

NOTIONS FONDAMENTALES « IMMUNOLOGIE & INFECTIOLOGIE »

(Rédaction : Annick GUIMEZANES & Marion MATHIEU)

[1. INTRODUCTION SUR LES MICROBES]

1.1. Qui sont-ils ?

Les micro-organismes (appelés couramment microbes) sont des organismes microscopiques, invisibles à l'œil nu, et présents presque partout sur Terre. Leur existence a pu être mise en évidence grâce à l'invention du microscope au XVII^{ème} siècle. Il en existe une multitude, allant des organismes très simples faits d'une cellule  (voir encart n°2 - La cellule), aux organismes plus complexes, leurs tailles et formes étant aussi variées. Ils sont généralement classés en quatre groupes :

- Les bactéries ;
- Les champignons  (microscopiques) ;
- Les parasites  ;
- Les virus.

Remarque : les virus sont un cas particulier de microbes. Ils ont besoin d'une cellule hôte pour survivre et se reproduire. De plus, ils sont plus petits et invisibles au microscope optique.

Les micro-organismes ne sont pas tous néfastes, bien au contraire ! A titre d'exemple, nous hébergeons dans notre corps, dix fois plus de bactéries que nos propres cellules et celles-ci sont essentielles au bon fonctionnement de notre organisme (pour la digestion notamment, dans notre intestin) ! Mais certains micro-organismes sont responsables de pathologies, comme illustré dans le tableau ci-dessous. Ces micro-organismes nocifs sont appelés, par conséquent, « pathogènes ».

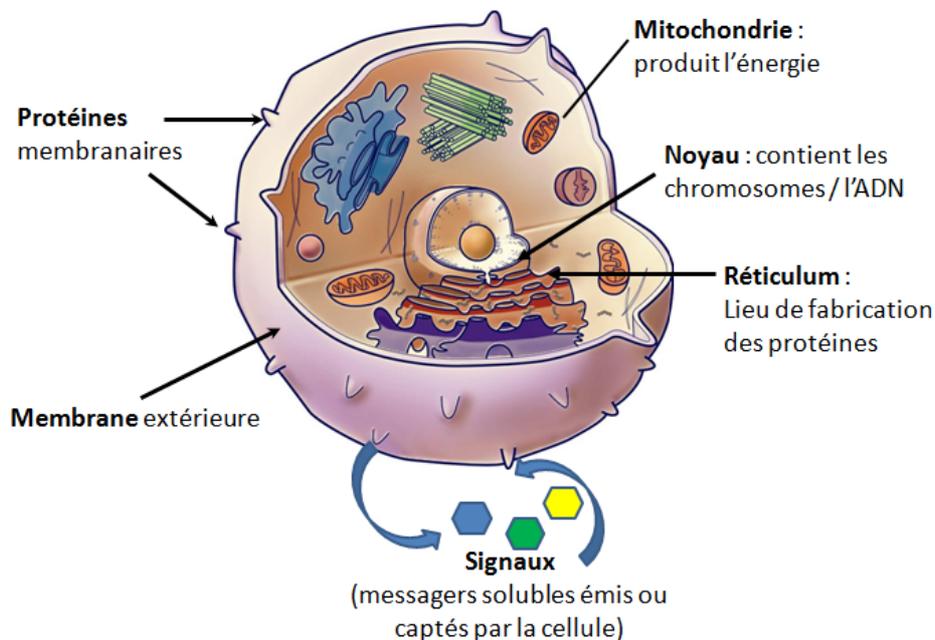
Type de maladie	Nom de la maladie	Agent pathogène responsable
Maladies bactériennes	Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ou bacille de Koch)
	Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>
	Tétanos	<i>Clostridium tetani</i>
	Diphthérie	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	Coqueluche	<i>Bordetella pertussis</i>
Maladies virales	SIDA	VIH
	Hépatites virales	VHA, VHB, VHC
	Poliomyélite	<i>Poliovirus</i>
	Rougeole	<i>Morbillivirus</i>
	Grippe	<i>Influenza</i>
	Rage	<i>Lyssavirus</i>
Maladies parasitaires	Paludisme	<i>Plasmodium spp</i>
	Gale	<i>Sarcoptes scabiei</i>
	Toxoplasmose	<i>Toxoplasma gondii</i>
	Maladie du sommeil	Trypanosome du groupe <i>Brucei</i>
Maladies fongiques	Teigne	Dermatophytes

Exemples de maladies infectieuses et agents pathogènes responsables en fonction de la nature du micro-organisme



Encart n°2 – La cellule

La cellule est l'unité de base de tout être vivant. Certains organismes, comme les bactéries, ne sont faits que d'une seule cellule. A l'opposé, les hommes sont constitués de plus de 10 000 milliards de cellules imbriquées les unes avec les autres. Il en existe quelques centaines de types différents (neurone, cellule cardiaque, cellule musculaire, ...). La cellule est organisée comme une véritable usine miniature, délimitée par sa membrane, avec à l'intérieur, des lieux de stockage, des lieux de production de molécules et d'énergie, des systèmes de communication. Bon nombre de ces fonctions sont assurées par des protéines, elles-mêmes fabriquées à l'aide d'instructions inscrites dans l'ADN , contenu dans le noyau de la cellule.



La membrane de la cellule est constituée majoritairement de lipides (graisses), mais aussi de protéines. La cellule communique avec l'extérieur grâce à des récepteurs présents au niveau de sa membrane : ce sont des protéines qui permettent les interactions et les échanges d'informations de cellule à cellule. Pour transmettre des informations à distance, certaines cellules sécrètent des messagers qui circulent dans le corps et sont reconnus par les récepteurs d'autres cellules.

1.2. Notions de réservoir et de source

On trouve les micro-organismes dans différentes localisations, appelés réservoirs , où ces agents se multiplient et se maintiennent. Il peut s'agir de :

- l'homme (Ex : individu malade pour le bacille de la tuberculose) ;
- l'animal (Ex : mammifères à sang chaud pour le virus de la rage) ;
- l'environnement comme l'eau, l'air et les sols (Ex : le sol pour la bactérie du tétanos).

Ces réservoirs peuvent être :

- endogènes dans le cas où le microbe est présent chez le patient (Ex : bacille de la tuberculose) ;
- exogènes dans le cas où le microbe est présent dans l'environnement du patient (Ex : virus de la rage).

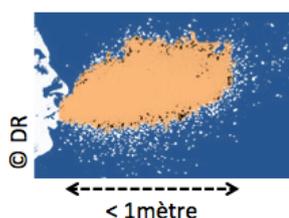
Les notions de réservoirs endogène et exogène sont importantes à connaître car elles permettent d'agir de façon différente en terme de prévention.

A la notion de réservoir est souvent associée la notion de source, qui correspond au fluide biologique où l'agent pathogène est présent et qui peut être à l'origine de l'infection de l'hôte. Dans le cas de la tuberculose, la source correspond aux sécrétions respiratoires, alors que pour la rage, il s'agit de la salive et pour l'hépatite C du sang.

1.3. Mode de transmission et mesures de prévention

La transmission de l'agent pathogène peut se faire selon plusieurs modes, dont les plus fréquents sont :

- par contact direct, notamment au niveau des muqueuses digestives ou sexuelles ;
- par voie aérienne via des gouttelettes (gouttes de grande taille, $>5\mu\text{m}$, véhiculées sur des distances inférieures à 1 mètre) ou des aérosols (gouttes de petite taille, $<5\mu\text{m}$, véhiculées sur de grandes distances pouvant dépasser 10 mètres) ;



Eternuer peut conduire à la projection de 40 000 gouttelettes, alors que tousser ou parler pendant 5 minutes, en génère 3000 !

- par l'intermédiaire d'un vecteur , comme par exemple le moustique anophèle pour le parasite *Plasmodium falciparum* responsable du paludisme.

Certains agents pathogènes peuvent utiliser plusieurs modes de transmission. C'est le cas de certaines fièvres hémorragiques (comme la maladie à virus Ebola) qui peuvent se transmettre à partir d'animaux sauvages contaminés ou par contact avec un patient. Leur haute contagiosité  justifie des mesures d'isolement, de transport et d'analyse des prélèvements stricts ainsi qu'une protection renforcée du personnel soignant.

Enfin, il est important de mettre en regard des notions de contagion (transmission d'une maladie d'une personne à l'autre) et contagiosité (potentiel de contagion), la notion de virulence. Cette dernière est la capacité d'un microbe à induire une maladie grave (virulent = grave, nocif). Ainsi, un virus peut être très contagieux et peu virulent, dans le cas du rhume par

exemple: il se transmet facilement, mais la maladie n'est pas grave. Il peut être contagieux et virulent, comme dans le cas du virus Ebola.

Modes de transmission	Exemples de maladies infectieuses	Exemples de mesures de prévention concernant la population
Contact direct via des muqueuses	Muqueuses digestives : salmonelloses, fièvre typhoïde, poliomyélite, infection au rotavirus. Muqueuses sexuelles : syphilis, mycoplasmoses, infection à VIH, HPV, herpès, ...	Hygiène pour la préparation et la conservation des aliments, cuisson des aliments, eau potable, tout à l'égout, recherche et traitement des porteurs sains, ... Utilisation de préservatifs, vaccination (si le vaccin existe)
Aérienne : aérosols, gouttelettes de salive	Tuberculose, coqueluche, SRAS, rougeole, grippe, infection à rhinovirus, ...	Port de masque, hygiène des mains, vaccination (si le vaccin existe)
Vectorielle	Peste (via les puces des rats), paludisme (via le moustique), maladie de Lyme (via la tique)	Lutte anti-vectorielle individuelle ou collective (moustiquaires, répulsifs, insecticides)
Autres : Transmission verticale (mère-enfant) Transmission par injection médicale ou accidentelle	Syphilis, rubéole, infection à VHB, VIH, toxoplasmose, paludisme, ... Syphilis, infections à VHB, VHC, VIH, paludisme, ...	Vaccination des femmes en âge de procréer (si le vaccin existe), dépistage et traitement précoce chez la femme enceinte, ... Dépistage chez les donneurs de sang ou d'organe

Modes de transmission et mesures de prévention associées

La compréhension du mode de transmission des infections permet de proposer des mesures de protection individuelles et collectives adaptées à la population réceptive, aux malades et au personnel soignant (mesures physiques comme le port de masque ou la mise en place de moustiquaires, mesures d'hygiène, mise en quarantaine, dépistage précoce de malades déjà infectés, ...).

Ces mesures peuvent être associées à différentes stratégies :

- Stratégie d'élimination : celle-ci vise à réduire à zéro cas, l'incidence de la maladie (nombre de nouveaux cas par an), sans parvenir à faire disparaître la présence de l'agent pathogène. C'est le cas par exemple du tétanos, car le réservoir de l'agent pathogène est la terre ;
- Stratégie d'éradication : celle-ci vise à réduire à zéro cas, l'incidence de la maladie et à faire disparaître la présence de l'agent pathogène. L'éradication ne peut être envisagée que si le réservoir du microbe est strictement humain. L'OMS a déclaré, comme objectif, l'éradication de la variole en 1966, mais il n'a été atteint qu'en 1980. Quant à la poliomyélite, son éradication était un objectif de l'OMS pour l'année 1988 ... mais il n'est pas encore atteint.

1.4. Différentes phases de la maladie infectieuse

On distingue classiquement différentes périodes lors de l'infection par un microbe :

Période d'incubation

Il s'agit de la période se situant entre le moment de l'infection (moment où l'agent pathogène pénètre dans l'organisme) et le moment de l'apparition de signes cliniques d'infection. Elle est très variable d'un microbe à l'autre. De plus, pour un même microbe, cette période d'incubation dépend de facteurs liés à l'hôte (fatigue, immunité de l'individu lors de l'entrée de l'agent infectieux ).

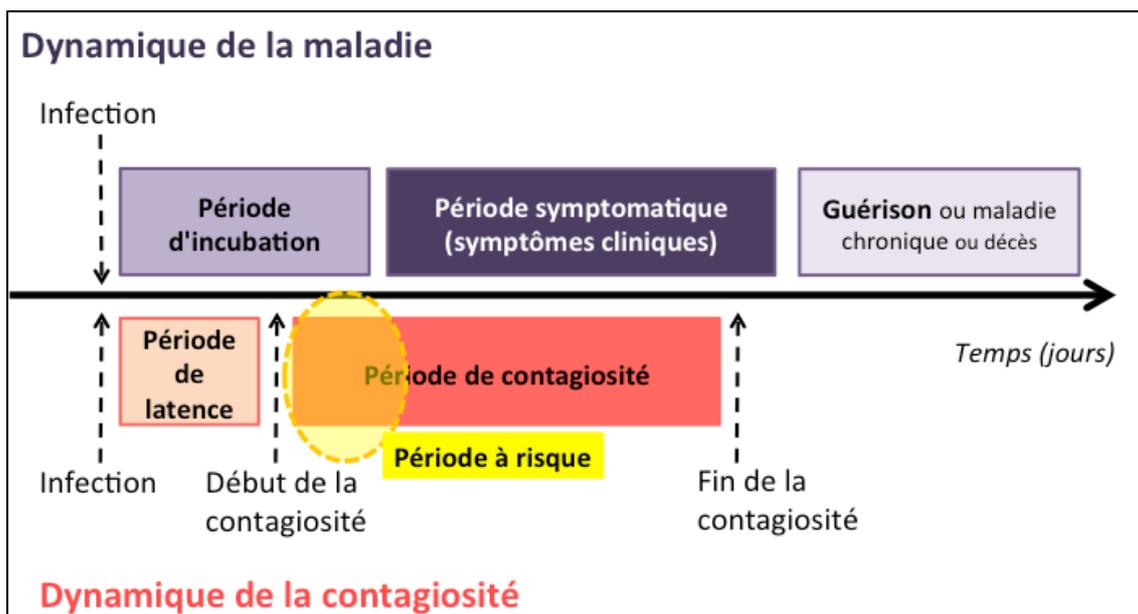
Période de latence

C'est le laps de temps qui s'écoule entre le moment de l'infection et le moment où l'agent devient transmissible à un autre individu.

Période de contagiosité

Il s'agit de la période durant laquelle l'agent infectieux est transmissible d'une personne à l'autre.

En règle générale, la période de contagiosité débute avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Il existe donc souvent, dans le cas des maladies infectieuses, une période à risque où l'individu est contagieux sans savoir qu'il est malade (voir figure ci-après).



Comparaison des dynamiques d'une maladie infectieuse et de sa contagiosité

Source : <http://books.openedition.org/irdeditions/1214>

	Maladie de Lyme	Rougeole	Tuberculose	Coqueluche
Incubation	Généralement de 7 à 14 jours	Généralement de 7 à 8 jours, l'éruption apparaissant à 14 jours	Généralement de 4 à 12 semaines	Généralement de 7 à 21 jours
Période de contagiosité	Pas de transmission inter-humaine	Précède l'apparition des premiers symptômes (3 à 5 jours avant l'éruption) et persiste jusqu'au 5 ^{ème} jour après le début de celle-ci	Tuberculose pulmonaire : 3 mois avant le diagnostic. Après la mise sous traitement adapté, la durée de contagiosité est variable. Même si la souche est sensible et le traitement bien conduit, un isolement respiratoire, de 15 jours en moyenne, est nécessaire.	Forte contagiosité : maximale au moment de la phase catarrhale et au début de la phase quinteuse et jusqu'à 3 semaines après le début des signes en l'absence de traitement antibiotique. Le sujet n'est plus contagieux après 5 jours de traitement antibiotique efficace.

Exemples de durée d'incubation et de période de contagiosité en fonction de la maladie infectieuse

Source : <http://www.inrs.fr/>

1.5. Notions d'endémie, épidémie et pandémie

Aux maladies infectieuses transmissibles sont associées les notions d'endémie , d'épidémie  et de pandémie  :

- L'endémie correspond à la persistance de cas d'une maladie dans un lieu donné (population ou région délimitée) pendant une longue période ;
Exemple : selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2014, il ne reste que 3 pays d'endémie pour la poliomyélite (Afghanistan, Nigéria et Pakistan), alors qu'ils étaient plus de 125 en 1988.
- L'épidémie correspond à l'apparition d'un nombre anormalement élevé de cas d'une maladie, concentrés dans le temps et dans l'espace ;
Exemples : les maladies épidémiques les plus fréquentes aujourd'hui en France sont la grippe saisonnière, la gastro-entérite et la varicelle.
Pour chaque maladie, le seuil épidémique est fixé à un certain nombre de cas pour 100 000 habitants. Il est de 80 pour la grippe saisonnière et de 272 pour la varicelle et les gastroentérites.
- La pandémie est une épidémie qui survient dans une zone géographique très étendue telle qu'un continent ou la planète entière.
Exemple : pandémie de grippe A (H1N1) en 2009.

Les maladies hautement contagieuses ou à risque d'entraîner des épidémies nécessitent un signalement aux autorités de santé locales et internationales, selon les recommandations du Règlement Sanitaire International (RSI), afin de mettre en place des mesures de protection

collectives. La quarantaine est l'isolement de personnes ou d'animaux suspects d'être porteurs d'agents infectieux  transmissibles à une population réceptrice. Sa durée est fonction du temps d'incubation propre à la maladie et elle doit respecter les droits des personnes.

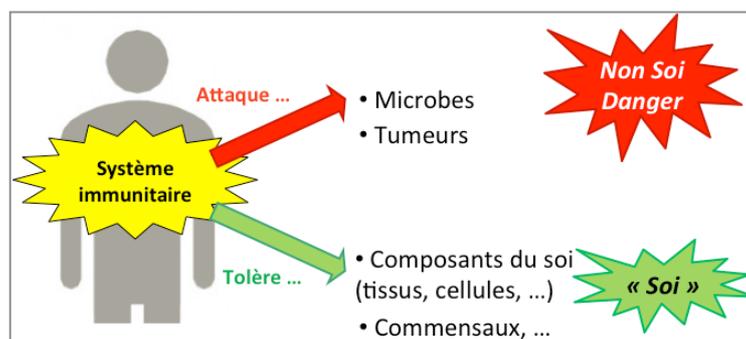
Face à ces pathogènes et ces maladies infectieuses, comment notre organisme se défend-il ? Quels sont les acteurs qui sont impliqués dans cette lutte contre les pathogènes ? C'est le thème du chapitre suivant.

[2. INTRODUCTION SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE]

2.1. Ses fonctions - Notions de « soi » et de « non soi »

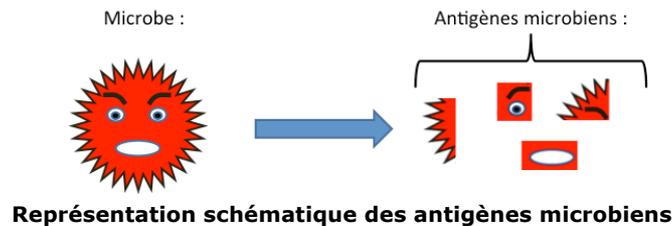
L'existence d'un système de défense de l'organisme était pressentie depuis des siècles : certains individus guérissaient de maladies (peste, variole) qui en tuaient d'autres et ces personnes semblaient protégées lors d'une deuxième exposition à la même maladie. Mis en évidence à partir de la fin du XIX^{ème} siècle, le système immunitaire était considéré alors uniquement comme un système de protection contre l'agression par des agents « étrangers » à l'organisme (appelés « non soi »), en particulier les microbes responsables des maladies infectieuses. Depuis, la connaissance du système immunitaire s'est affinée, et on sait maintenant qu'il est aussi impliqué dans la surveillance des tumeurs et l'intégrité du « soi ».

Quand il fonctionne correctement, le système immunitaire surveille l'écosystème que constitue l'individu, fait le ménage dans notre organisme pour éliminer les déchets et cellules mortes et surtout s'assure qu'aucun danger ne nous menace. Ainsi notre « soi », mais aussi les aliments, ou les microbes commensaux  qui vivent avec nous sont habituellement tolérés car ils ne sont pas identifiés comme des sources de danger. En cas d'infection par un microbe ou en cas de modification du « soi », induite par un virus ou une tumeur (considéré alors comme « non soi » par le système immunitaire), le système immunitaire se met en marche, notamment grâce à une réponse inflammatoire précoce, et implique autant d'acteurs que nécessaire pour éradiquer le « danger ». Puis suit normalement un retour au calme.



Discrimination « Soi » / « Non soi » par le système immunitaire

Les composés reconnus par le système immunitaire et capables de déclencher une réponse de ce dernier sont appelés « antigènes » . La réponse immunitaire peut s'exprimer par la production d'anticorps spécifiques ou par la production de cellules spécifiques. Les antigènes sont des fragments issus généralement d'une protéine, d'un lipide (graisse), d'un glucide (sucre) ou même d'ADN. Dans la suite du document, nous parlerons d'antigènes microbiens, qui sont des fragments de microbes, reconnus comme étrangers et capables de déclencher une réponse du système immunitaire.



2.2. Système immunitaire inné et système immunitaire adaptatif

Tous les organismes vivants (plantes, insectes...) sont capables de réagir à des agressions physiques ou infectieuses grâce à un **système immunitaire** appelé **inné** qui répond rapidement aux intrusions de toute nature, de manière large et peu ciblée. Les organismes vertébrés, dont l'Homme, ont en plus un **système immunitaire** appelé **adaptatif** dont la réponse est très spécifique et adaptée à l'intrus.

Système immunitaire inné

Le corps est protégé des agressions extérieures par de multiples barrières externes et internes : des barrières physiques telles que la peau sont efficaces pour empêcher les poussières, la plupart des microbes et certains produits chimiques de pénétrer dans l'organisme. Au niveau des muqueuses qui constituent des zones d'échanges et des portes d'entrée du monde extérieur, on rencontre en plus des liquides antiseptiques comme la salive ou le mucus intestinal. Cette protection est particulièrement efficace au niveau de la bouche (porte d'entrée des aliments et de l'air) et la sphère génito-urinaire. Dans l'intestin, de nombreux micro-organismes commensaux séjournent et se multiplient, assurant par compétition, une barrière supplémentaire contre l'invasion par des micro-organismes pathogènes.

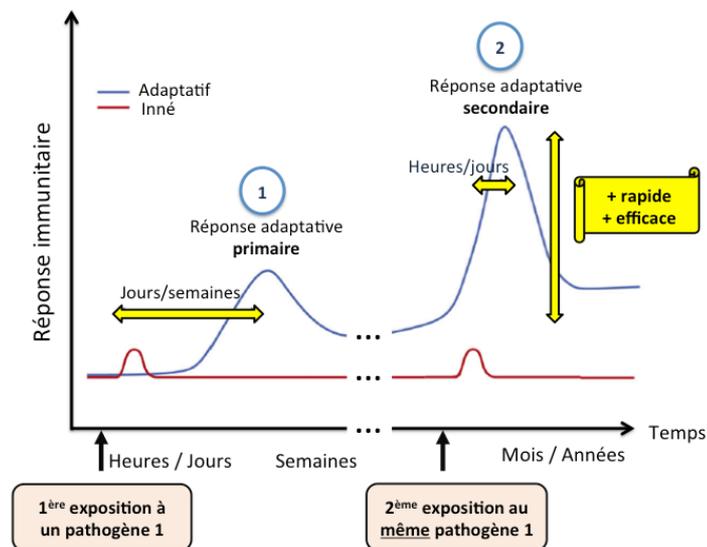
Que ce soit dans la peau ou les muqueuses, des cellules du système immunitaire inné assurent une surveillance et sont capables de détecter des éléments étrangers, de les ingérer (ce phénomène s'appelle la phagocytose 📖) afin de les détruire et de les présenter au système immunitaire adaptatif. Ce sont les premières cellules à être activées en cas de danger. Leur activation entraîne la sécrétion de diverses substances (messagers) qui ont la propriété d'attirer d'autres cellules en renfort. De plus, les cellules phagocytaires activées peuvent ensuite migrer vers des organes spécifiques, comme les ganglions où va s'élaborer la réponse immunitaire adaptative.

Système immunitaire adaptatif

Le système immunitaire adaptatif est une spécialisation des organismes supérieurs qui complète efficacement la réponse innée. Les vertébrés supérieurs qui ont une longue durée de vie, sont amenés à rencontrer de nombreux pathogènes au cours de leur existence, et ce à plusieurs reprises pour un pathogène donné. Ce système adaptatif, qui met en jeu les lymphocytes 📖, est plus lent à se mettre en place mais il présente une grande spécificité et une capacité d'adaptation à la nature du pathogène. Il est également doté de mémoire 📖, ce qui permet à l'organisme de mettre en place une réponse plus efficace et plus rapide lors d'une deuxième rencontre avec le même microbe.

Lors de la première rencontre avec un pathogène, une première réponse du système immunitaire adaptatif, que l'on appelle réponse primaire va se produire et atteindre son pic au bout d'une dizaine de jours (voir courbe bleue ① sur le graphe ci-après). Si le même pathogène est réintroduit plus tard, la réponse, dite secondaire, sera plus rapide (quelques jours), plus

intense, et plus adaptée au pathogène (voir courbe bleue②). Cette réponse secondaire est l'expression de la mémoire du système immunitaire adaptatif. Cette réponse est spécifique: l'introduction d'un pathogène différent (pathogène 2) entraînera à nouveau une réponse primaire anti-pathogène 2 du même type que celle de la première exposition au pathogène 1.



Evolution de la réponse immunitaire adaptative au cours du temps

La mémoire du système immunitaire adaptatif explique que l'on soit immunisé à vie contre certaines maladies développées dans l'enfance. Par exemple, dans le cas d'une réinfection par le virus de la rougeole, la réponse du système immunitaire déjà sensibilisé pendant l'enfance est tellement rapide et efficace que le virus est éliminé sans avoir le temps de se multiplier.

Remarque : la vaccination qui a pour but de protéger la personne lors d'une future rencontre avec un microbe utilise la mémoire du système immunitaire adaptatif. Elle sera abordée en détails dans le chapitre suivant.

Immunité innée 📖	Immunité adaptative 📖
1 ^{ère} ligne de défense contre les pathogènes	2 ^{ème} ligne de défense contre les pathogènes
Agit <i>rapidement</i> (heures ou jours), et est essentielle pour stimuler le système adaptatif	Est relativement <i>lente</i> à se mettre en place (jours ou semaines)
Est déclenchée par des « signaux de danger » ou de dégâts au niveau du tissu	Est déclenchée par la présentation d'un antigène spécifique (par les cellules du système inné)
Est activée par des <i>motifs</i> retrouvés à la surface d'un <i>très grand nombre de microbes</i>	Est <i>très spécifique</i> et adaptée à un microbe bien précis
Même réponse lors d'une exposition ultérieure au même microbe (réponse <i>standardisée</i>)	Réponse + <i>rapide et + forte</i> lors d'une exposition ultérieure au même microbe (mémoire immunologique)
Initie les mécanismes de réparation tissulaire	
Cellules impliquées (liste non exhaustive) : neutrophiles, macrophages et cellules dendritiques	Cellules impliquées: lymphocytes (B et T)

Principales différences entre immunité innée et immunité adaptative

Adapté de : Leo O, *et coll.*, Vaccine immunology, Vol. 1 Issue 1 – Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology



Le **système immunitaire inné** permet une réponse **locale et rapide**, mais **peu spécifique**, aux intrusions de toute nature. De plus, les réactions immunitaires innées ne changent pas en cas d'expositions répétées à un même agent pathogène.

Le **système immunitaire** adaptatif permet une réponse **très spécifique** (adaptée au pathogène) mais plus lente à se mettre en place. Il est aussi doté de **mémoire**. Ainsi, il répond + rapidement et + efficacement aux contacts ultérieurs avec le même agent pathogène.

2.3. Ses acteurs : organes, cellules et messagers

Pour assurer au mieux sa fonction de veille, le système immunitaire est disséminé à travers tout l'organisme.

Les organes

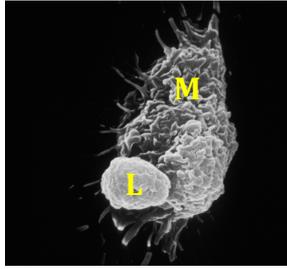
Notre système immunitaire est composé de différents organes :

- Les organes lymphoïdes primaires  qui sont les lieux de fabrication des cellules du système immunitaire et le lieu d'éducation des lymphocytes. Les cellules immunitaires comme toutes les cellules du sang ont une durée de vie courte et sont donc constamment renouvelées, au niveau de la moelle osseuse, située à l'intérieur des os, particulièrement des os plats (os de la hanche et sternum). Après leur fabrication, les lymphocytes sont "éduqués". Cette éducation se fait dans la moelle osseuse pour certains lymphocytes, appelés lymphocytes B  (B pour « *Bone marrow* », moelle osseuse en anglais), et au niveau du thymus, pour d'autres lymphocytes, appelés lymphocytes T  (T pour *Thymus*) ;
- Les organes lymphoïdes secondaires  : ils sont principalement constitués de la rate, des ganglions et des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. Ces différents organes sont disséminés à travers tout l'organisme, principalement aux portes d'entrée des pathogènes, et jouent le rôle de lieu de rencontre et de dialogue entre cellules du système immunitaire inné et cellules du système immunitaire adaptatif.

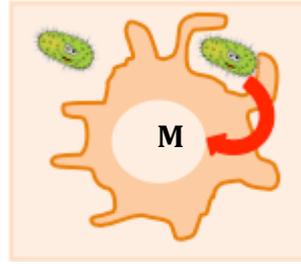
Les cellules

Les cellules du système immunitaire sont appelées « globules blancs » ou « leucocytes ». Il en existe une dizaine de types différents mais nous nous limiterons aux cellules suivantes :

- les cellules phagocytaires qui incluent notamment les macrophages  et les cellules dendritiques. Elles détectent le microbe, le « mangent » (on dit « phagocytent »), le détruisent ou le neutralisent. Elles présentent des morceaux de ce pathogène, les antigènes microbiens, aux lymphocytes. Pour remplir leurs fonctions, elles sont aux endroits stratégiques où elles peuvent rencontrer des microbes ou des particules : poumons, reins, foie, rate, peau, ...

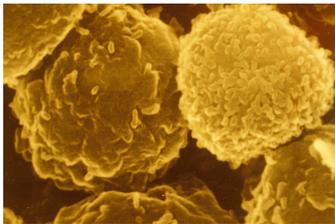


Macrophage (M) et lymphocyte (L)
(source : U277 - ©Inserm)

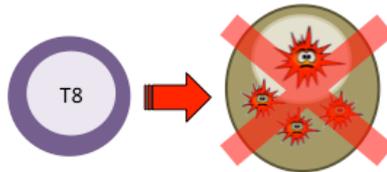


Représentation schématique d'un macrophage phagocytant un microbe

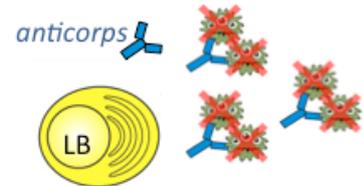
- les lymphocytes (B et T) sont pourvus de récepteurs capables de reconnaître les antigènes « non soi » dangereux, ce qui provoque une réponse spécifique et adaptée. Les lymphocytes B, une fois activés, produisent les anticorps. Les lymphocytes T peuvent jouer plusieurs rôles : certains orchestrent la réponse immunitaire adaptative (lymphocytes T4), d'autres tuent des cellules infectées par un microbe (lymphocytes T8), des sous-populations de lymphocytes T4 activent la réponse inflammatoire (Th17) et d'autres interviennent dans la régulation de la réponse immunitaire et le retour au calme (lymphocyte T régulateurs ou T_{reg}).



Lymphocytes mature et immature. Le lymphocyte mature (clair) présente de nombreuses villosités à sa surface. Il est entouré ici de lymphocytes immatures moins riches en villosités. x4000
(source : Dantchev Dimitri - ©Inserm)



Représentation schématique d'un lymphocyte tueur T8 détruisant une cellule infectée par un virus



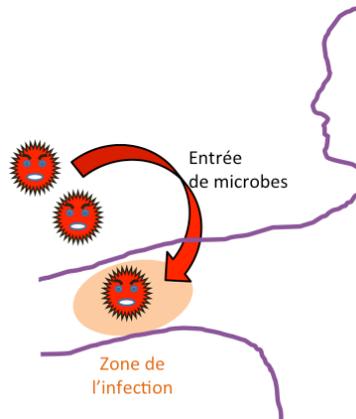
Représentation schématique d'anticorps, produits par le lymphocyte B (LB), neutralisant les microbes circulant dans le sang

Les messagers ou médiateurs

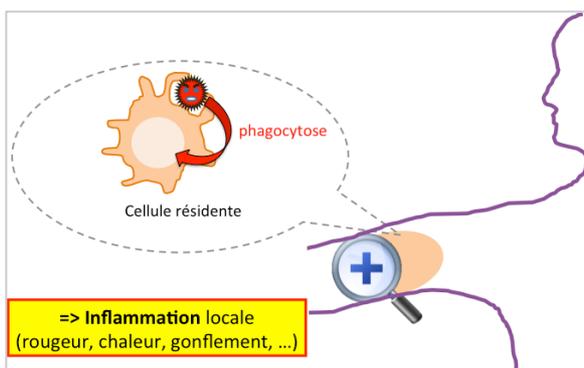
Les différentes cellules participant à la réponse immunitaire communiquent entre elles par des médiateurs, qui ont dans le système immunitaire un rôle équivalent aux hormones. Ces médiateurs appelés cytokines sont produits par des cellules activées pour stimuler d'autres cellules, à distance. Par exemple, un macrophage qui phagocyte un microbe produit une cytokine qui va attirer des lymphocytes T, alors qu'un lymphocyte T4 « chef d'orchestre » produit d'autres cytokines qui permettront d'activer des lymphocytes B pour produire des anticorps ou des lymphocytes T8 pour tuer des cellules infectées.

2.4. Mise en place de la réponse immunitaire

Nous allons prendre le cas d'une blessure au niveau de la peau (coupure par exemple), qui constitue la porte d'entrée de microbes dans les tissus sous la peau.



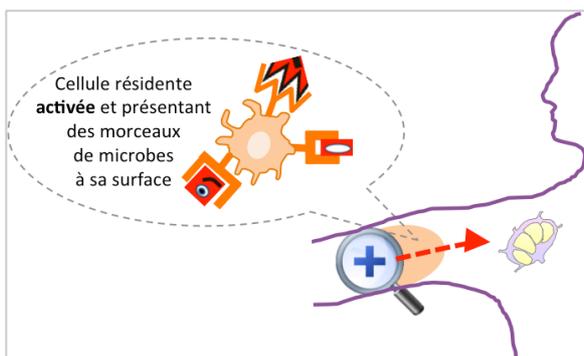
Quelles sont les différentes étapes d'activation du système immunitaire ?



1- Activation du système immunitaire inné localement (phase précoce ; immédiatement à quelques heures)

Les cellules résidentes présentes dans les tissus, notamment les macrophages, détectent l'entrée du microbe grâce à des récepteurs présents à leur surface. Elles le phagocytent. Puis, elles « donnent l'alerte » en sécrétant des messagers solubles appelés cytokines, afin de faire venir en renfort les cellules du système inné, patrouillant dans le sang.

Cette première phase correspond à la réponse inflammatoire au niveau du tissu et elle est associée aux signes principaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, gonflement et douleur.

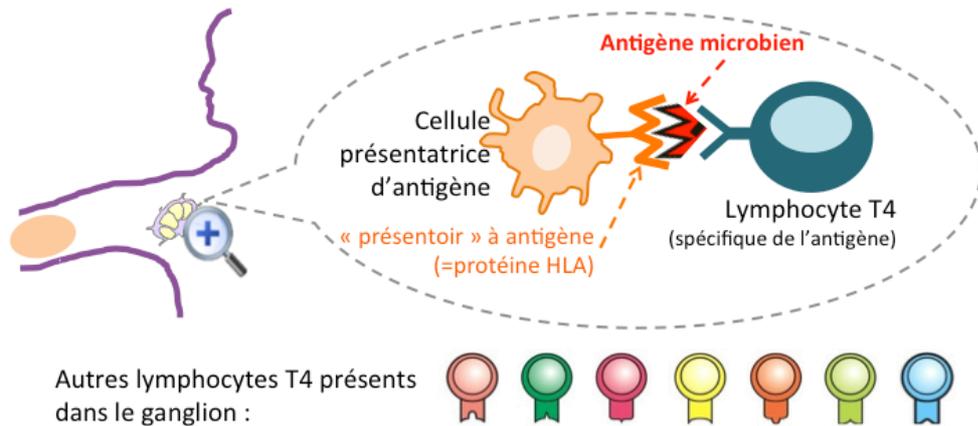


2- Migration des cellules résidentes activées vers le ganglion le plus proche (quelques heures)

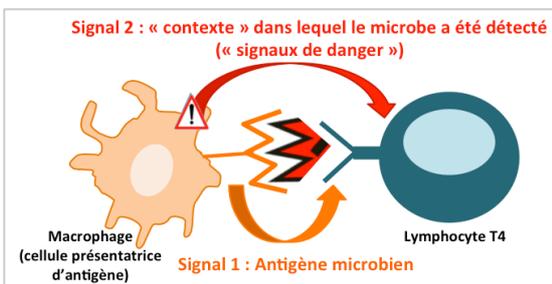
Les macrophages, ayant phagocyté le pathogène, présentent à leur surface des morceaux de ce microbe (les antigènes microbiens) et des molécules qui reflètent leur activation par les pathogènes phagocytés. Ils quittent alors le tissu et migrent jusqu'au ganglion le plus proche pour présenter aux lymphocytes ces antigènes microbiens et donner ainsi l'alerte.

3- Communication entre systèmes immunitaires inné et adaptatif (7 à 24h)

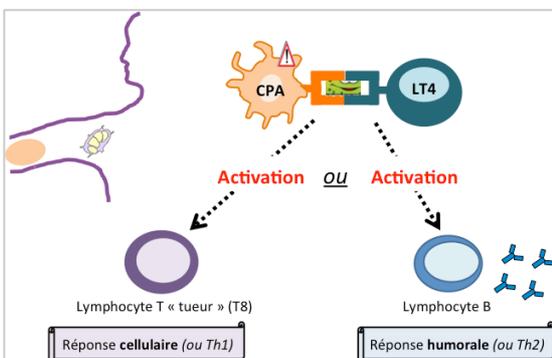
A l'arrivée dans le ganglion, les cellules présentatrices d'antigènes qui ont été activées interagissent avec les lymphocytes T4 (« chef d'orchestre ») spécifiques de l'antigène.



Les lymphocytes T4 reçoivent en réalité deux signaux de la cellule présentatrice d'antigène [📖] : le premier signal donne l'information sur l'antigène microbien, le deuxième signal donne l'information sur l'état d'activation du macrophage (ce que l'on appelle communément les « signaux de danger »). C'est la présence simultanée de ces deux signaux qui conduit à l'activation du lymphocyte T4, et à sa multiplication à l'identique.

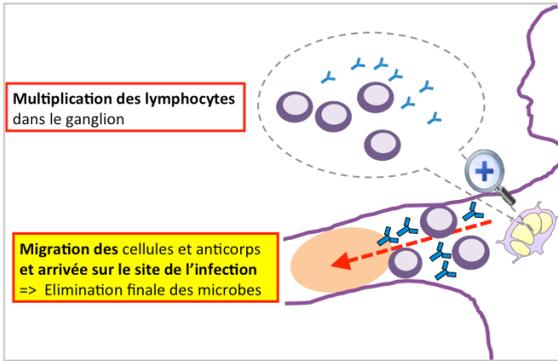


4- Activation du système immunitaire adaptatif (phase tardive ; 2 jours)



En fonction des informations que le lymphocyte T4 « chef d'orchestre » reçoit de la cellule présentatrice d'antigène, il va activer à son tour soit majoritairement les lymphocytes T8 « tueurs » (réponse dite « cellulaire » ou *Th1*), soit majoritairement les lymphocytes B producteurs d'anticorps (réponse dite « humorale » ou *Th2*).

L'activation des lymphocytes B ou T8 conduit à leur multiplication à l'identique ce qui se matérialise par un ganglion qui grossit en taille (*nous avons tous déjà senti un ganglion sous les aisselles, plus gros qu'à l'habitude, à la suite d'une coupure ou une piqûre au bras*). La réponse cellulaire est la mieux adaptée dans le cas de microbes infectant des cellules (bactérie intracellulaire ou virus), alors que la réponse humorale est la mieux adaptée si le microbe circule librement dans l'organisme (bactérie extracellulaire ou parasite).



5- Migration des lymphocytes et anticorps vers le site de l'infection (3 à 5 jours)

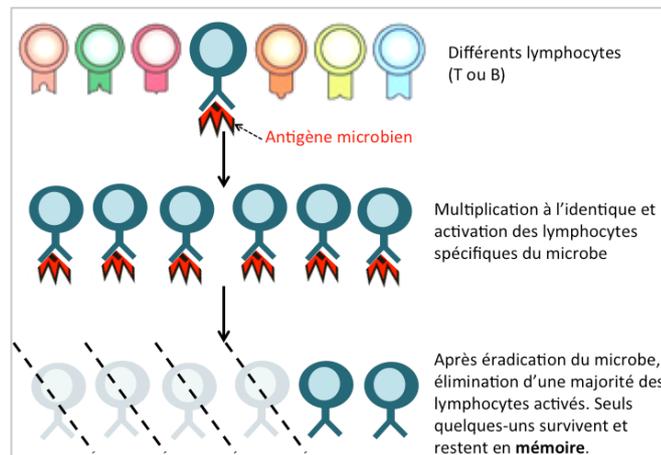
Une fois que l'ensemble des cellules (lymphocytes T4, lymphocytes B producteurs d'anticorps, lymphocytes T8 tueurs des cellules infectées) est opérationnel, toutes ces cellules et anticorps très spécifiques du microbe sortent du ganglion et migrent vers le lieu de l'infection. Par leur action conjuguée et coordonnée, ils vont alors débarrasser l'organisme du pathogène.

En tout, il faut compter environ une semaine pour que la réponse adaptative puisse se mettre en place efficacement au niveau du tissu lésé.

6- Retour au calme et mise en place de la mémoire (7 à 10 jours)

La réponse immunitaire doit être limitée dans le temps et s'arrêter quand il n'y a plus de danger. La phase de réparation dépend du degré de lésion au niveau du tissu et peut prendre 10 à 15 jours. Dans le meilleur des cas, les microbes ont été éliminés par les cellules du système immunitaire. Les produits de dégradation et les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages présents au niveau du tissu. Ces derniers vont, de plus, sécréter des cytokines induisant la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Une sous-population de lymphocytes, les lymphocytes T régulateurs, interviennent aussi dans cette phase de retour au calme.

La majorité des lymphocytes ayant été activés par la présence du microbe est éliminée lorsque l'infection est résolue. Néanmoins, une faible proportion de lymphocytes T et B activés survit et garde la mémoire du pathogène. Ce sont ces lymphocytes qui seront activés en cas de 2^{ème} rencontre avec le même microbe et permettront ainsi une réponse plus rapide et plus efficace du système immunitaire adaptatif.

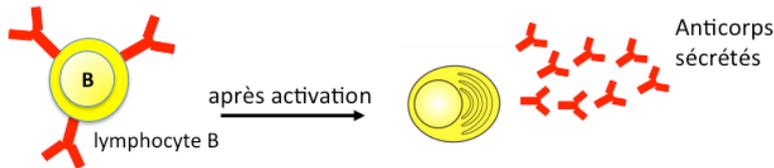




Encart n°3 – Les anticorps

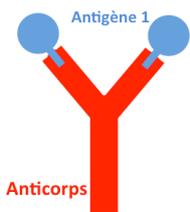
Les anticorps sont des protéines fabriquées par les lymphocytes B activés, en réponse à la présence d'un corps reconnu comme étranger (ex : antigène microbien).

Synonyme : immunoglobulines  ou Ig

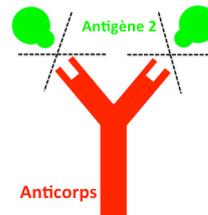


Reconnaissance spécifique de l'antigène

Un anticorps est capable de reconnaître un antigène, de s'y fixer afin de le neutraliser. Chaque anticorps reconnaît spécifiquement un antigène donné, comme illustré dans le schéma ci-dessous. Ainsi, un anticorps dirigé contre le virus de la grippe est capable de reconnaître et se fixer au virus de la grippe, mais il ne reconnaîtra pas et ne se fixera pas au virus de la rougeole.



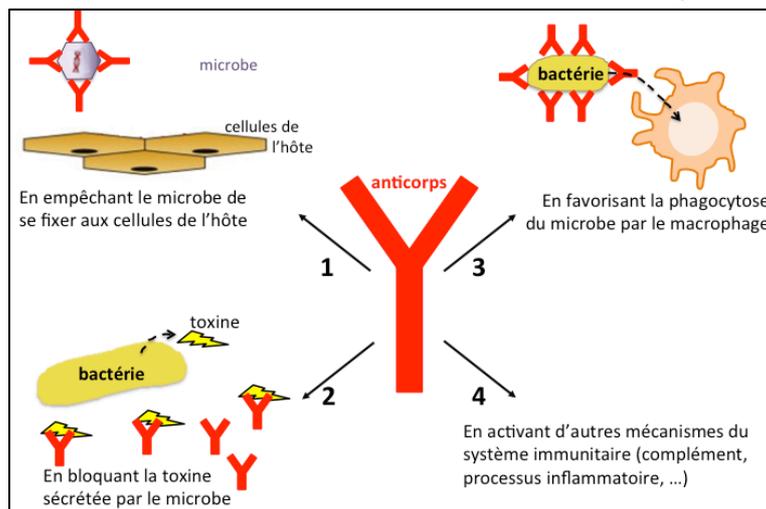
: liaison spécifique entre l'anticorps et l'antigène 1 (ex : virus de la grippe)



: pas de liaison spécifique entre l'anticorps et l'antigène 2 (ex : virus de la rougeole)

Modes d'action

Les anticorps contribuent à l'élimination du microbe de différentes façons :



(schéma adapté de *Perspectives in Vaccinology* Oberdan Leo O. et coll., 1 (2011))

Un anticorps est qualifié de **neutralisant** quand il se fixe à l'antigène microbien au niveau d'un site essentiel dans la fonction du microbe et bloque ainsi son action. On parle alors de neutralisation du pathogène (cas 1, 2 & 3 dans le schéma ci-dessus).



Encart n°3 (suite) – Les anticorps

Les anticorps circulant dans l'organisme sont aussi appelés immunoglobulines, ou en abréviation « Ig » .

Sans entrer dans le détail, ces immunoglobulines sont réparties, chez les mammifères, en cinq classes selon la structure des chaînes qui les composent :

- IgG : il s'agit des immunoglobulines prédominantes (70-75%) dans le sérum humain normal ;
- IgA : elles comptent pour environ 15 à 20 % des immunoglobulines sériques. Ce sont les immunoglobulines prédominantes dans les sécrétions des muqueuses (comme la salive, le lait, sécrétions trachéo-bronchiques et génito-urinaires) et au niveau de la peau ;
- IgM : Ce sont les plus grosses des immunoglobulines, on les retrouve uniquement dans les vaisseaux (sanguins et lymphatiques). Ces immunoglobulines se lient faiblement à l'antigène mais ont une grande capacité d'agglutination ;
- IgD : ces immunoglobulines sont très faiblement représentées dans le sérum ;
- IgE : elles sont peu présentes dans le sérum. On les retrouve majoritairement fixées à des cellules immunitaires (mastocytes) et elles participent à l'immunité contre certains parasites et aux phénomènes d'allergie.

Chez l'homme, le système immunitaire du nouveau-né n'est pas encore compétent et le fœtus est protégé passivement par des anticorps maternels, transportés sélectivement à travers le placenta (cas de tous les Ig sauf les IgM) ou via le lait maternel pour les nourrissons.

Au cours d'une infection, les premières immunoglobulines produites sont des IgM, puis des IgG. Ainsi l'analyse du type d'anticorps et de leur spécificité permet de savoir si l'infection est en cours ou passée.