

Chapitre 1. Concepts fondamentaux

Quelques définitions :

- l'immunologie est la science qui étudie le système immunitaire¹ ;
- le système immunitaire est un ensemble de cellules et de tissus assurant l'immunité de l'organisme ;
- l'immunité est un ensemble de mécanismes intégrés visant à protéger l'organisme des agressions microbiennes et des proliférations malignes.

1. La nécessité d'un système de défense

1.1. Mise en place au cours de l'évolution

Une étape importante au cours de l'évolution fut le passage de l'état unicellulaire à l'état pluricellulaire conduisant à des organismes animaux de plus en plus complexes. Ces métazoaires représentaient alors des niches écologiques intéressantes pour des organismes parasites². En outre, les pluricellulaires ont mis en place au cours de l'évolution des tissus et des organes différenciés imposant une régulation minutieuse de la dynamique cellulaire (contrôle du cycle cellulaire, de la différenciation et de la mort cellulaire). Ces organismes complexes sont ainsi à la merci de deux dangers : soit être envahi par des organismes parasites (bactéries, virus, parasites eucaryotes), soit subir un dérèglement cellulaire conduisant à une multiplication incontrôlée de certaines populations cellulaires de l'organisme (cancérisation) ou à des stress cellulaires importants.

Le maintien sur Terre des métazoaires a été notamment permis par la mise en place d'un système de défense efficace, capable :

- de faire face à un environnement microbien extrêmement diversifié et changeant ;
- de déceler les infections ;
- de lutter sans attaquer ses propres composants tout en économisant cellules et énergie.

Au cours de l'évolution, des systèmes tissulaires, cellulaires et moléculaires assurant une lutte contre ces parasites ont été sélectionnés. Ils constituent le système immunitaire de l'organisme qui se défend face à des intrus ou des situations dangereuses.

1 La racine latine *immunitas* signifiait être exempté des obligations civiles dans la Rome antique.

2 **Parasite** : si on étudie les relations entre êtres vivants, le parasite vit aux dépens de son hôte tout en lui portant préjudice (virus, certaines bactéries et certains eucaryotes).

Ainsi, l'immunité des animaux repose sur plusieurs lignes de défense, allant des plus rudimentaires (barrières physiques ou biochimiques comme la peau) aux plus raffinées (défenses cellulaires comme les lymphocytes). De leur côté, les micro-organismes intrus ont développé des contre-mesures, détournant ces systèmes de défense. Le système immunitaire s'est ainsi construit au cours de l'évolution par étapes, par surenchères successives, en coévolution avec les parasites.

1.2. Rôles du système immunitaire

L'Homme fait partie des organismes les plus complexes de la biosphère. Il demeure exposé en permanence aux agressions microbiennes et parasitaires et à des dérèglements cellulaires.

Le système immunitaire participe au maintien de l'intégrité de l'organisme. C'est un système assurant l'élimination de tout intrus ou de toute situation dangereuse (apparition de cellules modifiées) dans l'organisme. Cette fonction implique la capacité à identifier les intrus ou les cellules altérées et à mettre en place rapidement des mécanismes de défense appropriés assurant leur éradication avant qu'ils n'aient eu le temps de nuire. Il est ainsi crucial pour le système immunitaire de faire d'une part, la distinction entre le soi¹ et le non-soi et d'autre part de reconnaître les situations dangereuses pour l'organisme.

Ainsi, la fonction principale du système immunitaire est de lutter contre les micro-organismes. Cependant ces derniers sont particulièrement nombreux et divers, et leurs cycles de multiplication souvent rapides. L'infection de l'hôte par des micro-organismes se fait en plusieurs étapes qui sont contrées par les mécanismes de défense de l'immunité (figure 1.1) :

- ❶ **Pénétration des micro-organismes.** Les muqueuses sont plus fragiles que la peau. Elles séparent le milieu intérieur de l'extérieur par un épithélium simple qui est la cible favorite des bactéries, virus et parasites. Une première ligne de défense y est déployée par le système immunitaire.
- ❷ **Multiplification des micro-organismes dans le tissu sous-jacent.** La prolifération des micro-organismes est rapide, une course s'installe entre leur prolifération et leur élimination par les mécanismes de l'immunité.
- ❸ **Lésions tissulaires.** Les micro-organismes proliférant se nourrissent des tissus envahis ou prolifèrent à l'intérieur des cellules en causant des lésions cellulaires et tissulaires. Les mécanismes de défense mis en place peuvent eux aussi causer des dégradations tissulaires. Le système immunitaire participe aussi à l'homéostasie² et à la réparation des tissus.

1 Le soi est l'ensemble des propres composants de l'hôte alors que le non-soi correspond à tout sauf le soi.

2 **Homéostasie** : du grec *homoios* : semblable et *stasis* : position ; maintien entre d'étroites limites des principales constantes physiologiques et par extension est l'ensemble des mécanismes internes de régulation en ce qui concerne les tissus, organes ou systèmes.

- ④ Dissémination des micro-organismes dans tout l'organisme *via* le sang ou la lymphe. À cette étape, la situation est particulièrement dangereuse pour l'hôte. Les défenses de l'immunité continuent à lutter de manière généralisée.

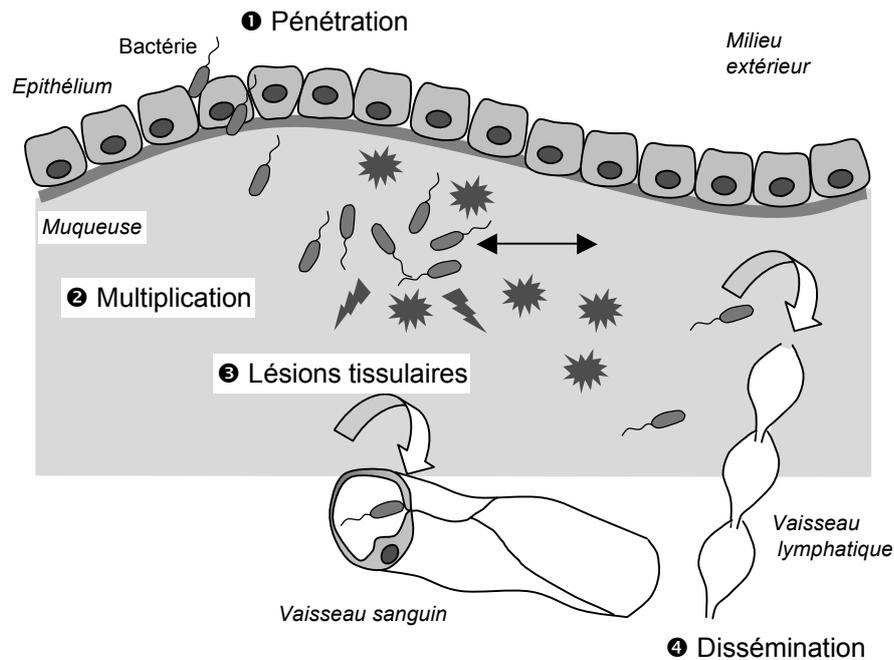


Figure 1.1. Les étapes de l'infection de l'hôte par un micro-organisme.

Heureusement, tous les micro-organismes qui nous envahissent ne parviennent pas à la quatrième étape et sont éliminés avant. Les micro-organismes qui causent des maladies se distinguent des autres par la possession d'un pouvoir pathogène¹, qui bien souvent leur permet d'éviter ou de contrer des défenses de l'immunité et ainsi de se maintenir dans notre organisme. Plus un micro-organisme détourne un nombre important de système de défense, plus il sera apte à persister et plus il représentera une menace importante. Ainsi, notre système immunitaire nous protège d'un grand nombre de micro-organismes mais reste à la merci des pathogènes les plus virulents² (tableau 1.1).

1 **Pouvoir pathogène** : ensemble des mécanismes mis en place par le micro-organisme occasionnant des nuisances à son hôte ; c'est la capacité à provoquer une maladie.
 2 **Virulence** : intensité du pouvoir pathogène.

	Éliminés par le système immunitaire	Non éliminés mais contenus par le système immunitaire	Mortels
Virus	Influenza* (grippe) Virus de la rougeole* Rhinovirus (rhume) Rotavirus (gastro-entérites)	Virus d'Epstein-Barr (MNI) <i>Herpes simplex virus</i>	Ebola (fièvres hémorragiques) VIH (SIDA) Virus de la rage Virus de la variole
Bactéries	<i>S. aureus*</i> (furoncle...) <i>S. pyogenes*</i> (angine) <i>E. coli*</i> (infection urinaire) <i>S. typhi*</i> (fièvre typhoïde)	<i>M. tuberculosis</i> <i>B. suis</i> (brucellose)	<i>V. cholerae</i> <i>C. tetani</i> <i>N. meningitidis</i> <i>C. dyptheriae</i>
Parasites unicellulaires	<i>C. albicans</i> (candidose) <i>A. fumigatus</i> (aspergillose) <i>T. gondii</i> (toxoplasmose) Amibe (diarrhées)	Trichophyton (mycoses) Microsporium (mycoses)	<i>P. falciparum</i> (malaria)
Vers		<i>Ascaris lumbricoides</i> (ascaridiose)	Schistosome (schistosomiasis ou bilharziose)** Filaires (filariose)** <i>S. stercoralis</i> (anguillulose)**

Tableau 1.1. Exemples de pathogènes combattus par le système immunitaire.

MNI : mononucléose infectieuse, SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, * ces pathogènes peuvent parfois être mortels (souches très virulentes ou individus affaiblis), ** pathogènes mortels après une longue maladie chronique.

2. Immunités innée et adaptative

Le système immunitaire peut être divisé artificiellement en deux composantes fonctionnelles : l'immunité innée (présente chez tous les métazoaires) et l'immunité adaptative (présente uniquement chez les vertébrés) (figure 1.2).

2.1. L'immunité innée

L'immunité innée est la première à apparaître il y a 800 millions d'années. Très rudimentaire chez les animaux les plus simples (éponges, cnidaires), on la trouve de plus en plus élaborée au cours de l'évolution, avec un fort degré de complexité chez l'Homme. Cette immunité est aussi qualifiée de naturelle ou encore de non spécifique.

L'immunité innée est basée sur un ensemble de mécanismes de défense présents dès la naissance et génétiquement hérités. L'organisme est capable de se défendre immédiatement de manière innée (d'où son nom) contre les micro-organismes, sans apprentissage. Leur reconnaissance est basée sur des récepteurs dont les gènes ont

été sélectionnés au cours de la coévolution de l'immunité innée avec les micro-organismes.

Les principales caractéristiques de l'immunité innée sont les suivantes :

- elle est rapidement mobilisable, toujours prête à intervenir, présente en tout point de l'organisme ;
- elle constitue une première ligne de défense ;
- ses modes d'action sont invariables et ne s'adaptent pas aux micro-organismes au cours du temps.

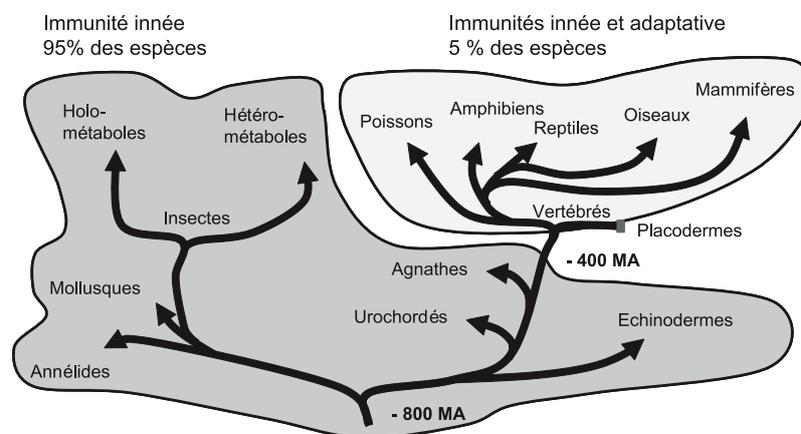


Figure 1.2. L'immunité chez les métazoaires au cours de l'évolution.

MA : millions d'années. D'après J. Hoffmann, *Lettre de l'Académie des Sciences*, 2003, 8 : 2.

2.2. L'immunité adaptative

Il y a 400 millions d'années, une révolution s'est opérée au sein du système immunitaire avec l'apparition de nouveaux outils assurant la détection et l'élimination des micro-organismes. Une deuxième immunité, s'intégrant à la première, allait voir le jour.

L'originalité de l'immunité adaptative vient de son mode de reconnaissance des intrus. La création d'une extraordinaire diversité de récepteurs (encore appelés immunorécepteurs) permet de faire face à la diversité du monde microbien. Cependant, la taille du génome des animaux ne permet pas de posséder un gène pour chaque immunorécepteur. Une solution à ce problème est basée sur le principe suivant : chaque individu hérite d'un jeu de gènes qu'il doit recombinaison aléatoirement pour synthétiser un grand nombre d'immunorécepteurs dont certains se trouveront dirigés contre les micro-organismes. Ces récepteurs sont générés avant même la confrontation avec les micro-organismes. Lors de la confrontation avec un intrus, cette immunité devra ensuite être capable de sélectionner le bon immunorécepteur, spécifique de cet intrus et de

mettre en place les défenses adaptées à cet intrus identifié. On qualifie pour ces raisons cette immunité d'adaptative ou de spécifique ou encore d'acquise. Ainsi, l'immunité adaptative, contrairement à l'immunité innée, a abandonné les acquis évolutifs pour reconnaître les micro-organismes, au profit d'un mécanisme basé sur une approche statistique du monde du non-soi.

Les principales caractéristiques de l'immunité adaptative sont :

- les mécanismes effecteurs de cette immunité ne préexistent pas, ils s'acquièrent spécifiquement face à un intrus donné, s'y adaptent et permettent sa destruction ;
- les mécanismes effecteurs sont en outre conservés, mis en mémoire au cas où surviendrait une nouvelle rencontre avec le même intrus. Le système immunitaire adaptatif se construit ainsi au cours de la vie de l'individu en fonction des micro-organismes rencontrés et garde en mémoire ces rencontres, comme par apprentissage.

Chez l'Homme, ces deux immunités coexistent. Elles sont étroitement imbriquées et coopèrent activement pour parvenir à l'élimination des micro-organismes (figure 1.3).

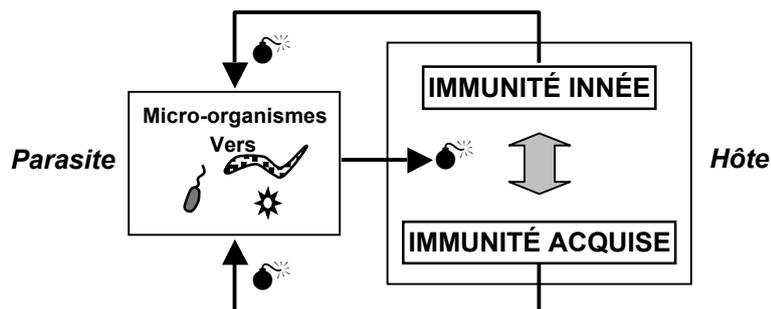


Figure 1.3. Coopération des immunités innée et acquise dans l'élimination des parasites lors de l'interaction hôte-parasite.

3. Les débuts de l'immunologie

3.1. La naissance de l'immunologie

3.1.1. La variolisation

Au cours des siècles, de nombreuses épidémies ont décimé le continent européen. Peu de chose était connu sur la cause de ces maladies, mais certains avaient remarqué que les personnes ayant survécu à une maladie l'attrapaient rarement une seconde

fois. Thucydide fut le premier à rapporter de tels faits au cours de grandes épidémies de peste à Athènes, il y a 25 siècles.

Au cours des siècles, certains peuples ont ainsi appris à éviter des maladies en provoquant au préalable chez les individus, une forme atténuée de cette maladie. La variole, maladie virale se manifestant par des éruptions cutanées purulentes, était jusqu'au XIX^e siècle, un véritable fléau. Elle fut combattue en Chine par la technique de la variolisation, dès le V^e siècle. Cette pratique consistait à prendre des croûtes de personnes atteintes de la variole et à les conditionner plusieurs années en vase clos. Les nourrissons étaient ensuite traités en introduisant un morceau de ces croûtes dans la narine. Cette technique, bien que très risquée, a été longtemps pratiquée et transposée jusque dans l'Empire ottoman. Effectivement, cette pratique occasionnait les symptômes atténués de la maladie puis protégeait le patient, mais parfois transmettait la variole.

3.1.2. L'observation de E. Jenner

E. Jenner était un médecin de campagne qui avait constaté que nombreux de ses patients vachers ne contractaient pas la variole lors d'épidémies. En outre, un bon nombre de ces vachers avaient eu auparavant la picote ou vaccine des vaches, maladie bénigne chez l'Homme mais proche de la variole chez les bovins. Il tenta alors, en 1796, de protéger artificiellement un jeune garçon en lui inoculant le liquide d'une pustule de vaccine. Dix jours après, une pustule vaccinale apparut sur le lieu de l'inoculation attestant d'une réaction de l'organisme. Quelque temps après, l'ancienne technique de variolisation fut tentée sur le garçon qui ne présenta aucun symptôme consécutif à ce procédé. L'inoculation pratiquée par E. Jenner l'avait donc protégé.

E. Jenner promulgua sa méthode qui avait l'avantage d'être beaucoup moins risquée que la variolisation. Cette pratique contre la variole fut généralisée en Europe dès le début du XIX^e siècle.

3.1.3. L'apport de L. Pasteur

L. Pasteur fut le premier, dès les années 1880, à rationaliser et démontrer expérimentalement que certaines maladies étaient causées par des germes et que chaque micro-organisme reproduisait invariablement la même maladie. Il invalida alors la théorie de la génération spontanée et se mit à étudier les agents responsables de maladies comme le choléra des poules, l'anthrax et la rage. L. Pasteur découvrit avec E. Roux que l'inoculation de souches de bacilles du choléra peu virulentes à des poules protégeait ces animaux d'une seconde infection avec des bacilles virulents. Les résultats obtenus empiriquement par E. Jenner avec la variole étaient alors démontrés expérimentalement et rationnellement par L. Pasteur. Ce dernier appela cette pratique d'immunisation prophylactique, la vaccination, en hommage à E. Jenner et ses essais avec le virus de la vaccine. En 1885, L. Pasteur vaccina pour la première fois un être humain contre

la rage. L'immunologie, science qui étudie les mécanismes conférant une immunité à l'organisme, naquit ainsi dans le laboratoire de L. Pasteur.

3.2. Les premières théories en immunologie

3.2.1. La théorie cellulaire de l'immunité

Dans les années 1880, le zoologiste russe E. Metchnikov (prix Nobel, 1908) étudiait les interactions des organismes pluricellulaires avec des parasites et il décrivit le phénomène de phagocytose. Il bâtit, à partir de ses observations, une théorie de l'immunité où le phénomène de phagocytose, exercé par des phagocytes, permettait aux métazoaires d'ingérer et donc d'éliminer des germes pathogènes. Il défendit la théorie selon laquelle l'immunité des organismes repose sur l'action de cellules d'où le terme d'immunité cellulaire.

3.2.2. La théorie humorale de l'immunité

En 1888, E. Roux et A. Yersin montrèrent que des agents solubles non microbiens, des toxines, issus de surnageants de cultures de bacilles diphtériques étaient responsables de la diphtérie. Ces observations furent mises à profit par E. von Behring (prix Nobel, 1901) et S. Kitasato, en Allemagne, qui montrèrent qu'il existait une activité moléculaire antitoxines dans le sérum d'animaux à qui ils avaient inoculé ces toxines (figure 1.4). E. von Behring transposa ces expériences à l'Homme et fut à l'origine du vaccin contre la diphtérie.

Ces antitoxines furent par la suite appelées anticorps. Les substances inoculées (les toxines) responsables de la formation des anticorps par les animaux furent appelées antigènes (qui génèrent les anticorps). Comme les molécules (anticorps) protégeant les animaux immuns étaient présentes dans leurs humeurs¹ (ici le sérum), on nomma cette protection immunité humorale. E. von Behring défendit cette théorie humorale de l'immunité à l'encontre de l'approche d'E. Metchnikoff. Des travaux ultérieurs montrèrent que la protection de l'organisme était assurée par ces deux composantes, humorale et cellulaire, de l'immunité.

Les essais cliniques de l'immunisation restaient aléatoires. P. Ehrlich (prix Nobel, 1908), scientifique allemand, rationalisa les essais cliniques en évaluant les doses de toxine nécessaires à l'immunisation des animaux et la quantité d'anticorps récupérée dans les sérums. Il montra la capacité des immunsérums² à neutraliser des toxines (figure 1.5). Il mit ainsi au point les premiers sérums standards capables de neutraliser une quantité de toxine donnée et fut à l'origine des premiers tests biologiques (*bioassays*).

1 **Humeurs** : terme ancien signifiant les liquides de l'organisme et notamment le sang et la lymphe.

2 **Immunsérum** : sérum recueilli chez un animal qui a été au préalable immunisé avec un antigène identifié X ; l'immunsérum est donc dirigé notamment contre l'antigène X.