

IMMUNOLOGIE

Introduction :

-> L'immunité innée = naturelle :

- Est la première à s'engager lors de la rencontre initiale avec un antigène
- Les macrophages
- Les polynucléaires
- La voie alterne du complément
- L'identification des pathogènes par les cellules de l'immunité innée se fait au moyen des récepteurs PRR (les TLR en particuliers) capables de reconnaître les PAMPs des pathogènes

-> L'immunité adaptative :

- Fait intervenir la mémoire immunitaire
- Son intensité augmente après un 2ème contact avec le même antigène
- Est spécifique à l'antigène qui l'a induite
- Fait intervenir les Lymphocytes B
- Fait intervenir les Lymphocytes T
- Fait intervenir les anticorps
- Plus tardive que l'immunité innée
- Est la cible de la vaccination

-> La vaccination :

- Correspond à l'injection de peptides antigéniques
- Cible la composante mémoire de l'immunité adaptative
- Assure une immunité à mémoire
- Protège contre certaines maladies infectieuses
- Associé souvent à un adjuvant : stimule le SI et augmente la réponse d'un vaccin, sans avoir aucun effet spécifique en soi
- La réponse immunitaire secondaire après la vaccination :
 - Entraîne une augmentation du taux d'anticorps
 - La réponse humorale est plus rapide
 - Engagement des lymphocytes B mémoires
 - Engagement des lymphocytes T mémoires

-> La sérothérapie : Injection d'anticorps exogènes

1) Antigène :

-> Un antigène est une substance :

- Peut être naturel
- Peut être synthétique
- Capable d'induire une réponse immunitaire
- composé de plusieurs épitopes identiques et/ou différents
- 2 propriétés :
 - L'antigénicité = spécificité antigénique
 - L'immunogénicité = pouvoir immunogène
- Constitué de plusieurs épitopes, un épitope :
 - Est un déterminant antigénique
 - A une structure reconnue par les anticorps ou TCR ou BCR
- Le nombre d'épitopes accessibles aux Acs, TcR, BcR = Valence de l'antigène

-> L'haptène :

- Est antigénique mais non immunogène (car PM bas) donc incapables d'induire une RI (seul)
- Peut se fixer à une protéine porteuse par couplage spontané ou actif (pour augmenter le PM)
- Porte peu d'épitope

- > Un allergène :
 - Est immunogène
 - Est antigénique
 - Est multivalent
 - Est constitué de plusieurs épitopes
- > Dans les groupes d'antigènes naturels, les lipides sont rares

2) Anticorps :

- > Les Immunoglobulines (anticorps) :
 - Se fixent sur les macrophages par le fragment Fc (IgG)
 - Sont des glycoprotéines
 - Sont très hétérogènes
 - Sont le support de l'immunité à médiation humorale
- > Fonctions effectrices de la molécule d'immunoglobuline :
 - La fixation du complément
 - La fixation à certaines cellules (basophiles, masto, mono...)
 - Le passage trans-placentaire (pour les IgG)
 - Les réactions d'hypersensibilité (sauf de type IV)
- > Toutes les Ig sont composées de 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères
- > Les chaînes lourdes sont reliées entre elles et aux chaînes légères par des ponts di-sulfures
- > La pièce J de jonction permet de réunir les dimères ou les polymères
- > Les parties variables des chaînes lourdes et légères de l'anticorps:
 - Permettent la fixation des épitopes
 - Permettent la neutralisation des antigènes
- > Le fragment Fc :
 - Permet la fixation sur les récepteurs des macrophages
 - Porte le site de fixation du fragment C1q du complément
 - Conditionne le catabolisme de l'immunoglobuline
- > Le fragment Fab :
 - Partie hypervariable de l'anticorps
 - Fragment de l'anticorps qui fixe l'épitope
- > Les 2 fragments des immunoglobulines Fab et Fc :
 - Assurent les fonctions de neutralisations et effectrices de la molécule d'anticorps
- > IgG :
 - 70 à 80% de toutes les Ig sériques
 - 4 sous-classes : IgG1 IgG2 IgG3 IgG4
 - Faible pouvoir agglutinant
 - Pouvoir de neutralisation (virus et des toxines bactériennes)
 - Pouvoir opsonisant
 - Apparaissent plus tardivement (par rapport aux IgM)
 - Activent le complément
 - Se fixent à certaines cellules par le fragment Fc (monocytes, macrophages, granulocytes)
 - Capacité de traverser le placenta (grâce au fragment Fc) et de regagner la circulation fœtale, elles protègent donc le fœtus et constituent la première ligne de défense du nouveau-né durant les 5-6 premiers mois contre certaines maladies
- > L'augmentation du taux d'IgG ;
 - Se voit lors d'une 2ème immunisation par le même antigène (uniquement les IgG)
 - Fait intervenir l'immunité mémoire
 - Fait intervenir les lymphocytes B mémoires
- > IgM :
 - 10% des Ig totales pentamères,
 - 5 sous-unités réunies par la chaîne J et par un pont disulfure
 - premières à apparaître dans la réponse primaire à l'infection
 - ne peuvent pas traverser le placenta, car masse moléculaire élevée
 - fixent très efficacement le complément

-> IgA :

- 12% des Ig sériques
- 2 sous classes : IgA1 et IgA2
- Existent 2 types : IgA sériques et IgA sécrétoires
- IgA sériques : principalement monomères
- IgA sécrétoires :
 - Principalement dimérique et polymérique
 - Apparaissent sélectivement dans les sécrétions séro muqueuses : Salive, Larmes, Fluide nasal, Sueur, Séc. pulmonaires, Séc. génito-urinaires, Séc. gastro-intestinale
 - Les sous-unités d'IgA sont réunies par une chaîne J + pièce sécrétoire
 - La pièce sécrétoire protège les Ig A contre la protéolyse

-> Caractéristiques communes des IgG et des IgA monomères sériques :

- La présence de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères
- La présence de deux fragments Fab et d'un fragment Fc

-> IgD :

- 0,2%-1% des Ig
- Présente à la surface des lymphocytes B Immatures avec des IgM

-> IgE :

- Elles sont présentes à l'état de trace dans le sérum humain normal (0,004% des Ig)
- Elles interviennent dans l'immunité anti-parasitaire
- Elles interviennent dans l'allergie
- Le fragment Fab des IgE permet leur fixation sur les antigènes parasitaires
- Possèdent des récepteurs (haute et faible affinité) à la surface des basophiles, mastocytes
- Pontage par l'antigène
- Dégranulation des mastocytes
- Libération de médiateurs chimiques (Histamine, cytokines pro-inflammatoire Leucotriènes, Prostaglandines...)

3) Réactions antigène-anticorps :

-> Réactions directement visibles (à l'œil nu) :

- Précipitation
- Agglutination
- Lyse des hématies

-> Réactions visibles par marquage (Acs marqués) :

- Fluorescence = Immunofluorescence
- Isotopes = Radioimmunologie
- Enzymes = Immunoenzymologie

-> Les réactions d'agglutinations :

- Le test de groupage sanguin ABO (agglutination spontanée)
- Le teste de Coombs : utilise une antiglobuline (agglutination artificielle)

-> Technique ELIZA :

- Immunoenzymologie
- Permet le dosage des anticorps
- Est plus sensible que la technique de précipitation
- Lors de la technique immuno-enzymatique, le marquage enzymatique permet d'augmenter la sensibilité des techniques immuno-enzymatiques

4) Le système du complément :

-> Le système du complément est un ensemble de 30 protéines, 4-5% protéines sériques, solubles ou membranaires, interagissent entre elles et/ou avec membrane biologique, s'active en cascade, est activé ou inhibé par des protéines régulatrices, parmi ses conséquences biologiques

- lyse des agents pathogènes
- réaction inflammatoire
- phagocytose des microorganisme
- neutralisation des virus
- élimination des complexes Ag-Ac

-> L'activation comprend:

- 3 unités d'activation: Voie classique, Voie Alterne ,Voie MBL
- 1 unité effectrice commune: MAC (Complexe Attaque Membrane)

La voie classique	La voie alterne	La voie de la MB
°Immuns complexes circulant : Ag-Ac (IgM, IgG1-2-3) °Ig agrégées °Thrombine °Plasmine °Surfaces des pathogènes	°Ig agrégées (IgG1-4,IgA,IgE) °Polysaccharides °Lipopolysaccharides bacté. °Levures (candida albicans) • Parasites • C3bBb (Convertase initiale) °Surfaces des pathogènes	°Glycoprotéines de surface °Levures °Surfaces des pathogènes non encapsulées

-> La première étape de l'activation du complément par la voie classique fait intervenir :

- Le facteur C1
- L'anticorps
- L'antigène

-> Lors de l'activation du complément par la voie classique:

- La séquence de C6 à C9 est commune aux trois voies d'activation
- On observe une lyse des pathogènes
- On observe une libération des anaphylatoxines C3a, C4a et C5a

-> Le fragment C1 du complément :

- est formé par l'association de : C1q, C1r et C1s
- Intervient dans l'activation du complément par la voie classique
- Intervient dans l'immunité à médiation humorale
- C1q se fixe sur le fragment Fc de l'IgG

-> Le fragment C3 du complément :

- Peut être divisé en 2 fragments : C3a et C3b
- Le fragment C3b favorise l'opsonisation
- Fait intervenir dans les 3 voies d'activation du complément

-> La formation du MAC :

- Représente la dernière étape de l'activation du système complément
- Fait intervenir les 3 voies d'activation du complément
- Permet la lyse cellulaire
- C5-C9

-> Les surfaces des pathogènes activent les 3 voies du complément

-> Les complexes immuns circulants :

- Activent le complément par voie classique
- Fixation de l'anticorps sur les épitopes antigéniques correspondants

5) Complexe majeur d'histocompatibilité CMH :

- > La greffe s'applique aux tissus, aucune suture de veine ou d'artère n'étant nécessaire.
- > La transplantation d'un organe réclame le rétablissement du courant sanguin.

-> Le CMH : (HLA)

- Ensemble de gène présent sur le bras court du chromosome 6
- Intervient dans la présentation des peptides antigéniques
- Intervient dans le rejet des greffes incompatibles
- 3 classes : HLA de classe I, HLA de classe II, HLA de classe III
- Les molécules HLA sont très polymorphes et d'expression autosomique codominante

-> HLA de classe I :

- Contient : HLA-A, HLA-B et HLA-C
- Contiennent une chaîne alpha et une chaîne β 2-microglobuline
- Elles sont exprimées par toutes les cellules nucléées de l'organisme
- Elles sont polymorphes
- Elles présentent les peptides endogènes aux lymphocytes T CD8

-> HLA de classe II :

- Contient : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR
- Dimères dont les deux chaînes alpha et beta
- Elles sont présentes sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)
- Elles sont polymorphes
- Elles présentent les peptides exogènes aux lymphocytes T CD4

-> HLA de classe III :

- Multiples protéines impliquées dans la RI :
- certaines protéines du complément (B, C4 et C2)
- des cytokines de la famille du TNF

6) Organes Lymphoïdes :

-> Organes lymphoïdes primaires ou centraux :

- Moelle osseuse (organe hématopoïétique, situé au niveau des os plats, produit les cellules lymphoïdes et phagocytaires)
- Thymus (pour les lymphocytes T)
- Endroit où les lymphocytes vont acquérir leur compétence

-> Organes lymphoïdes secondaires :

- Ganglions lymphatique
- Rate
- MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)
- Lieu de rencontre des cellules immunitaires avec l'antigène cible

-> Le thymus :

- Situé dans le médiastin antérieur
- Bien visible chez l'enfant et l'adulte jeune
- Involue progressivement tissu fibreux progressivement en adipeux
- A son niveau se différencient les thymocytes en lymphocytes T matures naïfs
- A son niveau les gènes du TCR subissent leur réarrangement

-> Les zones thymus-dépendantes des organes lymphoïdes secondaires :

- Manchon lymphoïde périartériel de la pulpe blanche de la rate
- Zone paracorticale des ganglions lymphatiques

-> Les vaisseaux lymphatiques :

- S'écoule dans un liquide nommé : la lymphe
- Permet la circulation des lymphocytes
- Se réunissent pour former le canal thoracique

-> L'éducation des lymphocytes dans les organes lymphoïdes centraux :

- Aboutit à la libération de lymphocytes naifs
- La sélection négative des lymphocytes B se fait dans la moelle osseuse
- La sélection positive des lymphocytes T se fait dans la zone corticale du thymus
- La sélection négative des lymphocytes T se fait dans la zone modulaire du thymus
- La sélection négative permet :
- La tolérance centrale au soi (acquisition des lymphocytes T d'une auto-tolérance) (n'est pas efficace à 100% car il peut y avoir des malades auto-immunes dus à des mutations génétiques)
- Élimination des lymphocytes auto-réactifs (qui interagissent avec les auto-antigènes)

-> Les ganglions lymphatiques :

- Sont le siège de déclenchement de la réponse adaptative
- La zone corticale est la zone B dépendante
- Les lymphocytes B après leur activation forment les follicules secondaires

-> La rate :

- Organe hématopoïétique pendant la vie embryonnaire
- Est formée d'une pulpe blanche et d'une pulpe rouge
- Permet l'élimination des globules rouges vieillissants
- N'est pas drainée de vaisseaux lymphatiques
- Organe immunitaire secondaire

7) Les lymphocytes :

-> Lymphocyte T :

- Représentent $\approx 80\%$ des lymphocytes sanguins
- Naissent de la ligne hématopoïétique lymphoïde dans la moelle osseuse
- Acquièrent leur maturité (éducation) dans le thymus
- Expriment à leur surface les molécules CD3 obligatoirement liées au TCR (utile pour l'identification)
- Expriment à leur surface les molécules CD4 (juste LT CD4 et non les LT CD8)
- Jouent un rôle dans la cytotoxicité cellulaire (CD8)
- Exprime les antigènes HLA classe I
- Reconnait les molécules du CMH II
- Interviennent dans l'immunité à médiation cellulaire (support de l'immunité cellulaire)
- Exprime à leur surface la molécule TCR membranaire capable de reconnaître l'antigène associés aux Ag HLA
- Activé par une cellule présentatrice d'antigène CPA
- Intervient dans l'immunité à médiation cellulaire mais pas uniquement
- Après son activation, ils prolifèrent sous l'effet de l'interleukine 2 (IL2) (utilise un récepteur de haute affinité formé de 3 chaînes)

-> Lymphocyte B :

- Lymphocyte CD19/CD20
- Naissent dans la moelle osseuse
- Subissent leur maturation dans la moelle osseuse
- Expriment la molécule HLA classe I et II
- Exprime à leur surface l'immunoglobuline de surface ou BCR capable de reconnaître l'antigène sous sa forme native
- Peuvent être des cellules mémoires vis-à-vis d'un antigène thymodépendant
- Peuvent présenter le peptide antigénique aux lymphocytes T CD4
- Synthétisent les 5 classes d'anticorps quand ils sont stimulés par les lymphocytes T CD4
- Interviennent dans l'immunité anti-infectieuse

-> La CD40 :

- Molécule de surface des lymphocytes B
- Son liant CD40L (sur les Lymphocytes T) est induit transitoirement sur les lymphocytes CD4
- Fournit le signal de co-stimulation essentiel pour LB
- Permet la transmission de l'aide du lymphocyte T au lymphocyte B
- Est essentielle pour la commutation isotypique

-> Les cellules qui synthétisent et sécrètent les immunoglobulines :

- Plasmocytes
- Est un lymphocyte B sensibilisé par un antigène
- Sécrète les 5 chaînes d'immunoglobulines

-> Les lymphocytes subissent des réarrangements géniques pour pouvoir exprimer à leur surface la molécule capable de reconnaître l'antigène (TCR ou BCR = immunoglobuline de surface)

-> Les molécules de surfaces capables de reconnaître l'antigène (TCR et immunoglobuline de surface ou BCR) sont de spécificité antigénique unique pour un lymphocyte donné

-> Les lymphocytes NK (Natural Killer)

- Sont des cellules lymphocytaires
- Font partie de l'immunité innée
- Expriment à leur surface les molécules CD16, CD56
- Pas de récepteurs spécifiques d'Ag (ni TCR, ni BCR)
- Fonction : cytotoxicité + production des cytokines (en respectant les cellules saines)
- Possèdent les récepteurs inhibiteurs de lyse cellulaire : KIR (killer inhibitory receptor)
- Possèdent les récepteurs activateurs de lyse cellulaire : KAR (killer activator receptor)

-> Les lymphocytes mémoires :

- Les lymphocytes B mémoires produisent des IgG de plus haute affinité et plus rapidement
- Sont plus nombreux après la vaccination
- Ont une durée de vie > 10 ans (jusqu'à 40 ans)

8) Les cellules phagocytaires :

-> Origine des cellules phagocytaires :

- Produits dans la moelle osseuse à partir de la cellule souche myéloïde
- Subissent une série d'étapes de maturation, et de différenciation
- Pas d'étapes de sélection ou d'éducation

-> Les polynucléaires neutrophiles sont :

- Répartis dans les vaisseaux en deux secteurs: marginal et circulant
- Sécrètent des cytokines
- Forment le pus après avoir éliminé le pathogène
- Leur principale fonction est la phagocytose

-> Les fonctions des macrophages :

- Microbicidie
- Phagocytose
- production de cytokines
- Présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T

-> La cellule dendritique à l'état mature

- Dérive d'une cellule souche hématopoïétique
- Produite dans la moelle osseuse
- Capable de présenter les antigènes aux lymphocytes T naifs
- Est une cellule phagocytaire (ont une forte capacité d'endocytose à l'état immature)
- Exprime le récepteur de chimiokine CCR7
- Est située au niveau des organes lymphoïdes secondaires
- Exprime beaucoup les molécules de CMH de classe II (mais aussi HLA de classe I)

-> Les PRR :

- Récepteurs cellulaires capables de reconnaître les PAMPs des pathogènes
- Les plus étudiés des PRR sont les TLR
- Les TLRs sont des protéines transmembranaires, divisés en 2 groupes :
- Situés au niveau de la membrane plasmique (reconnaissent les composants de paroi des Ag)
- Situés au niveau des endosomes (reconnaissent les composants viraux et bactérien, ADN ARN)

-> Les PAMPs :

- Communs à de nombreuses espèces de microorganismes
- Conservés au cours de l'évolution
- Sont reconnus par les TLRs correspondants

-> La coopération entre une cellule présentatrice d'antigène CPA et un lymphocyte T (CD4 ou CD8) nécessite :

- Contact direct entre le CPA et le LT (CD4 ou CD8)
- Des co-sigaux membranaires (molécules d'adhésion)
- Des co-sigaux solubles (cytokines)