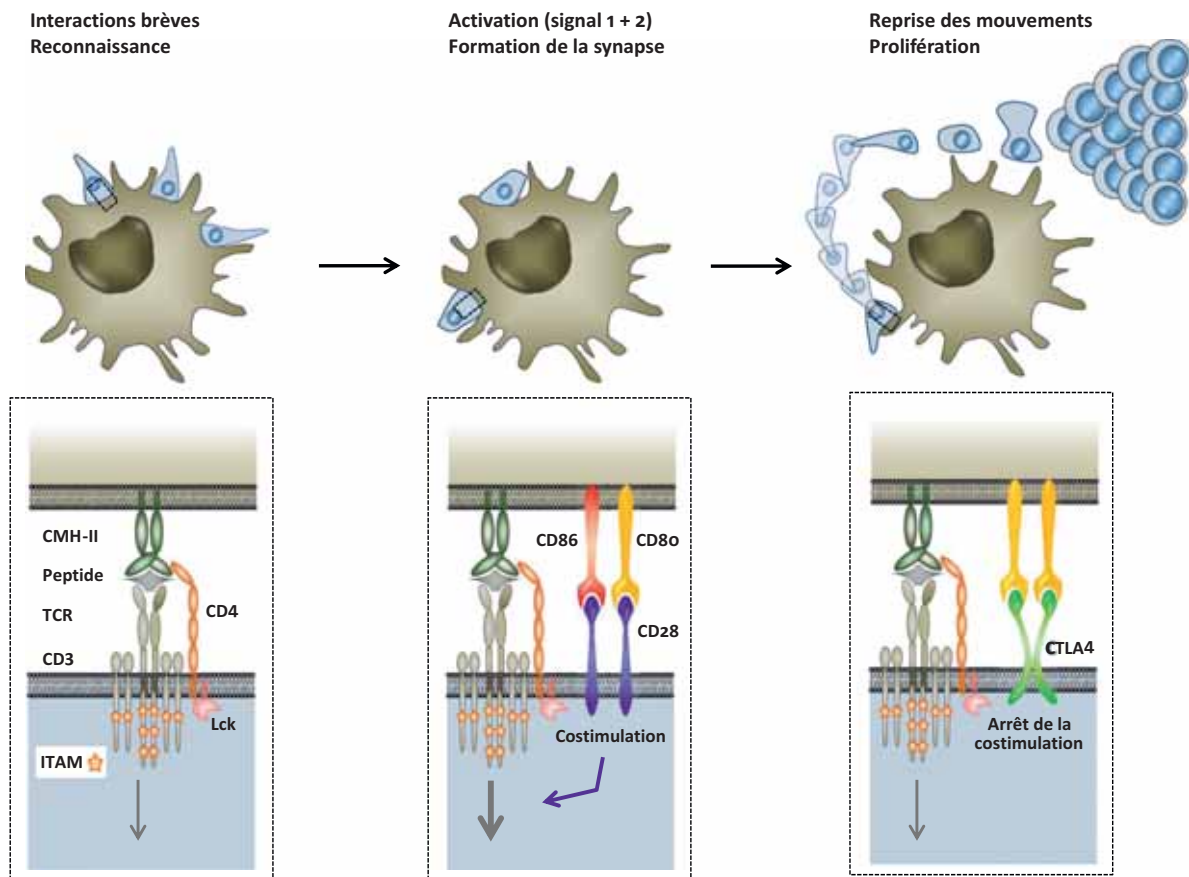


Figure 11.1

Représentation schématique de l'interaction entre la cellule dendritique présentatrice d'antigène et le lymphocyte T naïf lors d'une activation spécifique d'antigène.

tant ainsi au lymphocyte T de reprendre ses mouvements et de poursuivre sa prolifération et sa différenciation.

Dans la partie centrale de cette structure se localisent le TCR, le co-récepteur CD4 ou CD8, la molécule CD2 et la molécule de costimulation CD28 (voir *infra*), et dans la partie périphérique les molécules d'adhésion LFA-1 et ICAM-1 ainsi que les molécules CD45 et CD43. Ces dernières sont importantes dans la régulation de la signalisation du complexe TCR-CD3. La synapse immunologique est donc une structure dynamique qui permet d'optimiser la signalisation initiale ainsi que l'inactivation tardive des complexes TCR-CMH-peptide.

Comme vu dans le chapitre 11, le TCR est associé au complexe CD3, qui transmet un signal à l'intérieur de la cellule *via* les motifs ITAM présents dans sa partie intracellulaire. Après formation de la synapse immunologique, les co-récepteurs CD4 ou CD8 et CD45 vont initier une cascade d'activations enzymatiques. Celles-ci vont aboutir à la phosphorylation des motifs ITAM, au recrutement d'autres

protéines importantes pour la signalisation de l'activation, à l'augmentation du calcium intra-cellulaire et *in fine*, par l'intermédiaire de voies de signalisation terminales, induire la translocation nucléaire de facteurs de transcription. Ces derniers vont alors se lier à des promoteurs de gènes importants pour l'activation et prolifération des lymphocytes T, notamment pour la production de la cytokine **IL-2**, facteur de croissance majeur pour ces cellules (figure 11.2).

B. Le deuxième signal : costimulation

Un **deuxième signal** est nécessaire pour poursuivre cette activation spécifique de l'antigène. Ce signal de **costimulation** est indispensable pour protéger les cellules T d'une **anergie** ou d'une apoptose précoce qui intervient en son absence (figure 11.1).

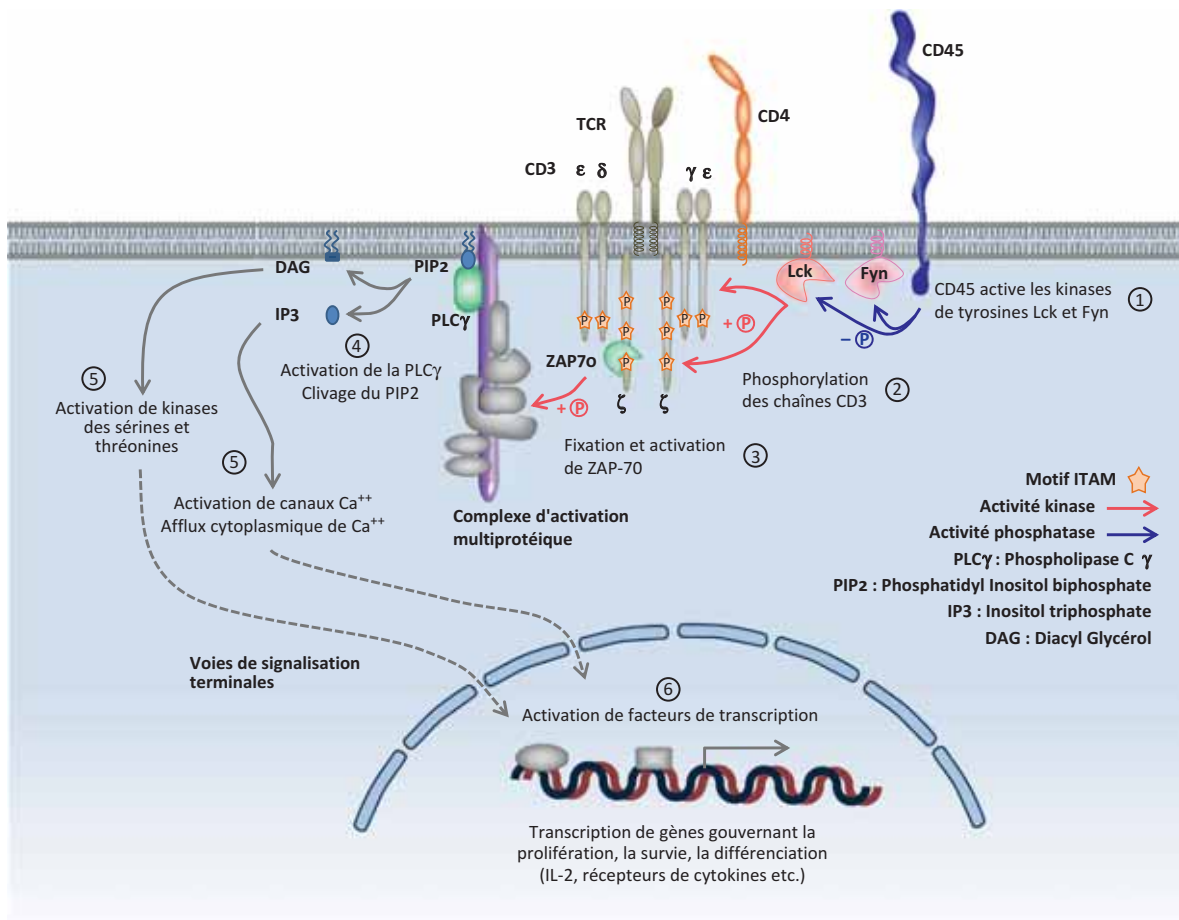


Figure 11.2

Schéma de la signalisation intra-cellulaire après reconnaissance de l'antigène par le TCR.

Après liaison entre le complexe CMH-peptide et le TCR, le co-récepteur (ici CD4, qui reconnaît une région non polymorphe du CMH) est rapproché physiquement du complexe TCR/CD3. CD4 est associé à une tyrosine kinase, Lck, qui est dans un état inactif par la présence d'un résidu phosphate. Ce résidu va être retiré par une phosphatase transmembranaire, CD45, activant ainsi Lck et une autre kinase de tyrosines, Fyn (1). Ces kinases de tyrosines vont alors phosphoryler les motifs ITAM des chaînes du CD3 (2). Ceci permet le recrutement et la phosphorylation d'une autre kinase de tyrosines, ZAP-70 (3), qui peut alors à son tour activer un Complexe d'activation multiprotéique, rassemblant d'autres protéines importantes pour la signalisation de l'activation. ZAP-70 et fyn activent la phospholipase C (PLCγ), qui à son tour clive un phospholipide membranaire, le phosphatidyl inositol biphosphate (PIP2) (4) pour générer du diacylglycérol (DAG) et de l'inositol triphosphate (IP3), responsables de l'activation de kinases des sérines et thréonines (5) et de l'augmentation du calcium intra-cellulaire (5). L'augmentation du calcium résulte dans l'activation d'une phosphatase, la calcineurine, qui déphosphoryle le facteur de transcription NFAT. DAG active la protéine Ras qui à son tour active le facteur de transcription AP1. Une autre action de DAG est d'activer la kinase PKCθ, qui induit l'activation et la translocation nucléaire d'un autre facteur de transcription, NF-κB. Cette activation de facteurs de transcription (6) est responsable de la transduction de gènes gouvernant la survie et les fonctions du lymphocyte T activé.

Les cellules dendritiques dans le ganglion expriment faiblement les molécules **CD80** et **CD86** à leur surface. Ces molécules se lient à la molécule **CD28**, exprimée à la surface des lymphocytes T. La signalisation intra-cellulaire issue de la liaison de CD28 amplifie/complète les signaux

issus du TCR permettant une production optimale d'IL-2 nécessaire à la prolifération lymphocytaire T. En absence de la costimulation par CD28, le lymphocyte T devient « paralysé » fonctionnellement et résistant à une activation ultérieure (état d'anergie). Une signalisation impliquant le TCR

et CD28 induit aussi l'expression de **CD40-Ligand** (CD154) à la surface du lymphocyte T. La liaison à CD40 exprimée sur les cellules dendritiques induit une augmentation de l'expression de CD80/CD86, qui à son tour renforce le signal induit par CD28. Une boucle positive d'activation s'établit et induit une forte prolifération des lymphocytes T spécifiques de l'antigène initialement reconnu. Cependant, un rétrocontrôle est nécessaire afin d'empêcher une prolifération incontrôlée. Pour ce faire, la signalisation TCR/CD28 induit également l'expression plus tardive de la molécule **CTLA-4** (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen*, CD152) qui se lie à CD80/CD86 avec une plus forte affinité que CD28 et ne transmet pas de signal activateur. La résultante est un signal d'inhibition de la boucle positive d'activation décrite ci-dessus (figure 11.1).

Plusieurs autres molécules interviennent après cette « première vague » de costimulation et jouent un rôle dans la différenciation fonctionnelle des lymphocytes T. Par exemple, ICOS (*Inducible COStimulator*) et OX40 sont exprimés par les lymphocytes T, et leurs ligands respectifs ICOSL et OX40L sont exprimés par les cellules présentatrices. Ces molécules sont importantes pour l'aide (*help*) des lymphocytes T CD4⁺ aux lymphocytes B qui expriment également ces ligands et pour la survie des lymphocytes T CD4⁺ mémoire.

Les signaux de costimulation d'activation lymphocytaire convergent vers **mTOR** (*mammalian Target Of Rapamycin*), un régulateur central du métabolisme et de la survie cellulaire en réponse aux facteurs environnementaux. L'action conjointe des signaux délivrés par le TCR et de la kinase mTOR permet la progression du cycle cellulaire de la phase G0 à la phase G1 et ensuite phase S, et aussi l'activation du métabolisme nécessaire à la prolifération cellulaire. Plusieurs gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire sont rapidement exprimés, ainsi que la cytokine IL-2 et son récepteur **IL-2R**, renforçant l'activation de mTOR et permettant ainsi la prolifération des lymphocytes T.

C. Le troisième signal et différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4⁺

Dans l'amorçage des lymphocytes T naïfs, un « **troisième signal** » intervient : il est donné par des cytokines présentes dans le micro-environnement des ganglions lymphatiques. Ces cytokines sont majoritairement produites par les cellules dendritiques mais aussi par les autres cellules immu-

nitaires dans le voisinage. Ces cytokines vont participer à la différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4 (plus de détails dans la partie III : Facteurs impliqués dans la différenciation des profils de lymphocytes T CD4⁺).

Ainsi, après reconnaissance de l'antigène et activation, les lymphocytes T CD4⁺ prolifèrent, et une partie des clones activés deviennent lymphocytes effecteurs ou auxiliaires (en anglais *T helper*, Th) ou bien dans certaines conditions des lymphocytes T à activité régulatrice (*T régulateurs induits*, iTreg).

Les lymphocytes T CD4 activés présentent ainsi une hétérogénéité fonctionnelle : ils sécrètent des répertoires de cytokines différents ; recrutent et activent certaines cellules de l'immunité innée ; peuvent favoriser l'activation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques et des lymphocytes B spécifiques de l'antigène. Ces profils fonctionnels différents leur confèrent des rôles spécifiques dans l'élimination des différents types de micro-organismes infectieux (figure 11.3). Les iTreg sont décrits dans le chapitre 12. Leur rôle est différent de celui des Th, puisqu'ils freinent les réponses immunitaires inopportunes, telles que les réponses dirigées contre le soi et de régulent l'intensité et la durée des réponses immunitaires.

1. Les lymphocytes Th1

Les lymphocytes T CD4 sécrétant majoritairement de l'Interféron-gamma (IFN- γ), du *Tumour Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) et de l'interleukine-2 (IL-2) ont été appelés **Th1**. Ces lymphocytes induisent les réponses immunes cellulaires les plus efficaces contre les virus et bactéries. Cependant, cette réponse anti-infectieuse Th1 peut aussi être à l'origine des lésions immunopathologiques tissulaires, notamment lors d'une infection chronique. Ces cellules sont aussi impliquées dans les maladies auto-immunes.

2. Les lymphocytes Th2

Un autre profil de production cytokinique, avec une sécrétion majoritaire d'IL-4, IL-5 et IL-13, a été nommé **Th2**. Les lymphocytes Th2 induisent la production d'IgE et stimulent l'action des éosinophiles, favorisant l'élimination des parasites extra-cellulaires comme les helminthes. Cependant, les Th2 favorisent aussi les maladies allergiques.

Il a été démontré que le développement des sous-populations Th1 et Th2 était mutuellement antagoniste : l'IFN- γ (la « signature » des Th1) bloque le développement des Th2 *via* l'inhibition de la production d'IL-4 (« signature » des Th2) et réciproquement. Ainsi, une amplification

1. L2 - Tissu lymphoïde et sanguin

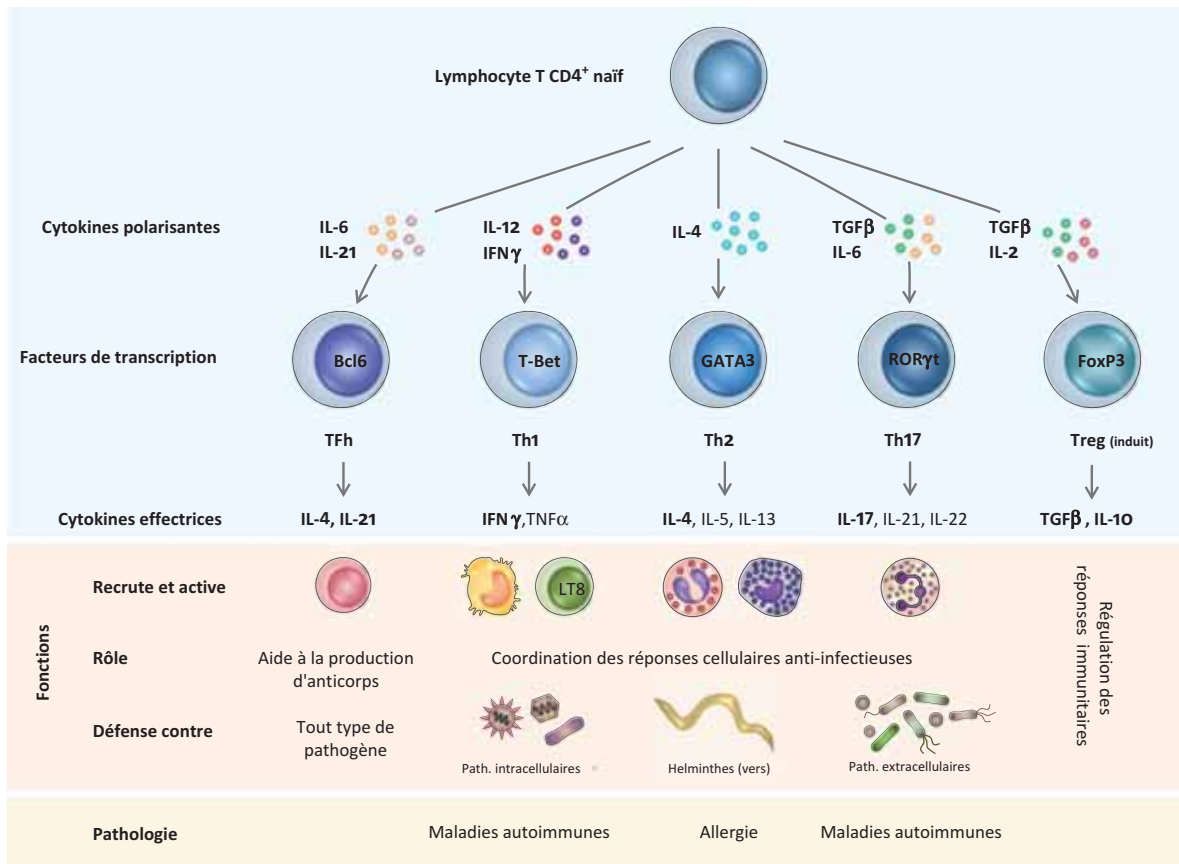


Figure 11.3 Polarisation et fonctions des lymphocytes T CD4+.

positive s'établit pour une des deux sous-populations, avec comme conséquence une polarisation fonctionnelle de la réponse immune en fonction des cytokines présentes dans le micro-environnement cellulaire (« troisième signal », voir partie III : Facteurs impliqués dans la différenciation des profils de lymphocytes T CD4+).

3. Les lymphocytes Th17

Plus récemment, d'autres profils de sécrétion des lymphocytes T CD4 effecteurs ont été décrits. Les cellules **Th17** produisent de l'IL-17, de l'IL-22 (« signatures » des Th17) et de l'IL-21. Ces cellules sont importantes pour le contrôle des infections bactériennes extra-cellulaires et fongiques. En effet, elles facilitent le recrutement et l'activation des cellules phagocytaires, en particulier les polynucléaires neutrophiles. Les lymphocytes Th17 peuvent aussi être impliqués dans plusieurs maladies auto-immunes et inflammatoires.

4. Les autres profils

En dehors des cellules T régulatrices (Treg) traitées dans le chapitre 12, d'autres lymphocytes T CD4+ avec des profils de sécrétion de cytokines particuliers sont actuellement proposés comme ayant une activité auxiliaire.

Les lymphocytes T CD4+ folliculaires (**Tfh**) expriment le récepteur de chimiokine CXCR5 qui leur permet de migrer vers les follicules B des organes lymphoïdes secondaires, où ils soutiennent la différenciation et la maturation des lymphocytes B *via* la sécrétion d'IL-4 et d'IL-21. Ils contribuent ainsi à la formation des centres germinatifs et à la production d'anticorps de haute affinité. Il n'est pas encore établi si ces cellules sont un sous-type cellulaire à part entière ou le produit d'une différenciation phénotypique de cellules Th1, Th2 ou Th17. Cette ambivalence est due à l'absence d'une « signature cytokinique » spécifique, puisque ces cellules peuvent produire de l'IL-4 ou de l'IFN- γ en fonction des micro-environnements présents pendant leur génération.

Les cellules T CD4 **Th9**, **Th3** et **Tr1** ne sont pas encore entièrement établies comme des profils distincts. Les lymphocytes Th9 produisent de l'IL-9 et peuvent être induits à partir de cellules Th2 sous l'influence du TGF- β . Leur rôle physiologique est encore imparfaitement caractérisé.

Les lymphocytes Th3 et Tr1 sont des cellules suppressives associées à la tolérance muqueuse *via* la sécrétion de TGF- β et d'IL-10, respectivement.

III. Les facteurs impliqués dans la différenciation des profils de lymphocytes T CD4⁺

Les mécanismes impliqués dans la génération des différents profils de lymphocytes T CD4⁺ ne sont pas encore complètement élucidés. Comme cité ci-dessus, un **troisième signal** (ou signal de **différenciation**) reçu par des lymphocytes T CD4 naïfs pendant leur activation est nécessaire. Ce signal dépend de la nature et de la quantité d'antigènes reconnus par les CPA. Par exemple, comme décrit précédemment, l'interaction entre les MAMPs (*Microbe Associated Molecular Patterns*) et les PRRs (*Pathogen Recognition Receptors*) induit l'activation des CPA et la sécrétion de cytokines inductrices d'une réponse Th1 (IL-12, IFN- γ) ou Th17 (IL-6, IL-23).

Le troisième signal est majoritairement délivré par les cytokines présentes dans le micro-environnement où a lieu l'interaction physique entre les CPA et les lymphocytes T. Une ou plusieurs cytokines permet(tent) la différenciation de chaque type de lymphocytes T, notamment IL-12 et IFN- γ pour les Th1, IL-4 pour les Th2, TGF- β et diverses cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 pour les Th17 et TGF- β et IL-2 pour les iTregs (voir [chapitre 12](#)).

La liaison des cytokines à leurs récepteurs induit l'activation des protéines de la famille STAT (*Signaling Transducer and Activator of Transcription*). Ces protéines induisent une augmentation de l'expression des facteurs de transcription de différents gènes, y compris ceux des cytokines elles-mêmes, ayant comme conséquence la production des « signatures » cytokiniques. Chaque type fonctionnel de lymphocyte T possède ainsi un facteur de transcription majeur et spécifique qui, dans une action conjointe et complexe avec des protéines STAT spécifiques, inhibe le développement des autres profils et polarise la cellule ([figure 11.3](#)).

Il est important de signaler qu'il existe une certaine **plasticité** entre les différents profils de lymphocytes T CD4⁺

décrits ci-dessus. Cette plasticité est sous le contrôle de modifications épigénétiques des gènes cibles de facteurs de transcription, résultant en une adaptation des cellules T effectrices au contexte immunologique dans lequel elles se trouvent. Par exemple, des cellules Th17 peuvent, sous l'effet d'IL-12, produire de l'IFN- γ plus caractéristique d'un profil Th1. Cette plasticité commence seulement à être mieux comprise, et démontre que la « destinée » des lymphocytes T CD4⁺ effecteurs n'est pas figée.

IV. La régulation de l'activation lymphocytaire T

L'amorçage du lymphocyte T naïf abouti à une augmentation du nombre de lymphocytes T spécifiques de l'antigène donné, on parle alors d'**expansion clonale** et la fréquence dans le sang périphérique des lymphocytes T spécifiques augmente de 1000 à 10000 fois. En effet, après activation les lymphocytes T dans les organes lymphoïdes secondaires regagnent la circulation sanguine grâce à la modulation de leur expression de récepteurs de chimiokines et accèdent aux tissus périphériques où ils vont exercer leurs actions effectrices. Consécutivement à la disparition de l'antigène, on observe une diminution du nombre des lymphocytes T spécifiques, la « **contraction clonale** ». Celle-ci est due à la privation de l'antigène mais également à des mécanismes régulateurs comme par exemple CTLA-4 cité ci-dessus et à l'**AICD** (« *Activation-Induced-Cell-Death* » ou mort apoptotique induite par l'activation). Les lymphocytes T spécifiques d'antigène qui ne sont pas éliminés sont appelés **lymphocytes T mémoires** et sont présents dans le sang à une fréquence supérieure à celle des lymphocytes T naïfs originels (voir [chapitre 16](#)).

En plus de CTLA-4, d'autres molécules inhibitrices interviennent plus tardivement dans les interactions lymphocyte T/cellule dendritique ou lymphocyte T/cellule cible (dites *checkpoints* immunitaires). On peut citer comme exemple TIM-3 (*T-cell Immunoglobulin domain and Mucin domain 3*) ou **PD-1** (*Programmed Cell Death-1*). Ces molécules inhibitrices ont un rôle important de régulation pour empêcher la suractivation de la réponse immunitaire des lymphocytes T qui peut être la cause des maladies auto-immunes inflammatoires chroniques. La molécule **PD-1** est reconnue par deux ligands (**PDL-1** et **PDL-2**). Le domaine cytoplasmique de PD-1 contient deux domaines tyrosine inhibiteurs, après liaison aux ligands, la signalisation *via* PD-1 conduit à une déphosphorylation des molécules de signalisation à proximité du TCR dans la synapse immunologique et des voies de signalisation terminales de CD28. Ainsi, la régulation négative

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

via PD-1 conduit globalement à une diminution de l'activation et des fonctions effectrices lymphocytaires (moindre libération des cytokines et des chimiokines, diminution de la cytotoxicité et de la survie cellulaire). Cependant, cette régulation négative peut limiter l'efficacité protectrice du système immunitaire en situation d'exposition antigénique chronique où l'augmentation des signaux inhibiteurs contribue à l'épuisement/échappement des réponses lymphocytaires T. Cet épuisement/échappement peut cependant être « levé » par des anticorps monoclonaux thérapeutiques bloquant l'interaction entre PD-1 et ses ligands (biothérapies dites inhibiteurs de *checkpoints*, voir chapitre 34).

En conclusion de ce chapitre, l'activation et la polarisation des lymphocytes T CD4⁺ naïfs (*priming* ou amorçage) permettent l'amplification clonale de lymphocytes spécifiques d'antigène et une efficacité accrue des réponses immunes adaptatives. En effet, ces cellules jouent un rôle majeur dans la coordination de ces réponses, notamment par leur aide (*help*) apportée aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques et aux lymphocytes B spécifiques de l'antigène, mais permettent également l'amplification de la réponse immunitaire innée.




À retenir

- Les lymphocytes naïfs spécifiques d'un antigène donné sont très peu fréquents, de l'ordre de 1 pour 1 000 000.
- Les lymphocytes T naïfs entrent dans les organes lymphoïdes secondaires par les veinules à endothélium haut (HEV) et balayent la surface des CPA à la recherche de peptides antigéniques spécifiques qu'ils peuvent reconnaître.
- La reconnaissance du complexe CMH-peptide antigénique constitue le premier signal d'activation.
- Des signaux de costimulation sont nécessaires pour que l'activation du lymphocyte T se poursuive.
- Un troisième signal est nécessaire pour induire la différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4⁺.
- Les profils cytokiniques des lymphocytes T CD4⁺ dits « auxiliaires » ou *helpers* définissent les populations cellulaires dites Th1, Th2, Th17, Tfh...

B978-2-294-75658-0.00012-2, 00012

AUTHOR QUERY FORM

 ELSEVIER	Book: Immunologie fondamentale et immunopathologie – 2e édition Chapter:00012	Please e-mail your responses and any corrections to: E-mail: <PMemail>
---	--	---

Dear Author,

Please check your proof carefully and mark all corrections at the appropriate place in the proof (e.g., by using on-screen annotation in the PDF file) or compile them in a separate list. Note: if you opt to annotate the file with software other than Adobe Reader then please also highlight the appropriate place in the PDF file. To ensure fast publication of your paper please return your corrections within 48 hours.

For correction or revision of any artwork, please consult <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

We were unable to process your file(s) fully electronically and have proceeded by

- Scanning (parts of) your article Rekeying (parts of) your article Scanning the artwork

Any queries or remarks that have arisen during the processing of your manuscript are listed below and highlighted by flags in the proof. Click on the 'Q' link to go to the location in the proof.

Location in chapter	Query / Remark: click on the Q link to go Please insert your reply or correction at the corresponding line in the proof		
Q1	LES FIGURES DE CE CHAPITRE SERONT FOURNIES RAPIDEMENT <table border="1"><tr><td>Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file</td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>	Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	<input type="checkbox"/>
Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	<input type="checkbox"/>		

Thank you for your assistance.

Assim4, 978-2-294-75658-0

Chapitre

12

c0060

L'immunité adaptative : lymphocytes T régulateurs et notion de tolérance

François Lemoine¹², Makoto Miyara, Olivier Boyer, Yvon Lebranchu

PLAN DU CHAPITRE

I. Définition	88
II. La tolérance périphérique	88
III. Les lymphocytes T régulateurs	89
IV. La rupture de tolérance	90

¹² Coordinateur de ce chapitre.

III. Les lymphocytes T régulateurs

On distingue les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg ou tTregs) produits par le thymus, et les lymphocytes T régulateurs adaptatifs produits en périphérie à partir de lymphocytes T conventionnels (pTreg) (figure 12.2). Par ailleurs, il est possible d'induire des Lymphocytes T régulateurs (iTregs) à partir de lymphocytes T conventionnels *in vitro* en présence de TGF β ou d'IL-10 et d'IL2, certains les dénomment Tr1.

A. Les lymphocytes T régulateurs naturels

1. Les caractéristiques

Les Treg naturels ont été identifiés en 1995 chez la souris, puis en 2001 chez l'homme comme une sous-population lymphocytaire T CD4⁺ exprimant constitutivement et fortement la chaîne α du récepteur à l'interleukine-2, CD25. Les Treg naturels expriment le facteur de transcription FoxP3 (*Forkhead box3*) dont le niveau et la stabilité d'expression corrélerent avec leur fonction suppressive. Ils n'expriment pas ou peu le récepteur à l'interleukine-7, CD127. Les Treg naturels se développent **dans le thymus**. En effet, une thymectomie néonatale chez la souris, réalisée 1 à 3 jours après la naissance, est associée au développement de maladies auto-immunes. Celles-ci peuvent être abrogées par le transfert de lymphocytes T CD4⁺ isolés de souris adultes. Chez la souris, l'ontogénie des lymphocytes T CD25⁺, FoxP3⁺ est extrêmement précoce après la naissance, ce qui montre bien leur rôle dans le contrôle ou non de l'auto-immunité.

Lymphocytes T régulateurs thymiques et périphériques(Figure 12.2).



Figure 12.2

Lymphocytes régulateurs thymiques et périphériques.

Chez l'homme, les Treg naturels se développent également dans le thymus, et sont déjà présents *in utero*. Les étapes précises de leur développement sont peu connues. Néanmoins, le développement thymique des Treg naturels pourrait reposer sur la sélection de lymphocytes T dont le TCR a une forte affinité d'interaction avec des complexes CMH-peptides du soi présentés par les cellules thymiques stromales. Comme indiqué précédemment, les corpuscules de Hassall semblent créer un micro-environnement favorable à la différenciation des thymocytes en Treg FoxP3⁺. En effet, ces structures sécrètent une hormone thymique appelée TSLP (*Thymic Stromal LymphoPoietin*) qui entraîne l'induction de FoxP3 au niveau des thymocytes immatures.

Les Treg naturels sont donc CD4⁺, CD25⁺ forts, FoxP3⁺. Toutefois, l'expression de FoxP3 chez l'homme n'est pas limitée aux Treg naturels. En effet, les lymphocytes T activés peuvent exprimer faiblement et transitoirement FoxP3 sans avoir pour autant de fonction suppressive. Chez l'Homme, les Tregs thymiques (tTregs) ont d'abord un phénotype naïf CD45RA⁺ (Treg naïf) et acquièrent un phénotype mémoire (CD45RO⁺) dans la circulation.

2. L'activité suppressive et mécanismes d'action des T régulateurs naturels

Le facteur FoxP3 est important pour la fonction suppressive des Treg naturels. Des mutations du gène FoxP3 aboutissant à sa perte de fonction entraînent chez la souris des manifestations auto-immunes précoces et sévères (souris Scurfy), et chez l'homme le syndrome IPEX (*Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, auto-immune Enteropathy, X-linked*) caractérisé par des atteintes poly-endocriniennes et des entéropathies sévères ainsi que des allergies alimentaires multiples.

Les fonctions suppressives des Treg naturels humains peuvent être mises en évidence *in vitro* par différents tests montrant leur capacité à inhiber la prolifération de lymphocytes T effecteurs conventionnels. Leur fonction suppressive implique un contact cellulaire direct.

Les Treg naturels jouent un rôle important dans le contrôle de l'auto-immunité, ainsi qu'un rôle précoce dans le maintien de la tolérance fœtale et l'établissement de la tolérance fœto-maternelle.

De nombreux mécanismes moléculaires de suppression médiée par les Tregs ont été décrits (figure 12.3). Les principaux en sont les suivants : les Tregs expriment de façon constitutive CTLA-4 qui a une action inhibitrice sur l'initiation de la réponse immune lymphocytaire T par l'atténuation de l'expression des molécules de costimulation sur les cellules présentatrices d'antigène ; la forte expression du



Figure 12.3

Mécanismes de suppression médiés par les lymphocytes T régulateurs.

récepteur à forte affinité pour l'IL-2 (CD25, CD122, CD132) par les Tregs leur permet d'adsorber l'IL-2 environnante, empêchant ainsi les lymphocytes T conventionnels de proliférer; les Tregs produisent des cytokines immunosuppressives soit sous forme membranaire (TGF- β) soit solubles (TGF- β , IL-10, IL-35). Chez la souris il a même été montré que les Tregs pouvaient dans le micro-environnement tumoral produire des molécules cytotoxiques comme la perforine et le granzyme B; L'expression de LAG-3 par les Tregs inhibe également les CPA. La finalité commune de ces mécanismes est l'absence de production d'IL-2 par les cellules immunes effectrices et *de facto* l'absence d'IL-2 dans le milieu environnant, ce qui empêche la prolifération et la survie des lymphocytes T effecteurs. Enfin, il a été démontré chez la souris que les Tregs expriment les molécules CD39 et CD73 qui sont des ectonucléotidases convertissant l'ATP en adénosine, celle-ci ayant une action inhibitrice sur la prolifération des cellules T activées.

Il est important de souligner que l'activation des Tregs naturels dépend de l'environnement cytokinique et de la force du signal TCR qu'ils reçoivent. Leurs fonctions suppressives dépendent également de la force des signaux reçus par les cellules effectrices. Si le signal des molécules costimulatrices est fort, les cellules deviennent réfractaires à l'effet suppresseur des T régulateurs naturels. Ceci suggère que les T régulateurs naturels ne peuvent pas supprimer la prolifération de lymphocytes T effecteurs fortement activés, ni la production de cytokines pro-inflammatoires.

B. Les lymphocytes T régulateurs périphériques

Les lymphocytes T régulateurs périphériques (pTreg) se développent dans la périphérie à partir notamment de lymphocytes T CD4⁺ naïfs. Ils ont pour rôle de contrôler les réactions auto-immunes induites par des antigènes

étrangers, notamment présents dans les muqueuses (tube digestif, peau, poumon). Ces pTregs, issus de lymphocytes T n'exprimant pas initialement FoxP3 initialement, vont l'exprimer une fois activés dans un environnement propice à leur différenciation (par exemple en présence de TGF- β et d'IL-2, et/ou d'acide rétinoïque). Les pTregs sont capables de supprimer ou de contrôler les réponses immunitaires qui pourraient se déclencher au niveau de la barrière muqueuse au contact de la flore microbienne. La perte de ces cellules est associée à des maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques du tube digestif.

La fonction suppressive des pTregs semble passer par l'IL-10 et par leur capacité à réduire la production d'IL-2. Ils pourraient également diminuer l'expression des molécules du CMH et des molécules co-stimulatrices par les CPA.

C. Les autres populations régulatrices

D'autres populations lymphocytaires telles que les cellules T CD4/CD8 double-négatives, une sous-population de lymphocytes T CD8⁺ (CD28⁺), les cellules T γ/δ , les cellules NKT et enfin, récemment, certains lymphocytes B, semblent avoir dans certaines circonstances un potentiel régulateur. Ces différents types cellulaires pourraient donc aussi jouer un rôle dans le maintien de la tolérance périphérique.

IV. La rupture de tolérance

La distinction entre le soi et le non-soi est un concept ne permettant de rendre compte de la totalité des mécanismes de tolérance. En effet, des substances étrangères (non-soi) peuvent être tolérées en l'absence de costimulation. De même, il est possible de rompre la tolérance au soi en présence d'adjuvants. En dépit de la sélection thymique et des mécanismes périphériques visant à contrôler les lymphocytes auto-réactifs, dont la présence physiologique ne suffit pas à déclencher de maladies auto-immunes à elle seule, la tolérance immunitaire peut être rompue, aboutissant alors à l'activation de lymphocytes autoréactifs et à l'apparition de maladies auto-immunes. L'auto-immunité traduit donc **l'absence de rétrocontrôle**.

La rupture de tolérance peut être favorisée par un contexte infectieux ou inflammatoire. Ainsi, des lymphocytes présentant une faible affinité pour un auto-antigène peuvent s'activer s'ils rencontrent des cellules dendritiques activées présentant cet antigène et de forts signaux de costimulation ou encore une activation par certains TLR (par exemple le TLR-4 avec les LPS).

La rupture de tolérance peut être favorisée par la présence anormale et/ou en quantité importante d'un auto-antigène habituellement présent dans un site privilégié. Cette situation peut être observée suite à la rupture traumatique, ou d'origine infectieuse d'une barrière naturelle, ou par nécrose tissulaire.

La rupture de tolérance peut également être induite par un dysfonctionnement des cellules T régulatrices. Il est important de noter que, dans les modèles animaux, l'élimination des Tregs entraîne l'initiation de la maladie auto-immune. Ainsi, l'injection de lymphocytes T auto-immuns pathogènes, sans Tregs, chez la souris induit une maladie auto-immune alors que la co-injection de lymphocytes T auto-immuns pathogènes et de Tregs n'entraîne pas de maladie. En outre l'injection de Tregs chez la souris malade ne permet pas d'éliminer la maladie. La fonction des Tregs est donc de maintenir (et non de rétablir) l'homéostasie immunologique et d'empêcher la survenue des maladies auto-immunes (et non de les guérir).



À retenir

- La tolérance périphérique consiste en un contrôle actif des réactions auto-immunes en dehors du thymus.
- L'anergie est une absence de réaction des lymphocytes T en l'absence de signaux de costimulation.
- Il existe des Lymphocytes T régulateurs naturels d'origine thymique (tTregs).
- Il existe des Lymphocytes T régulateurs adaptatifs en périphérie (pTregs).
- Les mécanismes moléculaires de suppression des Tregs sont multiples. Ils aboutissent à l'absence de production d'IL-2 par les cellules effectrices.
- La rupture de tolérance conduit à l'auto-immunité. Les Tregs préviennent l'auto-immunité (mais ne la guérissent pas).

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00012-2, 00012

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

13

c0065

L'immunité adaptative : réponse T CD8+ cytotoxique

Michelle Rosenzweig¹³, Jonathan Visentin, Guislaine Carcelain

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	94
II. Les différentes étapes de la réponse T CD8+	94
III. Le rôle des lymphocytes T CD8+ en pathologie	97
IV. Conclusion	98

¹³ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

Les lymphocytes T (LT) CD8+ sont caractérisés par la co-expression du complexe CD3/TCR et de l'hétérodimère CD8 α/β . Ces cellules présentent habituellement des fonctions cytotoxiques (lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, CTL) qui leur permettent de détruire les cellules qui hébergent un hôte intra-cellulaire (virus, bactérie intra-cellulaire, protozoaire) ou qui sont modifiées par un processus tumoral (cellules dites cibles de la lyse cytotoxique des CTL). Ces cellules cibles synthétisent et expriment des complexes « peptides (viraux ou tumoraux)/CMH I » qui seront reconnus par les TCR des T CD8+ activés en CTL. Il s'en suivra la mise en place de mécanismes effecteurs conduisant à la mort de la cellule cible.

II. Les différentes étapes de la réponse T CD8+

A. La mise en place de la réponse primaire T CD8+ dans les organes lymphoïdes secondaires

Les LT CD8+ naïfs doivent être activés pour se différencier en LT CD8+ cytotoxiques (CTL) qui posséderont les molécules nécessaires à la mort par apoptose des cellules

cibles (figure 13.1). Cette activation dépend de signaux reçus en provenance de deux partenaires cellulaires : les cellules dendritiques (DC) et les LT CD4+ Th1. Ces derniers auront été générés suite à l'activation de LT CD4+ naïfs ayant reconnu par leur TCR des complexes CMH II/peptide (viraux ou tumoraux) à la surface des cellules dendritiques (voir chapitre 11).

L'activation des LT CD8+ naïfs est déclenchée par la reconnaissance spécifique, *via* leur TCR, de peptides antigéniques associés aux molécules du CMH de classe I et présentés par les DC au niveau des organes lymphoïdes secondaires (premier signal). Les DC acquièrent les antigènes au niveau des tissus par infection directe (virus par exemple) puis présentation par la voie endogène, ou après capture (antigènes viraux ou tumoraux exogènes) puis présentation par une voie alternative dite de « présentation croisée ». Un second signal d'activation est déclenché par engagement entre les deux partenaires des molécules de costimulation B7 (CD80 ou CD86) et CD28. En l'absence de ce second signal, les LT CD8+ naïfs ayant engagé leur TCR entrent en anergie ou en apoptose.

L'activation des LT CD8+ naïfs nécessite également un troisième signal médié par les cytokines sécrétées par les LT CD4+ auxiliaires de type Th1, en particulier l'IL-2 et l'IFN- γ . En effet, la reconnaissance par les LT CD4+ spécifiques de leurs antigènes sur les DC et l'engagement des molécules de costimulation CD40 et CD40L induit la

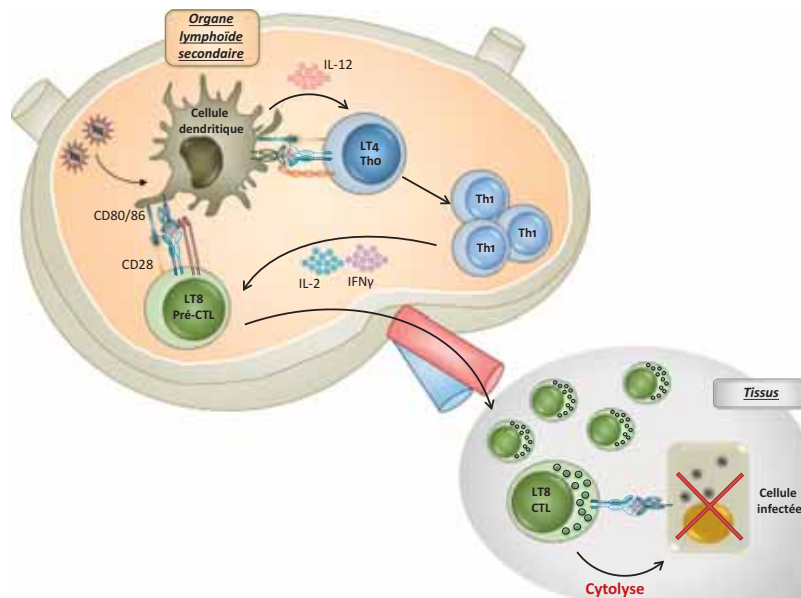


Figure 13.1

Différenciation des LT CD8+ naïfs en LT CD8+ cytotoxiques.

synthèse de ces cytokines qui vont participer à la prolifération et à la différenciation des LT CD8+ naïfs en LT CD8+ effecteurs cytotoxiques (CTL).

Cette coopération LT/LT induit tout d'abord, grâce à l'IL-2, une prolifération des LT CD8+ (expansion clonale) permettant d'obtenir une grande quantité de LT CD8+ spécifiques de l'antigène. À noter que les lymphocytes T CD8+ activés sont également capables de sécréter de l'IL-2 en quantité beaucoup plus faible mais participant tout de même à leur propre expansion. La phase d'expansion clonale d'un LT CD8+ naïf donne naissance en 4-5 jours à un nombre important de lymphocytes T CD8+ effecteurs, de l'ordre de 10^3 à 10^5 cellules filles. Cette étape est cruciale pour que la réponse immune T CD8+ spécifique soit mise en place plus rapidement que la dissémination du virus ou de la tumeur. En effet, le répertoire des LT CD8+ naïfs étant très étendu, la fréquence d'un LT CD8+ spécifique d'un complexe CMH/peptide antigénique parmi l'ensemble des LT CD8+ naïfs est très faible ($1/10^4$ à $1/10^5$).

L'IFN- γ permet quant à lui la différenciation optimale des LT CD8+ en CTL, c'est-à-dire favorise la production intracellulaire de différentes protéines capables d'induire après leur relargage par le LT CD8+ l'apoptose des cellules cibles dans les tissus en périphérie. On peut noter qu'en situation d'infection virale, l'aide cytokinique apportée par les

LT CD4+ peut être remplacée par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL12 et l'IFN- α/β par les cellules de l'immunité innée (DC, macrophages, granulocytes).

Au cours de leur différenciation, les CTL acquièrent également des capacités de migration spécifiques vers le tissu où se situent les cibles, notamment grâce à l'acquisition de molécules d'adhésion et de récepteurs de chimiokines particuliers qui leur permettront de quitter les organes lymphoïdes secondaires pour migrer vers les foyers d'infection ou le site tumoral.

B. Les fonctions effectrices des CTL dans les tissus

Dans les tissus, les CTL reconnaissent et détruisent spécifiquement les cellules infectées ou tumorales présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du CMH I. À ce stade, les CTL ne nécessitent plus de costimulation ni de coopération avec les LT CD4+ auxiliaires. Un CTL agit selon plusieurs cycles successifs comprenant différentes étapes : conjugaison avec la cellule cible, reconnaissance et activation (TCR et molécules de co-activation), dégranulation de molécules cytotoxiques afin de détruire la cible, dissociation de la cible, recirculation à la recherche d'une nouvelle cible (figure 13.2). Un CTL est ainsi programmé pour détruire successivement plusieurs cibles avant de rentrer lui-même en apoptose (voir ci-dessous).

Les CTL exercent leur action cytotoxique par plusieurs mécanismes (figure 13.3). La première est l'exocytose de molécules toxiques pour la cible, contenues dans des granules cytoplasmiques du CTL. On parle de dégranulation du CTL. Parmi les molécules libérées, la perforine forme un pore dans la membrane de la cible. Cette lyse membranaire permet la pénétration dans le cytoplasme des Granzymes A et B qui déclenchent l'apoptose de la cible de façon dépendante ou indépendante des caspases. À noter que les CTL sont protégées de la perforine et des granzymes contenues dans leurs granules par une enzyme cellulaire dégradant la perforine. Le deuxième mécanisme de cytotoxicité passe par l'engagement de récepteurs à domaines de mort tels que FAS (expression de FasL, encore appelé CD95, par les CTL) ou le TNF-R (synthèse de TNF α par les CTL), ce qui entraîne la mort des cellules cibles par déclenchement de l'apoptose intra-cellulaire *via* la voie des caspases.

Les CTL participent également à la lutte contre les virus en produisant des chimiokines et cytokines, notamment l'IFN- γ . L'IFN- γ possède des effets antiviraux directs, c'est-à-dire diminue la perméabilité des cellules cibles au virus, et indirects, *via* le recrutement et l'activation des macrophages

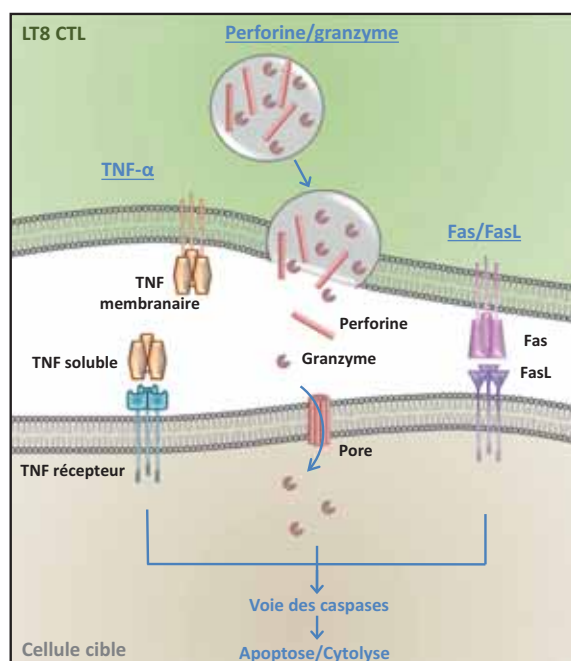


Figure 13.2

Le CTL est un *Serial Killer*.

1. L2 - Tissu lymphoïde et sanguin

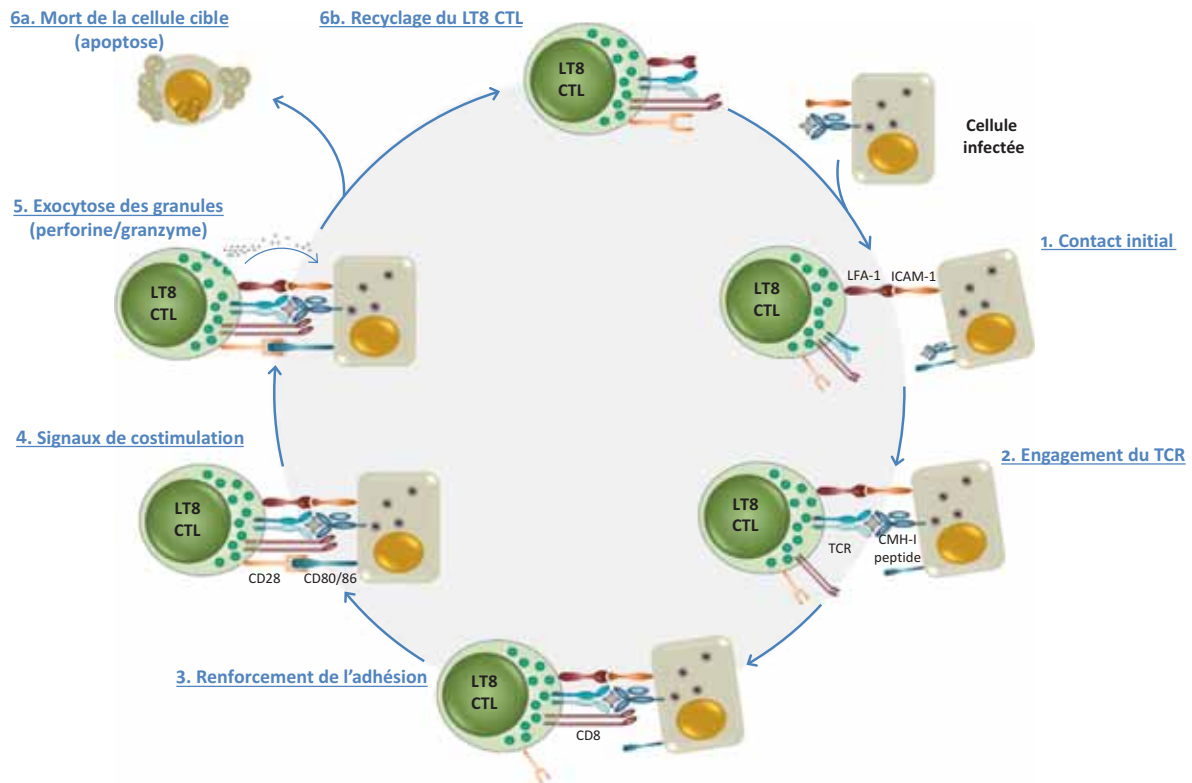


Figure 13.3

Différents mécanismes de cytotoxicité des LT CD8+.

et des cellules NK pouvant aussi détruire et éliminer les cellules infectées, ou encore en augmentant la transcription et l'expression membranaire des molécules du CMH. En conclusion, la polyfonctionnalité du CTL participe au caractère optimal de sa capacité protectrice.

C. La contraction clonale et mise en place de la mémoire T CD8+

La résolution de l'infection est concomitante à deux phénomènes : la contraction clonale des nombreux effecteurs générés et la génération de lymphocytes T CD8+ mémoires.

Lors de la contraction clonale, environ 90 % des CTL meurent par apoptose. Cette phase de contraction est importante pour le maintien de l'homéostasie des LT CD8+ car elle limite la taille du compartiment des LT CD8+ effecteurs, ce qui permet de ne pas compromettre la diversité du répertoire T CD8+ et la capacité

d'expansion d'autres LT CD8+ de spécificités différentes. Elle permet également de prévenir un éventuel effet immunopathologique de la réponse CTL. Cette mort cellulaire est d'une part active, c'est-à-dire induite par l'activation antigénique prolongée. On parle de mort induite par activation (AICD, *Activation Induced Cell Death* ou mort apoptotique induite par l'activation, qui fait intervenir des molécules comme PD1 ou CTLA-4 ainsi que des signaux pro-apoptotiques. Elle est d'autre part passive, à cause de l'élimination de l'antigène et une carence en IL-2. On parle de mort par négligence.

La réponse immunitaire donne également lieu à la mise en place d'un compartiment de LT CD8 mémoires (voir chapitre 16). Celles-ci vont persister dans l'organisme au long cours et seront capables de proliférer puis se différencier plus rapidement à des fréquences importantes en CTL effectrices lors de la réintroduction de l'antigène cible (réponse dite secondaire). Le nombre de cellules mémoires est la plupart du temps proportionnel à l'expansion initiale donc à la quantité d'antigène à laquelle l'organisme a été

exposé initialement. On estime que les cellules mémoires représentent environ 10 % du clone amplifié. Le phénotype mémoire est associé à des modifications épigénétiques, transmises au cours de leur prolifération, modulant les protéines qu'elles expriment et leur rapidité à les produire. La capacité de répondre plus rapidement contre un pathogène est liée à l'expression d'un large spectre de molécules d'adhésion leur permettant d'être adressées dans les tissus, c'est-à-dire au niveau de la porte d'entrée des pathogènes. De plus, ces cellules sont capables de transcrire plus rapidement les gènes de cytokines et des molécules de cytotoxicité. Le caractère plus ample de la réponse est lui directement lié à la fréquence de ces LT CD8+ mémoires ayant un TCR spécifique particulier ($1/10^2$ à $1/10^3$) par rapport à celle des LT CD8+ naïfs.

En pratique, les LT CD8+ naïfs et mémoires peuvent être caractérisés phénotypiquement par l'expression d'une série de marqueurs membranaires incluant les molécules CD45RA/RO, CCR7, CD28 et CD27 (voir chapitre 16).

III. Le rôle des lymphocytes T CD8+ en pathologie

Les fonctions de cytotoxicité spécifiques d'antigène médiées par CTL sont fondamentales dans les processus de contrôle et d'élimination des infections virales ou des tumeurs, dans les rejets de greffe.

A. Dans les défenses contre les virus

Les réponses T CD8+ dirigées contre les virus sont mises en place rapidement lors d'une primo-infection. L'expansion clonale est souvent très importante, en rapport avec le niveau de réplication du virus, et les réponses T CD8+ sont dirigées contre plusieurs antigènes viraux. Dans la plupart des cas, ces réponses permettent une élimination rapide du virus. Parfois, du fait de multiples mécanismes d'échappement du virus aux CTL (mutations antigéniques, diminution de l'expression des molécules du CMH de classe I...), les LT CD8+ ne parviennent pas à éliminer complètement le virus mais permettent un contrôle de sa réplication, comme par exemple lors de l'infection par l'EBV ou par le CMV. Dans ces situations, chez les sujets non immunodépri-

més, les réactivations de ce type de virus sont rapidement contrôlées par les LT CD8+ mémoires.

Dans d'autres situations, la réplication du virus peut ne pas être contrôlée. Il se développe alors une infection virale dite chronique avec réplication et détection permanente du virus, comme par exemple lors de l'infection liée au VIH ou lors de celles liées aux virus des hépatites. Les conséquences physiopathologiques de cette situation sont l'épuisement des CTL et la survenue de lésions tissulaires dues à l'action prolongée des CTL. Dans ces situations de réactivations et amplifications clonales successives, les LT CD8+ mémoires peuvent atteindre un stade de vieillissement cellulaire ou sénescence. Ce stade cellulaire se caractérise par une perte définitive de leur capacité à proliférer, l'expression de marqueurs de sénescence comme le CD57 et de molécules inhibitrices telle que PD1. Ainsi, une stimulation permanente des CTL va conduire à l'épuisement clonal et à la disparition par apoptose des LT CD8+ spécifiques du virus. Par ailleurs, la destruction des cellules cibles peut être la cause de dommages tissulaires. C'est le cas par exemple des infections virales B et C au cours desquelles les hépatocytes infectés sont détruits par les cellules cytotoxiques et non pas directement par le virus (voir le chapitre 18 pour approfondissement).

B. En immunité antitumorale

Les cellules tumorales peuvent exprimer des antigènes qui sont reconnus par les CTL, principalement des protéines mutées et/ou anormalement exprimées. Les CTL peuvent donc détruire des cellules tumorales bien que celles-ci mettent rapidement en place comme les virus des mécanismes d'échappement aux CTL. Il existe différentes stratégies d'immunothérapie antitumorale consistant en l'augmentation de la réponse immunitaire antitumorale ou en l'administration au patient de CTL spécifiques d'antigènes tumoraux, bien que les difficultés techniques d'obtention de ces clones limitent pour l'instant cette voie d'investigation (voir le chapitre 24 pour approfondissement).

C. En transplantation

Les CTL jouent un rôle important dans le rejet de greffe et au cours de la réaction du greffon contre l'hôte après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Dans le cas d'une transplantation d'organe, par exemple,

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

les cellules du donneur (allogéniques) sont reconnues comme étrangères par les LT du receveur. Ceci est possible de manière directe, des CTL pouvant être activées par les molécules du CMH allogéniques présentes sur les cellules dendritiques du donneur, ou semi-directes, des CTL pouvant être activées par des DC du receveur ayant capté les allo-antigènes du greffon. Les CTL allogéniques ainsi induites peuvent alors pénétrer dans le greffon et l'agresser : on parle de rejet de l'organe transplanté. Dans le cas d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, ce sont les CTL du donneur qui vont détruire les cellules du receveur : on parle ici de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) ([chapitre 27](#) pour approfondissement).

IV. Conclusion

Les LT CD8+ possèdent des caractéristiques identiques aux LT CD4+ en ce qui concerne leur mode d'activation lorsqu'ils sont à l'état naïf, mais nécessitent des signaux cytokiniques précis, fournis par les LT CD4+ Th1 ou leur environnement, afin d'acquérir leurs fonctions cytotoxiques. Ils possèdent un rôle crucial dans les défenses antivirales et antitumorales en permettant l'élimination des cellules infectées ou anormales. Leur capacité à persister sous forme de LT CD8+ mémoires permettra une surveillance à long terme en cas de réactivation ou réapparition de ces situations pathologiques.




À retenir

- Un LT CD8+ naïf après activation par son antigène spécifique se différencie en effecteur cytotoxique ou CTL.
- L'aide cytokinique apporté aux LT CD8+ par les T CD4+ peut être assurée, en cas d'infection virale, par les cellules de l'immunité innée.
- Les CTL reconnaissent des complexes CMH-I/peptides à la surface des cellules cibles infectées ou tumorales.
- Après leur maturation en CTL dans les organes lymphoïdes secondaires, les LT CD8+ détruisent leurs cibles en périphérie.
- Le principal mécanisme de lyse des CTL est la dégranulation avec relargage dans la cible de granzyme et de perforine.
- La lyse de la cible est liée au déclenchement d'une apoptose intra-cellulaire.
- Les CTL participent également à la défense antivirale par leur production de cytokines et chimiokines.
- L'IFN-gamma possède des effets antiviraux directs et indirects.
- La résolution d'une infection est concomitante de la contraction clonale des CTL et de la génération de lymphocytes T CD8+ mémoires.
- Les LT CD8+ jouent un rôle majeur dans la défense antivirale, la défense antitumorale et en transplantation.

B978-2-294-75658-0.00014-6, 00014

AUTHOR QUERY FORM

 ELSEVIER	Book: Immunologie fondamentale et immunopathologie – 2e édition Chapter:00014	Please e-mail your responses and any corrections to: E-mail: <PMemail>
---	--	---

Dear Author,

Please check your proof carefully and mark all corrections at the appropriate place in the proof (e.g., by using on-screen annotation in the PDF file) or compile them in a separate list. Note: if you opt to annotate the file with software other than Adobe Reader then please also highlight the appropriate place in the PDF file. To ensure fast publication of your paper please return your corrections within 48 hours.

For correction or revision of any artwork, please consult <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

We were unable to process your file(s) fully electronically and have proceeded by

Scanning (parts of) your article

Rekeying (parts of) your article

Scanning the artwork

Any queries or remarks that have arisen during the processing of your manuscript are listed below and highlighted by flags in the proof. Click on the 'Q' link to go to the location in the proof.

Location in chapter	Query / Remark: click on the Q link to go Please insert your reply or correction at the corresponding line in the proof		
Q1	Ce chapitre sera actualisé tres rapidement pour les figures (comme chapitre 12) <table border="1" data-bbox="470 1182 1026 1249"><tr><td>Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file</td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>	Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	<input type="checkbox"/>
Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	<input type="checkbox"/>		

Thank you for your assistance.

Assim4, 978-2-294-75658-0

Chapitre

14

c0070

Les lymphocytes B : différentiation et activation

Frédéric Batteux¹⁴, Sylvain Dubucquoi, Olivier Garraud, Yves Renaudineau, Laurent Vallat

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	100
II. La rencontre avec l'antigène et activation thymo-dépendante des lymphocytes B	100
III. Le centre germinatif, lieu de l'hypermutation somatique et de la commutation isotypique	103
IV. La réponse thymo-indépendante des lymphocytes B	106
V. La sélection du répertoire des lymphocytes B	107

¹⁴ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Les cellules B immatures qui sortent de la moelle osseuse passent par un stade intermédiaire, **le stade B transitionnel**. C'est à ce stade qu'a lieu la sélection périphérique au cours de laquelle les lymphocytes B auto-réactifs seront éliminés. Les lymphocytes B qui survivent à la sélection périphérique, environ 50 %, expriment une IgM et une IgD de surface et se différencient soit en lymphocytes B conventionnels spécifiques d'un antigène et seront essentiellement impliqués dans les réponses humorales dépendantes des lymphocytes T (thymo-dépendante, TD), soit en lymphocytes B de la zone marginale impliqués eux dans les réponses humorales indépendantes des lymphocytes T (thymo-indépendante, TI).

Les lymphocytes B représentent 80 % des cellules des organes lymphoïdes secondaires.

Après activation par la rencontre d'un antigène pour lequel ils expriment des récepteurs spécifiques, les lymphocytes B peuvent soit se différencier rapidement en plasmocytes à IgM de courte durée de vie, soit former les centres germinatifs où ils subissent les processus d'hypermutation somatique et de commutation isotypique, avant de se différencier en cellules B mémoire ou en plasmocytes à longue durée de vie.

Les cellules B mémoire constituent un groupe minoritaire de cellules à longue durée de vie, capable de persister à l'état quiescent sans proliférer (de plusieurs mois à plusieurs dizaines d'années chez l'homme). Leur génération se fait après interaction entre la cellule B naïve, l'antigène correspondant et la cellule T folliculaire auxiliaire (T_{FH}) au sein des follicules secondaires, les cellules folliculaires dendritiques participent également à ce processus de par les signaux délivrés. Les lymphocytes B mémoires sont caractérisés par une perte d'expression de l'IgD de surface; ils subissent une commutation isotypique avec perte de l'IgM dans ce cas et ils peuvent avoir des localisations préférentielles telles que les muqueuses pour les cellules ayant commuté pour produire des IgA. Les cellules mémoires ont la faculté de générer une réponse accélérée et de forte amplitude aux pathogènes pour lesquelles elles sont spécifiques. En effet, elles peuvent présenter rapidement et efficacement l'antigène aux lymphocytes T lors d'une réponse secondaire, proliférer et en retour se différencier en plasmocytes. Il existe plusieurs sous-populations de cellules B mémoires avec des localisations anatomiques et des fonctions légèrement variables mais elles partagent toutes une haute capacité de réponse après un nouveau contact avec le même antigène ce qui entraîne la production de taux élevés d'anticorps favorisant l'élimination rapide du pathogène.

100

Les plasmocytes (exprimant les récepteurs CD38 et CD138) sont les cellules effectrices de la réponse immunitaire humorale. Elles sont spécialisées dans la production et la sécrétion d'anticorps à destination de l'ensemble de l'organisme. La durée de vie de ces cellules sécrétrices peut être courte ou longue selon le type de signaux reçus lors de la stimulation antigénique.

D'autres lymphocytes B périphériques interviennent dans les réponses immunes T-indépendantes (TI). Ce phénomène est lié à la propriété de certaines structures bactériennes d'activer les lymphocytes B sans l'aide des lymphocytes T. Ces structures peuvent être soit des mitogènes capables d'activer d'une manière polyclonale ces lymphocytes B, soit des antigènes bactériens polysaccharidiques à motifs répétés. Les origines de ces cellules restent encore controversées mais leur action est essentielle puisque ce sont ces cellules qui vont constituer la première ligne de défense contre certains micro-organismes comme les bactéries encapsulées : ce sont les cellules B de la zone marginale folliculaire (MZ) de la rate et les cellules dites B1 exprimant largement le marqueur CD5. Ces cellules B périphériques sont à l'origine d'anticorps majoritairement de type IgM et dits « naturels », polyréactifs, de faible affinité dont les fonctions sont multiples : élimination des débris cellulaires, transport de cytokines ou encore formation des complexes antigènes/anticorps présentés aux cellules B folliculaires par les cellules folliculaires dendritiques dans les centres germinatifs.

Enfin les **lymphocytes B régulateurs** sont de découverte plus récente. Ils soulignent l'importance de l'homéostasie B dans le maintien de l'équilibre du système immunitaire. Ces lymphocytes B producteurs entre autres d'IL10 exercent ainsi d'importantes fonctions de régulation de la réponse immune.

La suite de ce chapitre concerne la réponse des lymphocytes B conventionnels, spécifiques d'un antigène.

II. La rencontre avec l'antigène et activation thymo-dépendante des lymphocytes B

A. La rencontre avec l'antigène

La probabilité qu'un lymphocyte B s'active en rencontrant un antigène natif dans l'organisme est très faible. Cette rencontre est cependant favorisée dans un environnement anatomique particulier que l'on trouve dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate et plaques de

Peyer) qui constituent les lieux d'activation privilégiée de la réponse B thymo-dépendante. Ces structures possèdent en effet une micro-architecture hautement organisée, riche en lymphocytes B et T, largement vascularisée, permettant la recirculation permanente des lymphocytes naïfs entre le sang et les zones B et T de ces organes. Dans le **ganglion lymphatique**, les cellules B naïves (n'ayant pas rencontré d'antigène) entrent par le sang à travers les parois des veinules post-capillaires. Les lymphocytes B gagnent ensuite la zone corticale dite zone B du ganglion et y restent environ une journée à moins qu'ils ne rencontrent leur antigène spécifique et s'activent, sinon ils repartent dans la circulation laissant la place libre à d'autres lymphocytes B de spécificité différente ce qui augmente d'autant la probabilité de rencontre entre l'antigène et un lymphocyte B spécifique, et ce malgré la taille limitée des ganglions.

Les principaux organisateurs du tissu lymphoïde dans ces organes sont des chimiokines qui agissent *via* des récepteurs spécifiques pour favoriser la migration sélective des lymphocytes. Ainsi, les lymphocytes B qui expriment CXCR5 seront attirés dans la zone B du ganglion dont les cellules stromales produisent CXCL13, un ligand de CXCR5, alors que les lymphocytes T qui expriment le récepteur CCR7 seront eux attirés dans la zone paracorticale ou zone T du ganglion, adjacente à la zone B, et dont les cellules stromales sécrètent CCL19 et CCL21, qui sont des ligands pour CCR7.

Lorsqu'un antigène pénètre dans l'organisme par voie cutanée, il gagne le ganglion par la circulation lymphatique où il est capté par le lymphocyte B qui reconnaît l'antigène natif soit sous forme soluble, soit sous forme d'immuns complexes libres, soit lié à la membrane des cellules présentatrices de l'antigène : cellules folliculaires dendritiques ou macrophages du sinus marginal du ganglion lymphatique (figure 14.1).

Lorsqu'un lymphocyte B reconnaît l'antigène pour lequel il est spécifique, la liaison s'effectue *via* le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B (BCR). L'activation du lymphocyte B qui suit ce contact induit l'expression de CCR7 qui va favoriser sa migration à l'interface des zones B et T. La présentation de l'antigène par les cellules dendritiques interdigitées au niveau de la zone T/paracorticale du ganglion va également permettre l'activation concomitante des lymphocytes T auxiliaires spécifiques de ce même antigène. La présence de TGF- β , d'IL-12, d'IL-23 et d'ICOS favorise la différenciation des lymphocytes T auxiliaires en lymphocytes T folliculaires qui expriment BCL6 et produisent de l'IL-21, perdent l'expression de CCR7 au profit de CXCR5 ce qui leur permet de migrer vers la zone B pour y rencontrer le lymphocyte B qui vient lui aussi d'être activé. La rencontre a lieu à la jonction entre les zones B et les zones T du ganglion (figure 14.2). À ce niveau se produit une activation réciproque des lymphocytes B et des lymphocytes T tous les deux spécifiques du même antigène,

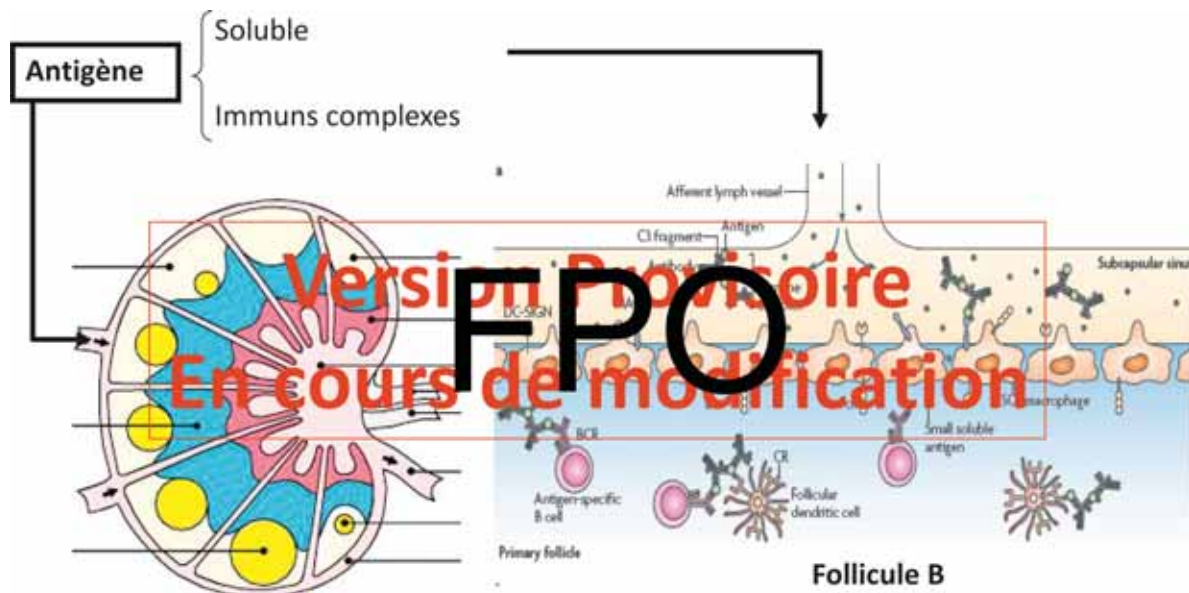


Figure 14.1 Interaction entre l'antigène et le lymphocyte B.



1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

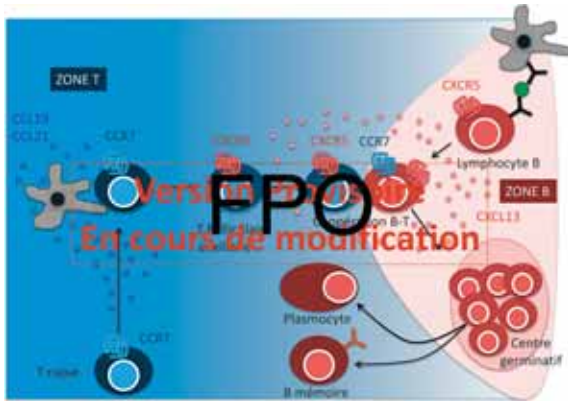


Figure 14.2

Interaction entre le lymphocyte T et le lymphocyte B dans les ganglions lymphatiques.

appelée « présentation croisée » et impliquant la présentation de l'antigène par le lymphocyte B au lymphocyte T folliculaire. Ce phénomène est indispensable à l'activation du lymphocyte B spécifique d'un antigène TD.

B. Les interactions lymphocyte T / lymphocyte B lors des réponses thymo-dépendantes

La seule interaction entre l'antigène et le BCR n'est pas suffisante pour activer le lymphocyte B et déclencher la synthèse d'anticorps. Les lymphocytes B ont besoin d'un second signal apporté par les lymphocytes T folliculaires auxiliaires dans le cadre d'une coopération T-B où le lymphocyte B se comporte en cellule présentatrice de l'antigène vis-à-vis du lymphocyte T qui a été préalablement activé par le même antigène.

La réaction commence par la liaison spécifique du BCR et de l'antigène sous forme native présentée par la cellule dendritique folliculaire ou le macrophage sous capsulaire. Cette étape de fixation de l'antigène est suivie de l'internalisation du complexe BCR-antigène et formation de vésicules d'endocytose où l'antigène sera dégradé générant ainsi des peptides susceptibles de s'associer aux molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II exprimée par le lymphocyte B. Les peptides seront alors ainsi exposés sur la membrane du lymphocyte B et présentés au lymphocyte T folliculaire auxiliaire CD4 préalablement activé.

Les cellules B et T vont s'activer mutuellement et vont chacune commencer leur cycle de division cellulaire. Une activation efficace des lymphocytes B nécessite la combinaison des deux signaux, le premier reçu par le BCR (pre-

mier signal), spécifique d'antigène, et le second dépendant d'interactions récepteurs/ligands membranaires ou solubles (cytokines) non spécifiques de l'antigène (second signal).

C. Les particularités moléculaires de l'activation des lymphocytes B

Certains signaux adressés aux lymphocytes B par leur environnement moléculaire et cellulaire seront pour certains directement dépendants du BCR (liaison paratope-épitope) et pour d'autres indépendants du BCR (molécules de co-stimulation, récepteurs aux cytokines, récepteurs aux fractions du complément, etc.).

1. La stimulation par le BCR

À la suite du pontage d'au moins deux molécules du BCR, facilité par la présence d'épitopes répétés sur l'antigène, les molécules associées au BCR et qui transmettent les signaux du BCR, $CD79\alpha$ et $CD79\beta$, sont activées. Cette activation implique une phosphorylation qui s'effectue sur les résidus tyrosine présents sur les motifs d'activation (*Immunoreceptor Tyrosine Based Activation Motif* ou ITAMs) de la portion intracytoplasmique des molécules $CD79$ par des kinases associées au BCR (Blk, Fyn, Lyn...). Des phosphatases sont également présentes (SHP-1, SHIP...) et sont chargées de limiter cette signalisation. La phosphorylation des motifs ITAMs permet l'ancrage de protéines adaptatrices et favorise le recrutement en cascade de molécules de signalisation. Celles-ci activent ensuite des facteurs de transcription qui traversent la membrane nucléaire (translocation), et entraînent l'expression des gènes contrôlant le programme fonctionnel des lymphocytes B (figure 14.3).

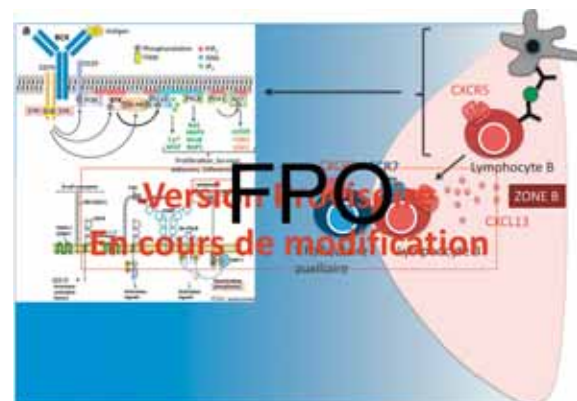


Figure 14.3

Signaux d'activation du BCR.

En lien avec le BCR, d'autres signaux membranaires en relation avec l'environnement cellulaire du lymphocyte B (cytokines, complément, molécules d'adhérence...) permettent de contrôler positivement ou négativement la signalisation du BCR vers la survie, l'anergie, l'apoptose, l'activation, la prolifération ou la différenciation du lymphocyte B. Ces signaux jouent également un rôle déterminant dans les coopérations cellulaires et traduisent généralement le caractère « dangereux » de l'antigène contre lequel il faut lutter.

Par exemple, au cours d'une infection, le fragment C3d produit au cours de l'activation de la cascade du complément enrobe le micro-organisme. La molécule CD21 (appelée également CR2 pour *complement-receptor 2*), présente à la surface du lymphocyte B mature, est capable de reconnaître le fragment C3d, quels que soient la structure qui le porte et ce qui complète la reconnaissance du micro-organisme par le BCR. Cette double reconnaissance enclenche à la fois l'activation de CD21 par sa molécule signal CD19 et l'activation du BCR par ses molécules signal CD79. Dans ce cas, la coopération est positive et aboutit à l'activation et à la prolifération du lymphocyte B.

Dans d'autres cas, un effet négatif sur l'activation du lymphocyte B peut être observé. Par exemple lorsqu'une immunoglobuline, par l'intermédiaire de sa partie constante Fc, lie le FcγR-IIb (CD32B), présent sur les lymphocytes B, ceci délivre un signal de frein à l'activation concomitante du lymphocyte B par l'intermédiaire de la liaison de l'antigène sur le BCR. Ce mécanisme permet par exemple d'ajuster le seuil d'activation des lymphocytes B par les complexes immuns circulants.

2. Les molécules accessoires de l'activation lymphocytaire B

Au décours de leur activation, les lymphocytes B vont également exprimer de nouvelles molécules (CD80/CD86) appartenant à la famille des récepteurs B7. Ces dernières se lient au CD28 présent sur le lymphocyte T induisant un signal de co-stimulation qui va activer ce lymphocyte T et induire l'expression du CD40 ligand qui se lie au CD40 présent sur le lymphocyte B, et lui délivre à son tour un signal de co-stimulation. L'interaction CD40/CD40 ligand est indispensable à la prolifération des lymphocytes B, à la formation des centres germinatifs et à la commutation isotypique. D'autres interactions membranaires sont aussi impliquées dans la coopération B- T en particulier l'interaction ICOS/ICOS ligand qui joue un rôle majeur dans la différenciation, la migration des lymphocytes T folliculaires et leur production de cytokines. Les protéines de la famille SLAM (*Signaling Lymphocyte Activation Molecule*), exprimées à la fois sur les lymphocytes B et T folliculaires,

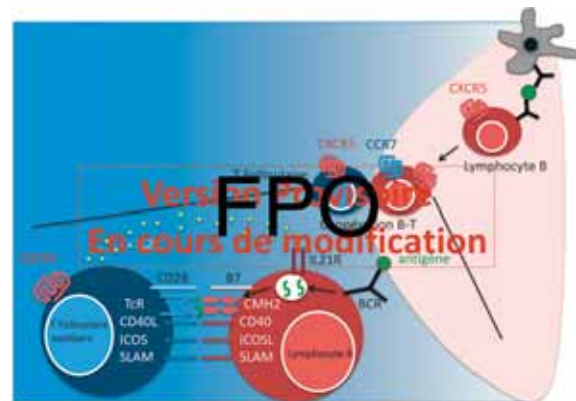


Figure 14.4

Coopération entre les lymphocytes B et T.

interagissent mutuellement et favorisent le développement des lymphocytes T folliculaires et la formation des centres germinatifs. Enfin, les molécules d'adhérence comme le couple ICAM1/LFA1 vont joindre solidement les lymphocytes B et T et augmenter le temps de contact indispensable à l'activation cellulaire.

Au cours de cette étroite interaction, le lymphocyte B reçoit aussi de la part du lymphocyte T des signaux solubles nécessaires à sa prolifération et à sa survie comme l'IL-4 et BAFF et à sa maturation comme l'IL-21 qui joue un rôle dans la commutation de classe, la maturation de l'affinité et la différenciation des plasmocytes (figure 14.4).

L'activation des lymphocytes B par les cellules T folliculaires conduit à la différenciation des lymphocytes B en plasmablastes de demi-vie courte qui vont produire des IgM spécifiques de l'antigène de faible affinité et seront responsables de la réponse anticorps « primaire ». Une petite proportion des lymphocytes B activés, dits fondateurs, vont, quant à eux, migrer dans un follicule primaire pour y former un **centre germinatif** qui caractérise le follicule lymphoïde secondaire site d'une division cellulaire active. Ces déterminations et migrations sont sous le contrôle de molécules exprimées par le lymphocyte B activé et trouvant leur ligand dans le stroma folliculaire, et de gradients de chimiokines pour lesquelles les lymphocytes B ont les récepteurs correspondants.

III. Le centre germinatif, lieu de l'hypermutation somatique et de la commutation isotypique

Suite à une immunisation avec un antigène qui entraîne une réponse thymo-dépendante, on observe dans les

A.Q: Nous avons renuméroté le niveau de titre III en II et la suite dans le plan du chapitre afin d'être en séquence. Veuillez vérifier.

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

organes lymphoïdes secondaires la formation de structures particulières appelées « centres germinatifs ». Ces structures apparaissent quelques jours après l'exposition à l'antigène et persistent jusqu'à quelques semaines. Elles sont associées à l'expansion oligoclonale de cellules B spécifiques et sont le site des hypermutations somatiques et de la commutation isotypique.

Dans les centres germinatifs, on distingue deux zones principales dites « zone sombre » et « zone claire » où vont successivement cheminer les lymphocytes B en maturation. Les centroblastes sont des lymphocytes B qui viennent juste de gagner le follicule primaire pour y former un centre germinatif. Ces cellules entament une étape d'intense prolifération. Elles n'expriment plus d'immunoglobulines de surface car leurs gènes subissent des hypermutations somatiques. Ces centroblastes sont localisés dans la zone sombre, dont la forte densité cellulaire est à l'origine de ce nom. Les centroblastes mutés quittent la zone sombre en perdant les molécules membranaires qui les y ancrant et expriment à la place des récepteurs pour de nouvelles chimiokines qui favorisent leur migration vers la zone claire adjacente.

Dans la zone claire, les lymphocytes B sont de plus petite taille, ne prolifèrent plus, et sont enchevêtrés dans un large réseau de cellules folliculaires dendritiques. Ces lymphocytes expriment leur nouvelle immunoglobuline de surface et sont appelés « centrocytes ». C'est à ce niveau qu'aurait lieu la sélection des lymphocytes B de forte affinité et la commutation de classe.

Les cellules folliculaires dendritiques peuvent retenir l'antigène sous sa forme native à leur surface, sous forme de complexes immuns (appelés icosomes) pendant plusieurs mois, et le rendre ainsi accessible aux centrocytes issus de la prolifération dans la zone sombre. Les hypermutations somatiques acquises dans la zone sombre vont modifier l'affinité du BCR pour les épitopes présentés par les cellules folliculaires dendritiques. Seuls les centrocytes exprimant un récepteur de haute affinité pour l'antigène généreront des signaux suffisants pour être sélectionnés efficacement. Ces mutations survenant au hasard, elles peuvent dans certains cas diminuer l'affinité du BCR pour l'antigène et ces cellules sont alors éliminées par apoptose et rapidement phagocytées par les macrophages résidents. Les lymphocytes T folliculaires auxiliaires jouent un rôle clé dans le processus de sélection en donnant des signaux de survie et de différenciation aux lymphocytes B de haute affinité pour l'antigène : IL-4, IL-21 et interaction CD40/CD40L. Ces centrocytes une fois sélectionnés peuvent alors subir la commutation de classe. Ils peuvent alors soit retourner dans la zone sombre pour y subir un nouveau cycle d'hy-

permutation somatique, soit maturer en plasmocytes ou en cellules B mémoires (figure 14.5).

A. Les hypermutations somatiques

Les hypermutations somatiques sont induites à la suite d'une stimulation antigénique, dans la zone sombre des centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires, à un stade où le lymphocyte B est appelé centroblaste. Des mutations ponctuelles, et parfois des insertions ou délétions, sont ainsi introduites dans la séquence nucléotidique codant la région variable de l'immunoglobuline modifiant ainsi l'affinité du BCR. Les mutations sont le plus souvent retrouvées au sein des régions hypervariables (les *Complementarity-Determining Regions* ou CDR) des chaînes lourdes et légères qui forment les sites de fixation antigénique. En revanche ces mutations sont sous-représentées dans les régions qui constituent le « châssis ou charpente » (*framework*) des régions variables des chaînes lourdes et légères. Les mutations introduites permettent la modulation, et donc dans certains cas l'augmentation de l'affinité pour l'antigène. À la suite de ce phénomène, seuls les centrocytes, qui expriment à leur surface des immunoglobulines de forte affinité pour l'antigène, seront sélectionnés grâce aux cellules folliculaires dendritiques et aux cellules T folliculaires auxiliaires présentes au sein de la zone claire des centres germinatifs. L'AID (*Activation Induced cytidine Deaminase*), exclusivement exprimée *in vivo* dans les centres germinatifs *in vivo* est l'enzyme responsable de ces hypermutations somatiques. L'action de l'AID au niveau des locus des immunoglobulines consiste en la désamination des cytidines en uraciles et déclenche des mécanismes de réparation de l'ADN qui génèrent des mutations ponctuelles. Ces mutations s'accumulent au cours des divisions cellulaires et sont associées à une augmentation de l'affinité des anticorps pour l'antigène au cours de la réponse immunitaire (figure 14.6).

B. La commutation de classe

L'isotype de l'immunoglobuline sécrétée dépend de la nature de l'antigène activateur et de l'environnement cytokinique.

La spécificité antigénique des immunoglobulines est déterminée par les régions variables des chaînes lourdes et légères. Les fonctions effectrices, en revanche, dépendent des régions constantes (fragment Fc) des chaînes lourdes et varient selon les isotypes. Les IgM sont majoritairement produites au cours de la réponse primaire, et sont efficaces pour activer le complément, par exemple. Les IgG, IgA ou

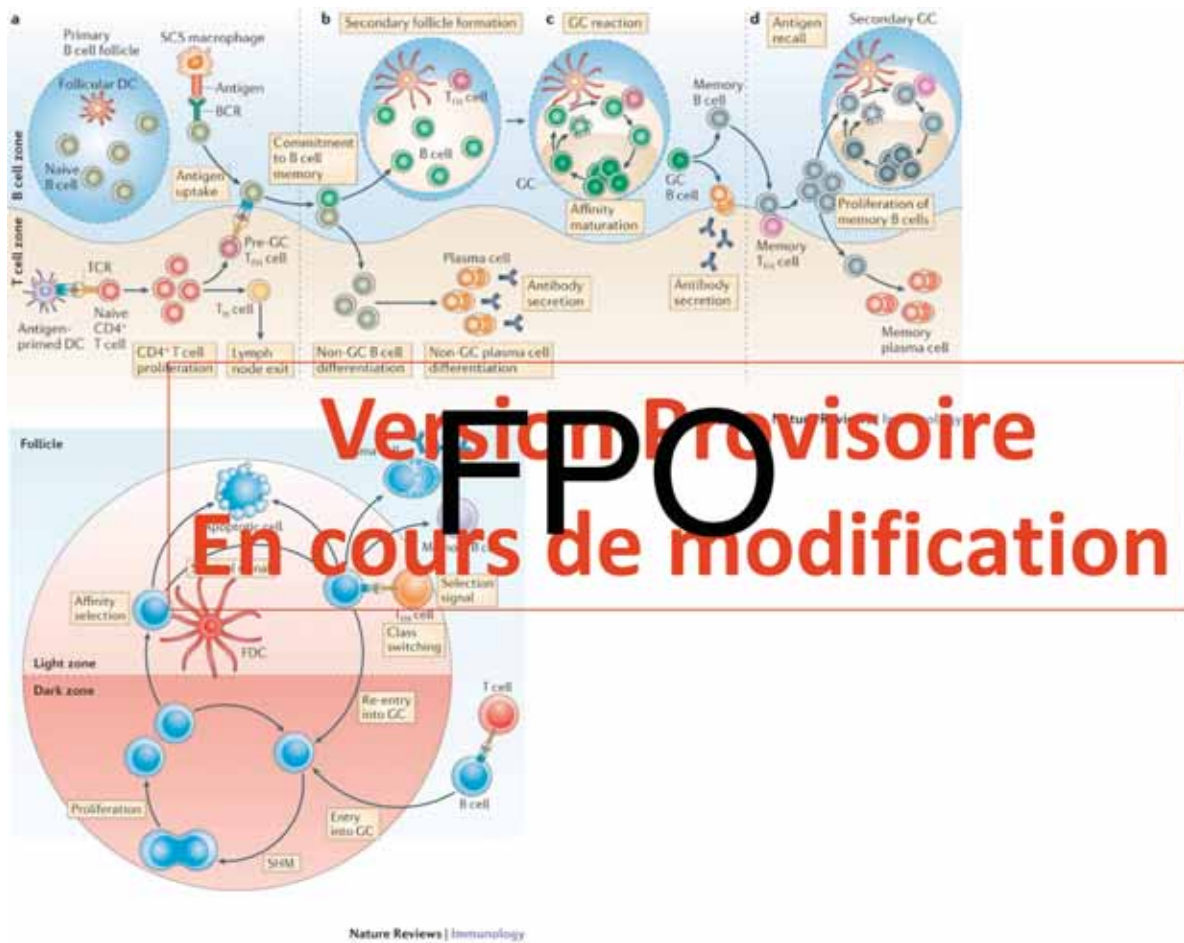


Figure 14.5

Interaction entre le lymphocyte T et le lymphocyte B dans les ganglions lymphatiques.



Figure 14.6

Hypermutations somatiques et commutation de classe.

IgE sont majoritairement produites au cours d'une réponse secondaire ou tertiaire et interagissent avec différentes cellules immunitaires (macrophages, cellules dendritiques, mastocytes...) renforçant les capacités de lutte de l'organisme. Au cours du changement d'isotype ou « commutation de classe », le gène réarrangé VDJ se rapproche d'un nouveau segment génique codant pour les domaines constants d'une classe d'immunoglobulines différente par un processus de recombinaison somatique. Les lymphocytes B matures peuvent alors exprimer et sécréter une des classes et sous-classes d'immunoglobulines (IgG1, 2 3 ou 4, IgA 1 ou 2, ou IgE) spécifiques de l'antigène. Ce processus est primordial pour la diversité fonctionnelle des réponses anticorps. La commutation de classe est un mécanisme complexe et hautement régulé. Il cible des zones de recombinaisons appelées régions *switch* ou *S*, situées en amont

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

de tous les domaines constants à l'exception de C δ . Les régions *switch* sont des sites de recombinaison de longueur variable constitués de séquences homologues répétitives de motifs simples. L'AID est absolument indispensable pour cette commutation de classe. Cette enzyme initie le processus de commutation en générant une déamination des cytosines en uraciles au niveau des régions S. À la suite de la déamination des cytosines par l'AID, différentes enzymes de réparation de l'ADN agissent en cascade pour achever le processus. Il en résulte une perte irréversible de tout l'ADN intermédiaire et notamment des segments C μ et C δ . La commutation de classe est sous la dépendance des interactions CD40/CD40L, ICOS/ICOSL et de la production d'IL21 par les lymphocytes T folliculaires. En outre, les cytokines et la nature de l'antigène stimulant présent dans le micro-environnement cellulaire jouent un rôle majeur dans l'induction des transcrits primaires donc dans le choix de l'isotype. À titre d'exemple, un environnement riche en TGF β induit l'expression de l'IgA, alors que l'IFN- γ provoque plutôt la production des IgG2 et l'IL-4 celle d'IgG4 et d'IgE (figure 14.6).

C. La transformation en plasmocyte et la synthèse des immunoglobulines

Les centrocytes qui expriment à leur surface des immunoglobulines de forte affinité pour l'antigène donnent naissance à des plasmocytes à longue durée de vie et à des cellules B mémoires. La différenciation en plasmocyte est dirigée par l'expression de Blimp-1, un facteur de transcription qui engage la cellule dans un programme de différenciation plasmocytaire. Ces plasmocytes migrent du centre germinatif vers la moelle osseuse et ont une durée de vie plus longue que ceux générés au cours d'une réponse indépendante des lymphocytes T.

Le passage d'une forme membranaire à une forme sécrétée d'immunoglobuline résulte d'une modification de la maturation des ARN messagers. La partie constante des chaînes μ est codée par 6 exons et les deux derniers exons (5 et 6) codent pour la partie transmembranaire de l'IgM de membrane. Après stimulation antigénique, la maturation des messagers se modifie et seuls les messagers de l'immunoglobuline sécrétée, qui ne contiennent que les exons 1 à 4 sont retrouvés dans le cytoplasme. La chaîne synthétisée ne possède plus la séquence peptidique nécessaire à l'ancrage dans la membrane et elle est donc totalement sécrétée (figure 14.7).

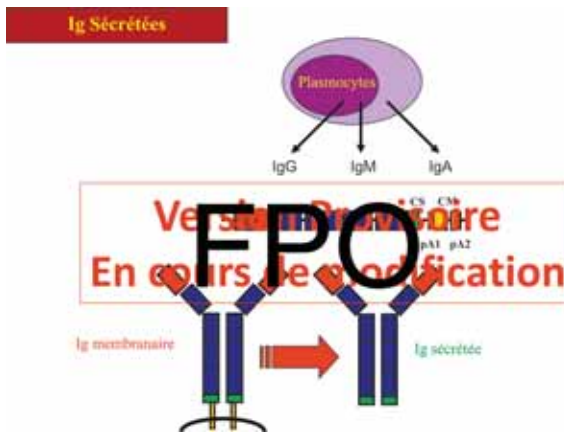


Figure 14.7

Immunoglobulines membranaires ou sécrétées.

D. La génération des lymphocytes B mémoires

L'autre destinée des cellules B du centre germinatif qui survivent à la sélection est celle de cellules B mémoires. Ces cellules se définissent comme étant des cellules spécifiques à l'Ag et à durée de vie longue, dont la survie ne dépend pas d'une signalisation *via* le BCR. Elles apparaissent comme les plasmocytes à longue durée de vie, à l'issue de la maturation des centrocytes dans les centres germinatifs et sont par conséquent plus affines pour l'antigène que les cellules naïves. Elles peuvent ainsi persister dans l'organisme en absence de l'antigène et possèdent une sensibilité accrue aux différentes cytokines capables d'induire leur prolifération. Les cellules B mémoire constituent donc la population cellulaire qui répondra rapidement lors de la réintroduction de l'antigène par une différenciation massive en plasmocytes induisant une réponse anticorps dite « secondaire » caractérisée par une plus forte amplitude, une production majoritairement d'IgG et une affinité pour l'antigène encore plus améliorée. Les lymphocytes B mémoire issus du centre germinatif sont caractérisés par la perte de l'expression de l'IgD de surface et l'acquisition du marqueur CD27.

IV. La réponse thymo-indépendante des lymphocytes B

La grande majorité des antigènes protéiques nécessite l'aide des cellules T auxiliaires afin de produire une réponse humorale efficace. Néanmoins, de nombreux antigènes

bactériens sont capables d'induire une réponse anticorps en l'absence de lymphocytes T comme chez des souris athymiques (*nudes*) ou chez des patients présentant une athymie congénitale. Ces antigènes sont appelés **thymo-indépendants** (figure 14.8).

On distingue 2 catégories d'antigènes thymo-indépendants selon les particularités structurales de l'antigène ou les acteurs cellulaires mis en jeu dans le processus d'activation des lymphocytes B.

A. Les antigènes T-indépendants de « type 1 »

Ils sont capables d'activer directement la prolifération des lymphocytes B. À forte concentration, ils induisent une prolifération polyclonale, c'est-à-dire une activation non spécifique de nombreux clones de cellules B, alors qu'à faible concentration, ils sont capables d'activer uniquement les lymphocytes B dont le récepteur est spécifique à cet antigène. Cette activation ne passe pas par le BCR, mais par les récepteurs de signaux de danger tels que les TLR, elle est de ce fait indépendante de la molécule de signalisation Btk.

B. Les antigènes T-indépendants de « type 2 »

Ils sont des molécules à motifs répétitifs et peuvent donc induire un pontage des BCR se traduisant par un signal persistant en faisant intervenir la protéine kinase Btk. Ceci

permet une réponse efficace et rapide contre plusieurs pathogènes extra-cellulaires qui présentent des parois riches en polysaccharides qui les rendent résistants à la phagocytose. Ces antigènes activent essentiellement les cellules B1 qui expriment fortement des IgM de membrane et sont localisés essentiellement au niveau de la zone marginale de la rate. Les antigènes T-indépendants de type 2 requièrent la contribution de cellules auxiliaires non-T qui font partie de la lignée myéloïde. Cette fonction auxiliaire passe par les interactions CD40/CD40 ligand et la sécrétion de médiateurs solubles tels que BAFF, APRIL et l'IL-21.

D'une manière générale, la réponse thymo-indépendante ne s'accompagne pas de maturation d'affinité ni de commutation isotypique. Elle ne conduit pas à la genèse de lymphocytes B mémoire.

V. La sélection du répertoire des lymphocytes B

Le système immunitaire est soumis à deux impératifs sélectifs opposés : produire des lymphocytes B présentant un large répertoire de récepteurs membranaires susceptibles de reconnaître un grand nombre d'antigènes et contrôler les lymphocytes susceptibles de réagir contre le soi. La tolérance au soi du système immunitaire est donc un état physiologique acquis dans lequel le système immunitaire ne réagit pas contre les éléments qui le constituent. Avant leur départ vers la périphérie, les cellules B immatures de la moelle osseuse subissent un processus sélectif appelé « tolérance centrale » qui diminue fortement le nombre de clones B auto-réactifs. Cependant, malgré l'efficacité de ce processus, certains clones auto-réactifs gagnent la périphérie justifiant la mise en place d'un mécanisme additionnel de tolérance appelé tolérance périphérique.

A. Les mécanismes de la tolérance B centrale

Quatre mécanismes sont impliqués dans l'acquisition de la tolérance centrale des lymphocytes B :

- la réédition des récepteurs pour l'antigène;
- la délétion clonale;
- l'anergie;
- l'ignorance clonale.

La mise en place de ces mécanismes est intimement liée à l'affinité du BCR pour l'antigène du soi qu'il reconnaît. En cas d'affinité forte ou pour les antigènes induisant une

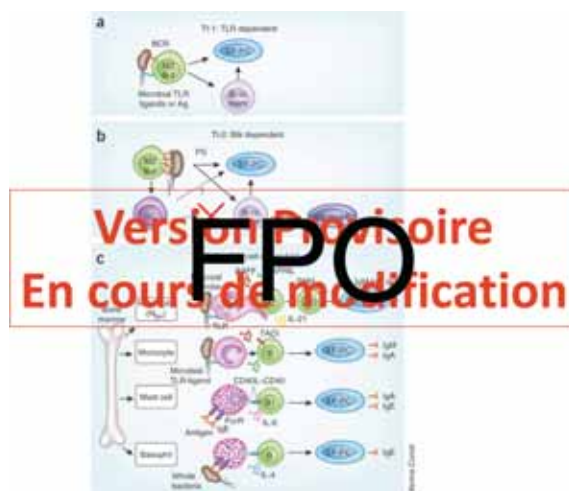


Figure 14.8 Réponses thymo-indépendantes.

agrégation importante des récepteurs membranaires, les signaux intra-cellulaires induits favorisent les mécanismes de réédition des récepteurs de l'antigène et de délétion clonale. En dessous d'un certain seuil d'affinité ou si l'antigène agrège moins le BCR (un antigène soluble, par exemple), les clones B auto-réactifs seront tolérisés par induction d'une anergie. Enfin, si l'antigène n'est pas ou peu présent dans la moelle osseuse, les clones auto-réactifs quittent celle-ci sans subir de mécanisme actif de tolérance selon un processus d'ignorance clonale. L'édition du récepteur (*receptor editing*) est quantitativement le principal acteur de la tolérance centrale, l'anergie et la délétion jouant un rôle secondaire.

B. Les mécanismes de la tolérance B périphérique

La tolérance périphérique peut avoir lieu à deux niveaux : dans la rate au stade des lymphocytes B transitionnels et dans les centres germinatifs lors de l'activation des lymphocytes B folliculaires.

Les lymphocytes B transitionnels migrent de la moelle osseuse vers la rate où l'affinité/avidité de leur BCR est testée vis-à-vis des antigènes du soi. Les lymphocytes B ayant un BCR d'affinité faible pour le soi poursuivent leur développement en migrant dans un follicule primaire. Ils constituent le *pool* des lymphocytes B folliculaires et recirculent entre les organes lymphoïdes secondaires et le sang. Les cellules B ayant un BCR d'affinité forte pour le soi en périphérie sont éliminées. La première phase de cette sélection consiste en l'exclusion folliculaire des lymphocytes B. Dans les zones extra-folliculaires, les lymphocytes B auto-réactifs subissent alors soit une paralysie fonctionnelle par anergie soit une élimination par délétion clonale. Le choix entre ces deux mécanismes de tolérance dépend de l'affinité du BCR pour le soi et/ou de la forme physique de l'antigène : affinité forte et antigène soluble pour l'anergie, affinité très forte et antigène membranaire pour la délétion. Les cellules B anergiques exclues des follicules meurent en quelques jours par apoptose. Un second mécanisme de tolérance est celui mis en place au niveau des centres germinatifs et décrit plus haut.



À retenir

- Les lymphocytes B naïfs sortent de la moelle osseuse et circulent dans l'organisme, notamment à travers les organes lymphoïdes secondaires.
- La rencontre avec un antigène T dépendant à lieu dans les organes lymphoïdes secondaires et induit l'activation des lymphocytes B et T spécifiques de cet antigène.
- L'activation des lymphocytes B nécessite l'activation conjointe du BCR par l'antigène et des signaux de co-stimulation solubles et membranaires apportés par les lymphocytes T folliculaires.
- Les lymphocytes B activés migrent dans un follicule secondaire et forment des centres germinatifs dans lesquels ils prolifèrent et se différencient en plasmocytes à longue durée de vie sécrétant des immunoglobulines de classe IgG, IgA et IgE, ou en cellules B mémoire.
- Dans le centre germinatif, les gènes des immunoglobulines subissent des hypermutations somatiques améliorant encore l'affinité des lymphocytes pour leur antigène et la commutation de classe.
- Les lymphocytes B issus des centres germinatifs sont les plus affins car ils ont été sélectionnés grâce à leur rencontre avec les antigènes portés par les cellules folliculaires dendritiques et à l'interaction avec les lymphocytes T folliculaires.
- Des mécanismes de réédition des récepteurs pour l'antigène, de délétion clonale, d'anergie et d'ignorance clonale sont mis en place au niveau central et périphérique pour purger le répertoire des lymphocytes B de clones auto-réactifs reconnaissant des antigènes du soi.

B978-2-294-75658-0.00015-8, 00015

Chapitre

15

c0075

Les immunoglobulines : structure et fonctions

Alain Chevailler¹⁵, Frédéric Batteux, Olivier Garraud, Yves Renaudineau,
Laurent Vallat

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	110
II. La structure générale d'une molécule d'immunoglobuline	110
III. Les interactions antigène-anticorps	114
IV. Les fonctions effectrices des anticorps	114

¹⁵ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines porteuses de l'activité d'**anticorps** (Ac, en anglais Ab), c'est-à-dire capables de se lier, *via* le paratope, spécifiquement à un déterminant antigénique unique, ou épitope. Ce sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'antigène.

L'immunoglobuline présente une **dualité structurale** qui explique sa **dualité fonctionnelle** : en effet elle possède deux extrémités variables identiques et propres à chaque Ig, et une portion constante définissant **cinq classes** principales : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE, classées par ordre décroissant de concentration sérique. Les parties variables sont le support de l'activité anticorps, et une immunoglobuline monomère peut ainsi lier deux épitopes identiques, alors que la partie constante est le support des propriétés biologiques des immunoglobulines.

Sous forme libre en solution, dans le sang et les liquides extravasculaires, l'immunoglobuline sécrétée peut exercer sa fonction d'**anticorps**. Ancrée à la membrane du lymphocyte B, l'**immunoglobuline membranaire** participe à la formation du récepteur du lymphocyte B pour l'antigène (ou **BCR** pour *B-Cell Receptor*). Les deux types de molécules ne diffèrent que par un court segment peptidique, qui sert précisément d'ancrage dans la membrane du lymphocyte B. La reconnaissance de l'antigène est ainsi assurée de façon identique par les deux formes de la molécule d'immunoglobuline.

II. La structure générale d'une molécule d'immunoglobuline (figures 15.1 et 15.2)

A. La structure générale des molécules d'immunoglobulines

1. La structure de base d'une immunoglobuline

Les immunoglobulines sont des molécules symétriques formées de quatre chaînes polypeptidiques homologues 2 à 2 : deux chaînes lourdes (H pour *heavy*) et deux chaînes légères (L pour *light*). Les chaînes lourdes sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures. Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure très proche de leur extrémité constante et carboxy (C)-terminale.

a) Les chaînes lourdes

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques γ (gamma), α (alpha), μ (mu), δ (delta), et ϵ (epsilon) qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Certaines classes sont divisées en sous-classes comme pour les IgG (IgG1 à IgG4) et les IgA (IgA1 et IgA2).

b) Les chaînes légères

Il existe deux types de chaînes légères, appelées κ (kappa) et λ (lambda) qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Pour une immunoglobuline donnée, les deux chaînes légères sont toujours identiques. Le rapport entre les anticorps porteurs de chaînes légères κ et λ varie d'une espèce à l'autre, ce rapport est de 2/1 chez l'homme pour les IgG.

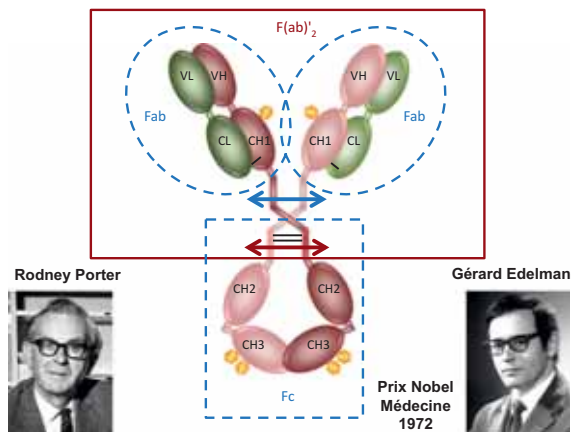


Figure 15.1

Structure d'une molécule d'immunoglobuline (ici monomère d'IgG1, travaux de Rodney Porter et Gérard Edelman, prix Nobel 1972).

La molécule est composée de 12 domaines de structure comparable, définissant la superfamille des immunoglobulines. Chaque domaine est composé de feuillets β -plissés reliés par des boucles d'acides aminés. Au niveau des domaines variables (VH, VL), trois boucles constituent les sites de reconnaissance de l'antigène (CDR = *Complementary Determining Regions*). À noter que l'immunoglobuline (IgG1) comporte deux chaînes lourdes (H) identiques entre elles (en vert) comportant trois domaines constants (CH) et un domaine variable (VH); deux chaînes légères (L) identiques entre elles (en rouge), comportant un domaine constant (CL) et un domaine variable (VL). Par ailleurs, la digestion par la papaine (en bleu) clive l'immunoglobuline en 2 fragments Fab (*Fragment antibody*) et 1 fragment Fc (*Fragment cristallisable*) alors que la digestion par la pepsine, donne un fragment F(ab)₂ (en rose).

	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
PM Ig (kD)	970	184	146	146	170	146	160	160	188
Chaîne lourde	μ	δ	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	ϵ
PM de H	65	70	51	51	60	51	56	52	72
Sous-unités (H2L2)	5	1	1	1	1	1	1 ou 2	1 ou 2	1
Nb de CH	4	3	3	3	3	3	3	3	4
«Hinge»	0	1	1	1	1	1	1	1	0
Ponts di-S H-H	1(+1)	1	2	4	5-13	2	1(+1)	1(+1)	1
Autres chaînes	J						J, S	J, S	
Allotypes			Gm	Gm	Gm	Gm		A2m	
Sucres (nb)	5	6-7	1	1	1	1	7	4-5	6
Valence	5-10	2	2	2	2	2	2 (4)	2 (4)	2
Taux (g/L)	1,6	0,03	9	3	1	0,5	3	0,5	10 ⁻⁴
Demi-vie (jours)	5,1	2,8	21	21	7	21	5,8	5,8	2,5
% extra-vasculaire	10-20	25	60	60	60	60	60	60	50
Structure schématique									

Figure 15.2

Classes et sous-classes d'immunoglobulines.

Les IgG comportent 4 sous-classes se différenciant par la composition en acides aminés de leur chaîne lourde et par la longueur de leur région charnière. Il y a deux sous-classes d'IgA se différenciant par la composition en acides aminés de leur chaîne lourde et par la longueur de leur région charnière. Les IgM sont des pentamères composés de monomères à quatre domaines constants reliés par une pièce J. Il n'y a pas de sous-classe pour les IgD qui ressemblent aux IgG, ni pour les IgE qui ont, comme les IgM, un quatrième domaine constant. À noter que les deux chaînes légères, qui peuvent être kappa ou lambda, s'associent indifféremment à tout type de chaîne lourde, tout en restant identiques (isotype κ ou λ , et spécificité du domaine VL) pour un type d'anticorps donné.

2. La molécule d'immunoglobuline est organisée en domaines

Les chaînes lourdes et légères de la molécule d'immunoglobuline sont constituées de **domaines** (figure 15.3) d'environ 110 acides aminés stabilisés par des ponts disulfures intracaténaires. Chaque domaine est constitué de deux séries de feuillets β -plissés antiparallèles reliés par des boucles d'acides aminés dans lesquelles se trouvent les régions CDR (figure 15.4). Les chaînes légères comportent deux domaines alors que les chaînes lourdes en possèdent quatre (IgD, IgG, IgA) ou cinq (IgM et IgE).

DOMAINE	
Taille	• 110 AA
Origine	• 1 gène ancestral (330 nucléotides)
Glycosylation	• riche en sucre sauf (CH2)
Organisation	<ul style="list-style-type: none"> • 1 pont disulfure intra-domaine • autonomie thermodynamique • alternance : <ul style="list-style-type: none"> - 2 tronçons de feuillets plissés β <ul style="list-style-type: none"> • VH, VL : 5 et 4 feuillets • CH, CL : 4 et 3 feuillets - reliés par des boucles α

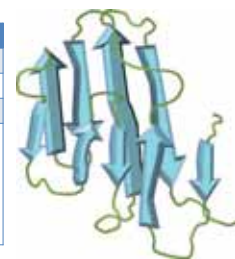


Figure 15.3

Structure d'un domaine immunoglobuline.

1. L2 - Tissu lymphoïde et sanguin

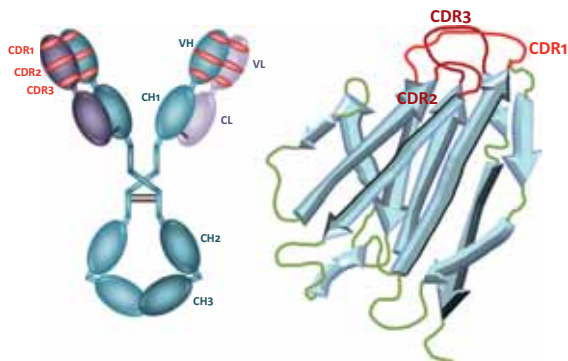


Figure 15.4

Représentation d'un CDR.

Les domaines amino (N) terminaux des chaînes lourdes et légères varient considérablement d'un anticorps à l'autre. Ils sont notés respectivement VH (variable *heavy*) et VL (variable *light*). Les domaines C-terminaux des chaînes légères et lourdes sont eux constants et notés CL (*constant light*), ou CH1, CH2, CH3 (*constant heavy* 1, 2 et 3), voire CH4.

L'association entre les domaines VH et VL est telle qu'ils sont appariés, de même que les domaines CH1 et CL. Les deux domaines CH3 des chaînes lourdes interagissent l'un avec l'autre, alors que la composition en sucres des domaines CH2 empêche une telle interaction.

3. La molécule d'immunoglobuline comporte deux régions distinctes

L'association VH-VL constitue le site de fixation de l'anticorps pour l'antigène. On appelle Fab (*Fragment antibody* ou *antigen binding*) l'association entre les domaines VH-VL-CH1-CL. Chaque monomère d'immunoglobuline comporte donc deux fragments Fab.

La partie constante des deux chaînes lourdes associées comportant les domaines CH2-CH3, voire CH4, constitue le fragment Fc. Cet acronyme désigne historiquement la capacité de cette structure à cristalliser lorsque des immunoglobulines sont digérées par de la papaine.

4. La variabilité des anticorps (figure 15.5)

a) La variation isotypique

Chaque chaîne d'immunoglobuline définit un **isotype** dont la structure en acides aminés est propre à chaque espèce. Ainsi, lorsqu'une immunoglobuline humaine est injectée à un animal, elle induit une réponse immunitaire dirigée contre l'immunoglobuline injectée. Les anticorps

synthétisés par l'animal sont appelés anticorps anti-isotype. Par exemple, les anticorps anti-IgA1 humains ne reconnaissent que les IgA1 de l'homme.

b) La variation allotypique

La variation allotypique (**allotypes**) qui concerne quelques acides aminés, rend compte de variations génétiques (polymorphisme) à l'intérieur d'une même espèce et implique le plus souvent les régions constantes des chaînes lourdes. Un allotype donné est donc retrouvé pour un sous-groupe d'individus dans une même espèce.

Le phénomène d'**haploïdie fonctionnelle**, encore appelé **exclusion allélique**, qui gouverne la diversité des immunoglobulines (voir chapitre 10) permet d'expliquer que les anticorps produits par un lymphocyte B donné ne sont porteurs que d'un seul allotype.

c) La variation idiotypique

Les modifications de la séquence en acides aminés de la région variable, en particulier dans la zone hypervariable directement responsable de la spécificité du site anticorps, déterminent l'existence des **idiotypes** liés aux réarrangements VDJ et VJ des gènes des immunoglobulines survenant lors de la maturation des lymphocytes B dans la moelle osseuse.

On distingue des idiotypes publics et des idiotypes privés :

- les idiotypes publics correspondent à des idiotypes portés par les séquences germinales VL, VH ou D, non directement liées au paratope (et donc indépendantes de l'antigène) et communes à plusieurs espèces d'anticorps trouvés chez différents individus;
- les idiotypes privés sont les conséquences des mutations somatiques propres à chaque clone de lymphocytes survenant dans les centres germinatifs (voir chapitre 14).

B. La structure et la répartition des différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines

On distingue chez la plupart des mammifères cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Elles diffèrent par leurs compositions en acides aminés et en sucres, et par conséquent par leurs masses moléculaires et leurs charges (figure 15.1). À ces différences entre les classes s'ajoute l'hétérogénéité des sous-classes à l'intérieur de chaque classe.

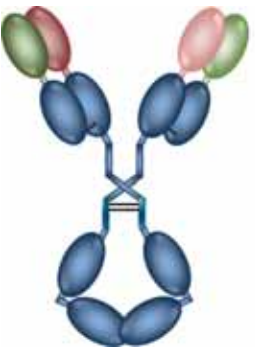


Isotype	Allotype	Idiotype
Chaînes lourdes	Région constante (Polymorphisme)	Région variable
		
IgG (4 ss-classes G1/G4) IgA (2 ss-classes A1/A2) IgM IgD IgE	IgGm (x25: IgG3>G1>G2>G4) IgAm (x2) Km (x3)	Idiotype public: Séquences germinales Commun à plusieurs individus
→ Spécificité d'espèce	→ Groupes d'individus	→ Idiotype privé: hypermutation somatique Unique

Figure 15.5

Variabilité des anticorps.

Ce schéma montre comment les différences de composition en acides aminés définissent :

- les isotypes (domaines constants des chaînes lourdes);
- les allotypes (petite région au sein d'un domaine);
- les idiotypes portés par le fragment Fab au niveau des zones hypervariables des domaines variables des chaînes lourdes et légères.

Les IgG sont des monomères et sont réparties uniformément dans les compartiments intra et extravasculaires. Elles constituent la classe majoritaire lors de la réponse secondaire et l'essentiel des immunoglobulines plasmatiques.

Les IgA sont majoritaires dans les sécrétions muqueuses (salive, colostrum, lait, sécrétions bronchiques et urogénitales) et elles sont à plus de 80 % sous forme dimérique, maintenues sous cette forme par la pièce J. Les IgA sécrétoires existent principalement sous forme dimérique en association avec la pièce sécrétoire qui est issue du clivage d'un récepteur Transmembranaire, le *poly Ig-Receptor* qui appartient à la superfamille des immunoglobulines. En effet dans les muqueuses, les dimères d'IgA sont sécrétés par les plasmocytes sous-épithéliaux et s'associent avec

le *poly Ig-Receptor* présent au pôle basal des cellules épithéliales. Par transcytose le complexe migre vers le pôle luminal de la cellule épithéliale : des protéases non spécifiques clivent la portion extra-cellulaire du complexe, la pièce sécrétoire étant donc la portion extra-cellulaire du *poly Ig-Receptor* liée au dimère d'IgA. La pièce sécrétoire facilite le transport et protège les IgA de la protéolyse. La sous-classe IgA1 est majoritaire dans le sérum, la sous-classe IgA2 est surtout présente dans les sécrétions (voir chapitre 17).

Les IgM présentent une structure pentamérique et sont essentiellement confinées dans le compartiment intravasculaire, sans être pour autant absentes des muqueuses (où elles peuvent se présenter sous forme hexamérique). Les IgM constituent la plupart des anticorps dits « naturels »

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

et sont majoritaires lors de la réponse primaire. Les IgM possèdent un domaine constant supplémentaire et sont associées entre elles par la pièce J. La forme particulière de cette molécule d'IgM, hérissée de 10 Fab, lui confère un remarquable pouvoir **agglutinant**. De même, son pouvoir **lytique**, lié à l'activation du complément, est très puissant : ceci s'explique par les contraintes spatiales pour l'activation du premier composant (C1q) du complément. À la surface du lymphocyte B, l'IgM sous forme monomère est la **principale Ig membranaire** où sa fonction est celle de récepteur de l'antigène.

Les IgD sont des monomères qui représentent moins de 1 % des immunoglobulines plasmatiques. La fonction biologique des IgD sécrétées n'est pas connue précisément. L'IgD membranaire, associée à l'IgM membranaire des lymphocytes B naïfs (voir [chapitre 10](#)) semble jouer un rôle essentiel de récepteur actif dans les phénomènes de différenciation et peut-être dans les phénomènes de mémoire et de tolérance (voir [chapitres 16 et 14](#)).

Les IgE sont des monomères à quatre domaines constants. Elles sont présentes soit sous forme de traces dans le sérum, soit fixées à la surface des mastocytes et des basophiles à un récepteur de haute affinité (FcεRI). Les IgE jouent un rôle dans l'immunité antiparasitaire contre les helminthes, et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate ([figure 15.1](#)).

III. Les interactions antigène-anticorps

Les séquences d'acides aminés des régions variables des chaînes lourdes et légères, dérivant des réarrangements géniques VDJ et VJ, ont une très grande variabilité d'une immunoglobuline à l'autre (voir [chapitre 10](#)). Elles contiennent comme pour les lymphocytes T des **régions hypervariables** («régions déterminant la complémentarité» ou **CDR** pour *Complementary Determining Region*) et des **régions charpentes** (FR pour *Framework Regions*) (voir [chapitre 9](#)).

Le repliement des chaînes peptidiques des régions VH et VL, chacune avec 3 CDR, permet de rapprocher dans l'espace les 6 CDR qui forment chacun une boucle, l'ensemble constituant le site de liaison de l'antigène.

De nombreuses liaisons non-covalentes participent à l'interaction entre l'antigène et les acides aminés du site

anticorps, liaison qui est donc réversible. Bien que ces forces attractives (liaisons hydrogène, hydrophobes, forces de Van der Waals et électrostatiques) soient faibles, leur grand nombre permet une énergie de liaison élevée entre le déterminant antigénique (**épitope**) et le site anticorps (**paratope**). L'importance de liaison antigène-anticorps est appelée **affinité** de l'anticorps. L'**avidité** désigne la force avec laquelle un anticorps multivalent se fixe à un antigène plurivalent.

IV. Les fonctions effectrices des anticorps

A. Les fonctions effectrices portées par le fragment Fab

1. Les réactions de neutralisation des toxines bactériennes

De nombreuses bactéries exercent leur pouvoir pathogène en sécrétant des protéines appelées toxines. Pour exercer son pouvoir pathogène, la toxine doit interagir avec un récepteur spécifique à la surface de la cellule cible. Les anticorps qui reconnaissent la toxine et empêchent son interaction avec la cellule sont des anticorps neutralisants appelés antitoxines. Dans le compartiment extra-cellulaire, ce sont surtout des IgG, alors qu'il s'agit d'IgA au niveau des surfaces muqueuses de l'organisme.

2. L'inhibition de l'adhérence bactérienne aux surfaces cellulaires

De nombreuses bactéries possèdent des protéines d'adhérence appelées «adhésines». Des anticorps dirigés contre ces protéines inhibent l'adhérence bactérienne et préviennent donc l'infection.

3. Le blocage de l'infectiosité des virus

Lorsqu'un virus infecte une cellule, il doit d'abord se fixer sur un récepteur membranaire spécifique. Les anticorps spécifiques de virus peuvent prévenir l'infection virale soit en bloquant la fixation du virus sur son récepteur, soit en désorganisant la structure de la particule virale.

B. Les fonctions effectrices portées par le fragment Fc (figure 15.6)

Certaines de ces propriétés apparaissent sur les anticorps natifs : d'autres ne s'extériorisent que lorsque les extrémités Fab de la molécule ont rencontré les déterminants antigéniques spécifiques qui leur correspondent.

1. Le transport des anticorps

Les IgG maternelles peuvent traverser le placenta et être déversées dans la circulation sanguine du fœtus. Ainsi, à la naissance, les nouveau-nés ont un taux et un répertoire d'IgG plasmatiques équivalents à celui de leur mère. Le transport sélectif des IgG de la mère au fœtus est assuré par les **récepteurs néonataux au fragment Fc (FcRn)** présents au niveau du placenta. La présence du récepteur FcRn au niveau des cellules phagocytaires contribue à augmenter la demi-vie des IgG.

Au niveau de la *lamina propria* des muqueuses, les IgG dimériques sont internalisées par la cellule épithéliale, ce processus est appelé **transcytose** (*cf. supra*).

2. Les interactions entre anticorps et cellules dans la réponse humorale

Afin d'éliminer physiquement les pathogènes, les anticorps peuvent activer le système du complément (voir [chapitre 5](#)). Ils peuvent également activer une grande variété de cellules effectrices en interagissant avec les récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines (FcR) qu'elles expriment à leur surface. Ce sont principalement des cellules de l'immunité innée, à vocation phagocytaire ou cytotoxique.

a) Phagocytose et dégradation des particules opsonisées

De nombreuses bactéries sont reconnues, ingérées et détruites par les cellules phagocytaires (macrophages et polymorphonucléaires). Cependant, certaines bactéries pathogènes ont des capsules polysaccharidiques qui empêchent leur phagocytose directe. Ces bactéries deviennent sensibles à la phagocytose lorsqu'elles sont recouvertes d'anticorps spécifiques (l'effet est multiplié par 1000). Le recouvrement par des anticorps d'un

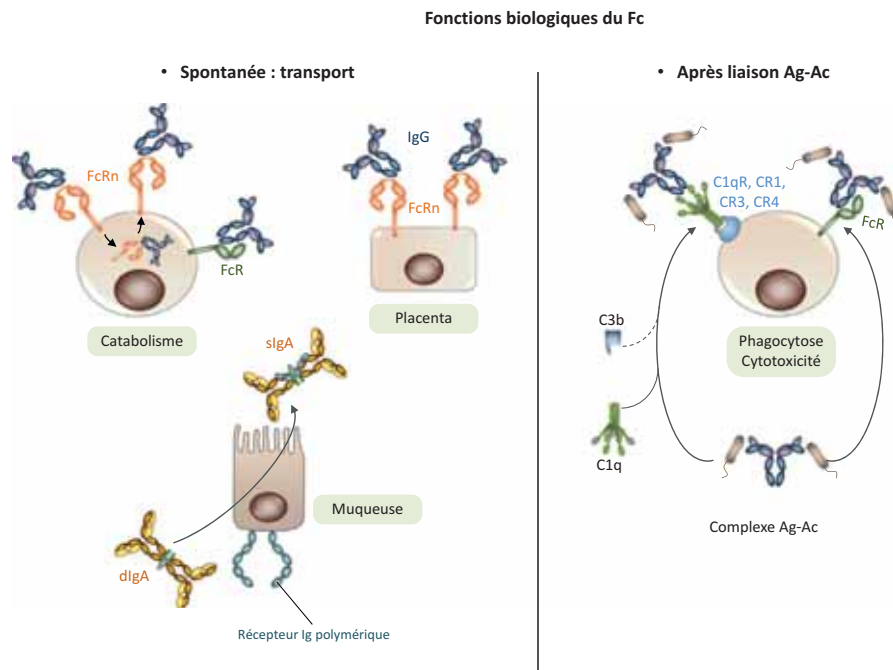


Figure 15.6
Fonctions biologiques du Fc.

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

micro-organisme pour permettre sa phagocytose est appelé opsonisation. S'il s'agit d'antigènes solubles, leur interaction avec des anticorps formera des complexes immuns, qui si l'isotype des immunoglobulines le permet, pourront activer le complément par la voie classique : le dépôt de produit de clivage, principalement du composant C3, favorisera la phagocytose b.

b) Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)

Les anticorps fixés sur leur antigène peuvent activer la voie classique du complément. Si l'activation de ce système va à son terme, la formation du complexe d'attaque membranaire conduit à la lyse de la cellule sur laquelle se sont initialement fixés les anticorps.

c) Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)

Une cellule infectée par un virus peut exprimer des protéines virales à sa surface et être reconnue par des anticorps spécifiques. Le fragment Fc de ces anticorps peut alors interagir avec les récepteurs FcR présents sur les cellules NK, les monocytes/macrophages, les plaquettes sanguines ou les polymorphonucléaires et activer ces dernières pour détruire la cellule cible.

Ainsi, les cellules NK expriment le récepteur de faible affinité FcγRIII (CD16) qui reconnaît les IgG1 et les IgG3. Le

mécanisme de lyse des cellules NK est identique à celui des cellules T CD8⁺ cytotoxiques et implique le système perforine-granzyme. Ce processus est appelé ADCC (*Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*).



À retenir

- Les immunoglobulines sont des doubles hétérodimères glycoprotéiques comportant deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques (isotypes).
- Il existe cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, par ordre de concentration plasmatique.
- Chaque classe est associée soit à une chaîne légère κ soit à une chaîne légère λ .
- La partie variable des immunoglobulines leur confère leur spécificité pour l'antigène (activité anticorps).
- La partie constante des chaînes lourdes des immunoglobulines gouverne les fonctions effectrices des immunoglobulines.
- La liaison entre le déterminant antigénique (épitope) et le site de l'anticorps (paratope) est réversible et généralement de forte affinité.

Chapitre

16

c0080

L'immunité adaptative : la mémoire immunitaire

Myriam Labalette¹⁶, Joana Vitte, Cyrille Hoarau, Guislaine Carcelain

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	118
II. Les caractéristiques générales d'une réponse mémoire ou secondaire	118
III. La mémoire T	119
IV. La mémoire B	122

¹⁶ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

De nombreuses maladies infectieuses ne se produisent qu'une fois dans la vie d'un individu, en dépit d'une réexposition à l'agent responsable tout au long de son existence. Après la maladie provoquée lors de la première rencontre de l'agent pathogène (primo-infection), lors d'une réinfection, le système immunitaire sera le plus souvent capable d'éliminer l'agent pathogène avant qu'il ne puisse induire des symptômes. Cette protection acquise après la primo-infection est due à la mémoire immunitaire.

Cette mémoire est une caractéristique fondamentale et spécifique de l'**immunité adaptative**. Lors d'un premier contact antigénique, l'organisme développe une **réponse primaire**. Les lymphocytes T et B possédant des immunorécepteurs spécifiques de l'antigène (TCR/BCR) prolifèrent et génèrent des cellules-filles qui posséderont la « mémoire » de cette rencontre. Ces cellules-filles, qualifiées de cellules « mémoires » seront capables de mieux réagir lors d'un nouveau contact antigénique, en développant une **réponse secondaire** encore appelée **réponse anamnestique**.

La réponse secondaire est à la fois **plus rapide, plus intense** et généralement **plus efficace** que la réponse primaire. Même après une période prolongée pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années, voire toute la vie de l'individu, le système immunitaire est capable de mettre en place plus rapidement des moyens de défense spécifiques plus efficaces vis-à-vis de l'antigène correspondant. Ce sont les mécanismes de mémorisation qui sont à la base du concept de la vaccination.

II. Les caractéristiques générales d'une réponse mémoire ou secondaire (figure 16.1)

Pour la réponse mémoire T, comme pour la réponse mémoire B, les performances ne sont pas simplement le fait d'une augmentation quantitative des cellules spécifiques de l'antigène. À la **plus grande fréquence des clones spécifiques** immédiatement recrutables au moment du

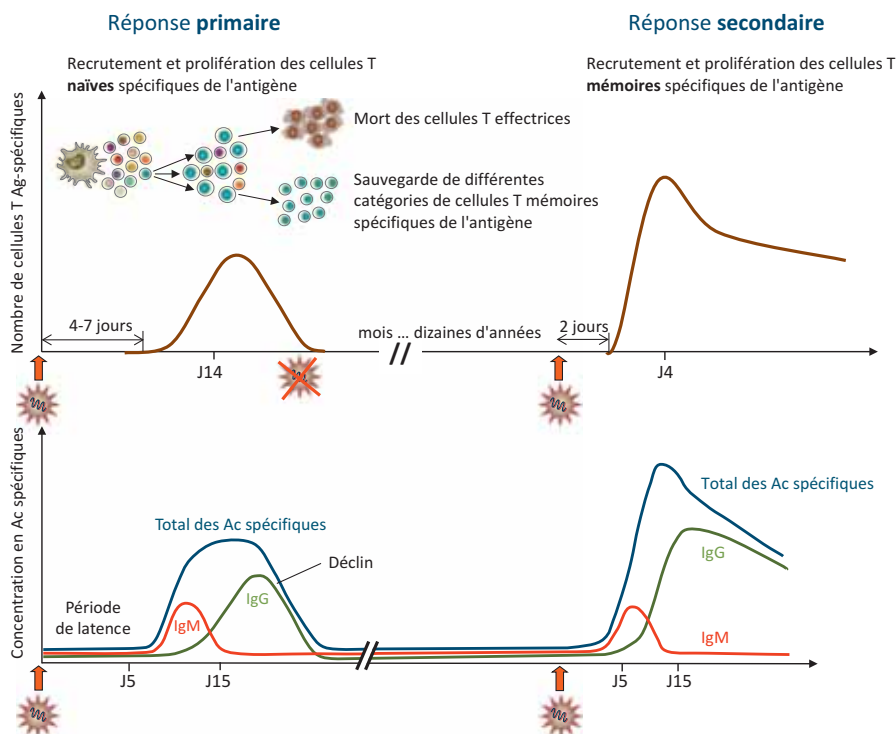


Figure 16.1

Réponses primaire et secondaire.

Ce schéma illustre la dynamique des cellules T spécifiques de l'antigène (schéma supérieur) et des anticorps spécifiques IgM et IgG (schéma inférieur) au cours du premier contact avec un antigène (réponse primaire) et d'un contact ultérieur (réponse secondaire). L'intensité et la rapidité de mise en œuvre de la réponse secondaire traduisent l'activation des cellules mémoires générées au décours de la réponse primaire.

nouveau contact antigénique s'ajoute une meilleure performance des cellules mémoires quand on les compare à celles de cellules naïves. Leur réactivité supérieure s'appuie sur :

- la **forte affinité de leur immunorécepteur**, conséquence du recrutement préférentiel des clones T les plus affins aux étapes initiales de l'activation et de la sélection des cellules B les plus affines au terme de la réponse primaire;
- un **seuil de déclenchement** de leur activation plus facilement atteint : la réponse mémoire se déclenche en présence d'une dose inférieure à celle requise pour une réponse primaire, et les cellules mémoires ont une **moindre exigence en signaux de costimulation**;
- une **sensibilité étendue aux différentes cytokines** capables d'induire leur prolifération (IL-2, IL-7, IL-15 pour les cellules T mémoires, BAFF [B cell Activating Factor belonging to the TNF Family] et APRIL [A Proliferation-Inducing Ligand] pour les cellules B mémoires) grâce à l'expression des récepteurs correspondants à leur surface;
- une **fonction effectrice** rapidement, voire immédiatement opérationnelle;
- leur **présence au sein même des tissus périphériques** (peau, muqueuses) pour certaines d'entre elles (cellules « mémoires » résidentes) leur permettant ainsi d'être aux premières loges pour agir sans délai contre l'agresseur.

L'acquisition de ces propriétés caractéristiques des cellules mémoires est réservée à un tout petit nombre de cellules activées capables d'échapper à la mort par apoptose par l'intégration de signaux indispensables à leur survie. Ces cellules parviennent à se maintenir au fil des années. Elles pourront ainsi exercer cette propriété essentielle de tout système immunitaire évolué qu'est la mémoire immunologique.

Les cellules T mémoires peuvent changer de polarité fonctionnelle (Th1/Th2/Th17/...). On parle de **plasticité**. Les cellules B mémoires peuvent aussi effectuer une nouvelle commutation isotypique et de nouvelles mutations du BCR au cours de la prolifération.

III. La mémoire T

Lors d'un premier contact antigénique, l'**expansion clonale** des lymphocytes T spécifiques d'un antigène augmente fortement leur fréquence et déséquilibre transitoirement de façon plus ou moins intense, le compartiment lymphocytaire T périphérique. Cet équilibre doit être rétabli pour ne pas menacer à terme le bon fonctionnement du système immunitaire. Outre le risque

de réponse explosive lors d'une réexposition à l'antigène, l'accumulation de clones T de taille disproportionnée générerait considérablement le recrutement de lymphocytes T spécifiques de nouveaux antigènes. Il faut en effet assurer le maintien d'un compartiment de cellules T naïves de taille suffisante pour faire face à de nouvelles stimulations antigéniques.

Ainsi, après élimination (ou clairance) de l'antigène, ou son confinement dans l'organisme (immunité non stérilisante), différents mécanismes interviennent pour éliminer la majorité des cellules T effectrices tout en permettant la constitution d'un panel de cellules T mémoires nécessaire pour permettre une réponse immunitaire plus rapide et plus efficace lors de réexpositions antigéniques.

Ce respect de l'**homéostasie lymphocytaire** implique une véritable compétition pour la génération et la survie entre ces deux grandes catégories de cellules T, naïves et mémoires.

A. La contraction clonale

En dehors du cas des antigènes thymo-indépendants, toute réponse immunitaire primaire comprend trois étapes :

- le recrutement de clones T spécifiques de l'antigène;
- leur expansion clonale plus ou moins intense;
- puis l'élimination de la majorité des cellules activées, ou **contraction clonale**, s'accompagnant de la **persistance de lymphocytes T mémoires**.

Les lymphocytes T CD4⁺, comme les lymphocytes T CD8⁺, suivent cette dynamique mais avec des amplitudes souvent beaucoup plus marquées pour les lymphocytes T CD8⁺. Au cours des primo-infections virales, l'activation, la multiplication et la différenciation des lymphocytes T CD8⁺ naïfs spécifiques génèrent en 5 à 7 jours un grand nombre d'effecteurs cytotoxiques (Cytotoxic T Lymphocytes ou CTL CD8), capables de lyser leur cible grâce à leur équipement en granules cytotoxiques (granzymes et perforine), l'expression du ligand de Fas (CD95L/CD178) et/ou la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α).

Après l'élimination du stimulus antigénique, la **contraction clonale** permet l'élimination de la majorité de ces lymphocytes T activés (> 95 %). Seul un petit contingent des lymphocytes T initialement activés par l'antigène bénéficie des conditions de survie nécessaires pour instaurer la mémoire immunitaire. En effet, l'essentiel du processus de contraction clonale repose sur la **mort des lymphocytes T activés par apoptose**. De manière

tout à fait paradoxale, les signaux à l'origine de l'activation initiale et de la croissance des cellules T (engagement du TCR et exposition à l'IL-2) sont aussi à l'origine de l'activation du programme de mort de la cellule T. Toutefois, dans les premiers jours suivant une activation optimale, la cellule activée traverse une «fenêtre de résistance» à l'apoptose. Elle peut alors proliférer grâce à la présence de quantités élevées du facteur anti-apoptotique Bcl- x_L , dont la production est déclenchée par l'engagement de la voie de costimulation CD28 et l'IL-2.

Après cette courte période (48-72 heures), trois destins sont possibles pour la cellule T activée :

- **la mort par apoptose active** : la mort induite par l'activation cellulaire (*Activation Induced Cell Death*: AICD) est provoquée par le réengagement du TCR sur les cellules présentatrices, favorisé par la promiscuité cellulaire au site même de l'expansion clonale. Elle permet d'éviter l'emballement incontrôlé du clone;
- **la mort par apoptose passive liée à la carence en cytokines** : la majorité des cellules T activées migrent vers les sites inflammatoires où elles sont moins menacées par un processus d'apoptose active, mais elles sont alors exposées à une carence en facteurs de croissance, notamment d'IL-2;
- **la survie en tant que cellules T mémoires**, pour les cellules ayant reçu les différents signaux leur permettant d'échapper aux processus d'apoptose.

La qualité de la réponse primaire et le degré de contraction clonale conditionnent la taille et les propriétés des différentes cellules T mémoires. Ces cellules T mémoires constituent en effet un compartiment hétérogène dont la composition est déterminée par les conditions initiales d'activation :

- la nature de l'antigène (pathogène vivant ou, à l'extrême, peptides synthétiques);
- la dose initiale de l'antigène et sa voie d'administration;
- l'intensité de la réponse inflammatoire locale;
- la quantité de cytokines de croissance produites;
- et, dans le cas des cellules T CD8⁺, l'existence ou non d'une aide cognitive des cellules T CD4⁺.

Les signaux déterminant à l'échelon individuel le destin d'une cellule T activée sont encore mal connus. On ne sait pas encore exactement ni « quand » ni « comment » se forment les cellules T mémoires. Le seul élément établi à ce jour est un avantage de survie pour les cellules T activées qui possèdent une forte expression membranaire du récepteur à l'IL-7 (IL-7R α ou CD127) au pic de l'expansion clonale (5 à 15 % des cellules T activées). Ces cellules T CD 127⁺⁺ pourraient constituer les précurseurs de certaines cellules T mémoires.

B. L'hétérogénéité des cellules T mémoires (figure 16.2)

Les réponses secondaires s'appuient sur :

- l'existence d'un nombre élevé de cellules T spécifiques (changement quantitatif);
- la possibilité d'un recrutement rapide de certaines de ces cellules au site même d'introduction de l'antigène;
- leur réactivité accrue (changement qualitatif).

L'efficacité de la réponse immunitaire secondaire repose sur les propriétés des différentes sous-populations de cellules T mémoires. Elles présentent un TCR de forte affinité pour l'antigène et selon les sous-populations, possèdent un profil différent de marqueurs membranaires, une réactivité et des capacités fonctionnelles et migratoires différentes. Contrairement aux cellules B mémoires, les processus de commutation isotypique et d'hypermutation somatique n'existent pas pour les cellules T mémoires.

Une classification reposant sur la présence ou l'absence membranaire des molécules CCR7 (récepteur de chimiokines interagissant avec CCL19 et CCL21), CD62L (ou L-Sélectine) et CD45RA permet d'identifier les trois grandes catégories de cellules T mémoires circulantes : les cellules T mémoires centrales (T_{CM}), les cellules T mémoires effectrices (T_{EM}) et les cellules mémoires effectrices réexprimant le CD45RA (T_{EMRA}). Outre ces trois sous-populations T mémoires capables de circuler, le compartiment mémoire comprend une quatrième sous-population, les cellules T mémoires résidentes (T_{RM}) des tissus non lymphoïdes.

Les **cellules T mémoires centrales** (T_{CM}) sont CCR7⁺CD45RA⁻, expriment majoritairement CD62L, ont un fort potentiel prolifératif et constituent les précurseurs pour la génération intense et rapide de cellules T effectrices secondaires en cas de réexposition à l'antigène. Comme

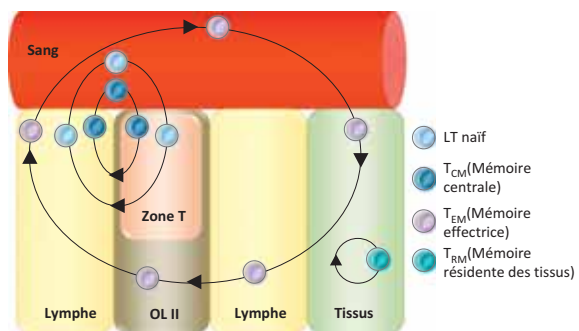


Figure 16.2

Schémas des différentes zones de domiciliation et des voies de migration empruntées par les cellules T naïves et mémoires.

D'après Schenkel J-M, Masopust D. *Immunity*, 2014.

les cellules T naïves, les molécules CCR7 et CD62L leur confèrent la capacité de passer du sang aux zones T des organes lymphoïdes secondaires où elles sont susceptibles d'interagir rapidement avec les CPA.

Les **cellules T mémoires effectrices** (T_{EM}) sont CCR7⁻CD45RA⁻ et n'expriment en général pas CD62L. Elles peuvent au cours de leur existence être localisées dans la circulation sanguine et lymphatique, les organes lymphoïdes secondaires mais également dans des tissus non lymphoïdes. Elles possèdent une grande capacité proliférative mais sont aussi capables de sécréter rapidement des cytokines dès leur activation. Elles peuvent renfermer des granulations cytotoxiques, tout particulièrement les cellules T_{EM} CD8⁺.

Les **cellules T mémoires effectrices réexprimant le CD45RA** (T_{EMRA}) sont CCR7⁻CD45RA⁺ sont considérées comme des cellules très différenciées, avec des capacités effectrices immédiates mais une capacité proliférative limitée. Ces cellules, très minoritaires au sein des lymphocytes T CD4⁺, sont surtout présentes au sein du compartiment T CD8⁺ mémoire chez l'adulte et le sujet âgé. Elles sont souvent oligoclonales.

Les cellules T mémoires résidentes (T_{RM}) résident dans les tissus épithéliaux périphériques et par leur position stratégique constituent une première barrière de protection en cas de réexposition à l'antigène. Elles dérivent principalement des cellules T mémoires effectrices entrées dans les tissus lors de la primo-infection qui se sont différenciées *in situ*. Les T_{RM} sont CCR7⁻CD45RA⁻ comme les T_{EM} mais se distinguent par l'expression à leur surface de la molécule CD69 (une lectine, également marqueur d'activation) et pour certaines également la molécule CD103 (une molécule d'adhérence, l'intégrine αE). Ces deux molécules jouent un rôle dans la rétention et la survie des T_{RM} au sein des tissus.

C. Les facteurs contrôlant la persistance des lymphocytes T mémoires

La préservation de la mémoire T à moyen et long terme est cruciale. Elle pose la question de la durée de vie des cellules T mémoires et de leurs modalités de survie.

1. La durée de vie des lymphocytes T mémoires

Il faut distinguer la durée de vie d'un lymphocyte T individuel (qui peut être longue grâce à son caractère quiescent) et la durée de vie du clone lymphocytaire T (qui peut être

longue grâce à une prolifération à bas bruit, les cellules-mères générant régulièrement des cellules-filles mais en petites quantités).

La durée de vie des lymphocytes T mémoires est globalement courte. La majorité d'entre elles s'autorenouvelle (*turnover*) régulièrement. Les lymphocytes T naïfs ont quant à eux une durée de vie longue. Ainsi, le *turnover* des cellules CD4⁺ T_{CM} et T_{EM} est estimé respectivement à 45 et 15 jours, alors qu'il atteint un an et plus pour les cellules T naïves. Grâce à cette capacité d'autorenouvellement une réponse T mémoire peut ainsi subsister pendant plus d'une dizaine d'années. Les régulations des *pools* de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ mémoire diffèrent et sont indépendantes.

2. Les mécanismes assurant la persistance des lymphocytes T mémoires

Deux grands types de signaux peuvent *a priori* être délivrés à des lymphocytes T mémoires pour permettre leur survie : le signal délivré par l'engagement du TCR *via* les complexes CMH-peptide correspondants et/ou le signal impliquant l'engagement des récepteurs aux cytokines.

Si l'antigène à l'origine du déclenchement de la réponse primaire peut délivrer un signal de survie lors d'une réexposition ou par sa persistance dans l'organisme, pour autant, sa présence n'est pas indispensable à la survie des cellules T mémoires. Notons que la persistance d'un antigène est étroitement liée à sa nature. Certains sont **éliminés**, d'autres sont **persistants** dans leurs sites de latence, comme le CytoMégaloVirus (CMV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV). C'est aussi le cas de pathogènes induisant la formation de granulomes comme les mycobactéries.

Les antigènes susceptibles d'induire des immunitations croisées peuvent également activer à bas bruit des lymphocytes T mémoires en raison d'un mimétisme moléculaire entre l'antigène initial et celui impliqué dans cette réaction croisée. Ces réactions croisées représentent un processus minoritaire dans le maintien des clones T mémoires.

Les cytokines homéostatiques (IL-7 et IL-15) assurent la persistance antigène indépendante des lymphocytes T mémoires. Ces cytokines qui ne sont pas produites par les lymphocytes sont essentielles pour la survie des cellules T mémoires.

L'IL-7 est produite de manière constitutive en quantité limitée par les cellules stromales des organes lymphoïdes primaires et secondaires. Elle délivre un signal de survie aux lymphocytes T mémoires exprimant son récepteur, le CD127 et tout particulièrement aux cellules T CD4⁺. L'IL-15

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

est elle aussi sécrétée produite constitutivement par de nombreux types cellulaires en petite quantité et l'inflammation augmente sa production. Elle est essentielle à la survie des lymphocytes T CD8⁺ mémoires.

En situation physiologique, les faibles concentrations de ces deux cytokines donnent lieu à un processus de compétition entre les lymphocytes T mémoires pour leur survie, ce qui régule la taille du compartiment T mémoire.

3. L'évolution à long terme du compartiment T mémoire

On assiste au fil des années à un déséquilibre entre les compartiments T naïf et mémoire au profit du compartiment des lymphocytes T mémoires. Avec l'involution thymique liée à l'âge, le compartiment T naïf subit une décroissance progressive qui affecte tout particulièrement celui des lymphocytes T CD8⁺ naïfs.

Le compartiment T mémoire voit au contraire sa taille augmenter progressivement, sans que sa diversité soit toujours bien préservée. La quantité limitée des cytokines homéostatiques disponibles et la persistance de certains antigènes engendrent une compétition pour leur survie. Cette compétition concerne des clones T spécifiques d'un même agent pathogène et des clones T spécifiques d'antigènes différents. Ces processus rendent compte de l'érosion, voire de la disparition complète de la mémoire T vis-à-vis de certains antigènes. La disparition ou au contraire un maintien chez les sujets très âgés se traduit par la fragilité ou la robustesse des vieillards vis-à-vis des infections communes.

IV. La mémoire B

Au terme d'une réponse primaire à un antigène T-dépendant, les centrocytes issus de l'activation de cellules B naïves spécifiques de l'antigène se différencient, au sein des centres germinatifs, d'une part en plasmocytes à longue durée de vie et d'autre part, en cellules B mémoires. Les cellules B mémoires sélectionnées ont une affinité plus élevée pour l'antigène que les cellules B naïves, ont une fréquence accrue, un plus fort niveau d'expression des molécules de co-stimulation, une capacité accrue de prolifération et de différenciation, une survie prolongée indépendamment de l'antigène.

Le rôle essentiel de ces cellules B mémoires est d'aboutir en cas de nouveau contact avec l'antigène à une différenciation très rapide en plasmocytes permettant la produc-

tion d'une grande quantité d'anticorps de forte affinité. Certains lymphocytes B mémoires peuvent retourner dans les centres germinatifs pour y développer les processus de commutation isotypique et d'hypermutations somatiques, au contact des cellules folliculaires dendritiques et des LT folliculaires (ou *follicular helper*, T_{FH}).

A. Le phénotype des cellules B mémoires

Les cellules B mémoires sont identifiables par la présence membranaire de la molécule CD27 et l'expression d'un BCR membranaire. Près de 50 % de ces cellules ont effectué une commutation isotypique (LB mémoire « *switchés* ») et on peut les distinguer selon l'isotype de leurs BCR membranaires (IgG ou IgA membranaires).

Aux côtés des cellules B mémoires « *switchées* », existent des cellules B mémoires ayant conservé leur IgM membranaire, avec ou sans IgD. Elles se forment en dehors des centres germinatifs, principalement en réponse à des antigènes T-indépendants, comme les antigènes polysaccharidiques des bactéries encapsulées. Certaines d'entre elles, les lymphocytes B « de la zone marginale » conservent un profil d'expression membranaire IgM⁺IgD⁺ comme les lymphocytes B naïfs, mais acquièrent l'expression de CD27. D'autres, les LB *IgM only* perdent l'expression de l'IgD membranaire après le contact avec l'antigène.

B. La circulation et la domiciliation

Les cellules B mémoires sont des cellules circulantes qui se localisent également dans les organes lymphoïdes : centres germinatifs persistants, moelle osseuse, zone marginale splénique, tissu amygdalien, ainsi que dans les ganglions lymphatiques loco-régionaux drainant les sites d'immunisation à porte d'entrée cutanée, ou muqueuse. La présence de cellules B mémoires résidant dans les tissus périphériques est probable, mais moins bien documentée. Leur recirculation est soumise à des variations d'expression des récepteurs de chémokines, effectuant un adressage similaire à celui décrit pour les lymphocytes B naïfs.

C. La fonction

Elles sont surtout connues pour les LB mémoires reconnaissant un antigène thymodépendant. Lors d'un nouveau contact avec l'antigène, la réactivation des cellules B mémoires a lieu généralement dans les centres germinatifs

en présence de signaux fournis par les lymphocytes T folliculaires (T_{fh}). La réactivation des cellules B mémoires peut emprunter des voies différentes : différenciation immédiate en plasmocytes sécréteurs d'Ac ou prolifération cellulaire avec nouvelle vague de maturation d'affinité du BCR.

Notons le cas particulier de l'immunité antiparasitaire et les réponses d'hypersensibilité immédiate où la mémoire IgE n'est pas portée par des lymphocytes B mémoires IgE⁺, mais par des cellules B mémoires IgG1⁺ dont la réactivation pourra conduire à une nouvelle vague de production d'Ac, d'isotype IgE, cette fois, contre l'antigène correspondant.



À retenir

- La protection plus efficace acquise après une primo-infection est due à la mémoire immunitaire.
- La réponse immunitaire secondaire a pour caractéristique d'être plus rapide, plus intense et plus efficace que la réponse primaire.
- Les lymphocytes T mémoires sont issus du petit nombre de lymphocytes T activés qui échappent à la contraction clonale.


- La qualité de la réponse primaire et le degré de contraction clonale conditionnent la taille et les qualités du *pool* des lymphocytes T mémoires.
- Les réponses immunitaires secondaires recrutent un nombre plus élevé de lymphocytes T spécifiques (changement quantitatif) et plus réactifs (changement qualitatif).
- Les cellules T mémoires sont hétérogènes et peuvent être classées en quatre catégories selon leur phénotype : mémoires centrales (T_{CM}), mémoires effectrices (T_{EM}), mémoires effectrices réexprimant le CD45RA (T_{EMRA}), mémoires résidentes (T_{RM}).
- Les lymphocytes T mémoires ont une durée de vie globalement courte. La persistance de la mémoire dépend des signaux délivrés par l'IL-7 et l'IL-15 ou d'une réexposition à l'antigène.
- Les cellules B mémoires, identifiables par la présence membranaire de la molécule CD27, permettent d'aboutir en cas de nouveau contact avec l'antigène à une différenciation très rapide en plasmocytes et la production d'une grande quantité d'anticorps de forte affinité.

B978-2-294-75658-0.00016-X, 00016

Assim4, 978-2-294-75658-0

B978-2-294-75658-0.00017-1, 00017

AUTHOR QUERY FORM

 ELSEVIER	Book: Immunologie fondamentale et immunopathologie – 2e édition Chapter:00017	Please e-mail your responses and any corrections to: E-mail: <PMemail>
---	--	---

Dear Author,

Please check your proof carefully and mark all corrections at the appropriate place in the proof (e.g., by using on-screen annotation in the PDF file) or compile them in a separate list. Note: if you opt to annotate the file with software other than Adobe Reader then please also highlight the appropriate place in the PDF file. To ensure fast publication of your paper please return your corrections within 48 hours.

For correction or revision of any artwork, please consult <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

We were unable to process your file(s) fully electronically and have proceeded by

Scanning (parts of) your article

Rekeying (parts of) your article

Scanning the artwork

Any queries or remarks that have arisen during the processing of your manuscript are listed below and highlighted by flags in the proof. Click on the 'Q' link to go to the location in the proof.

Location in chapter	Query / Remark: click on the Q link to go Please insert your reply or correction at the corresponding line in the proof		
Q1	Si c'est le bon titre		
Q2	Cela ne semble pas être le bon titre ! A supprimer et conserver celui en-dessous ? <table border="1" data-bbox="470 1243 1029 1310"><tr><td>Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file</td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>	Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	<input type="checkbox"/>
Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	<input type="checkbox"/>		

Thank you for your assistance.

Assim4, 978-2-294-75658-0

B978-2-294-75658-0.00017-1, 00017

Chapitre

17

c0085

L'immunité muqueuse

Sophie Hue¹⁷, Pierre Aucouturier, Estelle Seillès, Stéphane Paul

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	126
II. L'organisation du tissu muqueux MALT (<i>Mucosae Associated Lymphoid Tissue</i>)	126
III. Les cellules immunes innées intestinales	128
IV. L'immunité adaptative intestinale	129
V. Le développement	130

¹⁷ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

Situé aux interfaces épithéliales de l'organisme avec l'environnement, le système immunitaire muqueux est la première ligne de défense contre les agents infectieux et la flore commensale (figure 17.1). On estime qu'environ 90 % des antigènes pénètrent par voie muqueuse et que 10 % par effraction cutanée. Le revêtement cutané-muqueux assure une double fonction d'exclusion des antigènes et d'information du système immunitaire.

L'ensemble des muqueuses couvre un très vaste territoire de plus de 600 m², l'équivalent d'un terrain de football américain et représente le plus important organe lymphoïde secondaire en hébergeant notamment plus de 80 % des cellules de la réponse immunitaire. Un exemple remarquable est l'intestin avec ses 300 m² en contact avec des milliards de microbes, et bombardé quotidiennement par des antigènes alimentaires. L'intestin doit nécessairement faire l'objet d'une surveillance très étroite du système immunitaire. En effet, le microbiote intestinal, ou la flore intestinale, ne contient pas moins de 100 000 milliards de micro-organismes, soit deux fois plus que le nombre de cellules qui composent notre propre organisme. Ce microbiote intestinal facilite la digestion d'aliments non assimilables pour les cellules épithéliales telles que les fibres alimentaires, synthétise de nombreux métabolites comme des vitamines (vitamines B et K) ou dégrade des agents carcinogènes comme les nitrosamines. En occupant la lumière

intestinale, les bactéries commensales jouent également un rôle protecteur vis-à-vis de l'invasion par des pathogènes.

De multiples mécanismes de défense et de régulation sont mis en place pour assurer le confinement des bactéries dans la lumière intestinale, maintenir l'homéostasie intestinale et permettre la coexistence des deux partenaires (hôte et flore commensale). Par ailleurs, ce microbiote intestinal joue un rôle important dans le développement des réponses immunitaires du nourrisson puis dans la régulation des réponses muqueuses.

II. L'organisation du tissu muqueux MALT (*Mucosae Associated Lymphoid Tissue*)

Le MALT inclut plusieurs structures anatomiques bien identifiables (figure 17.1). Il s'agit d'organes lymphoïdes secondaires. 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.

Bon nombre des principes anatomiques et immunologiques qui sont à la base du MALT s'appliquent à l'ensemble des muqueuses. Dans ce chapitre, nous utiliserons l'intestin comme exemple. Ainsi, au niveau du tube digestif,

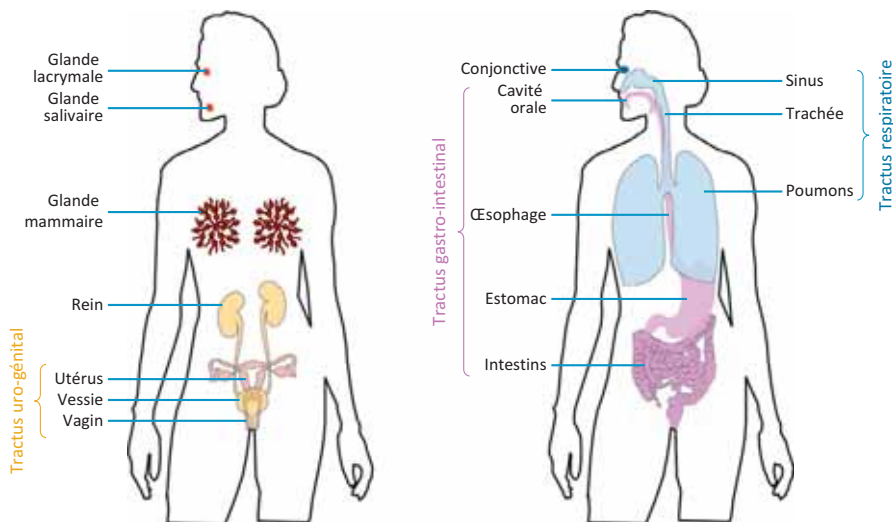


Figure 17.1

Différents tissus immunitaires associés aux muqueuses constituant le MALT (*Mucosae Associated Lymphoid Tissue*). Exemple des tractus urogénital, gastro-intestinal (appelé communément GALT : *Gut Associated Lymphoid Tissue*) et respiratoire.

les **plaques de Peyer** et l'**appendice** constituent des structures identifiables macroscopiquement. Apparentés aux plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes isolés (ILF : *Isolated Lymphoid Follicles*) constituent des structures plus petites mais très nombreuses, réparties dans tout le tube digestif, avec une prédominance dans l'iléon. Le drainage des plaques de Peyer est assuré par des vaisseaux lymphatiques vers les nœuds lymphatiques mésentériques. Sites essentiels d'activation des réponses immunitaires adaptatives mais aussi de la tolérance, ils ont un rôle important en tant que carrefour de la circulation générale et de l'irrigation de la muqueuse.

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

A. La barrière épithéliale

Les cellules épithéliales intestinales sont au cœur du dispositif de protection de l'hôte vis-à-vis des micro-organismes. Ces cellules forment une barrière physico-chimique très efficace, facilement réparée en cas d'agression grâce à son renouvellement rapide à partir des cellules souches présentes au fond des cryptes. De nombreux récepteurs pour des motifs microbiens, tels que les récepteurs *Toll-like* et *NOD-like* (*Nucleotide Oligomerization Domain-like*) sont exprimés par les cellules épithéliales intestinales. Ils stimulent la transcription de peptides antimicrobiens (considérés comme des antibiotiques naturels) mais aussi la production de chimiokines et de cytokines qui favorisent le recrutement et l'activation de phagocytes, de cellules dendritiques et de lymphocytes qui renforcent et complètent la barrière épithéliale.

Dans l'iléon terminal, où la densité en bactéries augmente fortement, les cellules de Paneth présentes dans les cryptes contribuent, avec les entérocytes adjacents, à la production de peptides antimicrobiens qui coopèrent avec le mucus sécrété par les cellules spécialisées, pour réduire les contacts entre bactéries et épithélium (figure 17.2). Dans le côlon, où la densité des bactéries est maximale, le nombre de cellules à mucus augmente considérablement, permettant la formation d'un film muqueux épais, en deux couches : une couche externe fluide, où s'accumulent les bactéries qui y puisent les substrats nécessaires à leur croissance, et une couche interne très dense et quasiment stérile, limitant les contacts directs des bactéries avec la surface épithéliale. Chez l'homme, des altérations des cellules de Paneth et

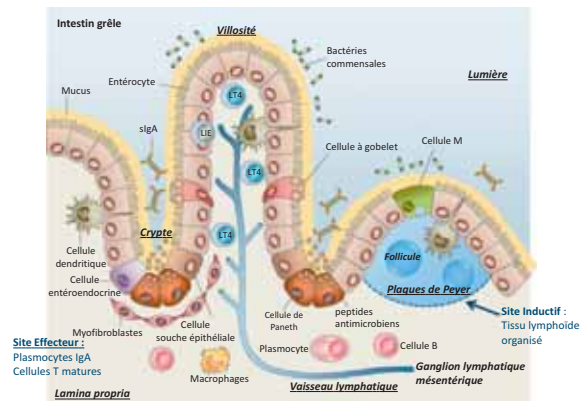


Figure 17.2

Organisation du GALT.

Une seule couche de cellules épithéliales intestinales forme une barrière physique qui sépare les milliards de bactéries commensales de la *lamina propria* sous-jacente. Au sein de cet épithélium, on retrouve des cellules de Paneth qui sécrètent des peptides antimicrobiens et des cellules de Goblet (ou calciformes) qui permettent la formation du mucus. Sous les cellules épithéliales, la *lamina propria* est constituée de cellules stromales (myofibroblastes), de cellules B (en particulier des plasmocytes producteurs d'IgA), de lymphocytes T, de macrophages et de cellules dendritiques. Les plaques de Peyer situées dans l'intestin grêle comportent un épithélium spécialisé appelé aussi épithélium associé au follicule qui comporte des cellules M. Ainsi, le GALT est le siège d'un important trafic cellulaire entre les différents sites inducteurs et effecteurs.

des cellules à mucus sont respectivement mises en cause dans la pathogénie de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

B. Les sites inducteurs

Les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés constituent les sites inducteurs majeurs de la réponse immunitaire du GALT (figure 17.2). Leur épithélium particulier comporte des cellules épithéliales dédifférenciées appelées **cellules M** ou Microfold, dépourvues de microvillosités et de mucus 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 micro-environnement immunocompétent sur lequel elles reposent.

Par ailleurs, les cellules dendritiques sont capables d'émettre des dendrites à travers la barrière épithéliale pour capter des antigènes luminaux.

III. Les cellules immunes innées intestinales

A. Les phagocytes

Parmi les phagocytes, les macrophages sont, en situation physiologique, les cellules les plus nombreuses dans le chorion. Renouvelés en permanence à partir des monocytes sanguins, ils se différencient dans l'intestin où ils acquièrent une activité très efficace de phagocytose tout en devenant producteurs d'IL-10 (interleukine 10). Cette cytokine anti-inflammatoire, clé dans le maintien de l'homéostasie intestinale, contribue à leur propre conditionnement et les rend tolérants aux signaux pro-inflammatoires induits par les motifs bactériens. Ces macrophages peuvent ainsi éliminer les bactéries qui franchissent l'épithélium sans provoquer de réponse inflammatoire délétère. Néanmoins, en cas d'infection, des monocytes sanguins non conditionnés, capables de produire de grandes quantités de cytokines inflammatoires (TNF α , *Tumor Necrosis Factor alpha*, et IL-1 β) en réponse aux signaux microbiens, sont recrutés localement pour participer à l'élimination des bactéries potentiellement pathogènes.

B. Les cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées (*Innate Lymphoid Cells*, ILC) représentent seulement 1 à 2 % des cellules hématopoïétiques dans l'intestin mais elles y jouent un rôle important lié à leur capacité à initier et orienter les réponses immunes intestinales. En contact intime avec les cellules épithéliales des muqueuses respiratoires et intestinales, elles sont en première ligne pour répondre rapidement à toute perturbation de l'environnement, qu'elle soit d'origine microbienne ou non, pathogène ou bénigne. Les ILC forment une famille d'effecteurs de la réponse innée dépourvus de récepteurs spécifiques aux antigènes, dont la diversité fonctionnelle est proche de celle des effecteurs *T helper* (Th) de la réponse adaptative. On distingue trois principaux groupes d'ILC :

- Les ILC de type 1, constituées des cellules NK (*Natural Killer*);
- Les ILC de type 2, productrices d'IL-13 (interleukine-13), d'IL-5 et d'IL-4, comme les cellules Th2, qui interviennent dans la réponse innée mucoale aux parasites intestinaux,

et participent à l'exacerbation de réactions inflammatoires et allergiques des voies respiratoires;

- Les ILC de type 3 se distinguent par l'expression du facteur de transcription ROR γ t (RAR-related orphan receptor gamma t) et du récepteur de l'IL-23, qui leur confèrent la capacité de sécréter de l'IL-17 et de l'IL-22, comme les cellules Th17. Présentes dès le stade foetal, elles sont indispensables à la formation des nœuds lymphatiques périphériques et des tissus lymphoïdes associés à l'intestin. Après la naissance, elles contribuent à protéger la muqueuse contre les entérobactéries pathogènes, et à maintenir la flore commensale sous contrôle. Les ILC3 expriment des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et peuvent présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4+ et les activer. Cette présentation s'effectue en l'absence des molécules de costimulation et contribue à limiter les réponses T pro-inflammatoires dirigées contre le microbiote.

C. Les lymphocytes T intra-épithéliaux ou IEL (*Intra-Epithelial Lymphocytes*)

Les IEL sont des cellules T particulières des muqueuses, intermédiaires entre l'immunité innée et l'immunité cognitive, dont une proportion assez élevée exprime un TCR de type $\gamma\delta$, et sont 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 (figure 17.2). Douées de propriétés cytotoxiques, elles 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 peuvent être éliminées par les IEL.

D. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques intestinales sont indispensables à la génération des réponses immunes adaptatives et peuvent migrer *via* le réseau lymphatique vers les ganglions mésentériques, recruter des lymphocytes naïfs, les activer et induire des récepteurs de *homing* permettant leur domiciliation dans l'intestin. Des profils fonctionnels différents de ces cellules dendritiques conditionnent les réponses adaptatives effectrices et tolérogènes au niveau de différentes muqueuses.

IV. L'immunité adaptative intestinale

A. La réponse cellulaire

Les cellules dendritiques vont présenter les antigènes aux lymphocytes T naïfs et les activer au sein des plaques de Peyer, des follicules lymphoïdes isolés et des ganglions mésentériques. Au cours de cette phase d'activation, notamment sous l'effet de l'acide rétinolique synthétisé par les cellules dendritiques, les lymphocytes acquièrent des récepteurs membranaires de *homing*, qui leur permettent, après un circuit à travers la lymphe et le sang, de finaliser leur maturation et de retourner dans la muqueuse intestinale qu'ils colonisent sur toute sa hauteur.

Une particularité de la réponse T intestinale est l'induction de lymphocytes Th17 produisant de l'IL-17 et IL-22 (figure 17.3). Ces lymphocytes sont importants pour contenir les bactéries dans l'intestin. En effet, l'IL-17 et IL-22 stimulent la production de peptides antimicrobiens par l'épithélium et favorise le recrutement de polynucléaires neutrophiles. En outre, l'IL-17 induit l'expression du récepteur des Ig polymériques

(pIgR) et favorise ainsi la transcytose efficace des IgA (décrit ci-dessous). De plus, l'IL-22 a un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale.

D'autres sous-populations de lymphocytes T, pro-inflammatoires ou régulateurs, synthétisent aussi des cytokines, notamment de l'IFN γ (les lymphocytes Th1) qui favorise l'activité phagocytaire des macrophages, ou de l'IL-10, IL-35 et TGF β (*Transforming Growth Factor*) sécrétés par les lymphocytes T régulateurs qui jouent un rôle clé pour éviter l'emballement des réponses pro-inflammatoires. En effet, les réponses cellulaires qui prennent place dans les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés sont très fortement régulées. Différentes populations de lymphocytes T régulateurs peuvent être présentes dans l'intestin :

- les lymphocytes Tr1 caractérisés par la production importante d'IL-10;
- et les lymphocytes Treg caractérisés par l'expression du facteur de transcription FoxP3 (*Forkhead box P3*)⁺ producteurs d'IL-10;
- les lymphocytes Th3 caractérisés par une production importante de TGF- β .

B. La réponse humorale

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. Les IgA induites en réponse aux bactéries sont produites dans le chorion par les plasmocytes, transportées à travers l'épithélium par le récepteur polymérique des immunoglobulines (pIgR) et libérées sous forme d'IgA sécrétoires (SIgA) dans la lumière intestinale où elles peuvent se fixer aux bactéries et favoriser leur liaison au mucus (figure 17.4). Ce phénomène est appelé transcytose des IgA. Les SIgM sont également capables de réaliser cette transcytose. Les SIgA complètent ainsi très efficacement les mécanismes immuns innés pour circonscrire les bactéries dans la lumière intestinale.

Les IgA sécrétoires représentent le composant humoral majeur et caractéristique du MALT. Ce sont les plus polymorphes des immunoglobulines. 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- β . 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 IgA1 sont majoritairement retrouvées dans le sang, le lait, les larmes et la salive. Les IgA2 se retrouvent

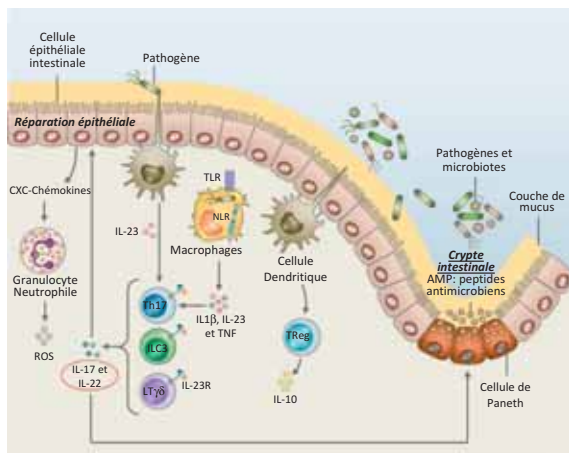


Figure 17.3

Réponse cellulaire dans la muqueuse intestinale.

Les cellules dendritiques qui ont capturé des antigènes non pathogènes (par exemple le microbiote) induisent une réponse tolérante en activant les cellules T régulatrices pour sécréter IL-10 et/ou du TGF- β . Par contre, les macrophages et cellules dendritiques résidentes activés par des pathogènes sécrètent de l'IL-23 et de l'IL1 β , qui orientent les cellules T vers un profil Th17, et stimulent les cellules T $\gamma\delta$, et les ILC du groupe 3 pour sécréter IL-17 et IL-22. Ces 2 cytokines favorisent la réponse de l'hôte en stimulant l'épithélium intestinal à sécréter des chimiokines qui attirent les neutrophiles. IL-17 et IL-22 induisent également la production de peptides antimicrobiens qui, à leur tour, modulent la composition microbienne de la lumière intestinale.

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

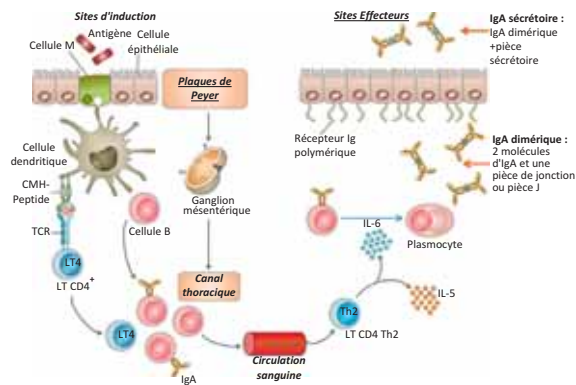


Figure 17.4

Réponse humorale dans la muqueuse intestinale illustrée par le cycle des cellules à IgA.

Les cellules dendritiques (CD) situées dans le dôme sous-épithélial des plaques de Peyer capturent l'antigène en interagissant avec les cellules M ou en prolongeant les projections transépithéliales dans la lumière intestinale. Les CD vont présenter les antigènes luminaux aux lymphocytes T naïfs qui activent la différenciation des lymphocytes B en cellules sécrétrices d'IgA. Au cours de cette phase d'activation, les lymphocytes acquièrent des récepteurs de *homing*, qui leur permettent, après un circuit à travers la lymphe et le sang, de finaliser leur maturation dans la muqueuse intestinale. Les lymphocytes B se différencient ensuite en plasmocytes sécrétant des IgA sous l'influence de différentes cytokines, notamment IL-6. Les IgA dimériques sont ensuite transportées à travers l'épithélium par le récepteur polymérique des immunoglobulines (pIgR) et libérées sous forme d'IgA sécrétoires (S-IgA) dans la lumière intestinale.

plus spécifiques au niveau intestinal. Dans les autres mammifères, une seule sous-classe est retrouvée. Les IgA existent sous trois formes dans l'organisme, les IgA monomériques, dimériques et sécrétoires. On connaît très peu de choses sur la fonction des IgA monomériques qui se retrouvent presque exclusivement dans le sang.

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 (issue par clivage du récepteur des Ig polymériques, poly-IgR) élaborée dans les cellules épithéliales. Leur association se fait lors du phénomène de transcytose décrit ci-dessus (figure 17.3). En tapissant la surface des muqueuses, sous forme d'une « peinture antiseptique », 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, c'est ce qu'on appelle la transcytose inverse. 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 immunitaire, permettant là encore l'exclusion de l'antigène.

V. Le développement

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 follicules lymphoïdes isolés. Les premiers plasmocytes produisent des IgM et apparaissent dans le tube digestif. Les IgA apparaissent ensuite et ne sont détectables dans les sécrétions que vers 3 semaines de vie.

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

L'absence de flore chez des animaux axéniques engendre de nombreuses altérations dans le développement du système immunitaire. En effet, ces souris ont des concentrations d'IgA, de plasmocytes et de lymphocytes intra-épithéliaux diminués, des plaques de Peyer de plus petite taille ainsi qu'une altération de la sécrétion de peptides antimicrobiens. L'iléum de ces animaux ne contient pas de lymphocytes T de type Th17 et le côlon présente une densité en lymphocytes T régulateurs producteurs d'IL-10 diminués. Le microbiote intestinal possède donc la capacité de moduler les réponses lymphocytaires T ainsi que l'homéostasie de cette muqueuse. Les bactéries filamenteuses segmentées (SFB), par exemple, induisent la polarisation d'une réponse Th17 dans la muqueuse iléale. D'autres travaux décrivent la capacité d'un *Bacteroides* (*Bacteroides fragilis*) à induire l'expansion d'une population de lymphocytes T régulateurs Foxp3 (*Forkhead box P3*)⁺ producteurs d'IL-10.

La maturation progressive du MALT au fil des contacts de l'enfant avec son environnement participe à l'éducation du système immunitaire. Ceci peut expliquer en partie certaines affections de la petite enfance, ainsi que les réponses inflammatoires aux modifications de l'environnement survenant en l'absence de mémoire immunitaire constituée.



À retenir

- L'ensemble des muqueuses est protégé par un système immunitaire dédié appelé MALT (*Mucosae Associated Lymphoid Tissue*).
 - Les sites inducteurs du MALT (plaques de Peyer et follicules lymphoïdes isolés) 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 d'antigènes.
- À 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, assuré de façon passive par le lait maternel, il se constitue au fur et à mesure des rencontres de l'enfant avec l'environnement.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00017-1, 00017

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

18

c0090

Les réponses immunes contre les pathogènes : l'immunité anti-infectieuse

Laurence Weiss¹⁸, Guislaine Carcelain

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	134
II. Les réponses immunes dirigées contre les bactéries à multiplication extra-cellulaire	134
III. Les réponses immunes dirigées contre les bactéries à développement intra-cellulaire	137
IV. Les réponses immunes antivirales	138
V. Les réponses immunes dirigées contre les parasites	140
VI. L'immunité antifongique	142
VII. Conclusion	142

¹⁸ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

Les pathogènes pénètrent habituellement dans l'hôte par les tractus respiratoire, digestif, génito-urinaire ou à l'occasion d'une lésion de la barrière cutanée. Les épithéliums sont les premières barrières physiques qui protègent l'organisme contre les pathogènes. Peuvent s'y associer la flore digestive normale ou le mucus qui enrobe les micro-organismes. Des barrières physiologiques peuvent également participer à cette protection tels le pH du suc gastrique ou des protéines solubles (lysozyme, défensines...). Les réponses immunes mises en place après infection vont bien sûr être différentes et adaptées à la nature du pathogène, et en particulier à son caractère intra-cellulaire ou extra-cellulaire, comme nous allons le voir dans ce chapitre. De plus, la réponse immunitaire mise en jeu va être adaptée au niveau d'agression, à savoir le nombre et la virulence des pathogènes. En cas de faible agression, seules les défenses naturelles sont mises en place. Dans le cas contraire, des défenses adaptatives adaptées au pathogène extra-cellulaire ou intra-cellulaire entrent en jeu.

Les réponses immunitaires innées sont les premières à se mettre en place, quel que soit le pathogène impliqué. En l'absence d'éradication du pathogène, ces réponses sont suivies par la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative avec l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B spécifiques, réponse adaptative essentielle à la mise en place des cellules T et B mémoires.

L'immunité anti-infectieuse est cruciale comme en témoigne la fréquence des infections chez les patients présentant un déficit immunitaire, qu'il concerne l'immunité innée (ou naturelle) ou l'immunité adaptative (ou acquise) humorale ou cellulaire spécifique du pathogène.

II. Les réponses immunes dirigées contre les bactéries à multiplication extra-cellulaire

A. L'immunité innée contre les bactéries extra-cellulaires

La réponse innée antibactérienne est une réponse immédiate visant à la destruction du pathogène. Du fait du caractère extra-cellulaire du pathogène, les phagocytes sont des cellules importantes de la défense naturelle mise en place ici.

Les *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMPs) exprimés par les bactéries induisent des réponses immunes à travers la reconnaissance par des PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) incluant les *Toll-Like Receptors* (TLR), les CLR (*C-type Lectin Récepteurs*) et les *NOD-Like Récepteurs* (NLR). La bactérie reconnue par le PRR est ingérée par le phagocyte, incluse dans un phagosome ce qui va conduire à une étape de maturation du phagosome avec destruction du pathogène. De plus, l'activation des TLR à la surface des macrophages par les antigènes bactériens ou des molécules de danger va pouvoir rapidement induire la production de cytokines et participer au déclenchement de la réponse inflammatoire et ainsi augmenter le nombre d'effecteurs sur le site afin de contenir la diffusion de la bactérie.

Les bactéries pathogènes sécrètent des toxines (exotoxines comme la toxine de la diphtérie ou endotoxines comme le lipopolysaccharide – LPS –, constituant de la paroi bactérienne des bacilles Gram négatifs) qui produisent une réponse inflammatoire localisée. Enfin, le système du complément est également activé lors d'une réponse innée contre ce type de bactérie, avec un rôle majeur dans l'opsonisation de ces pathogènes extra-cellulaires.

Immunité innée et spécifique sont évidemment liées. L'activation du complément par exemple peut être directe par les composants bactériens mais aussi par les complexes antigènes-anticorps. De même, les monocytes/macrophages vont participer comme nous allons le voir à l'activation et l'orientation de la réponse adaptative.

1. Les défensines et autres peptides antimicrobiens

Les défensives ont des effets antimicrobiens similaires à ceux des antibiotiques. Elles sont produites par les cellules épithéliales. D'autres molécules antibactériennes comme la lactoferrine, le lysozyme, la lactoperoxydase sont produites par les polynucléaires et sécrétées par les cellules de Paneth dans les cryptes des villosités intestinales.

2. Les polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles sont présents en grand nombre dans le sang circulant dans les conditions physiologiques mais absents des tissus. Lors d'un épisode infectieux, ils sont recrutés précocement au site de la réponse inflammatoire. Le polynucléaire ainsi recruté par la production locale de chimiokines est extravasé du sang vers les tissus. Après activation, il est capable de produire des formes réactives de l'oxygène, des protéines bactéricides qui aboutissent à la mort de la bactérie phagocytée par nécrose ou

apoptose. Le polynucléaire est un acteur cellulaire pivot de l'immunité innée de par sa rapidité d'intervention grâce à son contenu en molécules toxiques qui peuvent être libérées très rapidement après activation. En plus d'être ainsi capable de détruire l'agent pathogène, il induit le remodelage tissulaire et la cicatrisation.

Bien qu'elle joue un rôle majeur dans l'immunité innée antibactérienne, l'explosion oxydative des polynucléaires peut induire des lésions tissulaires et donc est soumise à une régulation fine et précise. En effet, si le polynucléaire est stimulé de façon excessive ou dans un lieu inapproprié, il peut être responsable de lésions tissulaires sévères telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë ou des vascularites.

3. Le système du complément

Comme les polynucléaires, le système du complément est activé par des composants bactériens tels que les peptidoglycanes des bacilles Gram positifs et l'endotoxine des bacilles Gram négatifs. Il peut être cytotoxique pour certaines bactéries mais il permet surtout l'opsonisation des bactéries par les fragments C3. Une bactérie opsonisée par des fragments de C3 pourra interagir avec les récepteurs C3 sur les macrophages, ce qui augmentera sa phagocytose. La libération des composants du complément génère également des fragments de C3 pro-inflammatoires qui vont notamment activer les monocytes/macrophages.

4. Les Monocytes/macrophages

Le macrophage joue un rôle central dans l'immunité antibactérienne innée et l'inflammation. Il a une activité antimicrobienne dépendante ou non de l'oxygène et une action cytotoxique. Il peut lui aussi entraîner des lésions tissulaires. Un monocyte/macrophage activé par des bactéries va produire des cytokines pro-inflammatoires IL-1, TNF- α , IL-6 ainsi que de l'IL-12. Ces cytokines pro-inflammatoires ont des effets locaux d'activation de l'endothélium vasculaire et/ou des lymphocytes, mais également des effets systémiques avec l'induction de la fièvre, la synthèse des protéines de la phase aiguë, une hyperleucocytose. Produit en faibles quantités, le TNF- α induit une inflammation locale; en fortes quantités, il induit le choc septique avec bas débit, thrombose, coagulation intravasculaire disséminée et défaillance hépatique. Enfin, le monocyte/macrophage activé par sa production de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α , joue également un rôle dans la sélection du mécanisme effecteur de la réponse adaptative en orientant les réponses des lymphocytes T (LT) CD4.

5. Les cellules lymphoïdes innées

Les cellules NKT invariantes qui reconnaissent un antigène lipidique présenté sur des cellules présentatrices par la molécule CD1d peuvent activer des cellules de l'immunité adaptative, lymphocytes T ou B et de ce fait ont un effet protecteur dans certaines infections bactériennes.

Ainsi, les MAIT, qui sont des lymphocytes T invariants associés aux muqueuses ayant un TCR semi-invariant, peuvent être activés par des bactéries. Ils migrent vers le site de l'infection, sécrètent de l'Interféron-gamma et de l'IL-17 et sont capables de cytotoxicité.

Décrites plus récemment les ILC-1 (*Innate Lymphoid Cells*) jouent un rôle contre les bactéries extra-cellulaires par leur production d'Interféron-gamma.

B. L'immunité adaptative contre les bactéries extra-cellulaires

Comme pour les défenses innées, les réponses immunes spécifiques mises en place contre ces bactéries extra-cellulaires viseront à bloquer le pathogène et faciliter sa phagocytose. Ainsi, la réponse humorale sera prépondérante comme nous le verrons. Plus récemment, un rôle direct important des réponses T CD4+ Th17 a été mis en évidence, en particulier du fait de son lien avec l'activation des polynucléaires neutrophiles, soulignant une fois encore le lien entre réponses immunes innées et adaptatives.

1. La réponse humorale

Des polysaccharides présents sur la paroi bactérienne peuvent activer directement des lymphocytes B sans coopération avec les LT CD4+ et induire une production d'IgM. Par contre, des antigènes protéiques bactériens présentés en association avec les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II aux lymphocytes T CD4, vont induire une réponse anticorps avec un *switch* isotypique et des mutations somatiques.

Les mécanismes effecteurs médiés par les anticorps sont les suivants :

- co-opsonisation par les IgG et le C3b (fragment du C3 libéré lors de l'activation du complément qui augmente la phagocytose);
- neutralisation de toxine;
- formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9 (activité cytotoxique vis-à-vis de la paroi bactérienne) suite à l'activation du complément par les complexes antigènes-anticorps.

2. La réponse T CD4+ Th17 (figure 18.1)

Dans un environnement où il y a de fortes concentrations de TGF- β , d'IL-6 et d'IL-23, un lymphocyte T CD4+ naïf va se différencier en lymphocyte T CD4+ Th17 exprimant le facteur de transcription ROR γ t. Les LT CD4+ Th17 jouent un rôle important dans l'immunité anti-bactérienne (mais aussi antifongique comme nous le verrons plus loin). Elles produisent de l'IL-17 capable de recruter et d'activer des neutrophiles. Inversement s'il y a peu d'IL-6 et d'IL-23 dans un environnement TGF- β , les cellules T CD4+ activées vont exprimer un phénotype de cellules T régulatrices inhibant les réponses Th1 et Th2.

C. L'échappement des bactéries extra-cellulaires aux réponses immunes

Il existe de nombreux mécanismes d'échappement des bactéries extra-cellulaires au système immunitaire comme pour exemple : la variation antigénique avec des mutations des molécules de surface induisant une perte de reconnaissance de la bactérie par les anticorps, l'inhibition de l'activation du complément par l'acquisition d'acide sialique, la résistance à la phagocytose de bactéries encapsulées (pneumocoque), la neutralisation des formes réactives de l'oxygène (staphylocoque) et enfin l'échappement aux

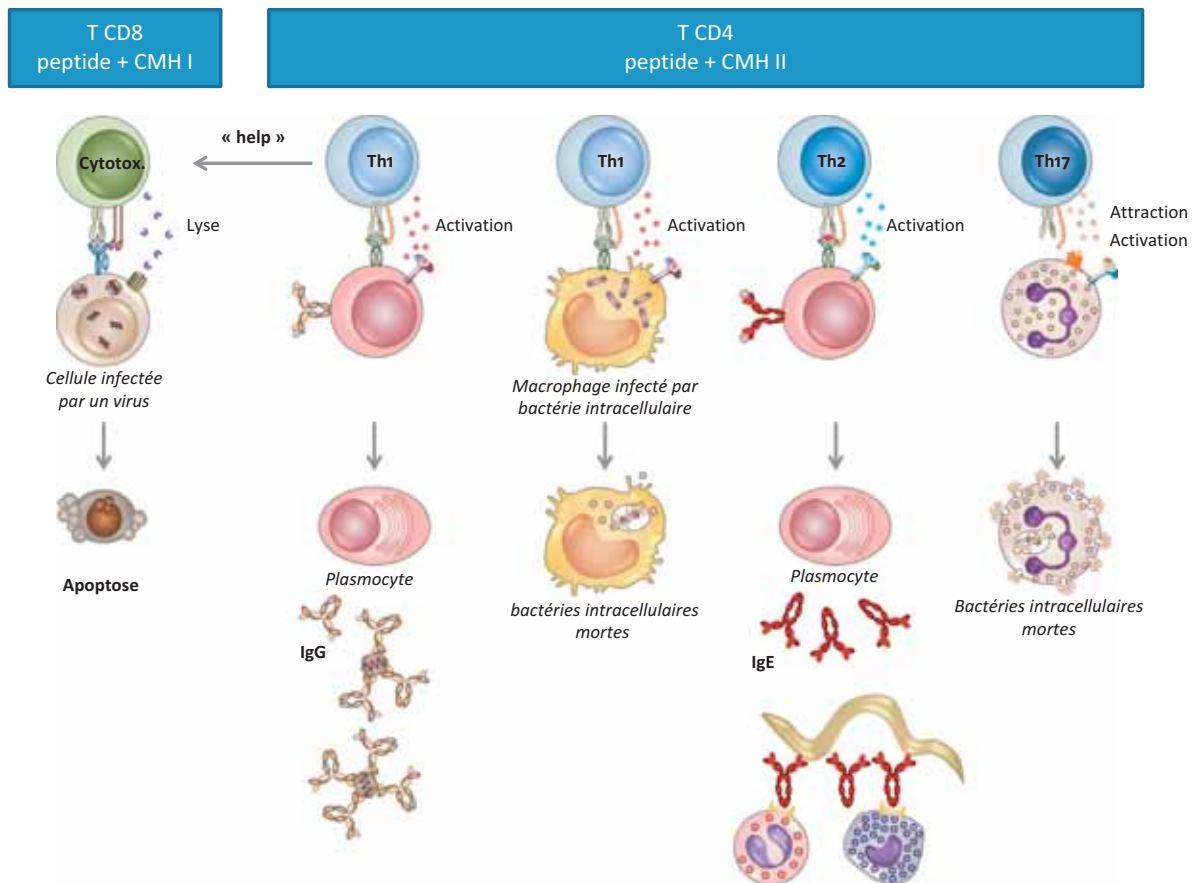


Figure 18.1

Rôle des réponses T dans les différents types de réponses immunes contre les micro-organismes.

effets des anticorps par la sécrétion d'une protéase détruisant les IgA (*Neisseria gonorrhoeae*).

III. Les réponses immunes dirigées contre les bactéries à développement intra-cellulaire

Certaines bactéries ont un développement intra-cellulaire, comme *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb) responsable de la tuberculose dont la principale cible est le macrophage et qui se localise dans le phagosome de cette cible cellulaire. La porte d'entrée de Mtb est habituellement le tractus respiratoire. D'autres bactéries à développement intra-cellulaire peuvent entrer *via* le tube digestif comme *Salmonella Thyphi* et *Listeria monocytogenes* et ont également pour cible cellulaire les macrophages (tableau 18.1).

A. L'immunité innée contre les bactéries intra-cellulaires

Dans la mesure où les bactéries intra-cellulaires survivent au sein des cellules phagocytaires, l'immunité innée est peu efficace et de fait peu mise en jeu.

Les cellules NK jouent néanmoins un rôle important car activées par l'IL-12 produite par les macrophages, elles produisent de l'IFN- γ et participent au contrôle initial de l'infection. Il a été montré qu'une souris invalidée pour le gène de l'IL-12 ou déplétée en cellules NK à un stade

précoce de l'infection par Mtb, est incapable de contrôler une infection par une bactérie à développement intra-cellulaire.

B. L'immunité adaptative contre les bactéries intra-cellulaires (figure 18.1)

L'immunité humorale est également peu efficace et le principal mécanisme de défense repose donc sur l'immunité spécifique à médiation cellulaire et notamment la réaction d'hypersensibilité retardée décrite par Koch en 1890. La réaction d'hypersensibilité retardée dépend de l'activation de lymphocytes T CD4+ Th1 et de la production de cytokines (IFN- γ et TNF- α). Les leucocytes sont recrutés au niveau du site de l'inflammation par des chimiokines et le TNF- α *via* une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales, permettant l'extravasation des leucocytes. La cellule effectrice de l'hypersensibilité retardée est le macrophage activé par l'IFN- γ . La mise en place de la réaction d'hypersensibilité retardée demande plusieurs jours.

La tuberculose représente un modèle dans lequel cette réponse immune est la mieux décrite. Cette infection est un problème majeur de santé publique avec plus de 10 millions de personnes touchées par cette infection en 2015 et 1,4 million de décès.

Après pénétration du Mtb par voie respiratoire, plusieurs acteurs du système immunitaire sont mis en place avec essentiellement les macrophages qui phagocytent Mtb dès son entrée dans les alvéoles pulmonaires et les lymphocytes T CD4 et CD8 qui sont rapidement induits dans les ganglions drainants du fait de l'incapacité des macrophages à détruire Mtb. Afin d'augmenter l'activation des macrophages spontanément inefficace contre ce pathogène par différents mécanismes d'échappement (voir ci-dessous), il va se mettre en place une coopération entre les cellules T CD4+ Th1 et les macrophages (boucle de réponse Th1). Le macrophage en présentant le pathogène sur ses molécules du CMH de classe II et en sécrétant de l'IL-12 va activer le lymphocyte T CD4+ Th1 qui va sécréter de l'IFN- γ afin d'amplifier l'activation du macrophage en retour. D'autres cellules de l'immunité innée telles que les lymphocytes T exprimant le récepteur T gamma delta ainsi que d'autres cellules produisant de l'IFN- γ participent au renforcement de l'activation des macrophages infectés. Enfin, des

Tableau 18.1 Comparaison des principales réponses immunes mises en place contre les bactéries extra-cellulaires et intra-cellulaires.

Bactéries extra-cellulaires	Bactéries intra-cellulaires
Immunité innée : défensines et autres peptides antimicrobiens, complément, PN recrutés/chimiokines et IL-17, production d'IFN- γ par ILC et iNKT.	Immunité innée peu efficace (sauf NK, ILC...).
Immunité adaptative : AC : neutralisation, opsonisation, ADCC et facilitation phagocytose.	Hypersensibilité retardée +++ : rôle du Macrophage activé (IL-12)/ T CD4+ Th1 (IFN- γ).

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

cellules T cytotoxiques peuvent aussi contribuer à la destruction des macrophages infectés.

En fait, ni les macrophages ni les cellules T ne sont capables d'éradiquer Mtb qui reste « contrôlé » dans les lésions granulomateuses. Le granulome résulte de la fusion macrophage/cellule T CD4+ en cellules géantes avec habituellement au centre de la nécrose caséuse.

Le modèle de la tuberculose illustre bien la balance entre le pathogène et les réponses immunitaires de l'hôte. Le terrain sur lequel survient la primo-infection à *Mycobacterium Tuberculosis* est fondamental. Dans un certain nombre de cas, il y a guérison spontanée sans qu'on sache réellement si l'éradication est patente. Surtout, dans plus de 90 % des cas, il résulte en une infection latente au cours de laquelle les réponses immunes mises en place contiennent le pathogène sans l'éradiquer avec un risque de réactivation de 5 à 15 % des cas en fonction de l'immuno-compétence du sujet. En cas d'immunodépression, il y a un risque élevé de réactivation avec la survenue d'une tuberculose maladie. Celle-ci dépend de la charge mycobactérienne, en général corrélée au degré d'immuno-compétence. Dans le cas de l'infection par le VIH, les patients ayant une immunodépression profonde présentent souvent des tuberculoses disséminées gravissimes. C'est le cas également des patients porteurs de déficits congénitaux en IL-12 et/ou IFN- γ ou leurs récepteurs. On voit également chez ces patients ayant des déficits génétiques des BCGites (réaction au BCG). Enfin, un risque accru de tuberculose existe également chez les patients traités par des monoclonaux dirigés contre le TNF- α .

IV. Les réponses immunes antivirales

Les virus sont des parasites intra-cellulaires obligatoires. Ils sont relargués par les cellules infectées, ce qui leur permet d'infecter d'autres cellules. Les effecteurs de l'immunité doivent de fait être capables d'une part de limiter ou d'éliminer les cellules infectées donc de contrôler une infection établie et d'autre part de prévenir les réinfections essentiellement par l'intermédiaire des anticorps.

Certaines infections sont dues à des virus dits cytopathogènes contre lesquels il est possible d'induire une immunité protectrice. C'est le cas d'infections aiguës résolutive avec élimination du virus (Influenza, hépatite A...). L'immunité empêche les réinfections et la protection peut être induite par des vaccins. Certains virus

cytopathogènes sont cependant persistants. C'est le cas de certains Herpès virus pour lesquels des réactivations sont possibles. Toutefois, un certain degré de protection peut quand même dans ce cas être obtenu par des vaccins (pour exemple le VZV).

D'autres virus peu cytopathogènes induisent de fortes réactions immunitaires parfois associées à des manifestations d'immunopathologie. C'est le cas de l'infection par le virus de l'hépatite B qui guérit souvent spontanément chez l'hôte immunocompétent et contre laquelle la vaccination est protectrice. Néanmoins le virus de l'hépatite B peut persister de façon chronique et induire des hépatopathies voire une cirrhose et un carcinome hépato-cellulaire. D'autres virus tels que l'Epstein-Barr virus peuvent persister de façon latente et éventuellement se réactiver à la faveur d'une baisse de l'immunité. Enfin, les rétrovirus tels que le VIH persistent car ils sont intégrés dans le génome de cellules « réservoir ». C'est également le cas des papillomavirus qui peuvent persister en particulier chez l'hôte immunodéprimé et être à l'origine de cancers viro-induits.

A. L'immunité innée antivirale

1. Le rôle des Interférons de type I

La production d'Interférons (IFN) de type I par les cellules infectées joue un rôle important dans la résistance à l'infection et l'inhibition de la réplication virale.

Les IFN de type I sont principalement sécrétés par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pCD) mais ils sont également produits de façon précoce en réponse aux ARN viraux présents dans toutes les cellules infectées. La reconnaissance initiale des virus s'exerce principalement via les TLR endoplasmiques. Les ARN viraux peuvent interagir avec les TLR-7 et TLR-8 exprimés dans les cellules dendritiques. La voie de signalisation des TLR induit la transcription des ISG (*Interferon Stimulating Genes*) qui sont mesurés comme un reflet de la production d'Interférons. Les produits de ces gènes ont une activité antivirale importante en interférant avec la production des virus, en inhibant la synthèse des protéines virales, en inhibant la pénétration, le bourgeonnement et la libération d'acides nucléiques viraux.

En plus de leurs multiples activités antivirales, les IFN de type I ont des effets immuno-régulateurs. Ils améliorent la présentation d'antigène par les cellules dendritiques, ils activent les cellules NK et les lymphocytes B et prolongent la survie des lymphocytes T.

2. Le rôle des cellules NK

Les cellules NK sont un élément important de la réponse innée antivirale. Leur activité est parallèle à la production d'Interférons de type I et atteint un pic au 3^e jour de l'infection dans le modèle murin de l'infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire. Les cellules NK lysent les cellules infectées par cytotoxicité naturelle non restreinte mais régulée par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. En effet, la plupart des virus après avoir infecté leur cellule cible y induisent une diminution de l'expression des molécules du CMH de classe I ce qui diminue l'engagement des récepteurs inhibiteurs. Dans le même temps, la cellule NK activée augmente l'expression de surface de ses récepteurs activateurs. La résultante conduit à la lyse de la cellule cible par exocytose de granules contenant granzyme et perforine ou par un mécanisme dépendant de l'interaction Fas-ligand ou encore par cytotoxicité dépendante des anticorps. Les cellules NK sont également impliquées dans la coopération cellulaire puisqu'elles sécrètent de l'IFN- γ qui active des macrophages. Les NK sont-elles même activées par l'IL-12 produite par les macrophages ainsi que par les Interférons de type I produits par les cellules dendritiques plasmacytoïdes.

Leur rôle antiviral important est attesté *in vivo* par la survenue d'infections sévères notamment à Herpès virus en l'absence d'activité NK chez l'homme.

3. Le rôle des cellules dendritiques myéloïdes

Les cellules dendritiques myéloïdes (mCD) sont à la frontière entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Après activation par leur TLR, les cellules dendritiques immatures captent et appréhendent l'antigène pour ensuite après migration dans les ganglions et maturation, le présenter aux lymphocytes T et les activer. Les CD délivrent différents signaux en fonction des micro-organismes concernés. En présence de virus, les CD sont ainsi capables d'activer des réponses B et de polariser la réponse T CD4⁺ vers une réponse Th1 par la production d'IL-12. La cross-présentation des antigènes viraux lui permet une présentation directe et une induction réponses T CD8⁺ cytotoxiques.

4. Les autres cellules immunes innées

Enfin, d'autres acteurs cellulaires de l'immunité innée sont impliqués dans l'immunité antivirale : les *Innate Lymphoid Cells* (ILC) et les NKT. Les ILC-1 produisent de l'IFN- γ et participent de ce fait à la réponse globale Th1. Les iNKT et les MAIT appartiennent à la famille des NKT

restreintes par CD1. Les iNKT peuvent reconnaître directement des lipides dérivés des pathogènes ou reconnaître de façon indirecte des pathogènes dépourvus de lipides; certains virus pouvant induire ou moduler la production de lipides par la cellule et déclencher une réponse des iNKT qui sera à la fois cytotoxique et de type Th1. Les MAIT sont activés par l'IL-12 produite suite à l'infection virale; ces cellules produisent des cytokines Th1 exercent une cytotoxicité par un relargage de granzyme et de perforine.

B. L'immunité spécifique antivirale

1. La réponse humorale

La réaction humorale si elle est précoce peut contenir la dissémination du virus en le neutralisant (inhibition de la fixation du virus aux récepteurs cellulaires, inhibition de la pénétration du virus par fusion de l'enveloppe virale à la membrane plasmique), en l'opsonisant ou en activant le système du complément par des complexes antigènes-anticorps.

Les anticorps neutralisants sont extrêmement importants dans l'immunité antivirale et notamment dans l'immunité de réinfection. En effet, ils interagissent à des étapes précoces de l'infection de la cellule hôte et peuvent bloquer par compétition des sites de pénétration dans la cellule. Ce mécanisme est l'un des principaux mécanismes protecteurs des vaccins. Les anticorps neutralisants ont une forte affinité de liaison avec antigène, ils sont dirigés contre certains épitopes viraux. Malheureusement, ils sont souvent produits tardivement après l'infection virale comparativement à la synthèse globale d'anticorps spécifiques. Leur apparition tardive est en partie expliquée par la nécessité de la maturation d'affinité de ces anticorps dans les centres germinatifs.

2. La réponse T CD8⁺ (figure 18.1)

La réponse lymphocytaire T CD8⁺ a un pic habituellement observé après environ 7 à 10 jours d'infection. Ce sont les lymphocytes T CD8 cytotoxiques spécifiques qui reconnaissent les peptides viraux présentés par les cellules infectées en association avec les molécules du CMH de classe I et qui permettent leur destruction. Pour ce faire, il est primordial que des lymphocytes T CD4⁺ Th1 produisent des cytokines pour activer les LT CD8⁺ spécifiques en CTL. Ces CTL spécifiques participent à la lyse ou à l'apoptose de la cellule cible par des mécanismes impliquant la dégranulation (perforine et granzyme) et/ou des

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

interactions Fas/Fas ligand. Ces CTL antivirales produisent également de l'IFN- γ et du TNF- α qui participent aussi à l'activité antivirale.

Après une infection virale aiguë, il existe une prolifération massive des LT CD8 spécifiques (expansion clonale) avec la génération de LT CD8+ effecteurs. Quand le pathogène est éliminé, la majorité de ces cellules CD8+ effectrices meurent (contraction clonale) et ne persiste qu'un contingent de cellules T CD8+ mémoires.

En cas de réexposition à l'antigène, ces cellules mémoires pourront être très rapidement activées et amplifiées pour donner un nombre important de cellules effectrices (voir chapitre 16).

Dans une infection virale aiguë, les cellules CD8 mémoires sont multifonctionnelles et ont donc des capacités importantes de production de cytokines, de cytotoxicité, de survie et de prolifération. À l'inverse, lorsque l'antigène persiste dans le cadre d'une infection chronique, les cellules T CD8 expriment progressivement des récepteurs inhibiteurs tels que PD1 normalement exprimé lors de l'activation de la cellule mais ensuite down-régulé mais aussi d'autres récepteurs inhibiteurs tels que Tim3, LAG-3, CD160... Ces cellules qui co expriment plusieurs récepteurs inhibiteurs de l'activation T sont dites «épuisées» avec des capacités de prolifération, de production de cytokines très altérées. Ces lymphocytes T «épuisés» sont finalement détruits par apoptose. Il a ainsi été montré que le blocage de l'interaction PD1 avec ses ligands PDL-1 ou PDL-2 permettait de restaurer des réponses T CD4 et CD8 spécifiques anti-VIH.

En résumé, les cytokines antivirales et les anticorps sont efficaces contre le virus libre. Les CTL et les cellules NK contre les cellules infectées productrices de protéines virales. Par contre, aucune de ces réponses immunitaires n'est capable d'éradiquer un virus intégré dans l'ADN ce qui est le cas de l'infection VIH.

C. L'échappement des virus aux réponses immunes

Il existe beaucoup de mécanismes d'échappement aux réponses immunes antivirales. La variabilité antigénique est patente dans différentes infections comme celle de la grippe. C'est la raison pour laquelle il faut adapter les vaccins antigrippe chaque année. C'est le cas également du VIH qui mute en permanence sous la pression de sélection des réponses immunes. La latence et la compartimentali-

sation voire la sanctuarisation sont également des mécanismes d'échappement pour le virus des hépatites et/ou des virus du groupe Herpès. D'autres mécanismes très divers sont utilisés pour permettre aux virus d'échapper à la réponse immunitaire : résistance à l'Interféron (exemple les virus de l'hépatite C), inhibition de la lyse par le complément, inhibition de la présentation des antigènes, interférence avec la fonction des cytokines (ex : EBV qui induit la synthèse d'une protéine «IL-10 like» avec des propriétés immunosuppressives).

Remarques

- Rôle précoce de l'immunité innée : IFN de type I (pCDs), complément, NK, ILC1, iNKT, MAIT.
- Cellules dendritiques, aux frontières entre «immunité innée et adaptative»; présentation des peptides viraux aux LT CD4 et CD8, y compris aux LT naïfs.
- Anticorps : neutralisation virale, opsonisation.
- Rôle majeur des LT CD8 +++ dans la destruction des cellules infectées; réponse CTL antivirale induite par les cellules dendritiques et les LT CD4 antiviraux.
- Destruction des cellules infectées par l'action de la perforine, du granzyme et/ou l'apoptose induite par la voie Fas/FasL.
- Nombreux mécanismes d'échappement des virus à l'immunité.
- Lymphocytes T «épuisés» dans les infections virales chroniques.

V. Les réponses immunes dirigées contre les parasites

Les parasitoses sont un problème de santé publique mondiale. Il existe environ 200 millions de cas de paludisme chaque année avec plus de 500 000 décès. Plus de 3 milliards de personnes sont toujours exposées dans le monde.

Les réponses immunitaires dirigées contre les parasites sont extrêmement diverses et dépendent du type de parasite, protozoaire (par exemple *Plasmodium Falciparum* responsable du paludisme ou *Toxoplasma gondii* responsable de la toxoplasmose) ou helminthes (oxyures, anguillules

ou encore les bilharzies). Les cellules effectrices de l'immunité antiparasitaire peuvent être les lymphocytes B avec la production d'anticorps, les macrophages activés par l'IFN- γ pour les protozoaires et les mastocytes, basophiles ou éosinophiles pour les helminthes.

A. La réponse immune dirigée contre les helminthes

Il s'agit d'une réponse locale dans la muqueuse intestinale. Les acteurs de l'immunité innée entrent rapidement en action avec l'effet antiparasitaire du protéoglycane, de la mucine, et l'activation plus récemment décrite des ILC2 produisant des cytokines capables d'activer les macrophages et les éosinophiles. Dans un second temps, dans les plaques de Peyer, la cellule dendritique présente des antigènes du parasite et par son orientation de la réponse T vers une réponse Th2 (production d'IL-4 et d'IL-13), elle induit une sécrétion d'IgE par les lymphocytes B. Les IgE reconnaissent par leur fragment Fab'2 le parasite tandis que leur fragment Fc peut se fixer sur les récepteurs FC ϵ R1 des mastocytes et des éosinophiles ce qui induit leur dégranulation et la libération par les éosinophiles de facteurs toxiques pour le parasite et par les mastocytes d'histamine et de facteurs chimiotactiques des éosinophiles (figure 18.1).

B. La réponse immune dirigée contre les protozoaires

En ce qui concerne le *Plasmodium*, les réponses immunes spécifiques associent des anticorps et des LT CD8 + cytotoxiques spécifiques. Dans le cas particulier du neuropaludisme, la concentration plasmatique de TNF- α à l'admission des patients en réanimation pour un neuro paludisme prédit la mortalité. Ainsi, des taux modérés de TNF- α ont un effet protecteur, au contraire d'une production importante de TNF- α qui aboutit à des lésions d'immunopathologie avec obstruction vasculaire, lésion endothéliale et hémorragie cérébrale périvasculaire.

Pour la Leishmaniose, les acteurs immuns sont les macrophages activés par l'IFN- γ (réponse Th1). Dans un modèle murin, il a été montré que les souris qui, du fait de leur contexte génétique développaient préférentiellement des réponses Th1, étaient capables suite à une

infection par *Leishmania major* de produire de l'IFN- γ et du TNF- α aboutissant à la destruction du parasite et à la guérison. Au contraire, des souris chez lesquelles des réponses Th2 étaient préférentiellement induites, présentaient une multiplication parasitaire avec dissémination viscérale et mort des animaux. Ceci est un exemple clair de l'effet bénéfique des réponses Th1 par rapport aux réponses Th2 dans ce cas de Leishmaniose murine.

C. Les mécanismes d'échappement des parasites aux réponses immunes

Il existe de nombreux mécanismes d'échappement et d'adaptation des parasites. En voici quelques exemples : résistance à la lyse par le complément (schistosome); résistance à la lyse intra-cellulaire du fait d'une résistance aux dérivés actifs de l'oxygène et aux enzymes lysosomiales ou séquestration anatomique par enkystement (kyste hydatique, kystes de toxoplasme séquestrés dans le système nerveux central); échappement à la reconnaissance par dissimulation et modification séquentielle des antigènes (trypanosomes et Plasmodium) ou par acquisition d'antigènes de l'hôte.

Enfin, le parasite peut interagir avec les réponses immunitaires de l'hôte contribuant à l'échappement du parasite à la réponse immunitaire (altérations de la présentation de l'antigène, de la production de cytokines ou encore production de facteurs supprimant par exemple la prolifération des lymphocytes T).

En conclusion, il existe une étroite adaptation du parasite à l'hôte avec très souvent une efficacité souvent partielle de la réponse immunitaire.



Remarques

Immunité antiparasitaire

- Mécanismes effecteurs divers :
 - helminthes : réponse Th2, lyse du parasite médiée par les éosinophiles dépendante des IgE,
 - leishmaniose : réponse Th1 protectrice vs Th2 délétère,
 - neuropaludisme : rôle délétère de fortes concentrations de TNF- α .
- Étroite adaptation du parasite à l'hôte, efficacité souvent partielle de la réponse immunitaire.

VI. L'immunité antifongique

Il existe de nombreuses espèces de champignons incluant des champignons dits saprophytes tels que l'*Aspergillus* ou commensaux tels que le *Candida* qui sont néanmoins des pathogènes opportunistes pouvant se développer chez un hôte immunodéficent.

Les cellules phagocytaires parmi lesquelles les neutrophiles et les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques jouent un rôle majeur dans la protection contre les pathogènes fongiques comme en témoigne par exemple la susceptibilité aux infections fongiques chez les patients neutropéniques.

La paroi des cellules fongiques contient de nombreux glycolipides et protéines qui ne sont pas exprimés dans les cellules de l'hôte. Ces PAMPs induisent des réponses immunes à travers la reconnaissance par les PRR (voir chapitre 3). Le pathogène reconnu par le PRR est ingéré par le phagocyte, inclus dans un phagosome ce qui va conduire à une étape de maturation du phagosome avec soit destruction de l'élément fongique, soit expulsion non lytique, soit encore à un échappement du champignon à la destruction par le phagocyte. En effet, comme pour les parasites, certains composants du champignon peuvent interférer avec des fonctions des phagocytes et survivre ou échapper au processus de maturation du phagosome.

Même si la réponse innée est habituellement suffisante pour contrôler les pathogènes fongiques, la réponse immune adaptative est également importante pour générer des composants immuns spécifiques du pathogène et ainsi augmenter l'activité antifongique des phagocytes, par exemple à travers la production de l'IFN- γ .

Par ailleurs, l'activation des neutrophiles par l'IL-17 produite par des cellules Th17 ou par d'autres cellules de l'immunité innée joue un rôle majeur pour amplifier cette réponse primordiale dans l'immunité antifongique.

Les patients qui présentent un déficit Th17 ont une susceptibilité accrue aux infections fongiques.

VII. Conclusion

Les réponses immunes mises en place lors d'une infection par un pathogène sont adaptées aux caractéristiques de prolifération du pathogène dans l'hôte. Ainsi, toute phase extra-cellulaire d'un pathogène bactérien ou viral induira une réponse anticorps contre les éléments libres. Par contre, des pathogènes présentant une capacité à infecter des cellules va induire des réponses immunes basées sur des mécanismes effecteurs cytotoxiques, qu'ils soient médiés par des lymphocytes NK ou T CD8+ comme pour les virus.



À retenir

- Les réponses immunes mises en place sont adaptées à la nature du pathogène, et en particulier à son développement intra-cellulaire ou extra-cellulaire, à son nombre et à sa virulence.
- Les défenses antibactériennes sont caractérisées par la mise en place de nombreuses réponses innées et d'une réponse humorale si nécessaire.
- Les réponses antivirales majeures sont les lymphocytes cytotoxiques, NK ou T CD8+.
- La réaction d'hypersensibilité retardée est typiquement mise en place lors d'une réponse contre les bactéries intra-cellulaires, comme par exemple *Mycobacterium Tuberculosis*.
- Les réponses T CD4 Th17 sont importantes dans les défenses antibactériennes et antifongiques.
- Le rôle des cellules lymphoïdes innées, nouvellement décrites, est probablement important dans la défense antimicrobienne.

B978-2-294-75658-0.00019-5, 00019

Chapitre

19

c0095

Les cytokines et les chimiokines : fiches synthétiques

Sylvain Fisson¹⁹, Bruno Colombo

¹⁹ Coordinateur de ce chapitre.

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

Tableau 19.1 Les cytokines et leur(s) récepteur(s).

Familles	Sous-familles	Nom officiel	Autre(s) nom(s)	Récepteurs
Interférons (IFNs)	Type I	IFN- α		CD118; IFNAR2
		IFN- β		CD118; IFNAR2
		IFN- γ		CD119; IFNGR2
	Type II	IL-1 α	IL-1F1	CD121a/IL-1RI; CD121b/IL-1RII
		IL-1 β	IL-1F2	CD121a/IL-1RI; CD121b/IL-1RII
		IL-1RA		CD121a
Interleukines (IL)		IL-2	Facteur de croissance des cellules T (<i>T-cell growth factor</i> ; TCGF)	CD25a; CD122b; CD132/ γ c
		IL-3	<i>Multicolony CSF</i>	CD123; β c
		IL-4	BCCF-1; BSF-1	CD124; CD132/ γ c
		IL-5	BCCF-2	CD125; β c
		IL-6	IFN-b2; BSF-2; BCDF	CD126; CD130/gp130
		IL-7		CD127; CD132/ γ c
		IL-8	CXCL8	CXCR1; CXCR2
		IL-9	TCGF p40	IL-9R; CD132/ γ c
		IL-10	<i>Cytokine synthesis inhibitory factor</i>	IL-10R α ; IL-10R β /CRF2-4/IL-10R2
		IL-11		IL-11R; CD130
		IL-12	<i>NK-cell stimulatory factor</i>	IL-12R β 1c + IL-12R β 2
		IL-13	p60	IL-13R; CD132/ γ c
		IL-14	α -Taxilin	Inconnu
		IL-15	<i>T-cell growth factor</i>	IL-15R α ; CD122; IL-2R β ; CD132/ γ c
		IL-16	LCF	CD4
		IL-17A	CTLA-8	IL-17AR/CD217
		IL-17B	IL-20; CX1	IL-20R α + IL-10R β c; IL-20R α c + IL-10R β c
	IL-17C	CX2	IL-17RA/IL-17RE	

IL-17D	IL-27; IL-27A	WSX-1 + CD130
IL-17E	IL-25	IL-17RB/IL-17Rh1
IL-17F	ML-1	IL-17RA/CD218
IL-18	IGIF; interferon- α inducing factor	IL-1Rrp
IL-19	ZMDA-1; NG.1	IL-20R α + IL-10R β c
IL-20	IL-17B	IL-20R α + IL-10R β c; IL-20R α c + IL-10R β c
IL-21	Za11	IL-21R + CD132/ γ c
IL-22	IL-TIF	IL-22R α 1 + IL-10R β c
IL-23	IL-23 α ; p19	IL-12R β 1 + IL-23R
IL-24	MDA-7	IL-22R α c + IL-10R β c; IL-20R α c + IL-10R β c
IL-25	IL-17E	IL-17BR/IL-17Rh1
IL-26	AK155	IL-20R α + IL-10R β c
IL-27	IL-27 α ; IL-27p28 + EB13/IL-27B; IL-17D; IL-30	TCCR/WSX-1 + CD130/gp130
IL-28	IFN- λ 2; 3	IL-28R α c + IL-10R β c
IL-29	IFN- λ 1	IL-28R α c + IL-10R β c
IL-30	IL-27 α ; IL-17D	
IL-31		CPL/IL-31RA + OSMR β
IL-32	TAIF; NK4	PR3
IL-33	IL-1F11; NF-HEV; C9orf26	IL-1RL1/ST2
IL-34	C16orf77	CSF1R; M-CSFR
IL-35	IL12 α /p35 + EB13	IL-12 R β 1; IL-12 R β 2
IL-36 α	IL-1F6; IL-36E	IL-1 Rrp2; IL-1 RAcP
IL-36 β	IL-1F8; IL-1H2	IL-1 Rrp2; IL-1 RAcP
IL-36 γ	IL-1F9; IL-1H1; IL-1E	IL-1 Rrp2; IL-1 RAcP
IL-37	IL-1F7; IL-1H4	IL-18R α ; IL-18BP; SIGIRR
IL-38	IL-1F10; IL-1HY2; FIL10	IL-1 Rrp2

(Suite)

1. L2 - Tissu lymphoïde et sanguin

Tableau 19.1 Les cytokines et leur(s) récepteur(s) Suite.

	TNF- α	Cachectin	
Facteurs de nécrose tumorale (<i>Tumor Necrosis Factors, TNF</i>)	Lymphotoxin- α (LT- α)		TNFR1/p55/CD120a; TNFR2/p75/CD120b
	Lymphotoxin- β (LT- β)		TNFR1/p55/CD120a; TNFR2/p75/CD120b; HVEM
	VEGI		LT β R
	TRAIL	APO-2L	TNFRSF25; TNFRSF6B
	RANKL	OPGL; TRANCE; ODF; CD254; TNFSF11	TRAILR1/DR4; TRAILR2/DR5; TRAILR3/DCR1; TRAILR4/DCR2 et OPG
	TWEAK		RANK/OPG
	LIGHT		TWEAKR/Fn14
	Fas ligand (FasL)	CD95L	LT β R; HVEM
	CD27 ligand (CD27L)	CD70	Fas/CD95
	CD30 ligand (CD30L)	CD153	CD27
	CD40 ligand (CD40L)	CD154	CD30
	4-1BBL	CD137L	CD40
	OX40L	CD252	4-1BB/CD137/ILA/TNFRSF9/CDw137
	GITRL		OX40/CD134/TNFRSF4
	APRIL	TNFSF13; CD256	GITR/TNFRSF18
	BAFF	CD257; BlyS; TALL 1	TACI; BCMA
EDA-A1		TACI/TNFRSF13B; BCMA; BAFF-R/BR3	
EDA-A2		EDAR	
TGF- α		XEDAR	
		EGFR	
Facteurs de croissance transformant-alpha (<i>Transforming Growth Factor-alpha, TGF-α</i>)			

Famille du facteur de croissance transformant- β (<i>Transforming Growth Factor-beta</i> , TGF- β)	TGF- β 1	Differentiation inhibiting factor; Cartilage-inducing factor	ALK1/ACVRL1; ALK5/TGFBFR1; TGFBFR2/TBR-II; endoglin
	TGF- β 2	Glioblastoma-derived T-cell suppressor factor; BSC-1; Cetermin; Polyergin	ALK1/ACVRL1; ALK5/TGFBFR1; TGFBFR2/TBR-II; betaglycan
	TGF- β 3		ALK1/ACVRL1; ALK5/TGFBFR1; TGFBFR2/TBR-II; E85; endoglin
	TGF- β 4	Endometrial Bleeding Associated Factor beta-4 (EBAF); Lefty preproprotein; LEFTA; LEFTY-2	Inconnu
	Activin A	Activin beta-A; Inhibin beta-1; Follicle-stimulating hormone-Releasing Protein (FRP); FSH-releasing extra protein; FSH-releasing factor; Erythroid Differentiation Factor (EDF)	ALK4/ACVR1B; ACVR2/ActRIIA; ACVR2B/ActRIIB; betaglycan; endoglin
	Activin B	Activin beta-B, Inhibin beta-2	ALK4/ACVR1B; ACVR2/ActRIIA; ACVR2B/ActRIIB
	Activin AB	Activin beta A & beta B	ALK4/ACVR1B; ACVR2/ActRIIA; ACVR2B/ActRIIB
	Activin C	Activin beta-C; Inhibin beta-C; blastocyst B1	ALK4/ACVR1B; ACVR2/ActRIIA; ACVR2B/ActRIIB
	Activin E	Activin beta-E; Inhibin beta-E	ALK4/ACVR1B; ACVR2/ActRIIA; ACVR2B/ActRIIB
	Inhibin A	Inhibin alpha & beta A	Inconnu
Inhibin B	Inhibin alpha & beta B	Inconnu	
Inhibin C		Inconnu	
Müllerian-inhibiting substance (MIS)	Müllerian-inhibiting substance, MIS	AMHR2/MISR2	

(Suite)

1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

Tableau 19.1 Les cytokines et leur(s) récepteur(s) Suite.

BMP2	BMP-2A	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II; ACVR2/ActRIIA; betaglycan; endoglin
BMP3	Osteogenin; BMP-3A	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B;
BMP3b	GDF10	BMPR2/BMPR-II
BMP4	BMP2B/BMP2B1/BMP2B2/Bmp2-rs1; DVR4	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II; ACVR2/ActRIIA; betaglycan
BMP5		ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
BMP6	VGR; Vg-1-related protein	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
BMP7	OP-1 (Osteogenic Protein-1)	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II; ACVR2/ActRIIA; betaglycan; endoglin
BMP8	BMP-8a; OP-2	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
BMP8b	OP-3	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
BMP9	GDF2	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II; ALK1/ACVRL1; endoglin
BMP10		ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II; ALK1/ACVRL1
BMP11	GDF11	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
BMP12	GDF7; CDMP-3	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
BMP13	GDF6; CDMP-2	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
BMP14	GDF5; CDMP-1	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
BMP15	GDF9b	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
BMP16	Nodal	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II; ALK7/ACVR1C; ACVR2B/ActRIIB

Protéines de la morphogénèse osseuse (Bone Morphogenetic Proteins, BMP)

	GDF1	Embryonic growth/differentiation factor	ALK2/ACVR1; ACVR2/ActRIIA; ACVR2B/ActRIIB; BMPR2/BMPR-II; betaglycan
	GDF2	BMP9	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II; ALK1/ACVRL1; endoglin
	GDF3	Vgr-2	ALK2/ACVR1; ACVR2/ActRIIA; ACVR2B/ActRIIB; BMPR2/BMPR-II; betaglycan
	GDF5	BMP14; CDMP-1	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
	GDF6	BMP13; CDMP-2	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
	GDF7	BMP12; CDMP-3	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
	GDF8	Myostatin	ALK2/ACVR1; ACVR2/ActRIIA; ACVR2B/ActRIIB; BMPR2/BMPR-II; betaglycan; ALK4/ACVR1B; ALK5/TGFBFR1
	GDF9		ALK2/ACVR1; ACVR2/ActRIIA; ACVR2B/ActRIIB; BMPR2/BMPR-II; betaglycan
	GDF10	BMP3b; Bone Inducing Protein (BIP)	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
	GDF11	BMP11	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II
	GDF15	PLAB; Placental TGF- β ; Prostate Differentiation Factor (PDF); NRG-1; Macrophage Inhibiting Cytokine-1 (MIC-1)	ALK2/ACVR1; ACVR2/ActRIIA; ACVR2B/ActRIIB; BMPR2/BMPR-II; betaglycan
	Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)	Astrocyte Derived Neurotrophic Factor (ATF)	GDNF family receptor alpha1 (GFR alpha1); Tyr-kinase Ret
Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF)	Artemin	ART; ARTN; Enovin; Neublastin	GFR alpha3; Ret
	Neurturin	NTN; NRTN	GFR alpha2; Ret
	Persephin	PSP; PSPN	GFR alpha4/Persephin receptor; Ret
	LEFTY-1	LEFTYB; Protein Lefty B	Inconnu
	LEFTY-2	LEFTYA; TGF-b4; Protein Lefty A	Inconnu
	Anti-Muellerian Hormone (AMH)	MIS; Muellierian inhibiting substance (MIS)	AMHR2/MISR2
	Dorsalin (chick)	dorsalin-1; DSL-1	Inconnu
	Nodal	BMP16	ALK2/ACVR1; ALK3/BMPR1A; ALK6/BMPR1B; BMPR2/BMPR-II; ALK7/ACVR1C; ACVR2B/ActRIIB
	G-CSF	CSF-3; C17orf33	G-CSF R
	GM-CSF	CSF-2	CD116; GM-CSF R α ; Common β c
M-CSF	CSF-1	M-CSF R; CSF-1R/c-fms	
Non assigné	MIF	MIF-R	
Chimiokines	Cf. tableau des Chimiokines (tableau 192)		

1. L2 - Tissu lymphoïde et sanguin

Tableau 19.2. Les chimiokines et leur(s) récepteur(s).

Familles	Nom officiel	Autre(s) nom(s)	Récepteurs	Humain (hu)/Murin (mu)
Famille CXC ou alpha	CXCL1	GRO-1; GRO α ; MGS α ; NAP-3; KC (mu)	CXCR1; CXCR2	hu/mu
	CXCL2	MIP-2 α ; MIP-2 (mu); GRO2; GROB	CXCR1; CXCR3	hu/mu
	CXCL3	MIP-2 β ; DCIP-1 (mu); GRO3; GROg	CXCR2	hu/mu
	CXCL4	Oncostatine-A; PF-4	CXCR3B	hu/mu
	CXCL5	ENA-78	CXCR2	hu/mu
	CXCL6	GCP-2; CKA-3; LIX (mu)	CXCR1; CXCR2	hu/mu
	CXCL7	NAP-2; PBP; LDGF; MDGF	CXCR1; CXCR2	hu/mu
	CXCL8	IL-8; GCP-1; NAP-1	CXCR1; CXCR2	hu
	CXCL9	MIG	CXCR3	hu/mu
	CXCL10	IP-10; CRG-2 (mu)	CXCR3	hu/mu
	CXCL11	ITAC; IP-9	CXCR3; CXCR7	hu/mu
	CXCL12	SDF-1; SDF-1 α/β ; PBSF	CXCR4; CXCR7	hu/mu
	CXCL13	BCA-1; BLC	CXCR5	hu/mu
	CXCL14	MIP-2G; BRAK	<i>inconnu</i>	hu/mu
	CXCL15	Lungkine	<i>inconnu</i>	mu
	CXCL16	SR-PSOX	CXCR6	hu/mu
	CXCL17	VCC1; DMC	<i>inconnu</i>	hu/mu
Famille CC ou bêta	CCL1	I-309; TCA3 (mu)	CCR8	hu/mu
	CCL2	MCP-1; MCAF; JE (mu)	CCR2; CCR4	hu/mu
	CCL3	MIP-1 α ; LD78 α	CCR1; CCR4; CCR5	hu/mu
	CCL3L1	LD78 β	CCR1; CCR3; CCR5	hu
	CCL4	MIP-1 β ; LAG-1	CCR1; CCR5	hu/mu
	CCL4L1	LAG-1 gene duplication	CCR1; CCR5	hu
	CCL5	RANTES	CCR1; CCR3; CCR4; CCR5	hu/mu
	CCL6	C-10; MRP-1	CCR1	mu
	CCL7	MCP-3; FIC; MARC (mu)	CCR1; CCR2; CCR3	hu/mu

CC18	MCP-2		CCR1; CCR2; CCR3; CCR5; CCR8 (mu)	hu/mu
CC19/CC110	MIP-1 γ ; MRP-2		CCR1	mu
CC111	Eotaxine-1		CCR3; CCR5	hu/mu
CC112	MCP-5		CCR2	mu
CC113	MCP-4; CK β -10		CCR1; CCR2; CCR3; CCR5	hu
CC114	HCC-1		CCR1; CCR3; CCR5	hu
CC115	Leukotactin-1 (LKN-1); MIP-5; MIP-1d; HCC-2		CCR1; CCR3	hu
CC116	HCC-4; NCC-4; LEC		CCR1; CCR2; CCR5; CCR8	hu
CC117	TARC; ABCD-2 (mu)		CCR4	hu/mu
CC118	MIP-4; PARC; DC-CK1; AMAG-1		CCR3; CCR8	hu
CC119	MIP-3 β ; ELC; Exodus-3; CK β -11		CCR7	hu/mu
CC120	MIP-3 α ; LARC; Exodus-1		CCR6	hu/mu
CC121	SLC; 6CKine; Exodus-2		CCR6; CCR7; CCR11	hu/mu
CC122	MDC; STCP-1; ABCD-1 (mu)		CCR4	hu/mu
CC123	MIP-3; MPIF-1; CK β -8		CCR1	hu
CC124	Eotaxine-2; MPIF-2; CK β -6		CCR3	hu/mu
CC125	TECK		CCR9	hu/mu
CC126	MIP-4 α ; Eotaxine-3		CCR3; CX3CR1	hu/mu
CC127	CTAK; ILC; Eskine		CCR10	hu/mu
CC128	MEC		CCR3; CCR10	hu/mu
Famille C ou gamma	Lymphotactine- α ; SCM-1 α ; ATAC		XCR1	hu/mu
XCL2	Lymphotactine- β ; SCM-1 β		XCR2	hu
Famille CX3C ou delta	Fractalkine; Neurotactine; CX3C		CX3CR1	hu/mu

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00019-5, 00019

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

B978-2-294-75658-0.00020-1, 00020

Chapitre

20

c0100

Entraînement L2

PLAN DU CHAPITRE

QCM	154
Corrigés du QCM	156

Immunologie fondamentale et immunopathologie
© 2018, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Assim4, 978-2-294-75658-0

QCM

- Le CMH a une organisation relativement conservée dans les espèces animales. Les gènes du CMH présentent les caractéristiques suivantes :
 - Multigénique
 - Multiallélique
 - Exclusion allélique
 - Expression codominante
 - Recombinaisons somatiques
- Les cellules dendritiques directement infectées par un virus :
 - Vont exprimer CCR7
 - Vont migrer vers les ganglions
 - Vont augmenter l'expression des molécules de co-stimulation
 - Vont présenter les peptides antigéniques sur les molécules du CMH de classe I
 - Vont rencontrer les cellules T dans les follicules des nœuds lymphatiques
- Chez l'homme, il existe 5 classes d'immunoglobulines. Les immunoglobulines de type G :
 - Sont les immunoglobulines les plus abondantes dans le sérum normal de l'adulte
 - Sont les immunoglobulines les plus abondantes dans le sérum normal du nouveau-né
 - Sont les immunoglobulines dont la durée de vie dans le sérum est la plus longue
 - Sont les immunoglobulines les plus abondantes dans les sécrétions digestives
 - Sont capables de traverser la barrière placentaire
- La molécule CD4 :
 - Est un récepteur utilisé par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour infecter ses cellules cibles
 - Possède des motifs capables de se lier aux protéines du complément
 - Possède des motifs ITAM impliqués dans la transduction du signal
 - Est exprimée de façon constitutive par les cellules T cytotoxiques (CTL)
 - Stabilise l'interaction du récepteur pour l'antigène (TCR) avec le complexe HLA de classe II/peptide
- Les lymphocytes exprimant à leur surface les molécules CD3 et CD8 :
 - Sont des lymphocytes NK
 - Sont produits par le thymus
 - Reconnaissent uniquement les antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigène
 - Synthétisent des immunoglobulines sous forme sécrétée
 - Peuvent sécréter de l'Interféron-gamma après activation
- À propos de l'immunité innée :
 - Elle intervient à partir du 5^e jour suivant l'infection
 - Elle implique les cellules phagocytaires
 - Elle est capable d'une mémoire immunitaire spécifique d'antigène
 - Elle est impliquée dans la survenue de l'inflammation
 - Elle stimule la mise en place de l'immunité adaptative
- Les protéines du complément :
 - Sont sensibles à la chaleur
 - Sont présentes dans le sérum humain normal
 - Participent aux réactions de lyse cellulaire
 - Sont produites par les macrophages
 - Sont produites après immunisation
- Les lymphocytes T CD4+ Th2 :
 - Sont importants pour le contrôle des infections fongiques
 - Synthétisent les facteurs du complément
 - Favorisent la différenciation des lymphocytes B pour la production d'anticorps de type IgE
 - Jouent un rôle important dans les infections à helminthes
 - Sécrètent majoritairement de l'IL-4
- Quelles propositions concernant l'activation des lymphocytes B sont correctes :
 - La reconnaissance de l'antigène par le BCR se fait au niveau de la région charnière
 - Le BCR peut reconnaître des épitopes conformationnels
 - L'activation d'un lymphocyte B nécessite un deuxième signal additionnel à la reconnaissance de l'antigène
 - L'activation d'un lymphocyte B naïf a lieu dans la zone paracorticale du ganglion lymphatique
 - L'activation du BCR induit l'expression du récepteur CCR7 par le lymphocyte B
- Quelles sont les caractéristiques d'une réponse humorale primaire ?
 - Latence de 5–10 jours
 - Production d'anticorps de haute affinité
 - Induction de lymphocytes B mémoires
 - Production IgG > production IgM
 - Très fort niveau de production d'anticorps
- Quelles sont les propositions exactes concernant les *Toll-Like Receptors* (TLR) ?
 - Ce sont des récepteurs cytoplasmiques
 - Ils peuvent reconnaître des acides nucléiques microbiens
 - Ils sont exprimés par un nombre limité de types cellulaires
 - Ils sont codés par des gènes issus de recombinaisons somatiques
 - Leur signalisation intra-cellulaire passe principalement par l'activation de la voie NF-KB

12. Quelles sont les propositions exactes concernant l'activation des cellules *Natural Killer* (NK)?
- A. Est déterminée par la balance entre récepteurs activateurs et inhibiteurs
 - B. Est contrôlée par le récepteur inhibiteur CTLA-4
 - C. Nécessite la reconnaissance d'un antigène
 - D. Est inhibée par la reconnaissance des molécules du CMH I du soi
 - E. Nécessite des molécules de costimulation
13. Les molécules de classe II du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) peuvent être exprimées sur :
- A. Les lymphocytes T
 - B. Les cellules dendritiques
 - C. Les macrophages
 - D. Toutes les cellules nucléées de l'organisme
 - E. Les lymphocytes B
14. Quelles sont les propositions exactes concernant les lymphocytes T CD8+ effecteurs?
- A. Leur fonction majeure est de tuer des cellules cibles
 - B. Leur activité cytotoxique nécessite des molécules de costimulation
 - C. Leur activité cytotoxique est déclenchée par des cytokines
 - D. Ils produisent des cytokines comme l'Interféron-gamma
 - E. Ils jouent un rôle majeur dans les réponses antivirales
15. Quels sont les mécanismes impliqués dans la diversité du TCR (*T-Cell Receptor*)?
- A. Diversité combinatoire
 - B. Combinaison de chaînes légères et lourdes
 - C. Hypermutation somatique
 - D. Diversité jonctionnelle
 - E. Édition du récepteur
16. Quelles sont les propositions exactes concernant la maturation d'affinité des anticorps?
- A. Permet d'augmenter l'affinité des anticorps lors d'une exposition prolongée à un antigène
 - B. S'appliquent aux réponses T-indépendantes
 - C. A lieu dans la moelle osseuse
 - D. Résulte d'hypermutations somatiques
 - E. Ne concerne pas les IgE
17. Parmi les mécanismes suivants, lesquels sont impliqués dans la tolérance périphérique des lymphocytes T :
- A. Inhibition des lymphocytes T autoréactifs par les lymphocytes T régulateurs (TREG)
 - B. Délétion des lymphocytes T autoréactifs par apoptose
 - C. Anergie
 - D. Exclusion des lymphocytes T autoréactifs des follicules lymphoïdes
 - E. Destruction des lymphocytes T autoréactifs par mécanisme d'ADCC (cytotoxicité dépendante des anticorps)
18. Quelles sont les propositions exactes concernant la tolérance centrale des lymphocytes T?
- A. Elle se met en place dans le thymus
 - B. Elle induit la délétion des lymphocytes autoréactifs de haute affinité
 - C. Les cellules dendritiques thymiques jouent un rôle central dans la présentation d'antigènes du soi aux lymphocytes T
 - D. En cas de reconnaissance d'un antigène du soi, les lymphocytes T peuvent modifier leur TCR (édition du récepteur)
 - E. Elle implique la molécule aire permettant l'expression d'antigènes spécifiques de tissus par les cellules épithéliales médullaires thymiques
19. Quelle est la proposition exacte concernant les lymphocytes T (LT) naïfs?
- A. Ils migrent dans les ganglions sous l'influence de leur TCR
 - B. Leur activation dépend des molécules d'adhésion au niveau d'une synapse immunologique
 - C. Ils sont incapables de reconnaître un complexe CMH-peptide
 - D. Ils sont activés par la simple reconnaissance du complexe CMH-peptide
 - E. Ils peuvent être activés par un lymphocyte B
20. Quelles sont les propositions exactes concernant le BCR (*B-Cell Receptor*)?
- A. Il reconnaît des épitopes conformationnels
 - B. Il est associé à des protéines de transduction du signal appelées CD79a/CD79b
 - C. Il est exprimé durant la différenciation des lymphocytes B dans la moelle osseuse
 - D. Il reconnaît des antigènes apprêtés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité
 - E. Il est exprimé à la surface des plasmocytes
21. Quelles sont les fonctions du système du complément?
- A. Opsonisation de micro-organismes
 - B. Cytotoxicité des cellules infectées par un virus
 - C. Co-activation des lymphocytes T naïfs
 - D. Induction d'inflammation
 - E. Cytolyse de bactéries extra-cellulaires
22. Parmi les mécanismes suivants, lesquels sont importants pour éviter le contact du microbiote avec les cellules épithéliales intestinales?
- A. Peptides antimicrobiens
 - B. IgD
 - C. Mucus
 - D. IgA
 - E. Complément

I. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

23. Quelles sont les propriétés qui s'appliquent aux molécules du CMH de classe I?

- A.** Sont exprimées uniquement sur les cellules présentatrices professionnelles de l'antigène
- B.** Une région invariante de la molécule est reconnue par la protéine CD8
- C.** Sont exprimées sur toutes les cellules nucléées
- D.** Fixent des peptides provenant de protéines virales
- E.** Fixent des peptides synthétisés par la cellule qui les exprime

24. Chez l'homme, il existe 5 classes d'immunoglobulines. Quel est le nombre de sites de fixation potentiels pour l'antigène présents sur une IgM sécrétée?

- A.** 0
- B.** 1
- C.** 2
- D.** 5
- E.** 10

25. Quels sont les composants impliqués dans l'initiation de l'activation du complément?

- A.** C1q
- B.** C9
- C.** Mannose binding lectine (MBL)
- D.** CR2
- E.** C5

6.

Réponses exactes : B, D, E.

7.

Réponses exactes : A, B, C.

8.

Réponses exactes : C, D, E.

9.

Réponses exactes : B, C.

10.

Réponses exactes : A, C.

11.

Réponses exactes : B, E.

12.

Réponses exactes : A, D.

13.

Réponses exactes : A, B, C, E.

14.

Réponses exactes : A, D, E.

15.

Réponses exactes : A, D.

16.

Réponses exactes : A, D.

17.

Réponses exactes : A, B, C.

18.

Réponses exactes : A, B, C, E.

19.

Réponse exacte : B.

20.

Réponses exactes : A, B, C.

21.

Réponses exactes : A, D, E.

22.

Réponses exactes : A, C, D.

23.

Réponses exactes : B, C, D, E.

24.

Réponse exacte : E.

25.

Réponses exactes : A, C.

Corrigés du QCM

1.

Réponses exactes : A, B, D.

2.

Réponses exactes : A, B, C, D.

3.

Réponses exactes : A, B, C, E.

4.

Réponses exactes : A, E.

5.

Réponses exactes : B, E.

B978-2-294-75658-0.00021-3, 00021

Partie

2

L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Assim4, 978-2-294-75658-0

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00021-3, 00021

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

21

c0105

Les mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité

Sophie Desplat-Jégo²⁰, Sylvain Dubucquoi²¹, Frédéric Batteux,
Marie-Agnès Dragon-Durey, Guy Gorochov

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	160
II. Les intervenants de la réponse auto-immune	160
III. Les facteurs génétiques, la prédisposition génétique	161
IV. Les facteurs déclenchants environnementaux	162
V. Les mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité	163
VI. Les mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns	165
VII. Conclusion	166

²⁰ Coordinatrice de ce chapitre.

²¹ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

L'auto-immunité résulte de défauts dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi du système immunitaire (voir chapitre 12). Chez l'animal et chez l'Homme, la rupture de tolérance au soi conduit à l'activation de lymphocytes T et B auto-réactifs, entraînant la production de cellules effectrices ou d'auto-anticorps reconnaissant des constituants de l'hôte et responsables de lésions cellulaires et tissulaires qui dans certains cas peuvent aboutir à une symptomatologie clinique responsable de maladies auto-immunes.

Les maladies auto-immunes sont fréquentes (prévalence, toutes confondues : 5 %) et représentent une cause importante de mortalité dans les pays développés. Elles sont très hétérogènes et sont classées habituellement en deux groupes :

- les maladies spécifiques d'organes dans lesquelles les anticorps ou les lymphocytes T sont dirigés contre des antigènes restreints à une distribution tissulaire ou à un organe (exemples : diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto) ;
- les maladies non spécifiques d'organe, dites maladies auto-immunes systémiques, où la distribution des auto-antigènes cibles est ubiquitaire et où la formation de complexes immuns circulants, notamment contribue au développement d'une maladie systémique avec des atteintes diffuses et polymorphes de différents organes au cours du temps (exemple : le lupus érythémateux systémique) (tableau 21.1).

Ce sont des maladies multifactorielles (terrain génétique prédisposant, facteurs environnementaux, facteurs hormonaux) mais d'étiologie inconnue dans la majorité des cas.

Tableau 21.1 Comparaison des maladies auto-immunes dites spécifiques d'organes et non spécifiques d'organes.

	Spécificité d'organe	Pas de spécificité d'organe
Antigène	Essentiellement localisé dans un organe donné	Répandu dans l'organisme entier
Lésions	L'antigène tissulaire est la cible de l'attaque immunologique	Dépôts de complexes immuns en particulier dans les reins et les articulations
Associations	Avec d'autres anticorps ou d'autres maladies spécifiques d'organes	Avec d'autres anticorps ou d'autres maladies auto-immunes systémiques ou des maladies non spécifiques d'organes

Leur évolution est le plus souvent chronique sur plusieurs années et les associations de maladies sont fréquentes. Les traitements actuels ont pour objectifs de réduire la réponse immune et l'inflammation et de pallier les conséquences fonctionnelles des atteintes cellulaires ou tissulaires.

II. Les intervenants de la réponse auto-immune

Les maladies auto-immunes surviennent quand la rupture de la tolérance au soi entraîne des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des lymphocytes T autoréactifs et/ou des lymphocytes B produisant des auto-anticorps spécifiques d'auto-antigènes.

A. Les auto-antigènes

Ils sont :

- soit **spécifiques** d'organes car présents dans un seul organe (thyroperoxydase des thyrocytes, insuline des cellules bêta de Langerhans du pancréas...) ou à la surface d'un seul type cellulaire (antigènes de globules rouges dans les anémies hémolytiques auto-immunes) ;
- soit **ubiquitaires** et présents dans toutes les cellules (ADN, nucléoprotéines, mitochondries). Les épitopes reconnus sont souvent communs à plusieurs espèces animales.

B. Les lymphocytes T et les lymphocytes B auto-réactifs

Il faut savoir qu'un faible taux de lymphocytes T et B auto-réactifs ayant échappé aux mécanismes de tolérance centrale est retrouvé chez le sujet sain. Toutefois, leur activation et leur expansion sont étroitement contrôlées chez l'individu sain (« tolérance périphérique »), notamment grâce à l'action des lymphocytes T régulateurs, et grâce à l'induction de phénomènes d'anergie (« non-réponse » à l'antigène). En l'absence d'anomalies de la tolérance centrale, les lymphocytes auto-réactifs sont en effet des cellules dont l'affinité pour l'auto-antigène est insuffisante pour induire leur délétion au niveau central mais suffisante pour induire leur anergie. C'est la levée de l'anergie par divers mécanismes pathologiques qui conduit à leur activation. Dans le cas d'antigènes séquestrés, les lymphocytes auto-réactifs sont naturellement présents en périphérie car l'absence d'exposition de l'antigène (notamment dans le thymus)

n'a pas permis leur délétion ou leur anergie lors des processus de « tolérance centrale ». C'est l'exposition brutale de l'antigène au système immunitaire, dans un contexte inflammatoire, qui déclenche la réaction auto-immune pathologique.

Il existe une auto-immunité physiologique non dommageable pour l'organisme et indispensable au maintien d'un état permanent de vigilance par des auto-anticorps naturels. Ces auto-anticorps sont non pathogènes de faible affinité, généralement polyréactifs car reconnaissant des antigènes du soi mais également des antigènes étrangers ou des antigènes très conservés entre les espèces. Les antigènes reconnus sont souvent polysaccharidiques ou glycolipidiques et présents sur les membranes des cellules eucaryotes et procaryotes.

Dans le cadre des pathologies auto-immunes, les auto-anticorps seraient produits après activation des lymphocytes « B2 », auto-réactifs, de forte affinité, faisant intervenir une collaboration des lymphocytes T CD4 folliculaires auxiliaires. Ils auraient alors une action pathogène par activation du complément, interactions avec les cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules NK, granulocytes neutrophiles...) ou blocage fonctionnel.

C. Les cellules dendritiques

Ces cellules jouent un rôle important à la fois dans le contrôle et le développement de l'auto-immunité. Lorsqu'elles sont **immatures**, elles sont décrites comme tolérogènes, capables par exemple d'induire une délétion de lymphocytes T auto-réactifs ou une expansion de lymphocytes régulateurs. Des phénomènes inflammatoires sont responsables de la **maturation** des cellules dendritiques qui expriment alors un profil immunogène capable de stimuler des lymphocytes T ou B auto-réactifs.

III. Les facteurs génétiques, la prédisposition génétique

Le développement de l'auto-immunité dépend de gènes de susceptibilité comme le suggère l'existence de maladies auto-immunes familiales. La majorité des maladies auto-immunes sont polygéniques et associées à de multiples loci de susceptibilité, qui individuellement ne confèrent qu'un très faible surrisque d'auto-immunité. La combinaison des différents facteurs de susceptibilité, dans un environnement particulier, pourra en revanche, conduire au développement de pathologies auto-immunes patentes.

Le plus souvent, la recherche de ces facteurs génétiques n'a pas d'indication dans la stratégie diagnostique des maladies auto-immunes en routine hospitalière, elle n'a d'intérêt que pour comprendre la physiopathologie des maladies auto-immunes.

A. Les maladies auto-immunes multigéniques

L'association entre le système HLA et les maladies auto-immunes est reconnue. Elle peut impliquer les mécanismes de tolérance centrale, en influençant la sélection positive ou négative thymique. Elle peut aussi intervenir au niveau périphérique par l'aptitude de certains allèles HLA à présenter des auto-antigènes particuliers aux lymphocytes T. On peut citer des exemples d'associations : spondylarthrite ankylosante et allèle HLA B* 27 ; diabète de type 1 et allèles HLA DR3 (HLA-DRB1*03)/DR4 (HLA-DRB1*04) ; polyarthrite rhumatoïde (PR) et allèles DR4 (HLA-DRB1*04)/DR1 (HLA-DRB1*01) ; maladie coéliqua et allèles HLA DQ2 (HLA-DQB1*02)/DQ8 (HLA-DQB1*03 : 02). Pour la PR et la maladie coéliqua, il a été montré que les allèles HLA à risque présentent de façon prolongée des antigènes modifiés aux LT autoréactifs (épitopes citrullinés dans le cadre de la PR, désamidés dans le cadre de la maladie coéliqua).

D'autres gènes, « non- HLA », sont aussi impliqués. Par exemple, les déficits homozygotes en certaines protéines du complément (C1q, C4 et C2) sont fortement associés au risque de développement du lupus érythémateux systémique. Le processus pathologique pourrait être lié à l'implication du système du complément dans les processus de clairance des corps apoptotiques qui contribuerait à une rupture de tolérance du système immunitaire.

Des polymorphismes de gènes intervenant dans la régulation des réponses immunes sont aussi associés à diverses maladies auto-immunes comme les gènes codant des cytokines ou leurs récepteurs, ou encore codant des récepteurs du fragment cristallisable des immunoglobulines G, dont certains (FcγRIIb) ont des fonctions régulatrices liées à la présence de séquences « ITIM » dans leur domaine intracytoplasmique. Les polymorphismes pourraient conduire à la production de signaux régulateurs altérés.

B. Les maladies auto-immunes monogéniques

Les maladies auto-immunes les plus courantes sont polygéniques, on vient de le voir. Des mutations monogéniques, rares, peuvent cependant donner naissance à des

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

pathologies auto-immunes qui ont une expression clinique touchant de nombreux organes. Des mutations sur les gènes de certains facteurs de transcription sont responsables de maladies très sévères chez l'Homme. Les mutations sur le gène AIRE (*Auto-Immune Regulator*), indispensable à l'expression ectopique d'antigènes tissulaires dans le thymus et impliqué de ce fait dans le processus de sélection négative thymique, sont à l'origine du Syndrome poly-endocrinien auto-immun (APS/APECED) (voir [chapitre 9](#)).

Les mutations sur le gène FoxP3 entraînent un déficit en cellules T régulatrices associé au syndrome IPEX (*Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked syndrome*). Des mutations sur les gènes codant pour Fas ou FasL, entraînant une anomalie de l'apoptose, sont à l'origine de syndromes prolifératifs auto-immuns (*ALP Syndrome* ou ALPS).

IV. Les facteurs déclenchants environnementaux

L'impact des facteurs génétiques dans le risque de développer une maladie auto-immune est globalement estimé à 30 %. Sur un fond génétique particulier (on parle de « prédisposition »), divers facteurs environnementaux s'ajoutent pour déclencher une auto-immunité pathologique.

Les agents infectieux ont souvent été évoqués comme agents responsables du déclenchement de l'auto-immunité pathologique. Dans plusieurs modèles expérimentaux il a été montré que les infections participaient à l'activation des lymphocytes auto-réactifs selon différents mécanismes. Des infections aiguës (*Mycoplasma pneumoniae* et anémie hémolytique à agglutinines froides) ou des infections chroniques peuvent déclencher une maladie auto-immune. Dans le diabète des entérovirus ont été impliqués (par mimétisme entre antigène de *Coxsackie B4* et la *Glutamic Acid Decarboxylase* [GAD]); dans la thyroïdite de Hashimoto des réovirus; dans le lupus le virus d'Epstein-Barr (EBV). Néanmoins, aucun n'a fait la preuve définitive de son implication dans la pathologie auto-immune.

À côté des agents pathogènes, le rôle de la flore intestinale dans le développement, ou à l'inverse, en tant que facteur de protection contre le développement des maladies auto-immunes, est actuellement très étudié. Les travaux de ces dernières années montrent que cette flore (le « microbiote » intestinal) est indispensable au bon développement du système immunitaire. Par sa qualité, elle contribue dès le plus jeune âge, à générer des cellules importantes dans la régulation physiologique de la réponse immunitaire. Certains composés de la flore intestinale ont la capacité

d'induire des cellules régulatrices ou au contraire très inflammatoires (capables de produire de l'interleukine-17, notamment). Des modèles animaux de sclérose en plaques (SEP) montrent que la composition de la flore est importante dans l'initiation et l'entretien du processus de démyélinisation, à l'origine de la pathologie expérimentale.

Différents agents physico-chimiques peuvent aussi participer au déclenchement des maladies auto-immunes ou en sont des facteurs aggravants : les rayons ultra-violet (lupus), de nombreux médicaments (lupus [bêta bloquants, cyclines...]) ou certaines thrombopénies et anémies hémolytiques auto-immunes [alphaméthyl dopa]), le tabac (PR, thyroïdites, SEP, Maladies inflammatoires du tube digestif), la silice (sclérodémie systémique), mais aussi des protéines alimentaires (gliadine et maladie coeliaque). Certaines maladies auto-immunes peuvent être déclenchées par un traumatisme (uvéite post-traumatique liée à l'exposition d'antigènes séquestrés, voir *infra*) ou sont d'origine néoplasique (expression de néo-auto-antigènes liée aux événements oncogènes associés aux encéphalopathies auto-immunes, dans le cadre de myopathies auto-immunes ou de sclérodémies systémiques).

Les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez la femme, et le rôle des hormones sexuelles (œstrogènes) a bien été montré dans divers modèles expérimentaux. Les œstrogènes contrôlent notamment l'expression de nombreux gènes associés aux fonctions des cellules dendritiques, de leur activation et de leur capacité de synthèse des Interférons de type I.

La prédisposition féminine au développement des maladies auto-immunes pourrait également être associée au fait que les chromosomes X abritent des gènes impliqués dans l'amplification de la réponse immunitaire. Ces gènes pourraient ne pas toujours être inactivés par le processus d'inactivation du chromosome X (lyonisation) et leur surexpression conduirait à un risque augmenté de maladies auto-immunes (une expression plus importante de TLR7 codé par le chromosome X induirait une surproduction d'IFN- α , et un risque accru de lupus systémique chez la femme). La grossesse joue dans certains cas un rôle important et variable en fonction de l'évolution de celle-ci (voir [chapitre 28](#)). Les poussées de SEP sont bien moins fréquentes pendant la grossesse, alors que la maladie lupique risque au contraire d'être aggravée par la grossesse.

Des travaux de ces dernières années ont enfin rapporté la relation entre vitamine D et qualité de la réponse immunitaire. La vitamine D est un élément important de la mise en place d'une réponse immunitaire physiologique et de son contrôle. Un déficit en vitamine D pourrait constituer un facteur de risque au développement des pathologies auto-immunes.

V. Les mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité (figure 21.1)

Dès 1897, Paul Ehrlich postulait que toute anomalie dans les mécanismes de tolérance immunitaire pouvait altérer la reconnaissance du soi et déclencher l'apparition d'une réaction immunitaire inappropriée contre un ou plusieurs des constituants de l'organisme, entraînant sa destruction. Il venait de définir le périmètre des pathologies auto-immunes et le concept d'*horror autotoxicus*. L'approche fondamentale des mécanismes intervenant dans l'auto-immunité pathologique a été largement facilitée par l'utilisation et la mise au point de modèles expérimentaux animaux. Toutefois, si les mécanismes immunologiques mis en jeu au cours de l'auto-immunité sont aujourd'hui mieux connus, les causes du déclenchement de la réaction auto-immune demeurent en revanche énigmatiques.

A. L'activation des cellules auto-réactives ignorantes

1. Les auto-antigènes séquestrés

Un certain nombre d'antigènes sont ignorés du système immunitaire car leur localisation anatomique ne les met pas en contact avec des cellules immunocompétentes (ignorance immunitaire); c'est le cas, par exemple, des

antigènes du cristallin dans la chambre antérieure de l'œil et des spermatozoïdes. Leur passage dans le sang au cours d'un traumatisme peut être à l'origine de l'activation de lymphocytes B et T. Ainsi, un traumatisme de l'un des deux yeux conduit à la libération de protéines antigéniques intra-oculaires. Les antigènes libérés diffusent par voie lymphatique jusqu'au ganglion afférent et sont pris en charge par les CPA qui activent des lymphocytes T dont les TCR sont spécifiques d'antigènes oculaires. Ces lymphocytes T n'ont pas subi de processus de délétion clonale vis-à-vis de ces cibles antigéniques au niveau du thymus, car ces antigènes n'y sont physiologiquement pas présentés.

Les propriétés migratoires des lymphocytes T activés leur confèrent la capacité de migrer vers l'œil malade mais aussi vers l'œil sain et d'induire un processus lésionnel appelé « ophtalmie (ou uvéite) sympathique ».

2. Les antigènes cryptiques

Normalement, seuls quelques fragments peptidiques issus de l'apprêtement d'un antigène sont présentés par les molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les lymphocytes T ne sont rendus tolérants que vis-à-vis de ces épitopes présentés par les molécules de CMH. D'autres épitopes, appelés « épitopes cryptiques », sont ignorés du système immunitaire, non en raison de leur localisation histologique ou anatomique, mais à cause de leur localisation au sein de la molécule antigénique. Ces épitopes présents au sein des auto-antigènes, mais vis-à-vis

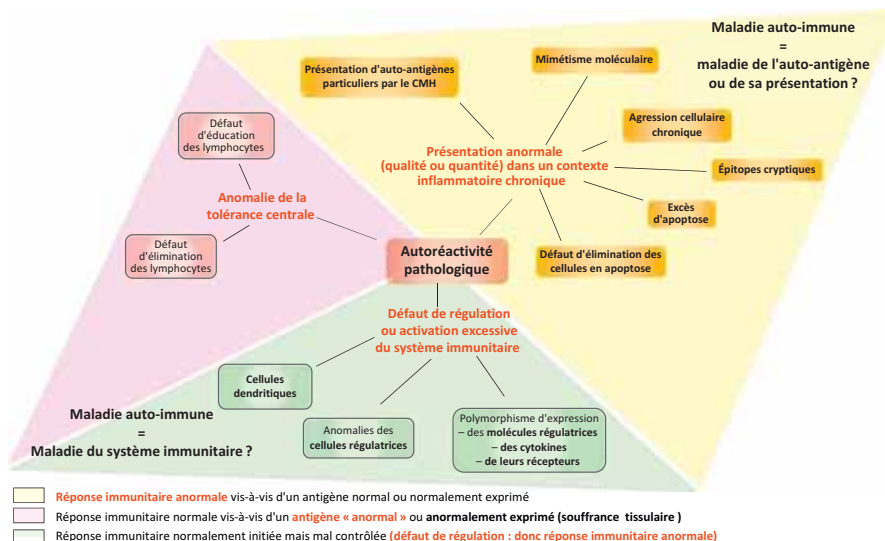


Figure 21.1

Maladies auto-immunes : physiopathologie.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

desquels les lymphocytes T n'ont pas acquis de tolérance, peuvent susciter une réaction auto-immune si, à l'occasion d'une réaction inflammatoire, ils se trouvent présentés par les molécules du CMH. Ce serait le cas, par exemple, de certains peptides cryptiques de la protéine basique de la myéline dans la sclérose en plaques. Le processus d'*epitope spreading* pourrait dans un second temps élargir le répertoire de reconnaissance des auto-antigènes, et contribuer à l'entretien du processus lésionnel par l'activation d'autres cellules autoréactives.

B. L'activation des cellules auto-réactives anergiques

1. Par « mimétisme moléculaire »

La théorie du mimétisme moléculaire repose sur le fait que certains antigènes d'agents infectieux, viraux ou bactériens, peuvent partager des épitopes communs avec des antigènes du soi. Ainsi, certaines infections virales sont parfois associées au déclenchement ou à l'exacerbation de maladies auto-immunes. Il est vraisemblable que dans ces situations, l'agent infectieux présente simultanément des épitopes identiques à ceux d'auto-antigènes de l'organisme infecté, et des épitopes qui lui sont propres. Ces derniers entraînent une réponse immunitaire vigoureuse car les lymphocytes T spécifiques ne sont pas tolérants vis-à-vis des antigènes du micro-organisme. La réponse immunitaire qui se développe favorise aussi la présentation des déterminants auto-antigéniques dans un contexte propice à la levée de l'anergie des lymphocytes T auto-réactifs (expression de molécules de costimulation par la cellule présentatrice d'antigène, production de cytokines par les lymphocytes T auxiliaires spécifiques d'épitopes xénogéniques). Parmi les exemples de mimétisme moléculaire, on peut citer l'auto-antigène GAD impliqué dans le diabète auto-immun qui partage un épitope commun avec le virus *Coxsackie* ou les classiques cardiopathies (valvulopathies) compliquant angines streptococciques.

2. L'activation des CPA

Certaines maladies auto-immunes peuvent être induites expérimentalement en immunisant un animal par un auto-antigène en solution dans de l'adjuvant « complet de Freund ». Cet adjuvant favorise la présentation de l'auto-antigène en augmentant sa phagocytose par les CPA. La présence, au sein de l'adjuvant, de mycobactéries tuées stimule les récepteurs de l'immunité innée, les récep-

teurs *Toll-like* (TLR), favorisant l'activation des CPA et leur maturation. Ces dernières produisent alors des cytokines pro-inflammatoires et des niveaux élevés de molécules de costimulation. Ce phénomène conduit à la levée de l'anergie des lymphocytes T spécifiques de l'auto-antigène et à l'apparition des stigmates cliniques d'auto-immunité. En pathologie humaine, l'IFN-alpha peut favoriser l'activation des cellules dendritiques et la présentation d'antigène par le CMH de classe I et *in fine* favoriser l'émergence de clones de lymphocytes T auto-réactifs induisant l'apparition de maladies auto-immunes, en particulier de thyroïdite (2 à 10 % des patients traités avec de l'IFN- α).

3. Le rôle d'une stimulation polyclonale non spécifique

Si, dans les deux mécanismes précédents, la levée de l'anergie est liée au renforcement des capacités de présentation des auto-antigènes aboutissant à l'activation des lymphocytes auto-réactifs, on peut aussi induire expérimentalement l'apparition d'auto-anticorps, et même de manifestations cliniques d'auto-immunité, par une stimulation polyclonale non spécifique des lymphocytes B. Cette activation polyclonale peut, si elle est suffisante, conduire à la levée de l'anergie de cellules potentiellement auto-réactives.

4. Le défaut de délétion des cellules auto-réactives

Plusieurs études ont montré que le couple CD95-CD95-L est impliqué dans la délétion des clones T auto-réactifs et dans la délétion des lymphocytes T activés par un antigène exogène. Les mutations de ces gènes CD95-CD95-L spontanément présentes chez les souris *MRL lpr et gld*, sont associées à un phénotype auto-immun avec levée de l'anergie des lymphocytes B auto-réactifs qui se caractérise par un syndrome de type lupique. Chez l'Homme, des manifestations auto-immunes (anémie et thrombopénie) associées à un syndrome lymphoprolifératif, sont rencontrées en cas d'anomalies génétiques de ces molécules (ou celles impliquées dans leurs voies de signalisation) dans le cadre du syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (APLS).

5. Le défaut des cellules régulatrices

Des déficits dans le nombre ou dans les fonctions des lymphocytes régulateurs ont été rapportés au cours de maladies auto-immunes. Dans les modèles expérimentaux,

l'élimination de lymphocytes T régulateurs CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺, ou la thymectomie réalisée trois jours après la naissance des animaux, empêchant leur production intrathymique, entraîne le développement de nombreuses manifestations auto-immunes : diabète insulino-dépendant, thyroïdite, gastrite. Chez ces animaux, l'injection de cellules régulatrices CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ inhibe la réaction auto-immune et la maladie. L'existence de déficits en lymphocytes B régulateurs a aussi été rapportée.

VI. Les mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns

A. Les auto-anticorps : des facteurs lésionnels majeurs

Dans un certain nombre de maladies auto-immunes (pas toutes car l'auto-anticorps peut ne pas être pathogène), l'effet lésionnel des auto-anticorps sur le tissu cible est prépondérant. Le caractère pathogène des auto-anticorps est prouvé par la capacité de transférer la maladie chez l'animal par le sérum des porteurs de maladies auto-immunes, ou dans l'espèce humaine de la mère au fœtus par le transfert transplacentaire des auto-anticorps IgG de la mère. Ainsi, la myasthénie, l'hyperthyroïdie auto-immune (maladie de Basedow), le pemphigus peuvent être induits chez la souris par le transfert d'IgG isolées à partir du sérum de malades. Il existe quatre principaux mécanismes par lesquels les auto-anticorps induisent des lésions cellulaires ou tissulaires.

1. L'induction d'une cytolyse de la cellule cible

Cette cytolyse peut être réalisée par l'activation du système du Complément. Au cours des anémies hémolytiques, les anticorps anti-Ag I (lire « anti-antigène grand i ») fixés à la surface des érythrocytes activent la voie classique du complément, ce qui aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui forme des pores dans la membrane du globule rouge et induit la lyse des hématies.

La cytolyse peut aussi faire intervenir des cellules monocytaires/macrophagiques. Ces dernières peuvent fixer par leurs récepteurs du fragment Fc des IgG (FcγR), les cellules cibles recouvertes d'auto-anticorps spécifiques d'un antigène qu'elles expriment à leur surface, les phagocytiser et enfin les détruire. La phagocytose des plaquettes par les macrophages au cours des thrombopénies auto-immunes illustre ce mécanisme.

Enfin, le mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) peut aussi être mis en jeu. Cette cytotoxicité est exercée en particulier par les cellules NK (*Natural Killer*). Elles s'activent *via* l'interaction entre leurs FcγR et les auto-anticorps recouvrant les cellules cibles, et libèrent des granules lysosomiaux, contenant de la perforine et des granzymes (sérine-estérases), qui induisent la mort de la cellule cible. Ce mécanisme interviendrait dans la destruction des cardiomyocytes au cours des myocardites.

2. La modification de la fonctionnalité de l'antigène cible

Certains auto-anticorps ont la capacité de se lier à des récepteurs membranaires et d'en modifier l'expression ou les fonctions biologiques. Dans la myasthénie, les anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine en fournissent l'illustration. Des cultures de lignées de cellules musculaires exprimant le récepteur à l'acétylcholine, réalisées en présence de sérum de malades atteints de myasthénie, ont montré que le pontage des récepteurs par les auto-anticorps s'accompagne de leur internalisation et d'une augmentation de leur dégradation. Un second mode d'action de ces auto-anticorps est le blocage par encombrement stérique de la liaison de l'acétylcholine à son récepteur. Ces modifications entraînent le défaut de transmission du signal synaptique qui caractérise la maladie.

Au contraire, dans la maladie de Basedow, les auto-anticorps antirécepteurs de la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) sont capables d'activer ces récepteurs et ainsi d'induire une hyperthyroïdie avec sécrétion accrue d'hormones thyroïdiennes. Il est possible d'observer d'autres auto-anticorps dirigés contre des épitopes différents du récepteur à la TSH, avec des fonctions inhibitrices.

D'autres auto-anticorps, dits neutralisants, peuvent être enfin dirigés contre des antigènes solubles dont les fonctions sont alors perturbées : c'est le cas des anticorps anti-facteur intrinsèque (maladie de Biermer), par exemple.

3. La formation de complexes immuns

Les complexes antigène-anticorps peuvent se former dans la circulation puis se déposer au niveau des tissus. Parfois, l'antigène se dépose en premier lieu dans les tissus avant d'être reconnu par les auto-anticorps circulants. Ces mécanismes de formation de dépôt de complexes immuns *in situ* conduisent à l'activation du Complément, à la libération des anaphylatoxines C3a et C5a capables de recruter et d'activer les granulocytes neutrophiles qui participent aux

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

lésions inflammatoires. Les glomérulonéphrites observées au cours du lupus érythémateux systémique en constituent un bon modèle. Les auto-anticorps se fixent à leurs cibles, notamment l'ADN bicaténaire et les constituants du nucléosome, insérés dans la membrane basale des glomérules (on parle « d'antigènes plantés »).

L'altération de la membrane basale glomérulaire peut être due à plusieurs mécanismes. Un mécanisme direct implique le dépôt et l'accumulation de complexes immuns. Les anticorps et le complément modifient les propriétés électrostatiques de la membrane basale, avec pour conséquence la fuite de protéines du sérum dans les urines et la perte du pouvoir filtrant des glomérules. Un mécanisme indirect met en jeu le recrutement de neutrophiles qui sécrètent des enzymes digérant la membrane basale.

B. Les effecteurs lymphocytaires T

Le diabète de type 1 et la sclérose en plaques représentent deux prototypes de maladies auto-immunes majoritairement provoquées par des lymphocytes T.

Les modèles expérimentaux de diabète spontané de type 1 chez la souris *Non Obese Diabetic* (NOD) ou chez les rats *BioBreeding* (BB) ont démontré que la destruction des cellules bêta, caractéristique de la maladie humaine, est dépendante de la présence des lymphocytes T, les cellules T CD4⁺ et CD8⁺ étant toutes deux nécessaires. Le diabète de type 1 est caractérisé chez l'Homme par l'infiltration cellulaire des îlots pancréatiques (insulite). Le rôle prépondérant des effecteurs T dans le développement de la maladie est démontré par son transfert adoptif à l'aide de lymphocytes T. Des lymphocytes T purifiés de la rate de souris diabétiques peuvent en effet transférer le diabète à des souris receveuses syngéniques initialement non atteintes et dépourvues de lymphocytes B et T, les souris NOD-SCID. L'induction du diabète chez l'animal receveur n'est possible que si les deux populations T CD4⁺ et CD8⁺ sont transférées, et ne nécessite pas la présence de lymphocytes B, ni du donneur, ni du receveur.

Un mécanisme lésionnel provoqué par des lymphocytes T est également impliqué dans le développement de la sclérose en plaques chez l'Homme, et de l'Encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), son modèle animal, chez la souris. Cette affection peut également être induite passivement par le transfert de lymphocytes T CD4⁺ auto-réactifs à des animaux syngéniques.

Il est toutefois important de rappeler que ces maladies peuvent s'accompagner aussi de la production d'auto-anticorps, par exemple d'anticorps anti-insuline ou anti-îlots de Langerhans au cours du diabète, anticorps qui constituent de bons marqueurs d'une réponse auto-immune spécifique et peuvent trouver quelques indications bien précises dans la stratégie diagnostique de la pathologie.

Par ailleurs, les études de ces dernières années ont montré que même si la physiopathologie de certaines maladies auto-immunes implique majoritairement les lymphocytes T, des traitements visant à supprimer les lymphocytes B circulants peuvent conduire à des rémissions prolongées. Ces études illustrent la complexité de la physiopathologie des maladies auto-immunes chez l'Homme, et montrent que les modèles expérimentaux ne sont pas toujours le reflet exact de la maladie humaine.

C. La composante inflammatoire des maladies auto-immunes

Dans la plupart des maladies auto-immunes, les cellules immunitaires s'organisent en un granulome inflammatoire avec une prédominance de lymphocytes et de plasmocytes. Ceci s'observe notamment dans les thyroïdites, ou les hépatites auto-immunes. Des tentatives de réparation tissulaire peuvent avoir lieu, souvent peu efficaces et s'accompagnant de fibrose. De nombreux médiateurs chimiques interviennent à tous les stades de l'inflammation : amines vasoactives, monoxyde d'azote, médiateurs lipidiques, protéases plasmatiques, protéines du système du complément, notamment C3a et C5a, facteurs de croissance et cytokines. Les cytokines ont un intérêt particulier dans le développement des maladies auto-immunes car elles constituent depuis quelques années des cibles thérapeutiques de première importance. Ainsi, le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été révolutionné il y a maintenant plus de 20 ans par l'introduction des agents biologiques (anticorps monoclonaux ou récepteurs solubles) bloquant les cytokines pro-inflammatoires comme le *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α).

VII. Conclusion

Les pathologies auto-immunes sont le résultat de mécanismes physiopathologiques complexes faisant intervenir des facteurs de prédisposition génétique et environnemen-

taux; la participation des effecteurs de la réponse immunitaire mais aussi probablement, des cellules à l'origine de l'expression de l'antigène cible de la réponse auto-immune inappropriée.

Si les acteurs de l'immunité adaptative sont largement impliqués dans la physiopathologie de ces pathologies, les travaux de ces dernières années montrent que les effecteurs de l'immunité innée le sont aussi.

Les auto-anticorps décrits dans de nombreuses maladies auto-immunes peuvent être des acteurs du processus pathologique; ils en sont le plus souvent des marqueurs : ils ne contribuent pas toujours aux mécanismes lésionnels mais il est aisé de les rechercher à titre diagnostique dans le cadre des prescriptions d'actes de biologie médicale réalisés en routine de laboratoire. En revanche, à ce jour, il n'est pas possible de dénombrer les cellules auto-réactives ou d'en explorer les propriétés fonctionnelles en routine de laboratoire.

Connaître les processus physiopathologiques des maladies auto-immunes permet de mieux comprendre les mécanismes d'action des approches thérapeutiques proposées aujourd'hui.

Les tableaux 21.2 et 21.3 regroupent divers mécanismes physiopathologiques impliqués dans les principales maladies auto-immunes.



À retenir

- L'auto-immunité résulte de la rupture de tolérance aux antigènes du soi.
- Les réactions auto-immunes apparaissent chez des sujets prédisposés génétiquement exposés à divers facteurs environnementaux dont certaines infections.
- Différents mécanismes des réponses immunitaires classiques sont impliqués dans les phénomènes d'induction de l'auto-immunité, ainsi que dans la production d'effecteurs qui mènent aux lésions cellulaires ou tissulaires.
- Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont étudiés et expliqués par de nombreux modèles expérimentaux, et leur meilleure connaissance est à la base des traitements actuels visant à diminuer l'activation immunitaire.
- Les explorations de l'auto-immunité dites «de routine» sont basées essentiellement sur la recherche d'auto-anticorps circulants et sur l'étude, dans les biopsies tissulaires accessibles (peau, rein, foie), de l'infiltrat cellulaire, des dépôts d'immunoglobulines et des dépôts de complément.

Tableau 21.2 Maladies auto-immunes à composante multigénique et mécanismes physiopathologiques impliqués.

Maladie	Prédisposition/déclenchement	Atteinte tissulaire	Mécanismes primaires	Mécanismes secondaires	Antigènes cibles/ auto-anticorps les plus fréquents
Lupus érythémateux systémique	Maladie génétique multifactorielle	Systémique	Auto-anticorps, augmentation Interférons de type I	Formation et dépôts de complexes immuns, activation du complément	Constituants des noyaux, dont l'ADN double brin
Polyarthrite rhumatoïde	Maladie génétique multifactorielle HLA DR1/DR4	Prédominant aux articulations, possiblement systémique	Médiation cellulaire, formation de granulomes	Inflammation systémique	Antigènes non connus (collagène II?) Auto-anticorps : facteur rhumatoïde (FR), anticorps protéines citrullinées
Thyroïdite auto-immune : maladie d'Hashimoto	Maladie génétique multifactorielle DR3	Microsomes thyroïdiens, hypothyroïdie	Production d'auto-anticorps	Infiltration lymphocytaire T	Thyropéroxydase, thyroglobuline
Hyperthyroïdie auto-immune Maladie de Graves Basedow		Récepteur de la TSH, hyperthyroïdie	Production d'auto-anticorps		Auto-anticorps antirécepteur de la TSH stimulants Thyropéroxydase (thyroglobuline)

(Suite)
167

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Tableau 21.2 Suite.

Maladie	Prédisposition/ déclenchement	Atteinte tissulaire	Mécanismes primaires	Mécanismes secondaires	Antigènes cibles/ auto-anticorps les plus fréquents
Diabète de type 1	Maladie génétique multifactorielle (HLA DR3/DR4) Infections virales (entérovirus, <i>Coxsackie</i>)	Cellules β des îlots de Langerhans	Médiation cellulaire	Production d'auto-anticorps	Cellules β des îlots de Langerhans : pro-insuline, insuline, antigènes GAD, IA-2, ZnT8
Maladie coeliaque	HLA DQ2 DQ8 Ingestion de gluten	Villosités intestinales	Prolifération intravillositaire de lymphocytes T	Production d'auto-anticorps	Peptides désamidés de la gliadine/anticorps antitransglutaminase tissulaire (IgA \pm IgG) (anticorps anti-endomysium)
Myasthénie	Maladie génétique multifactorielle Association à un thymome	Synapses neuromusculaires	Production d'auto-anticorps	Activation du complément Rôle des lymphocytes T ?	IgG antirécepteur de l'acétylcholine Anticorps anti-MusK, anti-titine
Pemphigoïde bulleuse	–	Hemi-desmosomes (jonction dermo-épidermique)	Production d'auto-anticorps	Activation du complément	Bullous pemphigoid antigen : BPAG1 (BP230) et BPAG2 (BP180)
Sclérose en plaques	HLA DR2 Rôle de l'EBV ?	Oligodendro-cyte	Médiation cellulaire, LT CD4 ⁺ et CD8 ⁺	Production d'auto-anticorps	Ag suspectés : Protéines de la myéline : MAG (Myelin Associated Glycoprotein), MOG (Myelin Oligo-Dendrocyte Glycoprotein)
Anémie de Biermer/gastrite auto-immune	–	Cellules pariétales gastriques	Médiation cellulaire, LT CD4 ⁺ et CD8 ⁺	Production d'auto-anticorps	Anticorps anti-ATPase H ⁺ /K ⁺ Anticorps antifacteur intrinsèque
Anémies hémolytiques auto-immunes	Prise médicamenteuse Infections (<i>mycoplasma pneumoniae</i>) Mutation CD95/CD95L dans l'ALPS	Globules rouges	Production d'auto-anticorps	Activation du complément Phagocytose	Antigènes des systèmes rhésus, P ou I
Purpura thrombopénique idiopathique	Infections virales Prises médicamenteuses Mutation Fas/Fas ligand dans l'ALPS	Plaquettes	Production d'auto-anticorps	Activation du complément Phagocytose	Antigènes plaquettaires (GPIIb/IIIa)

Hépatites auto-immunes	HLA-DR3	Hépatocytes	Médiation cellulaire	Production d'auto-anticorps	Anticorps antinucléaires, antimuscles lisses (F actine), anti-LKM1 (cytochrome P450 2D6), anticytosol du foie (une cyclodésaminase, LC1), anti-SLA (soluble liver antigen, tRNP ser)
Cirrhose biliaire primitive	–	Canaux biliaires	Médiation cellulaire	Production d'auto-anticorps	Anticorps antimitochondries de type 2 (pyruvate déshydrogénase, PDC-E2)
Vascularites à ANCA (anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Prise médicamenteuse/ infections	Vaisseaux	Production d'auto-anticorps	Activation des neutrophiles	Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, Myéloperoxydase (MPO), Protéinase 3 (PR3)
Syndrome de Goodpasture	HLA-DR2 Facteurs environnementaux	Membrane basale des glomérules rénaux et des alvéoles pulmonaires	Production d'auto-anticorps	Activation du complément	Chaîne α3 du collagène IV

Tableau 21.3 Maladies auto-immunes monogéniques et mécanismes physiopathologiques impliqués.

Nom	Anomalie génétique	Mécanismes physiopathologiques	Phénotype
IPEX : Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked	Gène FoxP3	Défaut de lymphocytes T régulateurs	Entérocolite sévère, diabète auto-immun, thyroïdite
APECED : Auto-immune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dysplasia	Gène AIRE	Défaut d'expression thymique des antigènes du soi, absence de tolérance centrale	Diabète de type 1, thyroïdite et parathyroïdite auto-immunes, uvéite, candidose
ALPS : Auto-immune LymphoProliferative Syndrome	Fas, Fas ligand	Défaut d'élimination des lymphocytes auto-réactifs	Anémies hémolytiques et thrombopénies auto-immunes, prolifération lymphocytaire T (CD4 ⁺ CD8 ⁻)

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00021-3, 00021

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

22

c0110

La physiopathologie de l'hypersensibilité allergique immédiate (HSI)

Cyrille Hoarau²², Joana Vitte²³, Sylvie Chollet-Martin

PLAN DU CHAPITRE

I. Définitions	172
II. La classification des hypersensibilités immunologiques allergiques	172
III. Généralités sur les allergènes	173
IV. Les mécanismes immunologiques de l'hypersensibilité allergique immédiate	173
V. Les facteurs intervenant dans la physiopathologie de l'allergie	178

²² Coordinateur de ce chapitre.

²³ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Définitions

L'hypersensibilité est une réponse immunitaire excessive et indésirable vis-à-vis d'un antigène. Selon le mécanisme, on différencie plusieurs types d'hypersensibilité.

- L'Hypersensibilité immunologique allergique (HSIA) ou allergie repose sur un mécanisme immunologique dépendant des récepteurs de l'immunité adaptative (BCR ou TCR).
- Elle doit ainsi être différenciée de l'Hypersensibilité immunologique non allergique (HSINA) dont la physiopathologie repose sur un mécanisme dépendant de l'immunité innée non spécifique d'antigène.
- Un troisième type d'hypersensibilité, non immunologique, implique des mécanismes toxiques, enzymatiques ou pharmacologiques, où les cellules de l'immunité ne sont pas la cible initiale de l'antigène.

Les deux dernières hypersensibilités (HSINA ou HSNI) sont souvent regroupées sous le terme d'intolérance par opposition à l'allergie. Cliniquement, il est difficile de faire la différence entre toutes ces hypersensibilités alors que les conséquences et les risques sont bien différents (figure 22.1).

II. La classification des hypersensibilités immunologiques allergiques

Selon les récepteurs de l'immunité adaptative impliquée, on différencie les allergies consécutives à la reconnaissance de l'allergène par des immunoglobulines (Ig) de type E (allergies IgE-dépendantes, ou hypersensibilité allergique immédiate car les symptômes apparaissent très rapidement après l'exposition, de celles qui ne sont pas liées aux IgE (allergies non-IgE dépendantes) qui sont retardées (plusieurs heures à plusieurs jours).

Au sein des allergies médiées par les IgE, on distingue par ailleurs :

- l'atopie, correspondant à une prédisposition génétique à produire des immunoglobulines de type IgE en grande quantité, avec ou sans symptômes associés. Elle peut être évaluée par la présence d'IgE vis-à-vis d'allergènes environnementaux (pollens, acariens, etc.) ou par la quantification des IgE circulantes, et expose à la survenue de pathologies typiques comme asthme, rhinoconjonctivite, eczéma, anaphylaxie;
- l'allergie médiée par les IgE non atopiques survenant lors des piqûres d'insectes (hyménoptères) ou lors de la prise de médicaments lymphocytes T.

La classification ancienne de Gell et Coombs permettant de différencier les allergies dépendantes ou non des IgE reste encore largement utilisée de fait de sa simplicité. Elle différencie les allergies :

- le type I pour les allergies IgE-dépendantes;
- le type II pour les allergies dépendantes des anticorps des IgG et du complément;
- le type III pour les allergies dépendantes de complexes immuns;
- le type IV des lymphocytes T.

Après exposition, les allergies IgE dépendantes de type I sont responsables de symptômes aigus (quelques minutes ou heures), et à l'inverse les allergies non-IgE dépendantes de symptômes semi-retardés pour le type III (quelques heures), ou retardés pour le type IV (quelques jours), à l'allergène. Cependant la classification de Gell et Coombs ne prend pas en compte l'ensemble des mécanismes cellulaires impliqués notamment dans le type I où il excite également des mécanismes cellulaires et cytokiniques retardés.

L'allergie se traduit par des symptômes multiples non spécifiques mais reproductibles systématiquement après chaque nouvelle exposition à l'antigène.

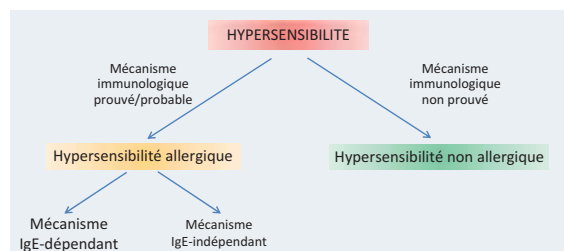


Figure 22.1

Classifications des Hypersensibilités selon les mécanismes mis en jeu.

Seuls les mécanismes de type I, dépendant de la reconnaissance de l'antigène par les IgE, sont détaillés dans ce chapitre.

III. Généralités sur les allergènes

Un allergène est un antigène induisant une réponse allergique, chez des individus génétiquement prédisposés et dans un environnement propice. Les allergènes sont généralement inoffensifs en tant que tels : protéines des pollens, du lait, des fruits, parfois des homologues de protéines humaines. Néanmoins, les propriétés fonctionnelles des allergènes peuvent favoriser l'induction d'une réponse à IgE. Par exemple, certains allergènes des acariens domestiques sont des protéases capables d'attaquer l'épithélium bronchique. Ils facilitent ainsi la pénétration à travers l'épithélium et le déclenchement d'une réponse immunitaire inappropriée de type allergique. La propension à induire des réponses IgE augmente avec la taille, la complexité moléculaire, la stabilité physico-chimique et l'ubiquité de l'allergène. Cependant, toutes les protéines ne sont pas des allergènes et seules 5 % des familles protéiques contiennent des allergènes prouvés. En réalité, un pollen, un aliment ou des phanères d'animal contiennent des dizaines de protéines, dont certaines seulement sont des allergènes. Il est donc important de distinguer la source allergénique (un pollen, un aliment, un animal), des composants (dont seulement quelques protéines sont allergéniques) et au sein de ceux-ci les épitopes allergéniques qui définissent réellement l'allergène. Le terme d'allergène majeur caractérise un épitope reconnu

par des IgE présentes chez au moins 50 % des patients qui y sont allergiques. Inversement, un allergène pour lequel moins de 50 % des patients allergiques présentent des IgE spécifiques est dit allergène mineur. Une source allergénique peut contenir un ou plusieurs allergènes majeurs et mineurs. Ces allergènes sont aujourd'hui classés par familles moléculaires plus ou moins conservées dans l'évolution. Ceci explique l'existence de réactions croisées entre allergènes présents dans différentes espèces éloignées sur le plan de la taxonomie. Les exemples sont nombreux : réactions croisées entre pollen de bouleau et pomme, entre porc et chat, entre acariens et blattes, entre arachide et légumineuses, etc.

IV. Les mécanismes immunologiques de l'hypersensibilité allergique immédiate

A. L'approche séquentielle des réponses immunes de l'allergie immédiate

Comme dans toutes les réponses d'hypersensibilité immunologique allergique, il est classiquement décrit deux phases immunologiques successives dans l'hypersensibilité allergique immédiate.

Une première phase, dite de sensibilisation, intervient après contact avec la source allergénique. Elle correspond à une réaction immunitaire classique (figure 22.2) :

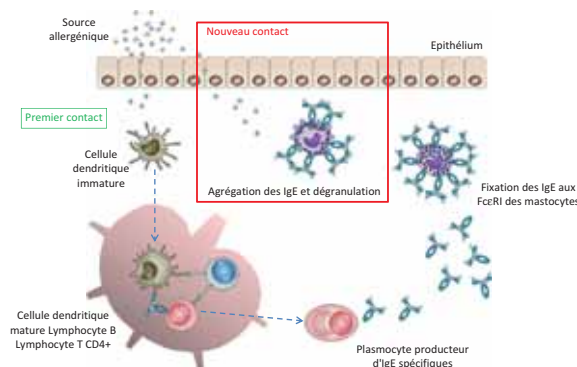


Figure 22.2

Mécanismes cellulaires de l'hypersensibilité allergique immédiate. Les 2 étapes successives de la réaction allergique : la phase de sensibilisation (premier contact) et la phase de déclenchement (nouveau contact).

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

- pénétration de l'allergène à travers les barrières épithéliales;
- prise en charge de l'allergène par les cellules dendritiques;
- maturation et migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques;
- dans les ganglions lymphatiques : activation par les cellules dendritiques des lymphocytes T de spécificité correspondants et orientation dans l'allergie vers une réponse de type Th-2 excessive par l'environnement cytokinique comprenant IL-4 et peu d'IL-12;
- coopération T-B;
- différenciation plasmocytaire et synthèse d'Ig avec commutation isotypique préférentielle dans l'allergie de type I vers les IgE;
- fixation des IgE sur leurs récepteurs de forte affinité RFcε1 présents sur les mastocytes et les basophiles.

Cette phase de sensibilisation est cliniquement muette, c'est-à-dire que l'individu reste asymptomatique. C'est aussi pour cette raison que la simple mise en évidence d'IgE dirigées contre un allergène donné chez un sujet asymptomatique ne doit pas conduire au diagnostic d'allergie mais de sensibilisation si le patient reste asymptomatique. En d'autres termes, la mise en évidence d'une réponse immunitaire aux allergènes (tests cutanés positifs ou des IgE spécifiques) permet de mettre en évidence une sensibilisation mais ne définit pas l'allergie.

La deuxième phase, dite effectrice, correspond au stade immunologique où les cellules effectrices intervenant dans l'allergie sont activables rapidement par l'allergène. Elle intervient lorsque l'allergène, à l'occasion d'une nouvelle exposition, se lie aux IgE spécifiques préalablement synthétisées et portées par un récepteur de haute affinité, le FcεRI, à la surface des mastocytes ou basophiles. Cette liaison aggrave les RFcε1 et entraîne une cascade d'activation intra-cellulaire ayant comme premier effet la libération très rapide (« immédiate » en l'espace de quelques minutes) du contenu des granules sécrétoires des mastocytes ou des basophiles. C'est la libération des molécules contenues dans ces granules qui sont responsables des symptômes d'allergie : éternuements, crise d'asthme, érythème, urticaire, œdème, diarrhée, vomissement, choc anaphylactique, etc.) (figure 22.2).



Attention

On ne naît pas allergique, on le devient : soit dans les premières semaines de vie après le premier ou les premiers contacts avec l'allergène, soit après plusieurs années et parfois même à un âge avancé. Une sensibilisation et une allergie peuvent ainsi intervenir tout au long de la vie.

B. La phase de sensibilisation

1. La présentation de l'allergène

Les tissus frontières de l'organisme (comme la peau ou les muqueuses respiratoires ou digestives) constituent l'interface entre l'environnement et le système immunitaire. Ils ont une double fonction de défense anti-infectieuse et de maintien de la tolérance vis-à-vis des antigènes environnementaux. Selon la taille et la nature de l'antigène, les tissus frontières empêchent leur pénétration incontrôlée, ou, si cette pénétration a lieu (par exemple dans le tube digestif), maintiennent et entretiennent la tolérance par différents mécanismes.

Les cellules dendritiques, présentes dans tous les tissus frontières, ont une intense activité phagocytaire concernant notamment les allergènes. Les cellules dendritiques ayant phagocyté migrent vers les ganglions lymphatiques locorégionaux en achevant leur maturation. Elles induisent alors une réponse immunitaire cellulaire en interagissant avec les lymphocytes T. Une réponse B spécifique est également mise en place.

2. La différenciation cellulaire Th2

Dans l'hypersensibilité de type I, il existe une production préférentielle d'IgE par les plasmocytes B. Cette production excessive d'IgE est liée à un environnement particulier en cytokines :

- riche en IL-4, IL-5 et IL-13, conséquence de l'orientation préférentielle Th2 (on parle d'hyperpolarisation Th2;
- pauvre en IL-10, et en TGFβ (défaut de TReg et BReg);
- déficitaire en IL-12 et en Interféron γ (défaut de polarisation Th1).

Ce profil particulier de production de cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) va être à l'origine d'une augmentation du nombre de mastocytes, de basophiles et d'éosinophiles dans les tissus ou le sang. Ces cellules possèdent des récepteurs pour les IgE et des boucles de rétrocontrôle positif sont mises en place, conduisant à l'augmentation de ces récepteurs.

3. La production d'IgE

Les IgE produites sont présentes dans le sang circulant et dans les tissus, libres ou fixées à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. À la surface de ces cellules, les IgE sont fixées par leur fragment constant Fc à la sous-unité α du récepteur de forte affinité pour les IgE FcεRI, laissant la région variable Fab libre pour la reconnaissance de l'allergène correspondant. Les IgE persistent plusieurs mois à la surface des cellules, mais seulement quelques

jours sous forme libre dans le sang périphérique. Il existe aussi un récepteur de faible affinité pour les IgE, FcεRII ou CD23. Comme les autres récepteurs à Fc de faible affinité, et à l'inverse de FcεRI, il ne lie pas les IgE tant que celles-ci ne sont pas couplées à leur allergène. En d'autres termes, CD23 lie des IgE déjà engagées dans des complexes immuns IgE-allergène. L'expression cellulaire de CD23 étant beaucoup plus large que celle de FcεRI, le rôle de ces récepteurs de basse affinité est également important.

L'ensemble des processus décrits jusqu'ici correspond à la phase de sensibilisation, aboutissant à la production d'IgE contre un allergène donné. La production d'IgE vis-à-vis d'une protéine donnée est polyclonale. Les sujets allergiques peuvent avoir des IgE ciblant le même ou différents épitopes provenant de la même source allergénique. La réponse immunitaire d'un individu lui est donc propre. La phase de sensibilisation peut durer de quelques semaines à quelques années. Elle peut intervenir dès les premiers contacts avec l'allergène (anomalie de la tolérance naturelle) ou plusieurs années après les premiers contacts (rupture de la tolérance naturelle).

C. La phase effectrice

1. Les mastocytes et basophiles : effecteurs cellulaires principaux de l'allergie immédiate

La phase effectrice de l'hypersensibilité allergique immédiate dépendante des IgE est surtout l'apanage des mastocytes, dont elle reste encore la fonction la mieux décrite. Dans certains cas, les polynucléaires basophiles peuvent également être impliqués.

Après la sensibilisation décrite dans le paragraphe précédent, en cas de nouveau contact avec l'allergène, la reconnaissance du même allergène par les IgE portées par les FcεRI à la surface des mastocytes ou des polynucléaires basophiles conduit à l'activation en cascade de ces cellules. Cette activation nécessite que l'allergène soit multivalent ou au moins divalent, permettant de relier entre elles deux molécules d'IgE. On appelle ce phénomène le « pontage » ou l'agrégation des IgE par l'allergène. Le FcεRI, exprimé par les mastocytes et les basophiles sous forme de tétramère αβγ2, dispose de motifs ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motif*) couplés aux tyrosine-kinases *lyn* et *syk*. L'agrégation d'un nombre seuil (quelques dizaines) de molécules de RFcεI par des allergènes induit un signal d'activation qui est transmis à la cellule et active la voie de la protéine kinase C. Rapidement amplifié, ce signal provoque

la migration des granules sécrétoires vers la membrane plasmique et l'exocytose du contenu granulaire dans le milieu extra-cellulaire. La dégranulation est un processus finement régulé par des protéines spécialisées dans la fusion des membranes plasmiques et des organites. L'efficacité de la dégranulation IgE-dépendante est augmentée par la fusion des granules entre eux : de véritables canaux se forment, qui permettent au contenu granulaire de cheminer vers les granules ayant déjà fusionné avec la membrane plasmique. Ainsi, le contenu des granules peut être libéré très rapidement, sans que chaque granule se déplace jusqu'à la membrane plasmique et fusionne avec celle-ci. Le phénomène d'exocytose mastocytaire est rapide, atteignant son maximum environ 15 minutes après l'agrégation par l'allergène, d'où le nom d'hypersensibilité immédiate. Le couple IgE-FcεRI déjà présent à la surface de la cellule la rend donc prête à dégranuler dès le contact avec l'allergène.

2. Les médiateurs principaux de l'allergie

Les granules sécrétoires contiennent les nombreux médiateurs préformés de la phase immédiate : amines vasoactives (histamine principalement), protéoglycane, polypeptides, enzymes lysosomales, chémokines et cytokines. Ils sont très volumineux, avec des diamètres compris entre 500 nm et 1 μm, et de ce fait, faciles à distinguer des petites vésicules de sécrétion des cytokines qui ne dépassent pas un diamètre de 80 nm. La biosynthèse des granules sécrétoires nécessite la coopération des voies endocytique et sécrétoire, avec la particularité biochimique d'une importante synthèse de protéoglycane et notamment d'héparine, qui stabilisent et protègent le contenu granulaire. Un mastocyte peut libérer en une fois jusqu'à 100 % du contenu de ses granules sécrétoires et participer à de multiples épisodes de dégranulation, avec un temps de régénération du stock granulaire de 72 heures.

Lors de l'exocytose du contenu granulaire, l'histamine, petite molécule de 15 Da, diffuse à travers les tissus pour se lier à ses récepteurs et provoquer une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire (conséquences cliniques : urticaire, œdème des tissus profonds, insuffisance circulatoire allant jusqu'au choc), un bronchospasme (conséquence : crise d'asthme), une hypersécrétion de mucus bronchique. Le terme d'anaphylaxie désigne l'ensemble des symptômes liés à une activation mastocytes et des basophiles. Elle est souvent classée selon la gravité des symptômes : de réaction locale ou anaphylaxie de grade I (prurit, érythème, œdème localisés), aux réactions systémiques modérées ou anaphylaxie de grade II (urticaire, angio-œdème, vomissements, diarrhée, douleurs

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

abdominales modérées), aux réactions systémiques sévères ou anaphylaxie de grade III (stridor, cyanose, dyspnée, bronchospasme, chute de la pression artérielle), choc anaphylactique ou anaphylaxie de grade IV (choc, arrêt cardio-respiratoire). L'anaphylaxie n'est pas synonyme d'allergie IgE dépendante. Des hypersensibilités non allergiques peuvent également être responsables d'anaphylaxie. La terminologie de réaction anaphylactoïde ne doit plus être utilisée, car elle sous-entend que l'on peut faire la différence cliniquement entre les réactions anaphylactiques IgE dépendantes et celles qui sont non-IgE dépendantes, ce qui n'est pas le cas. Par ailleurs, les protéases libérées, comme la tryptase, la NO-synthase, la β -hexosaminidase, initient l'inflammation et la dégradation tissulaire locales. Les chimiokines attirent et activent les leucocytes, effet complété par celui des cytokines préformées TNF- α et IL-4, dont le relargage oriente dès le début une nouvelle réponse immunitaire locale vers le bras Th2. L'augmentation de la tryptase circulante est le reflet d'une dégranulation mastocytaire et donc de l'origine anaphylactique des symptômes. Il faut réaliser deux dosages séquentiels : le premier 30 minutes à 2 heures après le début des symptômes (« pic ») et le second 24 heures minimum après la résolution des symptômes (« basale »).

La phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate comprend une seconde étape après cette phase immédiate. L'activation mastocytaire par stimulation du Fc ϵ RI conduit en effet non seulement à l'exocytose rapide du contenu granulaire, mais aussi à la production différée de médiateurs néoformés. Ce sont des médiateurs lipidiques dérivés des phospholipides de la membrane des granulations qui contenaient les médiateurs préformés, des cytokines et des facteurs de croissance résultant de l'induction de la transcription et de la traduction. L'élévation de la concentration de Ca $^{2+}$ intra-cellulaire au cours de la signalisation active la phospholipase A2 cytosolique, qui libère de l'acide arachidonique et de la lysophosphatidylcholine à partir des phospholipides membranaires. L'acide arachidonique est le substrat de cyclooxygénases et de peroxydases, ce qui induit la production de prostaglandines (prostaglandine D2), et de la 5-lipoxygénases qui conduisent à la production de leucotriènes (leucotriènes B4, C4). La lysophosphatidylcholine est le précurseur du *Platelet Activator Factor*, PAF. Les médiateurs lipidiques sont de puissants chimioattractants leucocytaires, mais aussi des agents bronchoconstricteurs, algogènes ou pro-inflammatoires. La synthèse et le relargage des médiateurs lipidiques ont lieu environ deux heures après la dégranulation. Douze à vingt-quatre heures plus tard, une dernière vague de médiateurs transcrits et synthétisés *de novo*, principalement des cytokines et des facteurs de croissance, est mesurable. Ainsi,

la classification de Gell et Coombs, si elle est pratique et simple à retenir, ne reflète cependant pas la réalité puisque, même dans les réactions immédiates de type I, il existe des réactions retardées plusieurs heures après le contact avec l'allergène. Un large éventail de ces médiateurs peut être produit, mais la sécrétion est adaptée au type de stimulus reçu par le mastocyte et à son environnement. Parmi les cytokines et facteurs de croissance mastocytaires néosynthétisés les plus importants, on retrouve des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α , IL-6), des cytokines impliquées dans l'orientation des réponses Th (IL-4, IL-13), l'IL-5 qui favorise le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles, le *Stem Cell Factor*, principal facteur de croissance du mastocyte, le GM-CSF, facteur de croissance des cellules myéloïdes. Ensemble, ces médiateurs néoformés, sur un mode souvent autocrine, contribuent à l'installation d'une réaction inflammatoire chronique avec remodelage tissulaire (exemples : remodelage bronchique dans l'asthme, remodelage de la muqueuse nasale dans la rhinite chronique). Le défaut de résolution est fréquent et conduit à l'apparition de lésions anatomiques irréversibles, auto-entretenu.

3. Les autres cellules et les médiateurs impliqués dans l'hypersensibilité immédiate

Aux côtés des mastocytes, de nombreuses autres cellules sont impliquées dans la physiopathologie de l'hypersensibilité allergique immédiate. Les polynucléaires éosinophiles (renfermant de nombreux médiateurs tels que l'ECP, *Eosinophil Cationic Protein*, ou l'EDN, *Eosinophil-Derived Neurotoxin*, à l'intérieur de leurs granules), neutrophiles et basophiles, attirés sur le site de la réaction grâce aux médiateurs solubles, pérennisent les lésions. D'autres cellules de l'immunité innée, comme les lymphocytes innés ou les basophiles des muqueuses intestinales, pourraient être prépondérantes dans l'orientation Th2 des réponses immunes dès le contact avec l'allergène. Plus récemment, les polynucléaires neutrophiles ont également été impliqués dans l'anaphylaxie notamment aux médicaments (curares) avec pour principal médiateur le PAF (Facteur d'activation plaquettaire) et comme récepteurs non pas une IgE mais une IgG. Une anaphylaxie pourrait donc possible être possible en dehors d'une reconnaissance dépendant des IgE et des mastocytes rendant encore plus obsolète la classification de Gell et Coombs. Ces résultats doivent cependant encore être confirmés.

Au total, la phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate est déclenchée par l'activation du mastocyte par

pontage antigénique des IgE portées par le FcεRI. Elle met en action une machinerie complexe de signalisation, conduisant à la libération de médiateurs préformés stockés dans les granules sécrétoires (effets immédiats) et à la néosynthèse de médiateurs lipidiques et protéiques (effets retardés) (figure 22.3).

D. L'approche dynamique de l'allergie immédiate : allergie versus tolérance immunitaire

Le développement d'une allergie immédiate dépendant des IgE est donc la conséquence d'une sensibilisation. Cette dernière est liée l'orientation préférentielle par les cellules dendritiques de la réponse immunitaire vers une différenciation lymphocytaire Th2, puis d'une production excessive d'IgE spécifiques. Cela ne se produit que chez quelques individus, puisque la majorité ne développe

aucune allergie. Ces individus non allergiques développent cependant une réponse immunitaire spécifique. En effet, toute exposition antigénique conduit à une réponse immunitaire adaptative. L'exposition à un allergène conduit ainsi dans la majorité des cas à une réponse immunitaire de tolérance, dite naturelle. Comme tout mécanisme de tolérance (voir chapitre 12), l'absence d'allergie chez des sujets tolérants est liée à l'anergie, l'apoptose ou la délétion des lymphocytes T spécifiques de l'allergène mais également liée à l'induction de lymphocytes régulateurs (Treg et Breg) et d'immunoglobulines protectrices (souvent décrites comme des IgG4), tous spécifiques de l'allergène.

L'allergie est ainsi la conséquence soit d'une absence ou d'une rupture de la tolérance immunitaire naturelle vis-à-vis d'un allergène (figure 22.4). L'allergie ou l'absence d'allergie correspond ainsi à un phénomène dynamique intervenant tout au long de la vie et opposant des réponses immunes de tolérance ou d'hypersensibilisation notamment de type Th2.

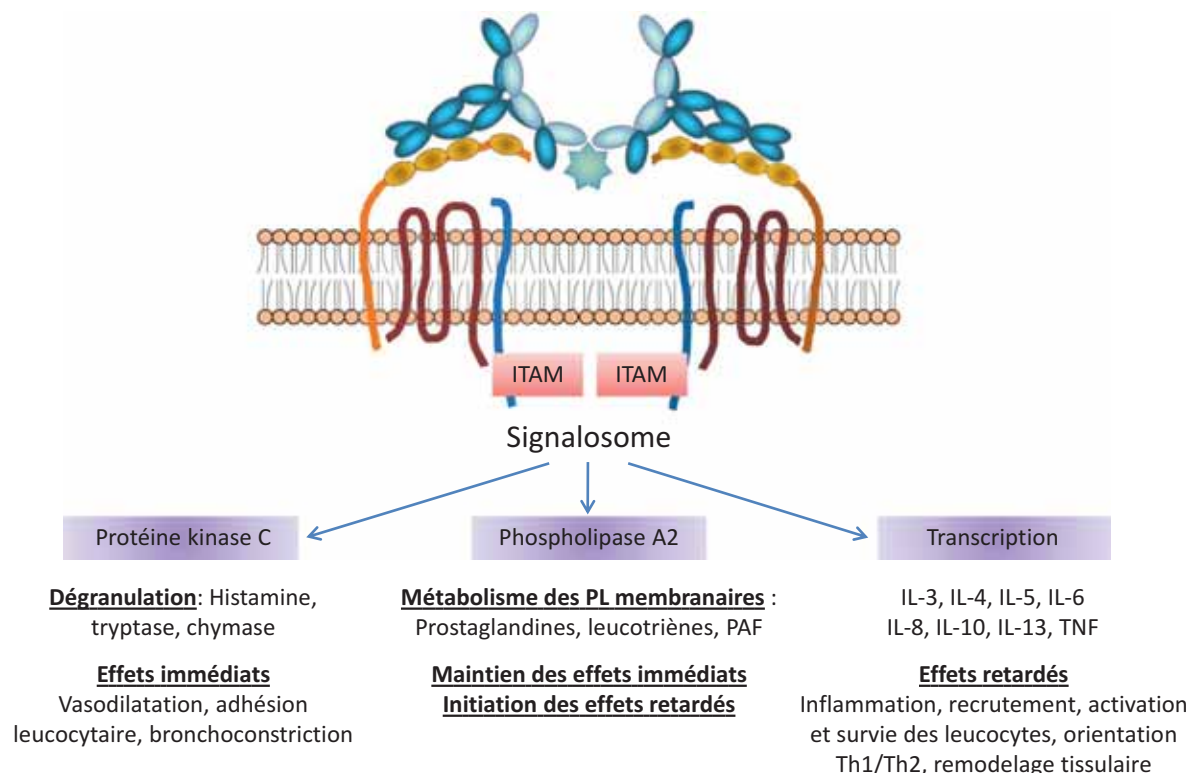


Figure 22.3

Effets immédiats et retardés de l'hypersensibilité allergique immédiate.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

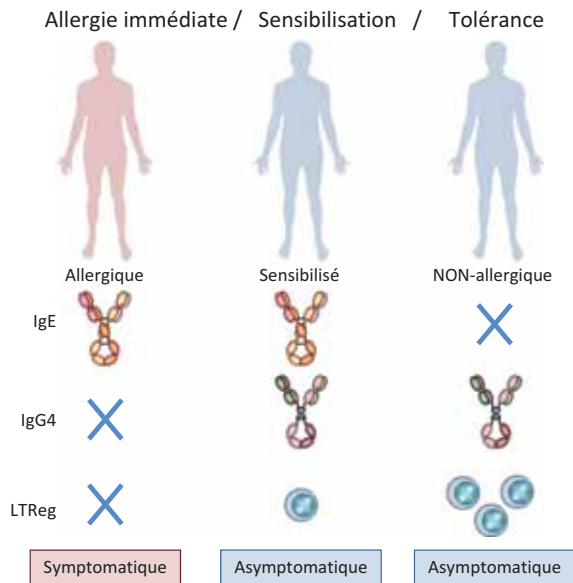


Figure 22.4
Différences cliniques et immunologiques entre sujets allergiques, sensibilisés et non allergiques.

V. Les facteurs intervenant dans la physiopathologie de l'allergie

Il existe des prédispositions génétiques à développer une maladie allergique (maladie allergique plus fréquente si antécédents familiaux de maladies allergiques). Si plusieurs gènes de susceptibilité ont été décrits, aucune étude génétique n'est actuellement proposée dans le diagnostic ou la prise en charge des patients. L'incidence des maladies allergiques a fortement progressé ces 50 dernières années. Cette augmentation, sur une période aussi courte, ne peut être expliquée par une modification du génome. Par contre, une modification de la transcription du génome pourrait l'expliquer. Ce mécanisme, appelé épigénétique, est dépendant de facteurs environnementaux qui peuvent moduler la traduction de notre génome. L'augmentation des allergies est donc davantage en lien avec les nombreuses modifications qui sont intervenues au niveau de notre environnement depuis 50 ans. L'ensemble des facteurs environnementaux intervenant dans ces mécanismes épigénétiques est maintenant regroupé sous le terme d'exposome. Ce dernier est décomposé en 3 sous-unités. Le premier concerne les facteurs environnementaux externes généraux : mode de vie (campagne/ville), le climat, la pollution (particules diésel, industrie pétrolière...). Le deuxième concerne les facteurs environnementaux externes spécifiques comme le régime

alimentaire, l'activité physique, l'exposition au tabac, les infections, l'hygiène ou l'exposition aux antibiotiques. Le troisième concerne l'exposition environnementale intérieure comme les polluants des meubles, les parfums d'intérieur, etc. Dans le cadre des maladies allergiques, il a été identifié des facteurs prépondérants comme les allergènes et les polluants. Il est probable que les modifications des habitudes alimentaires, associées à d'autres facteurs comme l'immaturation de l'immunité du système immunitaire des nouveau-nés, puissent avoir facilité le développement des allergies. La pollution industrielle et domestique, qui s'est développée au cours des dernières années, aurait également une responsabilité importante sur l'augmentation des allergies. La pollution atmosphérique peut augmenter la production ou l'allergénicité des allergènes. C'est le cas des pollens qui voit leur production augmenter dans des zones de forte pollution (milieu citadin) ou leur allergénicité s'accroître après transformation au contact des particules diésel. Le facteur prépondérant pourrait cependant être le microbiote. Ce dernier se définit comme l'ensemble des organismes vivants, bactéries, champignons et virus, présent au niveau de nos muqueuses et de notre peau. Il existe ainsi un microbiote spécifique intestinal, cutané, urinaire, génital, ORL et même pulmonaire. Certains le considèrent comme faisant partie intégrale de notre organisme, et d'autres l'intègrent à l'exposome. Quel qu'il en soit, le microbiote est à l'interface entre l'exposome et notre organisme. Ce microbiote a différentes fonctions dont une majeure qui est de permettre de stimuler, développer et orienter les réponses immunes. Sans microbiote (souris axénique), le système immunitaire ne se développe pas normalement. Un microbiote anormal conduit à des anomalies de développement et de régulation de l'immunité qui pourraient conduire à des maladies chez l'Homme. Dans le cadre des maladies allergiques, des anomalies dans la composition du microbiote ont été décrites. Le microbiote des allergiques serait moins riche et moins complexe que ceux des sujets sains. Le microbiote humain est directement dépendant de notre environnement. Les facteurs environnementaux externes généraux, notamment le mode de vie, un pays du sud/nord, développé ou moins développé, urbain ou rural, le climat, mais aussi les facteurs environnementaux externes spécifiques comme le régime alimentaire, l'exposition aux antibiotiques, aux polluants, interviennent directement sur l'abondance et la diversité du microbiote. De par sa capacité à modifier le microbiote, qui lui-même régule l'immunité, les facteurs environnementaux pourraient ainsi moduler les réponses immunes et de ce fait favoriser (ou protéger) le développement de maladies allergiques. La théorie hygiéniste qui avait été développée

dans les années 1990–2000 s'intéressait au rôle des antigènes microbiens de l'environnement dans le développement des maladies allergiques. Il avait été ainsi rapporté que vivre à la campagne, où l'exposition antigénique bactérienne est plus forte (moins d'hygiène, plus d'animaux d'élevages...), protégeait contre le développement des maladies allergiques. La présence en grande quantité d'endotoxines de type LPS des bactéries Gram négatif a, *via* une réponse immune Th1 forte, la capacité de bloquer la réponse Th2 et d'empêcher le développement de l'allergie. Cette théorie est englobée maintenant dans le concept plus large de l'exposome et du microbiote.

Aujourd'hui, le microbiote et certains facteurs environnementaux comme les régimes alimentaires, l'exposition au tabac ou la nature des allergènes sont identifiés comme des axes de recherche pour le développement de nouvelles stratégies de prévention ou de traitements de l'allergie.



À retenir

- L'hypersensibilité immédiate, dite de type I dans la classification de Gell et Coombs, correspond aux réactions aux allergènes (allergies) dépendantes des IgE.
- La phase de sensibilisation correspond à la synthèse d'IgE spécifiques et est cliniquement muette.
- La cellule effectrice principale est le mastocyte, portant des FcεRI fixant les IgE par leur fragment Fc.
- Au cours de la phase effectrice, lors d'un nouveau contact avec l'allergène, les IgE reconnaissent et lient les épitopes correspondants par leurs Fab, s'agrègent (pontage) et induisent un signal transmis et amplifié par les sous-unités du FcεRI.
- La dégranulation mastocytaire est à l'origine de symptômes immédiats potentiellement sévères (anaphylaxie).

- La dégranulation mastocytaire est suivie par la libération de médiateurs lipidiques et par une néosynthèse protéique responsable de l'induction des phases tardives de l'hypersensibilité, de l'inflammation chronique et du remodelage tissulaire.
- L'allergie fait suite à une anomalie ou une rupture de la tolérance naturelle vis-à-vis d'un antigène exogène.
- Les modifications récentes de l'exposome et son impact sur le microbiote sont les principaux facteurs intervenant dans l'augmentation des maladies allergiques ces dernières années.

Pour aller plus loin 1

Les IgE hors allergie

Les IgE participent à l'immunité antiparasitaire. De fortes réponses IgE sont observées vis-à-vis de parasites comme *Echinococcus*, *Ascaris*, *Anisakis*. L'opsonisation des parasites par les IgE facilite l'intervention des polynucléaires éosinophiles. Plusieurs déficits immunitaires s'accompagnent d'une quantité élevée d'IgE circulantes. Dans certains cas, comme la maladie de Buckley (syndrome d'hyperIgE par déficit en STAT3 GF), ces IgE résultent d'une commutation isotypique anormale, dépourvue de maturation d'affinité, et sont donc rarement responsables de manifestations allergiques. Dans d'autres cas, le déficit immunitaire associe élévation des IgE circulante avec des anomalies des réponses immunitaires régulatrices. Il peut alors avoir des vrais tableaux d'allergies associées à ces déficits immunitaires avec des IgE moyennement élevées (syndrome d'Omen, syndrome IPEX (déficit en FOXP3), Wiskott-Aldrich) ou très élevées (HyperIgE avec des déficits en STAT3 LOF, déficit en DOK8). Chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe, certains traitements immunosuppresseurs nécessaires au maintien du greffon peuvent favoriser une hyperproduction d'IgE, qui peuvent conduire au développement d'une véritable allergie dans les suites de la transplantation.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00022-5, 00022

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

c0115

Les mécanismes physiopathologiques des anomalies de la prolifération lymphocytaire

Notion de clonalité/prolifération clonale

Marie-Hélène Delfau-Larue²⁴, Patricia Amé-Thomas, Bertrand Arnulf,
Jean-Paul Fermand, Valérie Molinier-Frenkel, Laurent Vallat

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	182
II. Les maladies lymphoprolifératives : notion de clonalité	182
III. Les mécanismes physiopathologiques des maladies lymphoprolifératives	184
IV. Quelques données sur trois prototypes de maladies lymphoprolifératives.	187
V. La physiopathologie des symptômes associés aux proliférations lymphoïdes	188

²⁴ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

Stricto sensu, on appelle « maladie lymphoproliférative » toute prolifération de lymphocytes B ou T. Dans ce chapitre, ce terme sera restreint aux proliférations tumorales constituées de cellules matures. Ne seront donc pas traitées ici :

- les maladies lymphoprolifératives liées à un déficit immunitaire congénital ou acquis (même si celles-ci peuvent se compliquer d'authentiques proliférations tumorales);
- les proliférations de cellules lymphoïdes immatures de la moelle osseuse et du thymus, qui, lorsqu'elles sont tumorales, donnent des pathologies nommées leucémies aiguës.

Malgré ces restrictions, le terme maladie lymphoproliférative regroupe des entités dont la physiopathologie et l'expression clinique sont très différentes, conduisant à des démarches diagnostiques et thérapeutiques différentes. En utilisant une approche basée sur la présentation clinique, la morphologie des lésions anatomopathologiques et les anomalies biologiques caractéristiques, les experts de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ont défini plus de 80 entités différentes.

D'un point de vue immunobiologique, les cellules tumorales sont bloquées à un stade de leur différenciation et gardent les propriétés de ce stade de maturation, aussi bien dans leur localisation (organes lymphoïdes secondaires ou intramédullaires) que leur fonction. Si elles sont bloquées au stade de cellules du centre germinatif, elles gardent la propriété de faire des mutations somatiques de leur BCR, si elles sont bloquées au stade plasmocytaire, elles ont la propriété de sécréter des immunoglobulines.

Les proliférations lymphocytaires malignes sont de phénotype B dans 80 % des cas. La seule exception concerne les localisations primitivement cutanées des lymphomes qui sont très largement de phénotype T (Mycosis Fungoïdes, Syndromes de Sézary).

Ces maladies ont comme point commun d'être monoclonales et la mise en évidence biologique de cette monoclonalité est utilisée en pratique courante pour conduire au diagnostic.

II. Les maladies lymphoprolifératives : notion de clonalité

Une population monoclonale est l'ensemble des cellules qui dérivent, par division, d'une cellule mère unique (figure 23.1). Il n'est pas exclu qu'à l'intérieur de ce clone,

apparaissent des mutations qui sont différentes dans chaque cellule du clone; on appelle cela la diversité intra clonale.

Il existe 3 façons d'analyser la clonalité d'une population lymphocytaire B selon que l'on analyse les cellules, leurs gènes ou leur produit de sécrétion.

A. L'aspect cellulaire de la clonalité lymphocytaire B

Un lymphocyte B est caractérisé par la présence à sa surface d'un récepteur B (BCR), composé d'une immunoglobuline de surface (Igs) et d'un module de transmission du signal. Lorsqu'une cellule B prolifère, les cellules qui en dérivent composent un clone B et expriment toutes à leur surface la même Igs avec la même région variable. Autrement dit, lorsqu'on examine 2 clones lymphocytaires B différents, ils sont nécessairement différents par leurs parties variables.

Il n'est pas possible, en routine diagnostique, d'analyser la séquence en acides aminés des régions variables des BCR d'un ensemble de cellules B présentes dans un échantillon. Cependant, dans une population polyclonale de lymphocyte B, $\frac{2}{3}$ des cellules B expriment une immunoglobuline possédant une chaîne légère d'isotype kappa et $\frac{1}{3}$ des cellules B exprime une chaîne légère d'isotype lambda (pour mémoire, au cours des réarrangements des gènes codant les chaînes légères, un premier locus κ est réarrangé puis le deuxième locus κ se réarrange en cas d'échec. Le locus λ n'est accessible au réarrangement qu'en troisième intention).

Analyser la clonalité B à l'échelle cellulaire consiste à analyser la proportion de cellules B qui exprime une chaîne légère d'isotype κ , ou d'isotype λ . Au sein d'une population monoclonale, toutes les Igs sont constituées soit de chaînes légères κ , soit de chaînes légères λ . Cette caractéristique est appelée monotypie. Lorsque la population monoclonale est présente, de façon dominante, au sein d'une population polyclonale de lymphocyte B, cela crée un déséquilibre du ratio κ/λ . On parle de restriction isotypique.

Ce caractère peut être recherché de 2 façons selon la localisation de la prolifération. Dans les 2 cas sont utilisés des anticorps anti κ et anti λ .

Les cellules tumorales circulantes seront analysées par cytométrie en flux (figure 23.2) et les cellules tumorales intra-tissulaires par immunohistochimie sur coupe tissulaire.

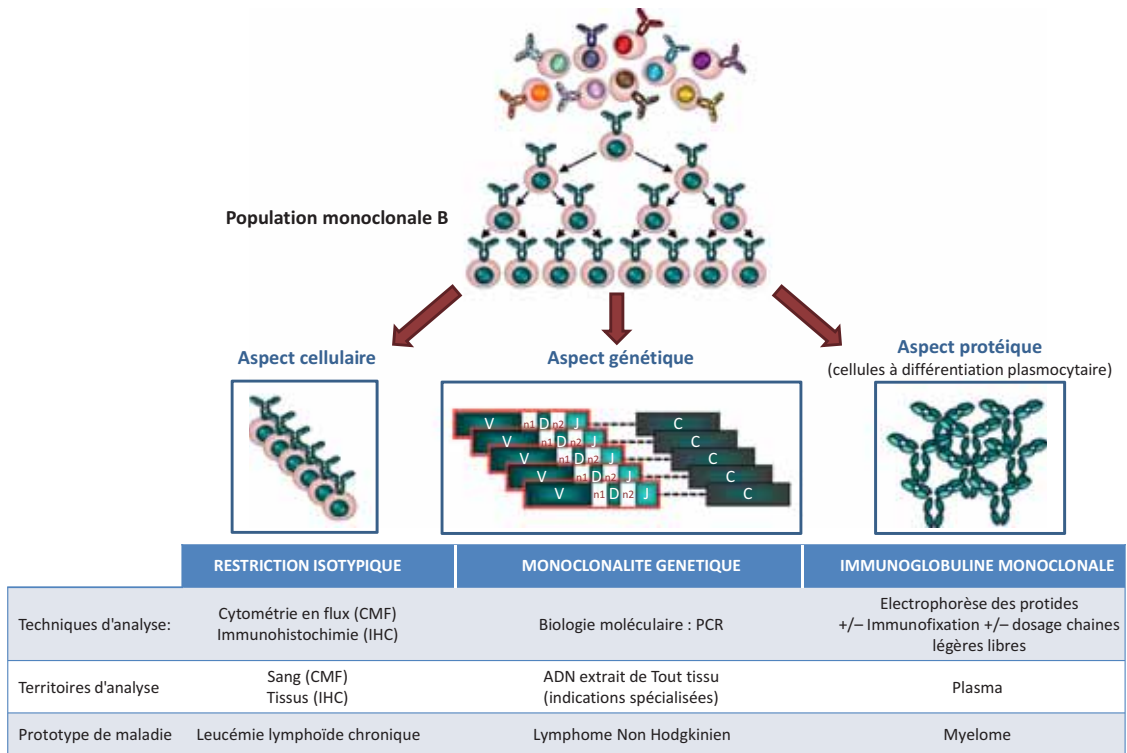


Figure 23.1

Aspects de la clonalité lymphocytaire B.

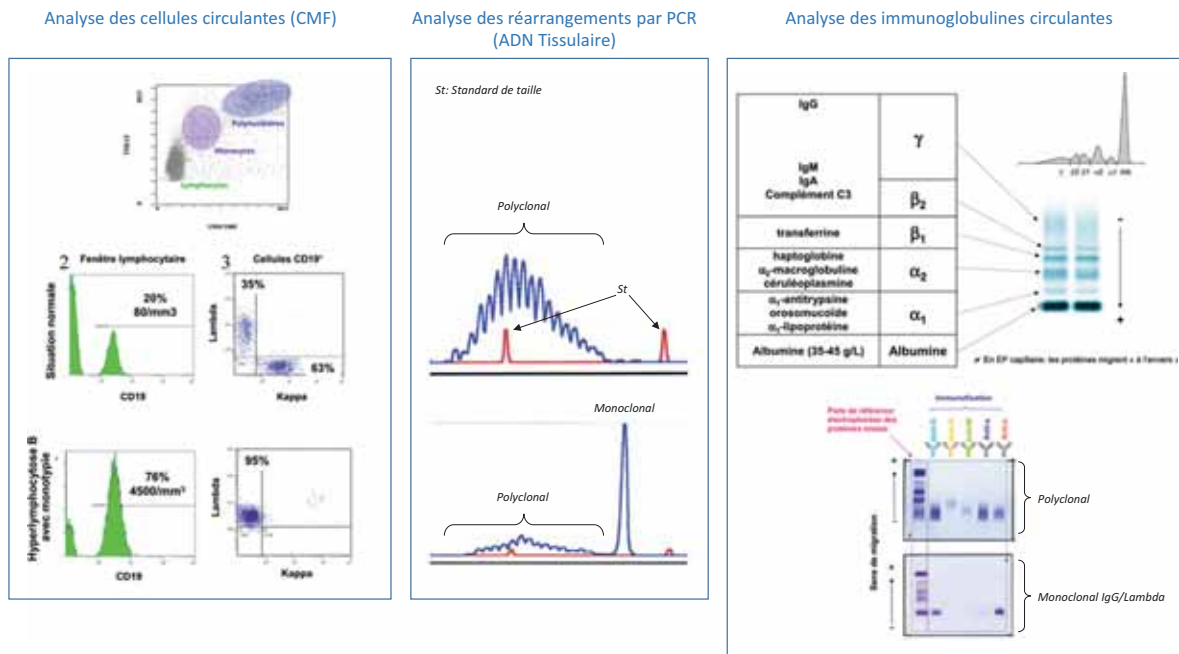


Figure 23.2

Analyses de la clonalité lymphocytaire B.

B. L'aspect génétique de la clonalité lymphocytaire B

Les parties variables des chaînes lourdes et légères du BCR sont codées par des gènes qui résultent des réarrangements successifs de plusieurs segments, V (D) et J. Le choix des segments juxtaposés (diversité combinatoire) et les modifications génétiques de leur jonction (diversité jonctionnelle) permettent la génération du répertoire B (voir chapitre 10). Les modifications aux jonctions portent sur la composition des nucléotides rajoutés (ACGT) mais également sur le nombre de bases rajoutées et/ou enlevées. Dans un répertoire polyclonal, la répartition des tailles des jonctions VDJ suit une distribution gaussienne sur une variation d'une cinquantaine de nucléotides (figure 23.2).

Une fois effectué, le réarrangement est figé et la séquence nucléotidique unique créée représente une empreinte génétique de la cellule. On ne peut retrouver 2 fois cette même séquence dans un échantillon biologique que si la cellule portant cette signature s'est divisée.

La clonalité génétique est analysée par PCR. Après extraction de l'ADN, une amplification des jonctions VDJ de tous les lymphocytes B de l'échantillon est effectuée par PCR à l'aide de 2 amorces (l'une complémentaire des régions V, une complémentaire des régions J). La taille des produits PCR est ensuite analysée par migration sur gel d'acrylamide. La surreprésentation d'un produit PCR de taille donnée au sein de la gaussienne polyclonale traduit la présence d'une population monoclonale dominante (figure 23.2).



Attention

Lors de la réponse à un antigène, plusieurs lymphocytes B sont stimulés et différents clones et sous-clones sont générés, dont certains dominants. Après cette étape de réponse oligoclonale, à distance, la population B redevient polyclonale. La mise en évidence d'une population monoclonale dominante n'est donc pas synonyme de malignité et ne peut s'interpréter que dans le contexte biologique et clinique. L'indication majeure de cette analyse concerne les tissus suspects de maladies lymphoprolifératives. Elle est donc le plus souvent posée par un anatomopathologiste.

C. L'aspect protéique de la clonalité lymphocytaire B

Lorsque le clone tumoral est constitué de plasmocytes, toutes les immunoglobulines sécrétées par le clone sont identiques (figure 23.1). Elles sont dites monoclonales, et ont toutes les mêmes propriétés physico-chimiques (poids moléculaire, structure, point isoélectrique).

On peut analyser de façon grossière la composition en protéine du sérum en faisant migrer un échantillon de sérum sur un gel d'agarose ou acétate de cellulose. On obtient un électrophorégramme (figure 23.2). Les gammaglobulines migrent en formant un dôme, reflet des propriétés de migration différentes d'un répertoire polyclonal d'immunoglobuline. À l'inverse, quand les immunoglobulines sécrétées sont monoclonales, elles migrent toutes au même endroit, formant un « pic monoclonal ». Il est possible ensuite de caractériser l'isotype de chaîne lourde (M/G/A/E) et de chaîne légère (κ/λ) de ce pic monoclonal en utilisant les AC appropriés (technique d'immunofixation).

III. Les mécanismes physiopathologiques des maladies lymphoprolifératives

A. L'ontogénie B : des mécanismes génétiques à haut risque oncogénique

Au cours de son ontogénie, le lymphocyte B est exposé à 3 situations physiologiques de modifications génétiques :

- le réarrangement VDJ initial dans la moelle osseuse ;
- les mutations somatiques des gènes codant les parties variables des chaînes lourdes et légères ;
- la commutation isotypique.

Le premier risque est encouru par tous les lymphocytes B, les 2 autres uniquement par des lymphocytes B ayant été stimulés par leur BCR.

Ces 3 types de modifications génétiques font appel à des processus finement régulés de cassure de l'ADN puis de réparation. Pour ce faire, les mécanismes de veille à l'intégrité du génome sont mis en sommeil durant ces phases ce qui fragilise la cellule vis-à-vis des accidents oncogéniques (figure 23.3).

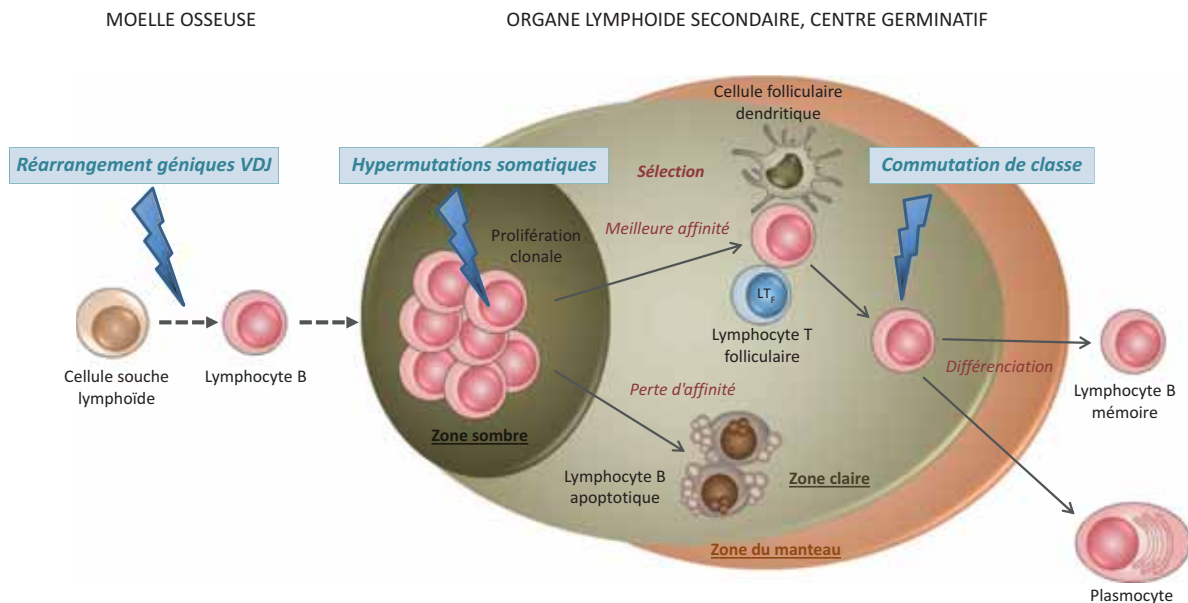


Figure 23.3
Phases à risque oncogénique durant la lymphopoïèse B.

Le mécanisme 1

Lors des processus de réarrangement des gènes codant pour les immunoglobulines, le premier allèle est l'objet d'un remaniement chromosomique accidentel qui juxtapose le gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH situé sur le chromosome 14) avec un gène situé normalement sur un autre chromosome. Dans ce cas, la jonction entre les 2 chromosomes est très précise, au niveau de la jonction normale gène X-DJ et s'accompagne d'une addition jonctionnelle de base. Le deuxième allèle est réarrangé normalement et un PréBCR puis un BCR normal est exprimé par la cellule qui poursuit sa vie. Le gène transloqué se trouve sous le contrôle transcriptionnel normal des gènes d'immunoglobuline et est donc surexprimé de façon permanente (constitutive) dans cette cellule. L'étude de ces translocations à la fin du siècle dernier a permis d'identifier des gènes importants dans le métabolisme cellulaire. Citons les plus « classiques » :

- l'oncogène *c-Myc*, situé sur le chromosome 8q24, est impliqué dans la translocation t(8; 14) qui caractérise le lymphome de Burkitt. Le produit de *c-Myc* est un facteur de transcription dont la surexpression induit une prolifération cellulaire;
- le gène anti apoptotique *bcl-2* a été identifié à partir de la t(14; 18) que portent les cellules tumorales des lymphomes folliculaires;

- la cycline D1, protéine clé de la régulation du cycle cellulaire est dérégulée par la translocation t(11; 14) observée dans les lymphomes du manteau (qui se développent initialement dans la zone du manteau du follicule lymphoïde).

Ces « erreurs de réarrangements » sont des événements récurrents au cours de l'ontogénie B et il est possible de détecter de rares cellules portant ces translocations chez des sujets sains, qui restent cependant sains pendant de nombreuses années (recul actuel > 10 ans). Cette observation chez l'Homme est cohérente avec les modèles animaux de souris qui montrent qu'aucune de ces anomalies à elle seule n'est suffisante pour développer un lymphome.

Le/les événements ultérieurs conduisant au lymphome sont liés à l'accumulation de mutations somatiques, variable selon les patients et les types de lymphomes à la fois en nombre et en nature de gènes impliqués (au moins 30 gènes différents impliqués). Ces mutations sont probablement liées au mécanisme ci-dessous.

Le mécanisme 2

Lors de la maturation d'affinité des lymphocytes B, au niveau du centre germinatif, d'un follicule lymphoïde secondaire des mécanismes de cassure volontaire/réparation sont mis en place, qui favorisent les erreurs de réparation, permettant ainsi d'introduire les mutations physiologiques.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Ce phénomène normalement très restreint aux parties variables des chaînes lourdes et légères d'immunoglobuline est le plus souvent « baveux », introduisant des mutations dans d'autres gènes. L'accumulation de mutations conduit à des événements oncogéniques. Dans certains cas, ces cassures sont à l'origine de translocations. Le point de jonction entre le gène IGH et le gène transloqué est alors très variable au sein du segment V.

Le mécanisme 3

Un accident de la commutation isotypique peut également entraîner une translocation. La jonction entre le gène Ig et le gène transloqué a alors lieu au niveau des régions *switch*.

Les 3 mécanismes peuvent être associés chez un même malade (association fréquente des mécanismes 1 et 3 dans le myélome).

B. Une stimulation antigénique chronique

1. Avec antigène connu

Le rôle d'une stimulation antigénique chronique dans la survenue d'un lymphome a été d'abord décrit dans les lymphomes gastriques du MALT (*Mucosal Associated Lymphoid Tissue*) développés en réponse à l'infection chronique par *Helicobacter pylori*. L'évolution est marquée par une période où la prolifération est sensible à un traitement antibiotique adapté puis, du fait d'événements oncogéniques secondaires, par l'acquisition d'une indépendance vis-à-vis de l'agent pathogène initiateur.

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C représente un autre modèle d'infection favorisant indirectement la transformation de lymphocytes B. Le virus n'infecte pas les cellules B mais stimule la prolifération de certaines d'entre elles, principalement au niveau de la zone marginale de la rate. La prolifération monoclonale B est dépendante du virus à ses phases initiales, parfois jusqu'au stade de lymphome et est donc susceptible de régresser sous l'effet d'un traitement antiviral efficace.

Plus anecdotiques mais parlant ont été décrit des lymphomes pleuraux associés à d'anciens traitements au talc de pleurésie tuberculeuse, et des cas de lymphomes T associés à des prothèses mammaires.

Au cours de la maladie coeliaque, les lymphocytes T de la *lamina propria* reconnaissent le gluten métabolisé par les transglutaminases. Ils provoquent une réaction inflam-

matoire et favorisent la prolifération de lymphocytes T intraépithéliaux (IEL *Intra-Epithelial Lymphocytes*). La persistance de ces lymphocytes peut aboutir à l'émergence d'un lymphome T.

2. Sans antigène connu

Les maladies systémiques comportent un risque accru de survenue d'hémopathie lymphoïde, tout particulièrement le syndrome de Sjögren, pour lequel le risque relatif est estimé à plus de 18. Il est aujourd'hui bien établi que la réponse auto-immune au cours des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe (Lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) et les maladies auto-immunes spécifiques d'organe est la conséquence de la sélection des clones autoréactifs par l'auto-antigène. Une stimulation autoantigénique permanente et soutenue des clones autoréactifs pourrait constituer l'élément de base auquel viendraient s'ajouter des événements transformants ultérieurs.

Les arguments indirects

Cependant, pour la très grande majorité des lymphomes, il n'existe pas d'antigène stimulant spécifique identifié. Les arguments en faveur du rôle d'un antigène viennent de l'état de différenciation de la cellule tumorale (presque jamais naïve), et du répertoire des segments VDJ utilisés par les cellules tumorales qui dans certains cas sont communs à différents malades. Il a été suggéré que les pesticides pourraient constituer un stimulant polyclonal favorisant le développement des lymphomes folliculaires.

C. Un micro-environnement favorable (figure 23.4)

Les lymphocytes tumoraux interagissent avec leur environnement pour assurer leur croissance et leur survie et pour se protéger des défenses immunitaires antitumorales de l'hôte. Ces interactions sont médiées par des cytokines induisant des signaux prolifératifs, angiogéniques et/ou immunosuppresseurs et par la sécrétion de chimiokines recrutant des cellules variées.

Le phénotype des cellules du lymphome résulte des aberrations génétiques acquises en association avec la biologie résiduelle normale des lymphocytes. Il guide la localisation des cellules tumorales (Récepteurs aux chimiokines), l'étendue et la composition du micro-environnement

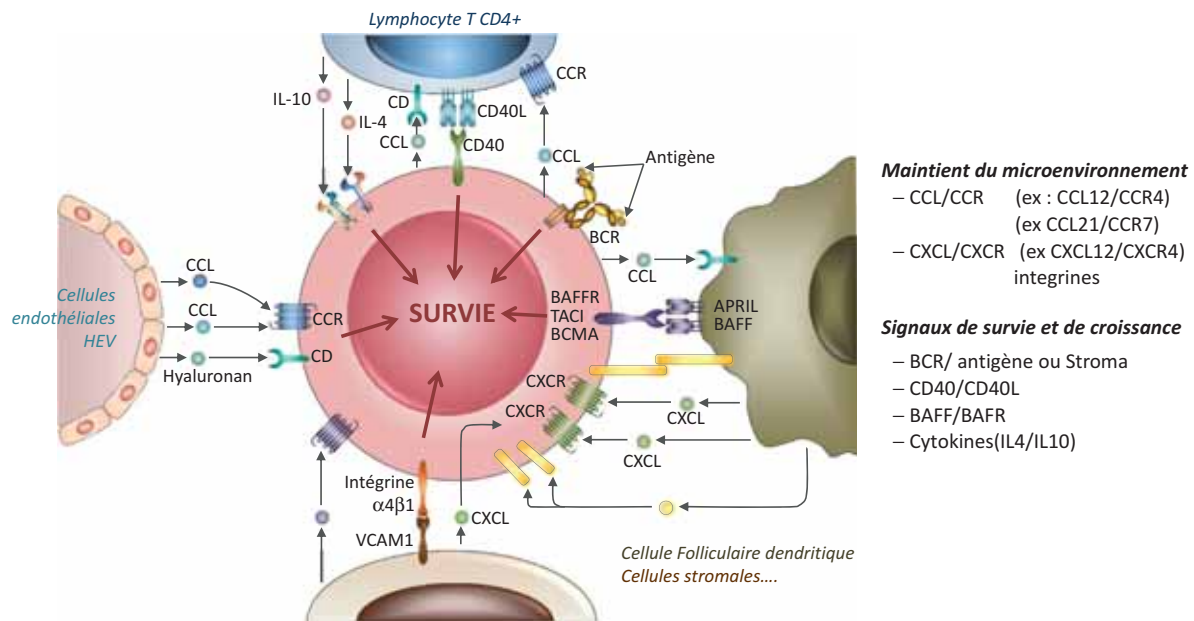


Figure 23.4

Maladies lymphoprolifératives : rôle du micro-environnement dans la survie des cellules tumorales.

(chimiokines) mais donne également lieu à une « éducation » de ces cellules, fournissant un environnement propice à l'initiation et à la progression des lymphomes. Par conséquent, les différents types de lymphomes ont un comportement variable vis-à-vis de leur micro-environnement et peuvent suivre globalement 3 modèles.

Le modèle « rééducation » est illustré par le lymphome folliculaire qui garde un certain degré de dépendance vis-à-vis du micro-environnement pour sa survie et ses signaux de prolifération. Dans la plupart des cas, la tumeur reconstitue un environnement de centre germinatif normal avec un réseau de cellules folliculaires dendritiques et des cellules T.

Le modèle « recrutement » est observé dans la maladie de Hodgkin et est marqué par la présence autour des rares cellules tumorales d'un vaste milieu de soutien de cellules non malignes qui sont distinctes de la composition du tissu lymphoïde normal et qui entoure les cellules malignes.

Le modèle, « effacement », est observé dans le lymphome de Burkitt dans lequel les cellules malignes abritent probablement suffisamment d'anomalies génétiques pour survivre et proliférer indépendamment du micro-environnement. Dans ces lymphomes, le micro-environnement est clairsemé, les cellules malignes effaçant le tissu normal.

Lorsque les cellules tumorales sont des plasmocytes (myélome), elles interagissent avec les fibroblastes du stroma médullaire pour favoriser la production de cytokines prolifératives comme l'IL-6 et l'IGF-1 et de facteurs angiogéniques. Les plasmocytes sécrètent également des cytokines immunosuppressives comme le TGF- β et l'IL-10 inhibant l'action de potentiels lymphocytes T antitumoraux.

Une compréhension fine de ces interactions identifie de nouvelles possibilités thérapeutiques pour cibler les voies oncogéniques, mais également pour interrompre les communications positives avec le tissu non tumoral de support ou restaurer une immunité antitumorale lorsqu'elle a été bloquée par la cellule tumorale.

IV. Quelques données sur trois prototypes de maladies lymphoprolifératives.

En fonction de la nature de la cellule tumorale, et donc de la présentation clinique de la maladie, on distingue 3 grands prototypes de maladies lymphoprolifératives : la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes, le myélome.

A. La leucémie lymphoïde chronique

Elle est développée aux dépens de cellules qui ont rencontré un antigène mais ne sont pas passées par un centre germinatif. Comme son nom l'indique, elle est définie par un excès de lymphocytes B tumoraux circulants.

Son diagnostic repose donc sur l'immunophénotypage des cellules sanguines par cytométrie en flux, qui va permettre :

- d'affirmer l'excès de lymphocytes B (CD19+) (> 5 000/μl pour affirmer le diagnostic);
- de montrer que ces lymphocytes B sont monotypiques (k ou l);
- de caractériser les cellules tumorales par des marqueurs supplémentaires : CD5+ CD23+.

L'évolution est le plus souvent lente, mais la maladie peut s'aggraver brutalement, souvent après apparition de mutations oncogéniques supplémentaires.

B. Les lymphomes

Ils sont développés le plus souvent aux dépens de lymphocytes B du centre germinatif ou juste après sortie du follicule. Ils sont caractérisés par des tumeurs localisées aux organes lymphoïdes secondaires (ganglionnaires ou extra-ganglionnaires) et peuvent être limités à un ganglion ou être étendues à de nombreuses localisations.

Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologie des lésions avec immunomarquage. L'analyse de la monoclonalité par PCR est parfois utile pour affirmer la nature monoclonale d'une population peu abondante ou peu dystrophique.

L'évolution clinique est très variable, certains lymphomes étant caractérisés par une survie prolongée (> 10 ans) mais du fait des rechutes inexorables ont une issue fatale. D'autres sont beaucoup plus agressifs, sont rapidement mortels en absence de réponse au traitement (< 2 ans) mais présentent des rémissions de longue durée en cas de bonne réponse qui s'apparente à des guérisons.

C. Le myélome

Le myélome est une prolifération monoclonale de plasmocytes. Les cellules tumorales sont donc localisées dans la moelle osseuse (territoire des plasmocytes normaux) et le diagnostic porte sur l'examen cytologie de la moelle osseuse qui met en évidence l'excès de plasmocytes et leur forme dystrophique.

Ces plasmocytes sécrètent le plus souvent une immunoglobuline monoclonale. Le diagnostic s'accompagne de sa mise en évidence par électrophorèse des protides sériques et l'immunoglobuline monoclonale est ensuite caractérisée par immunofixation.



Remarque

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) se caractérise par une prolifération lymphoplasmo-cytaire sécrétant une IgM monoclonale. À l'inverse de la quasi-totalité des autres hémopathies lymphoïdes B (et T), la cellule clonale anormale qui la définit n'est pas « figée » à un stade précis de différenciation, mais conserve la capacité de se différencier en plasmocyte. De ce fait, l'infiltration médullaire (et éventuellement ganglionnaire ou autre) apparaît polymorphe, incluant tous les intermédiaires entre le petit lymphocyte et le plasmocyte. Tous ces types cellulaires portent le même réarrangement des gènes des chaînes lourdes et légères d'immunoglobuline et synthétisent donc la même IgM.

V. La physiopathologie des symptômes associés aux proliférations lymphoïdes

Les symptômes occasionnés par les syndromes lymphoprolifératifs peuvent être la conséquence de la prolifération cellulaire elle-même et de son environnement (syndrome tumoral). Ils peuvent être également dus à :

- certaines chimiokines et cytokines qui peuvent agir à distance pour entraîner des symptômes systémiques;
- l'immunoglobuline monoclonale que certains sécrètent;
- des interactions entre la prolifération lymphoïde et le système immunitaire.

A. Les symptômes d'origine cytokinique

La fièvre « spécifique » des hémopathies lymphoïdes est due à la sécrétion, par les cellules tumorales elles-mêmes ou par l'environnement cellulaire qu'elles induisent, de cytokines pyrogènes (IL-1, IL-6, Interféron et TNF). Au

cours de toute hémopathie, fièvre spécifique et signes généraux sont des éléments de mauvais pronostic.

B. Les syndromes lymphoprolifératifs avec immunoglobuline monoclonale

La mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale doit faire rechercher des complications liées à la protéine monoclonale elle-même. Celles-ci peuvent être la conséquence d'un taux élevé, entraînant hyperviscosité, hypervolémie et anomalies de l'hémostase, surtout fréquentes lorsque l'immunoglobuline monoclonale est une IgM. Elles peuvent être dues à des dépôts de tout ou partie de l'immunoglobuline; ceux-ci sont la conséquence de propriétés physico-chimiques particulières, dont, par exemple, la capacité de précipiter au froid qui définit une cryoglobuline. Enfin, elles peuvent être liées à une activité auto-anticorps pathogène.



À retenir

- L'étude des proliférations de cellules d'origine lymphocytaire a permis de comprendre beaucoup de mécanismes physiologiques du système immunitaire.
- Des anomalies survenant aux différents stades de la maturation lymphocytaire B conduisent à diverses maladies, leucémies, lymphomes, myélomes.
- Les proliférations malignes de la lignée T sont beaucoup plus rares que celles affectant la lignée B.
- Les proliférations malignes des cellules lymphoïdes sont monoclonales.
- Des translocations impliquant les gènes codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines sont à l'origine de certains lymphomes ou myélomes.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00023-7, 00023

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

24

c0120

Les mécanismes de l'immunosurveillance antitumorale

Éric Tartour²⁵, Dominique Bellet, François Lemoine,
Hélène Moins-Teisserenc, Franck Pagès

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	192
II. La reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire : bases moléculaires de l'immunosurveillance	192
III. Les effecteurs immunologiques impliqués dans l'immunosurveillance et la réponse antitumorale	193
IV. L'échappement de la tumeur à l'attaque immunologique	196
V. Conclusion	197

²⁵ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

La théorie de l'immunosurveillance des tumeurs, d'abord énoncée par Paul Ehrlich au début du XX^e siècle puis reprise par Frank Macfarlane Burnett et Lewis Thomas, reconnaissait au système immunitaire un rôle majeur dans le contrôle de la prolifération des tumeurs. Elle reposait sur différentes observations dont celles de William B. Cooley, qui avait retrouvé une corrélation entre la régression de sarcomes osseux et la survenue de surinfection postopératoire par un streptocoque pathogène responsable d'érysipèle. L'hypothèse avait été émise que la réaction inflammatoire secondaire à la surinfection pouvait aussi contrôler la croissance tumorale.

Il a fallu attendre l'avènement des souris déficientes en certains composants du système immunitaire pour démontrer formellement le rôle de celui-ci dans le contrôle de la croissance tumorale. Ainsi, des souris déficientes pour les gènes RAG (*Recombination Activating Gene*), qui codent pour des enzymes indispensables au réarrangement des gènes des immunoglobulines et du récepteur T (TCR), sont totalement déficientes en lymphocytes B et T matures, et présentent une fréquence accrue de tumeurs spontanées et de tumeurs chimio-induites par comparaison à des souris sauvages. D'autres travaux ont confirmé ces résultats en montrant que des souris déficientes en cellules ou molécules importantes pour l'immunité innée (cellules *Natural Killer*, STAT [*Signal Transducer and Activator of Transcription*]) ou adaptative (IFN γ , perforine...) développent également des tumeurs avec une fréquence accrue.

Aujourd'hui, la théorie des 3E proposée par Robert Schreiber a prolongé et revisité la théorie de l'immunosurveillance en stipulant que l'interaction entre le système immunitaire et la cellule tumorale peut conduire à l'Élimination de la tumeur, à un état d'Équilibre (maîtrise de la prolifération des cellules tumorales sans éradication) ou à un Échappement de la cellule tumorale au contrôle immunologique. Cette dernière phase est la seule visible cliniquement, ce qui conduit à penser que le système immunitaire est devenu inefficace pour contrôler la croissance tumorale.

L'immunothérapie, dont le principe est de stimuler le système immunitaire, est apparue au cours de ces dernières années comme une véritable révolution thérapeutique avec un nombre important de molécules commercialisées ou en développement dans de nombreux types de cancers. Ce succès récent contraste avec les nombreux échecs passés de l'immunothérapie et valide chez les patients ce concept d'immunosurveillance. Ces nouveaux traitements reposent sur une meilleure compréhension du

micro-environnement tumoral et des mécanismes régulateurs de la réponse antitumorale.

II. La reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire : bases moléculaires de l'immunosurveillance

L'identification et la caractérisation moléculaire du premier antigène tumoral chez l'Homme par le groupe de Thierry Boon, au début des années 1990, ont constitué une étape décisive pour l'immunologie des tumeurs. À la suite de ce travail pionnier, des centaines d'antigènes associés aux tumeurs et reconnus par le système immunitaire ont été isolés. Ils sont aujourd'hui classés en cinq grands groupes.

A. Les antigènes du groupe « cancer testis »

Ces antigènes (ex. : Mage, NY-ESO1...) sont des antigènes exprimés spécifiquement par le tissu tumoral en dehors d'une expression ectopique par les cellules germinales. Les possibilités de reconnaissance de ces antigènes exprimés par des cellules germinales par les lymphocytes T (LT) sont très faibles car celles-ci n'expriment pas les molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

B. Les antigènes de différenciation

Ils sont des antigènes exprimés dans un tissu donné aussi bien par des cellules normales que par les cellules tumorales correspondantes. L'induction de réponses antitumorales dirigées contre ces antigènes expose donc au risque d'auto-immunité.

C. Les antigènes exprimés uniquement dans les cellules tumorales

Ils peuvent correspondre à des antigènes mutés (*Kras*, *P53*...), des idiotypes d'immunoglobulines exprimés spécifiquement par le clone B tumoral ou des néoantigènes générés par une translocation chromosomique (Bcr-Abl) ou d'une mutation. Ces antigènes font l'objet d'un intérêt croissant car ils sont des cibles antigéniques privilégiées en

raison de l'absence de tolérance à leur rencontre. Des corrélations ont été rapportées entre la fréquence des mutations et des néoépitopes exprimées par la tumeur et la réponse à l'immunothérapie. Les mélanomes, les tumeurs du poumon, les cancers des voies aérodigestives supérieures et les tumeurs de vessie sont des tumeurs à fort taux de mutations secondaires aux rayons ultra-violetts ou au tabac ou aux carcinogènes chimiques. Elles sont considérées comme des tumeurs sensibles au traitement d'immunothérapie bloquant la voie inhibitrice induite par le point de contrôle PD-L1 lorsqu'il se lie à son récepteur PD-1.

D. Des antigènes exprimés par des cellules normales peuvent être surexprimés par la tumeur

Par exemple : Her2/neu, MUC1...

E. Des antigènes dérivés d'agents pathogènes

Ces antigènes (15 à 20 % des cancers) seraient associés à des agents pathogènes, notamment des virus (eg. papillomavirus et cancers du col de l'utérus ou des voies aérodigestives supérieures, virus des hépatites B et C et cancers du foie), mais également des bactéries (eg. *Helicobacter pylori* et cancer de l'estomac) ou des parasites (eg. schistosome et cancer de la vessie).

Des sites Internet sont accessibles pour une mise à jour régulière des antigènes tumoraux disponibles (<http://www.licr.org>).

Tous ces antigènes peuvent être reconnus par des anticorps ou des LT de patients atteints de cancers. Ils constituent des cibles pour des stratégies d'immunothérapie.

Les antigènes tumoraux étant souvent également exprimés par des cellules normales, il est attendu qu'une réponse antitumorale puisse s'accompagner d'une réponse auto-immune. Les protocoles cliniques reposants sur le transfert de LT antitumoraux, de cytokines recombinantes (IL-2, IFN α) ou d'anticorps immunomodulateurs comme l'anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) ou les anticorps bloquant l'axe inhibiteur PD-1/PD-L1, s'accompagnent de manifestations biologiques et/ou cliniques auto-immunes le plus souvent bénignes (vitiligo, thyroïdite) mais parfois sévères (entérocologie, hypophysite). Des premiers travaux ont rapporté une corrélation entre l'apparition de ces manifestations auto-immunes et la réponse clinique à ces immunomodulateurs.

III. Les effecteurs immunologiques impliqués dans l'immunosurveillance et la réponse antitumorale

A. Les lymphocytes T

1. Le rôle des LT-CD8 dans l'immunosurveillance antitumorale

Il existe de nombreux arguments démontrant un rôle des LT dans le contrôle de la prolifération tumorale.

Ainsi, de nombreux travaux ont montré la capacité cytotoxique des LT CD8, après reconnaissance d'un complexe CMH-I-peptide à la surface de la cellule tumorale. Cette cytotoxicité peut résulter de la libération de granules préformés contenant de nombreuses enzymes et cytotoxines dont la perforine et les granzymes. L'interaction de molécules membranaires exprimées à la surface du LT CD8 (Fas-Ligand, TRAIL) avec leurs ligands (Fas, TRAIL Ligand...) sur la cellule tumorale peut aussi déclencher l'apoptose de cette dernière.

Une corrélation est observée entre un défaut de production de LT acquis (traitement par immunosuppresseur, Infection VIH) ou congénital (ataxie télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich, trisomie 21) et le développement de cancers.

L'infiltration lymphocytaire T-CD8 intratumorale est associée à un bon pronostic clinique dans la majorité des cancers.

Des régressions spontanées partielles ou complètes ont été observées chez 1 à 2 % des patients atteints de cancer du rein ou de mélanome. Une réaction lymphocytaire T cytotoxique dirigée contre les cellules tumorales a été démontrée dans certaines situations cliniques privilégiées, suggérant fortement leur implication dans la régression de ces tumeurs.

Dans le cadre des traitements des hémopathies malignes, les greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques où les LT ont été éliminés afin de réduire les risques de maladie du greffon contre l'hôte, sont moins efficaces pour contrôler la maladie et s'accompagnent d'un risque élevé de rechute. Cela suggère un rôle de ces LT dans l'efficacité de cette thérapeutique (Effet GVL : greffon *versus* leucémie).

2. L'épuisement (*Exhaustion*) des lymphocytes T

L'activation d'un LT nécessite l'interaction entre le récepteur T et un complexe CMH-peptide ainsi que la présence d'un deuxième signal délivré par l'interaction entre des

2. L3 - Immunopathologie et immuno-intervention

molécules de costimulation activatrices et leurs ligands (figure 24.1). Au cours de ce processus d'activation des molécules de costimulation inhibitrices (MCI) telles que PD-1, CTLA-4 ou Tim-3 apparaissent également à la membrane des LT (figure 24.1), dont le rôle est de réguler négativement ce phénomène et permettre aux LT de revenir au repos après élimination de l'antigène. En cas de persistance chronique de l'antigène comme en situation tumorale, la stimulation chronique du LT conduit à une perte progressive de ses fonctions cytotoxiques et de sécrétion de cytokines. L'interaction de ces MCI avec leurs ligands (PD-L1, PD-L2, CD80, CD86, galectine 9...), dont certains peuvent être exprimés par les cellules tumorales (figure 24.2), serait responsable de cet état d'épuisement. Des travaux ont montré que cet état est réversible après blocage de l'interaction de ces MCI (PD-1, CTLA-4...) avec leurs ligands respectifs. Cette levée de signaux inhibiteurs est à l'origine du succès éclatant de l'immunothérapie du cancer aujourd'hui

(cf. [Pour aller plus loin 2](#)). Dans de nombreux cas, ces traitements n'induisent pas une réponse antitumorale de novo, mais l'amplifient en levant l'état d'anergie de ces cellules immunitaires préexistantes, témoin d'une réponse naturelle antitumorale.

3. Les lymphocytes T-CD4

Le rôle des LT-CD4 est plus complexe. Il peut exister un mécanisme antitumoral direct des LT-CD4 *via* la production de cytokines, la libération de granules cytotoxiques ou l'interaction de molécules membranaires exprimées par ces cellules (Fas-L) et de leur récepteur (Fas) sur les cellules tumorales. Dans la majorité des cas, leur rôle est cependant indirect dans le rejet des tumeurs. Ainsi, il a été montré que les LT CD4 producteurs de cytokines Th1 (IL-2, IFN γ) jouent un rôle essentiel dans l'induction et la persistance des LT-CD8 antitumoraux.

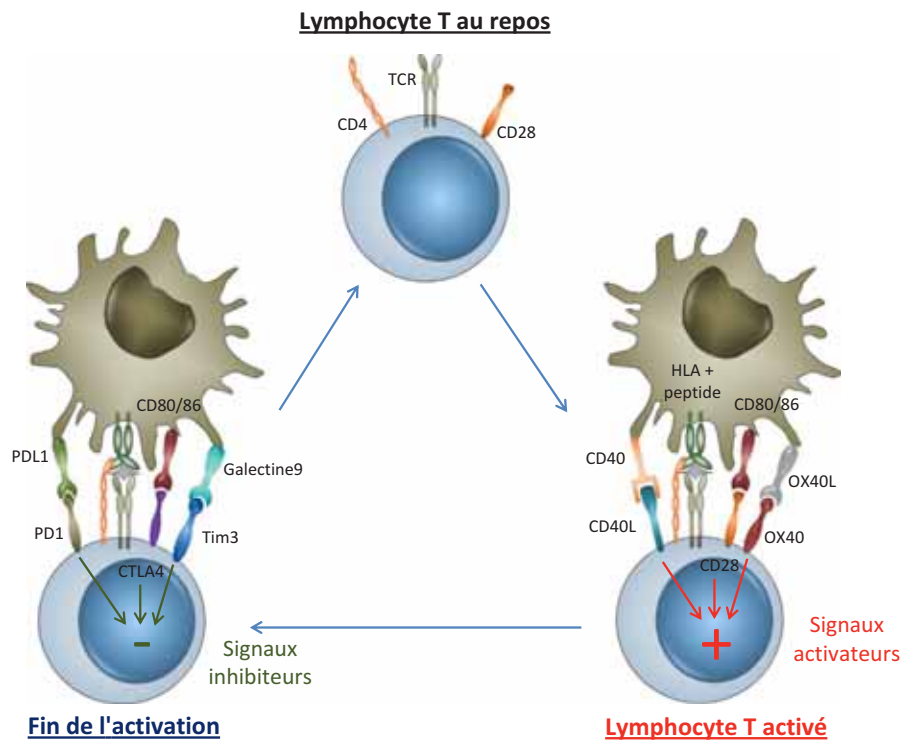


Figure 24.1

Expression de molécules activatrices et inhibitrices au cours de l'activation du lymphocyte T.

Le LT naïf exprime principalement la molécule de costimulation activatrice CD28 qui se lie aux molécules CD80 et CD86 présentes à la membrane de CPA. Au cours du processus d'activation d'autres molécules de costimulation (OX-40, 4-1BB, CD40L...) sont induites permettant de moduler qualitativement et quantitativement la génération de LT mémoires. Afin de permettre au LT de revenir au repos, des molécules de costimulation inhibitrices (PD-1, CTLA-4, Tim-3...) apparaissent également à la membrane du LT. Elles délivrent un signal inhibiteur au LT après interaction avec leurs ligands.

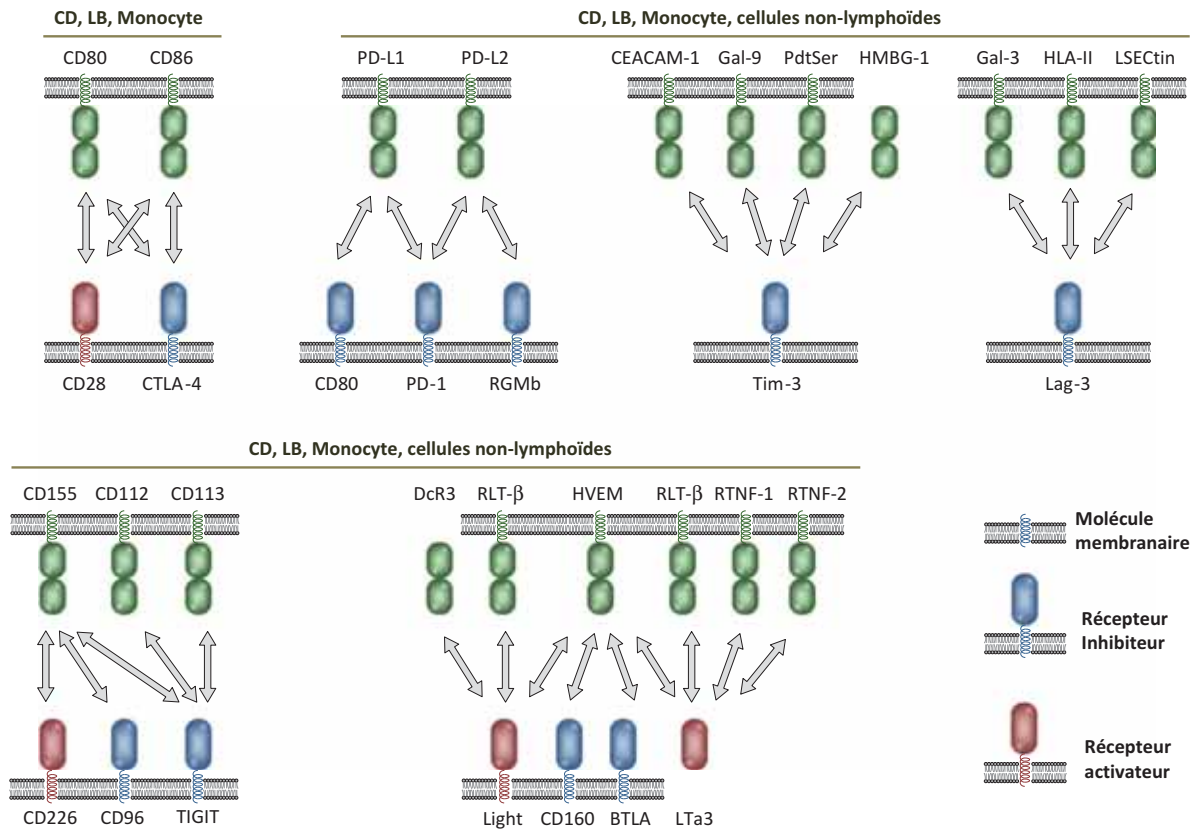


Figure 24.2

Interactions des molécules de costimulations inhibitrices avec leurs ligands à la surface des cellules tumorales.

Différents récepteurs inhibiteurs (CTLA-4, PD-1, Tim-3, Lag-3, CD96, Tigit, CD160, BTLA) sont représentés mais d'autres récepteurs de ce type existent (Vista, B7H3, B7H4, KIR, A2aR, 2B4, KLRG1...) et cette liste augmente régulièrement. Certains de ces récepteurs inhibiteurs présentent dans leur domaine cytoplasmique des motifs ITIM (PD-1, TIGIT, BTLA, KLRG1) ou ITSM (PD-1, BTLA, 2B4...) leur permettant de recruter des phosphatases. Certains ligands (CD80, CD86, CD155...) peuvent être partagés par des récepteurs activateurs et inhibiteurs entraînant des phénomènes de compétition où l'avidité des différents ligands pour leur récepteur joue un rôle important. Ainsi, l'avidité de CTLA-4 pour CD80 et CD86 est plus élevée que celle de CD28. Des molécules solubles (DcR3) peuvent jouer un rôle antagoniste pour certains récepteurs (Light).

Dans certains cas, à l'inverse, un rôle protumoral a été assigné à des LT-CD4 de type LT régulateurs ou avec une polarisation cytokinique particulière (Th2, Th17...).

B. Les anticorps

Le rôle de la réponse humorale naturelle contre les tumeurs n'est pas clairement établi. Par contre, depuis le début du XXI^e siècle, le succès des anticorps thérapeutiques en cancérologie a constitué une avancée thérapeutique majeure. Ainsi des anticorps contre Her2/neu (trastuzumab), CD20 (rituximab), le récepteur de l'EGF (cetuximab) ou le VEGF (bévacizumab) ont démontré leur efficacité et sont prescrits pour le traitement d'un nombre croissant de tumeurs (cancers du sein, lymphomes, tumeurs du côlon, cancers

du rein, tumeurs ORL, cancers du poumon). Néanmoins, puisque certains de ces anticorps peuvent agir soit par une action directe sur la cellule tumorale ou *via* l'inhibition de molécules pro-angiogéniques, ces anticorps ont été perçus comme de nouvelles chimiothérapies, certes moins toxiques, mais pas comme une approche d'immunothérapie active. En fait, il est aujourd'hui admis que leurs mécanismes d'action mettent en jeu le recrutement d'effecteurs et de molécules appartenant au système immunitaire.

Ainsi, lorsque l'anticorps s'est fixé sur sa cible tumorale, il peut entraîner une lyse de la cellule par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC, voir chapitre 6) correspondant à la fixation de la portion Fc de l'anticorps sur un récepteur FcγR activateur (FcγRI, FcγRIIIa, FcγRIIIb) exprimé par des macrophages ou des

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

cellules NK. Les anticorps d'isotype IgG1 et IgG3 sont les plus efficaces pour cette activité. Chez l'Homme, une corrélation entre les polymorphismes des Fc γ R activateurs et l'efficacité de ces anticorps suggère également un rôle de ces récepteurs dans le mécanisme d'action de ces anticorps. Par ailleurs, la liaison de l'anticorps par son Fab sur des antigènes de la cellule tumorale peut entraîner la fixation de la protéine C1q sur le fragment Fc de l'anticorps, suivie par la cascade d'activation des protéines de la voie classique du complément, pour aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire capable de lyser la cellule tumorale. Cette activation de la voie classique du complément libère aussi les facteurs chimiotactiques anaphylatoxiques C3a et C5a, capables de recruter des effecteurs immunologiques antitumoraux (neutrophiles, macrophages...) pro-inflammatoires. Les IgM, les IgG1 et les IgG3 sont les isotopes activant le mieux la voie classique du complément.

D'autres anticorps appelés immunomodulateurs (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4...) ont été développés depuis 5 ans et reposent sur le concept de la levée de l'état d'épuisement des LT-CD8 intratumoraux (cf. [Pour aller plus loin 2](#)). Ces anticorps ne ciblent pas des antigènes tumoraux exprimés par les cellules tumorales, mais des molécules du micro-environnement tumoral ce qui constitue un changement de paradigme dans le traitement du cancer. De façon intéressante, contrairement aux anticorps reconnaissant les antigènes tumoraux, ces anticorps immunomodulateurs ne cherchent pas à détruire leurs cibles, le plus souvent immunitaires. Leur action est de bloquer les interactions délétères responsables de l'inefficacité de la réponse antitumorale. De ce fait, leur isotype est le plus souvent de type IgG4 ou IgG1 mais dont la portion Fc a été mutée pour empêcher des interactions avec les récepteurs pour le fragment Fc ou le complément.

C. Les cellules *Natural Killer* (NK)

Les cellules NK sont particulièrement efficaces pour lyser des cellules tumorales n'exprimant plus les molécules du CMH de classe I. Leur rôle peut donc apparaître complémentaire à celui des LT-CD8 nécessitant l'expression du CMH de classe I sur sa cible. La découverte de récepteurs de type lectine ou appartenant à la famille des KIR (*Killer Immunoglobulin-like Receptor*), dont l'interaction avec les molécules du CMH de classe I délivre un signal inhibiteur aux cellules NK, permet de mieux expliquer pourquoi, en l'absence de molécules du CMH de classe I, ces cellules NK ont une cytotoxicité augmentée pour leur cible tumorale.

D'autres types de récepteurs de type « activateurs », récepteurs NCR (NKp46, NKp44, NKp30) ou NKG2D,

jouent un rôle dans l'activation des cellules NK pour la lyse des tumeurs. Ainsi l'expression de ligands (H60, Rae, MICA...) de ces récepteurs activateurs par la cellule tumorale entraîne un rejet de ces tumeurs par un mécanisme dépendant des cellules NK.

D. Les autres cellules

D'autres effecteurs cellulaires (LT $\gamma\delta$, cellules NKT, macrophages, granulocytes éosinophiles, granulocytes neutrophiles) peuvent jouer un rôle antitumoral dans des situations cliniques ou expérimentales particulières. Cependant, pour certaines de ces cellules, un rôle protumoral a également été rapporté.

IV. L'échappement de la tumeur à l'attaque immunologique

L'un des arguments importants, en faveur du rôle du système immunitaire dans le contrôle des tumeurs, réside dans sa capacité à modifier le phénotype tumoral par une pression de sélection (*immuno-editing*). Ainsi, le système immunitaire sélectionne des variants tumoraux résistants à l'attaque immunologique par différents mécanismes :

- perte de l'expression d'antigènes tumoraux, ou de leur présentation aux LT par perte des molécules du CMH, voire de molécules de transport TAP;
- augmentation de l'expression de molécules anti-apoptotiques (bcl-2, c-flip...);
- production de molécules immunosuppressives (TGF β , IL-10, PGE2, IDO (Indoleamine 2,3-DiOxygenase - des antagonistes d'IDO sont en cours de développement clinique);
- recrutement dans le micro-environnement tumoral de cellules suppressives (LT régulateurs, cellules myéloïdes suppressives, macrophages de type M2...). Ces dernières inhibent l'activité des lymphocytes infiltrant les tumeurs. Elles produisent également des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération tumorale. Elles peuvent aussi produire des molécules pro-angiogéniques;
- expression de molécules (Fas-L, PD-L1, PD-L2, glectine 9...) favorisant l'apoptose ou l'épuisement des lymphocytes ([figure 24.2](#)).

Tous ces phénomènes d'échappement et d'immunosuppression sont augmentés au cours de la progression de la maladie. Cette capacité des cellules tumorales à échapper au système immunitaire est une propriété permettant de caractériser un phénotype malin au même titre que l'induction de l'angiogenèse ou l'instabilité génomique.

Par ailleurs, une inflammation chronique peut favoriser le développement de cancers et la progression de tumeurs établies. La cellule tumorale se sert ainsi pour sa propre croissance de certaines cellules du système immunitaire et des molécules qu'elles produisent. Les macrophages et les neutrophiles jouent un rôle important dans cette inflammation chronique en sécrétant des facteurs de croissance de la tumeur : *Epidermal Growth Factor* (EGF), facteurs pro-angiogéniques (*Vascular Endothelial Growth Factor* [VEGF]), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), IL-8...), enzymes qui dégradent la matrice (*matrix metalloproteinase 9* [MMP-9]), héparanase, qui favorisent également l'invasion tumorale. Ils produisent aussi des radicaux libres de l'oxygène qui sont génotoxiques, des cytokines et des chimiokines qui amplifient l'inflammation. Il a été montré qu'un traitement anti-inflammatoire par de l'aspirine pourrait ainsi réduire la survenue et la mortalité de certains cancers.

Il existe donc des effets bénéfiques mais aussi potentiellement délétères du système immunitaire dans le contrôle de la progression tumorale.

V. Conclusion

Jusqu'à ces dernières années, l'immunothérapie a cherché à activer le système immunitaire sans prendre en compte l'immunosuppression existant au niveau du micro-environnement tumoral. Le succès récent de l'immunothérapie repose sur une stratégie visant à bloquer certains mécanismes d'immunosuppression et notamment l'interaction entre les récepteurs inhibiteurs (PD-1...) exprimés par les LT et leurs ligands souvent exprimés par les cellules tumorales.

D'autres mécanismes d'échappement ou d'immunosuppression pourraient également être ciblés à l'avenir (LT régulateur, MDSC, IDO) et des combinaisons thérapeutiques visant ces mécanismes sont en cours de développement.

Il existait une vision cloisonnée de la cellule tumorale entre les biologistes cellulaires et les généticiens d'une part, et les immunologistes d'autre part. Il est clair aujourd'hui qu'un dialogue étroit existe entre les cellules tumorales et les cellules immunitaires. Ainsi, certaines altérations génétiques de l'ADN peuvent induire des modifications phénotypiques de la cellule tumorale (mutations de protéines normales, expression de protéines de stress [MICA, Rae]) reconnues par le système immunitaire. De même, certaines voies de signalisation ou oncogéniques au niveau de la cellule tumorale influent sur le micro-environnement tumoral et les cellules immunitaires. Ainsi, l'activation de la voie de la bêta caténine, la perte de PTEN et les mutations de P53

sont associées à une plus faible infiltration en LT-CD8 dans le micro-environnement tumoral qui constitue souvent un prérequis à l'efficacité de l'immunothérapie. Cette communication entre la cellule tumorale et les cellules immunitaires est bidirectionnelle; ainsi l'INF γ produit par les LT ou les cellules NK va augmenter l'expression de molécules comme PD-L1, IDO ou la galectine 9 qui vont inhiber le système immunitaire et protéger la tumeur de son attaque (figure 24.2). Une meilleure compréhension de ce dialogue devrait permettre d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'immunothérapie en cancérologie est une réalité clinique qui, après plusieurs décennies marquées par des échecs en clinique et des espoirs déçus, connaît un âge d'or avec la commercialisation rapide de nombreux médicaments, de très nombreux investissements, un vrai changement conceptuel pour le traitement du cancer et surtout des rémissions ou même des guérisons chez des patients atteints de cancers autrefois incurables.



À retenir

- La théorie de l'immunosurveillance ou théorie des 3E stipule que l'interaction entre le système immunitaire et la cellule tumorale peut conduire à l'Élimination de la tumeur, à un état d'Équilibre (maîtrise de la prolifération des cellules tumorales sans éradication) ou à un Échappement de la cellule tumorale au contrôle immunologique.
- Une augmentation de la fréquence de certains cancers est observée au cours de situations cliniques associées à un déficit immunitaire touchant les LT.
- Au cours des allogreffes de moelle osseuse, les LT cytotoxiques du donneur exercent un effet antileucémique qui réduit le risque de récurrence.
- Le niveau d'infiltration tumorale par des LT et notamment des LT-CD8 mémoires est corrélé avec un meilleur pronostic du cancer.
- Il existe des antigènes associés aux tumeurs reconnus par le système immunitaire.
- Les cellules NK ont un rôle complémentaire à celui des LT CD8 lorsque les cellules tumorales n'expriment plus de molécules du CMH de classe I.
- Au cours de la progression tumorale, la tumeur développe différents mécanismes d'échappement à l'attaque immunologique.
- Une inflammation chronique peut favoriser le développement de cancers.

- L'immunothérapie des cancers vise à amplifier la réponse immunitaire antitumorale naturelle contre les cancers.
- L'interaction persistante de récepteurs inhibiteurs (PD-1, CTLA-4) exprimés à la membrane des LT avec leurs ligands entraîne un phénomène d'épuisement conduisant à une dysfonction de ces cellules.
- Le blocage de l'interaction entre les récepteurs inhibiteurs et leurs ligands par des anticorps (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) a entraîné une révolution thérapeutique en oncologie où 20–25 % des patients présentent un bénéfice clinique.

Pour aller plus loin 2

L'immunothérapie du cancer en clinique

Au cours de ces 5 dernières années, l'immunothérapie du cancer s'est imposée comme une nouvelle stratégie thérapeutique en oncologie. Différentes molécules ciblant les molécules PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab), CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) sont aujourd'hui commercialisées suite à un bénéfice clinique observé chez 20 à 25 % des patients. Ces immunomodulateurs ont obtenu des indications thérapeutiques dans différents cancers (mélanome, cancer du poumon, cancer du rein, cancer des voies aérodigestives supérieures, cancer de la vessie, maladie de Hodgkin, cancer de Merkel, cancer avec un phénotype microsatellite instable). Chez des patients atteints de mélanomes, la combinaison du nivolumab et de l'ipilimumab est également recommandée. Le défi pour les années à venir pour cette nouvelle classe thérapeutique sera d'identifier des biomarqueurs permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de répondre

à ces traitements. À ce jour, seule l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales à des taux élevés (> 50 %) est un biomarqueur validé conduisant à proposer un traitement par pembrolizumab (anti-PD-1) chez des patients atteints d'un cancer du poumon dès la 1^{ère} ligne métastatique.

D'autres approches d'immunothérapie ont également obtenu des autorisations de mise sur le marché mais leurs indications restent limitées. Ainsi les anticorps bi-spécifiques reposent sur le ciblage simultané d'un antigène tumoral et de la molécule CD3 pour permettre le recrutement de lymphocytes T cytotoxiques. Le blinatumomab (Anti-CD19-CD3) est indiqué suite à une AMM obtenue en 2016 chez des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique de type B. Le catumaxomab (Anti-EpCam-CD3) est proposé depuis 2009 aux patients atteints d'ascite maligne chez les patients atteints de carcinomes EpCam-positifs.

Le BCG intravésical reste indiqué dans les tumeurs de vessie n'envahissant pas la musculuse.

Un vaccin thérapeutique, le sipuleucel- T, a obtenu en 2013 une AMM dans les cancers de la prostate peu symptomatique, résistant à la castration. Il repose sur l'administration de cellules autologues mononucléées du sang sensibilisées avec une protéine de fusion associant le GM-CSF et la phosphatase acide prostatique. Ce vaccin entraîne un bénéfice clinique de 4 mois. Son développement clinique reste difficile en raison de la lourdeur du traitement (thérapie cellulaire) et de son coût.

Enfin des résultats spectaculaires ont été obtenus après administration de lymphocytes T génétiquement modifiés dont le transgène code pour un récepteur chimérique associant des fragments d'anticorps reconnaissant un antigène tumoral et un ou plusieurs signaux d'activation cellulaire. Cela permet à ces lymphocytes T (appelé CAR, *Chimeric Antigen Receptor*) d'exercer leur activité cytotoxique de façon non HLA restreinte. Des résultats cliniques très significatifs ont été obtenus chez des patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B, de leucémies aiguës lymphoblastiques de type B et de certains lymphomes folliculaires. Cela a conduit en août 2017 à la première indication d'un CAR- T dirigé contre le CD19 chez des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique B réfractaire.

Chapitre

25

c0125

Les mécanismes généraux des anomalies génétiques du développement du système immunitaire

Les déficits immunitaires héréditaires

Capucine Picard²⁶, Jérémie Rosain, Jean-Daniel Lelièvre

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	200
II. Les déficits immunitaires cellulaires et combinés	200
III. Les déficits immunitaires humoraux	202
IV. Les déficits des cellules phagocytaires	204
V. Les déficits immunitaires du complément	205
VI. Les autres déficits immunitaires innés	205
VII. Les déficits de l'homéostasie du système immunitaire	205
VIII. En pratique	206

²⁶ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

Les déficits immunitaires héréditaires (DIH) sont des maladies génétiques rares dont la fréquence est estimée à 1 naissance sur 4 000 dans la population générale. Il existe actuellement plus de 340 DIH décrits avec pour la majorité d'entre eux une cause génétique connue. Ces déficits sont habituellement classés en 6 groupes en fonction du défaut immunologique biologique impliqué :

- les Déficits immunitaires combinés (DIC) qui touchent à la fois l'immunité cellulaire (lymphocytes T) et humorale (lymphocytes B). Ce sont des DIH de l'immunité adaptative;
- les déficits de l'immunité humorale isolés (lymphocytes B) sont des DIH de l'immunité adaptative;
- les déficits des cellules phagocytaires (granulocytes, cellules dendritiques, monocytes et macrophages);
- les déficits du complément (opsonisation);
- les déficits de l'immunité innée;
- les défauts de l'homéostasie du système immunitaire.

Les DIH sont classiquement responsables d'une prédisposition infectieuse causée par un spectre large d'agents pathogènes (bactéries, champignons, virus). Cependant, plusieurs défauts génétiques ont été identifiés comme étant responsables d'une prédisposition infectieuse spécifique à un seul type de pathogène (spectre infectieux étroit). De plus, certains DIH s'accompagnent de manifestations non infectieuses telles que des anomalies de l'homéostasie du système immunitaire, pouvant être responsables de syndromes d'activation macrophagique, de manifestations auto-immunes, auto-inflammatoires et/ou de cancer. D'un point de vue scientifique, l'étude des bases génétiques des patients atteints de DIH permet de comprendre chez l'homme l'importance des différents acteurs du système immunitaire dans la défense contre les infections, l'immunité antitumorale ou le maintien de l'homéostasie.

II. Les déficits immunitaires cellulaires et combinés

Les DIC touchent à la fois l'immunité adaptative cellulaire assurée par les lymphocytes T et l'immunité adaptative humorale assurée par la production d'immunoglobulines (Ig) et d'anticorps spécifiques par les lymphocytes B. Les DIC sont rares, mais ce sont les plus sévères et ils sont de révélation précoce au cours de la vie (premiers mois de vie).

A. Les déficits immunitaires combinés sévères (DICs)

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICs) sont rares avec une fréquence estimée à 1/50 000. Les patients atteints ont sur le plan clinique dès les premières semaines de vie des infections récurrentes et sévères : bactériennes, virales (Parainfluenzae virus, VRS, CMV, Adénovirus), fongiques et à germes opportunistes (ex. : pneumocystose). Ces infections ont un tropisme respiratoire, digestif et cutané. Dans certains cas, ces enfants se présentent avec une BCGite disséminée secondaire à leur vaccination par le BCG (vaccin vivant). L'ensemble des tissus lymphoïdes est hypoplasique (thymus, rate et ganglions). Le diagnostic des DICs doit être le plus précoce possible, car chaque infection peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Au niveau immunologique, les enfants atteints de DICs présentent à l'hémogramme une lymphopénie et à l'immunophénotypage lymphocytaire (T, B et NK) une lymphopénie T profonde associée dans certains cas, selon le défaut génétique responsable, à une lymphopénie B ou/et à une lymphopénie des *Natural Killer* (NK). Les taux des immunoglobulines (Ig) G, A et M sont bas et les sérologies anti-infectieuses sont négatives. Il existe une quinzaine de défauts génétiques différents connus, dont la majorité a une transmission autosomique récessive (par exemple le déficit enzymatique en adénosine déaminase (ADA) ou le déficit de la recombinaison VDJ par déficit en RAG1 [*Recombination Activating Gene 1*]) (figure 25.1). Le défaut génétique le plus fréquent responsable de DICs, a une transmission récessive liée à l'X. Il est causé par des mutations dans le gène *IL2RG* codant pour la chaîne commune (ou γc) du récepteur des interleukines (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21. Ce DICs ne touche donc que les garçons (les femmes sont vectrices asymptomatiques) (figure 25.1).

Cinq mécanismes principaux peuvent être à l'origine de l'absence des lymphocytes T chez les enfants atteints de DICs. Ils dépendent du défaut génétique à l'origine de la maladie :

- soit un excès d'apoptose des lymphocytes et des thymocytes (par exemple en cas du déficit enzymatique complet en adénosine déaminase, gène *ADA*), responsable d'un DICs T-B-NK- (figure 25.1);
- soit un défaut de l'ontogénie lymphocytaire T par défaut de signalisation de cytokines primordiales dans le développement des lymphocytes T (par exemple le défaut génétique γc , gène *IL2RG*) responsable d'un DICs T-B + NK- (figure 25.1);

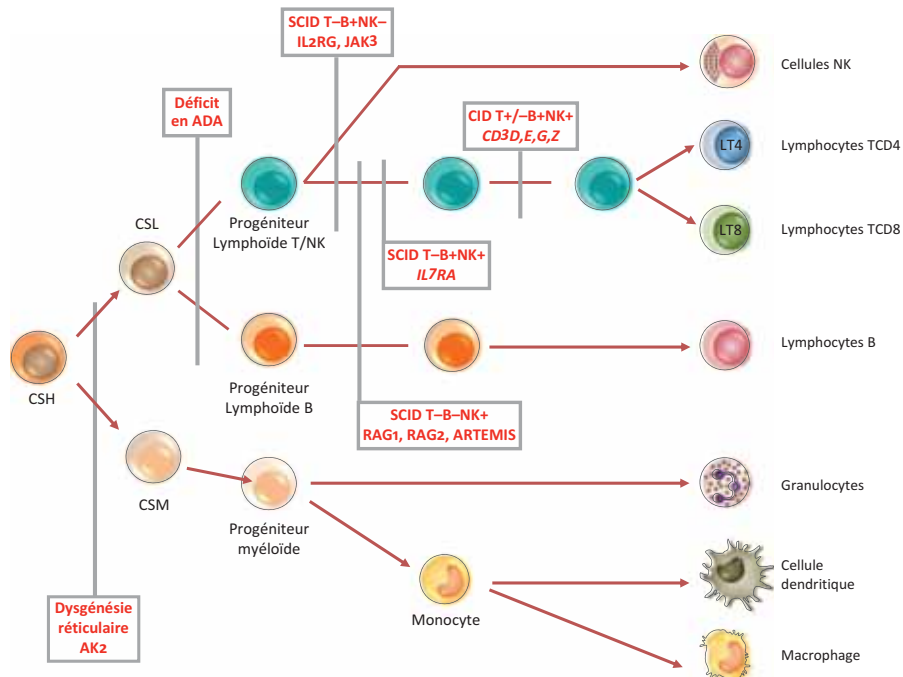


Figure 25.1

Schéma du développement lymphocytaire indiquant stades et mécanismes des différents DICs.

- soit un défaut de la recombinaison VDJ responsable d'un défaut de l'ontogénie lymphocytaire T et B caractérisé par une absence de lymphocytes T et B (par exemple déficit en RAG1) responsable d'un DICs T-B-NK + (figure 25.1);
- soit un défaut de l'ontogénie lymphocytaire T dû à une anomalie génétique d'une des chaînes du co-récepteur du TCR (par exemple le déficit en CD3ε); responsable d'un DICs T-B + NK + (figure 25.1);
- soit responsable d'un défaut de la maturation des lymphocytes T secondaire à une agénésie thymique complète comme chez certains patients avec un syndrome de Di George (microdélétion du chromosome 22).

L'absence d'immunité adaptative est donc responsable du DIH avec une révélation précoce par un spectre infectieux large mettant en jeu le pronostic vital rapidement si ces enfants ne sont pas protégés par un dispositif sans agent pathogène (bulles) en attendant une reconstitution immunologique à l'aide d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

B. Les déficits immunitaires combinés

Les DICs sont définis par une lymphopénie T moins profonde que celle des patients avec des DICs et avec des

fonctions lymphocytaires T prolifératives altérées. Il existe plus de 100 maladies génétiques différentes responsables de DICs qui seront recherchées en fonction du tableau clinique, de la transmission génétique de la maladie et des résultats des explorations immunologiques. Les DICs se révèlent plus tardivement dans la vie, par rapport aux DICs, entre plusieurs mois à plusieurs années de vie. Ils sont caractérisés sur le plan clinique par la survenue d'infections récurrentes (bactériennes, virales, fongiques et à germes opportunistes) avec un tropisme respiratoire et digestif et parfois des manifestations auto-immunes. Les DICs peuvent être parfois syndromiques.

C. Le syndrome de Wiskott-Aldrich

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est une maladie récessive liée à l'X (fréquence 1/250 000) qui associe chez un garçon, un eczéma floride, une thrombopénie avec des plaquettes de petit volume (microplaquettes) et des infections bactériennes et/ou virales répétées. La thrombopénie étant associée à une thrombopathie, ces patients sont à haut risque de développer des hémorragies, notamment cérébrales. Ce syndrome se complique également fréquemment de manifestations auto-immunes (cytopénies,

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

vascularites, néphropathies...) et parfois de lymphoprolifération. Le déficit immunitaire est marqué par une lymphopénie T CD8 et une hypogammaglobulinémie variable. Le gène responsable est localisé sur le chromosome X, il s'agit du gène *WAS* (*Wiskott-Aldrich Syndrome*). La protéine codée par ce gène intervient dans la polymérisation de l'actine, et a donc un rôle dans la migration cellulaire.

D. Les syndromes hyper-IgM par déficit en CD40L et/ou CD40

Les syndromes hyper-IgM sont des déficits génétiquement hétérogènes qui se caractérisent par une hypogammaglobulinémie (IgG et IgA) avec des IgM élevées et une absence de production d'anticorps spécifiques (sérologies négatives). Des mutations de différents gènes ont été identifiées dans ces syndromes, il s'agit de défauts génétiques de la commutation isotypique. Plusieurs défauts génétiques différents ont été décrits (liée à l'X, autosomique récessive et dominante). Deux d'entre eux sont des DIC, les déficits en CD40 Ligand (CD40L, X-récessif) et en CD40 (autosomique récessif), car ces 2 déficits entraînent un défaut de coopération entre les lymphocytes T et les lymphocytes B, lié à une absence d'activation de la voie CD40 (sur le lymphocyte B) et CD40L (sur le lymphocyte T activé). Au niveau clinique, en plus des infections bactériennes en rapport avec le défaut de production d'IgG (déficit humoral), ces patients développent aussi des infections opportunistes (toxoplasmose, pneumocystose, cryptosporidiose...) qui sont secondaires à leur défaut de l'immunité cellulaire (T). Les patients avec les autres causes génétiques de syndrome d'hyper-IgM touchant uniquement les lymphocytes B, n'ont pas d'infections opportunistes, car ils n'ont pas de déficit de l'immunité cellulaire. Ils peuvent cependant présenter des manifestations auto-immunes.

III. Les déficits immunitaires humoraux

Les déficits immunitaires humoraux sont les DIH les plus fréquents. Ils sont généralement révélés par des infections bactériennes ORL et respiratoires. Un déficit héréditaire de l'immunité humorale est une maladie génétique qui ne permet pas une synthèse normale des Ig en réponse à une infection. Ces patients présentent un défaut de production d'anticorps pouvant aller de l'agammaglobulinémie

(lymphopénie B profonde avec absence d'Ig) à un défaut isolé de production d'anticorps antipolysaccharidiques. Les déficits de l'immunité humorale sont parfois secondaires à une absence de lymphocytes T, on parle alors de DIC (voir ci-dessus).

A. L'agammaglobulinémie (absence de lymphocytes B)

Les agammaglobulinémies se manifestent cliniquement après la disparition des anticorps maternels dans la première année de vie par des infections bactériennes récurrentes (septicémies, méningites, arthrites, pneumopathies, otites), puis au cours de l'enfance par des infections digestives parasitaires (giardiasis). Dans de très rares cas, certains patients présentent des méningo-encéphalites virales chroniques à entérovirus. Les agammaglobulinémies se caractérisent au niveau immunologique par une absence des lymphocytes B périphériques à l'immunophénotypage lymphocytaire, une absence d'Ig (G, A et M) et un défaut de production d'anticorps spécifiques (sérologies négatives). Il existe plusieurs formes génétiques d'agammaglobulinémie. Les gènes responsables de ces maladies sont tous impliqués dans la différenciation intramédullaire des lymphocytes B (ontogénèse lymphocytaire B) (figure 25.2). La forme la plus fréquente (85 % des agammaglobulinémies) est l'agammaglobulinémie de Bruton (fréquence 1/250 000) de transmission récessive liée à l'X, consécutive à des mutations du gène *BTK* (*Bruton Tyrosine Kinase*), qui code pour une tyrosine kinase impliquée dans la différenciation intramédullaire des lymphocytes B. Plusieurs autres défauts génétiques à l'origine d'agammaglobulinémie ont une transmission autosomique récessive ou une transmission autosomique dominante.

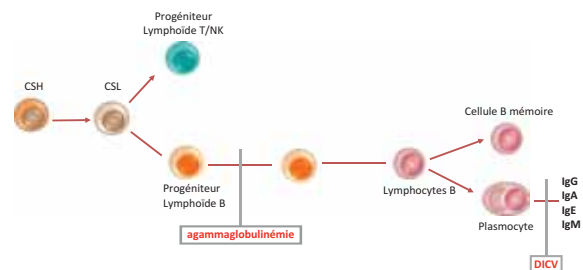


Figure 25.2

Développement lymphocytaire B : stades impactés dans les déficits immunitaires humoraux.

B. Le Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Le DICV est le plus fréquent des DIH, sa prévalence étant estimée à 1 cas/30 000. L'âge de révélation du DICV est plus tardif, généralement après l'adolescence. Ce syndrome est constitué d'un groupe hétérogène de patients et est défini par l'association d'une hypogammaglobulinémie et d'un défaut de production d'anticorps spécifiques. Les patients atteints de DICV ont habituellement un nombre normal de lymphocytes B, mais un défaut des lymphocytes B mémoires-commutés (figure 25.2). Le défaut fonctionnel des lymphocytes T est variable selon les patients, mais le plus souvent modeste. Les symptômes prédominants sont des infections bactériennes, touchant les voies aériennes supérieures et inférieures (sinusites, otites, bronchites et pneumopathies) ainsi que le tractus digestif (*Giardia*, *Campylobacter*, *Salmonella*). Ces infections peuvent être responsables de sinusites chroniques et de bronchiectasies (dilatations des bronches). Cette atteinte prédominante des voies aériennes et du tractus digestif reflète le défaut de l'immunité humorale. Le DICV est également associé dans 40 % des cas à d'autres complications : hyperplasie ganglionnaire, splénomégalie, maladie auto-immune, granulomes tissulaires ou/et survenue de lymphome.

L'étiologie génétique n'est caractérisée que chez moins de 10 % de patients atteints de DICV. Elles ne pourraient rendre compte que d'une partie du déficit immunitaire,

car il est probable que d'autres facteurs peuvent être associés (génétiques, environnementaux...) pour provoquer le défaut de production d'anticorps (figure 25.2). L'étiologie génétique est très hétérogène, car plus de 20 gènes ont été identifiés à ce jour. À titre d'exemple, le déficit autosomique récessif en ICOS (*Inducible T-cell COStimulator*) conduit à l'absence de cette molécule de co-activation du lymphocyte Th folliculaire (figure 25.3). De même, des défauts autosomiques récessifs d'une des molécules du complexe moléculaire associé aux déficits en CD19, CD20, CD21 ou en CD81), conduisent à la présence dans le sang d'une population lymphocytaire B anormale dans ses capacités d'activation. Il en résulte un défaut de sécrétion d'Ig en réponse aux antigènes.

C. Les autres déficits immunitaires humoraux

Le déficit isolé en IgA est très fréquent dans la population générale, puisqu'il touche 1 individu sur 600. La majorité de ces individus sont asymptomatiques, mais certains patients peuvent présenter des infections des voies respiratoires. Le déficit en sous-classes d'IgG, en particulier en IgG2 avec un défaut de production d'anticorps spécifiques peut se voir chez des individus asymptomatiques, alors que d'autres patients présentent des infections virales ou bactériennes des voies respiratoires ou de la sphère ORL. Ces déficits

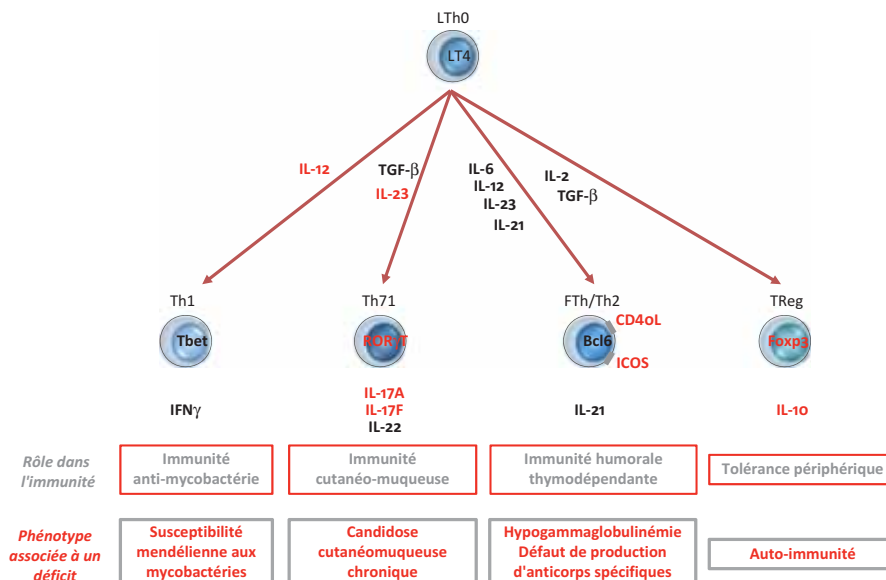


Figure 25.3

Déficits immunitaires héréditaires impliquant les lymphocytes T périphériques.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

peuvent soit se corriger (ex. déficit en IgG2), soit s'aggraver au cours du temps. Un patient avec un déficit complet en IgA peut parfois évoluer vers un déficit en sous-classes d'IgG puis vers un DICV.

Le défaut de production sélectif d'anticorps dirigé contre les antigènes polysaccharidiques est un DIH rare avec une réponse anticorps diminuée aux antigènes polysaccharidiques (bactéries encapsulées : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b et *Neisseria meningitidis*), alors que la réponse anticorps aux antigènes protidiques est conservée. Les dosages pondéraux des Ig et des sous-classes sont normaux. Ce DIH ne peut être diagnostiqué qu'après l'âge de 2 ans. En effet, avant cet âge même le système immunitaire normal des enfants n'est pas capable de répondre aux antigènes polysaccharidiques.

IV. Les déficits des cellules phagocytaires

La phagocytose est un élément essentiel de l'immunité innée qui participe à la défense contre les micro-organismes. Cette fonction est assurée par les polynucléaires neutrophiles, les monocytes sanguins, les macrophages tissulaires et les cellules dendritiques. Les anomalies quantitatives et/ou fonctionnelles de la phagocytose conduisent à des DIH qui s'accompagnent d'infections tissulaires récidivantes par des bactéries pyogènes (abcès) et par des champignons (*Aspergillus*).

A. Les déficits quantitatifs phagocytaires ou neutropénies

Les neutropénies chroniques congénitales font suite à une insuffisance médullaire (insuffisance de fabrication ou défaut de différenciation des cellules). Les neutropénies congénitales sont soit isolées comme l'agranulocytose de Kostmann (mutation autosomique récessive du gène *HAX1*), soit syndromique, comme dans le syndrome de Shwachman-Diamond (mutation autosomique récessive du gène *SDBS* pour *Shwachman-Diamond bodian syndrome*), où la neutropénie s'accompagne d'une insuffisance pancréatique et d'anomalies osseuses. D'autres neutropénies congénitales sont associées à des maladies métaboliques comme la glycogénose de type 1 b. La neutropénie cyclique se traduit par des épisodes de neutropénie marquée, pendant 3 à 6 jours qui se reproduisent

environ toutes les 3 semaines. Des mutations autosomiques dominantes du gène *ELA2* qui code pour une élastase sont impliquées dans la majorité des neutropénies tant chroniques congénitales que cycliques. Ces neutropénies chroniques congénitales se traduisent par de la fièvre, ainsi que des infections cutanées (plaies buccales, infections des oreilles) et péri-orificielles (abcès au niveau de la marge anale) généralement à bactéries Gram négatif et parfois des infections fongiques.

B. Les défauts phagocytaires qualitatifs

La granulomatose septique chronique (CGD) est due à une anomalie fonctionnelle des cellules phagocytaires qui ne peuvent pas produire les dérivés de l'oxygène nécessaires pour détruire les agents pathogènes phagocytés. Les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques sont des cellules phagocytaires qui éliminent les pathogènes qu'ils ont phagocytés en produisant des espèces réactives de l'oxygène. Ces espèces réactives de l'O₂ proviennent de la réduction de l'O₂ en eau par l'enzyme NADPH oxydase au cours de l'explosion oxydative (voir chapitre 4). Les patients porteurs d'un déficit en NADPH oxydase ont un DIH appelé la granulomatose septique chronique. Ce DIH se caractérise par un défaut de l'explosion oxydative des cellules phagocytaires et d'une diminution des capacités de ces cellules à éliminer les pathogènes phagocytés. La fréquence de la maladie est de 1/200 000 avec une transmission de la maladie liée à l'X (*CYBB*) ou autosomique récessive (*CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF3*) selon les sous-unités de la NADPH oxydase dont les gènes sont affectés. Le phénotype clinique est marqué par des infections récidivantes tissulaires bactériennes à *Staphylococcus aureus*, à entérobactéries et/ou mycobactéries) et fongiques (essentiellement à *Aspergillus spp.*). À ces infections tissulaires récidivantes, s'associent des granulomes tissulaires qui peuvent être présents dans différents organes, et dont la formation est liée à l'absence d'élimination des pathogènes ingérés par les phagocytes. Cette atteinte granulomateuse peut être responsable parfois de colite. Sur le plan biologique, l'examen de référence pour le diagnostic de la granulomatose septique chronique est le test à la dihydrorhodamine (DHR) en cytométrie de flux. Ce test évalue la production d'H₂O₂ après activation des cellules phagocytaires. Cette production est anormale chez les patients atteints de granulomatose septique chronique.

V. Les déficits immunitaires du complément

Le complément joue un rôle majeur dans l'immunité innée, par ses trois voies d'activation (classique, alterne et des lectines, voir chapitre 5). Ce système agit en coopération avec d'autres acteurs du système immunitaire pour l'élimination des complexes immuns, l'augmentation de la phagocytose par les opsonines ou la co-activation lymphocytaire B (voir chapitre 5). Il peut aussi agir seul pour la lyse cellulaire par le complexe d'attaque membranaire. En raison des fonctions du complément, certains déficits génétiques confèrent une susceptibilité particulière aux infections aux bactéries encapsulées. Les déficits héréditaires en complément peuvent également s'accompagner de pathologies auto-immunes et le déficit en C1 inhibiteur est responsable de l'angio-œdème héréditaire de type 1.

A. Les déficits de la voie classique, de la voie alterne et en C3

Les déficits autosomiques récessifs en facteurs C2, C3 ou C4, prédisposent aux infections bactériennes encapsulées : *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* type b. Ces infections intéressent le plus souvent les voies aériennes supérieures, le poumon et peuvent être à l'origine d'infections bactériennes invasives (bactériémie et méningites).

Les déficits en facteur H et en facteur I conduisent à un déficit secondaire en C3 par consommation et prédisposent également aux infections invasives à germes encapsulés. Le déficit en properdine, lié à l'X, expose à un risque accru d'infections fulminantes (purpura) à *N. meningitidis*. Les déficits en complément peuvent également s'accompagner d'autres pathologies comme le lupus érythémateux systémique souvent associé aux déficits en C1 ou C4, ou d'atteintes rénales en cas de déficit en C3 ou en facteur H.

B. Les déficits du complexe d'attaque membranaire du complément

Les déficits autosomiques récessifs des facteurs de la voie terminale du complément (complexe d'attaque membranaire) C5, C6, C7, C8 et C9 exposent de façon quasi exclusive aux infections à *Neisseria meningitidis* et à *Neisseria*

gonorrhoeae. Ceci illustre l'importance de la voie terminale dans la défense contre les infections à *Neisseria*. Les infections à méningocoque chez ces patients se caractérisent par leur survenue à l'adolescence et par leur évolution moins sévère que dans la population générale avec une mortalité moindre, mais des récurrences fréquentes (dans la moitié des cas).

VI. Les autres déficits immunitaires innés

Le syndrome de susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes résulte d'un défaut de l'axe Interféron (IFN) γ produit par lymphocytes T et NK. Ce syndrome est hétérogène cliniquement, histologiquement et génétiquement. L'expression clinique est de gravité variable selon le défaut identifié. Il se traduit par des infections ganglionnaires ou disséminées à BCG ou/et à mycobactéries atypiques habituellement non pathogènes (exemple *M. avium*). La description de ces défauts génétiques souligne le rôle primordial de l'immunité IFN γ -dépendante dans la défense contre les infections à mycobactéries (figure 25.3).

Les défauts génétiques autosomiques récessifs en IRAK-4 et en MyD88 se compliquent d'infections bactériennes (*S. pneumoniae*, *S. aureus*...) sévères et récurrentes (méningites, sepsis, abcès profond ou arthrites). IRAK-4 et MyD88 interviennent dans la signalisation des *Toll-Like Receptors* (TLRs, récepteurs de l'immunité innée) et de l'IL-1R (récepteurs de cytokines pro-inflammatoires). Ces défauts génétiques sont responsables d'un défaut de production de cytokines pro-inflammatoires (ex. IL-6, TNF) et donc d'un défaut de l'initiation de la réponse immunitaire (voir chapitre 4).

VII. Les déficits de l'homéostasie du système immunitaire

Ces DIH touchent des gènes importants dans les mécanismes de régulation du système immunitaire. Ils peuvent se caractériser au niveau clinique par la survenue de syndromes d'activation lymphohistiocytaire, de manifestations auto-inflammatoires, auto-immunes, de lymphoproliférations ou bien de néoplasies. Plus de 20 maladies génétiques différentes entrent dans ce groupe, il ne sera donné ici que 3 exemples.

A. Le déficit en FoxP3 ou IPEX (*Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked syndrome*)

Ce DIH associe chez un garçon (maladie récessive liée à l'X) un eczéma et des manifestations d'auto-immunité importantes, sévères et à début habituellement très précoce (entéropathie, diabète, thyroïdite et cytopénie) avec la présence d'auto-anticorps. Les patients IPEX ont des mutations hémizygotiques dans le gène *FOXP3*. Ce gène code pour un facteur de transcription qui est exprimé dans les lymphocytes T régulateurs (CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺) (figure 25.3). Ces patients n'ont donc pas de lymphocytes T régulateurs fonctionnels pour réguler négativement les lymphocytes autoréactifs qui provoquent alors les manifestations auto-immunes précoces chez ces patients.

B. Le syndrome d'APECED ou APS-1

Ce syndrome (*Autoimmune PolyEndocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy* ou *Autoimmune Polyendocrine Syndrome* de type 1 [APS-1]) se caractérise par une candidose cutanéomuqueuse (CMC), une atteinte polyendocrinienne auto-immune (insuffisances surrénaliennes, ovariennes, parathyroïdiennes) et parfois d'autres manifestations (vitiligo, alopecie, hypoplasie de l'émail dentaire). C'est une maladie autosomique récessive ou dominante due à des mutations du gène *AIRE* (*Auto-Immune Regulator*). *AIRE* est un facteur de transcription exprimé par les cellules épithéliales médullaires thymiques permettant l'expression thymique des antigènes du soi ce qui permet de sélectionner et de détruire au niveau thymique les lymphocytes T auto-réactifs. Les patients ayant un déficit en *AIRE* ont donc de nombreux lymphocytes T circulants auto-réactifs par manque de sélection thymique. Récemment, il a été démontré que la prédisposition aux infections à *Candida* était aussi une manifestation auto-immune liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre des cytokines importantes dans l'immunité muqueuse IL-17A, IL-17 F et IL-22, notamment vis-à-vis du *Candida* (figure 25.3).

C. Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X

Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP, ou syndrome de Purtilo) se caractérise par un phénotype clinique et biologique est assez stéréotypé avec une vulnérabilité particu-

lière à la primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), avec Syndrome d'activation macrophagique (SAM), attribué à une hyperactivité des lymphocytes T CD8 spécifiques de l'EBV. Cette infection peut être responsable d'une évolution fatale fréquente au moment de la primo-infection EBV. Quand l'évolution est favorable, un grand nombre de patients développe secondairement une hypogammaglobulinémie symptomatique. Chez les sujets masculins, deux maladies génétiques liées à l'X sont responsables de ce tableau clinique : les déficits en *SAP* (*Signalling Lymphocyte Activation Molecular [SLAM] associated protein*), codé par *SH2D1A*, et le déficit en *XIAP* (*X-Linked Inhibitor of Apoptosis Protein*). Chez les patients déficitaires en *XIAP* des manifestations digestives similaires à la maladie de Crohn ont été rapportées.

VIII. En pratique

A. Les signes cliniques devant faire suspecter un défaut de l'immunité et explorations biologiques pour leur diagnostic

- Notions d'antécédents familiaux de DIH, signes cliniques similaires ou de décès inexpliqué en bas âge.
- Certaines infections bactériennes, mycobactériennes, virales ou fongiques isolées récurrentes et/ou sévères vont donc orienter la démarche diagnostique vers un DIH :
 - infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses,
 - infections bactériennes sévères invasives (méningite, sepsis),
 - infections bactériennes ou fongiques récurrentes (cutanées, tissulaires, invasives...),
 - infections inhabituelles et/ou d'évolution inhabituelle (infection par un germe opportuniste, diarrhée infectieuse persistante, candidose cutanéomuqueuse récidivante, dissémination d'un vaccin vivant atténué tel que le BCG...).
- Une cassure de la courbe staturo-pondérale et/ou une diarrhée persistante.
 - D'autres signes cliniques associés, dont on doit rechercher la présence car ils sont évocateurs de certains DIH : eczéma, anomalies de la peau et des muqueuses :
 - manifestations auto-immunes (cytopénies auto-immunes, glomérulonéphrite, arthrite, vitiligo, lupus, thyroïdite...);
 - inflammation chronique;
 - complications des infections : dilatation des bronches, sinusites chroniques...;

- lympho-proliférations (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie);
- tumeurs (lymphomes et cancers épithéliaux, thymome...).

B. Les explorations immunologiques à réaliser en cas de suspicion de DIH

Étape n° 1 : examens de première intention

Dans un premier temps, il est nécessaire d'exclure une origine secondaire du déficit immunitaire comme une infection par le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) et/ou par le HTLV (*Human T Lymphotropic Virus*), un diabète, une mucoviscidose, une hémopathie lymphoïde (leucémie lymphoïde chronique, myélome), une leucémie aiguë, la prise de médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes, ciclosporine, azathioprine, cyclophosphamide, chimiothérapies...), un syndrome néphrotique, une entéropathie exsudative ou bien une transplantation d'organe...

L'orientation vers un diagnostic de DIH s'appuie sur des examens simples :

- un hémogramme (NFS) avec une formule leucocytaire;
- un dosage pondéral Ig (G, A, M);
- des sérologies post-vaccinales et/ou post-infectieuses.

a) L'hémogramme

La formule leucocytaire doit être interprétée en valeur absolue, et selon l'âge du patient (tenir compte notamment de l'hyperlymphocytose physiologique du jeune enfant). Il faudra rechercher la présence des anomalies suivantes :

- une neutropénie :
 - si elle est isolée et < 500 polynucléaires neutrophiles par mm^3 , elle peut être responsable à elle seule des manifestations infectieuses observées,
 - si elle est chronique, sans aucun auto-anticorps antipolynucléaire identifié, on pourra alors rechercher des causes de neutropénies congénitales;
- une anémie et/ou une thrombopénie, qui peuvent représenter des arguments en faveur d'une complication auto-immune;
- des corps de Jolly et des plaquettes de petite taille, permettant d'évoquer, respectivement, une asplénie et un syndrome de Wiskott-Aldrich;
- une lymphopénie chez l'enfant ou l'adulte jeune doit faire rechercher un déficit de l'immunité cellulaire (immunité dépendante des lymphocytes T) par des examens complémentaires.

b) Le dosage pondéral des Ig plasmatiques (G, A, M)

Les taux des IgG, IgA et IgM doivent être interprétés en fonction de l'âge, en raison de grandes variations dans la petite enfance. Ils sont ininterprétables avant l'âge de 4 mois à cause de la persistance d'IgG d'origine maternelle chez les nourrissons. Chez l'adulte, une électrophorèse des protéines peut être réalisée en première intention avant le dosage pondéral des Ig, car les taux des Ig sont stables à l'âge adulte. Ces dosages permettent d'apprécier la production globale d'anticorps, indépendamment de leur spécificité, afin d'apporter des arguments pour le diagnostic des DIH humoraux touchant les lymphocytes B, et des DICs touchant les lymphocytes B et T.

c) Les sérologies post-vaccinales et/ou post-infectieuses

Elles permettent d'évaluer la capacité de production d'anticorps spécifiques en réponse à la stimulation par un pathogène ou un composé vaccinal. Elles sont également ininterprétables avant l'âge de 6 mois en raison de la persistance d'IgG maternelles pouvant entraîner des résultats faussement positifs. L'interprétation doit tenir compte du type d'immunisation (naturelle ou vaccinale) ainsi que du délai entre l'immunisation et la réalisation de la sérologie.

Il existe deux types d'anticorps produits :

- les anticorps de type antiprotéique, produits après une infection ou une vaccination et qui nécessitent une coopération des lymphocytes B et T;
- les anticorps de type antipolysaccharidique, qui ne font appel qu'aux lymphocytes B et qui sont produits après une infection par une bactérie encapsulée (ex. : pneumocoque) ou après vaccination par un vaccin non conjugué. Les anticorps antipolysaccharidiques ne sont pas évaluables avant l'âge de 2 ans en raison d'un défaut de production physiologique de ce type d'anticorps chez le petit enfant. En pratique, les sérologies antidiptérique, antitétanique et antipneumococcique ou virales (CMV, HSV, VZV...) sont suffisantes pour évaluer la réponse humorale spécifique, et il n'est pas nécessaire de multiplier les sérologies.

Étape n° 2

Si les examens de première intention mettent en évidence au moins une des anomalies suivantes, on complètera le bilan par un phénotypage lymphocytaire T, B et NK :

- une lymphopénie isolée et contrôlée;
- une hypogammaglobulinémie;

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

- des sérologies basses ou nulles après une infection par le micro-organisme exploré sérologiquement;
- un défaut isolé de production d'anticorps post-vaccinaux, contrôlé 3 à 6 semaines après revaccination.

Le phénotypage lymphocytaire permet de quantifier les lymphocytes T (CD3⁺), les sous-populations lymphocytaires T auxiliaires CD4⁺ et T cytotoxiques CD8⁺, les lymphocytes B (CD19⁺, CD20⁺), et les cellules *Natural Killer* (NK) (CD16⁺, CD56⁺) à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques, en cytométrie de flux. Les résultats sont à interpréter en valeurs absolues et en pourcentage, selon l'âge du patient.

Étape n° 3

D'autres examens peuvent également être proposés en fonction du contexte clinique initial : exploration du complément, étude de l'explosion oxydative, dosage des IgE totales, étude de l'immunité innée.



À retenir

- Les Déficiences immunitaires héréditaires (DIH) se caractérisent par la survenue d'infections sévères, récurrentes et/ou inhabituelles.
- Les patients atteints de Déficiences immunitaires combinées (DIC) ont une susceptibilité infectieuse avec un spectre large (bactérienne, fongique, virale, parasitaire et en particulier aux germes opportunistes).
- Les déficiences de l'immunité humorale et du complément ont une susceptibilité à développer des infections bactériennes, en particulier encapsulées.
- Les patients atteints de déficiences immunitaires phagocytaires ont une susceptibilité de développer des infections bactériennes pyogènes et fongiques tissulaires.



À retenir

Déficit immunitaire commun variable (DICV)

- Déficit immunitaire fréquent : 1/30 000.
- De mécanismes et d'expression très variable.
- Âge de révélation tardive (après l'adolescence).
- Déficit majoritairement humoral.
- Clinique associant principalement des infections respiratoires, ORL et digestives mais évolution pouvant être émaillée de maladies auto-immunes, de granulomatose, de lymphomes ou de cancers.
- L'anomalie biologique la plus caractéristique est une hypogammaglobulinémie (avec hypo IgG associée soit à une hypo IgA ou une hypo IgM).
- La génétique est très hétérogène (> 20 gènes) et la cause génétique n'est identifiée que chez moins de 10 % des patients.

Chapitre

26

c0130

Les mécanismes des anomalies acquises du développement de l'immunité : immunopathologie de l'infection par le VIH

Guislaine Carcelain²⁷, Olivier Lambotte²⁸, Jean-Daniel Lelièvre, Laurence Weiss

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	210
II. Épidémiologie et clinique	210
III. Les acteurs en présence : le virus VIH et le système immunitaire	211
IV. L'infection par le VIH : physiopathologie et immunopathologie	214

²⁷ Coordinatrice de ce chapitre.

²⁸ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

L'infection par le VIH prédispose, de par le déficit immunitaire, qu'il induit à la survenue d'infections dites opportunistes. Celles-ci sont parfois caractéristiques de cette infection. Ainsi la survenue d'une pneumocystose pulmonaire chez un sujet non connu comme étant immunodéprimé (prise d'immunosuppresseurs par exemple) doit faire évoquer une infection par le VIH. Cependant la survenue d'infections plus banales comme une pneumopathie à pneumocoque doit également conduire à se poser la question d'une infection VIH sous-jacente. Un des enjeux majeurs de santé publique à l'échelle mondiale est – outre bien évidemment de prévenir la survenue de cette infection – de la dépister avant que les signes d'immunodépression ne surviennent.

II. Épidémiologie et clinique

Actuellement, 35 millions de personnes sont infectées par le VIH dans le monde dont près de 25 millions en Afrique subsaharienne. En France, entre 100 000 et 130 000 personnes seraient infectées. L'épidémie semble se stabiliser du fait de l'accès croissant aux traitements et de la diffusion des messages de prévention et de dépistage. Néanmoins, on estime que 40 000 à 50 000 personnes en France ignorent leur séropositivité VIH.

La transmission du VIH se fait par voies sexuelle, sanguine et par transmission verticale de la mère à l'enfant (au 3^e trimestre de la grossesse, à l'accouchement et pendant l'allaitement). Plus la quantité de virus (charge virale) est importante dans le liquide contaminant, plus le risque de transmission est élevé.

Les premières semaines qui suivent l'entrée du virus dans l'organisme correspondent à la phase de primo-infection (figure 26.1). Le virus se multiplie alors intensivement dans ses cellules cibles, les lymphocytes T CD4+ essentiellement, mais aussi les macrophages comme ceux présents dans les poumons et les cellules de la microglie du cerveau. Du fait de l'action du système immunitaire et notamment de la réponse lymphocytaire T CD8+, la réplication virale diminue ensuite pour se stabiliser à un niveau qui est prédictif du délai de progression de la maladie en l'absence de traitement. Plus la charge virale plasmatique (quantité d'ARN viral dans le plasma) est élevée, plus l'évolution de la maladie est rapide. À cette phase initiale fait suite une phase dite asymptomatique (ou d'infection chronique) car associée à très peu de manifestations cliniques durant laquelle le virus continue de se répliquer, tandis que le taux de lymphocytes T CD4+ circulants baisse régulièrement. Les lymphocytes T CD4+ coordonnant la réponse immunitaire, la lymphopénie CD4+ aboutit à un état d'immunodépression principalement cellulaire, mais également humoral. Ceci conduit à une susceptibilité accrue à certaines infections (pneumocystose par exemple) ou à la réactivation de pathogènes intra-cellulaires ayant déjà infectés l'individu et persistant de manière latente comme la tuberculose, la toxoplasmose ou les infections par les *herpes virus* comme par exemple le cytomégalovirus (CMV). Ceci explique que l'on cherchera au moment du diagnostic de l'infection VIH la présence de stigmates d'infections par ces pathogènes (sérologie toxoplasmose, CMV...) afin de prévenir leur réactivation chez un patient fortement immunodéprimé. Le risque de tumeurs viro-induites est également élevé (Sarcome de Kaposi, lymphome à Epstein-Barr virus [EBV]). La survenue de ces infections, appelées « opportunistes », définit le stade ultime de l'infection : le syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA). Ce stade survient en

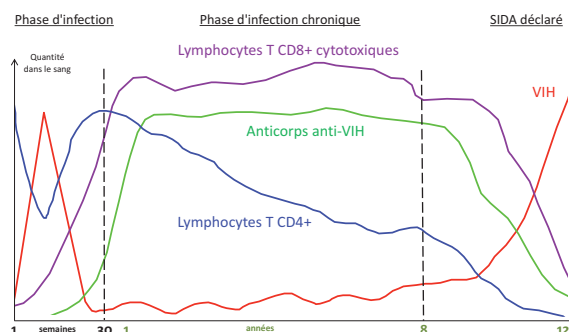


Figure 26.1

Évolution de la lymphopénie T CD4+ et des réponses immunitaires au cours de l'infection naturelle de l'infection par le VIH.

règle générale quand le chiffre de lymphocytes T CD4 + passe en dessous de 0,2 G/L (200/ μ L). En l'absence de traitement antirétroviral, l'évolution est fatale en moyenne 8 à 10 ans après la primo-infection. Cependant, la combinaison de plusieurs familles d'antirétroviraux permet de bloquer la réplication du virus et transforme l'infection par le VIH en infection chronique, dont les manifestations cliniques sont assez différentes de celles de l'infection en l'absence de traitement (voir ci-dessous).

III. Les acteurs en présence : le virus VIH et le système immunitaire

A. Le virus et le cycle viral

Le VIH est un rétrovirus. Il s'agit d'un virus à ARN enveloppé, qui appartient à la famille des lentivirus. Deux types de VIH ont été identifiés chez l'homme : le VIH-1- divisé lui-même en quatre groupes distincts, les groupes M, N, O et P- et le VIH-2. Le groupe M (*Major*) du VIH-1 est de très loin le groupe majoritaire dans le monde et comporte de nombreux sous-types.

Le VIH est un virus dont le génome comporte 9 gènes codant pour 15 protéines. Les plus importants sont les gènes *Env*, codant pour les protéines d'enveloppe du virus et en particulier les deux protéines gp120 et gp41, *Gag* qui code pour les protéines de la capsid virale, et *Pol* qui code pour les enzymes virales dont la transcriptase inverse et l'intégrase.

Le virus infecte des cellules cibles exprimant la molécule CD4 qui est le récepteur de la protéine gp120 de l'enveloppe virale. La première étape de l'infection est donc la liaison de gp120 sur la molécule CD4. Cette liaison entraîne un changement conformationnel de la gp120 qui démasque un site de liaison à un co-récepteur d'entrée. Deux co-récepteurs principaux ont été caractérisés, ce sont les récepteurs de chimiokines CCR5 et CXCR4. La liaison de gp120 avec le co-récepteur modifie la structure de l'enveloppe virale et conduit à l'exposition d'une région hydrophobe d'une autre protéine de l'enveloppe virale, gp41. Cette région est appelée « peptide de fusion ». Ce peptide s'insère dans la membrane de la cellule cible, la déstabilise, et conduit à la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane cellulaire et à l'entrée de la nucléocapside virale dans le cytoplasme de la cellule cible. La nucléocapside libère alors l'ARN viral et les enzymes virales dont la transcriptase inverse et l'intégrase.

Une fois l'ARN viral libéré dans le cytoplasme, il est rétro-transcrit par la transcriptase inverse et ensuite intégré dans l'ADN de la cellule hôte sous forme d'ADN proviral, constituant ce qu'on appelle alors le réservoir viral. Sous l'effet de différents stimuli, la cellule peut s'activer, l'ADN proviral sera alors transcrit en ARN viral puis traduit en protéines virales qui après maturation pourra permettre la production de nouveaux virions qui quitteront la cellule. En l'absence de traitement et notamment à la phase aiguë de l'infection, la réplication est intense : 1 à 10 milliards de virions sont produits chaque jour chez un patient non traité. Comme tous les virus, la réplication est sensible aux erreurs, cependant contrairement aux virus à ADN, les virus à ARN tels que le VIH ne possèdent pas les ADN polymérases permettant de détecter et corriger ces erreurs. L'enzyme à l'origine des erreurs est dans le cas du VIH la transcriptase inverse. La réplication du virus étant intense il s'en suit la génération d'un taux élevé de mutations sur l'ADN rétro-transcrit. Ces mutations peuvent toucher des gènes importants pour le virus et les mutations aboutiront alors à des ADN proviraux incapables de donner naissance à des particules virales infectieuses mais elles peuvent également induire des polymorphismes tout à fait viables, ceci notamment au niveau du gène *Env*. Ceci explique la survenue au cours de l'évolution de différents groupes puis sous types de virus (voir ci-dessus) mais a surtout une conséquence plus directe à l'échelon individuel. En effet la réponse immunitaire décalée par rapport à l'intense et très rapide réplication virale n'arrive pas à faire face à un taux de variants beaucoup trop nombreux.

B. Les cellules cibles

Les cellules cibles du VIH doivent donc à la fois exprimer la molécule CD4 et l'un des deux co-récepteurs d'entrée à leur membrane. Les souches de VIH qui utilisent CCR5 sont dites à tropisme « R5 » et sont majoritaires. Celles qui utilisent CXCR4 sont dites à tropisme « X4 ». Celles qui utilisent soit l'un soit l'autre de ces co-récepteurs sont dites à double tropisme. Lors de la primo-infection, tous les virus sont majoritairement R5 et l'apparition de souches X4 au cours de l'évolution traduit une accélération de la maladie.

Le virus VIH infecte principalement les lymphocytes T CD4 +. Il peut aussi infecter d'autres cellules exprimant la molécule CD4 à une moindre intensité : les cellules de la lignée monocyttaire (monocytes mais surtout macrophages...), et dans une moindre mesure les cellules dendritiques, et certains thymocytes. L'infection de la microglie explique qu'outre un déficit immunitaire, l'infection VIH puisse induire – en l'absence de traitement – des encéphalites.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Les lymphocytes T CD4+ infectés de manière active ont une durée de vie très brève de 24 à 48 heures, mais les macrophages peuvent produire du virus de manière prolongée sans effet cytopathogène. Il est important de noter qu'une faible proportion de lymphocytes T CD4+ infectés survit à l'infection. Dans ce cas particulier, l'ADN viral intégré dans l'ADN cellulaire n'est pas transcrit et le VIH, qui infecte ces cellules mais ne se réplique pas, n'est donc pas détecté par le système immunitaire. Ces cellules sont principalement des lymphocytes T CD4+ mémoires, ont une durée de vie prolongée et représentent le réservoir principal du virus.

C. Les réponses immunitaires mises en place contre le VIH

Initialement, les barrières muqueuses jouent un rôle mécanique essentiel pour empêcher le virus de pénétrer dans l'organisme (figure 26.2).

Les muqueuses épithéliales possèdent des défenses innées qui s'opposent précocement à la réplication locale du virus, notamment par la sécrétion de peptides antimicrobiens, de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Initialement l'infection est le fait d'un seul ou quelques

virus qui vont répliquer localement puis diffuser dans l'organisme pour atteindre leurs cellules cibles localisées de façon préférentielle dans le tube digestif. Il s'en suit une réplication intense à laquelle l'organisme va répondre par une réponse cytokinique/chimiokinique de forte ampleur (orage cytokinique). Cette réponse permet le recrutement de nombreuses cellules immunocompétentes dont les cellules dendritiques plasmacytoïdes (*plasmacytoid Dendritic Cells*, pDC en anglais) qui ont un effet antiviral par la production d'Interférons de type I et de MIP-1 α et amplifient les réponses immunes innées et adaptatives (IFN- γ , IL-15, IL-18). Ces cellules qui sont présentes en nombre limité dans les muqueuses à l'état basal y migrent rapidement dans les premières semaines de l'infection. Cette migration de cellules immunes au site de l'infection facilite en même temps la dissémination du pathogène en augmentant localement la quantité de cellules cibles du virus et de fait le nombre de cellules infectées.

Comme dans la plupart des infections virales, les lymphocytes NK s'amplifient précocement et participent à la défense immune en lysant des cibles infectées, en sécrétant des cytokines et chimiokines antivirales et en coopérant avec les cellules dendritiques pour la mise en place de réponses T spécifiques du virus.

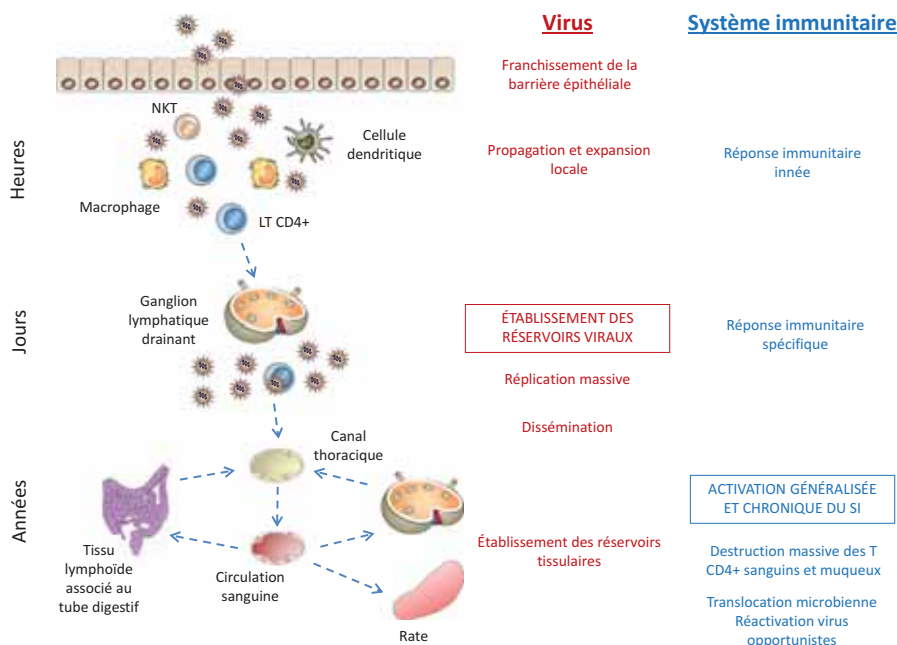


Figure 26.2 Interactions du virus et du système immunitaire en Primo-infection.

À ce stade, les réponses innées ne sont pas capables de contrôler le nombre de cellules infectées présentes et cela conduit à la mise en place dans les organes lymphoïdes secondaires de réponses spécifiques. Ainsi, la contamination par le VIH peut-elle conduire en 2 à 3 semaines environ à un tableau clinique aigu assez similaire à une infection grippale avec fréquemment de la fièvre et une lymphadénopathie. Pendant cette phase, le virus se réplique alors souvent de façon spectaculaire, avec un maximum vers 21–28 jours. Secondairement, les puissantes réponses immunes spécifiques permettent de contrôler la réplication du virus sans toutefois assurer son éradication.

Dès la fin de la première semaine de l'infection, les lymphocytes T CD8+, en particulier cytotoxiques, deviennent détectables et leur fréquence s'amplifie progressivement jusqu'à atteindre des fréquences de 5 à 10 % (figure 26.1). Cette réponse est cependant décalée par rapport au pic de réplication virale. Cette réponse T CD8 est dirigée initialement contre les protéines virales ENV et NEF (protéine régulatrice), et s'élargit après le contrôle du pic viral aux autres protéines virales. Ces lymphocytes T CD8+ jouent un rôle majeur en permettant une réduction considérable de la réplication virale pendant la primo-infection en détruisant les cellules dans lesquelles le virus se réplique. Ils jouent également un rôle important en concourant à la déplétion des lymphocytes T CD4+ infectés et à la désorganisation du tissu lymphoïde. Ces lymphocytes T CD8+ spécifiques assurent néanmoins leur fonction effectrice protectrice également par la production de chimiokines (RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β) qui vont effectuer leur action en interagissant avec leur co-récepteur CCR5 qui est un co-récepteur d'entrée du VIH et qui de fait sera bloqué.

Ces lymphocytes T CD8+ anti-VIH persistent en quantité importante tout au long de l'évolution de la maladie. Cependant, comme nous l'avons vu la réplication virale est rapide intense et source de mutations très fréquentes. Ainsi, très rapidement au moment de réplication virale la plus intense, apparaissent les premiers virus mutants échappant à la pression de sélection imposée par les lymphocytes T CD8+. Les lymphocytes T CD8+ correspondant aux épitopes viraux initialement présentés et reconnus décroissent rapidement, et de nouvelles réponses lymphocytaires T CD8+ dirigées vers les séquences mutées se mettent en place, induisant une nouvelle pression de sélection et favorisant ainsi de nouvelles mutations. Cette course-poursuite entre la réponse T CD8+ spécifique et le virus se déroule tout au long de la phase asymptomatique de l'infection, tant que

les cellules T CD4+ auxiliaires sont capables d'aider cette perpétuelle mise en place de nouveaux clones T CD8+. La réponse lymphocytaire B est encore plus décalée dans le temps que la réponse T CD8+ (figure 26.1). Elle est dirigée contre toutes les protéines du VIH d'enveloppe et de capsid dès sa mise en place et la séroconversion est détectée habituellement 3 à 4 semaines après la contamination avec les tests ELISA actuels de quatrième génération. C'est la détection des anticorps produits contre ces différentes protéines virales qui permet de poser le diagnostic de séropositivité par des tests appropriés. La forte réplication du virus avec un grand nombre de mutations, la conformation des protéines d'enveloppe empêchant l'accès de nombreuses régions à la reconnaissance par les BCR, le fait que l'enveloppe du virus se pare de nombreuses protéines cellulaires expliquent que cette réponse B soit de mauvaise qualité. Ainsi la production d'anticorps neutralisants est faible et détectée tardivement généralement après le 6^e mois post-infection et dans la plupart du temps ces anticorps neutralisants ne neutralisent que quelques variants viraux. L'induction naturelle d'anticorps très efficaces susceptible de neutraliser un très grand nombre de souches virales est cependant possible chez un petit nombre d'individus (< 1 %). Cette constatation récente a d'ailleurs revigoré de manière importante la recherche d'un vaccin anti VIH.

Les réponses CD4 auxiliaires spécifiques sont indispensables à la génération des réponses T CD8+ cytotoxiques et à la production d'anticorps. Ces lymphocytes prolifèrent précocement au stade de primo-infection où leur présence est indispensable à l'amplification rapide des réponses T CD8+ qui contrôlent la réplication virale. Leurs cibles antigéniques principales semblent être les protéines virales de capsid (p24), de matrice (p17) et d'enveloppe. Les LT CD4+ Th1 anti-VIH disparaissent rapidement au décours de la primo-infection, probablement du fait de leur infection très précoce et de leur forte activation conduisant à l'apoptose. Il est cependant possible de les détecter tout au long de la phase asymptomatique à de très faibles fréquences proches de 0,1 %, en mettant en évidence l'IFN- γ et l'IL-2 qu'elles produisent. Leur rôle déterminant est souligné par le fait que la persistance de cette réponse à de forts niveaux est associée à la non-progression ou à la progression lente de certains patients. La réponse T CD4+ Th1 anti-VIH devient cependant rapidement suboptimale au décours de la primo-infection, ce qui a des conséquences sur les réponses T CD8+ spécifiques au cours de la phase asymptomatique de l'infection. En effet, en l'absence de

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

réponses T CD4+ adéquates, la course-poursuite entre le virus et les lymphocytes T CD8+ anti-VIH épuise le système immunitaire par l'activation qu'elle induit. Ceci conduit à l'accumulation de lymphocytes T CD8+ anti-VIH mémoires très différenciés et activés, ayant perdu l'expression des molécules de costimulation et exprimant de façon très augmentée des molécules inhibitrices telles que la molécule PD1. Ces cellules T CD8+ spécifiques non fonctionnelles pourraient participer à l'incapacité du système immunitaire à contrôler le virus efficacement. En phase terminale, la destruction complète de la réponse auxiliaire anti-VIH aboutit à la disparition concomitante de l'ensemble des réponses immunes anti-VIH.

Ainsi, l'infection par le VIH sollicite donc tous les acteurs essentiels du système immunitaire, mais la destruction des lymphocytes T CD4+, la rapidité d'évolution du virus et l'activation généralisée du système immunitaire qui s'ensuit, conduisent les réponses immunes spécifiques anti-VIH à l'échec.

IV. L'infection par le VIH : physiopathologie et immunopathologie

A. La primo-infection

Les modèles simiens ont permis de bien comprendre la physiopathologie de cette phase de l'infection. Les premières semaines de l'infection sont très dynamiques et permettent la mise en place de réponses immunes qui contrôlent le virus mais dans le même temps engendrent des dommages considérables au système immunitaire et à son micro-environnement. Les réponses innées et adaptatives qui se mettent en place dans les phases très précoces de la primo-infection sont déterminantes pour l'évolution ultérieure de l'infection.

L'infection par voie muqueuse se fait au niveau de la muqueuse génitale ou rectale, là où l'épithélium est le plus mince, probablement facilitée par des brèches dans la muqueuse ou des co-infections génitales (figure 26.2). Le virus traverse l'épithélium en très faible quantité en quelques heures, ce qui conduit à la sélection d'une ou de quelques souches virales au départ. La migration du virus dans la muqueuse est facilitée par les cellules dendritiques myéloïdes résidentes qui peuvent être infectées mais surtout lier le virus par des récepteurs de type lectine comme DC-SIGN. À la suite de son entrée dans l'hôte, le VIH reste

indétectable une dizaine de jours. Ceci peut s'expliquer entre autres par le peu de cellules cibles disponibles dans la zone d'infection sous-épithéliale ou sous-muqueuse et par la mise en place de réponses immunes innées.

Paradoxalement, la réponse immunitaire, en multipliant localement le nombre de cellules pour combattre le virus, lui fournit toutes les cibles possibles pour qu'il se multiplie. En effet, on constate alors un afflux de lymphocytes T CD4+ activés qui s'infectent et de cellules dendritiques myéloïdes qui capturent le virus toujours infectieux. Ces cellules migrent dans les ganglions, activent les lymphocytes T CD4+ qui s'y trouvent, ce qui conduit à leur infection par les virus « transportés » par les cellules dendritiques (figure 26.2). La transmission du virus se fait majoritairement par contacts intercellulaires. On estime que la dissémination entre le site de réplication locale intramuqueuse et les ganglions lymphatiques prend une semaine. Ensuite, entre la 2^e et la 4^e semaine, le virus dissémine à l'ensemble des organes lymphoïdes secondaires. Cette phase est facilitée par une réplication intense du virus secondaire à l'infection des lymphocytes T CD4+ qui une fois activés vont permettre la réplication conjointe du virus qui utilise à cette fin les facteurs de transcription cellulaires. Le virus va en particulier, coloniser rapidement le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT pour *Mucosae-Associated Lymphoid Tissue*, voir chapitre 17) qui contient la plus grande partie des lymphocytes T CD4+ de l'organisme. Le VIH rencontre dans la muqueuse intestinale un grand nombre de lymphocytes T CD4+ CCR5+ mémoires activés qui constituent une cible idéale et qu'il détruit. Environ 20 % des cellules T CD4+ du MALT sont infectées en primo-infection, et plus de 60 % des cellules CD4+ de cette muqueuse sont détruites par apoptose au moment où la réplication virale atteint son maximum avec généralement 1 million de copies d'ARN par mL de sang (jours 21–28). De plus, l'inflammation locale importante est associée à l'inhibition du développement des cellules T CD4+ Th17. L'infection et la mort de ces dernières sont également facilitées par leur expression de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ (molécule de domiciliation dans la muqueuse digestive) qui facilite l'entrée du virus. Il faut noter qu'en plus de la perte du rôle protecteur immun des cellules CD4+ Th17, leur disparition conduit également à la perte de l'intégrité de l'épithélium intestinal. Au total, cet épithélium est donc non seulement immunologiquement altéré mais également physiquement altéré.

Ainsi, la primo-infection est marquée par une déplétion lymphocytaire T CD4+ très profonde et en particulier en cellules T CD4+ Th17 dans le compartiment

muqueux avec une destruction en quelques semaines de plus de 80 % des lymphocytes T CD4+ de l'organisme. La lymphopénie T CD4+ sanguine observée à cette période n'est donc qu'un faible reflet de la perte globale de lymphocytes T CD4+. Cette atteinte sévère de la muqueuse intestinale avec une déplétion lymphocytaire profonde est irréversible dans l'évolution naturelle et est la source d'une inflammation locale puis systémique. En effet, la perte des cellules T CD4+, avec en particulier l'atteinte des populations effectrices CD4+ Th17 qui jouent un rôle majeur au niveau de cette muqueuse (en termes de défense immune mais aussi d'intégrité de la muqueuse), conduit à la translocation de produits bactériens à travers les parois lésées du tube digestif. Cette translocation active les cellules du système immunitaire en périphérie. La réponse immunitaire très forte qui se met en place à cette période, tant innée qu'adaptative, avec une activation importante des lymphocytes T CD4+ et T CD8+ spécifiques du VIH (les lymphocytes T CD8+ spécifiques du VIH représentent jusqu'à 30 % des lymphocytes T CD8+ totaux) et la présence de protéines virales qui favorisent l'activation lymphocytaire T CD4+ (rôle des protéines Nef ou gp120, par exemple) renforcent cette activation systémique en primo-infection (figure 26.3). Il est, de plus, fort probable que les cellules T CD4+ régulatrices conventionnelles, qui font partie intégrante de la réponse immunitaire, ne soient pas capables de contrôler un tel niveau d'activation du système immunitaire. Cette déplétion lymphocytaire muqueuse et la notion d'une activation excessive du système immunitaire avec une inflammation dès la primo-infection sont des données majeures dans la compréhension de la physiopathologie

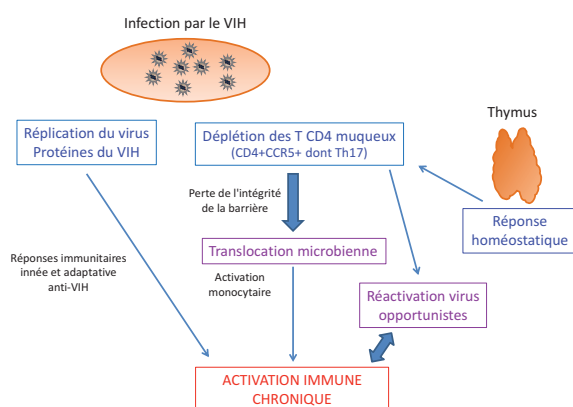
de l'infection par le VIH. L'activation du système immunitaire, détectée très précocement en primo-infection, diminue avec le contrôle virologique lié à la réponse T CD8+ mais persiste tout au long de l'infection.

B. L'infection en phase chronique

La phase dite chronique ou asymptomatique est caractérisée par un contrôle relatif de la réplication virale grâce à la mise en place de fortes réponses spécifiques T CD8+ cytotoxiques.

Cette phase s'accompagne d'une déplétion lymphocytaire T CD4+ progressivement croissante (évolution de la lymphopénie T CD4+ figure 26.1) qui conduit en l'absence de traitement antirétroviral au stade SIDA caractérisé par des réactivations d'infections opportunistes et/ou l'apparition de tumeurs, et conduisant au décès du patient. Plusieurs mécanismes participent à la déplétion T CD4+ progressive :

- infection directe avec effet lytique du virus : ce mécanisme est important dans les muqueuses lors de la primo-infection mais ne rend compte que d'une partie de la lymphopénie T CD4+. En effet, moins de 1 % des lymphocytes T CD4+ du sang d'un patient sont infectés par le VIH;
- lyse des lymphocytes T CD4+ infectés par les cellules T CD8+ cytotoxiques spécifiques;
- apoptose de lymphocytes T CD4+ non infectés liée à l'activation chronique. Cette cause de lymphopénie est majeure et médiée par l'induction des protéines de mort telles que TRAIL et Fas-Ligand exprimées à la surface des lymphocytes T CD4+ sous l'effet de l'Interféron- α produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Il y a une fratricidie des lymphocytes T CD4+ non infectés par les LT CD4+ infectés qui expriment DR5, le récepteur de TRAIL;
- perte de l'équilibre du compartiment des sous-populations T CD4+ naïves et mémoires. La différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes mémoires effecteurs de courte durée de vie au détriment des lymphocytes mémoires centraux de longue durée de vie (voir chapitre 16) en réponse à différentes stimulations ou réactivations de pathogènes entraîne une consommation du compartiment de cellules T CD4+ mémoires qu'il faut réalimenter à partir du compartiment de lymphocytes T CD4+ naïfs. Le thymus tente de maintenir cette population de lymphocytes T CD4+ naïfs, mais ses capacités s'épuisent progressivement, d'autant que certains progéniteurs thymiques peuvent être infectés par le virus.



Figures 26.3

Différents mécanismes participant à l'activation généralisée du système immunitaire chez le patient infecté par le VIH.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Cette période, qui peut s'étaler sur 5 à 10 ans, est accompagnée de l'activation du système immunitaire qui vient d'être mentionnée et reste majeure. Des causes supplémentaires à celles citées ci-dessus renforcent cette activation, en particulier aux stades avancés de l'infection, comme la réactivation de certains pathogènes, tels que le CMV, quand la déplétion lymphocytaire T est majeure (figure 26.3). À plus ou moins long terme, l'activation chronique du système immunitaire a plusieurs conséquences majeures. L'hyperactivation du système immunitaire et des cellules T CD4+ semble le facteur principal conduisant à l'anergie des lymphocytes T CD4+. Des anomalies fonctionnelles des cellules T CD4+ auxiliaires apparaissent dès les stades précoces de l'infection, avant tout déficit quantitatif de ce compartiment cellulaire. Toutes les spécificités peuvent être concernées. Ce déficit fonctionnel est caractérisé par un défaut de production d'IL-2 et de prolifération, associé à une sensibilité accrue à l'apoptose. Les fonctions effectrices, comme la production d'IFN- γ , sont moins affectées. Un des éléments clés de l'activation du système immunitaire semble être la persistance de taux élevés de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci peuvent être en effet responsables d'un vieillissement viscéral accéléré (athérosclérose précoce, troubles cognitifs...), du vieillissement prématuré du système immunitaire (accélérant la lymphopénie T CD4+) et d'une progressive désorganisation des tissus lymphoïdes. Cette destruction de l'architecture du tissu lymphoïde qui apparaît progressivement au cours de l'infection participe à la déficience des réponses immunes anti-VIH ou d'autres spécificités.

À la différence de cette activation chronique qui persiste au long cours et à haut niveau chez les singes et les hommes qui développent la maladie SIDA, une activation du système immunitaire transitoire est observée chez des singes dits « hôtes naturels » (infectés par le SIV mais ne développant pas la maladie), ainsi que chez certains humains. L'absence d'activation chronique dans le modèle non pathogène pourrait être liée à l'absence de déplétion persistante des lymphocytes T CD4+ Th17 muqueux.

C. Les effets du traitement antirétroviral efficace

Il s'agit d'une combinaison de molécules qui bloquent différentes étapes du cycle viral. L'effet de ce traitement est de contenir la réplication du virus et permet

d'obtenir en 3 à 6 mois une charge virale indétectable dans le plasma. Le traitement conduit à une augmentation du taux de lymphocytes T CD4+ dans le sang en deux phases. Dans les premières semaines, l'augmentation des lymphocytes T CD4+ en périphérie est liée à une redistribution des lymphocytes T CD4+ mémoires anergiques préalablement séquestrés dans les organes lymphoïdes secondaires. Dans un deuxième temps, on observe une augmentation des lymphocytes T CD4+ liée d'une part à une production thymique de lymphocytes T CD4+ naïfs permettant une reconstitution du répertoire immunitaire, et d'autre part à une prolifération de cellules mémoires effectrices sous l'effet des stimulations par les antigènes de l'environnement. La reconstitution immunitaire observée conduit à la récupération pour les patients d'un système immunitaire fonctionnel. De manière étonnante, les cinétiques de reconstitution des taux de cellules T CD4+ étudiées dans des grandes cohortes de patients sont les mêmes, quel que soit le taux de cellules T CD4+ initial. Cependant à l'échelon individuel, il existe des disparités et certains patients ont un défaut de reconstitution immunitaire. L'altération des organes lymphoïdes secondaires pourrait expliquer en partie ces réponses insuffisantes, mais d'autres causes sont également à prendre en compte comme une répliation persistante à bas bruit du virus, des co-infections agissant sur le système immunitaire ou un âge avancé. Les études de cohorte ont montré que le niveau de reconstitution souhaité était de 0,5 G/L (500/mm³), ce qui est très inférieur au taux physiologique (900/mm³) mais semblant suffisant en termes de contrôle des événements cliniques. Avec la restauration des lymphocytes T CD4, l'immunodéficiência est contrôlée et les infections deviennent alors rares (on continue d'observer cependant une incidence plus élevée d'infections non opportunistes comme les pneumopathies à pneumocoque). Cependant le traitement antirétroviral lorsqu'il est introduit tardivement au cours de l'infection VIH ne permet pas de restaurer toutes les anomalies induites par l'infection virale (fibrose des organes lymphoïdes secondaires, atteinte digestive...). Il persiste alors une activation chronique du système immunitaire présente à bas bruit expliquant une augmentation de la morbidité cardiovasculaire et l'augmentation de la survenue de certains cancers viro-induits ou non. Un marqueur simple de cette activation persistante est la constatation d'une activation des lymphocytes T CD8+ conduisant à un ratio CD4/CD8 anormalement bas. Les taux de lymphocytes T CD4 et le ratio CD4/CD8 sont ainsi des marqueurs simples de

l'efficacité du traitement antirétroviral qui permettent de prédire la survenue d'événements cliniques chez un patient traité.

Le traitement antirétroviral efficace est par contre incapable d'éliminer le virus persistant sous forme de virus latent (ADN proviral intégré à l'ADN cellulaire) dans des réservoirs cellulaires (lymphocytes T CD4+ mémoires quiescents et macrophages). Si le traitement est interrompu, la réplication virale reprend et revient à son niveau prétraitement en quelques semaines. L'arrêt des traitements antirétroviraux est donc actuellement impossible et la diminution ou l'élimination des réservoirs de virus quiescent est un enjeu thérapeutique majeur.

D. Les perspectives pour un vaccin

La mise au point d'un vaccin contre le VIH est rendue très difficile du fait de la grande variabilité du virus. Il n'existe pas actuellement de vaccin capable de protéger un individu contre les différents sous-types du VIH. De nombreux essais sont en cours, chacun étudiant différents vecteurs et différents antigènes vaccinaux. L'utilisation de modèles simiens est ici d'une grande aide. Un vaccin « idéal » devrait probablement être capable d'induire des anticorps neutralisants dans les muqueuses (rôle probable des IgA) et d'induire des réponses T CD8+ cytotoxiques et T CD4+ anti-VIH durables. Un tel vaccin n'est pas encore disponible et plusieurs essais pour développer une réponse immunitaire cellulaire anti-VIH protectrice n'ont pas donné les résultats escomptés. Seul un essai vaccinal mené en Thaïlande semble avoir réduit le risque d'infection de 30 %, mais les mécanismes à l'origine de cette protection partielle sont encore mal compris. Le champ de la recherche vaccinale dans le domaine du VIH est donc encore largement ouvert (cf. [Pour aller plus loin 5](#))



À retenir

- La transmission du virus VIH se fait par voie sexuelle, sanguine et de la mère à l'enfant, proportionnellement à la charge virale du liquide contaminant.
- Le virus cible les cellules exprimant la molécule CD4 en utilisant cette molécule comme porte d'entrée.
- La lymphopénie T CD4+ aboutit à un état d'immunodépression cellulaire et humorale.

- Il existe une réponse lymphocytaire B contre le VIH qui conduit à la production d'anticorps utiles pour le diagnostic mais peu efficaces contre l'infection car peu neutralisants.
- La pression de sélection imposée par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques conduit à l'apparition de virus mutants qui échappent aux réponses spécifiques T et B.
- Les réponses antivirales Th1 sont rapidement suboptimales ce qui conduit à un épuisement du système immunitaire.
- Les cellules dendritiques des muqueuses facilitent l'infection.
- La perte de lymphocytes T CD4+ au niveau intestinal joue un rôle majeur dans la pathogénèse de l'infection.
- Les capacités de production thymique diminuent progressivement au cours de l'infection naturelle.
- Les traitements antirétroviraux bloquent différentes étapes du cycle viral.
- Les tentatives de vaccination sont pour l'instant inefficaces.

Pour aller plus loin 4

Le cas particulier des patients *HIV controllers*

Il existe de rares patients infectés par le VIH chez lesquels la réplication virale est contrôlée de manière optimale sans traitement. Ces patients, appelés *HIV controllers*, représentent moins de 1 % des patients infectés par le virus. Ces patients pourraient représenter l'objectif à atteindre par de nouveaux traitements ou de nouvelles stratégies vaccinales, car une éradication complète du virus semble actuellement impossible. Ces patients ont une sérologie VIH positive mais des taux d'ARN viral très faibles. Les virus qui les infectent sont capables de se répliquer normalement, donc ce phénotype n'est pas lié à des virus défectifs. La sensibilité des lymphocytes T CD4+ de ces patients à l'infection par le VIH semble normale. Il existe dans cette population une surreprésentation de patients porteurs des spécificités HLA B27 et B57, ce qui suggère un rôle important des lymphocytes T CD8+ qui reconnaissent les peptides présentés par ces molécules. Ce rôle a été démontré car les lymphocytes T CD8+ spécifiques de ces patients sont, pour la plupart, fonctionnels, capables d'éliminer rapidement les lymphocytes T CD4+ infectés. Ce groupe de patients est homogène et propice à des études physiopathologiques plus poussées.

Pour aller plus loin 5


Vaccin VIH : état des lieux

Après de nombreux échecs, des résultats expérimentaux ou obtenus lors de l'étude de l'infection naturelle permettent actuellement d'envisager actuellement la mise au point possible de stratégies vaccinales efficaces. Actuellement trois stratégies visant à induire trois types de réponses différentes sont poursuivies. La première repose sur la mise en évidence chez un petit nombre de patients d'anticorps neutralisant à large spectre et l'utilisation séquentielle de plusieurs protéines d'enveloppe trimériques porteuses de modifications identiques à celles identifiées *in vivo*. La deuxième vise à induire des anticorps toujours dirigés contre certaines protéines d'enveloppe

qui n'ont pas d'activité neutralisante mais plutôt des fonctions portées par leur fragment Fc (cytotoxicité dépendante des anticorps notamment). Dans un premier essai de phase 3, leur efficacité chez l'Homme reste cependant modeste (30 % de protection à 5 ans). La dernière stratégie vise à induire cette fois-ci une réponse T CD8 et non plus anticorps. Elle repose sur la démonstration de l'efficacité d'une stratégie vaccinale dans le modèle d'infection SIV de primates non humains d'un vaccin consistant en un vecteur viral codant pour des protéines virales du VIH. Ce vecteur dérivé d'un virus CMV ayant la particularité d'induire une réponse T CD8 large restreinte non pas par des molécules du CMH I conventionnelles mais par les molécules du CMH E. Des premiers essais portant sur l'utilisation d'un tel vaccin vont débiter prochainement chez l'Homme.

B978-2-294-75658-0.00027-4, 00027

AUTHOR QUERY FORM

 <small>ELSEVIER</small>	Book: Immunologie fondamentale et immunopathologie – 2e édition Chapter:00027	Please e-mail your responses and any corrections to: E-mail: <PMemail>
--	--	---

Dear Author,

Please check your proof carefully and mark all corrections at the appropriate place in the proof (e.g., by using on-screen annotation in the PDF file) or compile them in a separate list. Note: if you opt to annotate the file with software other than Adobe Reader then please also highlight the appropriate place in the PDF file. To ensure fast publication of your paper please return your corrections within 48 hours.

For correction or revision of any artwork, please consult <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

We were unable to process your file(s) fully electronically and have proceeded by

- Scanning (parts of) your article
 Rekeying (parts of) your article
 Scanning the artwork

Any queries or remarks that have arisen during the processing of your manuscript are listed below and highlighted by flags in the proof. Click on the 'Q' link to go to the location in the proof.

Location in chapter	Query / Remark: click on the Q link to go Please insert your reply or correction at the corresponding line in the proof		
Q1	Figure modifiée et version provisoire, la version definitive va arriver rapidement		
Q2	Figure modifiée et version provisoire, la version definitive va arriver rapidement		
Q3	Figure modifiée et version provisoire, la version definitive va arriver rapidement		
	<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="padding: 5px;">Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file</td> <td style="width: 40px; height: 20px;"></td> </tr> </table>	Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	
Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file			

Thank you for your assistance.

Assim4, 978-2-294-75658-0

Chapitre

27

Les mécanismes de l'alloréactivité, des rejets de greffe et de la réaction du greffon contre l'hôte

c0135

Gilles Blancho²⁹, **Marcelo de Carvalho Bittencourt**³⁰, Myriam Labalette,
Hélène Moins-Teisserenc, Ghislaine Sterkers, Pierre Tiberghien,
Christophe Baron

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	220
II. L'allo-antigènes	220
III. Les mécanismes d'alloréactivité	220
IV. Les réactions de rejet en transplantation d'organes	221
V. La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) dans la transplantation de Cellules souches hématopoïétiques allogéniques	223

²⁹ Coordinateur de ce chapitre.

³⁰ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Les progrès accomplis dans le domaine des traitements immuno-suppresseurs ont permis de développer la transplantation dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance chronique de différents organes et tissus. L'immunosuppression qui accompagne ces greffes est nécessaire puisque, au-delà des difficultés techniques chirurgicales, dès les premières tentatives de transplantation, il est apparu que les greffons devenaient non fonctionnels dans un délai relativement court du fait de conflits immunitaires. Ces conflits sont liés à des différences antigéniques entre les tissus et cellules du donneur et du receveur. Lorsque le donneur appartient à la même espèce que le receveur, on parle d'alloréactivité, dont l'origine principale est l'extrême polymorphisme des gènes codant pour les antigènes du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Dans les cas très rares où le donneur et le receveur sont identiques génétiquement (jumeaux monozygotes), il s'agit d'une transplantation syngénique et aucune réaction immunitaire n'apparaît. On parle enfin de xénoréactivité lorsque le donneur et le receveur n'appartiennent pas à la même espèce.

Lorsque le receveur est immunodéprimé, comme dans la transplantation de Cellules souches hématopoïétiques, les cellules immunocompétentes contenues dans le greffon sont capables de reconnaître les allo-antigènes de l'hôte et de les rejeter : il s'agit de la maladie du greffon contre l'hôte ou GvHD (*Graft versus Host Disease*). Cette condition particulière est abordée dans la seconde partie de ce chapitre.

L'alloréactivité reste un obstacle majeur aux transplantations d'organes et de tissus puisque les rejets immunologiques aboutissent à la perte du greffon de façon pratiquement inéluctable et relativement rapide sans traitement immunosuppresseur. En effet, chaque individu possède un taux important de lymphocytes T naïfs capables de reconnaître les allo-antigènes. La fréquence des lymphocytes T naïfs spécifiques d'un antigène donné est normalement très faible (de l'ordre de 1 pour 1 000 000). Cette fréquence est beaucoup plus élevée en ce qui concerne les lymphocytes alloréactifs (de l'ordre de 1 à 10 pour 100), ce qui conduit au développement de réponses immunes de forte intensité lorsque les antigènes d'histocompatibilité de deux individus sont mis en présence.

II. L'allo-antigènes

A. Les antigènes majeurs d'histocompatibilité

Plus de 90 % des allo-antigènes reconnus sont les produits des différences alléliques entre les molécules du CMH des individus au sein d'une même espèce. Les différences génétiques entre

les nombreux allèles des molécules d'histocompatibilité sont concentrées au niveau des régions codant la niche à peptide, les plus polymorphiques de ces molécules (voir [chapitre 7](#)).

B. Les antigènes mineurs d'histocompatibilité

Les antigènes mineurs d'histocompatibilité correspondent à des fragments peptidiques issus de la dégradation de protéines intra-cellulaires pour lesquelles il existe un polymorphisme génétique, mais n'appartenant pas au CMH. La présentation d'un antigène mineur est cependant restreinte par le CMH et fait intervenir l'alloréactivité indirecte. Les gènes codant les protéines présentant un polymorphisme allélique se situent sur divers chromosomes ce qui explique leur transmission autosomique ou gonosomique. Ainsi, l'antigène H-Y n'est exprimé que par les hommes puisque le gène qui le code est localisé sur le chromosome Y. Il existe aussi un polymorphisme des cytokines et de leurs récepteurs, ainsi que des antigènes du système KIR (*Killer Immunoglobulin Receptors*) présents sur les cellules NK. Le polymorphisme extensif du génome humain inclut par ailleurs des délétions de gènes. Le système immunitaire d'un individu porteur d'une délétion homozygote d'un gène n'a pas acquis de tolérance vis-à-vis du produit de ce gène. En cas de greffe allogénique, il peut reconnaître ce produit comme un allo-antigène.

Les antigènes mineurs d'histocompatibilité ont été découverts en raison de phénomènes de GvH survenus au décours de greffes entre donneur et receveur présentant le même CMH (greffe HLA-identique). Les antigènes mineurs d'histocompatibilité ne jouent toutefois pas de rôle déterminant dans la transplantation d'organes.

C. Les antigènes des groupes sanguins

Les antigènes des **groupes sanguins, ABO**, sont importants aussi pour la transplantation car ils sont présents à la surface de plusieurs types cellulaires, dont les cellules endothéliales. Dans une situation d'incompatibilité ABO donneur-receveur, ils peuvent être la cible des anticorps naturels, responsables de rejets hyperaigus.

III. Les mécanismes d'alloréactivité

L'alloréactivité peut être classée en deux types, en fonction du mode de reconnaissance des allo-antigènes ([figure 27.1](#)).

A. L'alloréactivité indirecte

Dans le cas de l'alloréactivité indirecte, les protéines allo-géniques du donneur sont internalisées et apprêtées par les CPA du receveur. Les lymphocytes T CD4 ou CD8 du receveur, dont les TCR reconnaissent ces peptides du donneur présentés respectivement dans les molécules du CMH de classe II ou de classe I du receveur, sont des lymphocytes T dits alloréactifs. Cette reconnaissance indirecte suit donc le processus physiologique d'amorçage de l'activation lymphocytaire T. La fréquence de lymphocytes alloréactifs potentiellement activés *via* l'alloréactivité indirecte se rapproche de celle mesurée pour un antigène étranger donné.

B. L'alloréactivité directe

À l'opposé, l'alloréactivité directe indique la capacité des lymphocytes T alloréactifs à reconnaître les molécules du CMH du donneur directement sur les CPA contenues dans le greffon. Ces molécules du CMH peuvent contenir des peptides issus du donneur ou du receveur. Elle tire son origine des particularités de l'ontogénie des lymphocytes T qui subissent plusieurs étapes de sélection dans le thymus afin de ne conserver que des cellules ayant un TCR fonctionnel mais non autoréactives (voir chapitre 9). La sélection négative thymique ne prend pas en compte les molécules du CMH allogéniques qui sont absentes du stroma thymique d'un individu. Après une greffe, des complexes CMH allogénique/peptide, qui ressemblent du point de vue tridimensionnel à un complexe CMH du soi/peptide

étranger, peuvent être reconnus par les lymphocytes T du receveur qui n'ont pas été éliminés au cours de l'ontogénie. Cette reconnaissance donne le premier signal d'activation lymphocytaire.

C. L'alloréactivité semi-directe

Elle correspond au troisième mode de reconnaissance allo-génique décrit. Elle est liée à la propriété des cellules dendritiques de capturer des molécules de surface d'une autre cellule. Les cellules dendritiques du receveur « capteraient » donc des complexes CMH de classe I/peptide du donneur, tout en présentant de façon concomitante des peptides issus du donneur sur leurs propres molécules CMH de classe II.

IV. Les réactions de rejet en transplantation d'organes

A. Le rejet hyperaigu

Il repose sur l'existence d'anticorps pré existant à la greffe. Ces anticorps préformés suite à des grossesses, des transfusions non déleucocytées, ou une allogreffe antérieure, sont dirigés contre les molécules CMH de classe I du donneur. Dans les rejets hyperaigus (figure 27.2), ces anticorps préformés reconnaissent massivement des cibles cellulaires présentes dans les petits vaisseaux du greffon. Ceci aboutit à l'activation du complément, à des lésions thrombo-hémorragiques ou ischémiques et à la mort tissulaire. Les rejets hyperaigus surviennent très rapidement, dans les minutes ou les heures qui suivent la revascularisation du greffon. Comme ces rejets sont extrêmement difficiles à contrôler, il est très important de s'assurer avant la transplantation que le receveur n'est pas immunisé vis-à-vis des molécules CMH du donneur. La réalisation d'un cross-match lymphocytaire permet l'identification d'anticorps

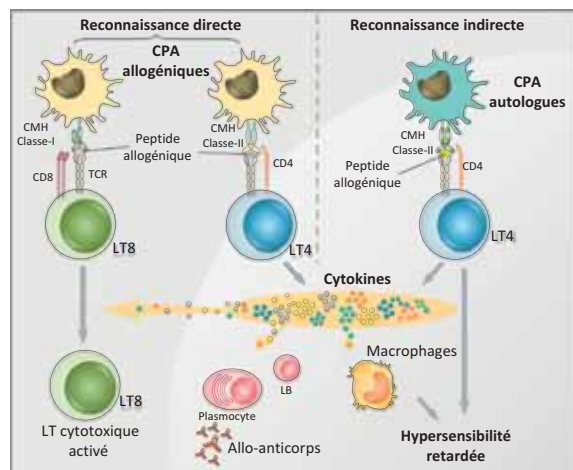


Figure 27.1

Les voies de la reconnaissance allogénique, alloréactivité indirecte et alloréactivité directe.



D'après Kubly

Figure 27.2

Rejet hyperaigu.



2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

anti-HLA préformés éventuels. Dans ce test, on incube des cellules mononucléées du donneur avec le sérum du receveur en présence de compléments et d'un marqueur de viabilité cellulaire. En cas de présence d'anticorps anti-HLA, la fixation du complément aboutit à la lyse des cellules du donneur (*cross-match* positif). À l'inverse, si les cellules sont viables, il n'y a pas d'anticorps cytotoxiques antidonneur chez le receveur (*cross-match* négatif).

B. Le rejet aigu (figure 27.3)

Le rejet aigu fait intervenir initialement la réponse lymphocytaire T. Les rejets aigus surviennent dans les trois premiers mois suivant la transplantation. Quatre phases peuvent être identifiées dans la physiopathologie du rejet aigu : alloreconnaissance, activation, infiltration et destruction du greffon.

Pendant la phase d'alloreconnaissance ou d'allosensibilisation, l'alloréactivité directe conduit à l'activation des lymphocytes T alloréactifs par les cellules dendritiques du donneur. Comme tous les organes, le greffon contient des cellules dendritiques immatures qui agissent comme cellules sentinelles du système immunitaire. Ces cellules sont sensibles à l'environnement inflammatoire présent chez le donneur, par exemple si celui-ci a subi une réanimation médicale prolongée. De plus, la transplantation est elle-même génératrice de signaux de danger capables d'induire une maturation des cellules dendritiques contenues dans le greffon. La procédure chirurgicale ainsi que la période d'ischémie froide, pendant la conservation extracorporelle du greffon, induisent effectivement un micro-environnement pro-inflammatoire.

Sur les cellules dendritiques chargées de peptides allo-géniques, l'expression du récepteur de chemokine CCR7 et des molécules d'adhésion augmente. Dans la période précoce post-transplantation, les cellules dendritiques du donneur vont ainsi migrer vers les zones lymphocytaires T

des ganglions lymphatiques du receveur drainant le greffon. Elles deviennent matures, augmentent l'expression des molécules CMH et des molécules de costimulation, et sont alors capables d'activer les lymphocytes T alloréactifs et de débiter ainsi la réponse immune allogénique.

Cette reconnaissance directe des allo-antigènes est responsable d'environ 90 % de la réponse allogénique et des rejets aigus survenant dans les premiers jours ou les premières semaines post-transplantation.

De façon concomitante, les CPA du receveur sont attirées vers le greffon par l'environnement inflammatoire présent dans celui-ci. Ces cellules capturent des débris tissulaires et migrent également vers les ganglions drainant le greffon.

De plus, des molécules solubles originaires du donneur sont transportées par voie sanguine vers les ganglions lymphatiques et peuvent être capturées et apprêtées par les cellules dendritiques du receveur. Ces allo-antigènes peuvent être reconnus par les lymphocytes T alloréactifs par la voie indirecte, ce qui peut induire un rejet aigu avec une cinétique plus tardive. Cette voie indirecte est responsable de la majorité des rejets aigus survenant à distance de la transplantation, car il n'y a qu'un petit nombre de cellules dendritiques dans le greffon.

Les cellules endothéliales du greffon peuvent aussi être reconnues par les lymphocytes T CD8 du receveur par un mécanisme d'alloréactivité directe et être, d'une part une source potentielle d'allostimulation et, d'autre part, la cible de ces cellules cytotoxiques.

La délivrance des trois signaux d'activation lymphocytaire (liaison TCR-complexe CMH/peptide, costimulation et signaux de différenciation fonctionnelle) par les cellules dendritiques allogéniques ou autologues aboutit à l'activation et à la prolifération clonale des lymphocytes T alloréactifs CD4 et CD8. Les réponses alloréactives sont polarisées vers un profil de type Th1, avec une signature cytokinique pro-inflammatoire et prédominance de sécrétion d'IFN- γ . Cette seconde phase du rejet aigu est caractérisée par une importante sécrétion de cytokines, une amplification de la réponse alloréactive et l'activation d'autres cellules effectrices. Les lymphocytes B peuvent alors sécréter des anticorps dirigés contre les allo-antigènes, notamment les anticorps anti-CMH. Les cellules NK et les macrophages sont également activés. Il s'ensuit une phase d'infiltration du greffon par des cellules alloréactives. Cette phase est dépendante de la sécrétion de chemokines et d'une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion, qui facilitent la migration des cellules alloréactives à travers l'endothélium des vaisseaux du greffon. Ces phénomènes aboutissent à l'agression des cellules parenchymateuses du

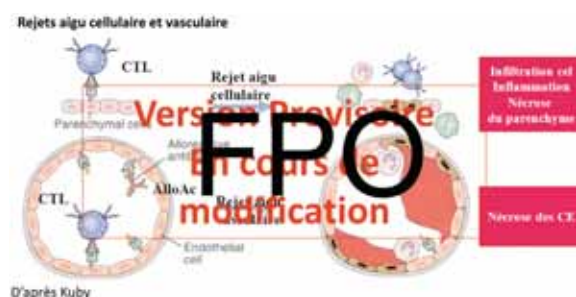


Figure 27.3

Rejets aigus cellulaire et vasculaire.

greffon. Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques induisent l'apoptose des cellules cibles allogéniques en libérant des perforines et granzymes, ou par la voie membranaire (interactions Fas/Fas-ligand). Des cytokines inflammatoires et cytotoxiques (comme le TNF- α) ainsi que le recrutement d'autres cellules effectrices (lymphocytes B, cellules NK, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, monocytes/macrophages) contribuent à une inflammation importante des vaisseaux et du parenchyme du greffon. Les lésions vasculaires et thrombotiques associées induisent une ischémie tissulaire et à terme la nécrose tissulaire.

Les conséquences cliniques de ce processus sont une altération de l'état général, fièvre et signes d'insuffisance fonctionnelle du greffon. Le diagnostic est conforté par une biopsie du greffon et une analyse anatomo-pathologique.

On parle de rejet vasculaire s'il existe une prédominance de lésions vasculaires, avec œdème et dépôt de fractions du complément sur l'endothélium. Les anticorps, notamment les anticorps anti-CMH mais également d'autres anticorps dirigés contre des antigènes des cellules endothéliales sont impliqués dans ces phénomènes.

Le rejet cellulaire est caractérisé par une infiltration inflammatoire interstitielle massive par des lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles.

Ces deux types de rejets peuvent coexister.

Les rejets aigus peuvent être contrôlés de façon efficace par les traitements immunosuppresseurs (voir chapitre 36). Cependant, ces traitements ne sont pas sélectifs vis-à-vis de l'alloréactivité et inhibent également les réponses immunitaires bénéfiques. Ainsi, les patients transplantés présentent un risque accru d'infections et de néoplasies secondaires.

C. Le rejet chronique

Le rejet chronique (figure 27.4) survient plus tardivement, plusieurs mois ou plusieurs années après la transplantation. Il est caractérisé par une dégradation progressive et irréversible de la fonction du greffon. À la biopsie, on retrouve une fibrose interstitielle et périvasculaire ainsi qu'une vasculopathie chronique avec un épaississement de l'intima. Les mécanismes physiopathologiques du rejet chronique ne sont pas entièrement compris, mais impliquent des facteurs non immunologiques et immunologiques. De façon non exhaustive, des facteurs liés au greffon (lésions induites par le stress oxydatif de l'ischémie/reperfusion), à l'hôte (âge, hypertension artérielle, infections – notamment par le CMV –, hyperlipidémie) et aux traitements immunosuppresseurs (toxicité directe sur le greffon) ont été démontrés comme étant impliqués.



Figure 27.4

Rejet chronique.

Q3

Parmi les facteurs immunologiques, on retrouve le nombre de compatibilités CMH entre le donneur et le receveur, la présence préalable d'anticorps anti-CMH, les épisodes de rejet aigu et un traitement immunosuppresseur suboptimal. Le rejet chronique ne peut pas être contrôlé par les traitements immunosuppresseurs disponibles et est actuellement la principale cause d'échec des transplantations.

L'induction d'une tolérance immunologique (acceptation du greffon sans traitement immunosuppresseur) serait certainement la solution au défi clinique du rejet chronique.

La production tardive d'anticorps dirigés contre les antigènes du donneur a été associée à une activation du complément conduisant à des dépôts de fraction C4 dans le greffon. Ceci est particulièrement caractéristique des greffes rénales présentant un rejet chronique avec des dépôts de C4 dans les vaisseaux et les glomérules.

V. La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) dans la transplantation de Cellules souches hématopoïétiques allogéniques

La greffe de Cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques est utilisée dans le traitement des hémopathies malignes, des déficits immunitaires sévères et de certaines maladies héréditaires touchant l'hématopoïèse. Les tumeurs solides, les maladies auto-immunes sévères ou encore la transplantation d'organes sont d'autres situations cliniques dans lesquelles le potentiel de la transplantation de CSH est actuellement exploré.

2. L3 - Immunopathologie et immuno-intervention

Trois types de greffons allogéniques peuvent être utilisés : moelle osseuse, Cellules souches périphériques (CSP) mobilisées après administration de G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) ou sang placentaire issu du cordon ombilical.

Le choix du donneur, pour les greffes de moelle osseuse ou de CSP, se fait sur des critères d'histocompatibilité stricts incluant la recherche d'une identité CMH 10/10 (HLA-A*, B*, C*, DRB1*, DQB1*) entre le donneur et le receveur.

La greffe de CSH allogéniques consiste, pour partie, à remplacer le système hématopoïétique du malade par le système hématopoïétique d'un donneur volontaire sain en perfusant chez le malade des cellules souches qui viseront à reconstituer un système hématopoïétique complet.

Afin d'une part de détruire un maximum de cellules malignes et, d'autre part, de minimiser les risques de rejet du greffon par les lymphocytes T du receveur (effet HvG, pour *Host versus Graft*), le patient reçoit au préalable soit un conditionnement standard (chimiothérapie myéloablatrice complétée par une irradiation corporelle totale), soit un conditionnement atténué.

Cette allogreffe est aussi et surtout une véritable immunothérapie adoptive car elle apporte des cellules

immunocompétentes notamment des lymphocytes T matures et des cellules NK du donneur. De par leur immunocompétence, celles-ci participent, dès leur perfusion chez le receveur, à la prise de greffe avec potentialisation de l'hématopoïèse, à la reconstitution de l'immunité anti-infectieuse (effet GvI, pour *Graft versus Infection*) et au développement de l'immunité antitumorale (effet GvL, pour *Graft versus Leukemia*). Cet effet GvL est la plus puissante modalité d'immunothérapie des cancers disponible aujourd'hui et justifie à lui seul l'utilisation de la greffe de CSH allogéniques pour le traitement de certaines hémopathies malignes.

Cet effet bénéfique antitumoral n'est cependant pas sans risque pour le receveur puisque tout ou partie de ces mêmes cellules responsables de l'effet antitumoral est également directement impliqué dans la réaction du greffon contre l'hôte (effet GvH). La GvH est une complication importante et fréquente, responsable de 15 à 40 % de mortalité au cours du premier trimestre suivant la greffe et d'une importante morbidité pouvant atteindre 50 %. Les lymphocytes T matures présents dans le greffon de cellules hématopoïétiques ont donc, à la fois, des effets bénéfiques et délétères (figure 27.5).

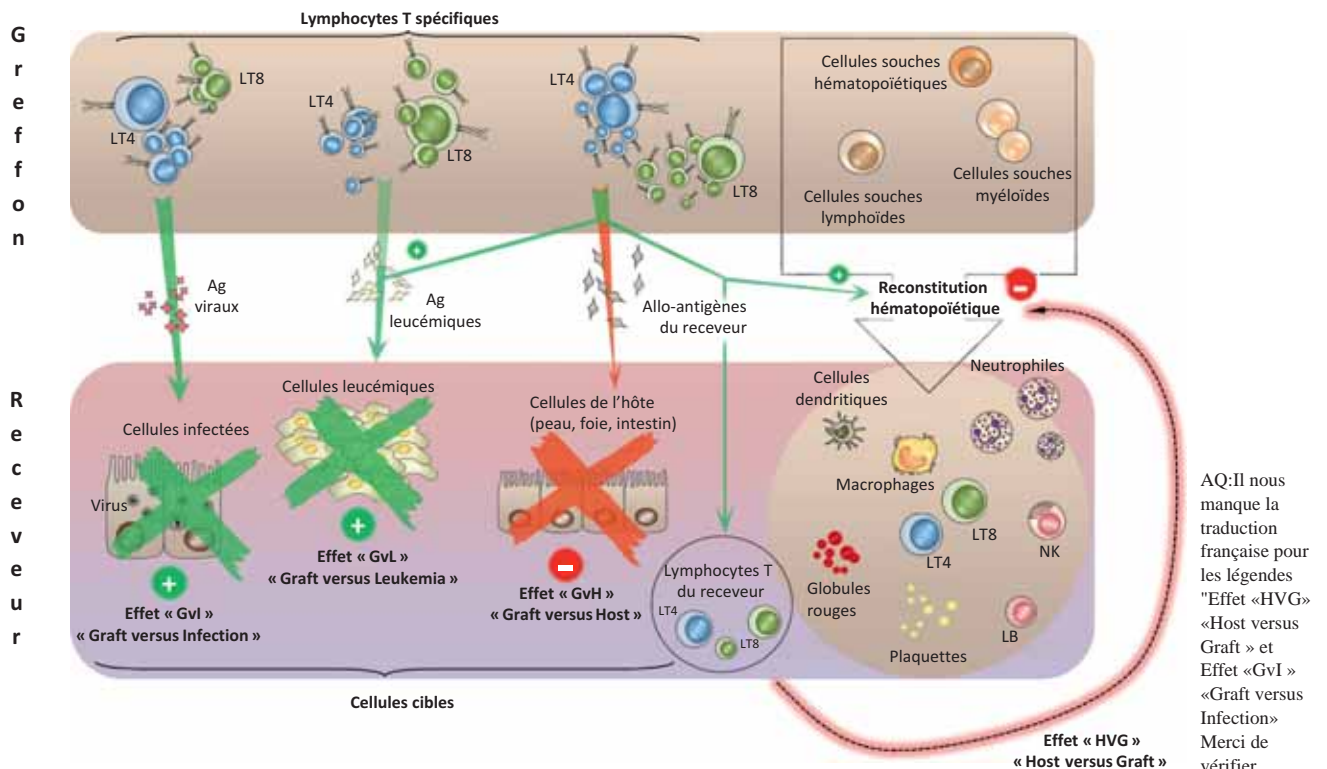


Figure 27.5 Effets bénéfiques (+) et néfastes (-) des lymphocytes T matures présents dans le greffon de cellules hématopoïétiques.

On distingue deux formes cliniques de GvH, la forme aiguë et la forme chronique, ayant chacune une cinétique et une physiopathologie propre. La GvH aiguë survient précocement et se caractérise cliniquement par une perte de poids, des atteintes cutanées, digestives, hépatiques et pulmonaires en plus d'une immunosuppression importante. La GvH chronique survient plus tardivement. Sa physiopathologie est moins bien connue mais les principaux organes cibles sont également la peau, les intestins et le foie.

La GvH aiguë est due majoritairement à l'alloréconnaissance par les lymphocytes T matures du donneur des antigènes mineurs d'histocompatibilité exprimés par les cellules des tissus sains du receveur (des précautions sont prises pour obtenir la meilleure compatibilité pour les antigènes majeurs d'histocompatibilité). Comme les antigènes mineurs sont des cibles allogéniques qui peuvent être exprimées par les cellules saines et malignes du receveur, il existe un recouvrement plus ou moins important des effets GvL et GvH.

La réaction de GvH aiguë comprend plusieurs étapes. Dans un premier temps, les cellules présentatrices de l'antigène contenues dans les tissus du receveur sont activées. En effet, le conditionnement prégreffe entraîne une tempête cytokinique par le biais de dommages tissulaires (gastro-intestinaux en particulier) générant des signaux de danger. La reconnaissance des allo-antigènes sur les cellules présentatrices du receveur induit dans un second temps l'activation des lymphocytes T du donneur.

Les dommages causés par la réaction de GvH aiguë sont imputables aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques, à des cytokines et à des chemokines. Les cytokines inflammatoires, principalement de type Th1, agissent en synergie avec les lymphocytes cytotoxiques pour induire les dommages tissulaires. Le TNF- α et l'IL-1 sont produits en abondance dans la GvH aiguë. Le TNF- α participe probablement à la cachexie caractéristique de la GvH aiguë. Il contribue à la maturation des cellules dendritiques et accroît ainsi l'efficacité du processus de présentation d'antigènes. Il recrute des lymphocytes T effecteurs, des neutrophiles et des monocytes par le biais de l'induction de chemokines.

La GvH aiguë est gradée de I à IV en fonction du nombre et de l'étendue des organes impliqués (tableau 27.1). Les formes les plus sévères sont généralement létales, mais l'utilisation de traitements immunosuppresseurs permet le plus souvent de juguler la GvH aiguë.

Les lymphocytes T issus du donneur jouent également un rôle capital à la phase effectrice de la GvH chronique. Cependant, la production de cytokines de type Th2 prédomine dans la GvH chronique. La plupart des malades souffrant de GvH chronique expriment des auto-anticorps

Tableau 27.1 Grades de sévérité de la GvH aiguë.

Grade	Atteinte cutanée	Atteinte hépatique	Atteinte digestive	Altération de l'état général
I	+ à ++	0	0	0
II	+ à +++	+ foie ou tube digestif		Discrète
III	++ à +++	\geq ++ foie ou tube digestif		Marquée
IV	Toute atteinte \geq ++ avec retentissement sévère sur l'état général			Sévère

D'après Filipovich AH, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005.

dirigés contre des antigènes de surface des cellules du receveur. Les facteurs de risque sont les différences génétiques entre donneur et receveur, une GvH aiguë préalable, en particulier lorsqu'elle s'accompagne de traitement par corticoïdes, l'utilisation de greffons non déplétés en lymphocytes T, un greffon de sexe féminin administré à un receveur de sexe masculin et l'âge du receveur.

La GvH chronique se présente comme une maladie auto-immune, avec formation d'auto-anticorps. Les lésions histologiques de la GvH chronique sont différentes de celles de la GvH aiguë. On observe des dépôts de collagène et une importante fibrose du derme, résultant dans une symptomatologie proche de celle observée par les malades porteurs de sclérodémie et de syndrome de Gougerot-Sjögren. Les manifestations cliniques associent variablement des ulcérations orales (lichen plan), kérato-conjonctives ou de l'œsophage, une sclérodémie, une maladie veino-occlusive ou une hépatite chronique agressive. Un déficit immunitaire est constamment associé avec son cortège de maladies infectieuses opportunistes.



À retenir

- Les complications majeures des greffes d'organes et de CSH sont liées à des conflits immunologiques.
- Ces conflits sont initiés par les différences existant entre les antigènes cellulaires du donneur et du receveur. Il s'agit d'allo-antigènes en clinique humaine.
- On distingue les antigènes majeurs du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), mais aussi les antigènes mineurs d'histocompatibilité provenant du polymorphisme génétique de diverses molécules n'appartenant pas au CMH.
- Tous les individus possèdent une population importante de lymphocytes T susceptibles de

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

reconnaître les complexes CMH/peptide d'un autre individu ayant échappé à la sélection négative thymique.

- Les conflits immunologiques liés aux greffes concernent la reconnaissance d'antigènes du donneur par des cellules du receveur (rejet) ou d'antigènes du receveur par des cellules du donneur (GvH).
- Les mécanismes des conflits immunologiques impliqués en transplantation sont ceux d'une réponse immunitaire classique, avec des phases de reconnaissance, activation, prolifération, production d'effecteurs et régulation.

- En transplantation d'organes, le conflit majeur est le rejet de greffe qui implique une alloreconnaissance directe ou indirecte et peut être aigu ou chronique. Il peut conduire à la perte fonctionnelle puis anatomique du greffon.
- En greffe de CSH, le conflit majeur est la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) qui peut être aiguë ou chronique. Il peut conduire à la destruction des tissus du receveur et à sa mort.
- Les phénomènes délétères associés à l'alloréactivité doivent être contrôlés par des traitements immunosuppresseurs.

B978-2-294-75658-0.00028-6, 00028

Chapitre

28

c0140

L'immunologie de la grossesse

Cécile Contin-Bordes³¹, Olivier Garraud, Mirjana Radosavljevic,
Marie-Nathalie Kolopp Sarda, Gilles Thibault

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	228
II. Les interfaces materno-fœtales	228
III. La réponse immunitaire maternelle et les étapes de la grossesse	229
IV. Les mécanismes de protection du fœtus vis-à-vis du système immunitaire maternel	231
V. Conclusion	233

³¹ Coordinatrice de ce chapitre.

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, codétenteur 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 fœtaux, 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 fœtaux;
- une tolérance materno-fœtale 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 fœtaux et notamment les molécules 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 fœtaux 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.

II. Les interfaces materno-fœtales

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 deux interfaces immunologiques materno-fœtales distinctes durant la grossesse (figure 28.1).

A. L'interface 1 : cytotrophoblastes extravilloux/sang circulant maternel – cellules déciduales

Cette interface, de mise en place précoce (1^{er} trimestre), fait intervenir le cytotrophoblaste extravilloux 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 extravilloux 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-fœtale. 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.

B. L'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 villosités. Ces cellules constituent le pla-

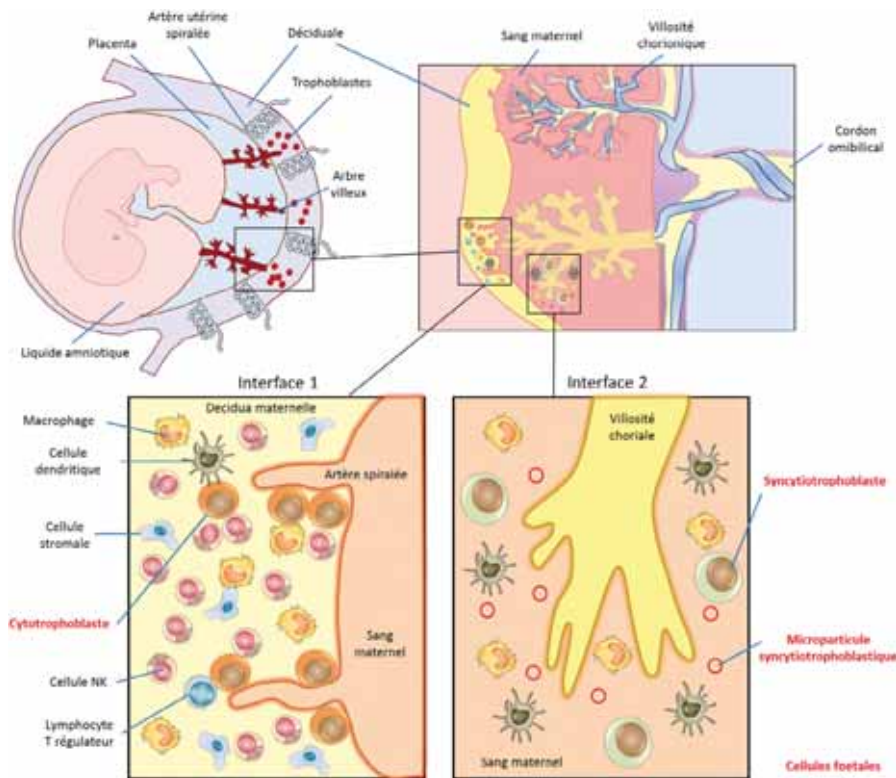


Figure 28.1
Interfaces immunologiques materno-fœtales durant la grossesse.

centa 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^e et la 9^e 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.

III. La réponse immunitaire maternelle et les étapes de la grossesse

La capacité du système immunitaire maternel à s'adapter aux différentes étapes de la gestation est indispensable au bon déroulement de la grossesse. La mise en place d'une réaction inflammatoire est nécessaire aux étapes précoces (1^{er} trimestre) et troisième trimestre (notamment pour le déclenchement du travail), alors qu'une réponse tolérogène et anti-inflammatoire de type 2 est indispensable au développement fœtal durant le 2^e trimestre.

A. L'inflammation est nécessaire à l'implantation

Le succès de l'implantation et des premières étapes de la placentation repose ainsi sur la myriade de facteurs pro-inflammatoires produits par l'infiltrat immunitaire maternel qui vont permettre, notamment, la dégradation de la mucine à la surface de l'épithélium utérin indispensable à l'adhésion du blastocyste, et son attachement *via* la réorganisation des molécules d'adhésion.

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 β , IL-6, TNF- α), 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

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

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.

B. L'effet immunotrophique et implantatoire : le 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^e 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. Contrairement aux NK circulants, les NK utérins ne sont que très peu cytotoxiques.

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- γ présentent des anomalies d'implantation et des placentas hypotrophes caractéristiques de défauts de vascularisation. Les cellules NK utérines sécrètent aussi du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), de l'angiopoïétine et du PLGF (*PLacental Growth Factor*), favorisant la vascularisation de la déciduale.

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.

C. La transition d'un état pro-inflammatoire à un état anti-inflammatoire de type Th2 est nécessaire au développement du fœtus

Après la période inflammatoire nécessaire à l'implantation de l'embryon, une phase anti-inflammatoire caractérisée par une réponse de type Th2 doit se mettre en place pour assurer le développement fœtal. Elle s'étend tout au long du deuxième trimestre. L'établissement de ce micro-environnement particulier est assuré par les cellules NK utérines, les macrophages de type M2 et les LT régulateurs (Tregs) maternels présents dans la décidua. Les macrophages phagocytent les débris cellulaires issus de la mort des trophoblastes et ainsi limitent la persistance des antigènes paternels, les Tregs produisent des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) et inhibent l'activation des LT effecteurs spécifiques des antigènes paternels présents dans la décidua.

Malgré tout, certains lymphocytes T effecteurs fonctionnels de type Th17 sont nécessaires au bon déroulement de la grossesse, probablement du fait de leur fonction de défense anti-microbienne.

D. Le retour à l'état inflammatoire en fin de grossesse

Une fois le développement fœtal accompli, le retour à un état inflammatoire est nécessaire pour l'enclenchement du travail et la délivrance. L'afflux de cellules immunitaires maternelles dans le myomètre est alors nécessaire à la contraction utérine et la séparation du placenta. Les mécanismes sous-tendant ce retour à un état inflammatoire ne sont pas bien connus mais l'activation du signal NF κ B sous l'influence du TLR4 semble jouer un rôle important.

E. Grossesse et infection

Le subtil équilibre immunologique qui s'installe à l'interface fœto-maternelle au cours de la grossesse peut être perturbé en cas d'infection. Les accouchements prématurés à moins de 30 semaines sont fréquemment associés à des contextes infectieux. Les infections bactériennes ou virales peuvent favoriser la modification du micro-environnement tolérogène vers un état inflammatoire délétère au maintien de la tolérance et au développement fœtal. Toutefois, le microbiote maternel joue

un rôle important dans le maintien de la tolérance materno-fœtale efficace notamment au second trimestre.

La fenêtre temporelle, la localisation de l'infection (au sein de la décidua, aux interfaces materno-fœtales, au niveau fœtal même) et les conséquences inflammatoires de ces infections détermineront le devenir de la grossesse et les conséquences au niveau du développement fœtal.

IV. Les mécanismes de protection du fœtus vis-à-vis du système immunitaire maternel

A. La diminution de l'antigénicité des cellules trophoblastiques

1. Le gradient d'expression des molécules HLA par les cellules fœtales (tableau 28.1)

Tout comme dans le cadre d'un rejet de greffe, les molécules HLA fœtales, 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 du syncytiotrophoblaste, 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 vilieux et du cytotrophoblaste extravilieux, en contact plus limité avec le système immunitaire maternel expriment des molécules HLA-C, -G et -E.

Tableau 28.1 Expression des HLA de classe I à la surface des cellules fœtales et trophoblastiques.

	HLA				
	A	B	C	E	G
Cellules fœtales et maternelles	+	+	+	+	+
Cytotrophoblaste extra-vilieux (interface 1)	-	-	+	+	+
Syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste vilieux (interface 2)	-	-	-	-	-*

*Pas d'expression de HLA-G membranaire mais production importante de formes solubles.

Enfin, le fœtus situé derrière l'interface placentaire, protégé du système immunitaire maternel, exprime l'ensemble de ses molécules HLA, capables, le cas échéant de présenter des antigènes exogènes, infectieux notamment.

2. Le rôle des molécules HLA de classe I non classiques

La répression de l'expression des molécules HLA rend moins immunogènes les cellules fœtales 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. 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 vilieux 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.

B. Les 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

1. La protection du trophoblaste par l'induction de molécules pro-apoptotiques

À côté de la quasi-absence de molécules HLA classiques qui empêche les fonctions effectrices des lymphocytes T maternels, d'autres mécanismes entrent en jeu pour protéger

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

les cellules fœtales. 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.

2. Le rôle de l'inhibition du complément

Le système immunitaire maternel est capable de produire des anticorps dirigés contre les antigènes HLA, plaquetaires 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 fœtales. *Crry*, bien que n'ayant pas d'homologue humain, présente des fonctions comparables à CD46 (ou MCP, *Membrane Cofactor Protein*) et CD55 (DAF, *Decay Accelerating Factor*) humains. Chez les souris normales, la protéine *Crry* est fortement exprimée à la surface des cellules trophoblastiques et des cellules déciduales maternelles. 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 fœtales de l'activation du complément et de l'inflammation résultante.

C. L'induction de mécanismes actifs de tolérance : le 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 Tregs présents à l'interface materno-fœtale, et plus particulièrement dans la déciduale, permettent l'établissement et le maintien d'une tolérance materno-fœtale active durant la grossesse.

Plusieurs études ont en effet montré le rôle majeur des Tregs dans le maintien de la tolérance materno-fœtale chez l'Homme. Certains avortements spontanés sont en effet associés à une diminution du taux de Tregs circulants et

au sein de la déciduale. L'importance des Tregs 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 Tregs prévient les pertes fœtales.

Chez l'Homme, les Tregs 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 Tregs 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-fœtale et que les Tregs 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 Tregs.

Plus récemment, la mise en évidence de l'expression de la molécule PD-L1 à la surface des macrophages déciduaux maternels mais également de tous les trophoblastes (et de manière plus intense à la surface du syncytiotrophoblaste), a permis d'éclaircir leur rôle potentiel dans la génération de Tregs. En effet, l'interaction PD-1/PD-L1 favorise la différenciation de LT naïfs en Treg induits et permet la conversion de LT effecteur en Tregs.

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

- l'inhibition des cellules du système immunitaire maternel par contact direct avec des Tregs *via* les molécules membranaires PD-1 ou CTLA-4 fortement exprimées à la surface des Tregs humains en condition de grossesse normale;
- la production par les Tregs de cytokines immunomodulatrices, telle que l'IL-10 et le TGF- β , impliquées dans l'inhibition des lymphocytes activés;
- l'induction de galectine-1 par les Tregs 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 Tregs maternels. Ainsi, le blocage d'IDO induit un avortement spontané chez la souris gestante. Chez l'Homme, 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 Tregs durant la grossesse normale et comment ils participent à la protection active du fœtus.

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 fœtaux hérités du patrimoine paternel. Bien qu'allogéniques, les cellules trophoblastiques fœtales 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. Un strict contrôle spatio-temporel est nécessaire et tout déséquilibre de ces systèmes fins de régulation peut conduire à l'invasion trophoblastique observée dans la grossesse extra-utérine par exemple, ou au contraire à des défauts d'invasion ou de production de molécules trophiques impliqués dans les avortements, morts *in utero* ou pré-éclampsies.



À 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 fœtales pour assurer les étapes clés de la gestation (implantation, placentation, développement du fœtus...).
- La tolérance materno-fœtale 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 fœtales.
- Les lymphocytes T régulateurs semblent également jouer un rôle bénéfique pendant la grossesse.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00028-6, 00028

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

29

c0145

Le développement du système immunitaire à la naissance

Gislaine Carcelain³², Ghislaine Sterkers, Capucine Picard

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	236
II. Les caractéristiques du système immunitaire des phases précoces de la vie	236
III. L'initiation des réponses allergiques dans le jeune âge	240
IV. Du système immunitaire du nouveau-né à celui de l'adulte	241

³² Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

La mortalité infantile reste un problème majeur de santé publique. La majorité des décès néonataux survient dans les 7 premiers jours de vie avec une grande proportion dans les 24 premières heures. Deux tiers des décès avant l'âge de 5 ans sont liés à des infections.

Mieux comprendre les modifications qui interviennent au niveau du système immunitaire après la naissance est donc un enjeu primordial afin de permettre le développement de nouvelles stratégies vaccinales et anti-infectieuses adaptées à cet âge de la vie.

Les systèmes immunitaires innés et adaptatifs se mettent en place très précocement au cours du développement fœtal. À la naissance, le système immunitaire inné est opérationnel. Les nouveau-nés ont un système immunitaire adaptatif qui leur est propre, avec des compétences réelles mais différentes de celles de l'adulte et probablement adaptées à la période post-natale précoce. Au moment de la naissance et pendant plusieurs mois, ce système immunitaire va continuer à évoluer pour arriver au final au système immunitaire de l'adulte mature. Il y a ainsi au moment de la naissance, la nécessité de passer d'un environnement *in utero* stérile avec très peu d'exposition à des pathogènes et tourné vers la tolérance d'allo-antigènes maternels à un environnement l'exposant brutalement à des quantités importantes de pathogènes externes et internes jamais rencontrés auparavant et auxquels il est très rapidement exposé. S'ensuit une période éducative de l'immunité adaptative pendant laquelle il doit apprendre à différencier le soi du non-soi, puis à répondre aux nombreux pathogènes (avec en particulier inoculation du tube digestif). Dans ce contexte, des réponses immunitaires adaptatives lymphocytaires Th1 et/ou Th17 fortes contre toutes les nouvelles expositions antigéniques pourraient conduire à une réponse globale trop importante et délétère, induisant une hyper-inflammation et/ou des réactions auto-immunes (interférence avec les processus de tolérance vis-à-vis des antigènes environnementaux et des antigènes du soi à tolérer). De plus, une inflammation trop importante pourrait être défavorable pour certains organes en développement lors de cette période post-natale. En contrepartie, un système immunitaire trop régulé ferait courir le risque qu'une exposition à un pathogène puisse avoir des effets pathologiques plus importants que ce qui est observé chez l'adulte.

Le nouveau-né a donc la double nécessité d'un certain niveau de contrôle de ses réponses immunitaires tout en gardant la capacité de les mobiliser plus fortement si le danger à affronter est vital ou présente une morbidité

importante. Le point important de cette période est donc sûrement de garder une certaine plasticité des réponses immunitaires.

II. Les caractéristiques du système immunitaire des phases précoces de la vie

Les principales caractéristiques du système immunitaire adaptatif du nouveau-né sont d'être immunologiquement naïf, immature et probablement dirigé vers la tolérance.

Ainsi, le nouveau-né pourra présenter des sepsis importants du fait de ses difficultés à développer des réponses innées optimales contre les bactéries ou à développer des réponses adaptatives rapides contre des pathogènes intracellulaires (virus, cytomégalovirus, CMV, RSV, Herpès SV, mycobactérie...). De plus, dans ce contexte les vaccinations faisant appel à une réponse protéique (vaccins conjugués) seront moins efficaces que chez l'adulte et nécessitent la réalisation de rappels. Mais le système du nouveau-né a quand même la capacité de se défendre contre des infections néonatales par la mise en place de réponses immunes antimicrobiennes et qu'il est efficacement protégé par de nombreuses vaccinations avec la mise en place de réponses mémoires spécifiques. Les réponses immunitaires dirigées contre les polysaccharides ne seront matures qu'à partir de 2 ans.

A. Les réponses immunitaires innées

En raison de l'absence en particulier de réponses immunitaires adaptatives mémoires, limitées du fait des rares expositions antigéniques *in utero*, le nouveau-né est très dépendant de l'immunité innée pour se défendre face aux infections durant les premiers mois de sa vie. Il présentera une susceptibilité aux infections liées à des pathogènes extra-cellulaires, en particulier lors de passages à travers les barrières épithéliales cutanées et muqueuses. La défense contre les pathogènes dépend fortement à ce stade de la vie de la reconnaissance par les *Toll-Like Receptors* (TLRs), des protéines antimicrobiennes et des cellules de l'immunité innée comme en particulier les phagocytes et les cellules NK. Mais comme nous allons le voir, ces réponses sont modulées, avec des réponses inflammatoires plus faibles en réponse aux ligands de TLRs, une clairance bactérienne plus faible mais aussi des fonctions NK diminuées, le tout pouvant donner lieu dans certains cas à des infections néonatales sévères.

Les études portant sur l'immunité innée du nouveau-né rapportent une atténuation globale des réponses mettant en jeu les TLR avec une diminution des réponses pro-inflammatoires (voir ci-dessous pour les différentes cellules). Cependant, il est intéressant de noter que l'activation des TLR7 et/ou TLR8 dont les ligands sont des ARN simples brins provenant en particulier des virus induisent une production d'IL-12 et TNF- α d'intensité similaire chez les nouveau-nés à terme et les adultes, et peu altérées chez les nouveau-nés prématurés. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes d'utilisation d'agonistes des TLR7/8 dans ces tranches d'âge.

Les Polynucléaires neutrophiles (PNn) présentent des anomalies quantitatives et qualitatives. Le nombre de PNn est à la naissance supérieure à celui de l'adulte puis redevient dans la semaine suivant la naissance à des valeurs normales. Cependant, même si le nombre de PNn est augmenté, une déplétion rapide et durable est observée après mobilisation massive de ces cellules du fait d'un nombre faible de progéniteurs dans la moelle osseuse. Leur expression de TLR4 est diminuée et la réponse à ses ligands (LPS, liposaccharides) est également diminuée (baisse de la signalisation des voies MyD88 et Map kinase p38/NF-kB65). Globalement, les PNn présentent des capacités fonctionnelles diminuées (adhésion, chimiotactisme, phagocytose, microbicidie et production de radicaux libres de l'oxygène, déficit de formation des NETs). Ces fonctions deviennent similaires à celles de l'adulte après la fin du premier trimestre de vie.

Les monocytes/macrophages présentent des modifications quantitatives. Après une augmentation de monocytes inflammatoires à la naissance, les taux de monocytes/macrophages rejoignent ceux des adultes après 15 jours de vie. Leurs capacités fonctionnelles sont quant à elles également diminuées avec une baisse du chimiotactisme, de la phagocytose et de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. En particulier, la réponse à une stimulation par le LPS est diminuée par rapport à l'adulte en lien avec une réduction sur ces cellules de l'expression de TLR4 et des anomalies de la voie de signalisation, comme décrit pour les PNn.

Les cellules dendritiques (DC) sont en nombre diminué seulement en ce qui concerne la population de cellules dendritiques myéloïdes (mDC). Les DC présentent un phénotype immature et une moins bonne capacité de maturation (diminution d'expression des molécules du CMH de classe II, des molécules de co-stimulation CD80/86 des T et d'adhésion ICAM-1) donc une diminution de leur capacité de cellules présentatrices de l'antigène aux lymphocytes T, jusqu'à 3 mois après la naissance pour les mDC et 6–9 mois

pour les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC). Il a été suggéré que ceci pourrait conduire à une diminution des capacités d'activation des réponses adaptative Th1 mais les données disponibles restent actuellement trop faibles pour assurer ce point. Après stimulation des mDC par des ligands de TLR4 comme le LPS, les réponses cytokiniques pro-inflammatoires (IL-12, TNF- α , IL-18 et IL-1 β) sont déficitaires. Ce déficit pourrait être lié, au moins en partie, à une diminution d'expression de TLR4 et de son co-récepteur (CD14) ainsi que des molécules de signalisation intra-cellulaire. Les nouveau-nés à terme compensent partiellement ce déficit par une sécrétion d'IL-23 à des taux physiologiques. Les nouveau-nés prématurés sont par contre incapables de produire la sous-unité commune p40 à l'IL-12 et à l'IL-23 et ne peuvent pas utiliser ces réponses.

Après activation des TLR 3, 7 et 9, les pDC produiraient moins d'IFN de type I (α et β) même si leur expression de ces TLR est similaire à celle observée chez l'adulte. Ce déficit serait, pour certains auteurs cependant, sélectivement observé après stimulation du TLR9 par son ligand le CpG (ADN). Quoiqu'il en soit, ces réponses IFN de type I vont augmenter progressivement à partir de la naissance.

Les protéines du système du complément, qui ne traversent pas la barrière placentaire, sont synthétisées dès la vingtième semaine *in utero* et leur taux atteint environ les deux tiers de celui de l'adulte à la naissance et des valeurs similaires à l'adulte vers l'âge de 12–18 mois. En particulier, la baisse du taux de C3 rend le nouveau-né plus susceptible aux infections liées à des pathogènes extra-cellulaires. Les immunoglobulines IgG sont d'origines maternelles pendant les premiers mois de vie (passage transplacentaire des IgG maternelles pendant le 3^e trimestre de la grossesse), puis il y a une phase au moment où elles disparaissent et l'enfant commence à les synthétiser vers 4–6 mois de vie où leur concentration est basse. La concentration d'immunoglobulines est basse chez le nourrisson, les fonctions effectrices sont surtout centrées sur la voie alterne et la voie des lectines. Ces modifications sont associées à une activité biologique diminuée du système du complément avec de façon globale une diminution du chimiotactisme, donc du recrutement de leucocytes, de l'opsonisation (facilitation à la phagocytose) et de la lyse.

Les cellules NK sont en nombre augmenté à la naissance pour revenir à des taux similaires à ceux de l'adulte vers l'âge de 5 ans. Elles présentent des capacités fonctionnelles diminuées d'environ 50 % par rapport à l'adulte (nombre de granules cytotoxiques, dégranulation, cytotoxicité 3 fois inférieur à l'adulte, sécrétion de cytokines IFN- γ et TNF- α). Ce déficit se corrige dans la première année de vie. Ceci pourrait être dû à l'augmentation

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

de cellules NK immatures CD56- ou au défaut de production de cytokines nécessaires à leur maturation comme l'IL-12 ou l'IL-18 par les DC ou encore à un excès de TGF- β dans l'environnement. La perte de la capacité cytotoxique pourrait être reliée à des déséquilibres de récepteurs activateurs/inhibiteurs avec l'observation de niveaux plus élevés d'expression de récepteurs inhibiteurs (en particulier CD94/NKG2A) et plus bas de récepteurs activateurs (dont NKG2C). Par contre, l'expression du CD16 (Fc γ RIII) par les cellules NK du nouveau-né est normale, et donc leur capacité d'Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) est conservée.

B. Les réponses immunitaires adaptatives

Le nombre de lymphocytes T et B circulants est 3 à 4 fois supérieur chez le nouveau-né et le nourrisson par rapport à l'adulte. Ceci est lié à une expansion massive du compartiment des lymphocytes T et B pendant les premiers mois de la vie avec une production et une multiplication des cellules T et B naïves. Ce nombre diminue progressivement à partir de 1 à 2 ans pour atteindre des valeurs proches de celles observées chez le jeune adulte dès l'âge de 5 ans environ. La caractéristique majeure des lymphocytes T et B à la naissance est d'être des cellules principalement naïves (peu de réponses mémoires *in utero*, passage possible mais faible de lymphocytes mémoires de la mère) avec il semblerait une quantité importante de cellules récemment produites par le thymus (RTE, *Recent Thymic Emigrant*) et de lymphocytes B naïfs et transitionnels immatures et ont sûrement un rôle dans la susceptibilité aux infections des nouveau-nés. Les cellules naïves deviennent mémoire suite à leur exposition à l'environnement (antigène) après la naissance va entraîner une augmentation progressive de la proportion de cellules mémoires pour atteindre progressivement l'équilibre observé chez l'adulte.

En plus d'être quantitativement différentes, les réponses spécifiques sont qualitativement moins performantes que celles de l'adulte. En particulier, l'absence initiale de réponses mémoires rend moins rapide le contrôle des infections. Cependant, une capacité de développement de réponses spécifiques est observée dans de nombreuses circonstances et des réponses T moins conventionnelles participent également aux défenses de ce stade de la vie.

1. Les réponses adaptatives cellulaires T

Les lymphocytes T sont en nombre plus important que l'adulte (hyperlymphocytose physiologique) et composés de façon beaucoup plus abondante que chez l'adulte de

lymphocytes T naïfs et de RTE hautement susceptibles à l'apoptose. Les lymphocytes T CD4 répondent correctement à des stimulations par CD3/CD28 en produisant de l'IL-2 et en proliférant. Par contre leur capacité à sécréter des cytokines, dont l'IFN- γ , est faible. Cette diminution de la capacité des cellules T CD4 néonatales à se différencier en Th1 pourrait être attribuée en partie au déficit fonctionnel des cellules présentatrices (voir ci-dessus), et en partie à des facteurs intrinsèques des cellules T CD4 néonatales comme l'hyperméthylation du promoteur proximal du gène de l'IFN- γ (modification épigénétiques des gènes de cytokines), la diminution de l'expression de la molécule CD40L, importante dans les coopérations cellulaires entre les lymphocytes T et B ou encore la forte proportion, jusqu'à 3 % des cellules T CD4 régulatrices (production d'IL-10), amplifiées dans l'environnement riche en TGF- β du nouveau-né et qui vont persister assez longtemps (voir ci-dessous).

Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques semblent présenter globalement des capacités effectrices normales, incluant la production d'IFN- γ et la capacité de dégranulation avec une capacité de contrôle efficace d'une primo-infection comme rapporté pour une infection virale à cytomégalo-virus (CMV) ou parasitaire à *Trypanosoma cruzi*.

Des cellules T régulatrices sont détectables dès la 13^e semaine de vie *in utero* et leur pourcentage augmente rapidement après la naissance. Ces cellules semblent se domicilier de façon importante dans la muqueuse digestive, probablement du fait de leur importance au regard du processus de tolérance vis-à-vis des protéines alimentaires et de la flore intestinale majeurs à cet âge de la vie qui se ferait de fait au prix d'une susceptibilité aux infections. Ces cellules T régulatrices présentent de bonnes capacités fonctionnelles (inhibition des réponses T prolifératives et T cytotoxiques).

À côté des cellules T conventionnelles, plusieurs populations de lymphocytes T non conventionnelles vont participer aux défenses immunitaires du nouveau-né. Ces cellules présentent des caractéristiques qui les rapprochent de cellules innées, avec en particulier une réponse rapide qui ne nécessite pas de pré-activation. Les lymphocytes T γ/δ vont jouer un rôle important au niveau des barrières muqueuses chez le nouveau-né du fait de leur répertoire antigénique plus varié que celui de l'adulte, et de leur capacité à produire de fortes quantités d'IFN- γ qui va compenser la diminution des réponses T classiques Th1 observées chez les nouveau-nés en cas d'infection néonatale. De même, les cellules iNKT (NKT invariants) sont fonctionnellement compétentes chez le nouveau-né et produisent rapidement de l'IFN- γ après activation. Enfin, les MAIT (*Mucosal-Associated*

Invariant T cells), qui sont produites par le thymus, migrent dans la muqueuse digestive et y mûrissent dès la vie fœtale avant même la colonisation microbienne du tube digestif, vont également participer aux défenses immunes avec une capacité de production rapide de diverses cytokines telles que le TNF- α , l'IFN- γ et l'IL-17 et le granzyme B après activation par des métabolites bactériens.

Au total, l'ensemble de ces modifications concourt à une déviation des réponses T néonatales en faveur d'un profil Th2 (cellules produisant de l'IL-4...) avec des réponses Th1 (cellules produisant de l'IFN- γ et IL-12) relativement plus faible. Les réponses Th2 vont diminuer dès la naissance tandis que les réponses Th1 vont augmenter progressivement pour arriver à un croisement des intensités de ces réponses vers l'âge de 2 ans. Ceci va concourir chez le nouveau-né et les nourrissons à une susceptibilité plus importante aux infections, à des infections plus sévères et/ou plus rapidement évolutives comparativement aux adultes (pour exemple, les infections liées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), au CMV, au virus herpès 2 (HSV2), au virus respiratoire syncytial (VRS), ou encore à *Mycobacterium Tuberculosis*).

Le CMV est le virus le plus souvent en cause dans les infections congénitales, affectant 0,2 % des nouveau-nés dans les pays industrialisés et jusqu'à 3 % des nouveau-nés dans les pays émergents. Alors que les primo-infections à CMV sont cliniquement silencieuses chez les adultes immunocompétents, environ 20 % des nouveau-nés contaminés dans la période périnatale développent des symptômes associant de façon variée des malformations cérébrales, des défaillances multiviscérales, une surdité et/ou un retard mental. Dans les fœtopathies à CMV, la production d'IL-2 et d'IFN- γ par les lymphocytes T CD4 sont diminuées. Ces cellules expriment également CD40L en moindre quantité. La production d'IFN- γ par les lymphocytes T CD8 est soit déficiente, soit normale. L'efficacité des lymphocytes T $\gamma\delta$ semble moins affectée que celle des lymphocytes T CD4.

Après exposition à *Mycobacterium Tuberculosis*, les enfants ont un risque accru d'évolution vers la tuberculose. Le risque est majeur avant l'âge de 2 ans et les formes disséminées (miliaires) et méningées ont une incidence particulièrement élevée avant l'âge de 1 an. Les lymphocytes Th1 jouent un rôle critique dans les réponses protectrices vis-à-vis des infections mycobactériennes. Ce rôle suggéré par l'augmentation de l'incidence des maladies tuberculeuses au cours du SIDA, a été confirmé par l'observation plus récente d'infections sévères à mycobactéries (dont des BCGites) dans les déficits immunitaires associés à une anomalie des voies de signalisation de l'IL-12 et de l'IFN- γ . Par

ailleurs, le recrutement au site de l'infection et le pouvoir bactéricide des macrophages sont diminués chez l'enfant. Ceci pourrait expliquer la diminution des réactions d'hypersensibilité retardée caractérisée par la négativité de tests cutanés dans une proportion importante (jusqu'à 40 %) d'enfants souffrant de tuberculose extrapulmonaire. Les lymphocytes Th17 jouent également un rôle important dans les défenses contre les bactéries à réplication intracellulaire et les infections fongiques cutanéomuqueuses et/ou dans les réponses inflammatoires en immunopathologie. Les réponses TLR et Th17 sont similaires ou augmentées chez l'enfant par rapport à l'adulte.

Cependant, la vaccination par le BCG du nouveau-né est capable d'induire des réponses CD4 Th1 persistantes protectrices contre les formes graves de tuberculose. Ainsi, bien que les cellules T CD4 du nouveau-né puissent présenter une préférence de différenciation Th2, leur réponse semblerait pouvoir être cependant modulée *in vivo* vers un profil Th1 en fonction des conditions environnementales.

2. Les réponses adaptatives humorales

Les anticorps endogènes sont absents à la naissance. Le passage transplacentaire des anticorps maternels de type immunoglobulines d'isotypes G (IgG) au cours du troisième trimestre de la grossesse permet au nouveau-né d'avoir des taux sériques d'environ 50 % de ceux de l'adulte dès 32 semaines de grossesse. Ils protègent le nourrisson au cours des 6 premiers mois de vie. Cependant, il existe deux limitations à cette immunité passive :

- elle est transitoire;
- elle ne protège l'enfant que vis-à-vis de pathogènes contre lesquels la mère est elle-même immunisée.

L'allaitement maternel par le biais des immunoglobulines contenues dans le lait prolonge cette protection. Le lait maternel apporte essentiellement des IgA sécrétées contribuant à assurer une protection muqueuse. Les anticorps maternels diminuent progressivement pour disparaître entre 6 et 10 mois de vie (nadir physiologique) tandis que la production de l'enfant va augmenter progressivement pendant la première année de vie. Les réponses vaccinales deviendront alors similaires à celles de l'adulte, sauf vis-à-vis des antigènes polysaccharidiques (anticorps dirigés contre les capsules des bactéries encapsulées comme *Streptococcus Pneumoniae*). Cette réponse anticorps ne sera mature qu'après l'âge de 2 ans. Par contre, la fonction et diversification du répertoire des IgG seront atteintes plus tard dans la vie. Les anticorps maternels pourraient avoir un impact sur les réponses vaccinales du jeune enfant du fait

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

de leur capacité d'inhiber l'activation des lymphocytes B. Ceci peut être mis en évidence par le déclin précoce des anticorps maternels anti-rougeole dans le contexte de vaccination. Cependant, des études sont encore nécessaires pour déterminer précisément l'impact des anticorps maternels sur les propres réponses de l'enfant.

Le taux de lymphocytes B est élevé à la naissance puis il va diminuer progressivement à partir de 2 ans et ce jusqu'à atteindre taux normaux à l'entrée dans l'âge adulte. Comme lymphocytes T, ces cellules sont majoritairement naïves à 95 %. Les lymphocytes de la zone marginale (BMZ), producteurs d'immunoglobulines naturelles, sont en proportions élevées représentant jusqu'à 40 % des lymphocytes B du sang périphérique, et ce pendant quelques mois. Les lymphocytes B conventionnels présentent une fréquence élevée de lymphocytes B transitionnels plus immatures.

Les réponses humorales peuvent être divisées en deux catégories, les réponses T-indépendantes n'impliquant que les lymphocytes B et les réponses T-dépendantes impliquant les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4 (voir livre L2).

Les réponses T indépendantes dirigées contre les polysaccharides composant la paroi des bactéries encapsulées (dont *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae*) sont très faibles avant 18 mois et n'apparaissent qu'après l'âge de 2 ans. Ceci explique la grande susceptibilité des nouveau-nés à ces infections. Ces réponses, qui sont le fait des BMZ, se mettent en place lentement dans la zone marginale de la rate où les BMZ sont présentes en faible quantité chez enfants. La mauvaise capacité de ces réponses peut également être expliquée par une expression diminuée des BMZ du récepteur au C3d du complément CD21 et une mauvaise réponse aux facteurs activateurs des lymphocytes B comme BAFF et APRIL. L'utilisation des vaccins dirigés contre ces pathogènes polysaccharidiques a réduit significativement la mortalité infantile par ces infections dans les pays industrialisés. Les vaccinations doivent néanmoins être réalisées avec des vaccins conjugués à un antigène protéique (voir chapitre 31) chez les jeunes enfants pour pallier la faible amplitude des réponses. Une meilleure connaissance des réponses anticorps aux antigènes polysaccharidiques a permis de développer des unités vaccinales plus efficaces. Ces vaccins utilisent aujourd'hui les antigènes polysaccharidiques « conjugués » couplés à une protéine porteuse appelée *carrier*. La présence de la protéine *carrier* transforme la réponse T-indépendante en réponse T-dépendante plus efficace. L'addition d'adjuvants permet par ailleurs de réduire le nombre de doses à administrer en allongeant la durée de la réponse immunitaire. Ces adjuvants agissent par le biais d'une activation des TLR.

240

Les nouveau-nés ont des réponses T indépendantes aux antigènes protéiques, qui nécessitent la collaboration des lymphocytes T CD4, nettement diminuées comparativement aux adultes. Les classes d'immunoglobulines sont incomplètes, les anticorps présentes moins d'hypermutations somatiques ce qui limite leur affinité. Cette réponse humorale diminuée est probablement liée à facteurs intrinsèques comme une moins bonne formation des réponses dans les centres germinatifs ou une moins bonne capacité de différenciation en plasmocytes mais également extrinsèques avec une diminution force signal BCR des B naïfs du nouveau-né et une expression faible de molécules co-activatrices (CD80/86 et CD40L), donc réponse humorale légèrement diminuée. Enfin, alors que les réponses mémoires sont correctes, la survie des plasmocytes à longue durée de vie est plus faible et les taux d'IgG diminuent plus vite que chez l'adulte. Ces caractères vont concourir à un risque infectieux et des réponses vaccinales sont moins bonnes. Le risque infectieux est majeur chez les prématurés qui n'ont bénéficié que partiellement du passage transplacentaire des immunoglobulines maternelles au cours du 3^e trimestre de la grossesse. Leurs réponses aux pathogènes (immunisations naturelles) et aux vaccins sont peu efficaces. Le déficit de production d'immunoglobulines endogènes par les nouveau-nés est lié à l'immaturité combinée des DCe t des lymphocytes B. Malgré les progrès réalisés, la majorité des vaccins n'induit un taux d'anticorps protecteur qu'après l'âge de 2 mois. Les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons ne sont protecteurs qu'après l'âge de 15 mois. Cet intervalle laisse ainsi une large place à la mortalité liée à la rougeole dans les pays de forte endémie.

III. L'initiation des réponses allergiques dans le jeune âge

Une augmentation considérable de l'incidence des allergies a été observée dans les pays développés au cours du xx^e siècle. En 2010, on considère que 25 % des populations occidentales sont allergiques. Les manifestations pathologiques débutent dans l'enfance, le plus souvent au cours des premières années de vie.

Le développement des allergies repose sur des facteurs intrinsèques (prédispositions génétiques) et extrinsèques (environnement) qui conduisent à une prédominance de réponses Th2 *in utero*. Le phénotype atopique apparaît après la naissance, quand ces réponses Th2 sont amplifiées suite à l'exposition aux allergènes, dans le contexte de réponses Th1 diminuées.

Des études suggèrent un lien entre un statut néonatal hyper-inflammatoire du nouveau-né et le développement ultérieur d'une maladie allergique. Les infections par le virus respiratoire syncytial (RSV, responsable de bronchiolites sévères dans le jeune âge) sont un autre facteur de risque d'allergie et d'asthme en particulier à l'âge adulte. Une altération de l'équilibre Th1/Th2 en faveur d'une réponse Th2 a été largement démontrée dans ces infections quand elles surviennent avant l'âge de 6 mois. L'exposition *in vitro* de DC au RSV induit leur production importante de TGF- β qui peut participer au développement d'un profil Th2. Enfin, l'environnement materno-fœtal microbien est un autre facteur de risque important. Ainsi, l'augmentation de l'incidence des allergies a pu être rapportée au mode de vie occidental dans un environnement appauvri en bactéries. En situation périnatale, le microbiote va jouer un rôle important dans la mise en place d'une maturation des réponses Th1 et le développement de Treg qui limitent les réponses Th 2 allergisantes. Après césarienne ou en l'absence d'alimentation au sein, une dysbiose du microbiote peut être observée et associée au développement ultérieur de pathologies allergiques. La période de susceptibilité serait d'une centaine de jours après la naissance.

IV. Du système immunitaire du nouveau-né à celui de l'adulte

Les réponses à la stimulation des PRRs sont chez l'enfant largement anti-inflammatoires, même si la capacité de mettre en place une réponse pro-inflammatoire existe avec des réponses Th17 importantes en néonatal en cas d'agression sévère. Le développement des réponses Th1 va prendre un peu de temps, rendant les nouveaux nés sensibles pendant cette fenêtre, aux pathogènes intra-cellulaires. Mais les réponses épithéliales, muqueuse, le système immunitaire muqueux, qui est une des premières barrières contre les pathogènes, est lui est efficace précocement et représente avec les cellules lymphoïdes innées en particulier une protection importante du nouveau-né.

Les réponses humorales sont quant à elles caractérisées par une faible capacité de production d'anticorps, compensée par la présence des IgG maternelles. Le délai de la disparition de ces IgG maternelles laisse le temps aux réponses

humorales d'augmenter progressivement, en particulier, les réponses T indépendantes nécessitant la collaboration des lymphocytes T CD4.

À côté de facteurs de l'hôte génétiques et épigénétiques, de nombreuses interactions vont participer à l'ontogénie progressive du système immunitaire au cours des étapes précoces de la vie pour l'amener vers le SI de l'adulte et une capacité de défense contre les agresseurs rencontrés. L'influence de l'environnement maternel va progressivement disparaître, comme c'est le cas par exemple pour l'effet des hormones placentaires avec en particulier la progestérone qui est un fort inducteur de réponses Th1. Après la phase de tolérance nécessaire à la colonisation digestive pour la formation du microbiote, celui-ci va participer activement à la maturation des réponses mémoires Th1, Th17, des Treg mais aussi des réponses mémoires B. Enfin, le répertoire mémoire T et B se met également en place sous l'effet des infections saisonnières et des vaccinations.



À retenir

- Les réponses mettant en jeu les TLR sont globalement diminuées chez le nouveau-né et de fait les réponses pro-inflammatoires le sont également.
- Les immunoglobulines G maternelles transmises par voie placentaire protègent le nouveau-né et leur effet est renforcé par les IgA du lait maternel.
- Le déficit de réponse immunitaire des nouveau-nés aux antigènes polysaccharidiques est majeur et les réponses aux antigènes protéiques sont également peu efficaces, d'où l'importance des rappels et des adjuvants en vaccination.
- Le système immunitaire adaptatif du nouveau-né est naïf à la naissance, les réponses mémoires étant limitées du fait de rares expositions *in utero*.
- Le nombre de lymphocytes B et T chez le nouveau-né est de 3 à 4 fois supérieur à celui observé chez l'adulte.
- Les lymphocytes CD4 néonataux ont un profil de réponse cytokinique dévié vers une fonction Th2.
- Le système immunitaire du nouveau-né va progressivement maturer pour s'adapter et sous l'effet de son nouvel environnement.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00029-8, 00029

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

B978-2-294-75658-0.00030-4, 00030

Chapitre

30

c0150

Le vieillissement du système immunitaire

Guislaine Carcelain, **Alain Chevailler**³³, **Sabine Le Gouvello**³⁴,
Guislaine Carcelain

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	244
II. Les capacités de renouvellement des cellules immunocompétentes au cours du vieillissement	244
III. Les mécanismes en jeu dans l'immunosénescence	245
IV. L'immunité innée et vieillissement	247
V. L'immunité adaptative et vieillissement	248
VI. Conclusion	250

³³ Coordinateur de ce chapitre.

³⁴ Coordinatrice de ce chapitre.

I. Introduction

Au sein des pays industrialisés, les populations âgées et très âgées représentent une part croissante de la population. Les pathologies dans cette tranche d'âge sont non seulement plus fréquentes, mais aussi plus graves. Le vieillissement du système immunitaire doit être envisagé dans le contexte du vieillissement global de l'organisme d'une part, et d'autre part en fonction de facteurs intriqués d'ordre génétique, épigénétique et environnementaux.

Différents facteurs prédisposent les sujets âgés aux infections, parmi lesquels la fréquence de comorbidités telles que le diabète, les rhumatismes inflammatoires, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les accidents vasculaires cérébraux.

L'impact du vieillissement du système immunitaire est probablement non négligeable dans la gravité et la fréquence des infections du sujet âgé. Grâce aux progrès médicaux, sanitaires et nutritionnels, le doublement de l'espérance de vie durant les 150 dernières années impose au système immunitaire d'être efficace une quarantaine d'années supplémentaires. Or avec l'âge, le système immunitaire subit un remodelage complexe et continu, concomitant de la diminution de volume de tous les organes lymphoïdes. Au cours de ce remodelage correspondant au vieillissement physiologique et appelé « **immunosénescence** », certaines fonctions immunitaires sont réduites alors que d'autres sont conservées, voire augmentées. Ainsi, plus qu'à une détérioration immunitaire inévitable et progressive, l'immunosénescence correspond à un état de dysrégulation affectant de multiples niveaux de la réponse immunitaire. Ceci contribue non seulement à une augmentation de la susceptibilité des sujets âgés aux maladies infectieuses et à la diminution de leurs réponses vaccinales mais aussi, probablement, aux phénomènes d'auto-immunité, inflammatoires chroniques et à la pathologie cancéreuse.

Avec l'âge, les effets de l'immunosénescence se cumulent également avec ceux du vieillissement pathologique lié à diverses maladies chroniques, au retentissement immunologique de leur traitement, ainsi qu'aux agressions de l'environnement. Enfin, il convient d'ajouter l'impact de la sédentarité et de la malnutrition protéino-énergétique fréquentes chez le sujet âgé.

L'amélioration de la connaissance de la réponse immunitaire multiplie les paramètres potentiellement observables tant au niveau de la réponse innée que de la réponse adaptative. Les altérations moléculaires observées au cours du vieillissement immunitaire interviennent tant au niveau

génétique qu'au niveau épigénétique, et dépendent de facteurs héréditaires, environnementaux et stochastiques.

Pour simplifier la compréhension des phénomènes complexes impliqués dans l'immunosénescence, les altérations des CSH et des cellules des immunités innée et adaptative sont abordées successivement ici, tout en gardant à l'esprit que ces différents niveaux de réponse immunitaire sont intimement liés. Les conséquences de l'immunosénescence sur la réponse vaccinale du sujet âgé font l'objet d'un encart en fin de chapitre (*cf. Pour aller plus loin 6*).

II. Les capacités de renouvellement des cellules immunocompétentes au cours du vieillissement

Le vieillissement affecte aussi bien les cellules hématopoïétiques que le micro-environnement médullaire. La moelle osseuse hématopoïétique et le thymus sont les deux organes lymphoïdes primaires dans lesquels les progéniteurs lymphoïdes acquièrent leurs immunorécepteurs (BCR et TCR respectivement), la moelle étant le réservoir de ces progéniteurs comme pour toutes les CSH.

A. Les anomalies des capacités de production de la moelle osseuse et de maturation des cellules souches hématopoïétiques au cours du vieillissement

Les CSH se définissent par deux propriétés : auto-renouvellement et totipotence (potentialité de se différencier pour donner tous les éléments figurés du sang). La capacité des CSH à s'auto-renouveler décline avec l'âge, ce qui diminue leur nombre. On observe aussi une altération de leur programme de différenciation hématopoïétique avec une réduction de leur capacité à s'orienter vers la lignée lymphoïde alors que le potentiel de différenciation myéloïde est augmenté. Deux mécanismes sont impliqués dans cette altération fonctionnelle des CSH : les altérations de l'ADN secondaires au stress oxydatif et le raccourcissement des télomères.

Les anomalies de la lymphopoïèse B médullaire observées au cours du vieillissement sont multiples : diminution

de la fréquence et du nombre absolu de lymphocytes pro-B dans la moelle et de leur capacité à se différencier en lymphocytes pré-B, difficulté à réarranger les gènes des immunoglobulines par défaut d'accès des recombinases ou anomalies fonctionnelles de ces dernières, défaut de production de pseudo-chaîne légère $\lambda 5$, plus grande sensibilité à l'apoptose ou défaut de production de certaines cytokines par les cellules stromales (IL-7, IL-15).

Cependant, le nombre de cellules B périphériques reste stable en raison de la prépondérance relative de lymphocytes B1, T-indépendants, exprimant CD5, et de l'accumulation compensatoire de cellules B mémoires.

B. L'involution thymique

L'atrophie du thymus constitue la cause majeure de déclin des compétences immunitaires du sujet âgé. Après la puberté, on observe en périphérie une réduction progressive du nombre de lymphocytes T naïfs, associée à l'involution thymique. Morphologiquement, celle-ci correspond à une réduction des cellules épithéliales thymiques et de la production *de novo* de thymocytes, associées à une augmentation des fibroblastes, une perturbation de l'espace périvasculaire et une infiltration d'adipocytes matures. Vers l'âge de 50 ans, plus de 80 % du thymus est composé de tissu adipeux non fonctionnel.

Les études quantitatives de la thymopoïèse reposent sur la détection de la boucle d'ADN d'excision épisomale (TREC pour *T-cell Receptor Excision Circle*) générée lors de la formation du TCR (voir chapitre 9). Cette structure n'est retrouvée que dans les émigrants thymiques récents, puisqu'elle est diluée au cours des divisions, donc sa mesure permet de constater la diminution de la production thymocytaire au cours du vieillissement.

La thymopoïèse dépend de la migration dans le thymus de précurseurs médullaires exprimant des récepteurs de chimiokines (CCR7, CCR9 et PSGL1) capables de reconnaître des ligands sur les cellules stromales thymiques; ce mécanisme ne semble pas altéré au cours du vieillissement.

Les progéniteurs thymiques précoces – définis par leur phénotype CD44 + CD25 – CD117(*c-kit*)*high* – sont diminués dans le thymus du sujet âgé, par diminution de leur capacité de prolifération et augmentation de l'apoptose.

Le micro-environnement, et plus particulièrement les cellules épithéliales thymiques, joue aussi un rôle dans le processus de vieillissement comme le prouve l'arrêt de l'involution thymique de souris âgées après transplantation de thymus fœtal. Parmi les facteurs influençant les cellules

épithéliales thymiques, deux candidats capables de lever l'involution thymique ont été identifiés dans des modèles murins : le facteur de transcription Foxn1 dont la mutation est par ailleurs responsable du phénotype de souris *Nude*, modèle de déficit de l'immunité cellulaire adaptative par agénésie thymique, et le KGF (*Keratinocyte Growth Factor*).

En dépit de l'involution thymique liée au vieillissement, il n'existe pas pour autant de déficit sévère de l'immunité cellulaire chez le sujet âgé, ce qui a fait proposer l'existence de mécanismes homéostatiques thymo- indépendants pour le maintien du *pool* de lymphocytes T périphériques. Ceci ferait intervenir des lymphocytes T naïfs de durée de vie longue et la prolifération périphérique des lymphocytes T mémoires. Ainsi, on note une proportion de 40 % de cellules T mémoires à 20 ans contre 60 % à 65 ans et 90 % à 80 ans.

III. Les mécanismes en jeu dans l'immunosénescence

A. Le vieillissement des cellules immunitaires

Les cellules immunocompétentes, comme de toutes les autres cellules de l'organisme, ont une durée de vie limitée avec le temps la cellule reste viable, métaboliquement active, mais incapable de se diviser. La sénescence cellulaire est un état d'arrêt permanent de la prolifération cellulaire liée au raccourcissement des télomères (sénescence répliquative) ou non (sénescence accélérée). Les cellules sénescents présentent des modifications de leur capacité fonctionnelle; en particulier, elles sécrètent de nombreuses molécules pro-inflammatoires.

La sénescence accélérée est dépendante de stress environnementaux exogènes (tabac, pollution atmosphérique, radiations ionisantes, alimentation déséquilibrée...) dont le cumul au cours du temps contribue à l'état inflammatoire des sujets âgés.

La sénescence répliquative n'est pas fonction du temps chronologique, mais du nombre de divisions que subit la cellule qui détermine le raccourcissement graduel des télomères, avec une perte de 50 à 100 paires de bases par division. Ceci a été démontré par Léonard Hayflick, en 1964. Les télomères coiffent l'extrémité des chromosomes et les protègent contre la dégradation enzymatique, les recombinaisons et les fusions interchromosomiques.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Un complexe enzymatique, la télomérase, lutte contre le raccourcissement des télomères. Les lymphocytes, selon leur état de différenciation, expriment plus ou moins la télomérase. La régulation de l'expression de la télomérase pourrait dépendre de la phosphorylation des immunorécepteurs, et donc de la stimulation antigénique. Dans un contexte infectieux d'hyperstimulation, l'activité télomérase est rétro-contrôlée positivement dans les lymphocytes. Il est intéressant de noter que, dans l'infection par le VIH, les lymphocytes T cytotoxiques sont incapables de différenciation complète, tout comme chez le sujet âgé, et présentent le même raccourcissement des télomères. La stimulation chronique, par le VIH persistant, du système immunitaire aboutit donc à un vieillissement prématuré de ce dernier. À l'inverse, les immunosuppresseurs, tels que la ciclosporine A, bloquent l'activité de l'enzyme télomérase.

Dans l'espace immunitaire fini, la taille des populations cellulaires est fixe, et seule leur composition peut varier. Chez le sujet âgé, la répétition des stimuli antigéniques, notamment infectieux, conduit à une expansion des cellules mémoires au détriment des lymphocytes naïfs, conduisant à des « trous » dans le répertoire puisque tous les clones ne sont plus également représentés. Ainsi, l'augmentation avec l'âge des cellules en différenciation terminale (sénescences) contribue à la perte de diversité du répertoire. De plus, on note aussi une altération de la susceptibilité à l'apoptose avec l'âge, augmentée pour les lymphocytes T CD4 et diminuée pour les CD8, ce qui pourrait contribuer à la modification des proportions relatives des différentes sous-populations lymphocytaires dans les tissus lymphoïdes. Ainsi, l'étude de maladies auto-immunes de début tardif, telles que les dysthyroïdies ou le syndrome de Sjögren, a permis d'identifier comme facteur causal lié à l'âge, une résistance à l'apoptose induite par l'activation (AICD pour *Activation Induced Cell Death*) des cellules immunocompétentes. De même, un échappement à l'apoptose dépendante de p53, dont dépend la contraction de la réponse immunitaire adaptative, pourrait contribuer à l'augmentation de cellules en différenciation terminale observée dans certaines maladies chroniques inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type II et la sclérose en plaques.

B. Les micro-ARNs

Les micro-ARNs sont des séquences de 19 à 24 nucléotides, non codantes, qui régulent l'expression post-transcriptionnelle

des gènes. Ils se lient aux séquences non transcrites en 3' des mARN et empêchent la synthèse protéique par inhibition de la traduction et dégradation de l'ARN. Ils ont un rôle régulateur crucial dans la lymphopoïèse, les différenciations T et B, la prolifération des PNN et des monocytes, et la production de l'IFN- γ et des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. L'état d'*inflammaging* se traduit par une surexpression de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, l'IL-1 β et le TNF- α , secondaire, dans les macrophages, à une stimulation de la voie NF- κ B sous le contrôle de deux micro-ARNs (miR-146a et miR-146b) aux effets opposés. Pour les PNN, les micro-ARNs régulent la sénescence en ciblant des gènes impliqués dans l'apoptose et d'autres impliqués dans la réponse inflammatoire. Dans le thymus du sujet âgé, ce sont les thymocytes précoces (CD44+CD25-CD3-CD4-CD8-) qui expriment le plus de micro-ARNs, ce qui pourrait expliquer le blocage de la thymopoïèse. À l'inverse, la diminution des micro-ARNs est corrélée avec la diminution du nombre de lymphocytes T CD8+ naïfs. Certains de ces micro-ARNs peuvent moduler les fonctions des mitochondries, et contribuer à l'augmentation du stress oxydatif associé à l'âge.

C. Les perturbations des voies de signalisation

L'altération des communications intra-cellulaires est une des caractéristiques du vieillissement cellulaire. Pour le système immunitaire, elle combine la diminution de la réponse immunitaire à un état inflammatoire chronique secondaire pour partie à des modifications des voies de signalisation.

Ces modifications sont secondaires à des perturbations de la membrane plasmique impactant les signaux et les molécules de régulation, avec des modifications impliquant les voies MAP kinases, Jak/STAT et PI3K-Akt.

Toutes ces anomalies prennent place au sein des radeaux lipidiques, centres organisationnels de la membrane plasmique du lymphocyte qui concourent à la formation de la synapse immunologique. Le recrutement des kinases, phosphatases et protéines adaptatrices indispensables à la constitution du signalosome suite à la stimulation *via* le TCR est diminué chez le sujet âgé. La phosphatase SHP-1, puissant inhibiteur de l'activation du TCR, normalement exclue du radeau lipidique après l'engagement du TCR, ne l'est pas chez le sujet âgé.

D. L'environnement inflammatoire (inflammaging) et infectieux

La réponse inflammatoire est le mode opératoire ultime de la réponse immunitaire innée qui doit être finement régulée, par l'action coordonnée et limitée dans le temps des différents acteurs, pour aboutir à une restitution *ad integrum* des tissus lésés. Tout déséquilibre de la balance entre facteurs pro- et facteurs anti-inflammatoires va venir perturber cette homéostasie.

Il existe une augmentation des taux sériques de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α) chez le sujet âgé, ce qui traduit une fuite du foyer inflammatoire dans la circulation sanguine et de potentielles actions inappropriées à distances. Leurs taux corrélerent avec la présence de pathologies chroniques (athérosclérose, diabète, cancers, maladies neurodégénératives, BPCO, arthrite rhumatoïde). Ainsi, les taux d'IL-6 et de TNF- α sont deux à quatre fois plus élevés chez le sujet âgé sain que chez le sujet jeune, ce qui régule négativement l'activation du lymphocyte T via le TCR et le CD28.

Ceci est un argument pour l'hypothèse infectieuse comme catalyseur du vieillissement du système immunitaire. Dans cette hypothèse, ce ne sont pas les cytokines qui font vieillir le système immunitaire, ce sont les stimuli infectieux répétés, dont elles ne sont que le témoin. La nécessité de garder sous contrôle des infections latentes (CMV notamment) serait la cause de l'état pro-inflammatoire du sujet âgé. De plus, la résolution de l'inflammation nécessite l'élimination des PNN apoptotiques et de leurs NETs. Les macrophages dont c'est la mission grâce, entre autres, à des métalloprotéinases capables de dégrader les signaux moléculaires de danger, sont moins performants chez le sujet âgé.

IV. L'immunité innée et vieillissement

La réponse immunitaire naturelle (ou innée) fournit une première ligne de défense contre les pathogènes. Ses effecteurs, humoraux ou cellulaires, mettent en jeu des modes de reconnaissance globaux, sans réarrangement génique, mais spécifiques de motifs conservés des pathogènes. Les principales activités mises en jeu sont la phagocytose et la cytotoxicité cellulaire, avec production de médiateurs pro-inflammatoires, cytokines et chimiokines.

A. Les atteintes des barrières cutanéomuqueuses

Le vieillissement est associé à une altération des barrières épithéliales de la peau, des poumons et des tractus gastro-intestinal et génito-urinaire, qui favorise l'invasion de ces tissus fragilisés par des organismes pathogènes. Ceci est associé à des modifications des microbiotes pouvant favoriser les infections mais également interférer avec les autres rôles de la flore bactérienne commensale, entraînant par exemple une malabsorption digestive.

Il existe de plus une réduction des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses avec une diminution des réponses anticorps de type IgA spécifiques d'antigènes.

B. Les cellules de l'immunité innée

Les capacités fonctionnelles des cellules de l'immunité innée diminuent avec l'âge, en particulier leurs capacités phagocytaires et de chimiotactisme ainsi que de production de dérivés de l'oxygène. Ces altérations fonctionnelles sont plus liées à des modifications de l'environnement cytokinique qu'à un défaut intrinsèque des cellules.

1. Les polynucléaires neutrophiles

Il ne semble pas y avoir de variation en nombre des polynucléaires neutrophiles (PNN), mais plutôt une modification de l'homéostasie entre différentes sous-populations, avec peut-être une expansion de PNN résistant à l'apoptose.

Alors que l'adhérence des PNN, première étape du recrutement de ces cellules au foyer infectieux, est préservée, il semble exister un défaut intrinsèque de chimiotactisme portant non pas sur les médiateurs (chimiokines), mais sur leur récepteur, notamment le CXCR2, et la signalisation en aval.

La phagocytose et la lyse intra-cellulaire dépendante des radicaux libres d'oxygène sont diminuées chez le sujet âgé. L'environnement joue probablement un rôle important dans l'activité des PNN. Ainsi, des sécrétions de cortisol déclenchées par des situations de stress et non compensées par la sécrétion de déhydroépiandrosterone (DHEA) qui diminue avec l'âge, pourraient contribuer à favoriser la dysfonction des PNN.

La diminution de la mort par suicide des polynucléaires neutrophiles ou NETose (de *Neutrophil Extracellular Traps*),

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

de la chimiotaxie, l'expression moindre du TLR1 et la diminution de la signalisation, concourent à la persistance de l'inflammation chronique du sujet âgé.

2. Les cellules dendritiques

On observe chez le sujet âgé des modifications fonctionnelles des deux grands types de ces cellules présentatrices d'antigène, les cellules dendritiques (DC) myéloïdes (mDC) et les DC plasmocytoïdes (pDC).

Les mDC ont une endocytose, une chimiotaxie et une production d'IL-12 diminuées. Les pDC, caractérisées par leur production d'Interféron de type I (IFN-I), voient celle-ci diminuée après stimulation des TLR7 et TLR9 par des produits viraux.

Ces modifications pourraient expliquer la plus grande susceptibilité des sujets âgés à l'infection par *Haemophilus influenzae* et le caractère prédictif de la réponse à la stimulation *via* TLR en cytokines inflammatoires lors de la vaccination.

3. Les monocytes/macrophages

Le nombre des macrophages n'est pas modifié au cours du vieillissement, cependant leur capacité de phagocytose et de chimiotactisme est diminuée. La persistance des cellules apoptotiques résultant de la baisse de la capacité des macrophages à les éliminer est un puissant stimulus inflammatoire. La capacité des macrophages à produire certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- α augmente avec l'âge et persiste en particulier chez le sujet âgé qui présente des réponses inflammatoires prolongées. Cette surexpression des cytokines pro-inflammatoires pourrait refléter un phénomène compensateur de la baisse de l'immunité cellulaire. Le taux plasmatique d'IL-6, faible chez les sujets jeunes, augmente progressivement à partir de 50 à 60 ans. Bien que des niveaux élevés aient été retrouvés chez des centenaires en bonne santé, l'augmentation du taux d'IL-6 est le marqueur prédictif le plus puissant de morbidité et de mortalité chez le sujet âgé. À noter cependant qu'il est difficile de dire si l'augmentation des médiateurs de l'inflammation chez les sujets âgés est responsable d'un *priming* des phagocytes ou bien s'il est dû à une augmentation de leur capacité à produire des cytokines inflammatoires. Le statut « pro-inflammatoire », état prédictif de morbidité et de

mortalité chez le sujet âgé, représente une des caractéristiques fondamentales de l'immunosénescence. L'équilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires pourrait être utilisé comme un biomarqueur pour indiquer la fragilité et le risque de mortalité des sujets âgés.

4. Les cellules *Natural killers* (NK)

Avec l'âge, le nombre total des cellules NK augmente, augmentation qui se fait au profit des cellules CD56dim CD57+, dont l'expression du CD57 augmente, avec en regard une baisse des cellules CD56high.

La cytotoxicité globale NK dépendante n'est pas altérée chez le sujet âgé, bien qu'individuellement les capacités cytotoxiques des cellules NK soient diminuées, l'augmentation du nombre de cellules CD56dim CD57+ étant le mécanisme compensatoire permettant ce maintien. L'expression du CD16 (récepteur FC γ RIII-A), responsable de la dégranulation des granules cytotoxiques *via* l'activation de la voie PI3K, n'est pas modifiée. Il en va de même pour le récepteur NKG2D. En revanche, l'expression des NCRs est diminuée : chez le sujet jeune NKp30 et NKp46 sont exprimés fortement, alors que chez le sujet âgé on retrouve des cellules NK soit doublement négatives pour ces deux marqueurs, soit n'en exprimant qu'un. Ceci expliquerait la diminution individuelle des capacités cytotoxiques. De plus, NKp30 jouant un rôle dans le dialogue avec les cellules dendritiques, sa diminution entraînerait une incapacité des cellules NK à participer correctement à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative contre les virus ou les cellules tumorales. Les résultats concernant l'expression des KIR sont discordants.

V. L'immunité adaptative et vieillissement

A. Les lymphocytes T et modifications de l'immunité cellulaire

Une plus grande proportion de lymphocytes T CD28+ et CD57+, une faible réponse proliférative, un rapport CD4/CD8 bas (<1), et une séropositivité CMV sont des facteurs prédictifs de vieillissement du système immunitaire.

1. Les expansions oligoclonales de lymphocytes T

Entre 20 et 65 ans, la prolifération des lymphocytes T est stable et mesurée pour les cellules T CD4 autour de 0,2 % (cellules CD4+Ki67+). Cette prolifération augmenterait après 65 ans, probablement pour compenser la perte de production thymique qui se majore à cet âge.

L'infection chronique à CMV est fréquente, et 70 % des sujets sont immunisés après 65 ans. Le CMV est probablement l'antigène viral le plus immunodominant avec la nécessité de maintenir un répertoire antiviral large tout au long de la vie pour le contrôle de l'infection, ce qui a un impact important sur le répertoire immunitaire.

Cette stimulation chronique conduit à des expansions oligoclonales de lymphocytes T CD8 et à la surreprésentation de certains clones T CD8. Cela conduit à l'accumulation de cellules T CD8 très différenciées mémoires effectrices terminales (CD8+CD28-) qui peuvent représenter jusqu'à 20 à 50 % des lymphocytes T CD8 du sujet âgé de plus de 85 ans. Les lymphocytes T CD4 ne semblent pas ou peu en cause dans ce mécanisme.

Ces cellules ont des télomères raccourcis, des capacités fonctionnelles amoindries avec sécrétion surtout d'IFN γ et de TNF α , ce qui participe au statut hyperinflammatoire du sujet âgé. Enfin, leur résistance à la mort par apoptose contribue à une expansion de cellules T peu fonctionnelles occupant l'espace périphérique et empêchant la régénération de nouvelles cellules T naïves. Les sujets séropositifs pour le CMV ont un nombre abaissé de lymphocytes T CD8 naïfs, similaire à celui qui serait observé vingt ans plus tard chez un sujet séronégatif pour le CMV. Ainsi, la séropositivité pour le CMV est nettement associée à une mortalité élevée chez les sujets âgés, à une réponse à la vaccination contre la grippe diminuée et à un profil pro-inflammatoire. De plus, il existe une corrélation inverse entre le nombre d'expansions clonales, un ratio CD4/CD8 inversé et la durée de vie.

2. Les conséquences sur le répertoire T périphérique

La diversité du répertoire T CD4 est maintenue jusqu'à 60 ans. Le vieillissement modifie l'homéostasie des différentes sous-populations de lymphocytes T. On observe une diminution des lymphocytes T naïfs associée à une augmentation des lymphocytes T mémoire ne sachant

pas quelle est la modification initiale ni la nature de la compensation. Pour compenser la diminution de la production des lymphocytes T naïfs précoces, l'homéostasie s'appuie sur la moindre prolifération et l'allongement de la durée de vie des lymphocytes T naïfs, en lien avec la diminution de production de molécules pro-apoptotiques telles que la protéine Bim.

Après 70 ans, les anomalies de l'homéostasie lymphocytaire T induisent une réduction de la diversité du répertoire T. Les conséquences cliniques de cette modification de répertoire sont difficiles à évaluer chez l'homme. Cependant, une réduction d'un facteur 2 à 10 de la diversité du répertoire T est suffisante théoriquement pour compromettre les réponses contre divers antigènes. Il reste cependant à définir si ces réductions de spécificités induites par l'âge touchent de façon aléatoire les spécificités T ou si la reconnaissance de certains épitopes est préférentiellement atteinte, en fonction de leur immunodominance ou de leur fréquence. La baisse des cellules naïves de la sous-population T CD8 pourrait par ailleurs expliquer la plus grande vulnérabilité des sujets âgés vis-à-vis des pathogènes intra-cellulaires et des tumeurs.

3. Les capacités fonctionnelles des lymphocytes T

Les capacités fonctionnelles des lymphocytes T diminuent également avec l'âge. Une des fonctions qui diminue le plus est la capacité de ces cellules à produire de l'IL-2.

Une autre étape majeure des réponses T est la formation de la synapse immunologique et l'activation par le TCR/CD3 et les molécules de costimulation. Bien que l'expression du TCR soit maintenue avec l'âge, ce n'est pas le cas de toutes les molécules de costimulation, comme CD28, dont la diminution ou la disparition pourrait également compromettre le bon fonctionnement de ces cellules. La diminution du récepteur de costimulation CD28 pourrait contribuer à la diminution de la réponse vaccinale du sujet âgé.

B. Les lymphocytes B et modifications de l'immunité humorale

Alors que le nombre global de lymphocytes B ne varie pas chez le sujet âgé, les proportions respectives des différentes sous-populations sont modifiées. Tout se passe comme si le

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

système immunitaire était victime de ses succès : suite aux différentes stimulations antigéniques survenant au cours du temps, progressivement le nombre de lymphocytes B naïfs diminue au profit de celui des lymphocytes B mémoire qui augmente. L'analyse du répertoire des immunoglobulines du sujet âgé retrouve une moins grande diversité en comparaison au sujet jeune, dont la plus grande fréquence des gammopathies monoclonales au-delà de 50 ans n'est que la conséquence ultime.

La baisse du nombre de lymphocytes B2 fait partie des facteurs prédictifs de vieillissement du système immunitaire.

Les lymphocytes B de sujets âgés présentent une prolifération et une activation altérées. Les niveaux d'immunoglobulines augmentent avec l'âge particulièrement les taux sériques d'IgA et d'IgG. Les déficits en sous-classes d'IgG sont rares, excepté le déficit en IgG4, alors que les taux d'IgG1, d'IgG2 et d'IgG3 augmentent. L'atteinte humorale concerne surtout les réponses primaires pour lesquelles les lymphocytes B sont très dépendants de la coopération avec les lymphocytes T, alors que les réponses humorales secondaires sont mieux conservées. De plus, la notion de « péché originel antigénique » postule que la première réponse anticorps contre un sérotype viral donné domine la réponse anticorps spécifique toute la vie : après vaccination du sujet âgé, il existe, par réaction croisée, des anticorps contre des sérotypes anciens, témoignant de la difficulté chez le sujet âgé à monter des réponses primaires, et donc de la mobilisation des lymphocytes B mémoire pour compenser. Ce phénomène pourrait réduire l'efficacité des réponses immunitaires du sujet âgé comme en témoignent par exemple les formes de grippe graves dans cette population. Il peut au contraire se révéler bénéfique si une mutation récente du virus conduit à la réexpression d'un épitope ancien.

Les dysrégulations de l'immunité humorale spécifique liées au vieillissement sont associées à des modifications du répertoire B. On note une diminution de la diversité des réponses anticorps, et le passage d'une réponse IgG de haute affinité dirigée contre le non-soi et produite par les lymphocytes B2 à une réponse IgM de faible affinité dirigée contre le soi et produite par les lymphocytes B1. En effet, il existe une perte de précision dans la distinction soi/non-soi ou dans la reconnaissance des signaux de danger avec l'augmentation oligoclonale d'une sous-population de lymphocytes B1 exprimant CD5, ayant la capacité de produire des anticorps de faible affinité, indé-

pendamment des cellules T. On peut ainsi voir émerger certains clones CD19+CD5+ à l'origine de leucémies lymphoïdes chroniques ainsi que la production d'immunoglobulines monoclonales. Ces gammopathies monoclonales, présentes chez 10 % des sujets de plus de 80 ans, correspondent dans un peu plus de 50 % des cas à des gammopathies monoclonales de signification indéterminées (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Signification* [MGUS]) et dans environ 25 % des cas à des myélomes. Il est difficile de dire si ces modifications sont la conséquence d'un défaut intrinsèque B ou d'un défaut de collaboration T. Quoiqu'il en soit, la vieillesse peut s'y lire comme un retour au phénotype du nouveau-né, comme si « le lymphocyte retombait en enfance »...

On note également, avec le vieillissement de l'immunité humorale, des stigmates d'auto-immunité chez 10 à 20 % des sujets de plus de 60 ans, avec sécrétion d'anticorps non spécifiques d'organes. Ces auto-anticorps n'ont pas forcément de traduction clinique, sauf pour trois pathologies relativement fréquentes chez le sujet âgé : l'anémie de Biermer, les dermatoses bulleuses et les thyroidites auto-immunes.

L'expansion clonale de lymphocytes B CD5+ n'est pas la seule impliquée dans les manifestations d'auto-immunité chez le sujet âgé. L'altération fonctionnelle des cellules T et régulatrices CD4+/CD25+ (Treg), notamment de leur fonction suppressive, pourrait favoriser la réactivation de « clones T oubliés », « endormis », et contribuer à l'augmentation avec l'âge de l'incidence des manifestations auto-immunes.

Ainsi, les principaux changements observés dans l'immunité humorale sont essentiellement dus aux perturbations de la collaboration T-B chez le sujet âgé. La diminution de l'expression de CD40L par les lymphocytes T a un rôle important dans le déclin de l'activation des lymphocytes B. La diminution de la production d'IL-2 avec l'âge peut favoriser la baisse de la coopération des lymphocytes T dans la production d'anticorps par les lymphocytes B.

VI. Conclusion (figure 30.1)

Le vieillissement immunitaire proprement dit ou immuno-sénescence n'est pas un mythe.

Il existe sous forme d'un remodelage complexe et très hétérogène qui affecte plus particulièrement la réponse

TYPE CELLULAIRE	PARAMÈTRE	VARIATION
Cellules souches	Ratio myéloïdes/lymphoïdes	augmenté
Polynucléaires & macrophages et monocytes	Chimiotactisme	diminution
	Production de radicaux libres d'oxygène & nitrés	diminution
	Phagocytose	diminution
	Capacité de lyse	diminution
	PNN : production de NET (neutrophil extracellular traps)	diminution
	Cytokines pro-inflammatoires	augmentation
Cellules NK	Nombre	augmentation
	Cellules CD56 ^{high} CD57 –	diminution
	Cellules CD56 ^{dim} CD57 +	augmentation
	Récepteurs activateurs NKp30, NKp46	diminution
Lymphocytes T	Tissu thymique	diminution
	Progéniteurs thymiques	diminution
	Lymphocytes T naïfs	diminution
	Lymphocytes T mémoire	Augmentation de cellules sénescentes et expansion oligoclonale
	Répertoire	Perte de la diversité
	Rapport CD4/CD8	inversion
	% de Sérologie CMV positive	augmenté
Lymphocytes B	Lymphocytes pré-B	diminution
	Pseudo-chaîne légère Vpré-B I5	diminution
	Lymphocytes B naïfs	diminution
	Lymphocytes B mémoire	augmentation
	Lymphocytes B1 CD5+	augmentation
	répertoire	Perte de la diversité
	Réponse vaccinale	diminution

Figure 30.1

Synthèse des principales modifications du système immunitaire observées avec l'âge.

immunitaire cellulaire, et est associé à un état basal hyper-inflammatoire. L'immunosénescence est probablement le résultat d'une stimulation antigénique chronique, liée à des auto-antigènes et/ou à des antigènes infectieux, et se produisant tout au long de la vie. Elle associe une altération du répertoire T par diminution des cellules T naïves et accumulation de cellules T mémoires, et se traduit par une baisse des réponses immunitaires adaptées vis-à-vis de nouveaux antigènes. Le système immunitaire est à la fois une cible et un acteur du vieillissement, en particulier par l'intermédiaire de dérivés réactifs de l'oxygène endogènes et/ou produits par certaines cellules immunitaires. C'est ainsi que des pathologies liées au vieillissement telles que des maladies neurodégénératives ou inflammatoires

peuvent être exacerbées par une activation du système immunitaire liée à une infection.

Paradoxalement, une diminution de l'activité du système immunitaire liée à l'âge peut permettre la persistance d'infections chroniques qui pérennisent les réactions inflammatoires. Cependant, la réalité de la susceptibilité infectieuse des sujets âgés est probablement encore plus complexe. Il faut en effet tenir compte des altérations physiologiques et pathologiques des barrières cutanéomuqueuses et de l'interaction des pathologies associées comme la malnutrition protéino-énergétique.

Les relations entre l'inflammation, l'alimentation, le microbiote intestinal et le vieillissement sont les champs d'investigation qui vont se développer dans les années à venir.



À retenir

- Le vieillissement du système immunitaire se traduit par une moindre résistance aux infections et à une diminution des réponses vaccinales.
- Les cellules souches hématopoïétiques diminuent avec l'âge.
- La différenciation B est moins efficace avec l'avancée en âge, même si le nombre de cellules mémoires et de cellules B1 maintient la lymphocytose B périphérique.
- L'atrophie thymique physiologique est la cause majeure du déficit d'immunocompétence des sujets âgés.
- La sénescence des cellules immunocompétentes est définie par leur incapacité à se diviser associée à une augmentation de la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires.
- Les altérations des barrières épithéliales et des flores commensales contribuent de façon significative à l'immunosénescence.
- La séroposivité CMV associée à un rapport CD4/CD8 bas est un facteur prédictif de vieillissement.
- La baisse des lymphocytes B2 est un des facteurs prédictifs de vieillissement immunitaire.

- Les capacités fonctionnelles des Tregs diminuent avec l'âge.
- L'immunosénescence est un remodelage complexe des réponses immunitaires, essentiellement cellulaires.

Pour aller plus loin 6

Conséquences vaccinales

Puisque les infections sont une des principales causes de morbidité et de mortalité chez le sujet âgé, la vaccination peut être la stratégie la plus efficace et la moins coûteuse pour en venir à bout. Cinq vaccins sont recommandés pour les personnes de plus de 60 ans : antigrippal, antitétanique, antidiphtérique, anticoquelucheux et antipneumococcique. Par rapport aux sujets jeunes, l'efficacité vaccinale est moindre pour toutes les raisons que nous avons évoquées. C'est pourquoi différentes stratégies sont à l'étude pour améliorer cette réponse : augmenter les doses d'antigènes pour augmenter la présentation par les cellules dendritiques, utiliser de nouveaux adjuvants pour recruter plus de cellules immunocompétentes (tel que des dérivés de saponine, des liposomes ou des ligands des TLR), varier les voies d'immunisation en privilégiant la voie muqueuse (intra-nasale ou intra-dermique).

Chapitre

31

c0155

Le mécanisme d'action des vaccins, le rôle des adjuvants

Stéphane Paul³⁵, Jean-Daniel Lelièvre

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	254
II. L'histoire de la vaccination	254
III. La réponse immunitaire post-vaccinale classique : les anticorps neutralisants	254
IV. Les types de vaccins	256
V. Les voies d'administration	256
VI. La notion d'adjuvants	256
VII. Les protections individuelle et collective	259
VIII. Les challenges actuels de la vaccination	259

³⁵ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires adaptatives protectrices contre des micro-organismes en exposant l'individu à des formes non pathogènes ou à des composants des micro-organismes. La substance active d'un vaccin est un immunogène. La vaccination peut être prophylactique, et donc préventive de l'infection, ou thérapeutique pour le traitement de patients infectés chroniquement, atteints de cancers de pathologies auto-immunes ou infectieuses. Selon le type de mécanismes immunitaires qu'elle met en jeu, la vaccination peut prévenir l'infection par un pathogène ou empêcher l'expression des signes cliniques, donc de la maladie. Ce chapitre est focalisé sur la vaccination prophylactique.

II. L'histoire de la vaccination

Le développement des vaccins contre des infections a été l'un des grands succès de l'immunologie. Il a permis l'éradication à l'échelle mondiale de la variole grâce à un programme mondial de vaccination. La poliomyélite sera vraisemblablement la seconde maladie éradiquée par la vaccination. D'autres maladies ont été en grande partie contrôlées grâce à la vaccination (figure 31.1), on estime qu'ainsi plus de 2 à 3 millions de décès par an sont évités grâce à la vaccination.

Dès 3000 ans avant Jésus Christ, des écrits rapportent l'utilisation par les Égyptiens de croûtes séchées de vaches atteintes de la variole pour prévenir de cette infection.

Divers travaux montrent par la suite la reprise de cette pratique. Cependant, ce n'est qu'en 1796 que le médecin anglais Edward Jenner décrit officiellement l'immunisation efficace du jeune James Phipps, âgé de 8 ans, à l'aide du pus prélevé sur la main de Sarah Nelmes, une fermière infectée par la vaccine. Cette pratique s'est répandue progressivement à l'époque dans toute l'Europe. C'est pour cette raison que le mot *vaccination* vient du latin *vacca* qui signifie « vache ».

Le principe d'action de la vaccination a été expliqué par Louis Pasteur et ses collaborateurs Émile Roux et Émile Duclaux, à la suite des travaux de Robert Koch ayant établi le lien entre les micro-organismes et les maladies infectieuses. La première vaccination réalisée par Louis Pasteur fut celle d'un troupeau de moutons contre le charbon le 5 mai 1881. Sa première vaccination humaine fut celle d'un enfant contre la rage le 6 juillet 1885. Il faut remarquer que contrairement à la plupart des vaccinations, cette dernière fut effectuée *après* l'exposition au risque, ici la morsure du jeune Joseph Meister par un chien enragé, et non avant. Celle-ci a pu être efficace du fait que le virus de la rage progresse lentement dans le système nerveux.

III. La réponse immunitaire post-vaccinale classique : les anticorps neutralisants (figure 31.2)

Le but principal des vaccins est d'induire une protection contre une pathologie infectieuse. Pour beaucoup d'entre eux,

Maladies	Nombre maximum de cas	Nombre de cas en 2000
Diphtérie	206 939 (1921)	2
Rougeole	894 134 (1941)	63
Oreillons	152 209 (1968)	315
Coqueluche	265 269 (1934)	6755
Poliomyélite	21 269 (1952)	0
Rubéole	57 686 (1969)	152
Tétanos	1 560 (1923)	26
Hemophilus influenzae type B	20 000 (1984)	1212
Hépatite B	26 611 (1985)	6646

Figure 31.1

Évolution de l'incidence des pathologies infectieuses avant et après vaccination.

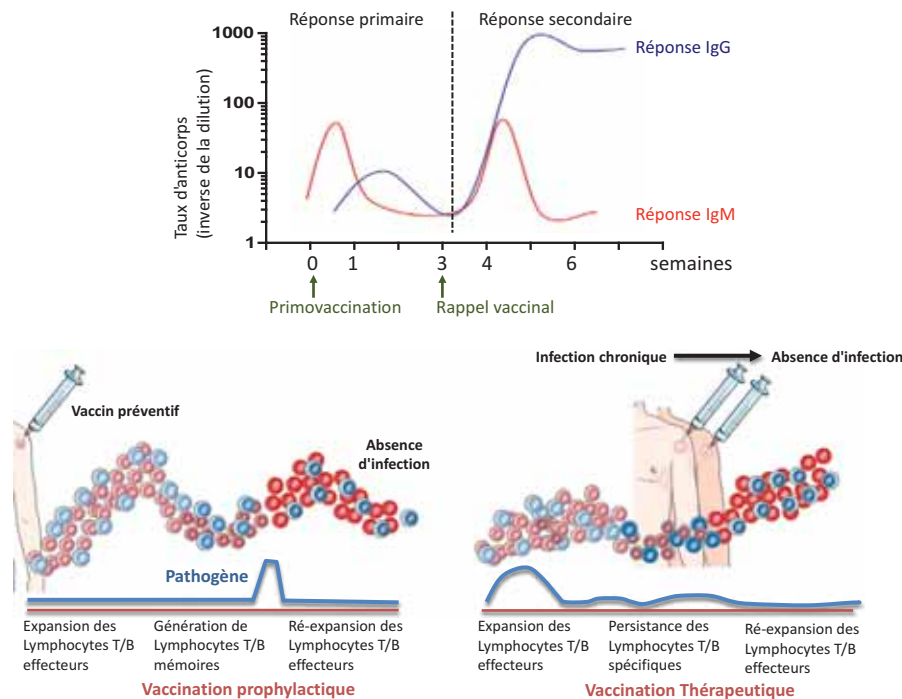


Figure 31.2

Cinétiques des réponses immunitaires après vaccination.

celle-ci passe par l'induction d'anticorps – le plus souvent neutralisants – qui persistent plus ou moins longtemps. Cette réponse humorale spécifique est mesurable et peut être utilisée pour savoir si un sujet est vacciné efficacement (sérologies pour les vaccins contre l'hépatite B ou le tétanos). Il est important toutefois de comprendre que les sérologies classiques permettent d'apprécier quantitativement et non qualitativement des anticorps et que des tests complémentaires sont parfois nécessaires pour s'assurer de la protection induite par la vaccination (recherche par exemple d'une activité opsonophagocytante des anticorps anti pneumococcique).

Lors de la première exposition à un antigène vaccinal, la réponse immunitaire est lente, peu spécifique, s'exprimant initialement par la production d'IgM. Lors de nouveaux contacts avec l'antigène, comme dans le cadre des rappels vaccinaux, le délai de réponse se raccourcit et les anticorps atteignent des titres beaucoup plus élevés. Il s'agit alors essentiellement d'anticorps d'isotype IgG dont la spécificité est beaucoup plus grande. Parallèlement, les réactions cellulaires sont accélérées et intensifiées.

La protection vaccinale repose sur l'induction de cellules mémoires induites par la vaccination et de plasmocytes à longue durée de vie. Lors de la première administration vac-

cinale, les cellules productrices d'anticorps (plasmocytes) augmentent jusqu'à la sixième semaine puis décroissent lentement. Les cellules B mémoires atteignent leur fréquence maximum au bout de dix à quinze semaines, avant de décroître également. Les lymphocytes B mémoires contribuent à la production rapide d'anticorps plus affins, et à une augmentation du *pool* de cellules mémoires lors de stimulations antigéniques ultérieures telles que les rappels vaccinaux. En fonction du type de pathogènes, l'importance de l'induction après vaccination de ces deux populations de cellules est variable. Ainsi lorsque la durée d'incubation d'une maladie est très courte (infection à pneumocoque par exemple), il est important d'avoir une synthèse importante de base d'anticorps avec un taux élevé et donc d'activer de manière optimale les plasmocytes. À l'inverse lorsque la durée d'incubation est longue (infection par HBV par exemple) la stimulation par le pathogène des lymphocytes B mémoires permet de contrôler l'infection. Ainsi pour cette infection il faut s'assurer qu'il existe un taux résiduel suffisant d'anticorps (pneumocoque) alors que pour d'autre il faut juste s'assurer que l'on ait des lymphocytes B mémoires et donc une réponse efficace ce qui peut être apprécié indirectement par la mise en évidence d'anticorps spécifique à un taux élevé après primo-vaccination.

IV. Les types de vaccins

On distingue actuellement trois types de vaccins : vivants atténués, inactivés, et les antigènes vaccinaux purifiés (sous-unités d'agents infectieux et anatoxines) (figure 31.3).

A. Les vaccins vivants atténués

Ce sont les meilleurs immunogènes. Ils sont généralement obtenus par passages successifs de l'agent infectieux sur des cultures cellulaires visant à atténuer sa virulence.

Ces vaccins ont l'avantage d'induire une immunité mimant l'infection par la souche microbienne sauvage mettant en jeu la réponse innée et une réponse adaptative humorale et cellulaire T CD4⁺ et CD8⁺. Le vaccin, étant vivant, est capable de diffuser dans l'organisme et d'induire des réponses dans différents sites anatomiques. Les problèmes majeurs de ces vaccins sont le risque de retour à la virulence (vaccin antipoliomyélite avec une réversion de type neurovirulence dans 1/500 000 cas de vaccinations) et de transmission d'un individu à l'autre quand le receveur est immunodéprimé.

B. Les vaccins inactivés

Il s'agit d'agents infectieux entiers inactivés par des méthodes physiques comme la chaleur. Ces vaccins sont en général très bien tolérés. Le recours à des adjuvants pour augmenter leur efficacité peut cependant poser des problèmes de tolérance. Ces agents inertes ne diffusent pas. Ils induisent une réponse essentiellement de type anticorps, associée à une réponse T CD4⁺ nécessaire pour que la réponse B soit optimale.

C. Les antigènes vaccinaux purifiés

Les antigènes vaccinaux peuvent être des protéines responsables d'une activité du pathogène (toxines tétanique et diphtérique), inactivées avant leur administration (anatoxines) mais présentant la même immunogénicité. Il peut également s'agir de protéines cibles des anticorps protecteurs (hépatite B).

La réponse à ce type de vaccin est majoritairement de type anticorps.

Certains antigènes vaccinaux requièrent d'être couplés à des protéines pour augmenter leur immunogénicité. Ainsi, les polysaccharides du pneumocoque peuvent stimuler directement des lymphocytes B dans la rate et

induire la production d'anticorps de type IgM et IgG2. Ce type de vaccin n'induit pas de réponse mémoire (vaccin Pneumovax®). Le couplage des polysaccharides à de l'anatoxine diphtérique inactivée permet d'obtenir, par contre, à la fois une réponse anticorps de type IgG grâce aux lymphocytes T CD4⁺ stimulés par les cellules dendritiques et une réponse B de type mémoire (vaccin Prevenar® 7 ou 13).

V. Les voies d'administration

Le vaccin idéal est un vaccin vivant atténué délivré par voie muqueuse, qui permet de stimuler la production d'IgA sécrétoires protégeant les individus contre l'infection naturelle. Si cette voie a été utilisée avec succès dans certains cas (vaccin antipoliomyélite type Sabin), elle reste actuellement marginale.

Les vaccins sont donc habituellement inoculés par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intradermique. Initialement, le choix de la voie d'administration reposait sur des données empiriques, issues d'habitudes de pratique clinique, ou de constatations clinico-biologiques (obtention d'un meilleur taux d'anticorps). Les progrès récents obtenus dans la caractérisation des cellules dendritiques ont permis de montrer que le site d'injection (épiderme, derme superficiel, derme profond ou hypoderme) influençait le type de cellules dendritiques (cellules de Langerhans, cellules dendritiques dermales) mis en jeu, et pouvait être la source de réponses adaptatives différentes (anticorps, réponses T CD4 ou CD8).

VI. La notion d'adjuvants (figure 31.4)

Les adjuvants constituent un groupe de substances ayant pour but d'aider (du latin *adjuvare*) la réponse immunitaire en stimulant notamment la réponse immunitaire innée. Leur développement a été justifié par la nécessité d'amplifier la réponse immunitaire lorsque le vaccin seul n'est pas capable d'induire une immunité protectrice efficace et de longue durée, ceci est le cas des vaccins sous-unitaires ou inactivés. Leur nature (mycobactéries tuées, huiles, sels d'aluminium, microparticules, squalanes, ligands des PRRs...) et leurs mécanismes d'action peuvent être en fait très variables.

Type de Vaccins	Exemples	Type de protection
Vaccins vivants atténués	BCG, Choléra, Fièvre jaune Grippe (intranasal) Oreillons Poliomyélite oral (Sabin) Rotavirus Rougeole Rubéole Typhoïde oral Varicelle	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins inactivés	Coqueluche, Grippe (injectable) Hépatite A Poliomyélite (Salk) Rage	Réponse anticorps Réponse T CD4+
Vaccins sous-unités (antigène)	Anatoxine tétanique Anatoxine diphtérique	Réponse anticorps
Vaccins sous-unités	HPV	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins synthétiques	Hépatite B (protéine recombinante) Pneumocoque (Pneumo23)	Réponse anticorps
Vaccins conjugués	Haemophilus influenzae Pneumocoque (Prevnar)	Réponse anticorps dépendante des LT auxiliaires

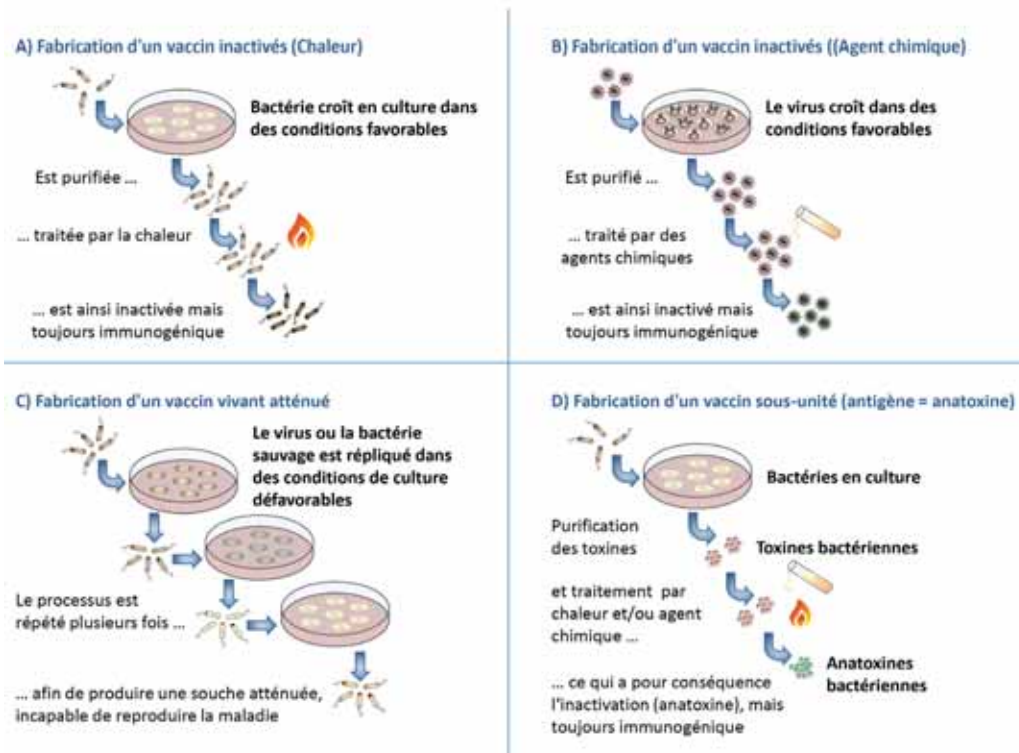


Figure 31.3

Différents types de vaccins actuellement disponibles et leur modes de production (A, B, C et D).

Récepteurs	Vaccins
TLR2	BCG, anti-hemophilus, anti-pneumococque PS*
TLR3	BCG, anti-pneumococque PS*, anti-HPV
TLR7	Anti-amarile, anti-grippal (VAA)**
TLR9	Anti-amarile
TLR10	Anti-amarile
NOD1, NOD2	Anti-pneumococque PS*

*PS = polysaccharidique

**VVA = vaccin vivant atténué

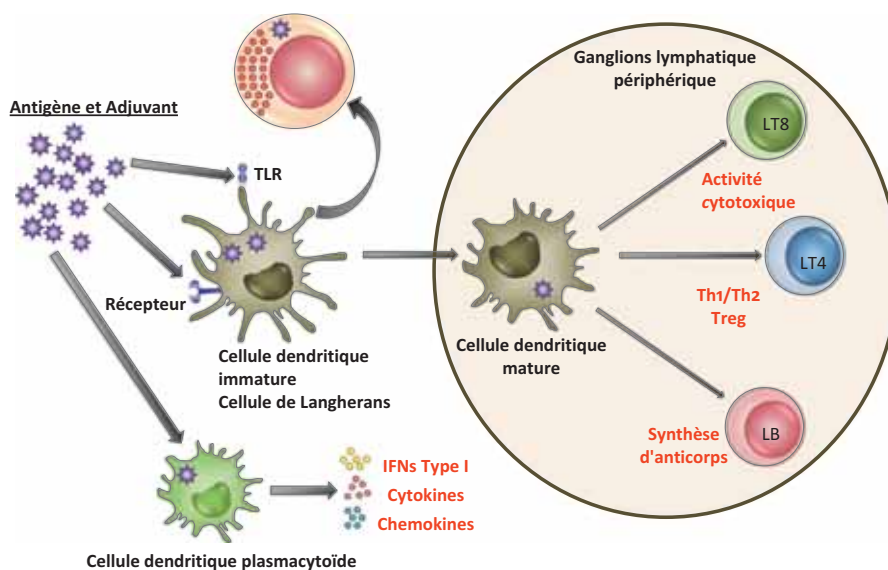


Figure 31.4

Mécanismes d'action des adjuvants.

- Les adjuvants visent globalement à :
- accroître l'amplitude de la réponse immune à un niveau populationnel afin de couvrir au mieux un plus grand nombre de personnes, ceci est important notamment en cas d'épidémie;
 - augmenter l'amplitude de la réponse immune à un niveau individuel, ceci est nécessaire chez des patients ayant une réponse immunitaire non optimale : sujets immuno-déprimés, sujets âgés;
 - réduire la quantité d'antigènes vaccinaux et le nombre d'injections nécessaires (dose *sparing*).

Tous les adjuvants ne sont pas utilisés en médecine humaine. Historiquement, ces adjuvants ont été mis au point de manière empirique. Les adjuvants les plus utilisés sont les adjuvants à base de sels d'aluminium utilisés depuis les années 1920. Ils sont représentés par les précipités d'hydroxyde (Alhydrogel®) ou phosphate d'aluminium

(Adju-Phos®) sur lesquels sont adsorbés des antigènes vaccinaux. Ils n'ont pas les mêmes propriétés. L'alun, utilisé par exemple pour les vaccins « toxiniques » (tétanos, diphtérie), permet un dépôt local et une agrégation des protéines vaccinales. Dans ces préparations, la concentration en adjuvant est cruciale. En effet, si on note une augmentation de l'immunogénicité du vaccin avec l'augmentation de la concentration de l'aluminium, une trop forte concentration peut réduire cette immunogénicité en recouvrant et en masquant totalement les antigènes vaccinaux. L'utilisation d'alun permet d'obtenir une efficacité supérieure à la protéine seule en primo-vaccination mais pas lors des rappels.

Les adjuvants en cours de développement ont été sélectionnés sur des bases plus scientifiques. Les agonistes des *Toll-Like Receptors* (TLR) sont utilisés comme adjuvants pour leur rôle majeur dans la maturation des cellules dendritiques. Certains agonistes peuvent également activer

directement les lymphocytes T et les lymphocytes B. Si certains vaccins atténués ou inactivés activent spontanément les TLR des cellules dendritiques, ceux comportant uniquement des fractions protéiques en sont incapables. Ainsi, plusieurs agonistes des TLR (poly IC *via* TLR3, analogues du LPS bactérien *via* TLR4, imiquimod *via* TLR7, CpG *via* TLR9...) sont en cours d'évaluation pour améliorer la réponse vaccinale.

VII. Les protections individuelle et collective

La vaccination permet une protection individuelle de sujet vacciné en induisant un état d'immunité, mais également une protection collective des sujets non vaccinés, appelée immunité de groupe (*herd immunity*). Cette protection se manifeste pour des infections à transmission interhumaine. Cet effet de protection de groupe repose sur une moindre diffusion du pathogène au sein d'une communauté si une partie des sujets sont vaccinés. En effet, le fait d'être vacciné contre une maladie infectieuse évite la multiplication de l'agent pathogène et par conséquent sa transmission au sein d'une collectivité. Dans une population non vaccinée, un sujet nouvellement infecté par un agent pathogène va transmettre l'infection à un certain nombre de personnes de son entourage. Chacune d'entre elles va à son tour contaminer un nombre équivalent d'individus réceptifs et ainsi de suite. Ceci est à la base de la croissance exponentielle du nombre de sujets infectés par ce nouvel agent pathogène arrivant au sein de cette population réceptive (non immunisée) et explique les phénomènes épidémiques. À l'opposé, dans une collectivité correctement vaccinée, la plupart des sujets contaminés seront des personnes présentant une immunité individuelle chez qui l'agent pathogène ne pourra pas se multiplier. Ces personnes ne permettront donc plus la poursuite de la circulation de l'agent pathogène. Elles agissent comme un rempart entre l'agent pathogène et les individus non vaccinés non protégés susceptibles de contracter l'infection. Cette protection indirecte est indispensable pour protéger les sujets ne pouvant pas recevoir de vaccin ou les individus présentant une contre-indication à la vaccination. En cas d'épidémie, le taux de transmission de la maladie d'un individu à un autre permet de calculer le taux de couverture nécessaire pour contenir la diffusion de l'agent pathogène à l'ensemble de la population.

Chaque pays met en place sa propre politique vaccinale. En France, le calendrier vaccinal vient d'être modifié et

rend désormais 11 vaccins obligatoires chez le nouveau-né (coqueluche, *Haemophilus influenzae b*, hépatite B, méningocoque C, pneumocoque, rougeole, oreillons, rubéole, diphtérie, tétanos et poliomyélite). L'obligation vise à obtenir une couverture vaccinale suffisamment large pour que chaque individu soit protégé et que ceux qui ne peuvent être vaccinés pour des raisons médicales soient protégés par l'effet d'immunité de groupe.

VIII. Les challenges actuels de la vaccination

Le but le plus évident de la vaccination est d'induire chez un individu une protection contre un agent infectieux. Toutefois, à côté de cette protection individuelle, la finalité de la vaccination est d'agir sur l'ensemble d'une population, aboutissant parfois à l'éradication d'un agent infectieux (tableau 31.1). Les conditions nécessaires pour aboutir à l'éradication sont au final rarement réunies, expliquant que les vaccinations resteront encore pendant longtemps des armes indispensables dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Par ailleurs, malgré des progrès importants au cours du xx^e siècle, nous ne disposons pas de vaccins efficaces contre un grand nombre de pathogènes, pour plusieurs raisons. La première est liée à la nature des pathogènes et à la méconnaissance des mécanismes immunitaires à mettre en place pour se prémunir contre eux. L'exemple le plus emblématique est celui du virus VIH pourtant très immunogène. Un autre écueil important actuel de la vaccination

Tableau 31.1 Conditions nécessaires pour l'éradication d'un agent pathogène par la vaccination (exemple des infections par le virus de la variole et le VIH).

	Variole	VIH
Infection limitée à l'Homme	Oui	Oui
Faible nombre de souches virales	Non	Non
Propriétés antigéniques constantes	Oui	Non
Infection persistante	Non	Oui
	↓	↓
	20 millions de cas en 1966 Vaccin efficace Éradication en 1977	Nécessité de stratégies multiples

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

est la nécessité d'obtenir une réponse immunitaire de type cellulaire, indispensable pour le contrôle de certains pathogènes, notamment viraux. Pour déclencher les réponses immunitaires cellulaires, il est nécessaire de faire pénétrer les antigènes à l'intérieur des cellules, en particulier des CPA comme les cellules dendritiques. Des virus atténués sont susceptibles d'atteindre un tel objectif, mais il n'existe que quelques exemples de virus ayant été modifiés avec succès, de telle sorte qu'ils restent capables d'infecter les cellules et sont à la fois immunogènes et inoffensifs.

Ces approches comprennent types différents de vaccins :

- vecteurs viraux non répliquatifs ;
- vaccins ADN.

Dans le premier cas, un vecteur viral rendu non répliquatif, voire non propagatif, est utilisé. L'ADN codant pour le ou les antigènes protéiques y est inséré en présence ou non d'une molécule adjuvante de type cytokine par exemple. Les avantages sont une bonne pénétration de ces vecteurs dans les tissus et ainsi une bonne prise en charge par les CPA permettant d'induire une réponse lymphocytaire T. Il peut cependant exister une immunité dirigée contre ces vecteurs, notamment de type anticorps, préexistante ou secondaire à la vaccination, à l'origine de leur inefficacité ou d'éventuels effets secondaires limitant ainsi leur réadministration. Ces vecteurs appartiennent à la famille des adénovirus, des poxvirus dérivés de la variole, des virus de l'herpès, voire même certains lentivirus.

La seconde approche consiste à immuniser des individus avec un fragment d'ADN codant pour un antigène microbien inséré dans un plasmide bactérien. Le plasmide est ingéré par les Cellules Présentatrices d'Antigènes de l'hôte, et l'antigène est ainsi produit à l'intérieur des cellules. L'ADN est administré soit par injection, soit à l'aide de procédés permettant l'intégration du plasmide dans les cellules du tissu (« électroporation » ou *gene-gun*).

Ces vaccins sont actuellement en cours d'expérimentation, à noter cependant que deux vaccins ADN sont d'ores et déjà commercialisés pour une utilisation en médecine vétérinaire.



À retenir

- La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires adaptatives protectrices contre des micro-organismes en exposant l'individu à des formes non pathogènes ou à des composants des micro-organismes.
- Le but des vaccins est d'obtenir une réponse protectrice, basée sur la mémoire immunologique, reposant sur la production d'anticorps et de lymphocytes effecteurs.
- Les anticorps et les cellules mémoires augmentent à chaque contact antigénique (rappels vaccinaux).
- Il existe trois types principaux de vaccins : atténués, inactivés, antigènes purifiés.
- Les différentes voies d'administration impliquent de manière variable les Cellules présentatrices d'antigènes qui prennent en charge le vaccin.
- Les vaccins inactivés et purifiés sont plus efficaces en présence d'adjuvants.
- La vaccination antivariolique a permis d'éradiquer la variole.
- La vaccination génère non seulement une protection individuelle mais également une protection collective en limitant la dissémination des agents infectieux.

Chapitre

32

c0160

Les mécanismes d'action des immunoglobulines polyvalentes

Guy Gorochov³⁶, Stéphane Paul, Olivier Garraud, Christian Genin

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	262
II. Les mécanismes immunorégulateurs des Ig polyvalentes	262

³⁶ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Les immunoglobulines polyvalentes humaines sont dérivées du plasma, fractionnées à partir de *pools* issus de dons de sang. À la différence des produits sanguins labiles (transfusions), ce sont bien des médicaments dont les effets secondaires sont rapportés par la pharmacovigilance. Ces produits bénéficient d'une sécurisation maximale et n'ont pas donné lieu à une transmission connue d'agent infectieux depuis plusieurs décades.

Les indications thérapeutiques des Ig polyvalentes sont doubles : substitution ou immunomodulation.

Les Ig polyvalentes sont d'abord utilisées comme un traitement de substitution remarquablement efficace dans la prévention des infections répétées chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie primaire (déficits congénitaux) ou secondaire (leucémie lymphoïde chronique, myélome, infections à CMV après greffe de moelle osseuse, SIDA de l'enfant).

Les Ig polyvalents ont trouvé une tout autre application en rapport avec leurs effets immunorégulateurs d'efficacité clinique prouvée dans des pathologies variées comme :

- le purpura thrombopénique;
- la myasthénie;
- la vascularite de Kawasaki;
- les réactions du greffon contre l'hôte;
- la polyradiculonévrite de Guillain-Barré.

Dans ces indications, les Ig polyvalentes possèdent un avantage considérable sur les thérapeutiques classiques des maladies dysimmunitaires car elles n'entraînent pas d'immunodépression.

Les Ig polyvalentes sont des immunoglobulines polyclonales purifiées et concentrées à partir du plasma de plus de 5 000 donateurs différents. Il s'agit d'IgG à plus de 95 % dont la distribution en sous-classes est comparable à celle du sérum normal. La plupart des préparations ne contiennent que de faibles taux d'IgA et d'IgM. Les préparations d'Ig polyvalentes sont en effet adsorbées pour éliminer les IgA, dont il ne reste que des traces, afin de limiter le risque de pseudo-allergie aux IgA (production d'anticorps anti-IgA). La demi-vie des anticorps injectés est identique à celle de la plupart des IgG endogènes, c'est-à-dire environ trois semaines.

Une attention particulière doit être apportée aux sérologies, en particulier anti-infectieuses, qui peuvent être modifiées après administration d'Ig polyvalentes. Ces dernières peuvent induire une négativation par dilution des anticorps préexistants, ou une positivation par l'apport

d'anticorps présents dans le médicament et non produits par immunisation du sujet.

Enfin, il faut noter qu'il existe des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines pouvant être administrées par voie intramusculaire ou sous-cutanée qui présentent des avantages dans leurs indications.

II. Les mécanismes immunorégulateurs des Ig polyvalentes

Il n'y a pas de mécanisme univoque susceptible d'expliquer à lui seul l'efficacité thérapeutique des IgIV. Il est vraisemblable que plusieurs mécanismes pourraient être impliqués (figure 32.1) :

- interaction avec les récepteurs pour le Fc γ (FcR);
- neutralisation des anticorps pathogènes;
- effets cellulaires non liés aux FcR;
- interaction avec les voies d'activation du complément;
- modulation de la production des cytokines et de leurs antagonistes naturels.

A. L'interaction avec les récepteurs pour les Fc γ

L'effet thérapeutique des Ig polyvalentes concerne principalement leurs portions Fc.

1. La saturation des FcR néonataux

Le FcR néonatal (FcRn) est exprimé par différentes cellules, dont les cellules endothéliales vasculaires. Son action rend compte de la demi-vie plasmatique prolongée des anticorps avec lesquels il interagit préférentiellement (IgG1, IgG2 et IgG4 : 21 jours). Les autres immunoglobulines ont une durée de vie plasmatique plus courte (2 à 7 jours). L'internalisation *via* le FcRn permet en effet de protéger les IgG sériques de la dégradation protéique en les isolant des voies lysosomales et en les recyclant dans la circulation. La saturation des FcRn, principalement à la surface des macrophages, par de fortes doses d'Ig polyvalentes pourrait empêcher la fixation des auto-anticorps sur les FcRn et donc favoriser leur catabolisme. Il a été montré dans plusieurs modèles murins que les Ig polyvalents accélèrent la

AQ:
nous avons
placé la figure
sur deux
colonnes pour la
bonne lisibilité.
Merci de vérifier

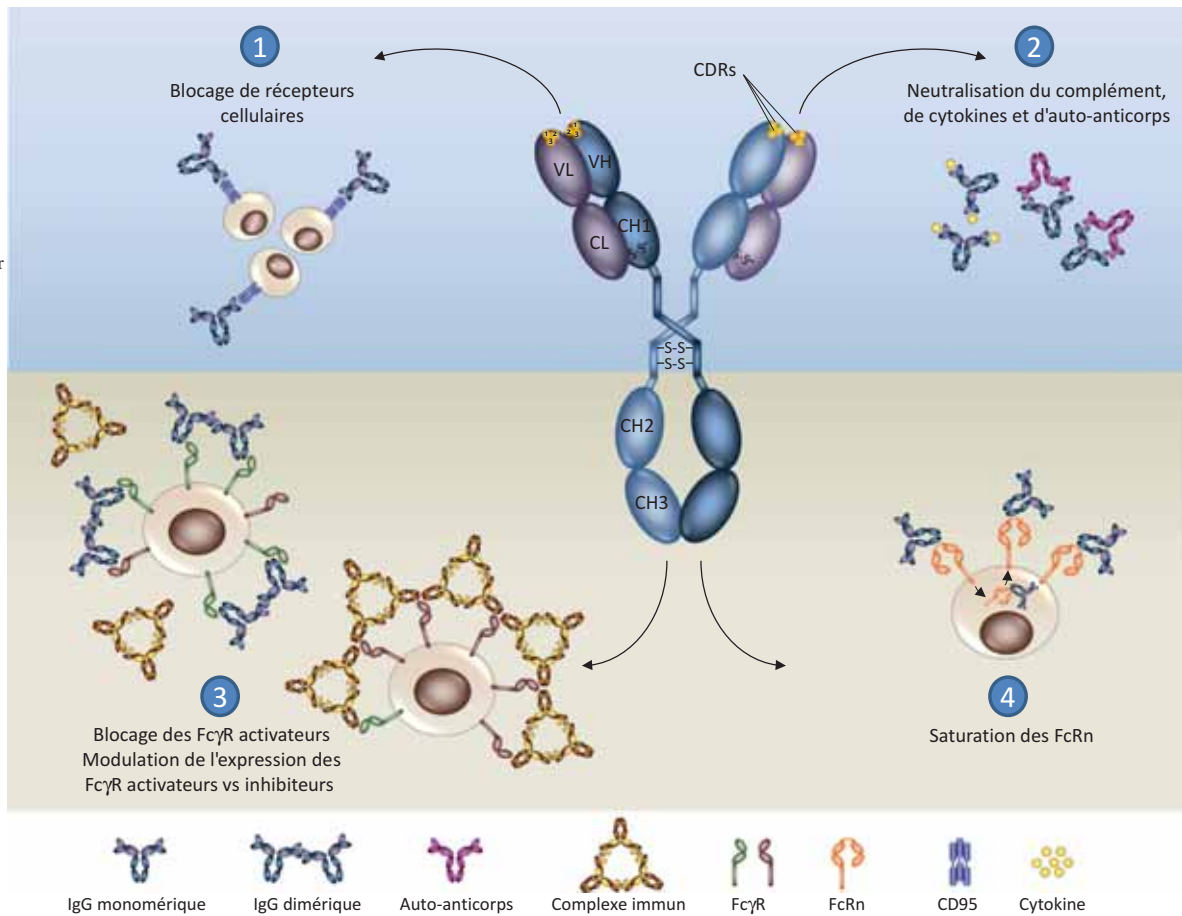


Figure 32.1

Mécanismes d'action des Ig polyvalents.

clairance des anticorps pathogéniques. Ce mécanisme est évoqué pour expliquer l'efficacité chez l'Homme des Ig polyvalentes dans le purpura thrombopénique auto-immun.

2. La modification de la balance entre FcγR activateurs et inhibiteurs : induction de récepteurs inhibiteurs

Les FcR pour les IgG (FcγR) sont exprimés par une grande variété de cellules immunes et peuvent générer des signaux activateurs ou inhibiteurs. Chez l'Homme, le FcγRIIIa est activateur, et le FcγRIIb est inhibiteur. Le blocage ou l'élimination totale chez la souris (K.-O. génétique) du FcγRIIb inhibiteur annulent l'effet anti-inflammatoire des Ig polyvalentes. Ces dernières augmentent l'expression des FcγRIIb

à la surface des macrophages. Sous l'action de ce récepteur immunosuppresseur, les macrophages seraient moins actifs dans leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes, ce qui permettrait de réguler négativement la réponse immune. Par ailleurs, la stimulation du FcγRIIb inhibiteur des lymphocytes B inhibe leur activation et la production d'auto-anticorps.

Les IgG ont un contenu en oligosaccharides et en acide sialique variable. Le principe actif responsable de l'induction des FcγRIIb inhibiteurs est représenté par une fraction d'IgG ayant leurs fragments Fc sialylés (fortement glycosylés). Les IgG sialylées représentent seulement 10 % des Ig polyvalentes ce qui explique pourquoi de fortes doses d'Ig polyvalentes sont nécessaires pour obtenir une protection. À terme, des préparations enrichies en IgG sialylées ou l'utilisation de fragments Fc recombinants sialylés pourraient

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

considérablement augmenter l'efficacité du traitement et permettre de s'affranchir de la collecte de plasma humain.

3. La régulation négative des récepteurs activateurs

Les Fc γ R activateurs (Fc γ RI et Fc γ RIII) des monocytes, des neutrophiles et des macrophages sont impliqués dans la phagocytose ou l'*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity* (ADCC) et jouent donc un rôle important dans l'inflammation. Les Ig polyvalentes diminuent l'expression des récepteurs activateurs sur les monocytes humains des patients traités. Par ailleurs, en se liant au Fc γ RIIb, elles inhibent la transduction du signal activateur provenant des Fc γ RIII et peuvent donc s'opposer de deux manières aux effets pathogènes des auto-anticorps.

B. La neutralisation des anticorps pathogènes

Il existe des anticorps dits «anti-idiotypiques» dirigés contre les sites de reconnaissance des immunoglobulines (Fab, paratope). D'autres anticorps sont polyréactifs et peuvent notamment interagir efficacement avec un large spectre d'autres anticorps. Les préparations d'Ig polyvalents contiennent ces deux types d'immunoglobulines qui pourraient donc agir en neutralisant les auto-anticorps pathogènes en entrant en compétition avec l'antigène cible. Les anticorps anti-idiotypiques sont en général de faible affinité, et ne doivent donc pas jouer un rôle anti-inflammatoire majeur.

C. Les effets cellulaires non liés aux FcR

Les Ig polyvalents, comme le sérum normal, contiennent des anticorps dirigés contre de multiples récepteurs cellulaires. Même s'ils ont une faible affinité, ces anticorps pourraient interférer avec le fonctionnement du système immunitaire. On a rapporté la présence d'une activité anti-Fas dans les Ig polyvalentes (CD95). La stimulation de ce récepteur induit l'apoptose des cellules T *via* Fas ce qui pourrait permettre l'élimination de lymphocytes auto-réactifs. Il n'existe aucune preuve attestant de l'importance de ce mécanisme *in vivo*.

Les Ig polyvalents sont également capables d'inhiber la maturation et la fonction des cellules dendritiques. Ainsi, elles diminuent l'expression de molécules de surface (HLA-DR) et de molécules de costimulation (CD80 [ou B7-1], CD86

[ou B7-2] et CD40). Cette modulation de la fonction des cellules dendritiques agit donc dans un sens immunosuppresseur.

D. L'interaction avec les voies d'activation du complément

La voie classique d'activation du complément est dépendante de la présence de complexes anticorps-antigène et aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) visant la destruction de la cellule cible. Les Ig polyvalentes atténuent les dommages cellulaires en fixant par leurs fragments Fc les fragments C3b et C4b du complément, et inhibent ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire.

E. La modulation de la production des cytokines et de leurs antagonistes naturels

Les Ig polyvalents inhibent la production par les cellules dendritiques de cytokines de type Th1. Elles inhibent en particulier leur sécrétion d'IL-12. En revanche, la sécrétion d'IL-10 est augmentée. Par ce biais, elles peuvent donc moduler la balance Th1-Th2.

Les Ig polyvalentes sont capables d'inhiber la production d'IL-2, d'IL-3, d'IL-22, de TNF α et de GM-CSF par des cellules mononucléées cultivées, isolées à partir du sang. Elles entraînent aussi une diminution du taux de certaines cytokines pro-inflammatoires comme le TGF β 1.



À retenir

- Les Ig polyvalentes sont des immunoglobulines polyclonales purifiées et concentrées à partir du plasma de plus de 5 000 donneurs différents.
- Les effets des Ig polyvalentes passent principalement par leur effet sur les Fc récepteurs.
- La fraction sialylée des IgG représente le composant anti-inflammatoire principal des Ig polyvalentes.
- Les Ig polyvalentes confèrent une protection anti-infectieuse passive.
- Les Ig polyvalentes ont également une action immunomodulatrice intéressante dans le traitement des pathologies auto-immunes.

Pour aller plus loin 7

Sérothérapie

La sérothérapie est une technique de transfert passif de l'immunité humorale, visant à conférer une protection immédiate, mais transitoire, en attente de la mise en place d'une immunité acquise d'origine vaccinale. Les préparations utilisées pour la sérothérapie sont enrichies en anticorps dirigés contre un agent pathogène particulier. Elles sont obtenues à partir de *sera* provenant d'animaux ou d'individus hyper-immunisés contre le pathogène en question (inoculation de préparation bactérienne ou de toxines inactivées). Ces préparations diffèrent donc des Ig polyvalentes préparées à partir de plasma humain provenant de donneurs non hyper-immunisés. Dans les deux

cas, ces préparations sont dites polyclonales car elles sont constituées d'un mélange d'anticorps différents.

La sérothérapie par anticorps d'origine animale peut de manière exceptionnelle provoquer des accidents de type anaphylactique. L'utilisation d'anticorps purifiés (et non de sérum) a permis d'améliorer la tolérance à ces préparations. Les immunoglobulines équine anti-venin de vipère sont ainsi toujours utilisées (Viperfav®).

L'utilisation d'immunoglobulines spécifiques purifiées d'origine humaine a réduit considérablement la fréquence des accidents allergiques provoqués par les immunoglobulines d'origine animale. On dispose ainsi d'immunoglobulines spécifiques humaines anti-VHB, anti-rage et anti-tétanos (Gammatetanos®, pour ces dernières). Les immunoglobulines spécifiques sont généralement administrées par voie intramusculaire.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00032-8, 00032

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

33

c0165

Les mécanismes d'action de l'immunothérapie spécifique de l'allergène ou la désensibilisation allergénique

Cyrille Hoarau³⁷, Frédéric Bérard

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	268
II. Les principes et modalités de l'immunothérapie spécifique de l'allergène	268
III. Les mécanismes de l'immunothérapie spécifique de l'allergène	269

³⁷ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

L'immunothérapie spécifique de l'allergène (ITS) ou désensibilisation a pour objectifs de réduire ou idéalement de supprimer les symptômes liés aux hypersensibilités allergiques, de limiter les sensibilisations ultérieures, de réduire la consommation de médicaments anti-allergiques, et d'améliorer la qualité de vie des patients allergiques. Elle consiste à réintroduire l'allergène sans entraîner de réaction.

L'ITS ne concerne que les hypersensibilités immédiates, dépendantes des IgE pour lesquelles une source allergénique est clairement identifiée et disponible (voir [chapitre 22](#)). C'est actuellement le seul traitement curatif de l'hypersensibilité immédiate pour les aéroallergènes et les venins, reconnu par l'OMS. Au niveau immunologique, l'objectif est de restaurer les réponses immunes qui interviennent physiologiquement chez les sujets sains vis-à-vis des allergènes (voir [chapitre 22](#)).

L'immunothérapie spécifique de l'allergène doit cependant être distinguée de l'accoutumance, appelée en France « induction de tolérance », où l'objectif est d'assurer une absence de symptômes graves en présence de l'allergène, sur une période courte. Néanmoins, dans ce contexte, l'arrêt de la prise continue de l'allergène (souvent un antibiotique) s'accompagne à court terme, s'il est réintroduit, d'une reprise des symptômes. Les Anglo-saxons ne font cependant pas de différences entre l'immunothérapie spécifique et l'induction de tolérance. En effet, ils ont une vision plus pragmatique et finalement plus juste en regroupant toute réintroduction d'allergène à visée thérapeutique sous le terme de *desensitization*. Ils distinguent cependant 2 périodes : une précoce et une tardive. La première correspond aux modifications immunologiques intervenant précocement au cours des premiers jours ou semaines après le début d'une ITS. La 2^e correspond à celles qui interviennent plus tardivement, plusieurs semaines à plusieurs mois, après le début de l'ITS. Les mécanismes immunologiques de ces 2 périodes, précoce et tardive, sont différents, ce qui explique pourquoi la protection est temporaire dans la première et perdure dans la deuxième après arrêt de l'ITS. Ces mécanismes seront décrits en détail dans la partie III de ce chapitre (« [Mécanismes de l'immunothérapie spécifique de l'allergène](#) »).

II. Les principes et modalités de l'immunothérapie spécifique de l'allergène

A. Le principe général de l'immunothérapie spécifique de l'allergène

L'ITS regroupe ainsi toutes les réintroductions à visée thérapeutiques d'une source allergénique. Elle se différencie des réintroductions qui sont réalisées dans un but de diagnostic (tests de réintroduction ou de provocation) pour confirmer ou infirmer une allergie ou pour déterminer le seuil réactogène (dose à laquelle le patient va réagir). Les tests de réintroductions sont ponctuels dans le temps, contrairement à l'ITS où les expositions sont répétées, selon les protocoles, pendant plusieurs jours, semaines ou années. Il n'existe pas de protocoles standardisés. Selon l'allergène, les indications ou les objectifs, les protocoles diffèrent sur les voies d'administration, la nature de la source allergénique, la posologie, la progression des doses et la durée.

Le principe général de ce traitement repose ainsi sur l'administration d'un allergène à visée thérapeutique, permettant l'induction d'une tolérance clinique, avec au mieux une guérison durable.

B. Les modalités pratiques de l'immunothérapie spécifique de l'allergène

1. La nature de l'allergène

L'allergène est en général un extrait standardisé d'une source allergénique. Il peut aussi s'agir de composants allergéniques purifiés ou recombinants, parfois associés à des composés microbiens agonistes des récepteurs TLR, en vue d'améliorer l'efficacité de la réponse anti-allergique. Selon la voie d'administration, les allergènes peuvent être sous forme lyophilisée ou sous forme liquide. Les allergènes les plus fréquemment utilisés en immunothérapies sont des aéroallergènes, comme les graminées, le bouleau, les acariens mais également les phanères d'animaux ou des venins d'hyménoptères (guêpes et abeilles). Les aliments les plus souvent utilisés sont le lait de vache, les œufs de poule et l'arachide. Il existe spécifiquement pour les ITS aux aéro-

33. Les mécanismes d'action de l'immunothérapie spécifique de l'allergène ou la désensibilisation allergénique

allergènes et aux venins des préparations commerciales avec des autorisations pour allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI) ou des autorisations de mise sur le marché classique (AMM).

2. Les voies d'administration

L'administration de l'allergène se fait classiquement par voie sous-cutanée ou plus récemment par voie sublinguale. D'autres voies d'administration sont possibles, comme les voies intranasale, conjonctivale, orale ou percutanée.

La plupart des préparations pour ITS pour les aéroallergènes se font par voie injectable ou plus encore par voie sublinguale. Pour les venins, seule la voie injectable est utilisée. Il n'y a pas de préparations commerciales pour les aliments qui ne sont par ailleurs quasiment utilisés que par voie orale (immunothérapie orale ou ITO).

3. La durée et la périodicité

Pour qu'elle soit efficace, l'immunothérapie spécifique de l'allergène doit être poursuivie pendant trois à cinq ans. En fonction de l'allergène, les prises ou injections sont journalières, hebdomadaires ou mensuelles, soit perannuelles (ITS acariens) ou uniquement de façon saisonnière (ITS graminées). Pour les aliments, ils peuvent être pris tous les jours

ou plusieurs fois par semaine pendant plusieurs mois ou années.

4. Les indications et l'environnement

Les principales indications de l'ITS sont les asthmes, les rhinites allergiques et les anaphylaxies aux venins d'hyménoptères avec des extraits commerciaux disponibles. Les ITS pour les allergies alimentaires se font le plus souvent directement avec l'aliment. Les premières se font en ambulatoire, alors que les ITS aux venins et aux aliments sont initiés en hospitalisation, compte tenu du risque de choc anaphylactique.

III. Les mécanismes de l'immunothérapie spécifique de l'allergène

Si les premiers succès de la « désensibilisation » remontent au début du xx^e siècle, mais ce n'est que très récemment, avec la découverte notamment des lymphocytes T régulateurs, qu'une partie des mécanismes de l'allergie puis de l'immunothérapie spécifique de l'allergène a été élucidée (figure 33.1).

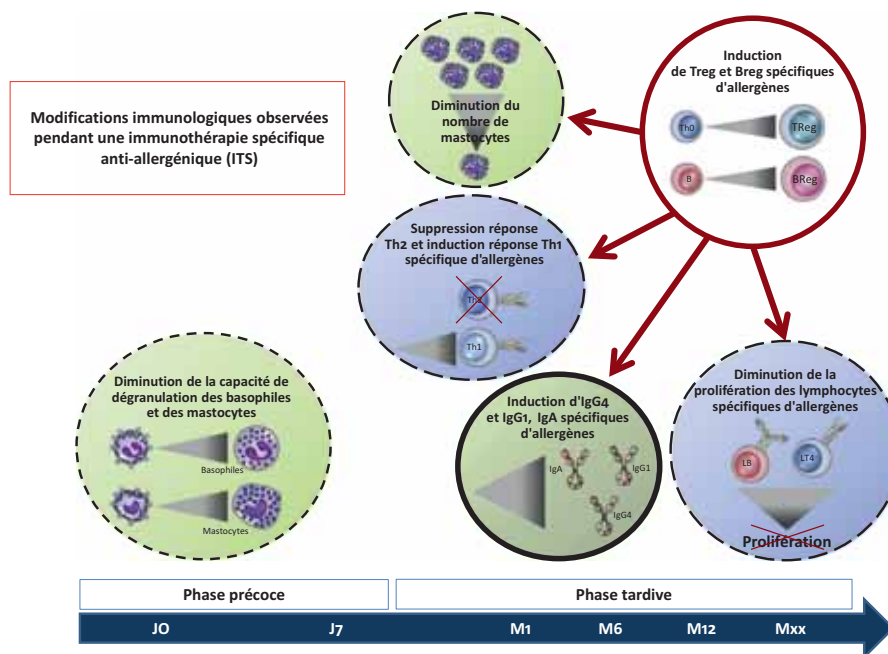


Figure 33.1

Modifications immunologiques observées pendant une immunothérapie spécifique anti-allergénique (ITS).

A. Les mécanismes immunologiques précoces de l'ITS : désensibilisation des effecteurs de l'allergie.

Au cours des premières heures d'une ITS et si la structure conformationnelle tertiaire de l'allergène qui est administré est respectée, les mastocytes et les basophiles ne sont plus activables en présence de l'allergène (figure 33.1). Les mastocytes et les basophiles perdent leur capacité à dégranuler leurs médiateurs. Les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. Mais dans les ITS aux médicaments (antibiotiques ou chimiothérapies), l'introduction très progressive et avec des quantités initialement très faibles d'allergène, conduit à une internalisation des récepteurs aux IgE à la surface des basophiles, mais également à une surexpression des récepteurs 2 à l'histamine (HR2) qui peuvent inhiber la signalisation dépendant des IgE/FcER1. De plus, l'augmentation rapide des doses d'allergènes permettrait une reconnaissance préférentielle de l'allergène par les IgG spécifiques permettant une inhibition compétitive de la reconnaissance et de la signalisation par les IgE des basophiles.

B. Les mécanismes immunologiques tardifs de l'ITS : reprogrammation du système immunitaire.

1. La capture et la présentation de l'allergène

Quelle que soit la voie d'administration utilisée, l'allergène est capté par les cellules présentatrices d'antigènes selon le même processus que celui qui permet la mise en place d'une réponse immune spécifique. Elle fait donc intervenir de façon essentielle les cellules dendritiques. Selon leur origine, on distingue classiquement les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et les *myeloid Dendritic Cells* (mDC). Ces cellules sont essentielles pour l'activation des lymphocytes T et leur polarisation en Th1, Th2, Th17 ou Treg. La peau, qui représente une barrière physique avec l'environnement, possède aussi la capacité de présenter l'antigène, car elle est riche en cellules dendritiques, notamment de type myéloïde. On y trouve cependant différentes sous-populations de cellules dendritiques, avec des cellules de Langerhans au niveau de l'épiderme, et deux autres sous-populations au niveau du derme, d'immunophénotype CD1c⁺/-CD14⁺ ou CD1c⁺CD14⁻. La peau constitue ainsi un site privilégié pour l'administration de l'allergène

justifiant l'ITS par voie sous-cutanée ou plus récemment par voie percutanée. La muqueuse de la cavité buccale est également riche en cellules dendritiques, notamment de type Langerhans, ce qui justifie la voie sublinguale. De même, la muqueuse digestive qui est un site privilégié de la tolérance immunitaire, justifie également la voie orale pour l'ITS. Le type de cellules dendritiques présentes au niveau du site d'administration de l'allergène est important, car certaines de leurs sous-populations sont connues pour induire plus facilement des réponses tolérogènes, comme les cellules de Langerhans, ou inflammatoires comme les cellules dendritiques dermiques ou les cellules plasmacytoïdes. Après administration par voie sous-cutanée, sublinguale ou orale, l'allergène est donc capté par les cellules dendritiques de la peau ou de la muqueuse digestive) par différents mécanismes (pinocytose, phagocytose ou endocytose) avec la participation des TLR pour certains antigènes (par exemple TLR4 pour les acariens).

Une fois internalisés, les allergènes sont classiquement modifiés et associés aux molécules du CMH de classe II. Les cellules dendritiques subissent alors les modifications phénotypiques et fonctionnelles de leur maturation et expriment des marqueurs tels que CD83, des molécules du CMH de classe II et le récepteur de chimiokines CCR7. En parallèle, l'expression des récepteurs aux immunoglobulines et du récepteur de chimiokines CCR6 diminue. L'expression de ces molécules est cependant variable selon la sous-population de cellules dendritiques impliquée, la nature de l'allergène, la posologie de ce dernier ou le site d'injection.

La maturation des cellules dendritiques s'accompagne également d'une modification de leurs capacités de production de cytokines. L'immunothérapie spécifique de l'allergène permet ainsi d'induire, selon les sous-populations de cellules dendritiques impliquées, une production d'IL-12/INF γ , qui sont des cytokines pro-inflammatoires, ou d'IL-10/TGF β , qui sont des cytokines tolérogènes.

Si on ne connaît pas le rôle exact des différentes sous-populations de cellules dendritiques impliquées dans l'immunothérapie spécifique de l'allergène, les cellules de Langerhans y sont généralement décrites comme tolérogènes, ce qui pourrait jouer un rôle prédominant dans le mécanisme de cette thérapeutique. Les mDC sont également capables d'induire de la tolérance, selon notamment leur degré de maturation ou selon les cytokines qu'elles produisent après leur rencontre avec l'antigène.

La maturation induite par les allergènes s'accompagne également d'une migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes secondaires, où se produit la rencontre

33. Les mécanismes d'action de l'immunothérapie spécifique de l'allergène ou la désensibilisation allergénique

avec les lymphocytes T naïfs. Cette migration se fait *via* les canaux lymphatiques sous la dépendance de chimiokines, dont la fonction est d'intervenir sur le chimiotactisme des cellules dendritiques. La diminution notamment de l'expression de CCR6 et l'augmentation de l'expression de CCR7 après la rencontre avec l'allergène permettent aux cellules dendritiques de se localiser au niveau des organes lymphoïdes secondaires dans lesquels certains vaisseaux et cellules stromales produisent des ligands de CCR7 (CCL19, CCL21) orientant les cellules dendritiques vers les zones riches en lymphocytes T.

Après avoir migré, les cellules qui ont rencontré l'allergène peuvent activer les lymphocytes T naïfs. Cependant, l'immunothérapie spécifique de l'allergène est responsable du recrutement et de l'activation de cellules dendritiques qui possèdent la capacité de produire des cytokines protolégènes ou inflammatoires. L'engagement du TCR des lymphocytes T naïfs par le complexe CMH/peptides de la cellule dendritique, associé à l'engagement des molécules de costimulation et à la présence des cytokines produites par la cellule dendritique, conduit à l'activation et à la différenciation lymphocytaire.

2. La repolarisation vers la voie Th1

L'immunothérapie spécifique de l'allergène, de par sa capacité à induire des cellules dendritiques produisant des cytokines tolégènes ou inflammatoires, permet de modifier la différenciation lymphocytaire préférentiellement Th2 observée chez le patient allergique. Elle conduit notamment à la réorientation des lymphocytes T vers une voie Th1 (figure 33.1). En effet, les cellules dendritiques qui produisent notamment de l'IL-12 favorisent une différenciation des lymphocytes T naïfs Th0 vers une polarisation Th1. Ces lymphocytes producteurs de cytokines inflammatoires (TNF α , INF γ) peuvent alors inhiber la voie Th2 (IL-4, IL-13, IL-5, IL-9), prédominante chez le sujet allergique. Les cytokines inflammatoires, comme l'INF γ , peuvent également intervenir au niveau des lymphocytes B sur la commutation de classe des immunoglobulines, en réduisant la production des IgE. Par ailleurs, la diminution de la production des cytokines comme IL-4 et IL-13 liée à la moindre polarisation Th2 est également responsable d'une diminution de la production d'IgE, qui n'apparaît cependant que secondairement au cours de l'immunothérapie spécifique de l'allergène.

Par ailleurs, la réduction de la production de cytokines de type IL-4, IL-13, IL-9 ou IL-5, liée à la réduction des lymphocytes Th2, conduit à la réduction des basophiles,

mastocytes et éosinophiles, qui sont dépendantes de ces cytokines et donc à une réduction des symptômes.

3. L'induction de cellules régulatrices : iTreg et iBreg (figure 33.1)

Il s'agit probablement du mécanisme le plus important de l'immunothérapie spécifique de l'allergène. En effet, la « tolérance clinique » vis-à-vis d'un allergène est associée à la présence en périphérie de lymphocytes T tolérants vis-à-vis du même allergène.

Au cours de l'immunothérapie spécifique de l'allergène, certaines cellules dendritiques acquièrent la capacité de produire des cytokines protolégènes comme l'IL-10 ou le TGF β . Ces cellules dendritiques permettent ainsi l'induction de lymphocytes T régulateurs (iTreg), qui se caractérisent notamment par leurs propriétés suppressives, c'est-à-dire capables d'inhiber une prolifération lymphocytaire. Parmi ces Treg induits, les T_R1 se définissent par leur capacité à produire une grande quantité d'IL-10, et les Th3 à produire du TGF β . Dans l'immunothérapie spécifique de l'allergène, les T_R1 semblent avoir un rôle majeur. En effet, on y observe une augmentation importante *in vivo* des T_R1 en périphérie, avec en parallèle une réduction des symptômes. La suppression spécifique de ces cellules conduit à la réapparition de signes cliniques d'allergie. Cette augmentation des T_R1 s'observe dans les trois à six premiers mois de traitement avec, dans les mois qui suivent, une réduction de leur nombre. Ceci suggère que le rôle de T_R1 intervient surtout dans la phase initiale de l'immunothérapie spécifique de l'allergène. Les Treg augmentent également au niveau des tissus et notamment dans les muqueuses. Les Treg peuvent inhiber non seulement les lymphocytes Th1, mais également les lymphocytes Th2. L'inhibition se fait soit par contact direct (surtout les Treg naturels ou nTreg) ou par des facteurs solubles (iTreg). Dans des modèles animaux, mais également chez l'Homme, le rôle de l'IL-10 et du TGF β produits par les iTreg a été confirmé comme un mécanisme majeur de l'immunothérapie spécifique de l'allergène. La neutralisation de l'IL-10 ou du TGF β dans ces modèles conduit à une réapparition des symptômes d'allergie. Les iTreg générés au cours de l'immunothérapie spécifique de l'allergène permettent *via* leur production d'IL-10 ou de TGF β d'inhiber la polarisation Th2, d'empêcher la commutation de classe vers les IgE en favorisant celle conduisant à la production d'IgG4. Par ailleurs, les lymphocytes iTreg induits par l'immunothérapie spécifique de l'allergène sont spécifiques, c'est-à-dire que la suppression n'intervient que vis-à-vis de l'allergène précis utilisé. Cependant, le mécanisme

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

d'action des TR1 ou des Th3, préférentiellement induit par l'immunothérapie spécifique de l'allergène, est dépendant de facteurs solubles comme IL-10 ou le TGF β . Ceci explique que si l'immunothérapie spécifique est bien spécifique d'un allergène, elle peut participer à inverser ou bloquer une sensibilisation pour un autre allergène n'ayant aucune similitude structurale (épitope différent). Ce mécanisme immunologique, appelé effet *by stander*, conduit à une modification du profil de réponse immunitaire permettant ultérieurement de réduire le risque de sensibilisation à d'autres molécules.

Tout comme les existent différentes sous populations lymphocytaires *T helper*, il existe des sous-populations B, dont les Breg. Ces derniers sont de description plus récente. Ils interviennent dans le contrôle des réactions inflammatoires excessives et également dans la tolérance aux allergènes. Des Breg producteurs d'IL-10 ou B_R1 ont été rapportés dans les ITS aux venins d'hyménoptères.

L'induction de iTreg et iBreg spécifiques de l'allergène conduit à la mise en place d'une mémoire immunitaire durable qui perdure plusieurs mois et années après l'arrêt de l'immunothérapie. C'est la raison pour laquelle les durées des immunothérapies sont en moyenne entre 2 et 5 ans.

4. La modification de l'isotope préférentiel des IgE vers les IgA, IgG et IgG4 (figure 33.1)

La repolarisation Th1 mais surtout l'induction de populations régulatrices spécifiques (iTreg et iBreg) a pour conséquence d'augmenter la production d'IgA, d'IgG, et particulièrement d'IgG4 (taux multipliés par 10 à 100 dans le sérum). Ceci pourrait avoir pour conséquence bénéfique une fixation préférentielle des allergènes par les IgG au détriment des IgE (Inhibition compétitive pour la reconnaissance de l'allergène).

Il n'existe cependant pas de corrélation entre le taux d'IgG4 et la protection induite par l'immunothérapie spécifique de l'allergène. Ces anticorps spécifiques de l'allergène pourraient également avoir un effet bloquant sur les réponses IgE-dépendantes.

Par ailleurs, les cellules effectrices de l'allergie comme les basophiles ou les mastocytes expriment des récepteurs aux IgE, comme les récepteurs de haute affinité (FcER1), mais également des récepteurs de faible affinité aux IgG (Fc γ R). Certains (Fc γ RIIB) contiennent dans leur partie intracytoplasmique des motifs inhibiteurs ITIM. Chez le sujet allergique, le co-engagement d'un allergène par une IgE fixée sur son récepteur de haute affinité (FcER1) et par une IgG fixée sur un récepteur inhibiteur de faible affinité (Fc γ RIIB)

conduit au blocage de la signalisation dépendant des IgE et FcER1, ce qui expliquerait un des mécanismes anti-allergiques dépendants des IgG. Par ailleurs, l'ITS conduit à long terme à une réduction de la production d'IgE spécifique et donc du dosage des IgE spécifiques dans le sang. Le ratio IgG4/IgE pourrait être un marqueur intéressant pour évaluer l'efficacité de l'ITS.

5. La réduction des effecteurs de l'allergie (figure 33.1)

L'induction des populations lymphocytaires régulatrices T et B conduit à long terme à une réduction des effecteurs de l'allergie. Il est ainsi classiquement observé après plusieurs mois ou années une diminution du nombre des basophiles, mastocytes ou éosinophiles au cours d'une ITS. Cela ne consiste cependant pas un bon marqueur de l'efficacité de l'ITS.



À retenir

L'immunothérapie spécifique de l'allergène correspond à une réintroduction d'un allergène à visée thérapeutique.

Le plus souvent, elle consiste en l'administration de doses croissantes ou fixes d'allergène sur une longue période.

Des extraits commerciaux sont disponibles pour les aéroallergènes et les venins d'hyménoptères.

L'immunothérapie spécifique de l'allergène induit :

- à court terme (quelques heures à quelques jours) :

- une réduction de la capacité des effecteurs allergiques (basophiles) à dégranuler en présence de l'allergène,

- mais la tolérance clinique disparaît rapidement après arrêt de l'ITS,

- à long terme (quelques mois à quelques années) :

- une inhibition de la voie Th2 et une activation de la voie Th,

- une induction de lymphocytes Treg et Breg spécifiques de l'allergène,

- une modification de la commutation de classe des IgE en faveur des IgG et notamment des IgG4,


- une réduction des cellules effectrices de l'allergie,

- une tolérance clinique qui perdure après l'arrêt de l'ITS.

À long terme, l'immunothérapie spécifique de l'allergène peut aboutir à la guérison du patient.

B978-2-294-75658-0.00034-1, 00034

AUTHOR QUERY FORM

 ELSEVIER	Book: Immunologie fondamentale et immunopathologie – 2e édition Chapter:00034	Please e-mail your responses and any corrections to: E-mail: <PMemail>
---	--	--

Dear Author,

Please check your proof carefully and mark all corrections at the appropriate place in the proof (e.g., by using on-screen annotation in the PDF file) or compile them in a separate list. Note: if you opt to annotate the file with software other than Adobe Reader then please also highlight the appropriate place in the PDF file. To ensure fast publication of your paper please return your corrections within 48 hours.

For correction or revision of any artwork, please consult <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

We were unable to process your file(s) fully electronically and have proceeded by

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Scanning (parts of your article) | <input type="checkbox"/> Rekeying (parts of your article) | <input type="checkbox"/> Scanning the artwork |
|---|---|---|

Any queries or remarks that have arisen during the processing of your manuscript are listed below and highlighted by flags in the proof. Click on the 'Q' link to go to the location in the proof.

Location in chapter	Query / Remark: click on the Q link to go Please insert your reply or correction at the corresponding line in the proof		
Q1	S'agit-il des auteurs de ce chapitre ou d'un graphiste cité dans les liminaires ? (Gwladys Bourdenet, Claude Capron, Sylvain Dubucquoi, Valérie Molinier-Frenkel, Michelle Rosenzweig, Jonathan Visentin) <symbol>+</symbol> figures à intégrer au dossier icono.,Les auteurs de ce chapitre <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file</td> <td style="width: 40px; height: 20px;"></td> </tr> </table>	Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	
Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file			

Thank you for your assistance.

Assim4, 978-2-294-75658-0

Chapitre

34

c0170

Les cibles et mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à portion Fc

Hervé Watier³⁸, Olivier Lambotte, Gilles Thibault, Yves Renaudineau

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	274
II. L'immunogénicité des anticorps thérapeutiques	274
III. Les anticorps thérapeutiques neutralisant des cibles solubles	276
IV. Les anticorps thérapeutiques antagonistes	276
V. Les anticorps thérapeutiques cytolytiques	280
VI. Les anticorps et PFFc à propriété substitutive ou agoniste	281
VII. Les biomédicaments anti-TNF	281

³⁸ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

L'usage thérapeutique des anticorps commence dès les années 1890 avec l'administration de sérum de chevaux immunisés contre la toxine diphtérique pour guérir le croup, alors même que le terme d'anticorps n'existe pas encore. Après la sérothérapie antidiphtérique, suivront les sérothérapies antitétanique, antivenimeuse, antipesteuse, antiméningococcique, et bien d'autres, déclenchant une première révolution thérapeutique. La purification de la fraction immunoglobulinique du sérum ou du plasma, la production de fragments Fab et $F(ab')_2$ et le recours à des plasmas humains dès que cela fut envisageable, ont par la suite permis d'améliorer la tolérance de ces préparations. Provenant d'organismes immunisés, elles contiennent des anticorps présentant de nombreuses spécificités antigéniques : on parle maintenant de préparations polyclonales (d'anticorps ou d'immunoglobulines).

En 1975, Georges Köhler et Cesar Milstein mettent au point la technologie des hybridomes qui permet d'immortaliser et de faire proliférer des clones de lymphocytes B de souris produisant chacun un seul type d'anticorps. Ces anticorps, dits monoclonaux, reconnaissent un seul épitope. Grâce à l'ingénierie moléculaire (technologie des protéines recombinantes), il fut ensuite possible de rendre ces anticorps monoclonaux de plus en plus humains, puis totalement humains, et de construire des protéines thérapeutiques comprenant une portion Fc d'IgG humaine (protéines de fusion à portion Fc ou PFFc) (figure 34.1). Ces progrès ont permis que les anticorps recombinants et les autres biomédicaments apparentés révolutionnent à nouveau la thérapeutique à partir de la fin des années 1990, avec des progrès continus qui leur permettent de soigner des maladies toujours plus nombreuses (figure 34.2). Ils sont maintenant durablement installés dans l'arsenal thérapeutique et leur nombre va sensiblement s'accroître dans les prochaines décennies (plus de 500 sont actuellement en essai clinique), sans compter l'apparition des biosimilaires à l'expiration des brevets (similaires en termes de qualité et d'efficacité).

Au sein des protéines thérapeutiques (biomédicaments), les anticorps et la plupart des PFFc occupent en effet une place bien particulière. D'une part, ils peuvent reconnaître une vaste palette de cibles, d'où un potentiel considérable d'indications thérapeutiques différentes. D'autre part, ils agissent comme les médicaments chimiques classiques en modulant les propriétés physiologiques et en interférant avec les processus physiopathologiques. Leur taille ne leur permet cependant pas de franchir la membrane plasmique

et de pénétrer dans le cytoplasme des cellules, ce que font de nombreux médicaments chimiques. Par contre, l'extrême spécificité de reconnaissance de l'épitope sur la cible thérapeutique par le paratope de l'anticorps limite les toxicités observées avec certains médicaments chimiques reconnaissant d'autres cibles que celle visée (toxicité *off-target*). Enfin, la présence fréquente d'une portion Fc vient ajouter de nouvelles propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, impensables avec les médicaments chimiques.

II. L'immunogénicité des anticorps thérapeutiques

Les immunoglobulines sont des protéines, donc potentiellement immunogènes, et leur administration comporte un risque d'induction d'anticorps (anticorps anti-anticorps). La survenue d'anticorps antibiomédicament peut entraîner une diminution d'efficacité par neutralisation et/ou accélération de la clairance. Par ailleurs, des réactions immunitaires indésirables peuvent survenir, à type d'anaphylaxie (hypersensibilité de type I), de maladie sérique (hypersensibilité de type III) ou simplement de réactions au point d'injection.

L'efficacité et la tolérance de la sérothérapie ont pu être améliorées quand les sérums équins antitétaniques ont pu être remplacés par des préparations d'immunoglobulines polyclonales issues de donneurs vaccinés contre la toxine tétanique. De même, l'échec relatif des anticorps monoclonaux d'origine murine dans les années 1980, lié à leur immunogénicité, a poussé au développement d'anticorps monoclonaux rendus plus humains (figure 34.1). Les différentes étapes du processus d'humanisation des anticorps monoclonaux ont conduit au remplacement des domaines constants puis des régions charpentes des domaines variables des immunoglobulines murines par leurs homologues humains, réduisant leur potentiel immunogène, augmentant leur durée d'action et leur efficacité *in vivo* (figure 34.1). Les suffixes (m)omab, ximab, zumab, (m)umab retracent les progrès de cette ingénierie, puisqu'ils correspondent respectivement aux anticorps monoclonaux murins, chimériques, humanisés et humains (figure 34.1).

Cependant, quel que soit le degré d'humanisation, et même si l'anticorps dérive de gènes d'immunoglobulines humains, le paratope reste issu d'une recombinaison génétique unique et garde un certain potentiel d'immunogénicité (idiotypique). Autrement dit, tout anticorps même humain reste potentiellement immunogène.

34. Les cibles et mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à portion Fc

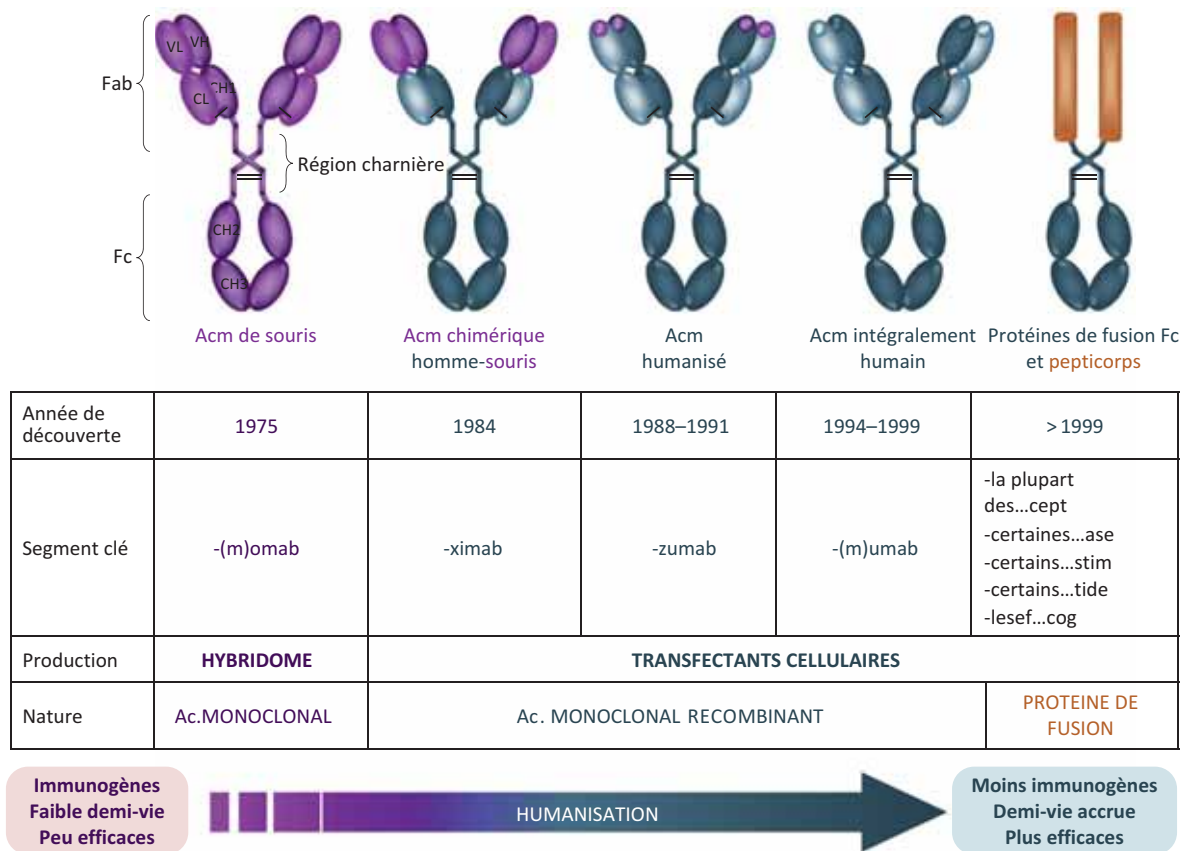


Figure 34.1

Structure des différents types d'anticorps monoclonaux thérapeutiques et des protéines de fusion.

Les anticorps monoclonaux murins (en rose), issus d'hybridomes, souffraient d'un manque d'efficacité, d'une faible demi-vie et d'une forte immunogénicité. L'essor des technologies de recombinaison de l'ADN (qui suppose une production de la protéine « recombinante » par des cellules-usine) a permis de remplacer peu à peu les portions murines de l'anticorps (en rose) par des portions humaines (en bleu), ou de concevoir des protéines artificielles (protéines de fusion) comprenant une portion Fc d'IgG. D'autres formats d'anticorps plus exotiques sont également possibles mais ne sont pas figurés ici, tels que des anticorps bispécifiques (comportant deux paratopes différents), des fragments Fv simple chaîne (scFv, avec VH et VL), des anticorps simple domaine (issus de domaines VHH de camélidés).

Reprise (avec modifications) de Broutin M, Watier H. *Biologie Géologie (bulletin de l'APBG)*. 2016-2; 97-108.

Par ailleurs, la présence d'une portion Fc γ (provenant d'IgG) humaine plutôt que murine a entraîné une augmentation de la demi-vie de l'anticorps par liaison au récepteur FcRn et, dans le cas des IgG1, d'une amélioration du recrutement des effecteurs de l'immunité grâce à une meilleure liaison au C1q et/ou aux récepteurs Fc γ R des cellules cytotoxiques ou phagocytaires (voir chapitre 15). Le fait que la portion Fc γ puisse conférer des propriétés pharmacocinétiques intéressantes par la liaison au FcRn est exploité dans de nombreuses PFFc, qui peuvent être des formes solubles de récepteurs jouant le rôle d'antagonistes compétitifs (tous les suffixes -cept), mais aussi différents agonistes ou protéines substitutives.

La meilleure façon de classer les anticorps thérapeutiques et les autres biomédicaments modulateurs est de s'appuyer sur leurs mécanismes d'action. Ainsi, les paragraphes qui suivent vont aborder successivement les anticorps neutralisant des cibles solubles, les anticorps antagonisant des récepteurs membranaires, les anticorps reconnaissant des antigènes membranaires et provoquant la mort des cellules-cibles (figure 34.3). Les figures 34.4 à 34.6 suivent ce découpage, en fournissant la liste de tous les anticorps et PFFc disposant d'une autorisation de mise sur le marché en 2017 ou qui devraient l'obtenir en 2018.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

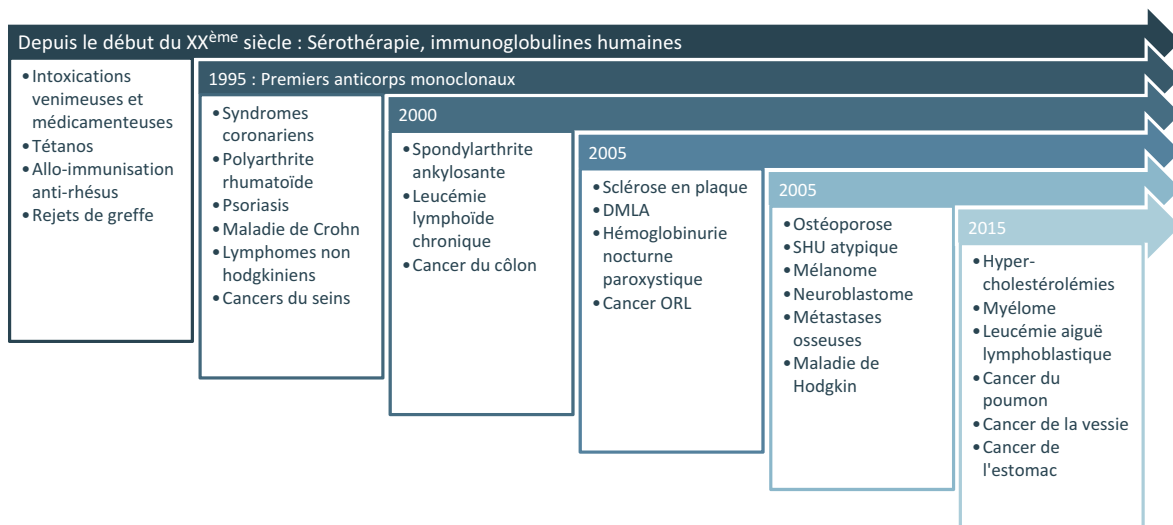


Figure 34.2

Expansion croissante et continue des indications des anticorps thérapeutiques et des protéines de fusion à portion Fc. Avant la mise sur le marché des anticorps monoclonaux recombinants (1995), les indications se limitaient à celles de la sérothérapie historique et des préparations d'immunoglobulines humaines. De façon arbitraire, ont ensuite été considérées des périodes quinquennales, et pour chacune ont été figurées les nouvelles indications significatives des anticorps qui, à chaque fois, s'additionnent à celles qui existaient déjà.

Figure conçue par Véolyne Saisanavongphet.

III. Les anticorps thérapeutiques neutralisant des cibles solubles

Si l'anticorps se lie à l'antigène avec suffisamment d'affinité et que l'épitope reconnu concerne un site critique dans la fonction de l'antigène cible, l'anticorps exerce une action de neutralisation. Décrite dès les origines de la sérothérapie, cette action pharmacologique simple et efficace fait toujours recette (figure 34.3). À peu près tous les formats peuvent être utilisés puisque c'est le paratope ou le site de liaison des PFFc qui contribuent avant tout à l'activité. On trouve ainsi des IgG entières (IgG1, IgG2 ou IgG4), des PFFc intégrant des domaines extra-cellulaires de récepteurs ou des fragments Fab et F(ab')₂ qui sont par définition dépourvus de Fc et ont une courte demi-vie plasmatique. Ces derniers ne peuvent donc être employés que dans des situations aiguës (envenimation, intoxication) ou en administration locale (ranibizumab en intraoculaire). Utiliser des fragments d'anticorps en administration systémique et pour des maladies chroniques reste néanmoins possible à la condition d'employer diverses astuces pour prolonger leur durée de vie : pégylation préalable du fragment (conjugaison chimique de résidus polyéthylène glycol, comme pour le certolizumab pégol), anticorps bispécifique avec l'un des paratopes reconnaissant la cible et l'autre permettant un amarrage à l'albumine pour bénéficier de sa longue

demi-vie plasmatique, qui dépend du FcRn comme les IgG (exemple du caplacizumab).

Les cibles antigéniques peuvent être exogènes (venins, toxines, virus), mais sont le plus souvent des protéines de l'organisme (cytokines, facteurs de croissance, protéases, etc.) (figure 34.4). Le biomédicament empêche alors l'interaction entre ces molécules ou ces virus avec leurs partenaires moléculaires dans l'organisme (récepteurs cellulaires, substrats, etc.) (figure 34.3). Lorsque la cible est un composé propre à l'organisme, les conséquences de cette neutralisation sont une abolition des fonctions de ce composé, sur laquelle reposent les effets thérapeutiques (et parfois certains effets secondaires). En matière d'immunopathologie, les anticorps neutralisant des composants de l'immunité ont permis des avancées thérapeutiques notables, et ont aussi fait progresser les connaissances physiopathologiques (cf. exemples discutés dans la figure 34.4).

IV. Les anticorps thérapeutiques antagonistes

Cibler spécifiquement un récepteur membranaire, et bloquer la liaison de son ou de ses ligands ou son fonctionnement (figure 34.3), n'est devenu réellement possible qu'avec les anticorps monoclonaux, qui ont permis de démembrer

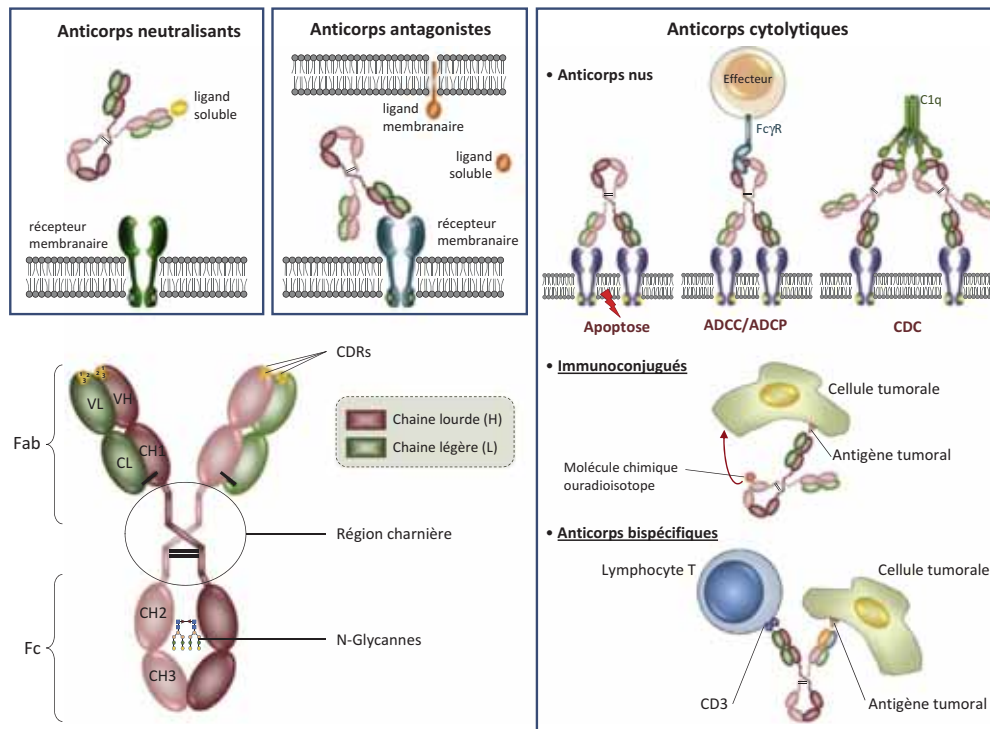


Figure 34.3

Mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques.

Les anticorps neutralisent leur antigène-cible (soluble) ou antagonisent leur récepteur membranaire *via* leur paratope, constitué des 6 régions déterminant la complémentarité (3 dans le VH et 3 dans le VL) et regroupées à l'extrémité distale du bras Fab. La portion Fc, quand elle existe, sert alors avant tout à assurer une longue demi-vie plasmatique et une bonne distribution. Les anticorps cytolytiques peuvent fonctionner de multiples façons. Ils peuvent induire de l'apoptose, activer le complément par la voie classique (cytotoxicité dépendante du complément, CDC) et recruter des cellules effectrices de l'immunité exprimant des FcγR, déclenchant des phénomènes de cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC) ou de phagocytose dépendante d'anticorps (ADCP). Des effets cytotoxiques peuvent aussi être obtenus par des anticorps conjugués à des radioisotopes ou à de puissants agents cytotoxiques, ou par des anticorps bispécifiques, forçant la formation de conjugués entre lymphocytes T CD3 et cibles. La nature de la chaîne lourde (domaines constants) détermine la sous-classe d'IgG et la capacité de la portion Fc à recruter fortement (IgG1) ou faiblement (IgG2, IgG4) les effecteurs de l'immunité. Des mutations artificiellement introduites dans la séquence de l'IgG1 ou la manipulation du N-glycane du domaine CH2 peuvent conduire à une abolition des fonctions effectrices (IgG1 silencieuses) ou au contraire leur augmentation (IgG1 dopées). IgG2, IgG4 et IgG1 silencieuses sont préférées quand il faut un pur antagoniste (sans risque de cytotoxicité), et IgG1 ou IgG1 dopées sont préférées pour un anticorps cytotoxique.

Adapté de Congy-Jolivet N et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 et de Broutin M, Watier H. *Biologie Géologie (bulletin de l'APBG)*. 2016-2; 97-108.

les antigènes de surface dès la fin des années 1970. Comme pour les anticorps neutralisants, les anticorps spécifiques d'un récepteur membranaire ne sont antagonistes que s'ils reconnaissent des épitopes impliqués dans la reconnaissance des ligands et qu'ils interfèrent avec la liaison. De ce fait, les anticorps antagonistes de récepteurs ont des profils d'activité qui ne sont pas très différents de ceux des anticorps neutralisant leur ligand, à moins que le récepteur n'ait plusieurs ligands, ou que le ligand n'ait plusieurs récepteurs. Ainsi à titre d'exemple, le bévacizumab (figure 34.4) ne neutralise que VEGF-A, et l'empêche d'interagir avec l'un et l'autre de ses récepteurs (VEGFR1 et VEGFR2), tandis que le ramucirumab (figure 34.5) antagonise le seul récep-

teur VEGFR2, l'empêchant d'être reconnu par VEGF-A, VEGF-B et VEGF-D.

Les biomédicaments antagonistes utilisés en thérapeutique peuvent être regroupés en selon le type de récepteurs qu'ils reconnaissent (figure 34.5). Comme pour les anticorps neutralisants, ils peuvent être de tous les formats (toute sous-classe d'IgG, PFFc et fragments), puisque c'est essentiellement la reconnaissance par le paratope (ou le site de liaison de la PFFc) qui importe. Néanmoins, puisqu'il s'agit de cibles membranaires, les anticorps antagonistes de sous-classe IgG1 pourraient également activer des fonctions effectrices (activation du complément, recrutement de cellules cytotoxiques ou phagocytaires portant des FcγR)

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Encadré A		
Les anticorps thérapeutiques et protéines de fusion Fc à fonction neutralisante (les cibles étant des antigènes solubles)		
Antidotes	<ul style="list-style-type: none"> F(ab')₂ équins anti-venin de vipère Fab ovins anti-digitaliques idarucizumab, IgG1 anti-dabigatran 	<ul style="list-style-type: none"> Envenimation vipérine Antidote digitaliques Antidote dabigatran
Antitoxines bactériennes (radical -ba(c)- ou -tox-)	<ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulines humaines anti-toxine tétanique raxibacumab, IgG1 anti-toxine charbonneuse oblitoximab, IgG1 anti-toxine charbonneuse bezlotoxumab, IgG1 anti-toxine de <i>Clostridium difficile</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Tétanos Maladie du charbon (bioterrorisme) Maladie du charbon (bioterrorisme) Prévention des infections récurrentes à <i>C. difficile</i>
Antiviraux (radical -v(ir)-)	<ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulines humaines anti-CMV Immunoglobulines humaines anti-VHB palivizumab, IgG1 anti-protéine F du VRS 	<ul style="list-style-type: none"> Prévention des infections à CMV Prévention des infections à VHB Prévention des infections néonatales à VRS
Anti-cytokines et anti-facteurs de croissance (radical -li-, -kin- ou -ibi- pour les anticorps, -cept pour les PFFc)		
Famille du TNF		
<ul style="list-style-type: none"> infliximab, IgG1 anti-TNF-α étanercept, PFFc anti-TNF (TNF-α et TNF-β) adalimumab, IgG1 anti-TNF-α certolizumab pégol, Fab péglylé anti-TNF-α golimumab, IgG1 anti-TNF-α dénosumab, IgG2 anti-RANKL 	<ul style="list-style-type: none"> Psoriasis, PR, SPA, MC, RCH Psoriasis, PR, SPA Psoriasis, PR, SPA, MC, RCH Psoriasis, SPA RCH, PR, SPA Ostéoporose, métastases osseuses 	<p>Exemples de contributions des anticorps neutralisants aux connaissances immunopathologiques.</p> <p>Le cas particulier des anti-TNF, véritable révolution thérapeutique dans de nombreuses maladies, est traité dans un paragraphe spécifique de ce chapitre 31.</p> <p>L'efficacité clinique des anti-RANKL pour contrôler l'excès de résorption osseuse dans l'ostéoporose et les métastases osseuses confirme l'importance de cette cytokine de la famille du TNF comme facteur de différenciation des ostéoclastes.</p> <p>L'efficacité clinique des anticorps anti-IL-5 permet de confirmer l'importance de cette cytokine de type Th2 sur la composante inflammatoire dépendante des éosinophiles dans l'asthme.</p> <p>L'efficacité des anticorps neutralisant l'IL-23 ou l'IL-17 confirme l'importance des Th17 dans le psoriasis.</p> <p>L'efficacité du lanadélumab dans les angioedèmes démontre l'importance de la kallikréine plasmatique, habituellement considérée comme une protéase de l'hémostase, dans la génération de la bradykinine (BK), ainsi que l'importance de la BK dans les manifestations angioedémateuses.</p>
Famille du VEGF		
<ul style="list-style-type: none"> bévacizumab, IgG1 anti-VEGF-A ranibizumab, Fab anti-VEGF-A afilibercept, PFFc anti-VEGF-A, VEGF-B, PIGF 	<ul style="list-style-type: none"> DMLA, K rein, K colorectal, K sein, K ovaires, K col de l'utérus, K bronchique NPC DMLA, œdème maculaire DMLA, œdème maculaire, K colorectal 	<p>L'efficacité de l'éculizumab, anti-complément C5 qui bloque l'action des C5-convertases et le clivage du C5, est assez logique dans l'hémoglobinurie nocturne paroxystique et le syndrome hémolytique et urémique atypique, caractérisés par un défaut de la régulation du complément et un excès d'activation. Provoquant un déficit dans l'une des protéines du complexe d'attaque membranaire, il provoque une sensibilité accrue aux infections à bactéries encapsulées, nécessitant une prophylaxie vaccinale vis-à-vis du méningocoque. Mais au final, c'est l'activité de l'éculizumab dans la myasthénie qui est beaucoup plus inattendue : elle apporte des arguments cliniques solides suggérant que les autoanticorps anti-récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine ne sont pas seulement des antagonistes de ce récepteur et qu'ils exercent aussi un effet pathogène sur les terminaisons nerveuses, par activation du complément.</p>
Famille des interleukines		
<ul style="list-style-type: none"> canakinumab, IgG1 anti-IL-1β mépilizumab, IgG1 anti-IL-5 reslizumab, IgG1 anti-IL-5 siltuximab, IgG1 anti-IL-6 ustékinumab, IgG1 anti-IL-12 et IL-23 sécukinumab, IgG1 anti-IL-17A ixékizumab, IgG4 anti-IL-17A tildrakizumab, IgG1 anti-IL-23 guselkumab, IgG1 anti-IL-23 risankizumab, IgG1 anti-IL-23 	<ul style="list-style-type: none"> Cryopyrinopathies, arthrite juv. et a. goutteuse Asthme éosinophilique Asthme éosinophilique Maladie de Castelman Psoriasis, MC Psoriasis, PR, SPA Psoriasis Psoriasis Psoriasis Psoriasis 	<p>L'efficacité de l'éculizumab, anti-complément C5 qui bloque l'action des C5-convertases et le clivage du C5, est assez logique dans l'hémoglobinurie nocturne paroxystique et le syndrome hémolytique et urémique atypique, caractérisés par un défaut de la régulation du complément et un excès d'activation. Provoquant un déficit dans l'une des protéines du complexe d'attaque membranaire, il provoque une sensibilité accrue aux infections à bactéries encapsulées, nécessitant une prophylaxie vaccinale vis-à-vis du méningocoque. Mais au final, c'est l'activité de l'éculizumab dans la myasthénie qui est beaucoup plus inattendue : elle apporte des arguments cliniques solides suggérant que les autoanticorps anti-récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine ne sont pas seulement des antagonistes de ce récepteur et qu'ils exercent aussi un effet pathogène sur les terminaisons nerveuses, par activation du complément.</p>
Anticorps anti-protéines solubles de l'immunité (radical -(i)-)		
<ul style="list-style-type: none"> omalizumab, IgG1 anti-IgE éculizumab, IgG2/4 anti-facteur C5 du complément lanadélumab, IgG1 anti-kallikréine plasmatique 	<ul style="list-style-type: none"> Asthme, urticaire chronique HPN, SHU atypique, myasthénie Angioedèmes à kinines 	<p>L'efficacité de l'omalizumab (anticorps anti-IgE) dans l'asthme allergique confirme évidemment le rôle de cette classe d'immunoglobulines dans l'hypersensibilité de type I, mais son efficacité dans l'urticaire chronique est plus surprenante dans la mesure où cette maladie n'est pas dépendante des IgE. L'omalizumab se lie à la portion Fcϵ des IgE, et empêche celles-ci de se lier au FcϵR1 des mastocytes et des basophiles, prévenant la dégranulation en cas de stimulation allergénique. Sous l'effet de l'omalizumab, il se produit une diminution de l'expression du FcϵR1 (normalement entretenue par la présence des IgE en surface), et par conséquent une désensibilisation plus globale des mastocytes, qui deviennent beaucoup moins répondeurs à différents stimuli, d'où sans doute l'effet dans l'urticaire chronique.</p>
Anticorps anti-protéines de l'hémostase (radical -ci-)		
<ul style="list-style-type: none"> caplacizumab, Acsd bispéc. anti-vWF x anti-albumine 	<ul style="list-style-type: none"> Purpura thrombotique thrombopénique 	
Anticorps anti-neuropeptides et anti-facteurs de croissance neuronaux (radical -n(eu)-)		
<ul style="list-style-type: none"> galcanezumab, IgG4 anti-CGRP frémanezumab, IgG2 anti-CGRP tanezumab, IgG2 anti-NGF 	<ul style="list-style-type: none"> Migraine Migraine Antalgique (gonarthrose) 	
Anticorps anti-protéines du métabolisme (radical -oc-)		
<ul style="list-style-type: none"> évolocumab, IgG2 anti-PCSK9 alirocumab, IgG1 anti-PCSK9 	<ul style="list-style-type: none"> Hypercholestérolémies familiales Hypercholestérolémies familiales 	
<p><i>Abbréviations : CMV, cytomegalovirus ; VHB, virus de l'hépatite B ; VRS, virus respiratoire syncytial ; PFFc, protéine de fusion à portion Fc d'IgG ; PR, polyarthrite rhumatoïde ; SPA, spondylarthrite ankylosante ; MC, maladie de Crohn ; RCH, rectocolite hémorragique ; DMLA, dégénérescence maculaire liée à l'âge ; K, cancer ; NPC, non à petites cellules ; Acsd, anticorps simple domaine de caméléon ; HPN, hémoglobinurie paroxystique nocturne ; SHU, syndrome hémolytique et urémique atypique.</i></p>		

Figure 34.4

Les anticorps thérapeutiques et protéines de fusion Fc à fonction neutralisante (les cibles étant des antigènes solubles).

et exercer une activité cytolytique sur la cellule-cible (voir ci-dessous). Ceci peut être bénéfique pour des anticorps antagonistes de récepteurs de facteurs de croissance exprimés par des cellules cancéreuses (cétuximab, trastuzumab, olaratumab, etc.), mais délétère pour des cellules saines. En pratique et pour des raisons obscures, certaines IgG1 n'exercent cependant pas ou peu d'activité cytotoxique (basiliximab). Malgré tout, pour éviter tout risque de cytopénie, la tendance est d'utiliser de plus en plus les IgG2 ou

les IgG4 qui activent peu les fonctions effectrices, ou des IgG1 rendues « silencieuses » par mutation, avec élimination ou non des résidus N-glycanniques du domaine CH2 de l'immunoglobuline (védolizumab, abatacept, bélatacept, atézolizumab, durvalumab).

La plupart des anticorps antagonistes ont des propriétés immunosuppressives utiles dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes, par blocage de récepteurs d'interleukines, de molé-

Encadré B	
Les anticorps thérapeutiques et protéines de fusion Fc à fonction antagoniste (les cibles étant des récepteurs membranaires)	
Anti-récepteurs de cytokines et de facteurs de croissance	
Famille des récepteurs d'interleukine (immunosuppresseurs)	
inolimomab, IgG1 murine anti-IL-2R α (CD25)	◦ <i>Maladie du greffon contre l'hôte</i>
basiliximab, IgG1 anti-IL-2R α (CD25)	◦ <i>Prévention du rejet de greffe</i>
daclizumab, IgG1 anti-IL-2R α (CD25)	◦ <i>SEP</i>
dupilumab, IgG anti-IL-4R α (CD124)	◦ <i>Dermatite atopique</i>
benralizumab, IgG anti-IL-5R α (CD125)	◦ <i>Asthme</i>
tocilizumab, IgG1 anti-IL-6R α (CD126)	◦ <i>PR</i>
sarilumab, IgG1 anti-IL-6R α (CD126)	◦ <i>PR</i>
brodalumab, IgG2 anti-IL-17RA (CD217)	◦ <i>Psoriasis</i>
Famille de récepteurs de f. de croissance, à activité tyrosine kinase (antitumoraux)	
cétuximab, IgG1 anti-EGFR	◦ <i>K colorectal et K ORL</i>
panitumumab, IgG2 anti-EGFR	◦ <i>K colorectal</i>
nécituimab, IgG1 anti-EGFR	◦ <i>K bronchique NPC</i>
trastuzumab, IgG1 anti-HER2	◦ <i>K sein et estomac</i>
pertuzumab, IgG1 anti-HER2	◦ <i>K sein</i>
trastuzumab emtansine, IgG1 conjuguée anti-HER2	◦ <i>K sein</i>
ramucirumab, IgG1 anti-VEGFR2	◦ <i>K estomac</i>
olaratumab, IgG1 anti-PDGFR α	◦ <i>Sarcome des tissus mous</i>
Famille des récepteurs couplés aux protéines G (divers)	
érenumab, IgG2 anti-récepteur CGRP	◦ <i>Migraine</i>
Anti-molécules d'adhésion	
Famille des intégrines (antiagrégants plaquettaires ou immunosuppresseurs)	
abciximab, Fab d'IgG1 anti-intégrine α IIb β IIIa	◦ <i>Angor instable</i>
natalizumab, IgG4 anti-intégrines α 4 (α 4 β 1 et α 4 β 7)	◦ <i>SEP</i>
védozilumab, IgG1 silencieuse anti-intégrine α 4 β 7	◦ <i>MC, RCH</i>
Famille des sélectines	
crizanlizumab, IgG2 anti-sélectine P	◦ <i>Drépanocytose</i>
Anti-molécules de costimulation lymphocytaire (immunosuppresseurs)	
abatacept, PFFc d'IgG1 silencieuse anti-CD80 et CD86	◦ <i>PR</i>
bélatcept, PFFc d'IgG1 silencieuse anti-CD80 et CD86	◦ <i>Prévention du rejet de greffe</i>
bélimumab, IgG1 anti-BAFF (BLyS)	◦ <i>Lupus érythémateux disséminé</i>
Anti-points de contrôle de l'activation lymphocytaire (immunostimulants non spécifiques)	
ipilimumab, IgG1 anti-CTLA4	◦ <i>Mélanome</i>
pembrolizumab, IgG4 anti-PD1	◦ <i>Mélanome, K bronchique NPC</i>
nivolumab, IgG4 anti-PD1	◦ <i>Mélanome, K bronchique NPC, K sein, LH</i>
atézolizumab, IgG1 silencieuse anti-PD-L1	◦ <i>Carcinome urothélial, K bronchique NPC</i>
durvalumab, IgG1 silencieuse anti-PD-L1	◦ <i>Carcinome urothélial</i>
avélumab, IgG1 anti-PD-L1	◦ <i>Carcinome à cellules de Merkel</i>
Abréviations : SEP, sclérose en plaques; PR, polyarthrite rhumatoïde; K, cancer; NPC, non à petites cellules; MC, Maladie de Crohn; RCH, rectocolite hémorragique; LH, lymphome de Hodgkin;	

Exemples de contributions des anticorps antagonistes aux connaissances immunopathologiques.

L'efficacité du dupilumab dans la dermatite atopique confirme évidemment la nature Th2 de cette affection, mais il ne faut pas oublier que la chaîne α du récepteur de l'IL-4 fait aussi partie du récepteur de l'IL-13, et qu'il est donc impossible de prouver par cet anticorps laquelle des deux cytokines joue le rôle principal.

Le cétuximab est le seul dont les domaines variables (VH) expriment un N-glycane très exposé. Produit en cellules de souris, ces glycannes sont terminés par des résidus α 3Gal absents dans l'espèce humaine. Certains individus (1–2%) produisent des IgE anti α 3Gal et sont exposés au risque de manifestation anaphylactique à la 1^{ère} perfusion de cétuximab.

Les anticorps anti-intégrines lymphocytaires perturbent le trafic des lymphocytes qui les expriment, et les empêchent d'atteindre les sites où ils provoquent l'inflammation. Le natalizumab bloque les interactions avec VCAM-1 et MAdCAM-1, provoque une rétention des lymphocytes dans la circulation sanguine (hyperlymphocytose), et présente un risque élevé de leucoencéphalite multifocale progressive à virus JC, considéré acceptable chez les patients atteints de SEP mais non acceptable chez les patients atteints de MC et de RCH. Le védozilumab a donc été développé pour ces patients, car il ne bloque que l'interaction avec MAdCAM-1 et l'adressage des lymphocytes dans les muqueuses.

Abatacept et bélatcept sont deux variantes de "CTLA4-Ig", PFFc avec la portion extracellulaire de CTLA-4 qui reconnaît les molécules B7 (CD80 et CD86) avec une plus forte affinité que CD28. Abatacept comporte la forme naturelle du CTLA-4, suffisante pour traiter la polyarthrite rhumatoïde mais insuffisamment efficace en transplantation, pour laquelle le bélatcept a été développé, avec une forme mutée de CTLA-4 encore plus affine pour les molécules B7. Dans les deux cas, la portion Fc de l'IgG1 a été rendue silencieuse pour ne pas tuer les cellules présentatrices d'antigènes exprimant les molécules B7.

Figure 34.5

Les anticorps thérapeutiques et protéines de fusion Fc à fonction antagoniste (les cibles étant des récepteurs membranaires).

cules d'adhésion ou de molécules de costimulation (figure 34.5), ce qui peut entraîner des risques de sensibilité accrue aux infections (voire à certains cancers). Mais certains anticorps antagonistes présentent des effets diamétralement opposés dès lors qu'ils ciblent les points de contrôle de l'activation immunitaire (récepteurs impliqués dans le contrôle de l'activation des lymphocytes), ce qui réactive des lymphocytes T antitumoraux mais peut conduire à « réveiller » des lymphocytes autoréactifs anergisés, avec un risque d'induction d'auto-immunité (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab, etc.). Ces anticorps sont indiqués dans le traitement d'un nombre croissant de cancers (et pourraient peut-être s'avérer utiles dans le traitement

de maladies infectieuses comme des infections virales chroniques). Cette révolution thérapeutique actuellement décrite sous le terme d'« immunothérapie » (terme qui comprend de nombreuses acceptions et dont l'usage n'est pas recommandé) soulève de nombreuses interrogations car, d'une part, une assez faible proportion de patients répond au traitement sans qu'on ne dispose de marqueur prédictif robuste de réponse à ce jour, et d'autre part, l'immunostimulation n'étant pas spécifique des néoantigènes tumoraux, elle peut donc entraîner des manifestations d'auto-immunité (colites, endocrinopathies, etc.) pour lesquelles il faut parfois employer des anticorps immunosuppresseurs (anti-TNF, tocilizumab).

V. Les anticorps thérapeutiques cytolytiques

Ces anticorps reconnaissant des antigènes membranaires ont été sélectionnés pour exercer un effet cytolytique (ou cytotoxique), indépendamment de la fonction de l'antigène-cibles (figure 34.6). Ils ne sont donc pas classés par familles de cibles moléculaires contrairement aux anticorps neutralisants et antagonistes, mais par type cellulaire ciblé.

Ils comprennent des anticorps polyclonaux (sous forme d'IgG non fragmentées) et surtout des anticorps monoclonaux de la sous-classe IgG1 humaine, capables d'activer le complément par la voie classique ce qui favorise la formation du complexe d'attaque membranaire (lyse directe) ainsi qu'une opsonisation par le C3b/C3bi, et/ou de recruter les cellules effectrices de l'immunité exprimant des FcγR (figure 34.3). Certains possèdent en outre des capacités propres à induire des phénomènes d'apoptose (rituximab, obinutuzumab) ou à concentrer les antigènes cibles dans des microdomaines membranaires pour favoriser l'activation du complément (rituximab, ofatumumab). Enfin, à l'inverse des anticorps antagonistes où la tendance est aux IgG1 rendues silencieuses, apparaissent des IgG1 dopées par mutation protéique ou ingénierie glycannique afin d'accroître leurs capacités à recruter des effecteurs de l'immunité et leur activité cytotoxique (obinutuzumab, mogamulizumab).

À ces anticorps s'ajoutent des anticorps d'origine et de nature diverses, modifiés chimiquement pour être conjugués à des radioisotopes (radio-immunoconjugués) ou à des composés fortement cytotoxiques (*Antibody-Drug Conjugates*). Dans ce cas, la partie anticorps a essentiellement pour fonction de véhiculer les composés cytotoxiques, de les amener aux cellules cancéreuses sans risquer leur dissémination dans l'organisme (toxicité) et le plus souvent de provoquer leur internalisation dans la cellule. Le cas du brentuximab védotine est assez emblématique. Comme anticorps « nu » (brentuximab seul), il n'avait démontré aucune activité clinique, mais une fois conjugué à la védotine, il s'est révélé très efficace dans les maladies de Hodgkin réfractaires.

Une dernière catégorie, encore émergente, est à rattacher aux anticorps cytolytiques. Il s'agit des anticorps bispécifiques qui reconnaissent la cible par un paratope et les lymphocytes T (CD3) par l'autre paratope. Ces anticorps forcent donc la reconnaissance de cellules tumorales par des lymphocytes T CD4 ou CD8, indépendamment de la spécificité antigénique du TCR de ces derniers (formation de conjugués effecteur-cible) (figure 34.3). Il se produit alors un recrutement massif d'effecteurs lymphocytaires, qui déversent leur arsenal cytotoxique sur les cellules tumorales tout en libérant de nombreuses cytokines, source d'effets indésirables en partie contrôlables par l'administration concomitante d'un autre anticorps, le tocilizumab

Encadré C	
Les anticorps thérapeutiques cytolytiques (les cibles étant des antigènes membranaires)	
Antileucocytaires (oncohématologie ou immunosuppresseurs)	
Immunoglobulines de lapin anti-lymphocytes humains	◦ Prévention rejet de greffe, maladie GvH, aplasie médullaire
rituximab, IgG1 anti-CD20	◦ LNH, LLC, PR
ibritumomab tiuxétan (⁹⁰ Y), IgG1 murine radioconj. anti-CD20	◦ LHN
ofatumumab, IgG1 anti-CD20	◦ LLC
ocrelizumab, IgG1 anti-CD20	◦ SEP
obinutuzumab, IgG1 dopée anti-CD20	◦ LLC, lymphome folliculaire
brentuximab védotine, IgG1 conjuguée anti-CD30	◦ LH, LNH
daratumumab, IgG1 anti-CD38	◦ Myélome multiple
isatuximab, IgG1 anti-CD38	◦ Myélome multiple
élotuzumab, IgG1 anti-SLAMF7	◦ Myélome multiple
alemtuzumab, IgG1 anti-CD52	◦ SEP
mogamulizumab, IgG1 dopée anti-CCR4	◦ Lymphomes T cutanés
gemtuzumab ozogamicine, IgG4 conj. anti-CD33	◦ LAM
inotuzumab ozogamicine, IgG4 conj. anti-CD22	◦ LAL
Antiérythrocytaires (obstétrique)	
Immunoglobulines humaines anti-rhésus D	◦ Prophylaxie de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rh(D)
Antineuronaux (neurooncologie)	
dinutuximab bêta, IgG1 anti-ganglioside GD2	◦ Neuroblastome
Anticorps bispécifiques favorisant la formation de conjugués effecteur-cible	
catumaxomab, IgG rat/souris anti-CD3 x anti-EpCAM	◦ Ascite maligne
blinatumomab, scFv bispécifique anti-CD3 x anti-CD19	◦ LAL

Exemples de contributions des anticorps antagonistes aux connaissances immunopathologiques.

Le sérum antilymphocytaire (SAL) de lapin est une préparation d'Ig polyclonales et surtout polyspécifiques, reconnaissant de nombreux antigènes membranaires. La déplétion T profonde induite transitoirement permet les prises d'allogreffes. Leur caractère xénogénique et polyclonal explique le risque de maladie sévère (hypersensibilité de type III).

En utilisant le rituximab pour traiter des lymphomes survenant au décours de polyarthrites rhumatoïdes, on s'est aperçu qu'il améliorait cette affection, puis d'autres maladies autoimmunes. Le rituximab induit une lymphopénie B et une diminution de la production d'autoanticorps (avec une hypogammaglobulinémie sur le long terme), mais il peut aussi induire une lymphopénie T CD4+, d'origine mal expliquée, et en corollaire une sensibilité accrue aux infections opportunistes.

Figure 34.6

Les anticorps thérapeutiques cytolytiques (les cibles étant des antigènes membranaires).

Anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à visée substitutive, ou ayant des effets agonistes	
Hématopoïèse	
romiplostim, PFFc-agoniste récepteur TPO	◦ <i>Purpura thrombopénique autoimmun</i>
Hémostase	
efmoroctocog alfa, PFFc-facteur VIII	◦ <i>Hémophilie A</i>
émicizumab, IgG4 bispécifique anti-IXa et anti-X	◦ <i>Hémophilie A</i>
eftrénonacog alfa, PFFc-facteur IX	◦ <i>Hémophilie B</i>
Métabolisme	
asfotase alfa, PFFc-phosphatase alcaline	◦ <i>Hypophosphatasie congénitale</i>
dulaglutide, PFFc-analogue du GLP-1 (incrétinomimétique)	◦ <i>Diabète de type 2</i>

Figure 34.7

Anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à visée substitutive, ou ayant des effets agonistes.

(anti-IL-6R). Pour l'instant, le seul véritable succès est celui du blinatumomab dans la leucémie aiguë lymphoblastique; cet anticorps composé de fragments variables simple chaîne (scFv) issus de deux anticorps monoclonaux murins est dépourvu de portion Fc et nécessite une administration en perfusion continue.

VI. Les anticorps et PFFc à propriété substitutive ou agoniste

On ne s'attardera pas sur cette catégorie de biomédicaments, assez hétérogène et ayant pour l'instant peu d'applications dans le domaine de l'immunopathologie (figure 34.7). Elle comprend cependant des molécules apportant des progrès majeurs dans certaines maladies génétiques.

VII. Les biomédicaments anti-TNF

Ces biomédicaments méritent d'être mis en exergue parce qu'ils ont révolutionné la prise en charge de nombreuses maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes, notamment en rhumatologie, gastroentérologie et dermatologie (figure 34.4), qu'ils sont nombreux (5 différents sur le marché, sans compter les biosimilaires de certains d'entre eux), qu'ils sont très utilisés, y compris en traitement ambulatoire, et aussi parce qu'ils comportent de nombreuses particularités. Ainsi, bien qu'ils aient tous la propriété de

neutraliser le TNF- α soluble (et de figurer à ce titre dans la figure 34.4), ils peuvent aussi, à l'exception de l'éta nercept, se fixer sur le TNF- α membranaire exprimé par de nombreuses cellules immunitaires et induire une rétro-signalisation qui peut provoquer une apoptose. De plus, trois d'entre eux (inliximab, adalimumab et golimumab) sont des IgG1 et peuvent recruter des fonctions effectrices et entraîner la mort des cellules qui expriment le TNF- α membranaire. Ces mécanismes sont probablement essentiels dans le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique puisque l'éta nercept et le certolizumab pégol n'ont pas démontré d'efficacité et n'ont pas d'AMM dans ces indications.

L'expérience clinique a montré que les anti-TNF sont tous très immunogènes (à l'exception de l'éta nercept), quel que soit leur degré d'humanisation. Ils sont immunogènes essentiellement par leur idiotype; fort heureusement, leurs paratopes étant différents, la survenue d'anticorps contre l'un d'eux n'empêche pas l'utilisation des autres. Ils sont même beaucoup plus immunogènes que tous les autres anticorps, y compris ceux qui sont prescrits chez les mêmes patients comme le tocilizumab. Ceci semble lié à la reconnaissance du TNF- α membranaire sur les cellules dendritiques, provoquant leur internalisation rapide et leur présentation sous forme de peptides à des lymphocytes T CD4. L'immunogénicité des anti-TNF- α reste cependant contrôlable en pratique clinique, par une adaptation posologique visant à maintenir des concentrations circulantes suffisantes (une bonne exposition au biomédicament prévient l'apparition d'anticorps contre ce biomédicament).

La formidable efficacité de ces biomédicaments a entraîné l'espoir et le souhait de patientes jeunes de pouvoir

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

procréer, ce qui a amené à se poser la question de leur passage transplacentaire et du risque d'exposition fœtale. Tout biomédicament comportant une portion Fc d'IgG est susceptible d'exposer le fœtus puisque le FcRn est responsable du passage transplacentaire. Le certolizumab pégyol (fragment Fab pégylé) peut ici bénéficier du fait qu'il soit dépourvu de portion Fc.

Une dernière particularité des anti-TNF est de provoquer une sensibilité accrue aux infections bactériennes, non seulement à la tuberculose, mais aussi aux infections pyogènes, ce qui illustre l'importance du TNF- α dans la défense contre ces agents pathogènes. Les anti-TNF sont notamment capables de libérer les mycobactéries maintenues quiescentes par le système macrophagique à la suite d'une primo-infection tuberculeuse. Il est donc important de détecter les antécédents de primo-infection grâce à un test IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*), et d'instaurer alors un traitement antituberculeux avant initiation du traitement par anti-TNF.



À retenir

- Ce chapitre a toutes les chances de se retrouver très vite incomplet, tant cette classe de biomédicaments s'accroît rapidement. Pour tenter de ne pas nous retrouver trop vite obsolètes, nous avons pris le risque d'introduire dans l'encadré ci-dessous des anticorps ne disposant pas encore d'AMM, en tablant sur un avis favorable des agences réglementaires. Que le lecteur veuille bien nous pardonner si ces tableaux ne se révèlent pas tout à fait exacts !
- Les anticorps ont fait la preuve de leur intérêt en thérapeutique depuis plus de 100 ans, depuis la sérothérapie.
- Les anticorps thérapeutiques peuvent être polyclonaux ou monoclonaux.
- L'humanisation plus ou moins poussée des anticorps monoclonaux favorise leur efficacité et leur tolérance, mais un anticorps, tout

humain qu'il soit, reste immunogène par son idiotype.

- La portion Fc des IgG entières et des PFFc offre une longue demi-vie à ces biomédicaments, grâce à l'interaction avec le FcRn.
- On distingue essentiellement des anticorps neutralisants (cibles solubles), des anticorps antagonistes (cibles membranaires) et des anticorps cytolytiques (cibles membranaires).
- Les anticorps neutralisants peuvent être dirigés contre des antigènes exogènes (venins, médicaments, toxines bactériennes, virus) ou contre des auto-antigènes solubles tels que des facteurs de croissance, des cytokines ou des protéases.
- Les anticorps et biomédicaments antagonistes sont de quatre types : antirécepteurs, antimolécules d'adhésion, antimolécules de costimulation lymphocytaire, et antipoints de contrôle de l'activation lymphocytaire. Les 3 premiers types sont immunosuppresseurs, tandis que les anticorps du 4^e type sont immunostimulants.
- Les anticorps cytolytiques sont soit des polyclonaux, soit des monoclonaux de la classe IgG1. Par leur fragment Fc, ils peuvent déclencher l'activation du complément par la voie classique et/ou induire une cytotoxicité dépendante de cellules immunitaires cytotoxiques. À cette catégorie se rattachent aussi les immunoconjugués et les anticorps bispécifiques qui forcent la formation de conjugués effecteur/cible.
- Les biomédicaments anti-TNF se distinguent par leur nombre, leurs nombreuses indications dans les maladies inflammatoires chroniques, leur plus forte immunogénicité, et leurs particularités fonctionnelles.
- Beaucoup d'anticorps thérapeutiques ont des activités immunosuppressives avec les risques infectieux qui leur sont liés; un petit groupe est immunostimulant avec des risques d'induction d'une auto-immunité.

Chapitre

35

c0175

Les cibles et mécanismes d'action des traitements par cytokines

Jean-Daniel Lelièvre³⁹

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	284
II. Les Interférons (IFN)	284
III. Les interleukines	286

³⁹ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Les cytokines peuvent être définies comme de petites protéines (8 à 80 kDa) qui agissent de manière autocrine ou paracrine. Elles font partie du réseau de signalisation extra-cellulaire qui contrôle chaque fonction des réponses immunitaires innées et spécifiques. Elles ressemblent aux hormones mais s'en distinguent notamment par une action beaucoup plus pléiotrope et par une production faisant intervenir un beaucoup plus grand nombre de types cellulaires. On distingue plusieurs familles de cytokines (figure 35.1).

Compte tenu de leur rôle important dans les réponses immunitaires, leur intérêt thérapeutique dans plusieurs contextes de pathologies immunologiques ou infectieuses, paraît évident. Schématiquement on peut consi-

Nom	Abréviation	Exemples
Chimiokines	CCL/CXCL	CCL1 à 28, CXCL1 à 16, ...
Colony stimulating factor	CSF	M-CSF, G-CSF, GM-CSF, ...
Facteur de croissance	GF	NGF, EGF, VEGF
Facteur de nécrose tumorale	TNF	TNF α , TNF β
Facteur de croissance de transformation	TGF	TGF α , TGF β
Interférons	IFN	IFN α , IFN β , IFN γ , IFN λ
Interleukines	IL	IL1 à 38

Figure 35.1

Grandes familles de cytokines.

Tableau 35.1 Les différentes familles de cytokines.

Nom	Abréviation	Exemples
Chimiokines		CCL1 à 28, CXCL1 à 16
<i>Colony stimulating factor</i>	CSF	M-CSF, G-CSF
Facteur de croissance	GF	NGF, EGF
Facteur de nécrose tumorale	TNF	TNF α , TNF β
Facteur de croissance de transformation	TGF	TGF α , TGF β
Interférons	IFN	IFN α , IFN β , IFN γ , IFN λ
Interleukines	IL	IL1 à 38

CCL = CC chemokine Ligand, CXCL = CXC chemokine Ligand, M-CSF = Macrophage Colony Stimulating Factor, G-CSF = Granulocyte Colony Stimulating Factor, NGF = Nerve Growth Factor, EGF = Epidermal Growth Factor, TNF = Tumor Necrosis Factor, TGF = Tumor Growth Factor.

dérer que si les anticorps anticytokines permettent de cibler les maladies auto-immunes et/ou inflammatoires, les cytokines elles-mêmes, de par leur effet immunostimulant, sont plutôt utilisées dans le contexte de pathologies tumorales et infectieuses ou comme adjuvant de stratégies vaccinales. Leur utilisation en thérapeutique peut être rendue difficile par l'effet pléiotrope et par leur labilité *in vivo* conduisant dans ce dernier cas à envisager leur utilisation sous la forme de vecteurs d'expression plasmidiques. Actuellement, seuls des traitements par Interférons (IFN) et interleukine 2 (IL-2) sont utilisés en pratique clinique courante, mais de nombreuses cytokines sont testées dans divers contextes pathologiques. La mise au point pratique de ces traitements a nécessité de nombreuses études qui ont permis de définir les doses utilisées, les voies d'injection et les intervalles à respecter entre chaque cycle de traitement.

Ce chapitre ne traitera pas des cytokines « hématopoïétiques » type érythropoïétine ou G-CSF utilisées préférentiellement dans des contextes non immunologiques.

II. Les Interférons (IFN)

Actuellement, les Interférons sont les rares cytokines « immunologiques », avec l'IL-2, ayant une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation thérapeutique chez l'Homme. Ces cytokines sont utilisées principalement pour leurs effets antiviral et antitumoral. Le nom d'Interféron provient de l'identification du phénomène d'interférence virale, décrit en 1804 par Edward Jenner. Il correspond à la protection induite par une première infection virale contre une nouvelle infection par un autre virus. Le rôle clé de l'Interféron dans ce phénomène a été décrit en 1957 par Isaacs et Lindenmann. Il existe en fait de nombreux Interférons classés en 3 types 1) les Interférons de type I composés de 16 membres dont les Interférons α et β 2) l'Interféron de type II ou IFN γ 3) les Interférons de type III, famille de l'IFN λ comportant notamment les IFN λ 2 (IL-28A) et IFN λ 3 (IL-28B).

A. L'Interféron- α

Si pratiquement tous les types cellulaires peuvent produire des Interférons de type I, ceux-ci sont principalement sécrétés par les cellules dendritiques et les macrophages. Ces cytokines sont produites en réponse à la stimulation des *Toll-Like Receptors* (TLR) par des composants viraux ou bactériens. Les Interférons de type I

AQ : Merci de nous fournir l'appel manquant du tableau 35.1

sécrétés se fixent à un récepteur hétérodimérique appelé IFNAR (*IFN α/β Receptor*) composé d'une chaîne IFNAR1 et d'une chaîne IFNAR2 associées de manière constitutive à JAK1 (*JANus Kinase 1*) et TYK2 (*non-receptor TYrosine Kinase 2*) (figure 35.2). L'activation de ces deux molécules induit l'activation intra-cellulaire de protéines de la famille STAT induisant de nombreux signaux cellulaires. À côté de ces effets sur les complexes JAK/STAT, les Interférons peuvent également activer les MAP-Kinases et directement la Pi3 kinase. Au total les Interférons semblent avoir des effets pléiotropes et parfois opposés (figure 35.2) expliquant que, selon les contextes pathologiques, ils peuvent aggraver ou améliorer les pathologies inflammatoires.

L'IFN α est la cytokine la plus utilisée actuellement. Elle est administrée au cours du traitement de certaines infections virales chroniques ou de certains cancers.

1. L'IFN α et les cancers

L'IFN α fait partie de l'arsenal thérapeutique de plusieurs cancers qu'ils soient hématopoïétiques (leucémie myéloïde chronique, lymphomes) ou solides (cancer du rein, mélanome, sarcome de Kaposi). Le développement de nouvelles molécules anticancéreuses a rendu toutefois son utilisation de plus en plus restreinte. L'efficacité de l'IFN α en cancérologie a longtemps été mise sur le compte de son impact sur la prolifération cellulaire et l'apoptose des cellules cibles (figure 35.2). *In vitro*, l'IFN α est en effet susceptible de diminuer la prolifération des cellules tumorales. Il peut aussi diminuer l'expression d'oncogènes ou augmenter celle de gènes suppresseurs de tumeur. Son effet antitumoral

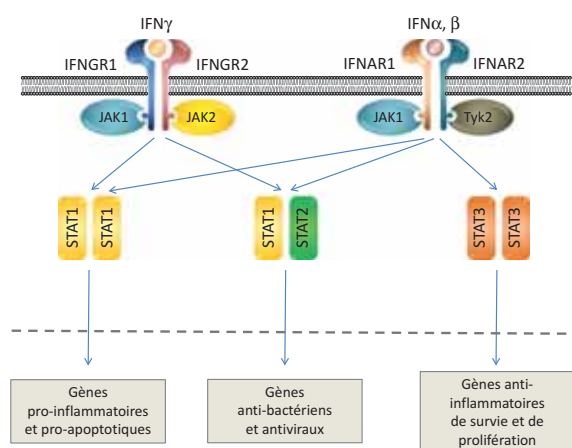


Figure 35.2

Voie de signalisation des Interférons.

prédominant passe par l'augmentation des réponses lymphocytaires T antitumorales et de la maturation des cellules dendritiques, ce qui conduit à envisager son utilisation préférentielle en oncologie comme adjuvant dans des stratégies de vaccination antitumorale.

2. L'IFN α et les infections par les virus des hépatites virales

L'effet bénéfique de l'IFN α au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) a été découvert en 1986, bien avant l'identification de ce virus. Si l'efficacité de ce traitement était initialement assez modérée (10 % de répondeurs), elle a été grandement améliorée par l'adjonction de ribavirine puis plus récemment d'antiviraux ciblant directement le virus. L'utilisation de formes à libération prolongée a permis de diminuer les effets secondaires cliniques de ce traitement, l'IFN α induisant de la fièvre et un syndrome pseudo-grippal. Les mécanismes biologiques impliqués dans l'efficacité clinique du traitement par l'IFN α au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C restent encore non élucidés. En effet si l'IFN α est susceptible d'induire la synthèse de gènes ayant une activité antivirale (figure 35.2) on ne sait toujours pas si cet effet prévaut sur la stimulation qu'il induit de la réponse immunitaire antivirale. Cet effet comporte notamment la prolifération de lymphocytes T mémoires spécifiques, la stimulation de la réponse NK et la maturation des cellules dendritiques. L'IFN α est également utilisé dans le traitement des complications immunologiques (cryoglobulinémie) ou hématopoïétiques (lymphome) liées au VHC.

La mise en évidence récente de l'influence d'un polymorphisme de l'IFN λ 3 dans l'évolution naturelle de l'infection par le VHC et dans la réponse au traitement par IFN α a conduit à s'intéresser au rôle de cet IFN λ 3 dans la pathogénie de cette infection. Des essais d'utilisation thérapeutique de ce nouvel Interféron sont en cours.

À noter enfin que l'IFN α est également utilisé au cours du traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Si cette infection peut être contrôlée par un traitement antiviral adapté celui-ci ne permet pas d'obtenir de guérison. Cette dernière peut par contre être obtenue grâce à un traitement par l'IFN α avec, comme au cours de l'infection par le VHC, un rôle sans doute déterminant de l'effet immunomodulateur de l'IFN α .

3. L'effet immunologique délétère des traitements par IFN α

Si l'effet immunomodulateur de l'IFN α *via* une stimulation des réponses lymphocytaires T et un effet sur la

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

maturation des cellules dendritiques s'avère bénéfique en oncologie ou lors du traitement des hépatites virales chroniques, il peut par contre conduire à l'apparition de manifestations auto-immunes. Celles-ci pourraient être la résultante de la captation, par les cellules dendritiques stimulées par l'IFN α , de corps apoptotiques de cellules saines, conduisant à la présentation d'auto-antigènes cryptiques à des lymphocytes T CD8. Même si ce mécanisme reste à démontrer de manière formelle, il n'en demeure pas moins que les manifestations biologiques ou cliniques d'auto-immunité sont fréquentes au cours des traitements par l'IFN α et nécessitent une surveillance clinique et biologique régulière.

B. L'Interféron β

Si les Interférons de type 1 peuvent avoir un effet néfaste sur certaines pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires, ils peuvent également avoir un effet bénéfique dans certaines conditions et notamment dans le traitement de la sclérose en plaques. Chez les patients souffrant de cette pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central évoluant par poussées, un traitement par IFN β permet d'obtenir dans 30 % des cas une rémission. Il a pu être montré que, chez les patients chez lesquels ce traitement n'avait aucun effet, il existait déjà une augmentation importante d'IFN β endogène venant probablement contre-réguler les mécanismes immunologiques à l'origine de la maladie. Dans ce contexte, l'ajout exogène d'IFN β n'apporte rien car le cerveau est déjà saturé en cette cytokine. Les mécanismes à l'origine de l'effet de l'IFN β dans la sclérose en plaques passent peut-être par une action sur les monocytes du système nerveux central et un effet délétère sur les lymphocytes T CD4+ Th17 probablement responsables de la pathologie.

C. L'Interféron γ

L'IFN γ est le seul membre des IFN de type II. L'expression de son récepteur est beaucoup plus restreinte que celle des IFN de type I. Celui-ci est composé comme pour celui des IFN de type I de deux chaînes appelées IFNGR 1 et 2 (IFN γ receptor) associées de manière constitutive à JAK1 et JAK2 (figure 35.2). L'IFN γ est une des cytokines majeures avec l'IL2 de la réponse T CD4 de type Th1. Son effet prédominant est d'induire une augmentation de l'expression

des molécules de CHM de classe I sur les cellules présentatrices d'antigène expliquant son rôle important dans la réponse contre les germes à développement intracellulaire. Son utilisation en thérapeutique humaine est actuellement limitée à la granulomatose septique familiale (voir chapitre 25) cependant compte tenu du rôle de l'IFN γ dans la défense contre les pathogènes à développement intracellulaire son utilisation est également expérimentée dans diverses pathologies infectieuses dont la tuberculose.

III. Les interleukines

A. Les interleukines γC

Les interleukines ayant en commun la chaîne γC dans leur récepteur sont les plus utilisées en thérapeutique humaine. Les cytokines γC comprennent les interleukines 2, 4, 7, 9, 15 et 21 (figure 35.3). Elles jouent un rôle clé dans la maturation, la survie et la prolifération des lymphocytes T (figure 35.4). L'effet différentiel de ces cytokines est expliqué par l'utilisation de chaînes différentes dans la structure finale de leurs récepteurs et une expression de ces derniers variable selon les types cellulaires.

1. L'interleukine 2

L'interleukine-2 (IL-2) est une cytokine clé de l'immunité cellulaire et humorale. Elle stimule l'activation et la prolifération des lymphocytes T CD4 et CD8, l'activité cytotoxique des cellules T, augmente la production d'IFN α , induit l'activation des cellules *Natural Killer* (NK) et la différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'immunoglobulines. Son récepteur est composé de 3 chaînes : IL-2R α ou CD25, IL-2R β ou CD122, et IL-2R γ ou CD132 (figure 35.3). L'affinité de l'IL-2 pour ces différentes chaînes est d'autant plus forte qu'elles forment des dimères ou des trimères. L'activation du récepteur aboutit à l'activation, via Jak1 et Jak 3, des voies Stat-1, Stat-3 et Stat-5, Pi3 kinase Akt et RAS/MAPK, aboutissant à l'activation des gènes cibles responsables des effets décrits ci-dessus (figure 35.3).

Du fait de sa capacité à stimuler les réponses T CD8+ cytotoxiques et NK, l'IL-2 est utilisée comme agent immunomodulateur dans le traitement de certains cancers. Il a ainsi pu être montré que l'utilisation de cette cytokine à fortes doses par voie intraveineuse permet une survie prolongée chez certains patients souffrant de cancer du

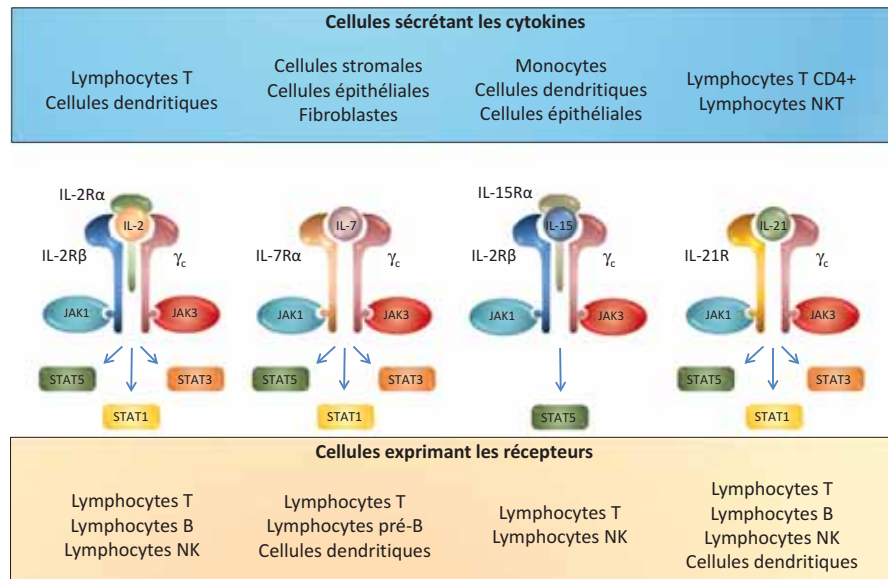


Figure 35.3

Cytokines γ_c utilisées en thérapeutiques.

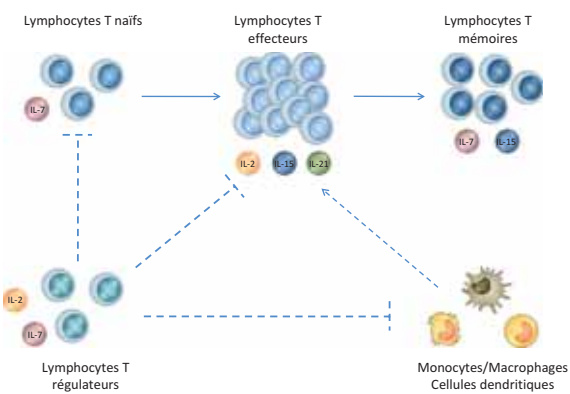


Figure 35.4

Lymphocytes T et cytokines γ_c .

rein ou de mélanome métastatique. L'utilisation dans ces contextes reste toutefois limitée du fait de la toxicité de l'IL-2 à fortes doses, responsable d'une manifestation clinique appelée syndrome de fuite capillaire. Ce syndrome est caractérisé par l'apparition brutale d'œdème diffus avec une défaillance de plusieurs organes (foie, rein, poumon). Il est probablement la conséquence de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les cellules NK stimulées par l'IL-2. Ce type de pathologie ne survient pas lorsque l'IL-2 est utilisée à plus faible dose et *a fortiori* par voie sous-cutanée.

L'effet biologique de l'IL-2 utilisée à faible dose se manifeste essentiellement par une prolifération des lymphocytes T CD4, entraînant leur prolifération cependant que les populations T CD8 et NK sont peu modifiées. Ceci a conduit à proposer son utilisation au cours de l'infection par le VIH, pathologie caractérisée par une lymphopénie T CD4+, mais l'augmentation du taux de lymphocytes T CD4 sous IL-2 chez les patients VIH ne s'est pas associée à un bénéfice clinique. La raison en était que l'effet de l'IL-2 ne portait pas sur toutes les populations lymphocytaires T CD4+ mais préférentiellement sur les populations Treg. Si l'utilisation à faibles doses de l'IL-2 au cours de l'infection par le VIH semble ainsi désormais abandonnée, elle pourrait s'avérer utile dans d'autres contextes compte tenu de son effet particulier sur les Treg (figure 35.4), par exemple au cours des pathologies auto-immunes. Plusieurs études ont en effet montré son intérêt potentiel au cours du diabète de type 1 ou de certaines formes de vascularites liées au VHC.

2. L'interleukine 7

L'IL-7 est la cytokine majeure de la régulation de l'homéostasie T. Si l'IL-7 est une cytokine synthétisée par de nombreux tissus, sa source principale est constituée par les cellules épithéliales du thymus. Son récepteur, exprimé par les thymocytes immatures et les lymphocytes T matures,

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

est constitué de deux chaînes : la chaîne γ c et une chaîne α commune avec le récepteur du TSLP (figure 35.3). La fixation de l'IL7 sur son récepteur aboutit à la délivrance de signaux de prolifération et de survie, induisant notamment la synthèse de la protéine Bcl-2 (figure 35.3). Outre ces effets, IL-7 joue un rôle important dans l'ontogénie lymphocytaire T. L'absence congénitale d'expression de la chaîne α du récepteur de l'IL-7 est à l'origine d'un déficit immunitaire caractérisé par une absence de lymphocytes T. Si ce défaut porte sur la chaîne γ c, le déficit immunitaire est caractérisé par une absence de lymphocytes T et de lymphocytes NK. Dans ce dernier cas, l'absence de lymphocytes NK s'explique par le rôle important joué dans l'ontogénie de ces cellules de l'IL-15 qui partage la chaîne γ c avec l'IL-7R.

Du fait de ses propriétés, l'utilisation thérapeutique de l'IL-7 est en cours d'évaluation dans les situations associées à un déficit lymphocytaire T chez l'Homme, par exemple dans les suites de greffe de moelle allogénique ou d'infection par le VIH.

3. L'interleukine 15

L'IL-15 est la cytokine clé du développement et de la survie des lymphocytes NK. Elle joue également un rôle important dans la génération et la survie des lymphocytes T CD8 mémoire. Son récepteur partage deux chaînes communes avec celui de l'IL-2 (figure 35.3). Cependant, contrairement à l'IL-2, elle n'est pas impliquée dans la survie des lymphocytes Treg.

L'IL-15 est essentiellement synthétisée *in vivo* par les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques. Son récepteur comporte trois chaînes : une chaîne α qui lui est spécifique, une chaîne β commune avec le récepteur à l'IL-2 et la chaîne γ c. Son rôle important dans la physiologie des lymphocytes T CD8 et NK a conduit à envisager son utilisation en cancérologie ou dans des stratégies vaccinales antitumorales ou anti-infectieuses (VIH).

4. L'interleukine 21

La production de l'IL-21 est restreinte aux lymphocytes T CD4 et aux lymphocytes NK. Par contre, l'expression de son récepteur est beaucoup plus large et concerne les lymphocytes B, les lymphocytes T, les cellules NK, les cellules dendritiques, les macrophages, les kératinocytes, les fibroblastes, indiquant à un rayon d'action assez large de cette cytokine. Ce récepteur est composé d'une chaîne α spécifique et de la chaîne γ c.

L'IL-21 favorise clairement la maturation des lymphocytes B en plasmocytes, et, à un moindre degré, la maturation des lymphocytes T CD8+ et probablement celle des cellules NK. Elle a par contre un effet inhibiteur sur les fonctions des cellules dendritiques. Il est à noter par ailleurs que son rôle semble neutre sur les populations Treg, mais qu'elle favorise le développement des populations T CD4+ Th17. Ces effets expliquent qu'elle puisse avoir un effet antitumoral mais surtout un effet délétère dans les pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires.

Son utilisation comme cytokine antitumorale a été envisagée, mais il semble actuellement que l'utilisation d'anticorps anti IL-21 dans les pathologies auto-immunes devrait être au final une stratégie plus rentable.

B. L'interleukine 12

L'IL-12 intervient dans l'activation et la prolifération des lymphocytes T et des cellules NK, en induisant notamment la production d'IFN γ . *In vivo*, l'IL-12 est produite par les macrophages activés, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et possiblement d'autres cellules suite à l'activation par un agent infectieux. Les récepteurs pour l'IL-12 sont exprimés uniquement par les lymphocytes T et les cellules NK. L'IL-12 joue un rôle clé dans la différenciation Th-1 des cellules produisant de l'IFN γ , ce dernier augmentant en retour la production de l'IL-12 par ses cellules cibles, induisant ainsi une boucle d'amplification.

Compte tenu de ses propriétés, l'IL-12 a été proposée comme traitement adjuvant de pathologies tumorales solides à des stades avancés. L'utilisation de cette cytokine par voie intra-veineuse a abouti à de nombreux effets secondaires parfois graves avec assez peu d'effets bénéfiques. Les études actuelles semblent privilégier son utilisation par voie sous-cutanée, à plus faible dose, comme facteur adjuvant de stratégies vaccinales anti tumorales ou anti-infectieuses (VIH).

C. L'interleukine 10

L'IL-10 a initialement été identifiée comme une cytokine sécrétée par les cellules Th2 CD4 + inhibant la production de cytokines. La structure de l'IL-10 ressemble à celle de l'Interféron-gamma (IFN- γ) et les deux sous-unités du récepteur de l'IL-10 sont des membres de la famille des récepteurs de l'Interféron. L'homodimère de l'IL-10 se lie au complexe IL-10R du récepteur Tétramère constitué de 2 molécules de la chaîne α de l'IL-10R et de deux molécules

de la chaîne β de l'IL-10R ceci entraîne une activation de JAK1 et de Tyk2 avec recrutement secondaire de STAT3. Contrairement aux autres cytokines décrites dans ce chapitre, l'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire. Elle est produite par un grand nombre de cellules immunitaires : lymphocytes B et T, macrophages, monocytes, cellules dendritiques et mastocytes. L'IL-10 inhibe la production de médiateurs pro-inflammatoires tout en augmentant la production de médiateurs anti-inflammatoires. Du fait de ces propriétés, l'IL-10 a été utilisée en thérapeutique dans les maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn) cutanées (psoriasis) ou rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde) recouvrant le spectre des pathologies pouvant bénéficier des traitements par anticytokines inflammatoires (anti TNF, IL1, IL6, voir [chapitre 4](#)). Les résultats cliniques ont été assez décevants, et ceci pour plusieurs raisons. La première d'entre elles étant un problème de pharmacodynamie et de distribution de la cytokine au niveau des muqueuses.



À retenir

- Les cytokines sont des protéines clés de la réponse immunitaire.
- Elles ont généralement un effet immunostimulant expliquant leur intérêt dans des stratégies d'immunothérapie en cancérologie, en vaccinologie ou dans certaines infections virales chroniques (infection par le VHC et IFN α).
- Elles sont généralement associées à un risque de survenue ou d'aggravation de pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires sauf pour l'interleukine 10.
- Les cytokines utilisées actuellement couramment en thérapeutique chez l'Homme sont les Interférons α , β et l'IL-2, cependant compte tenu du développement global des immunothérapies il est probable qu'un nombre plus général de molécules seront utilisées dans le futur.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00035-3, 00035

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

36

c0180

Les cibles et mécanismes d'action des immunosuppresseurs

Gilles Blancho⁴⁰, Jacques Dantal

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	292
II. L'implication des immunosuppresseurs dans la réponse immunitaire	292
III. La classification des immunosuppresseurs	293
IV. Les stratégies thérapeutiques en transplantation d'organe	297

⁴⁰ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

La découverte puis l'utilisation de drogues immunosuppressives dans la deuxième moitié du XX^e siècle, ont été les événements clés rendant possibles les greffes d'organes, ainsi que le traitement de certaines maladies auto-immunes. C'est essentiellement à partir des années 80, avec l'arrivée des anticalcineurines que la transplantation d'organes a pris son essor et depuis de nouvelles familles de molécules sont venues compléter l'arsenal, permettant de répondre au mieux aux mécanismes de la réponse immune menant naturellement au rejet. Ainsi, la connaissance de plus en plus fine et en particulier moléculaire de la réponse immune a permis d'utiliser ou de générer des molécules bloquant plus spécifiquement certains de ses signaux et de les associer synergiquement. Une intense activité de recherche a consisté et consiste toujours à optimiser leur utilisation en termes d'efficacité, effets secondaires et toxicité.

II. L'implication des immunosuppresseurs dans la réponse immunitaire

Le but des immunosuppresseurs (IS) est d'empêcher les réponses immunitaires non souhaitées vis-à-vis du transplant, mais qui suivent les étapes classiques de toute activation immunologique.

L'immunosuppression peut être obtenue à différents niveaux de ces réponses en bloquant :

- la présentation de l'antigène, par exemple en bloquant la maturation et/ou la migration des cellules dendritiques ;
- l'activation et la prolifération lymphocytaires ;
- la migration lymphocytaire et/ou l'infiltration tissulaire par les lymphocytes activés.

Les lymphocytes étant les agents effecteurs principaux des rejets, un premier niveau d'IS, peut être obtenu aussi par une déplétion lymphocytaire mais de façon transitoire en début de greffe ou dans un contexte aigu de rejet.

En pratique, la majorité des immunosuppresseurs actuellement utilisés en entretien bloquent la réponse lymphocytaire (figure 36.1) en inhibant un des quatre signaux de son activation menant à sa différenciation/prolifération.

L'activation des lymphocytes T, déclenchée par la stimulation du récepteur T (TCR), induit un *premier*

signal (signal 1) aboutissant à la synthèse de cytokines, en particulier d'interleukine-2 (IL-2). La stimulation du TCR entraîne des phosphorylations intra-cellulaires conduisant à l'augmentation du calcium intra-cellulaire libre et à l'activation de la calcineurine, une sérine thréonine phosphatase composée de deux sous-unités, A (5 kDa) et B (19 kDa). La calcineurine activée permet la déphosphorylation d'un facteur de transcription cytoplasmique : le NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*). NFAT déphosphorylé peut alors, en association à la calcineurine, migrer du cytoplasme vers le noyau et se fixer sur des séquences régulatrices de gènes de cytokines et induire la synthèse de cytokines comme l'IL-2. En réalité, l'induction de la transcription du gène de l'IL-2 nécessite, en plus de NFAT, l'action coordonnée de plusieurs facteurs de transcription tels que NF- κ B, AP-1, et OCT-1. Le DiAcylGlycérol, formé lors de l'activation du TCR, active une protéine kinase C (PKC) qui dissocie le complexe cytoplasmique formé de NF- κ B (p65/p50) de son inhibiteur I- κ B kinase en phosphorylant et en dégradant I- κ B. NF- κ B peut alors migrer dans le noyau et induire la synthèse de cytokines.

Les molécules qui bloquent ce premier signal précoce, dépendant du calcium et induisant le passage de G0 en G1 du cycle cellulaire, ont donc des effets inhibiteurs de transcription des cytokines (*cf. infra*). L'activation nucléaire de ces facteurs dépend en grande partie d'un autre signal d'activation du lymphocyte T. Ce *second signal* de « costimulation », indépendant du calcium, est induit en particulier par des interactions de molécules complémentaires, dites de costimulation, telles que respectivement les molécules CD40 et CD80/CD86 des cellules présentatrices et leurs ligands CD40L et CD28 sur les lymphocytes T. Le second signal, induit par CD28 active des MAP kinases, telles que Erk1, Erk2 et Jnk qui régulent l'expression nucléaire de respectivement fos et jun qui sont les composants du complexe AP-1, active la constitution de la synapse immunologique, diminue de seuil d'activation, augmente la prolifération/différenciation, augmente les mécanismes de survie. Les molécules qui inhibent ce deuxième signal sont des inhibiteurs de la costimulation. En l'absence de ce second signal, le lymphocyte T devient anergique. Le second signal induit aussi et secondairement une boucle de rétrocontrôle négatif mettant en jeu l'expression de la molécule CTLA-4, un analogue de CD28 qui a une meilleure affinité pour les molécules CD80/CD86 et induit un signal inhibiteur de régulation, on parle maintenant de molécule co-inhibitrice.

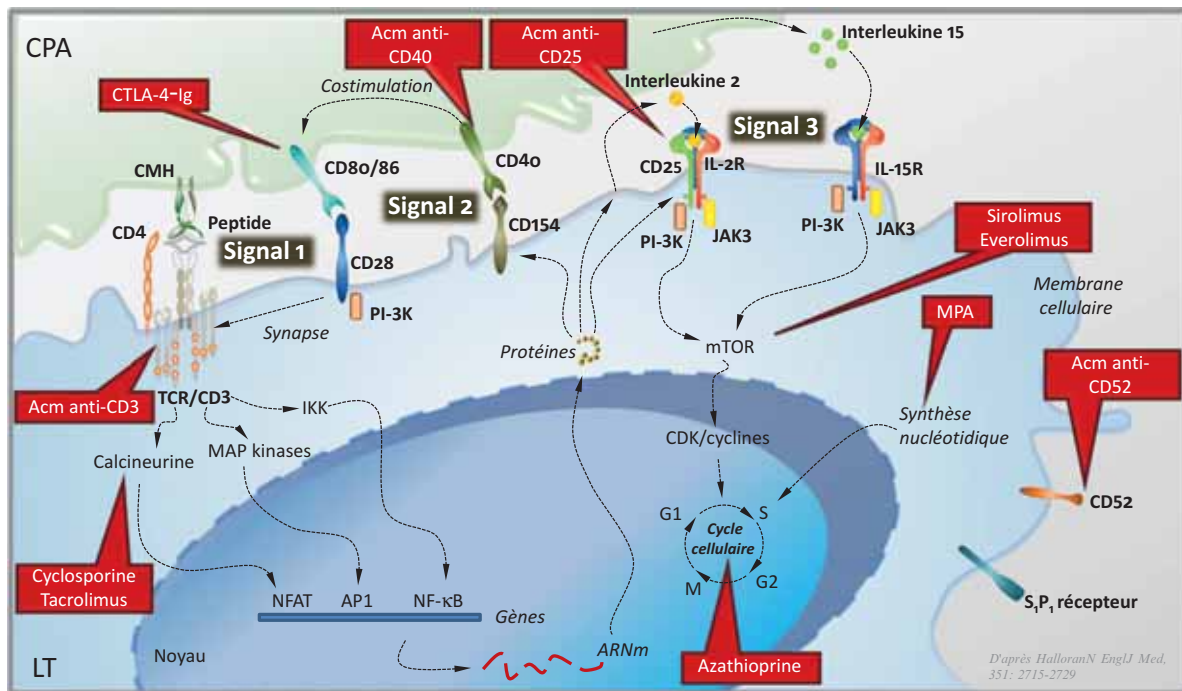


Figure 36.1

Mécanismes d'action des immunosuppresseurs bloquant la réponse lymphocytaire T.

Les cytokines synthétisées, en particulier l'IL-2, sous l'action conjointe de ces deux signaux se fixent de façon autocrine ou paracrine sur leur récepteur de haute affinité et transmettent un troisième signal de progression du cycle cellulaire de phase G1 en phase S. Le récepteur de l'IL-2 est composé de trois chaînes α , β et γ . La chaîne α (CD25) n'est pas exprimée de façon constitutive à la membrane, mais seulement lors de l'activation cellulaire (son expression dépend en partie du 1^{er} signal). Isolément, c'est un récepteur de basse affinité pour l'IL-2, qui associé aux chaînes β et γ le convertit en récepteur de haute affinité, présent sur les cellules activées et régulatrices. Ce troisième signal implique l'activation de janus kinases (Jak/Stat5) et de la protéine mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) qui contrôlent la progression du cycle cellulaire en protéolysant des inhibiteurs des cyclines. Les molécules qui inhibent ce troisième signal sont des inhibiteurs de l'action des cytokines.

La progression dans le cycle conduit à la division cellulaire et à la prolifération clonale des lymphocytes T. La mitose nécessite et une synthèse d'ADN pour sa duplication à partir de bases puriques et pyrimidiques. Les molécules qui inhibent cette synthèse d'acide nucléique sont des antiprolifératifs et constituent le quatrième niveau d'action des immunosuppresseurs.

III. La classification des immunosuppresseurs (figure 36.1)

A. Les inhibiteurs du premier signal : les inhibiteurs de la calcineurine

Cyclosporine A et Tacrolimus : ils inhibent le premier signal et notamment l'action de la calcineurine empêchant ainsi la translocation de NFAT.

La cyclosporine et le tacrolimus sont des molécules lipophiles qui peuvent traverser la membrane cellulaire et se fixer sur des immunophilines intra-cellulaires, les cyclophilines (CyP) pour la cyclosporine et la *FK-binding protein* FKBP-12 pour le tacrolimus.

Les complexes ainsi formés se fixent avec une grande affinité sur le complexe calcineurine/calmoduline/ Ca^{2+} pour inhiber l'activité phosphatasique de la calcineurine.

1. La cyclosporine A

La cyclosporine A est un décapeptide cyclique lipophile isolé en 1970 à partir d'un champignon : *Trichoderma polysporum* ou *Tolyocladium inflatum* gams. C'est une drogue

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

hautement spécifique des lymphocytes T qui inhibe non seulement la translocation de NFAT mais aussi celle d'autres facteurs de transcription tels que AP-1 et NF- κ B dont l'action dépend en partie de la calcineurine. Elle diminue la synthèse de l'IL-2, mais aussi celle de l'IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IFN γ , TNF α , GM-CSF, ainsi que l'expression de protéines membranaires telles que CD40L et le ligand de Fas. Il n'en va pas de même pour la transcription de cytokines régulatrices, telles que l'IL-10 qui n'est pas diminuée et le TGF β , qui au contraire est même augmentée et pourrait ainsi participer à son action immunosuppressive, de par son puissant effet inhibiteur de la prolifération lymphocytaire induite par l'IL-2. Elle pourrait aussi rendre compte de certains de ses effets secondaires néfastes tels que la prolifération fibroblastique et les lésions de fibrose.

Il faut savoir qu'aux doses utilisées en thérapeutique, l'activation de la calcineurine intralymphocytaire n'est diminuée que de 50 % avec des variations allant de 30 à 70 %. La ciclosporine A est métabolisée en au moins 20 métabolites et s'il existe un effet métabolique de premier passage au niveau de l'intestin lors de l'absorption, son métabolisme est essentiellement hépatique au niveau de l'isoenzyme IIIA du cytochrome P450, ce qui explique l'existence d'interactions pharmacocinétiques avec un certain nombre de substances inductrices ou des substrats du cytochrome P450. Il est important de bien connaître les interactions possibles entre ces drogues, car elles peuvent rendre la ciclosporine inefficace en diminuant son taux sanguin (antituberculeux, anticonvulsivants), ou au contraire toxique (certains inhibiteurs calciques, macrolides, antifongiques). La toxicité de la ciclosporine est essentiellement vasculaire (hypertension artérielle) et rénale (vasoconstriction de l'artéiole afférente du glomérule et lésions d'ischémies réversibles en cas de toxicité aiguë, fibrose et lésions vasculaires irréversibles en cas de toxicité chronique). Enfin, hyperlipidémie, hypertrophie gingivale et hirsutisme sont aussi des effets secondaires notables.

2. Le tacrolimus ou FK506

Le tacrolimus ou FK506 est un macrolide cyclique isolé d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces tsukubensis*. Bien qu'ayant une structure très différente de celle de la ciclosporine et se fixant sur un autre récepteur intracellulaire, le FKBP-12, son mécanisme d'action est assez similaire. Il inhibe la synthèse de cytokines par son action anticalcineurine. La différence avec la ciclosporine pourrait être la moindre induction de TGF β aux doses thérapeutiques utilisées.

L'efficacité immunosuppressive du tacrolimus est peut-être légèrement supérieure à celle de la ciclospo-

rine. Le tacrolimus est métabolisé par le foie par le cytochrome P450 IIIA et présente les mêmes interactions médicamenteuses que la ciclosporine. Les effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité) sont assez similaires bien que peut-être moindres. Le tacrolimus n'induit pas d'hypertrophie gingivale ni d'hyperpilosité. En revanche des effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation peuvent être observés et parfois se corriger en diminuant la posologie.

B. Les inhibiteurs du deuxième signal de costimulation

Divers agents, anticorps monoclonaux, ou protéines de fusion, sont capables de bloquer le 2^e signal en empêchant la liaison de protéines membranaires complémentaires à la surface des cellules présentatrices et des lymphocytes T. Ainsi, des anticorps initialement anti-CD40L puis désormais **anti-CD40** (nous ne les décrivons pas ici car ils sont en cours d'essai thérapeutique), ou la molécule de fusion CTLA-4-Ig, composée de la partie extra-membranaire de CTLA-4 et d'un fragment Fc d'une IgG1 humaine, viennent compléter l'arsenal thérapeutique. Cette dernière sous la forme de l'**Abatacept**, possède l'AMM pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de l'arthrite juvénile idiopathique. Une seconde génération de CTLA-4-Ig a été générée par substitution de deux acides aminés, conduisant à une amélioration de ses propriétés de liaison plus forte aux molécules CD80 et CD86 et donc globalement à une affinité 10 fois supérieure de celle de l'Abatacept. Il s'agit du LEA29Y ou **Belatacept**, qui a reçu l'AMM en transplantation rénale sans association à un anticalcineurine, avec une efficacité non inférieure à celle de la ciclosporine A et sans néphrotoxicité.

C. Les inhibiteurs de 3^e signal

Ce sont des inhibiteurs de transduction des signaux intracellulaires induits par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité et conduisant à la progression du cycle de la phase G1 à la phase S (rapamycine et ses dérivés).

1. La rapamycine et les analogues structuraux (Sirolimus/Évérolimus)

La rapamycine est un macrolide cyclique issu d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces hygroscopicus*. Sa structure est similaire à celle du tacrolimus et il se fixe aussi sur l'immunophiline FKBP12. En revanche, son mode d'action

est très différent. Les cibles de la rapamycine apparaissent être deux kinases, TOR-1 et -2 (*Targets Of Rapamycine*), associées à la progression G1-S du cycle cellulaire. Sa liaison à FKBP12 inhibe une S6 protéine kinase (p70S6K) essentielle à la phosphorylation ribosomale et à la dissociation de l'inhibiteur du cycle cellulaire p27 du complexe cdk/cycline D. Cette inhibition n'est pas spécifique des lymphocytes T car la rapamycine inhibe aussi la prolifération des lymphocytes B, des mastocytes, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales.

Les principaux effets secondaires sont la survenue d'une thrombopénie et d'une hyperlipidémie, sensibles à la réduction de la posologie. D'autres effets secondaires sont maintenant bien connus : retard de cicatrisation, protéinurie, ulcérations buccales, acné, pneumopathies interstitielles, hypogonadisme.

Le dérivé de la rapamycine, Évérolimus a été développé pour sa meilleure biodisponibilité. Ses propriétés immunosuppressives et ses effets secondaires sont superposables à celles du sirolimus.

Sirolimus et Évérolimus, en raison de leurs propriétés antiprolifératives, ont aussi une action antinéoplasique potentielle et pourraient avoir des effets protecteurs vasculaires. Ils sont d'ailleurs utilisés comme principes actifs de stents artériels.

D. Les inhibiteurs de synthèse d'acide nucléique ou antiprolifératifs

La progression du cycle cellulaire nécessite la synthèse d'ADN pour sa duplication (permettant la mitose) à partir des bases pyrimidiques et/ou puriques. Les inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques représentent le quatrième niveau d'action des immunosuppresseurs.

1. Les inhibiteurs des bases pyrimidiques

Le léflunomide et ses analogues sont des inhibiteurs de la *DiHydro-Orotique Acid DesHydrogenase* (DHODH), enzyme clé de la synthèse *de novo* des pyrimidines. Le léflunomide est une prodrogue qui est transformée après administration en un dérivé qui inhibe non seulement la réponse T mais aussi la réponse B et la glycosylation de molécules d'adhésion. Le Leflunomide est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère. Malgré des résultats encourageants dans des modèles animaux expérimentaux de greffe d'organe, des essais de phase III de prévention du rejet de greffe de rein n'ont pas conduit à la commercialisation des analogues du léflunomide dans cette indication.

2. Les inhibiteurs des bases puriques

L'azathioprine est un imidazolé de synthèse, transformé en 6-mercaptopurine (6-MP) puis en 6-thio-inosine monophosphate (6-thio-MP). Cet analogue des bases puriques peut être incorporé dans l'acide nucléique et produire des cassures chromosomiques. Il peut aussi interférer avec l'action d'enzymes des voies de la synthèse des purines, la voie *de novo* et la voie de sauvetage. L'azathioprine inhibe la prolifération des lymphocytes T activés plus que celle des B activés, en induisant une déplétion en adénosine plutôt qu'en guanosine.

Cet immunosuppresseur, largement utilisé mais relativement peu puissant, a une toxicité hépatique mais surtout médullaire (leucopénie) nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et une adaptation posologique selon la numération de la formule sanguine.

Le Mycophénolate MoFétyl (MMF) est un ester de l'acide mycophénolique (MPA) initialement isolé du genre *Penicillium*. Le MMF est transformé en MPA, inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'*Inosine Monophosphate DeHydrogenase* (IMPDH), enzyme clé de la synthèse *de novo* des purines, qui catabolise la transformation d'inosine monophosphate en guanosine monophosphate. Le MMF entraîne une déplétion spécifiquement lymphocytaire, car les lymphocytes sont exclusivement dépendants de cette voie de synthèse *de novo*. De plus, le MMF inhibe préférentiellement l'activité de l'isoforme-2 de l'IMPDH exprimé sélectivement dans les lymphocytes activés.

L'effet immunosuppresseur repose donc sur un effet antiprolifératif (T mais aussi B) et également sur des propriétés plus spécifiques comme l'inhibition de la formation d'anticorps, de la glycosylation des molécules d'adhésion et de la prolifération des cellules musculaires lisses.

Les principaux effets secondaires sont digestifs (diarrhées, douleurs abdominales), régressant généralement à la réduction de la posologie, ainsi qu'hépatiques et hématologiques nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et de la numération de la formule sanguine (NFS).

E. Les antifoliques

Les antifoliques inhibent la synthèse de la *DiHydroFolate Reductase* (DHFR) qui régule la synthèse de l'ADN.

Le **Méthotrexate**, antagoniste de l'acide folique, est un puissant antiprolifératif T et B, utilisé par voie intraveineuse dans les greffes de Cellules souches hématopoïétiques. Son élimination urinaire contre-indique son utilisation en cas d'insuffisance rénale. À faible dose, le méthotrexate a donné des résultats encourageants dans la polyarthrite

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

rhumatoïde et le psoriasis. En plus de son action antifolique, le méthotrexate semble inhiber la synthèse des purines et induire une apoptose des lymphocytes activés. Enfin, il a une aussi action anti-inflammatoire en inhibant la production de cytokines (IL-1) et le métabolisme de l'acide arachidonique. Son administration nécessite une surveillance régulière de la NFS et du bilan hépatique.

F. Les alkylants

Les alkylants sont des dérivés des moutardes à l'azote qui se fixent par leur radical alcoyl sur l'ADN et bloquent le cycle cellulaire en phase G2. Il existe un système de réparation de l'ADN qui s'oppose à l'action des alkylants, mais l'efficacité de ce système est diminuée dans les cellules à renouvellement rapide comme les lymphocytes activés.

Le **Cyclophosphamide** est un dérivé de la mechloramine avec un phosphamide cyclique. Pour être actif, il doit être transformé par le cytochrome P450 hépatique en métabolites actifs (4-kétocyclophosphamide et carboxyphosphamide) éliminés par voie urinaire.

Son action antiproliférative touche non seulement les lymphocytes T mais aussi les lymphocytes B et la production d'anticorps, ce qui explique son utilisation dans les maladies auto-immunes et les vascularites.

La leucopénie est l'effet secondaire le plus évident qui est un marqueur en pratique clinique pour adapter la posologie. D'autres effets secondaires peuvent s'observer : intolérance digestive, alopécie, aménorrhée et cystite hémorragique.

G. Les glucocorticoïdes

Les corticoïdes ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs puissants sur les lymphocytes T, B, les cellules dendritiques et endothéliales. Ils inhibent la synthèse de cytokines en particulier en inhibant la fixation nucléaire des facteurs de transcription AP-1 et NF- κ B. Les corticoïdes sont lipophiles et peuvent traverser la membrane cellulaire pour s'associer à des récepteurs intra-cellulaires (voir [chapitre 37](#)). Les complexes corticoïdes-récepteurs activés migrent dans le noyau et se fixent sur des séquences régulatrices de la transcription de gènes, soit pour les inhiber (Junk), soit pour les activer (lipocortine, I- κ B). Les complexes stéroïdes-récepteurs peuvent aussi inhiber certains facteurs de transcription (AP-1). Les conséquences en sont la diminution de synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes), de cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF α , GM-CSF) et de

chimiokines (Rantes, MIP2, CSF...), et l'inhibition de l'adhérence et de l'extravasation leucocytaires. Les corticoïdes peuvent aussi induire la synthèse de PAI-1 et de TGF β , et, à forte dose, parfois une apoptose des lymphocytes T, préférentiellement CD4⁺.

L'adaptation posologique vise à réduire les effets secondaires : ostéoporose, hyperlipidémie, diabète, cataracte et retard de croissance chez l'enfant.

H. Les anticorps bloquants ou déplétants

Utilisées de façon séquentielle, soit en début de greffe soit en phase aiguë de rejet, ces thérapies font appel à des Ac mono ou polyclonaux dirigés essentiellement contre les agents effecteurs de la réponse allo-immune, les lymphocytes T et B.

1. Les anticorps antirécepteur de l'IL-2

Des anticorps anti-CD25 sont utilisés en prévention du rejet de greffe d'organe. Le **Basiliximab** est un anticorps chimérique non déplétant (voir [chapitre 34](#)), parfaitement bien toléré, administré en 2 prises simplement et saturant les sites CD25 de façon assez prolongée sur 4 à 6 semaines. Ils ne sont pas indiqués chez les patients à risque immunologique élevé, tels que les patients hyperimmunisés.

2. Les Ac antilymphocytaires

Les Ac antilymphocytes sont polyclonaux, déplétants, générés par injection chez le lapin de thymocytes humains (Antithymoglobuline Sanofi/Genzyme) et de la lignée lymphoblastique T Jurkatt (ATG Fresenius).

Les ATG présentent deux séquences possibles d'intolérance. La première, dans les 72 premières heures, correspond à la « lympholyse » et/ou activation lymphocytaire non spécifique avec libération de cytokines (en particulier TNF α), se traduit par une fièvre généralement bien supportée et parfois des réactions urticariennes. La seconde, entre le 7^e et le 11^e jour, associe une fièvre supérieure à 39 °C, parfois mal supportée, une urticaire fixe, des arthralgies, une protéinurie et une hypocomplémentémie. Elle correspond à la maladie sérique due à une immunisation contre les protéines hétérologues animales, et elle impose une interruption du traitement et éventuellement un bolus de corticoïdes d'action rapide. Elle s'observe désormais très rarement car la majorité des durées de traitement est inférieure à 5 jours.

I. L'alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD52 qui entraîne une déplétion lymphocytaire massive. Il a été utilisé dans de nombreux essais thérapeutiques et a montré une efficacité comparable à celle des ATG dans la prévention du rejet aigu cellulaire de greffe d'organe, mais n'a pas actuellement d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Il est fréquemment utilisé en greffe de cellules souches hématopoïétiques.

J. Le rituximab

Le rituximab est un anticorps humanisé anti-CD20 qui entraîne une déplétion massive des lymphocytes B. Utilisé essentiellement dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens, des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation CD20⁺ et dans la préparation des greffes ABO incompatibles, il peut être aussi proposé dans le traitement de rejets aigus humoraux en association avec des échanges plasmatiques et des immunoglobulines intraveineuses et enfin dans le traitement de certaines formes résistantes de maladies auto-immunes (lupus systémique, myasthénie, pemphigus, purpura thrombopénique idiopathique). Il importe de vérifier l'efficacité du rituximab sur le nombre de lymphocytes B circulants CD19⁺ reste souvent bas, inférieur à 5/mm³, pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

IV. Les stratégies thérapeutiques en transplantation d'organe

Les schémas sont divers selon les organes, l'âge et l'état d'allo-immunisation des receveurs ainsi que des habitudes des équipes de transplantation. Néanmoins, l'expérience a montré que des niveaux élevés d'immunosuppresseurs étaient nécessaires au moment de la transplantation, mais qu'une certaine « adaptation » du receveur au greffon permettait ensuite une réduction de l'immunosuppression. D'autre part, ces agents n'étant pas dénués d'effets secondaires parfois sérieux, des associations médicamenteuses sont systématiques dans le but d'obtenir des effets additifs ou synergiques, tout en diminuant la posologie de chaque molécule. Il n'est pas indiqué d'associer des molécules ayant les mêmes mécanismes d'action ou les mêmes effets secondaires.

On distingue trois périodes de traitement :

- une phase d'induction pendant les premiers jours de greffe associée des anticorps polyclonaux anti- T chez les

patients à haut risque immunologique ou des anticorps monoclonaux antirécepteurs de l'IL-2 chez les patients à faible risque, à une trithérapie avec un inhibiteur de la calcineurine, un antiprolifératif et des glucocorticoïdes;

- une période de maintenance « pré-adaptative » durant laquelle on associe des doses « pleines » d'inhibiteurs de la calcineurine et d'antiprolifératifs à une dose quotidienne plus faible de glucocorticoïdes. Pendant cette période de 3 à 6 mois, le risque de survenue d'un rejet aigu cellulaire est maximum (95 % des rejets aigus surviennent pendant les 6 premiers mois). Avec les traitements immunosuppresseurs actuels, l'incidence de survenue de rejet est désormais inférieure à 10 % au cours de la première année; la majorité de ces épisodes étant réversibles sous bolus de glucocorticoïdes. C'est aussi pendant cette période que le déficit de l'immunité cellulaire est le plus profond et que le risque de survenue d'infection à germes opportunistes est le plus important, en particulier à *Pneumocystis carinii* et à CMV nécessitant en général un traitement préventif;
- une période de maintenance post-adaptative s'établit après le 6^e mois, permettant généralement une minimisation de l'immunosuppression à long terme avec une réduction des doses d'anticalcineurines et souvent un arrêt des glucocorticoïdes, de façon à réduire leurs effets toxiques chroniques.

L'utilisation prolongée des immunosuppresseurs expose à la survenue de syndromes lymphoprolifératifs et de certains cancers, notamment cutanés. De nouvelles stratégies visant à induire une tolérance spécifique vis-à-vis du greffon sont en cours d'études, en particulier en bloquant au moment de la transplantation les signaux de la costimulation par des anticorps monoclonaux (anti-CD40) ou des protéines de fusion (CTLA-4-Ig) ou encore à partir de thérapies cellulaires modulatrices telles que les cellules T régulatrices et cellules dendritiques tolérogènes...



À retenir

- L'arsenal des immunosuppresseurs permet d'intervenir à chacun des niveaux de la réponse immunitaire cellulaire : premier, deuxième, troisième et quatrième signaux.
- Ces médicaments ont des applications importantes en pathologie, dans le cadre des maladies auto-immunes et pour la réalisation de greffes et de transplantation.

B978-2-294-75658-0.00036-5, 00036

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

- Les inhibiteurs de premier signal (calcique) agissent spécifiquement sur les immunophilines des lymphocytes T activés, en contrecarrant la transcription de cytokines.
- Le deuxième signal peut être inhibé par des molécules de fusion ou des Ac monoclonaux empêchant les interactions CD28-CD80/CD86 et CD40-CD40L respectivement.

- Les Ac anti-CD25 et les inhibiteurs de mTOR bloquent le troisième signal.
- La prolifération cellulaire secondaire à l'activation T peut être inhibée par des poisons du cycle cellulaire.
- Les anticorps lymphopénians sont très efficaces en première ligne pour supprimer les réponses immunitaires.

Chapitre

37

c0185

Les mécanismes d'action et cibles immunologiques des glucocorticoïdes

Gilles Kaplanski⁴¹

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	300
II. Le mécanisme d'action principal : l'action génomique	300
III. Les modes d'action non génomiques	303
IV. Les cibles thérapeutiques	303
V. Conclusion	304

⁴¹ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Les réponses immunitaires innée (inflammation) et adaptative font partie des mécanismes de défense de l'organisme contre l'agression de nature infectieuse (inflammation microbienne) ou non infectieuse (inflammation stérile). Lorsque l'agent agresseur est éliminé, les réponses immunitaires doivent être régulées négativement, et l'organisme revenir à son état physiologique. En effet la persistance ou la diffusion incontrôlée des réponses immunitaires favorisent l'apparition de maladies, dont les plus rares mais plus caricaturales sont des maladies dites auto-inflammatoires à transmission autosomique récessive (Fièvre méditerranéenne familiale, cryopyrinopathies, *TNF Receptor Associated Syndrome*) dues à des mutations affectant les gènes de certaines protéines régulatrices de la réponse inflammatoire. D'autres maladies inflammatoires dont les mécanismes sont encore mal connus telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, les maladies inflammatoires du tube digestif ou la sclérose en plaques affectent des millions d'individus dans le monde.

Les mécanismes de régulation négative de l'inflammation sont nombreux mais l'un des plus importants fait intervenir la sécrétion des Glucocorticoïdes (GC) par les glandes surrénales sous le contrôle du système nerveux central et de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La reconnaissance de l'action physiologique des GC naturels dans le rétrocontrôle de la réponse immunitaire est à la base de la mise au point des GC synthétiques et de leur utilisation thérapeutique dans la plupart des maladies inflammatoires humaines depuis 1948.

Depuis cette date, les GC sont utilisés dans de très nombreuses situations cliniques soit par voie générale (orale ou intraveineuse), soit par voie locale (inhalation, application cutanée, collyre, implant intra-oculaire). L'utilisation des GC peut se faire en cure de courte durée (quelques jours) imposant peu de précautions particulières en dehors peut-être d'une protection digestive, particulièrement chez les patients à risque. Ainsi, les GC sont fréquemment utilisés en pathologie ORL, dermatologique ou même pneumologique pour contrôler une décompensation d'asthme ou de bronchite chronique obstructive par exemple. L'utilisation des GC par voie générale au long cours pose par contre, plusieurs difficultés liées principalement aux effets endocriniens des GC, aux risques d'hypertension artérielle, d'ostéoporose, de diabète induit, d'infections. Ces effets imposent le respect de règles hygiéno-diététiques assez strictes ou l'utilisation de thérapeutiques préventives des complications (ostéoporose, en particulier), mais surtout des

prescriptions les plus courtes possible, aux doses efficaces les plus faibles. Cette stratégie est utilisée dans la prise en charge de nombreuses maladies inflammatoires chroniques comme par exemple, le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, les vascularites ou les maladies inflammatoires digestives. Chaque fois que possible dans les situations où les GC doivent être utilisés de façon prolongée, on privilégiera leur utilisation locale plutôt que générale (par exemple en sprays inhalés dans l'asthme ou les pathologies ORL, ou en collyres topiques voire en injections sous-conjonctivales dans les pathologies inflammatoires oculaires).

II. Le mécanisme d'action principal : l'action génomique

A. L'axe hypothalamo-hypophysaire

Les GC sont sécrétés par les glandes surrénales en réponse à la production d'ACTH par l'hypophyse, elle-même sous la dépendance du *Corticotropin-Releasing Factor* (CRF) produit par l'hypothalamus. L'hypothalamus occupe une place centrale et singulière dans le cerveau car à la différence du reste du système nerveux central, il n'est pas recouvert de méninges et est donc au contact direct du sang circulant. L'hypothalamus constitue un organe central dans la régulation de la réponse immunitaire, vers lequel convergent différentes informations de stress transmises par des neurones provenant des tissus périphériques ou du cortex, ou encore par des médiateurs solubles produits par les cellules immunitaires telles que les prostaglandines et les cytokines IL-1 et TNF qui sont présentes dans le sang circulant.

Une fois sécrétés, les GC sont transportés dans le sang sous la forme de complexes réversibles avec des protéines de transport telles que l'albumine et la transcortine. Sous cette forme qui représente presque 90 % du total sécrété, les glucocorticoïdes sont biologiquement inactifs. Seuls les 10 % circulants sous forme libre vont à leur tour exercer une action biologique dite pléiotrope, c'est-à-dire agir sur différents tissus de l'organisme en ayant une action variable en fonction du tissu. Ils agissent notamment sur le cœur, le foie, les muscles striés périphériques, le tissu adipeux et les os. Ils agissent aussi sur les cellules du système immunitaire pour exercer une action de rétrocontrôle de la réponse immunitaire (figure 37.1).

Les GC synthétiques agissent de la même façon mais en shuntant l'axe neuro-endocrine, de fait ils ont un effet

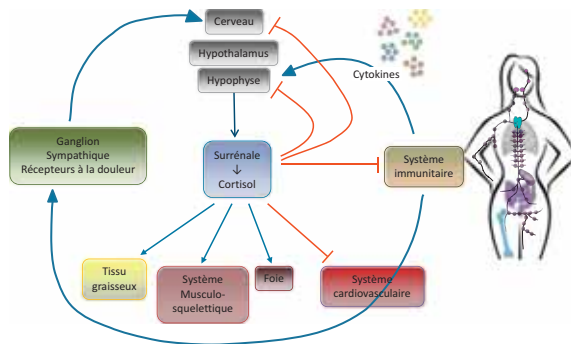


Figure 37.1

Voies de communication entre l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, le système immunitaire et les tissus périphériques impliquant les corticostéroïdes.

Les flèches bleues et noires correspondent à une activation, les flèches rouges correspondent à une inhibition.

Rhen, Cidowski. *N England J Med.* 2005.

freinateur sur la production d'ACTH qui peut-être à la base d'une insuffisance surrénalienne aiguë en cas d'arrêt brutal et intempestif du traitement. De même, si les effets immunomodulateurs vont être recherchés en thérapeutique, les effets dits endocriniens, dus à l'action sur les autres tissus ne le sont pas et seront même à la base des effets secondaires néfastes d'une corticothérapie prolongée tels que la répartition anormale des graisses, la prise de poids, l'hypertension artérielle, les saignements digestifs, le diabète ou l'ostéoporose.

B. Le récepteur des glucocorticoïdes (GCR)

Les GC ont une action pléiotrope car ils agissent en se liant à un récepteur spécifique qui est présent dans pratiquement toutes les cellules de l'organisme. Il s'agit d'un récepteur intra-cytoplasmique, les GC sont des substances lipophiles qui ont donc la possibilité de diffuser passivement à travers la membrane plasmique de la cellule et d'atteindre leur récepteur dans le cytoplasme.

Le GCR appartient à une grande famille de récepteurs ayant une structure conservée composée d'une partie C-terminale de fixation au ligand (ici les GC), une région centrale de localisation intra-nucléaire et de fixation à l'ADN et enfin d'une partie N-terminale de fixation à certaines protéines. Chez l'homme, le GCR est codé par un seul gène situé sur le chromosome 5q31-q32, il comporte 9 exons donnant naissance à 2 isoformes GCR α et GCR β dont seules les parties C-terminales diffèrent, l'isoforme β ne pouvant pas fixer les GC.

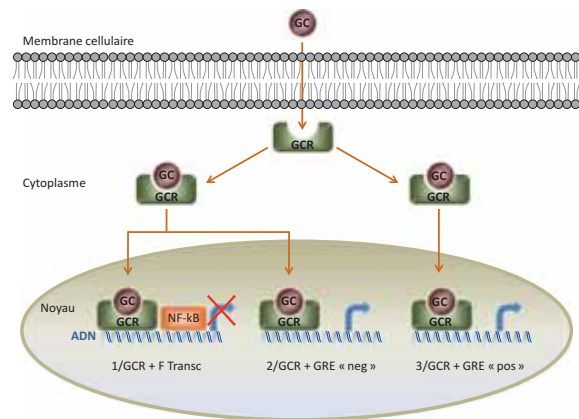


Figure 37.2

Mode d'action génomique des glucocorticoïdes.

Mode d'action génomique des glucocorticoïdes. La fixation de glucocorticoïdes (GC) sur leur récepteur (GCR) intracytoplasmique entraîne l'activation du GCR et son passage dans le noyau où il interagit avec la transcription des gènes.

1. Interaction avec un facteur de transcription, ici NF-kappaB, conduisant à la répression de transcription des gènes pro-inflammatoires contrôlés par ce facteur de transcription.
2. Interaction avec l'ADN et des GRE « négatives » qui inhibe la transcription de gènes pro-inflammatoires.
3. Interaction avec l'ADN et des GRE « positives » qui induit la transcription de gènes anti-inflammatoires.

Adapté de Löwenberg et al. *Trends Mol Med.* 2007.

Avant la fixation des GC, le GCR demeure à l'état inactif dans le cytoplasme associé à des protéines en particulier aux *Heat Shock Protein*, HSP-90, HSP-70 et aux immunophilines HSP-56. Lorsque les GC se fixent à la partie C-terminale, ils entraînent l'activation du récepteur et la libération des HSP et des immunophilines. Le complexe GC-GCR peut alors passer la membrane nucléaire pour se localiser dans le noyau et s'associer à des séquences d'ADN particulières appelées *Glucocorticoid Response Element* (GRE) situées dans les régions promotrices de certains gènes (figure 37.2). Ainsi, en étant une protéine cytoplasmique capable de se localiser dans le noyau et d'interagir avec l'ADN, le GCR peut-être considéré comme un véritable facteur de transcription. La fixation du complexe GC-GCR aux GRE entraîne une modification de la transcription de certains gènes, soit l'activation de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires, soit la répression de gènes codant pour des protéines inflammatoires. Ce mécanisme d'action est nommé l'action génomique des GC.

Il faut noter que le GCR α est présent dans le cytoplasme et migre dans le noyau après fixation des GC, alors que le GCR β (qui représente moins de 1 % des GCR) est localisé

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

constitutivement dans le noyau et pourrait se comporter comme un inhibiteur du GCR α et donc de l'action des GC, favorisant ainsi un certain degré de cortico-résistance qui peut-être observé chez certains patients.

C. L'action génomique des glucocorticoïdes

Elle correspond donc à l'effet des GC sur la transcription de certains gènes codants pour des protéines inflammatoires ou anti-inflammatoires. Elle se fait soit par la fixation du complexe GC-GCR à l'ADN au niveau des GRE décrite dans le chapitre précédent, soit par un mécanisme d'interaction protéique avec d'autres facteurs de transcription contrôlant la synthèse des gènes pro-inflammatoires (figure 37.2).

1. L'action *via* les GRE

Le complexe GC-GCR peut se fixer à des GRE dits « positifs » et induire la transcription de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires/immunosuppressives. Ainsi les GC augmentent la transcription de (liste non exhaustive) :

- l'annexine-1 qui inhibe la phospholipase A2, l'enzyme permettant la synthèse de l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes qui sont impliqués dans la phase vasculaire initiale de l'inflammation;
- la protéine Ikappa-B qui en se fixant au facteur de transcription NF-kappaB inhibe ses fonctions. Or NF-kB est un facteur de transcription qui contrôle la synthèse de nombreuses protéines pro-inflammatoires telles que les cytokines et les molécules adhésives leuco-endothéliales;
- le récepteur de type II de l'IL-1 et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 qui inhibent les fonctions de l'IL-1;
- l'IL-10 qui elle-même, régule négativement la transcription des gènes des cytokines inflammatoires et diminue les fonctions lymphocytaires.

Il faut souligner que ce type d'action des GC-GCR augmentant la transcription de certains gènes non pas impliqués dans les réponses immunitaires mais dans les processus métaboliques, est également à la base de la plupart des effets indésirables dits endocriniens de la corticothérapie prolongée.

Le complexe GC-GCR peut se fixer à des GRE dits « négatifs » et supprimer la transcription de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires ou qui contrôlent la

réponse immunitaire adaptative. Ainsi les GC suppriment la transcription de (liste non exhaustive) :

- la cyclo-oxygénase de type 2 qui permet la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique et qui joue un rôle important dans la phase vasculaire de la réaction inflammatoire;
- les cytokines comme l'IL-1, le TNF- α , l'IL-6 qui orchestrent la réaction inflammatoire, les chimiokines qui permettent le recrutement des leucocytes dans les tissus inflammatoires; le GM-CSF et l'IL-5 qui permettent la croissance des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles; l'IL-2, l'IFN- γ et l'IL-4 qui jouent un rôle important dans les réponses lymphocytaires;
- les molécules adhésives leuco-endothéliales telles que E-sélectine (CD62E), ICAM-1 et VCAM-1 qui permettent l'adhésion des leucocytes sur l'endothélium au cours de la phase cellulaire de la réaction inflammatoire ou le recrutement des lymphocytes dans les organes lymphoïdes secondaires.

2. L'interaction avec les facteurs de transcription

Les complexes GC-GCR peuvent aussi interagir avec d'autres facteurs de transcription comme les protéines NF-kappaB, AP-1, STAT-1, GATA3, Tbet qui induisent elles-mêmes la transcription de gènes pro-inflammatoires ou impliqués dans la réponse immunitaire adaptative en réponse à des stimulations pro-inflammatoires. Ces interactions peuvent se faire soit directement de protéine à protéine, soit par fixation compétitive au niveau de l'ADN (figure 37.2). L'interaction des GC-GCR avec NF-kappaB et AP-1 en particulier, serait responsable de la majorité des effets anti-inflammatoires des GC chez l'Homme.

L'action génomique des GC dépend donc d'une interaction avec les mécanismes de transcription qui concerne de 10 à 100 gènes par cellule, ce qui est très important et explique la majeure partie des multiples effets des GC naturels et synthétiques. On constate qu'il existe une certaine redondance des effets inhibiteurs, par exemple, les GC inhibent la production des prostaglandines de plusieurs façons (augmentation de la synthèse de l'annexine-1 qui inhibe l'action de la phospholipase A2 et suppression de la synthèse de la cyclooxygénase de type 2 qui bloque la dégradation de l'acide arachidonique). Néanmoins interagir avec la transcription des gènes est un mécanisme relativement lent. L'utilisation des GC synthétiques en thérapeutique souvent à fortes doses montre qu'il existe des effets immuno-modulateurs rapides dans nombre de situations, ce qui suggère l'existence d'autres mécanismes d'action.

III. Les modes d'action non génomiques

Ces mécanismes d'action sont de découverte plus récente et donc moins bien caractérisés. Il semble faire intervenir des mécanismes variables qui entraîneraient des modifications rapides dans la cellule. On en distingue actuellement au moins 4 :

- Interaction avec un récepteur membranaire des GC qui modifierait la signalisation cellulaire : l'existence d'un tel récepteur n'a été montrée que sur les cellules mononucléées et les lymphocytes B chez l'homme, en particulier chez les patients atteints de maladies auto-immunes ;
- Interaction directe non spécifique avec la membrane plasmique cellulaire : du fait de leur liposolubilité, les GC modifient les propriétés physico-chimiques de la membrane.

Ces 2 mécanismes pourraient entraîner des modifications de signalisation à l'intérieur de la cellule, notamment l'activation de l'actine et la mobilisation du cytosquelette, la phosphorylation de kinases ou encore des variations des concentrations intra-cytoplasmiques de calcium. Par exemple dans la cellule endothéliale, les GC augmentent rapidement l'activité de la PI3 kinase qui induit en bout de course l'activation de la NO synthétase et la synthèse de grande quantité de NO ayant un effet vasculo-protecteur dans les lésions d'ischémie et de reperfusion. Ce mécanisme d'action rapide des GC est utile en cardiologie et en neurologie.

- Interaction du GCR avec d'autres protéines de signalisation intra-cytoplasmiques : il a été montré récemment que le GCR à l'état non activé interagissait avec le récepteur des lymphocytes T (TCR). À l'état inactif, lorsque le GCR n'a pas lié les GC, l'engagement du TCR par l'antigène entraîne la phosphorylation des tyrosines kinases Lck et Fyn qui induisent ensuite la production d'IL-2 et la prolifération des lymphocytes T. Il semble que lorsque le GCR a fixé de fortes doses de GC, les tyrosines kinases Lck et Fyn se dissocient du TCR et qu'en conséquence, le lymphocyte T ne puisse plus être activé par l'antigène. Il s'agirait là d'un mécanisme qui pourrait induire une tolérance périphérique rapide vis-à-vis de l'antigène ;
- Interaction avec les mitochondries : la mitochondrie joue un rôle important dans les mécanismes de mort cellulaire par apoptose. Il a été récemment montré que le complexe GC-GCR peut diffuser à travers la membrane mitochondriale et interagir dans cette organelle avec la machinerie apoptotique, favorisant notamment l'apoptose des thymocytes porteurs du CD4 et du CD8, dits doubles positifs, dans

le thymus. La mort des thymocytes doubles positifs est un effet immuno-modulateur des GC qui est connu de longue date, mais dont le mécanisme précis restait mal compris.

IV. Les cibles thérapeutiques

Après avoir analysé le détail des différents mécanismes d'action des GC, nous allons faire une synthèse non exhaustive de leurs cibles d'action dans l'immunité innée et adaptative, en reprenant certaines des données décrites dans les chapitres précédents et en les mettant en perspective dans la réponse immunitaire.

A. Dans l'immunité innée

Les GC agissent sur tous les types cellulaires impliqués dans la réaction inflammatoire, les cellules dendritiques, les mastocytes, monocytes/macrophages, cellules endothéliales et polynucléaires neutrophiles.

Les GC diminuent la phase vasculaire de l'inflammation. Cette phase est dominée par les phénomènes de vasodilatation et de fuite protéique extra-vasculaire qui sont en grande partie dus à l'action des prostaglandines dont la synthèse est inhibée à plusieurs niveaux par les GC.

Les GC diminuent aussi la phase cellulaire de l'inflammation qui est caractérisée par l'adhésion des polynucléaires à l'endothélium suivie de leur migration trans-endothéliale pour atteindre le tissu aggréssé. L'action inhibitrice majeure des GC sur la production de cytokines inflammatoires, IL-1, TNF- α , IL-6 et chimiokines qui orchestrent cette phase, ainsi que l'inhibition de l'expression des molécules adhésives leuco-endothéliales qui sont les médiateurs de l'adhésion et de la migration, permet de contrôler l'intensité de cette phase.

Les GC enfin favorisent la phase résolutive de l'inflammation, en augmentant la production de médiateurs anti-inflammatoires comme l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 ou l'IL-10 et en inhibant la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires.

B. Dans l'immunité adaptative

Les GC agissent principalement sur les cellules dendritiques et les lymphocytes T.

Les cellules dendritiques sont des cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et dans la polarisation des lymphocytes T en Th-1, Th-2, Th-17 ou T régulateurs. Globalement l'action des GC rend

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

les cellules dendritiques tolérogènes et favorise le développement des lymphocytes T régulateurs, en diminuant l'expression des antigènes HLA de classe II et les molécules de co-stimulation telles que CD80, CD86 à la surface des cellules dendritiques. Les GC diminuent aussi la capacité des cellules dendritiques à produire l'IL-12 qui active les réponses Th-1 tout en augmentant leur capacité de production d'IL-10 et de TGF- β , ce qui favorise la polarisation des lymphocytes T en lymphocytes régulateurs porteurs du CD25 et de FoxP3.

Les lymphocytes T sont une des cibles majeures de la corticothérapie. Leur survie et leurs fonctions sont fortement altérées par les GC. Les GC augmentent l'apoptose des thymocytes doublement positifs et donc participent à l'élimination des lymphocytes capables de reconnaître des auto-antigènes. Les GC diminuent au contraire la mort cellulaire par apoptose des lymphocytes T activés. L'inhibition de l'expression des molécules adhésives leuco-endothéliales et des cytokines inflammatoires, notamment les chimiokines permet aux GC de diminuer fortement la migration tissulaire des lymphocytes T. Enfin en inhibant la production d'IL-2 par des mécanismes génomiques et non génomiques, les GC diminuent l'activation des lymphocytes T et *via* l'inhibition des facteurs de transcription T.bet et GATA3, leur polarisation en particulier en lymphocytes Th-1.

V. Conclusion

Les GC sont des anti-inflammatoires et des immunomodulateurs naturels puissants qui physiologiquement participent au maintien de la réponse immunitaire dans des limites de temps et d'espace, ce qui conditionne son effet bénéfique protecteur dans la défense de l'organisme. L'utilisation thérapeutique des GC synthétiques a transformé la prise en charge des patients depuis plus d'un demi-siècle et constitue d'une certaine façon, le premier type de biothérapie utilisée chez l'homme. Sans leurs effets périphériques endocriniens, les GC constitueraient même des anti-inflammatoires parfaits par leurs effets pléiotropes sur les cellules immunitaires. Ils le sont d'ailleurs souvent en cure de courte durée pour des maladies aiguës. Malheureusement les complications métaboliques, cardiovasculaires, osseuses gênent considérablement leur utilisation prolongée dans des maladies inflammatoires qui sont souvent chroniques. Pour contourner ce problème, les cliniciens ont diminué la durée et les doses cumulatives des traitements, ils ont accompagné chaque prescription de mesures hygiéno-diététiques et thérapeutiques com-

plémentaires pour diminuer notamment les risques de saignement digestif ou d'ostéoporose, ils ont aussi favorisé les voies d'administration locales comme les topiques ou les corticoïdes inhalés.

Mais l'importance des effets secondaires demeure un obstacle à la corticothérapie prolongée. D'autres voies de recherche sont donc poursuivies, en particulier tenter de différencier les effets immunologiques surtout liés semble-t-il à l'interaction des GC avec les facteurs de transcription comme NF-kappaB ou AP-1, des effets endocriniens plus liés à l'augmentation de la transcription par interaction avec des GRE « positifs » et développer ainsi de nouvelles drogues plus actives sur le premier mécanisme que sur le second. Une autre voie est incontestablement celle des biothérapies récentes qui utilisant la redondance du système immunitaire, ont démontré des actions cliniques spectaculaires en ayant pourtant une action ciblée sur une seule molécule.



À retenir

- Les GC synthétiques sont utilisés dans un grand nombre de situations cliniques, mais leurs effets métaboliques limitent leur utilisation prolongée. On privilégie donc des cures thérapeutiques de courte durée et si une utilisation prolongée est nécessaire, des posologies journalières les plus faibles possible, ou des traitements par voie locale.
- Les GC synthétiques utilisent les mécanismes d'action des GC naturels, avec une action pléiotrope leur permettant de limiter l'intensité des réponses immunitaires innées et adaptatives.
- Le mode d'action génomique se fait *via* l'interaction des GC et de leurs récepteurs intracellulaires avec des séquences d'ADN particulières (les *Glucocorticoid Response Elements*, GRE) dans le noyau cellulaire ou avec des facteurs de transcription tels NF-kB. La transcription de gènes anti-inflammatoires est ainsi augmentée et celle de gènes anti-inflammatoires, diminuée. Ce mécanisme d'action est relativement lent. Il est également responsable des effets métaboliques des GC.
- Le mode d'action non génomique est lié à la diffusion membranaire passive des GC, et l'inhibition des voies de signalisation cytoplasmiques impliquées dans l'activation des récepteurs du système immunitaire. Ce mode d'action rapide est observé avec l'utilisation de fortes posologies de GC synthétiques.

c0190

Les cibles et mécanismes d'action des approches d'immunothérapie cellulaire

Pierre Tiberghien⁴², Olivier Adotevi, Salima Hacein-Bey-Abina, François Lemoine, Jean-François Moreau

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	306
II. L'immunothérapie cellulaire adoptive associée à la greffe allogénique hématopoïétique	306
III. L'immunothérapie cellulaire adoptive autologue	308
IV. L'immunothérapie cellulaire adoptive des pathologies auto-immunes	311
V. L'immunothérapie cellulaire active : les cellules dendritiques comme vaccin cellulaire	312
VI. Résumé : la thérapie cellulaire en clinique vs la recherche	312

⁴² Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

L'immunothérapie cellulaire consiste en l'utilisation de cellules immunitaires du patient ou d'un donneur pour obtenir un effet thérapeutique. Historiquement, la 1^{ère} approche d'immunothérapie cellulaire à quitter le champ expérimental pour intégrer des schémas thérapeutiques usuels est celle en relation avec l'effet antitumoral associé aux lymphocytes T administrés dans le contexte d'une greffe hématopoïétique allogénique. Plus récemment, l'utilisation de lymphocytes T du patient (plus rarement d'un donneur), génétiquement modifiés afin de les doter d'une spécificité antitumorale, a connu un essor considérable. Il en résulte depuis peu les 1^{ères} autorisations de mise sur le marché de tels lymphocytes T pour le traitement d'hémopathies malignes. Dans un champ plus expérimental, on peut citer l'utilisation de lymphocytes T génétiquement modifiés ou pas, pour le traitement des maladies infectieuses ou auto-immunes, l'utilisation de cellules *Natural Killer* (NK) pour le traitement de pathologies tumorales, et enfin l'utilisation des cellules dendritiques dans le cadre d'une vaccination antitumorale. En marge de ces approches d'immunothérapie cellulaire au sens strict, on peut également évoquer l'utilisation de cellules tumorales irradiées à des fins vaccinales et l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses pour leurs vertus immunosuppressives (et réparatrices).

II. L'immunothérapie cellulaire adoptive associée à la greffe allogénique hématopoïétique

La greffe allogénique de moelle osseuse, ou également appelée greffe de cellules souches hématopoïétiques, constitue une thérapeutique des hémopathies malignes principalement, mais également des hémopathies non malignes de pronostic grave (hémoglobinopathies graves, aplasie médullaire) ainsi des déficits immunitaires sévères. Cette approche thérapeutique constitue parfois la seule approche permettant une guérison, avec toutefois un risque de toxicité importante, notamment sous forme d'une complication immunologique grave, la maladie du greffon contre l'hôte (GvH).

Le greffon comprend des progéniteurs et des cellules souches hématopoïétiques ainsi que des cellules immunitaires matures telles que des lymphocytes T, des cellules NK et des cellules Tregs. Ainsi le terme le plus approprié pour qualifier ce type de greffe est sans doute une greffe hématopoïétique.

Le greffon hématopoïétique est prélevé au niveau de la moelle osseuse ou par aphérèse cellulaire après administration d'un facteur de croissance pour mobiliser les cellules souches hématopoïétiques hors de la moelle osseuse. Ce greffon peut aussi être constitué du sang contenu dans un placenta (greffon placentaire).

Les lymphocytes T du donneur présents dans le greffon, sont responsables d'une réponse immunitaire allogénique dirigée contre :

- les tissus sains de l'hôte, avec la possible survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte (GvH);
- les cellules hématopoïétiques résiduelles de l'hôte avec pour conséquence un effet préventif sur le rejet de greffe;
- et les cellules malignes hématopoïétiques (et peut-être également les tumeurs solides) avec un effet antitumoral important : l'effet greffon *versus* leucémie (GvL) ou effet greffon *versus* tumeur (GVT).

Ces constatations soulignent que cette greffe hématopoïétique constitue en fait une forme d'immunothérapie cellulaire médiée par des cellules immunitaires transférées d'un donneur à un receveur. Il s'agit donc d'une immunothérapie cellulaire adoptive allogénique.

La greffe hématopoïétique allogénique est toujours précédée d'un conditionnement, à savoir un traitement par chimiothérapie associé ou pas à une irradiation corporelle totale. Ce conditionnement d'intensité variable contribue à prévenir le rejet de greffe.

L'intensité de ces réactions allogéniques, qu'elles soient défavorables ou défavorables, dépend de plusieurs facteurs dont l'importance de la disparité HLA entre le donneur et le receveur. Ainsi, en l'absence de cette disparité, telle qu'observée lors des greffes autologues ou syngéniques (greffe entre jumeaux vrais). Pendant longtemps, la seule disparité HLA acceptable au plan clinique, c'est-à-dire avec une GVH absente ou faible intensité et malgré tout associée à un effet GvL est celle observée lors d'un greffe HLA géno-identique. Dans ce cas, le donneur et le receveur ont hérité des mêmes chromosomes 6 parentaux, et possèdent donc les mêmes haplotypes HLA. Cette identité génotypique est observée une fois sur quatre au sein d'une fratrie. L'alloréactivité est ici surtout médiée par les Ag mineurs d'histocompatibilités. Ces Ag correspondent à des peptides présentés par les molécules HLA et issus de protéines dotées d'une variabilité allélique. En l'absence d'un donneur familial, un donneur issu du fichier international de donneurs de moelle osseuse avec un phénotype HLA aussi proche que possible du receveur peut être sollicité. Il en est de même s'agissant d'un greffon placentaire (ou 2 greffons placentaires combinés). Dans ce cas, les haplotypes HLA du donneur et receveur n'ont

pas la même origine parentale. Le degré de compatibilité n'est donc connu que pour les éléments du système HLA effectivement explorés. Plus récemment, il a été démontré qu'il était possible solliciter des donneurs familiaux haplo-identiques, c'est-à-dire avec un seul haplotype en commun (parent pour un enfant, enfant pour un parent ou une fois sur deux parmi la fratrie) à condition d'introduire un traitement par cyclophosphamide à forte dose 3 à 4 jours après la greffe. Cette approche induit une déplétion des lymphocytes T alloréactifs se divisant précocement après greffe tout en favorisant la survie et possiblement l'expansion de Tregs. Elle permet ainsi de maîtriser le risque de GVH accrue dans ce contexte de forte disparité HLA.

Les signaux de danger induits par la toxicité du conditionnement, les traitements antérieurs du receveur ainsi que le contexte viral et autres messagers inflammatoires jouent également un rôle important dans l'intensité des réactions allogéniques, notamment pour ce qui concerne la GVH. Ces signaux de danger, d'origine endogène (ADN, ARN, protéines du choc thermique telles que Hsp70, Interféron α , CD40-ligand...) ou d'origine exogène (lipopolysaccharides, lipoprotéines bactériennes, ADN dont les séquences CpG...) vont activer des Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles de l'hôte et probablement des CPA non professionnelles telles que les cellules endothéliales. Il en résulte une activation d'autres acteurs cellulaires de la réponse innée et une production de cytokines inflammatoires. Ces cytokines inflammatoires, en synergie avec des effecteurs cellulaires tels que les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK sont responsables d'une augmentation des lésions tissulaires.

A. La maladie du greffon *versus* hôte

La GvH aiguë survient dans les trois premiers mois post-greffe avec une fréquence de 25 à 40 % en situation génotypiquement identique (frère ou sœur HLA identique) et fait l'objet d'une prophylaxie systématique par immunosuppresseurs associant le plus souvent des corticoïdes et le méthotrexate. Alternativement, une déplétion en lymphocytes T du greffon prévient efficacement la GvH mais au prix d'une augmentation du risque de rejet de greffe et de rechute. La GvH aiguë touche principalement la peau, le foie et le tube digestif. Le risque de développer une GvH aiguë augmente avec un certain nombre de facteurs comme l'âge, un donneur de sexe féminin pour un receveur de sexe masculin (faisant probablement intervenir une réponse immunitaire de la donneuse contre des Ag

mineurs d'histocompatibilité liée à l'Y) et surtout la disparité HLA entre donneur et receveur. Les formes sévères GvH aiguës sont associées avec une mortalité élevée.

Au décours de la GvH aiguë, les mécanismes immunitaires impliqués ne sont, en fait, pas très différents de ceux décrits pour le rejet de greffe : reconnaissance d'un allo-Ag par les lymphocytes T dans un contexte de danger et donc de costimulation, amplification de la réponse immune, recrutement d'effecteurs immunologiques, destruction des cibles allogéniques (cette fois-ci, les cellules du receveur) par des lymphocytes T cytotoxiques, des cytokines inflammatoires et d'autres effecteurs cellulaires non spécifiques. Le traitement de la GvH aiguë repose essentiellement sur une corticothérapie prolongée associée à la poursuite des traitements préventifs anti-infectieux. Des traitements de 2^e ligne incluent les anticorps anti-TNF ou anti-CD25 (chaîne alpha du récepteur de l'IL-2).

La GvH chronique est une complication survenant au-delà du 3^e mois post-greffe et souvent dans les suites d'une GvH aiguë. Elle se caractérise sous une forme localisée ou diffuse : atteinte muqueuse avec un syndrome sec oculaire et/ou buccal ; atteinte cutanée avec des lésions lichénoides ou sclérodermiformes ; atteinte hépatique cholestatique ; atteinte hématologique sous la forme d'une thrombopénie. Les mécanismes immunologiques en cause sont complexes et font intervenir notamment intervenir une dysrégulation thymique et le développement de clones lymphocytaires T et B auto-réactifs. Le traitement de la GvH chronique repose sur la poursuite ou la reprise des immunosuppresseurs (corticoïdes et ciclosporine en particulier). Les risques infectieux sont majeurs et nécessitent la poursuite des prophylaxies anti-infectieuses.

Diverses approches expérimentales sont actuellement explorées pour moduler favorablement cette alloréactivité. Parmi celles-ci, on peut citer l'utilisation de lymphocytes T régulateurs, ou de cellules souches mésenchymateuses en raison de leurs propriétés immunosuppressives, ou encore l'utilisation de lymphocytes T génétiquement modifiés afin qu'ils expriment gène suicide, ce qui permet de les éliminer spécifiquement en présence d'une GvH par l'administration d'une pro-drogue adaptée.

B. L'effet greffon *versus* leucémie

Un grand nombre de données suggère que les lymphocytes T présents dans le greffon hématopoïétique allogénique jouent un rôle important dans l'éradication des cellules tumorales après greffe. Ces données incluent l'observation d'un taux de rechute deux à trois fois plus important

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

après greffe hématopoïétique déplétée en lymphocytes T et, surtout, l'efficacité dans certaines hémopathies malignes de l'administration de lymphocytes T du donneur (DLI ou *Donor Lymphocyte Infusion*) dans le contexte d'une rechute, à distance d'une greffe hématopoïétique. Il est important de souligner que, même si la survenue d'une GvH aiguë et/ou chronique est associée à un effet GvL, un effet alloréactif antitumoral peut être observé en l'absence de GvH. Ces observations suggèrent que, malgré des antigènes cibles et des cellules effectrices similaires, la GvH et la GvL peuvent être au moins partiellement dissociées sur un plan clinique.

Certaines études ont pu établir que les lymphocytes NK du donneur, qui émergent après la prise de greffe dans un contexte d'incompatibilité donneur antireceveur pour les récepteurs KIR (*Killer cell Immunoglobuline-like Receptors*), peuvent médier un effet antitumoral alloréactif important (initialement montré dans les leucémies myéloïdes) et favoriser la prise de greffe tout en prévenant la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte. Par ailleurs, il existe des cellules régulatrices (Tregs), CD4+/CD25+ dans un greffon hématopoïétique. Ces cellules, dont on connaît le rôle important dans la prévention des maladies auto-immunes ainsi que dans l'induction d'une tolérance après greffe d'organe, peuvent également moduler l'alloréactivité après greffe hématopoïétique. Dans des modèles expérimentaux, une déplétion des lymphocytes CD4+/CD25+ dans le greffon accroît en effet l'incidence et la sévérité de la GvH mais également de l'effet antitumoral. Il est ainsi proposé pour certains patients de stimuler cette réponse à distance de la greffe, et notamment en cas de rechute, par injection de DLI déplétés en Tregs.

III. L'immunothérapie cellulaire adoptive autologue

A. L'immunothérapie cellulaire adoptive antitumorale

Le système immunitaire joue un rôle majeur dans la régulation de la croissance tumorale. Une corrélation a été établie entre la réponse immunitaire antitumorale et la capacité à contrôler voire à éliminer le cancer chez certains patients. Ainsi, l'immunothérapie antitumorale permet de moduler le micro-environnement tumoral en stimulant les cellules du système immunitaire pour éliminer spécifiquement la tumeur. De nombreuses approches sont aujourd'hui disponibles telles que les vaccins et le transfert de cellules immunitaires effectrices, appelé transfert cellulaire adoptif

(*Adoptive Cell Transfer*, ACT). On distingue trois principales approches : le transfert de lymphocytes infiltrant la tumeur (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*, TIL), le transfert de lymphocytes T spécifiques d'antigènes tumoraux et l'utilisation de cellules NK.

1. Le transfert adoptif de TIL

Les lymphocytes T infiltrant la tumeur sont des lymphocytes T CD8 ou CD4 présents dans la tumeur autologue. Ils ont été décrits dans plusieurs cancers, et la présence d'un taux élevé de TIL/CD8 ou TIL/Th1 est un facteur de bon pronostic. Ces lymphocytes sont isolés de la tumeur après dissociation mécanique ou enzymatique, suivie d'une amplification *in vitro* en présence de cytokines telles que l'IL-2 avant leur injection par voie intraveineuse chez le patient. Cette méthode est majoritairement développée dans le mélanome, et l'analyse rétrospective de plusieurs essais cliniques a montré une efficacité en termes de survie. Des réponses cliniques ont été obtenues également après administration de TIL associés à de l'IL-2. Une corrélation a été retrouvée entre la capacité des T CD8 présents dans les TIL à l'analyser la tumeur autologue et les régressions tumorales. L'avantage de l'utilisation des TIL pour une immunothérapie adoptive est qu'elle ne nécessite pas l'identification des antigènes reconnus par les lymphocytes T. En revanche, la part de lymphocytes réactifs à la tumeur au sein de ces TIL réinjectés est variable et leurs fonctions antitumorales ne sont pas clairement caractérisées. De plus, à l'exception du mélanome, cette approche est difficilement réalisable car le matériel chirurgical ou la biopsie ne sont pas toujours disponibles. Pour étendre le bénéfice de l'ACT à d'autres types de cancer, les cellules autologues peuvent provenir des lymphocytes du sang périphérique.

2. Le transfert de lymphocytes T spécifiques d'Ag de tumeurs

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL)

Les essais actuels s'orientent vers l'administration de clones T CD8 cytotoxiques spécifiques d'antigènes tumoraux. L'identification de nombreux antigènes tumoraux reconnus par des lymphocytes T du sang périphérique a permis le développement de stratégies de transfert adoptif. Pour obtenir ces lymphocytes, plusieurs étapes *in vitro* sont nécessaires : stimulation, clonage et amplification. Un inconvénient majeur de cette stratégie est qu'elle peut provoquer la perte de l'expression de l'antigène ciblé par les cellules tumorales par pression sélective. Un autre facteur limitant réside dans la nécessité de réaliser plusieurs étapes de sélection et d'amplification *in vitro* pour obtenir une

grande quantité de lymphocytes T fortement réactifs à la tumeur, ce qui conduit à l'utilisation de cellules fortement différenciées, ayant une durée de vie limitée après transfert *in vivo*. De récents progrès ont été réalisés pour dépasser ces limites. Ainsi, les lymphocytes T peuvent être génétiquement modifiés pour devenir spécifiques d'antigène de tumeur. Deux approches ont été développées : le récepteur des lymphocytes T (TCR) reconnaissant un antigène tumoral avec une forte affinité (TCR transgénique) et le récepteur antigénique chimérique (CAR) utilisant la spécificité d'un anticorps et les voies de signalisation intra-cellulaire d'un complexe TCR (*Chimeric Antigen Receptor* ou CAR). Un avantage de cette approche est qu'elle permet de transférer aux patients des lymphocytes moins différenciés et donc avec un meilleur potentiel de survie *in vivo*. Cette voie très prometteuse est applicable à de nombreux cancers, la seule limite reste l'identification d'antigènes immunogènes.

Les lymphocytes T exprimant un TCR transgénique

La première étape de la thérapie génique à base de TCR transgénique (Tg) consiste à isoler un clone de LT de forte affinité pour une cible antigénique. Celui-ci peut être isolé à partir des LT provenant de patients en rémission, de souris humanisées immunisées avec des antigènes tumoraux humains ou par la technique de phage display. Les chaînes α et β du TCR du clone de LT sont isolées et clonées dans un vecteur d'expres-

sion génique (Y-rétrovirus ou lentivirus). Le vecteur peut alors être introduit dans les lymphocytes du patient pour leur conférer une spécificité antigénique antitumorale. La stratégie basée sur le TCR Tg présente l'avantage de pouvoir cibler des antigènes de tumeurs localisées au niveau membranaire, mais aussi intra-cellulaire. De plus, les antigènes intra-cellulaires peuvent être des facteurs impliqués de manière dominante dans l'oncogenèse (ex. : la télomérase) évitant ainsi l'émergence de variants cellulaires n'exprimant plus l'antigène cible. Le principal inconvénient est la restriction à un phénotype HLA donné dans lequel le peptide antigénique est présenté. Son utilisation est donc limitée aux antigènes tumoraux protéiques et aux patients qui expriment les molécules du CMH reconnues par le TCR Tg. Les CAR qui ne sont pas soumis à ces contraintes représentent une alternative au TCR Tg.

Les lymphocytes exprimant un CAR

Les CAR sont constitués des parties variables d'un anticorps liées ensemble par une séquence de liaison (*linker*), pour former la région variable à chaîne simple (scFv), associées aux domaines de transduction du signal du TCR. Afin d'optimiser leur fonctionnalité, la structure des CAR a évolué durant ces dix dernières années, donnant lieu à quatre générations de CAR selon les molécules de costimulation présentes dans le domaine intra-cellulaire et la capacité à sécréter des cytokines (figure 38.1).

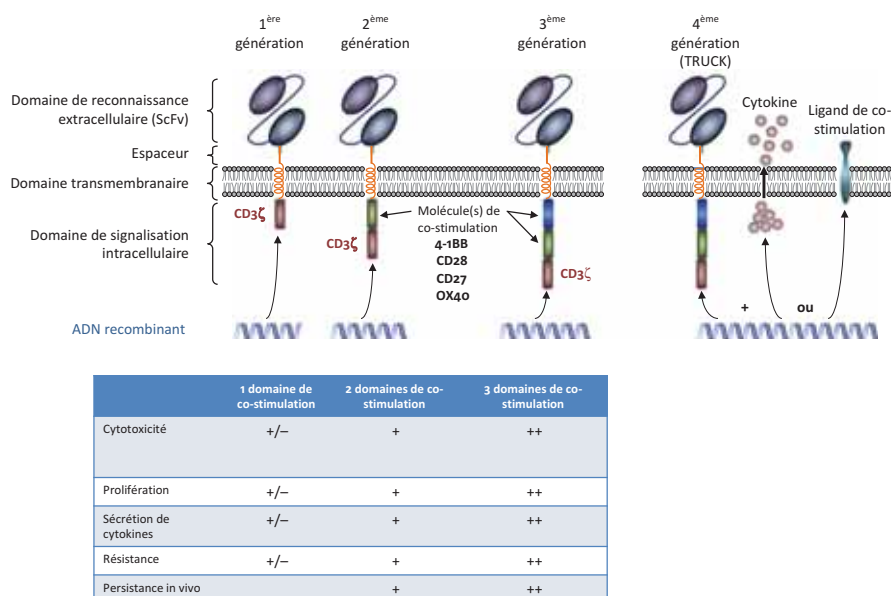


Figure 38.1

Les différentes générations de CAR T cells.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Bien que la reconnaissance par les CAR soit limitée aux antigènes de surface, ils présentent de nombreux avantages comparés au TCR Tg. Contrairement au TCR Tg, la reconnaissance par les CAR ne nécessite pas d'apprêtement de l'antigène ni d'expression des molécules du CMH par les cellules cibles (figure 38.2). Les CAR peuvent donc être utilisés chez les patients quel que soit leur typage HLA et ils peuvent cibler des cellules tumorales qui présentent des anomalies des voies de présentation de l'antigène. Une autre caractéristique des CAR est leur capacité à reconnaître non seulement des antigènes protéiques mais également des antigènes glucidiques et glycolipidiques, élargissant la gamme de cibles potentielles

étendre cette stratégie aux traitements des tumeurs solides. Il s'agit d'injecter des cellules NK allogéniques provenant du sang de volontaires sains sur la base d'une incompatibilité des ligands de KIR entre donneur et receveur. L'isolement et la purification de cellules NK reposent sur des procédures de tri cellulaire, à partir de cellules mononucléées du sang. Les lymphocytes NK sont activés *in vitro* avant injection aux patients par de l'IL-2 à forte concentration. Un conditionnement préalable, induisant une lymphopénie transitoire au transfert adoptif de cellules NK, favorise leur survie et leur prolifération chez le receveur. Le transfert de cellules NK peut être réalisé dans un contexte autologue ou allogénique sous réserve de disposer d'un donneur compatible.

3. Le transfert de cellules NK

Les données émanant des allogreffes de cellules hématopoïétiques haplo-identiques dans les hémopathies malignes ont démontré que la présence d'une alloréactivité des cellules NK (incompatibilité donneur et receveur pour les récepteurs KIR) était associée à une meilleure survie des patients. En effet, les fonctions cytotoxiques des NK du donneur ne sont pas inhibées par les ligands de KIR exprimés sur les cellules du receveur. Des essais sont actuellement en cours pour

B. L'immunothérapie cellulaire adoptive anti-infectieuse : exemple du transfert adoptif de lymphocytes T anti-EBV

L'administration de lymphocytes T spécifiques d'antigènes viraux peut être utilisée pour contrôler certains

AQ: nous avons placé la figure sur deux colonne pour la bonne lisibilité. Merci de vérifier.

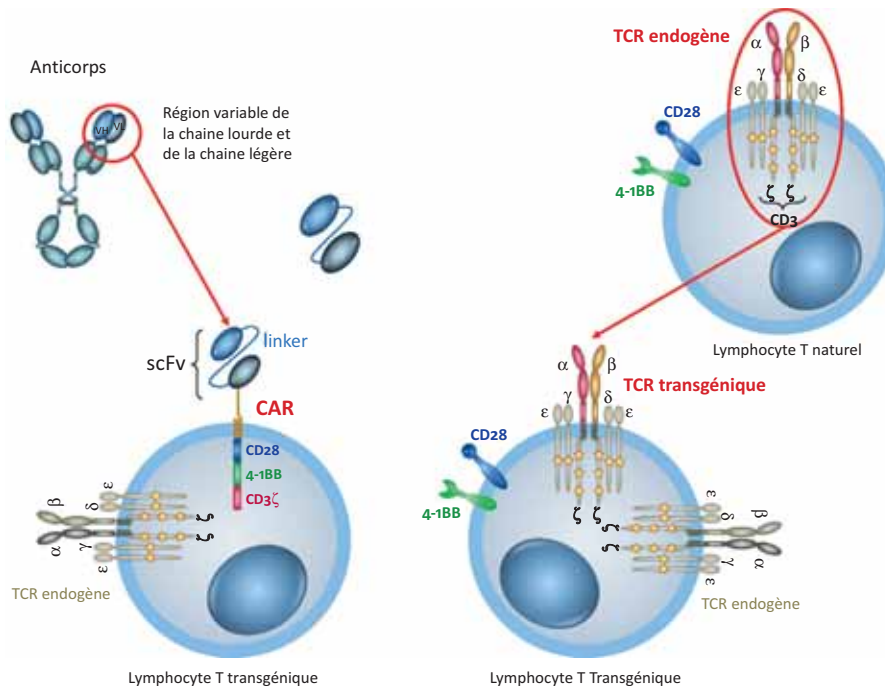


Figure 38.2

Structure d'un récepteur de lymphocytes T (TCR Tg) et d'un récepteur antigénique chimérique (CAR).

syndromes lymphoprolifératifs viro-induits tels que ceux associés au virus d'Epstein-Barr (EBV). L'EBV est un herpès virus humain lymphotrope B, ubiquitaire, infectant 95 % de la population mondiale. Cette stratégie est réalisée dans un contexte allogénique (tierce partie post allogreffe de CSH) ou autologue suivant l'indication.

Chez le sujet sain, la réponse immunitaire contre le virus EBV est dirigée à la fois contre les protéines du cycle lytique et contre celles de la latence virale, lors de la primo-infection et au cours de l'infection persistante.

L'infection par le virus EBV stimule des réponses immunitaires à la fois humorales et cellulaires. Bien que la présence d'anticorps soit importante pour établir le diagnostic, le contrôle de l'infection virale est principalement assuré par l'induction d'une réponse cellulaire T spécifique. Celle-ci permet de contrôler la réplication virale et la prolifération des lymphocytes B immortalisés et transformés par l'EBV. Dans certaines situations d'immunosuppression cellulaire (patients transplantés et/ou traités par immunosuppresseurs), l'absence de réponse immunitaire T peut favoriser le développement d'une lymphoprolifération B associée à l'EBV.

Cette hypothèse a été en partie vérifiée *in vivo* par les protocoles de thérapie cellulaire réalisés après greffe hématopoïétique allogénique. L'administration de lymphocytes T cytotoxiques du donneur, spécifiquement dirigés contre l'EBV, induit, chez les patients immunodéprimés, la régression de lymphomes B associés à l'EBV. Ces régressions tumorales sont par ailleurs accompagnées d'une diminution de la charge virale EBV dans le sang circulant.

D'autres études ont montré que chez des sujets à risque de lymphoprolifération B associée à l'EBV (greffe de moelle), le transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV peut être utilisé comme thérapie préventive. Ces résultats montrent le bénéfice thérapeutique des lymphocytes T cytotoxiques du donneur dans la prise en charge des tumeurs liées à l'EBV.

Dans les transplantations d'organe solide, l'immunosuppression iatrogène provoque un déficit profond de l'immunité à médiation cellulaire qui expose le receveur au risque de développer une lymphoprolifération associée à l'EBV. Dans ce cas, il est nécessaire d'amplifier la réponse cytotoxique à partir des lymphocytes T CD8 du receveur et non du donneur. Le traitement d'un patient transplanté par ces lymphocytes participe à la reconstitution de l'immunité spécifique vis-à-vis de l'EBV.

Les méthodes de production de lymphocytes T anti-EBV sont identiques à celles précédemment décrites pour les lymphocytes T spécifiques de tumeur. Il faut néanmoins noter que grâce à un diagnostic précoce des lymphoproliférations EBV post-transplantation, autorisé par la mesure et le suivi régulier de la charge virale EBV dans le sang circulant, et surtout grâce à l'efficacité des anticorps monoclonaux antilymphocytes B (anti-CD20 : rituximab), les situations justifiant le recours au transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'EBV sont devenues aujourd'hui beaucoup plus rares.

Cette approche d'immunothérapie adoptive anti-infectieuse est également développée vis-à-vis d'autres virus tels que le cytomégalovirus (CMV) ou l'adénovirus. L'utilisation de lymphocytes T dotés de spécificités multiples dirigées contre plusieurs virus fait également l'objet d'essais cliniques. Enfin, l'utilisation de tels lymphocytes provenant d'un donneur « tierce partie » (c'est-à-dire ni le receveur ni le donneur du greffon hématopoïétique) avec une compatibilité HLA partielle est également explorée avec des résultats suggérant que, malgré la réaction de rejet dont ils font l'objet, ils sont capables de médier un effet anti-infectieux significatif. Une telle approche peut conduire à la constitution de banques de lymphocytes thérapeutiques immédiatement prêts à l'emploi.

IV. L'immunothérapie cellulaire adoptive des pathologies auto-immunes

Les lymphocytes T régulateurs sont physiologiquement importants pour le contrôle de l'auto-immunité. Il est donc séduisant de tenter de les purifier et de les expandre en vue de leur utilisation pour le contrôle de pathologies auto-immunes. Cette stratégie s'est avérée efficace dans divers modèles expérimentaux, encourageant leur utilisation en clinique humaine.

Cette stratégie n'est pas encore très développée, mais des essais cliniques ont été réalisés dans les pathologies auto-immunes à composante inflammatoire chronique. Ils utilisent des lymphocytes régulateurs de type Tr1 amplifiés *ex vivo* et injectés aux patients. Par ailleurs, d'autres essais envisagent l'utilisation de lymphocytes Tregs naturels polyclonaux ou spécifiques d'auto-antigène.

V. L'immunothérapie cellulaire active : les cellules dendritiques comme vaccin cellulaire

Les cellules dendritiques sont les Cellules Présentatrices d'Antigènes les plus efficaces du système immunitaire. L'efficacité des cellules dendritiques repose sur leur pouvoir d'activation et de prolifération à la fois des lymphocytes T cytotoxiques et des lymphocytes T CD4 auxiliaires et sur leur capacité de migration des tissus périphériques, où elles rencontrent l'antigène vers les organes lymphoïdes où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs. L'utilisation de ces cellules dans des essais cliniques a été possible grâce au développement de techniques permettant de les produire en grand nombre à partir de monocytes dérivés du sang ou de progéniteurs hématopoïétiques CD34⁺ en utilisant des cytokines telles que le GM-CSF et l'IL-4. Les cellules dendritiques dérivées d'un donneur HLA-compatible ou du patient peuvent être chargées *in vitro* avec un antigène viral ou tumoral le plus souvent sous forme de peptides capables de se fixer sur les molécules du CMH, modifiées génétiquement avec l'ADN ou l'ARN codant pour ces mêmes protéines, incubés avec du lysat de tumeur ou de lignées tumorales ou être fusionnés avec des cellules tumorales. Puis, ces cellules sont réinjectées par voie sous-cutanée, intradermique ou directement dans les ganglions lymphatiques. Elles sont alors d'excellentes cellules activatrices des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du peptide présent sur la cellule cible infectée ou tumorale.

Les résultats des essais cliniques ont montré l'induction de réponses immunitaires fréquentes mais de faible intensité. De nombreux facteurs contribuent à l'échec des traitements à base de cellules dendritiques, notamment les difficultés de migration aux sites de la tumeur et l'environnement tumoral immunosuppresseur qui inhibe la maturation des cellules dendritiques. Le seul vaccin à base de cellules dendritiques à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, le sipuleucel- T, permettait d'augmenter la survie médiane de 4 mois chez des patients atteints de cancer de la prostate. Aujourd'hui, ce vaccin n'est plus commercialisé pour des raisons économiques. L'association du transfert de cellules dendritiques avec d'autres stratégies d'immunothérapies (chimiothérapie cytotoxiques, adjuvant, inhibiteurs des *checkpoints* immunologiques) est en cours d'évaluation dans de nombreux essais cliniques.

VI. Résumé : la thérapie cellulaire en clinique vs la recherche

Si le transfert adoptif de lymphocytes T connaît aujourd'hui un essor important, les premières injections de lymphocyte T datent des premières greffes de cellules souches. En effet les lymphocytes T présents dans le greffon cellulaire participent à l'effet antitumoral de type GVL. Dans un contexte de greffe, l'injection de lymphocyte T provenant du donneur de cellules souches (DLI) permet de traiter les rechutes de leucémie alors que les lymphocytes antiviraux du donneur réduisent le risque de développement de cancer viro-induits suite à la greffe. À côté de ces pratiques cliniques courantes, de nombreuses études sont en cours afin d'injecter des populations cellulaires de plus en plus spécifiques : TIL et CAR dans les cancers, CAR-Treg dans les maladies auto-immunes et pour le contrôle de la GVH. Avec l'évolution des biotechnologies, les possibilités de manipulation des cellules du système immunitaire semblent infinies mais leur développement en pratique clinique nécessite encore d'optimiser les schémas thérapeutiques et d'identifier les populations cibles afin d'augmenter l'efficacité de cette stratégie thérapeutique en pleine évolution (figure 38.3).



À retenir

- L'immunothérapie cellulaire consiste en l'utilisation de cellules immunitaires du patient ou d'un donneur pour obtenir un effet thérapeutique. Cette modalité connaît des applications en hématocancérologie et en infectiologie, et de façon plus expérimentale dans le champ de l'auto-immunité.
- Les lymphocytes T présents dans un greffon hématopoïétique allogénique, ou administré à distance de la greffe, sont associés à un effet antitumoral important s'agissant des hémopathies malignes. Toutefois ces mêmes lymphocytes sont responsables d'une complication potentiellement grave, la maladie du greffon *versus* hôte.
- Le contrôle de l'alloréactivité au cours des greffes hématopoïétiques allogéniques utilise de nombreuses stratégies visant essentiellement à moduler l'action des lymphocytes T alloréactifs du greffon.

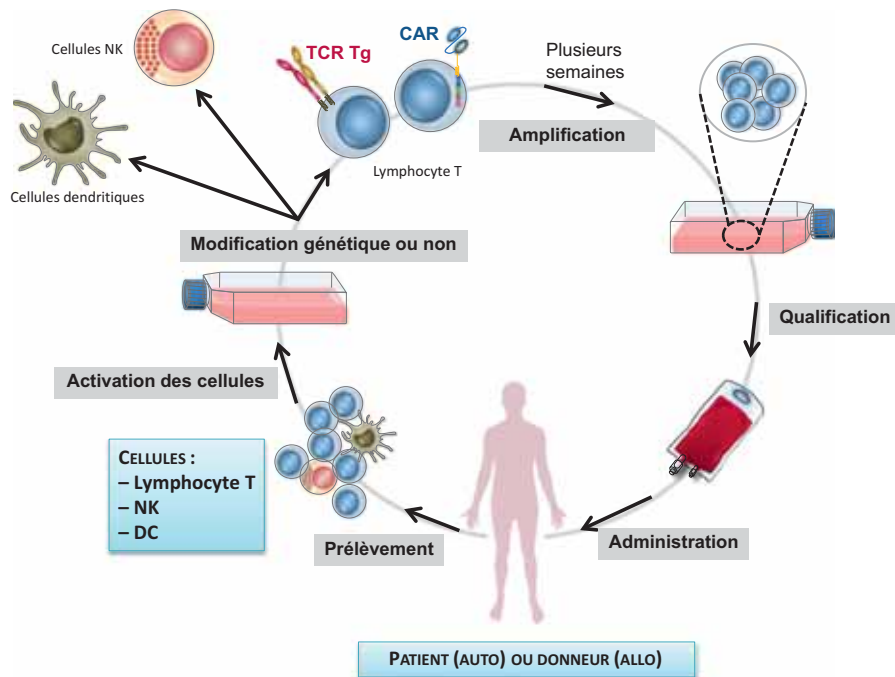


Figure 38.3

Étapes de la production de produits cellulaires.

- L'immunothérapie cellulaire par transfert de lymphocytes T de spécificité anti-infectieuse, notamment vis-à-vis du virus EBV, a fait la preuve de son efficacité.
- Les espoirs d'utilisation de l'immunothérapie cellulaire en auto-immunité impliquent une manipulation des Tregs.
- Certains protocoles de vaccinations thérapeutiques anticancéreuses envisagent d'utiliser

les cellules dendritiques comme initiatrices de réponses antitumorales.

- Les thérapies cellulaires antitumorales peuvent utiliser des lymphocytes infiltrant la tumeur, des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer des récepteurs chimériques pour l'antigène (CAR T cells). Cette nouvelle biothérapie cellulaire est actuellement utilisée pour traiter des leucémies et lymphomes B de l'enfant et de l'adulte.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00038-9, 00038

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

39

c0195

Les aspects immunologiques de la thérapie génique

Olivier Boyer⁴³, Jérémie Martinet

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	316
II. La thérapie génique	316
III. Les réponses immunitaires	316

⁴³ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

La thérapie génique consiste à administrer une séquence nucléotidique thérapeutique (généralement assimilée à un gène) qui code pour un produit conférant une propriété particulière aux cellules et/ou à leur descendance. Ce produit est le plus généralement une protéine dont le rôle sera de restaurer une fonction déficiente chez le receveur (introduction d'une forme fonctionnelle d'un gène muté chez le patient) ou de conférer une nouvelle propriété à la cellule (production de cytokines, destruction de cellules tumorales, vaccination contre des antigènes tumoraux ou microbiens).

La thérapie génique (comme les biothérapies moléculaires ou la vaccination) aboutit à l'introduction dans l'organisme de constituants totalement ou partiellement absents chez le receveur. Le système immunitaire est donc susceptible d'être activé après reconnaissance de ces antigènes étrangers à l'organisme (issus du transfert de gènes mais aussi du vecteur) et de déclencher une réponse immunitaire innée et adaptative. L'apparition de ces réponses au cours de la thérapie génique est ainsi de nature à s'opposer à l'effet du traitement, voire à l'éliminer complètement.

Dans ce chapitre, nous allons étudier le lien entre thérapie génique et réponses immunitaires.

II. La thérapie génique

La thérapie génique est développée pour différentes applications telles que les maladies monogéniques, certains cancers ou des pathologies plus complexes telles que les maladies cardiovasculaires ou les maladies infectieuses.

L'information génétique peut être apportée sous forme d'ADN nu (plasmide ADN contenant les séquences nécessaires à l'expression de la protéine donnée) ou de complexes moléculaires non viraux qui en général ont une efficacité relativement modérée, d'ARN ou de vecteurs viraux recombinants dérivés de virus à ADN (adénovirus, virus adéno-associé [AAV], *Herpes simplex*, virus de la vaccine) ou ARN (rétrovirus, lentivirus).

La thérapie génique peut s'administrer soit en injectant directement *in vivo* l'information génétique, soit en modifiant génétiquement *ex vivo* des cellules qui sont ensuite réinjectées aux patients.

À côté de l'effet thérapeutique directement recherché, toutes ces stratégies peuvent potentiellement aboutir à l'apparition de réponses immunitaires. Celles-ci peuvent être délétères lorsqu'elles sont dirigées contre les vecteurs eux-mêmes

et leurs composants (antigènes de capsid) et/ou contre le produit du transgène codant la protéine thérapeutique. Elles conduisent alors à l'élimination des cellules traduisant le transgène et/ou préviennent la réintroduction du vecteur par la production d'anticorps neutralisants. En revanche, les réponses immunitaires peuvent contribuer à l'effet thérapeutique lorsqu'il s'agit d'induire une réponse effectrice destinée à traiter une maladie infectieuse ou un cancer.

III. Les réponses immunitaires

A. Les réponses immunitaires non désirées

Ces réponses peuvent être dirigées contre le vecteur et ses composants, notamment lorsqu'il s'agit de vecteurs d'origine virale (enveloppe, capsid).

En effet, le vecteur viral peut être perçu comme étranger par le système immunitaire, comme lors d'une infection par un virus sauvage. Les réponses font appel à une sollicitation du système immunitaire inné *via* les TLR (*Toll-Like Receptors*). Le système immunitaire adaptatif peut également produire des anticorps neutralisants susceptibles d'activer le complément ou mettre en place une réponse lymphocytaire T cytotoxique.

Avant même le traitement, certains sujets possèdent des anticorps neutralisants contre des virus préalablement rencontrés et dont les sérotypes sont identiques ou proches de ceux des vecteurs utilisés en thérapie génique (vecteurs adénoviraux et les AAV par exemple). Dans ce cas, les anticorps préexistants s'opposent à la pénétration du virus dès la première injection et empêchent le transfert de gène thérapeutique. Ainsi, plus de 60 % de la population générale adulte possède des anticorps anti-AAV.

Les réponses immunitaires dirigées contre les cellules génétiquement modifiées aboutissent à une toxicité et à la perte de l'efficacité thérapeutique par destruction des cellules transduites (exemple de la destruction des hépatocytes transduits par un vecteur AAV dans l'hémophilie B).

Le risque de développement d'une réponse immunitaire dirigée contre le produit du transgène a été rapporté notamment dans le cas de déficits monogéniques liés à des mutations non codantes. Ainsi, la réintroduction par voie génétique de la protéine déficiente peut résulter en une reconnaissance du produit du transgène comme étranger et une perte d'efficacité thérapeutique (exemple des anticorps neutralisants dirigés contre le facteur VIII après thérapie génique de l'hémophilie A).

B. Le syndrome de relargage de cytokines

Un cas particulier d'effet secondaire immunologique de la thérapie génique est représenté par le syndrome de relargage de cytokines après administration de lymphocytes T génétiquement modifiés par un récepteur chimérique (CAR T cells). Dans cette stratégie, des lymphocytes T autologues sont transduits par un vecteur codant pour un anticorps simple chaîne (par exemple, dirigé contre CD19 exprimé dans les hémopathies malignes B) fusionné à des séquences d'activation lymphocytaire. Après administration *in vivo*, la reconnaissance massive des cellules CD19⁺ entraîne la production de cytokines pro-inflammatoire comme l'IL-6, pouvant aboutir à un état de choc.

C. Les stratégies contre les réponses immunitaires non désirées

Différentes stratégies, encore expérimentales, ont été proposées afin de contrôler les réponses immunitaires non désirées au cours de la thérapie génique. L'une d'entre elles consiste à minimiser le risque de réponse immunitaire en réduisant l'expression du gène à une sous-population cellulaire ou un tissu donné par l'utilisation d'un promoteur spécifique de tissu. La nécessité de maintenir un effet thérapeutique à long terme dans une maladie chronique oriente vers l'utilisation d'un vecteur peu immunogène, en tenant compte également du sérotype de ce vecteur. Ainsi, l'usage d'un sérotype d'AAV présent uniquement chez le singe permet de limiter le risque que le patient ait produit des anticorps par une immunisation antérieure.

La minimisation du risque peut aussi reposer sur l'emploi d'une dose faible de vecteur ou de la sélection, dans le cas de thérapie génique destinée à corriger un déficit monogénique, de patients immunologiquement tolérants vis-à-vis du produit du transgène (conservant une expression basale de protéine déficiente). Les protocoles actuels favorisent l'utilisation d'une corticothérapie à visée préventive lors de l'administration du vecteur. Néanmoins,

les immunosuppresseurs sont inconstamment efficaces et non dénués d'effets secondaires. Aussi, l'obtention d'une tolérisation immunologique spécifique en amont de la thérapie génique fait l'objet de recherches à l'heure actuelle.

La prise en charge du syndrome de relargage de cytokines repose sur une reconnaissance précoce des signes cliniques et biologiques, et un traitement par un anticorps anti-IL-6 (Tocilizumab).

D. Les réponses immunitaires souhaitées

Celles-ci s'apparentent aux stratégies vaccinales et correspondent à l'immunothérapie génétique où l'objectif est de faire exprimer, notamment par des cellules présentatrices d'antigène, des séquences d'intérêt pour induire des réponses T cytotoxiques destinées à éliminer par exemple des cellules tumorales.



À retenir

- La thérapie génique fait le plus souvent (mais non exclusivement) intervenir des gènes d'intérêt à visée réparatrice ou substitutive.
- L'apport dans l'organisme de gènes peut entraîner une réponse immunitaire contre le vecteur viral (capside d'AAV par exemple) ou le transgène (protéine d'intérêt).
- L'administration préventive de corticoïdes atténue le risque d'immunisation après thérapie génique par AAV.
- Des stratégies de tolérisation sont en cours de développement pour permettre l'utilisation des thérapies géniques chez les patients immunisés.
- Certaines thérapies géniques anticancéreuses peuvent avoir pour objectif de stimuler les réponses immunitaires.
- Un traitement anti-IL-6 précoce peut éviter le syndrome de relargage de cytokines fréquent après administration de CAR T cells.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00039-0, 00039

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

B978-2-294-75658-0.00040-7, 00040

Chapitre

40

c0200

Entraînement L3

PLAN DU CHAPITRE

QCM	320
Corrigés du QCM	322

Immunologie fondamentale et immunopathologie
© 2018, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Assim4, 978-2-294-75658-0

QCM

1. Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) les réponses exacte(s)?
 - A. La souris NOD est un modèle spontané de souris auto-immune
 - B. La souris NOD est un modèle induit de souris auto-immune
 - C. La souris NOD est un modèle permettant d'étudier le diabète auto-immun
 - D. La souris NOD est un modèle permettant d'étudier la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto
 - E. La souris NOD est un modèle permettant d'étudier la maladie coéliqua
2. Parmi les propositions suivantes quelle est la réponse exacte?
 - A. Le déficit en vitamine B12 de l'anémie de Biermer est associé à la présence d'anticorps antithyroperoxydase
 - B. Le déficit en vitamine B12 de la maladie de Biermer est associé à la présence d'anticorps anti-ADN natif
 - C. Le déficit en vitamine B12 de la maladie de Biermer est associé à la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque
 - D. Le déficit en vitamine B12 de la maladie de Biermer est associé à la présence d'anticorps anti-insuline
 - E. Le déficit en vitamine B12 de la maladie de Biermer est associé à la présence d'anticorps antirécepteur de l'acétyl-choline
3. Parmi les propositions suivantes quelle(s) est (sont) les réponses exacte(s)?
 - A. L'hypersensibilité immédiate de type I n'est pas spécifique d'antigène
 - B. L'hypersensibilité immédiate de type I est une allergie dépendante des IgE
 - C. L'hypersensibilité retardée de type IV est dépendante de lymphocytes B
 - D. Un allergène induit une réponse immunitaire pathogène chez tous les individus
 - E. Le tabagisme est un facteur de risque pour les allergies
4. À propos des maladies lymphoprolifératives :
 - A. La contrepartie cellulaire normale des lymphomes B est un lymphocyte B naïf
 - B. La contrepartie cellulaire normale du myélome est un plasmocyte
 - C. Certains myélomes ne secrètent pas d'immunoglobuline
 - D. Les lymphomes sont des maladies monoclonales
 - E. La partie génétique spécifique d'un clone cellulaire B est la région CDR2 de son immunoglobuline de surface
5. Devant un sujet présentant des épisodes récurrents d'infections ORL, quels sont, parmi les propositions suivantes, le ou les argument(s) orientant vers un déficit immunitaire commun variable?
 - A. Antécédent de purpura thrombopénique idiopathique
 - B. Sexe masculin
 - C. Adulte jeune
 - D. Taux d'IgG à 10 g/L
 - E. Mise en évidence radiographique de dilatations des bronches
6. Parmi les propositions suivantes quelle est la réponse exacte?
 - A. La plupart des IgG reconnaissant les antigènes polysaccharidiques sont des IgG2
 - B. Dans le déficit en IgA, seul le taux circulant des IgA est affecté
 - C. Un déficit affectant les étapes précoces d'activation du complément augmente l'élimination des complexes immuns
 - D. Le syndrome de Di Georges est associé à un thymus hypertrophique
 - E. Le déficit immunitaire commun variable a une transmission autosomique récessive
7. Les cellules permissives à l'infection par le virus VIH sont :
 - A. Les lymphocytes T CD4+
 - B. Les macrophages
 - C. Les lymphocytes NK
 - D. Les cellules dendritiques
 - E. Les lymphocytes B
8. Concernant la réponse immunitaire au cours de l'infection par le virus VIH :
 - A. Les anticorps anti VIH sont protecteurs
 - B. Les lymphocytes T CD8 permettent de contrôler la réplication virale
 - C. La réponse anticorps peut être absente au cours de la primo-infection
 - D. Il n'y a pas de réponse lymphocytaire T CD4+ anti VIH
 - E. La réponse T CD8 n'apparaît qu'à la phase de SIDA
9. Les antigènes tumoraux :
 - A. Peuvent être d'origine virale.
 - B. Peuvent être des antigènes embryonnaires
 - C. Peuvent être d'origine bactérienne
 - D. Peuvent être des antigènes de différenciation du tissu
 - E. Peuvent être des antigènes dérivés des protéines mutées

10. Concernant les lois de la transplantation :
- A. Les greffes syngéniques sont rejetées
 - B. Les greffes allogéniques ne sont pas rejetées
 - C. Les greffes de parent A ou B à un hybride F1 (A × B) ne sont pas rejetées
 - D. Les greffes d'un hybride F1 à un parent sont rejetées
 - E. Les greffes hépatiques peuvent se faire à partir d'un donneur vivant apparenté
11. Parmi les propositions suivantes quelle(s) est (sont) les réponses exacte(s) ?
- A. Avec l'âge, le nombre des cellules souches hématopoïétiques diminue
 - B. Avec l'âge, les cellules souches hématopoïétiques se différencient préférentiellement vers la lignée lymphoïde
 - C. Après la puberté, le thymus produit moins de lymphocytes T naïfs
 - D. L'activation de la télomérase des lymphocytes induit leur sénescence
 - E. Avec l'âge, le ratio du nombre de CD4/CD8 est diminué
12. Concernant les différents types de vaccins :
- A. Les vaccins inactivés exposent à un risque de retour à la virulence de l'agent vaccinal
 - B. Les vaccins inactivés induisent une réponse lymphocytaire T CD4+
 - C. Les vaccins vivants atténués sont les meilleurs immunogènes
 - D. Les vaccins protéiques induisent une réponse lymphocytaire T CD8+
 - E. Les vaccins polysaccharidiques non conjugués sont actifs chez l'enfant
13. Concernant les adjuvants :
- A. Ils sont associés principalement avec les vaccins vivants atténués
 - B. Ils permettent pour certains l'agrégation des antigènes vaccinaux au site d'injection
 - C. Ils permettent pour certains la maturation des cellules dendritiques
 - D. L'aluminium est utilisé avec les vaccins « toxiques »
 - E. L'effet immunostimulant de l'aluminium augmente avec la dose
14. Parmi les mécanismes suivants, lequel n'est pas réputé comme étant impliqué dans le mode d'action d'immunoglobulines intraveineuses dans les maladies auto-immunes ?
- A. Effet des anticorps anti-idiotypes
 - B. Inhibition de la phagocytose via l'interaction avec les Fc récepteurs
 - C. Inhibition de l'activation du complément
 - D. Blocage du FcRn
 - E. Effet immunosuppresseur direct sur les populations lymphocytaires T auto-réactives
15. L'Interféron α :
- A. Est produit essentiellement par les lymphocytes T
 - B. A des effets potentiellement délétères en cas de maladie auto-immune
 - C. Est utilisé avec les antiviraux dans le traitement de l'hépatite C
 - D. Est utilisé dans le traitement des cancers du rein
 - E. Est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques
16. La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) :
- A. Est causée par les lymphocytes T du receveur
 - B. Est une complication des transfusions de plaquettes
 - C. S'observe en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques
 - D. Est associée à un effet antileucémique
 - E. Est absente si donneur et receveur sont hla identiques
17. La formation et/ou le maintien des granulomes qui contrôlent *Mycobacterium Tuberculosis* sont altérés si le système immunitaire est déficient en :
- A. TNF-alpha
 - B. IFN-gamma
 - C. IL-4
 - D. Polynucléaire basophile
 - E. Lymphocytes T
18. La grossesse peut favoriser avant l'accouchement une poussée ou une accélération de la maladie chez une femme atteinte de :
- A. Sclérose en plaques
 - B. Lupus érythémateux disséminé
 - C. Cancer du sein hormono-dépendant
 - D. Syndrome des antiphospholipides (SAPL)
 - E. Rétrécissement mitral
19. Lors d'un bilan de santé annuel chez un individu sain de 35 ans, la constatation d'un retard de 5 ans du rappel vaccinal DT-Polio doit :
- A. Amener à reprendre un programme vaccinal DT-Polio complet
 - B. Amener à proposer une seule injection vaccinale DT-Polio de rappel
 - C. Amener à proposer 3 injections vaccinales DT-Polio espacées d'un mois chacune
 - D. Amener à proposer 3 injections vaccinales DT-Polio espacées d'un mois chacune, puis un rappel à 1 an
 - E. Ne rien faire

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

20. *In utero*, le tube digestif du fœtus sain est, avant rupture des membranes :

- A. Colonisé par la flore bactérienne vaginale maternelle
- B. Colonisé par la flore fécale maternelle
- C. Colonisé suite à des épisodes de bactériémie maternels transitoires
- D. Colonisé uniquement par *bifidum bacterium*
- E. Complètement stérile

21. Un déficit de l'immunité humorale :

- A. Est révélé par une infection à mycobactéries
- B. Se complique d'œsophagite à *Candida*
- C. S'explique par un dosage pondéral des IgG, IgA et IgM
- D. Peut justifier un traitement substitutif en immunoglobulines par voie parentérale
- E. Est une contre-indication au vaccin antigrippal inactivé

22. Au cours de la transplantation d'organe :

- A. Le rejet hyper-aigu est causé par des lymphocytes T du receveur
- B. Le rejet aigu est causé par les lymphocytes T du donneur
- C. La déplétion des lymphocytes T du receveur prévient le rejet aigu allogénique
- D. Une greffe entre faux jumeaux est une allogreffe
- E. Le rejet du greffon est lié à des disparités entre les molécules HLA (*Human Leukocyte Antigen*) du donneur et du receveur

4.

Réponses exactes : B, C, D

5.

Réponses exactes : A, C, E

6.

Réponse exacte : A

7.

Réponses exactes : A, B, D

8.

Réponses exactes : B, C

9.

Réponses exactes : A, B, D, E

10.

Réponses exactes : C, D, E

11.

Réponses exactes : A, C, E

12.

Réponses exactes : B, C

13.

Réponses exactes : B, C, D

14.

Réponse exacte : E

15.

Réponses exactes : B, C, D

16.

Réponses exactes : C, D

17.

Réponses exactes : A, B, E

18.

Réponses exactes : B, C, D, E

19.

Réponses exactes : B

20.

Réponses exactes : E

21.

Réponses exactes : C, D

22.

Réponses exactes : C, D, E

Corrigés du QCM

1.

Réponses exactes : A, C

2.

Réponse exacte : C

3.

Réponses exactes : B, E