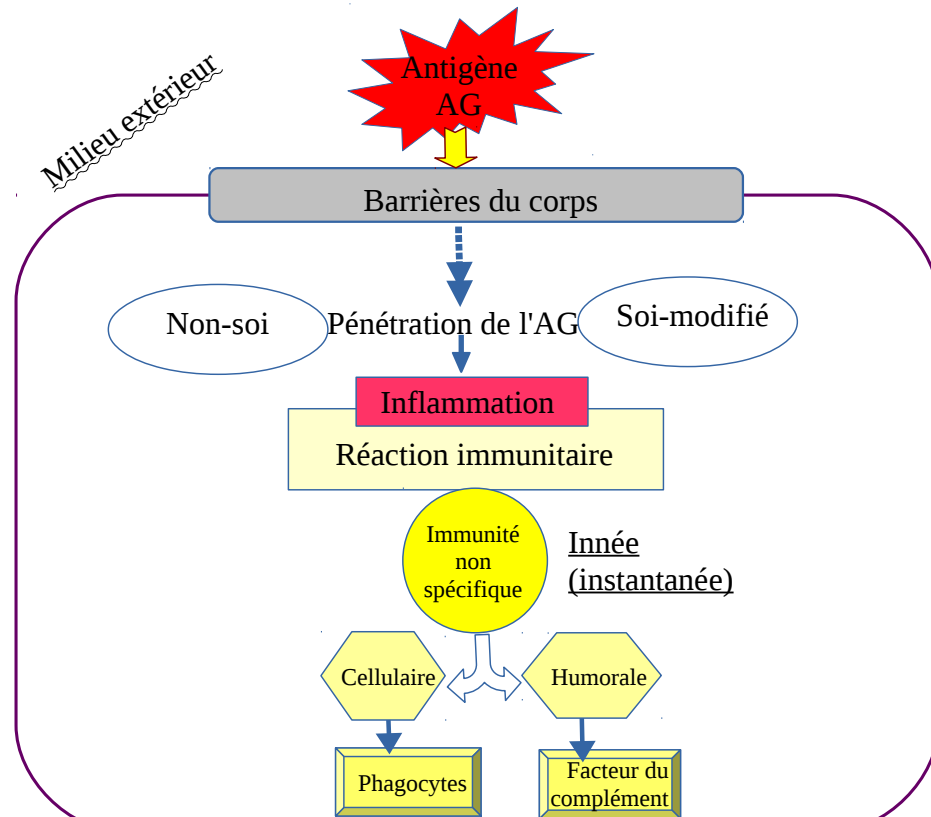


Immunité non spécifique (=naturelle)



Antigènes = Tout éléments, substances ou organismes, induisant une réaction immunitaire. Il peut être un non-soi ou un soi-modifié.

Exemple de non-soi : micro-organismes (bactéries, virus, champignons, protozoaires ...) toxines végétales et animales, substances chimiques ...

Exemple de soi-modifié : cellules cancéreuses, mortes ou âgées ...

Barrières du corps : physiques (Peau, muqueuse), chimiques (sécrétions gastriques (HCl), sueur, larmes, salive, sperme ...) biologiques (bactéries intestinales telles que Escherichia. coli)

Réaction immunitaire = réponse de l'organisme qui vise la neutralisation de l'Antigène. Elles préserve l'intégrité de l'organisme.

Exemple de réaction immunitaire : l'inflammation, la phagocytose, les facteurs du complément.

La réponse immunitaire non spécifique est une réaction qui se produit contre tous les types d'antigène. Elle est innée et instantanée. Elle repose sur la phagocytose (cellulaire) et sur les facteurs du complément (humorale).

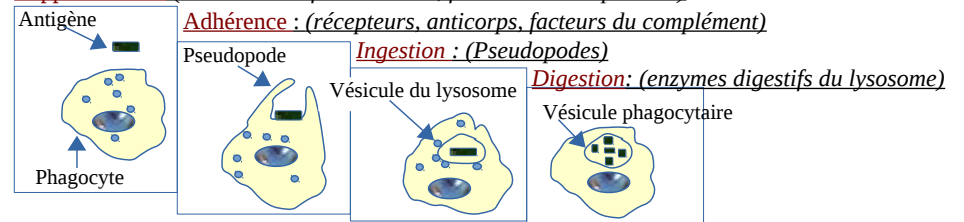
Qu'est-ce l'inflammation ? = manifestation caractérisée par la rougeur (débit sanguin), l'œdème (fuite de plasma), la douleur (sensibilisation des nerfs) et chaleur. (réactions chimiques exothermique) Elle est déclenchée par des substances chimiques inflammatoires sécrétées par l'organisme : Quinine, Histamine et prostaglandine.

Foie + plaquettes sanguine => Quinine

Mastocytes + granulocytes neutrophiles => Histamine

Mastocytes => Prostaglandine

Qu'est-ce la phagocytose ? = faculté de certaines cellule d'ingérer des matières diverses par inclusion dans des vésicules cytoplasmiques. La phagocytose est une réaction immunitaire cellulaire. **Rapprochement** (Substances inflammatoires, facteurs du complément)



Les leucocytes (globules blancs) capables de faire la phagocytose sont :

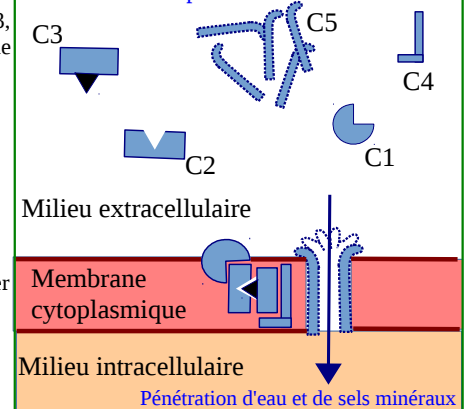
- 1- Les granulocytes (= polynucléaires) de type neutrophile, éosinophile, basophile.
- 2- Les monocytes (mononucléaires) qui se transforment en macrophages.
- 3- Les cellules de Langerhans de la peau (d'origine monocyte)
- 4- Les cellules dendritiques de la rate et de ganglions lymphatiques (d'origine monocyte).
- 5- Les lymphocytes B (mononucléaires).

NB : La phagocytose ne se termine pas toujours par la digestion. Parfois elle peut faillir.

Que sont les facteurs du complément ? = polypeptides (protéines) du plasma sanguin (C1, C2, C3, ...) qui s'activent par cascade. Elles sont sécrétées par le foie, la rate et la muqueuse intestinale. Ils sont classés dans la réponse immunitaire humorale. Leurs rôles :

- Formation du Complexe d'attaque membranaire (CAM) : canal de lyse membranaire (entrée d'eau et destruction du pathogène) => élimination du microbe.
- Activation des mastocytes qui sécrètent alors des substances inflammatoires => inflammation
- Attraction des leucocytes (C3a et C5a) qui vont ingérer les déchets du CAM et faciliter la phagocytose (C3b).

Facteurs du complément



Le soi, le non-soi et le soi-modifié

Lorsqu'on greffe un organe étranger, il y a rejet et lorsqu'il y a pénétration d'un AG il est immédiatement contré par des réactions du système immunitaire.

Q : Comment notre système arrive-t-il à reconnaître et distinguer ces différents éléments ?

R : Grâce au CMH... l'équivalent de notre CNI ☺

Le CMH ou complexe majeur d'histocompatibilité

Qu'est-ce le CMH ? = marqueurs du soi = déterminants antigéniques du soi
= C'est l'ensemble des **glycoprotéines (polypeptides+glucides) membranaires spécifiques de l'organisme.**

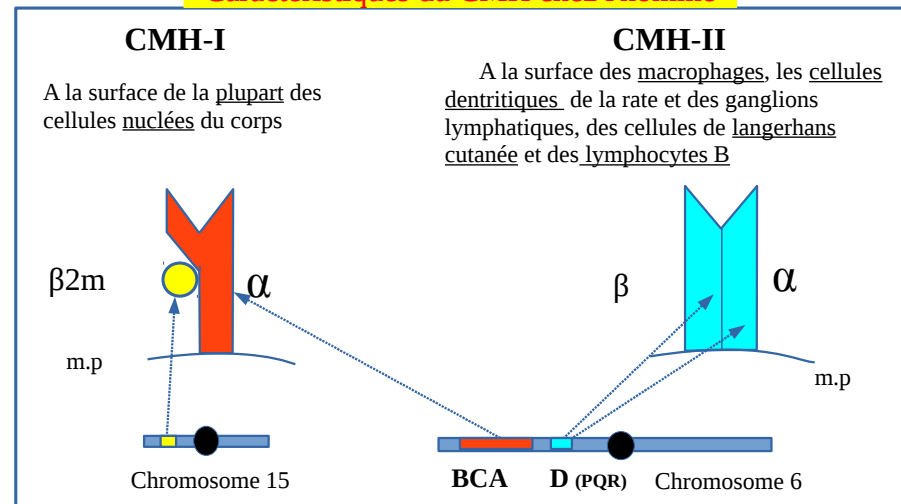
CMH = HLA (human leukocyte antigen)

Le CMH correspond à des gènes liés multi-alléliques codominants. Qui s'exprime par la synthèse de polypeptides α , β et β_2m .

On distingue deux types : Le CMH-I situé sur la plupart des cellules nucléées et le CMH-II sur certaines cellules immunitaires seulement. composés de

NB : On ne trouve pas de CMH-I sur les hématies (globules rouges du sang) et les plaquettes sanguines car elles n'ont pas de noyau. On ne le trouve pas, non plus, sur les cellules sexuelles, les cellules nerveuses ou salivaires ainsi que les cellules embryonnaires au début de leur développement malgré la possession du noyau.

Caractéristiques du CMH chez l'homme

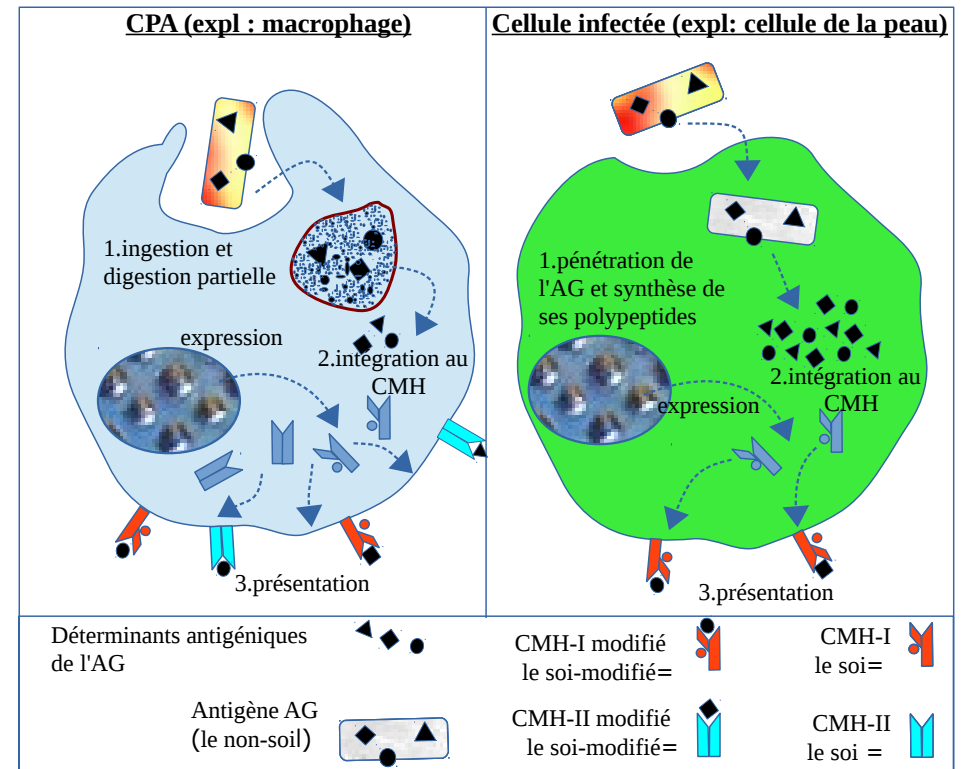


Influence des AG sur la structure du CMH

Le CMH est une structure qui peut se lier à d'autres polypeptides du "soi" ou du "non-soi".

Premier cas : Si un AG (bactérie, virus...) pénètre dans une cellule normale à la suite d'une infection, il va s'y multiplier. Certains de ses composants (les déterminants antigéniques) peuvent se lier au CMH-I => présentation d'un CMH-I modifié = soi modifié. Il s'agit d'une cellule infectée.

Second cas : Si un AG (bactérie, virus...) est phagocyté par une cellule immunitaire (macrophage, Cellule dendritique de la rate et des ganglions lymphoïdes, Lymphocyte B, Cellule Langerhans de la peau). La digestion partielle libère les déterminants antigéniques de l'AG qui peuvent se lier au CMH-I et CMH-II => présentation d'un CMH-I et d'un CMH-II modifiés = soi modifié. Il s'agit d'une CPA = cellule présentatrice d'antigènes.



Organes et cellules du système lymphoïde

Les organes du système immunitaires

Les organes centraux (principaux) :

On distingue la moelle osseuse où se forment tous les globules blancs (leucocytes) mais aussi les globules rouges et le thymus où se fait la maturation des lymphocytes T.

Les organes périphériques (secondaires) :

Ce sont tous les autres organes lymphoïdes comme les amygdales, les ganglions lymphatiques, la rate ...etc. C'est dans ces organes où se concentrent les leucocytes matures.

Remarque : L'irradiation du corps détruit les les cellules souches de la moelle osseuse.

Les cellules du système immunitaires

On distingue deux principales lignées :

Les phagocytes :

Ils se forment et deviennent matures dans la moelle osseuse. Ils sont classés en granulocytes (=polynucléaires) et en monocytes.

Les lymphocytes

Ils sont classés en lymphocytes B dont la formation et la maturation se fait dans la moelle osseuse (Bone marrow) et les lymphocytes T dont la formation se fait dans la moelle osseuse alors que leur maturation se fait dans le thymus.

Les phagocytes { Granulocytes → Éosinophile + Basophile + Neutrophile
Monocyte → Macrophage (cellules dendritiques, de Langerhans ...)

Les lymphocytes { Lymphocytes T { Lymphocytes T4 → Th (helper)
Lymphocyte T8 → Tc (cytolytique, toxique, killer)
Lymphocyte B → Plasmocyte

Remarques :

+ Alors que les granulocytes appartiennent à la classe ds polynucléaires, tous les autres leucocytes sont considérés comme des mononucléaires.

+ Les mastocytes sont des granulocytes transformés.

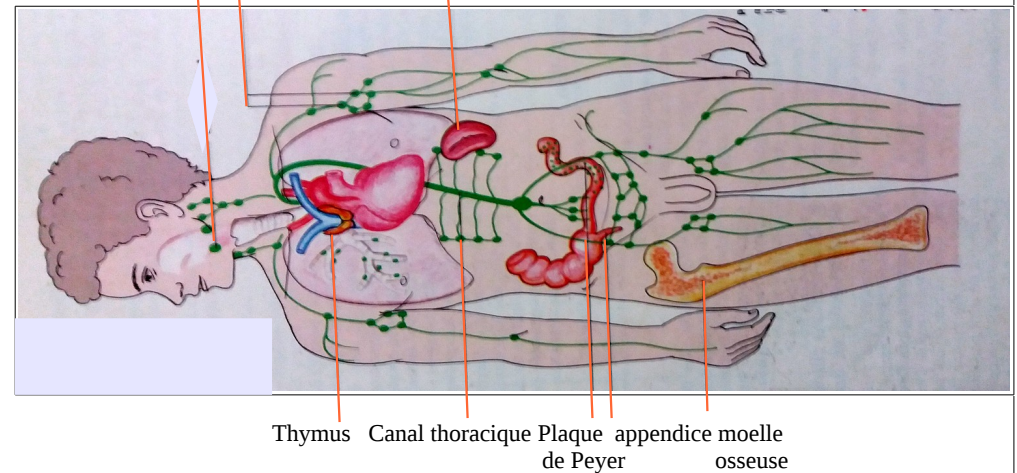
+ Les cellules dendritiques de la rate et des ganglions lymphatiques, les cellules de Langerhans de la peau sont apparentés au macrophages et dérive donc à partir des monocytes.

+ Les lymphocyte T4 portent sur leur membrane des marqueurs CD4 de nature peptidique (protéine) alors que les lymphocytes T8 portent des marqueurs CD8 qui sont synthétisés pendant la phase de formation dans la moelle osseuse.

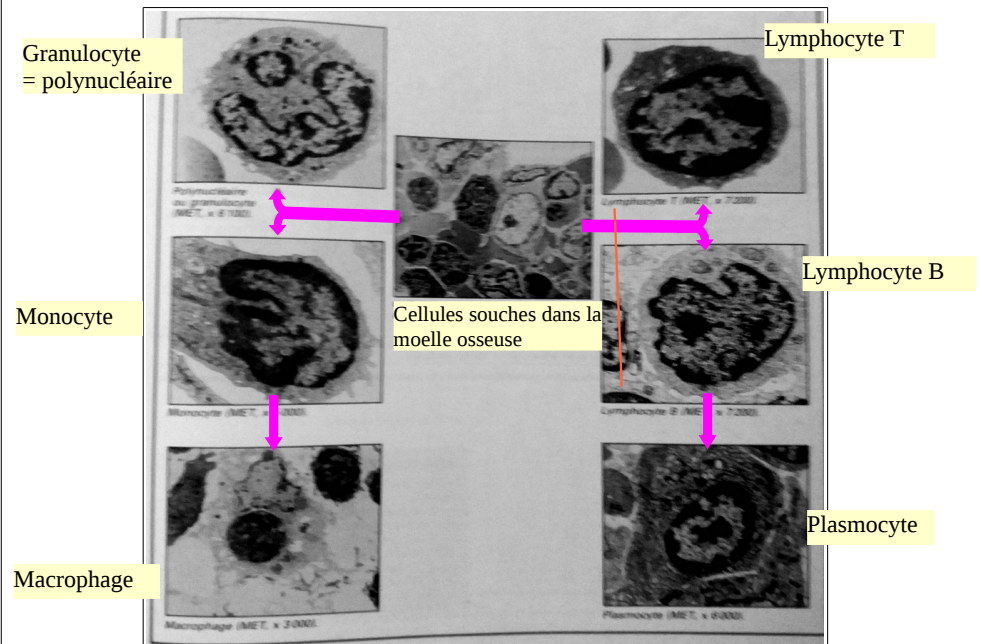
+ Les lymphocytes T portent également d'autres peptides à côté des marqueurs CD, ce sont les récepteurs T qui sont synthétisés pendant la phase de maturation dans le thymus.

+ Les macrophages présentent eux aussi leur surface des marqueurs CD4

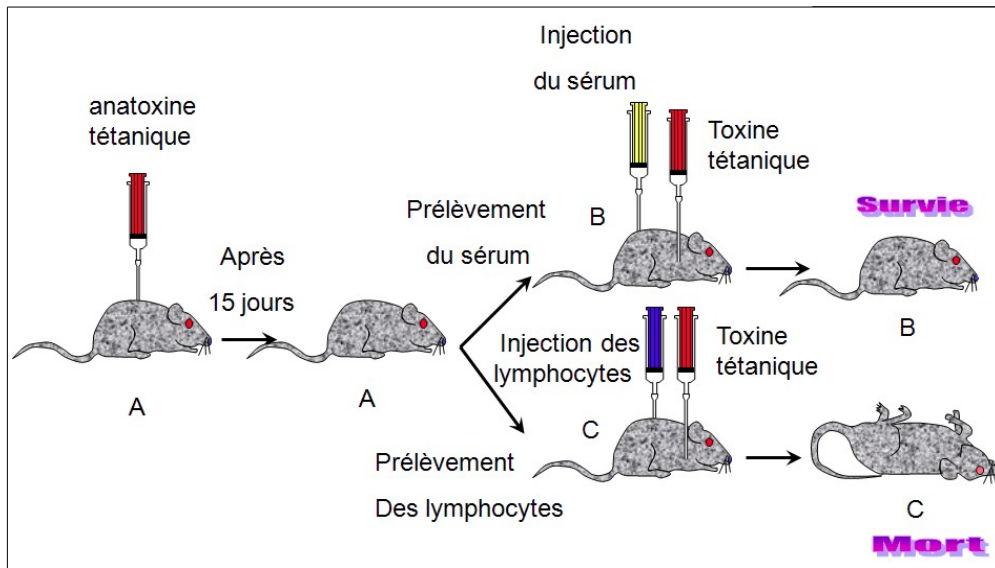
Amygdales Ganglions lymphatiques Rate Les organes du système immunitaire



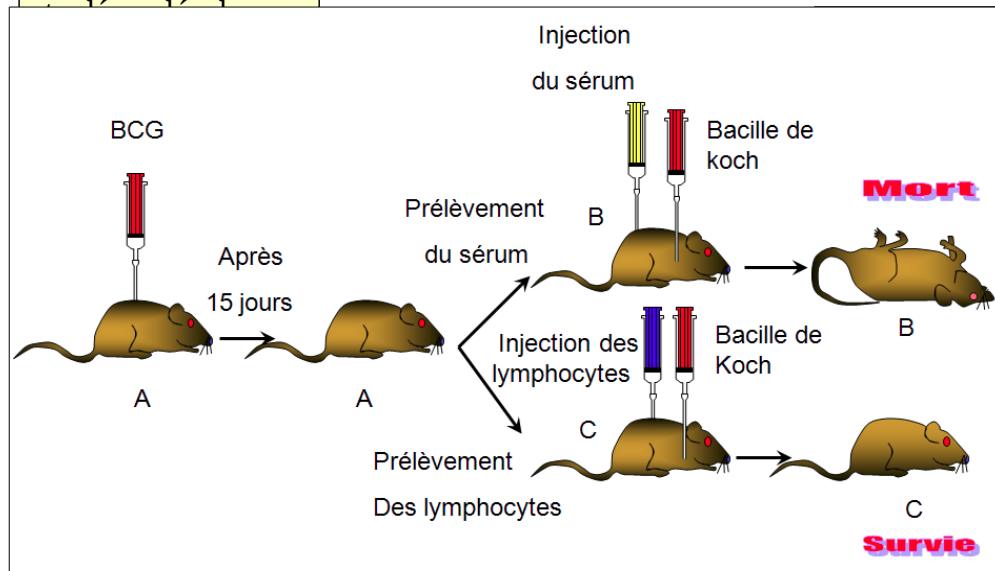
Les leucocytes (globules blancs)



Immunité spécifique (=adaptative=acquise)

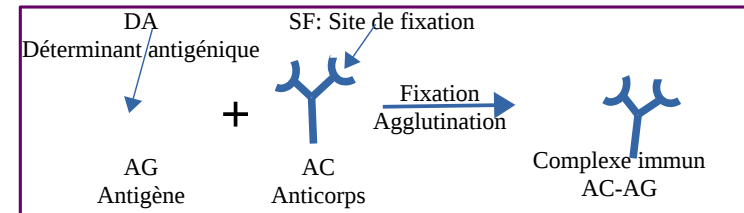


acquise, mémoire,



L'immunité à médiation humorale

- + C'est une immunité qui s'exécute grâce à des molécules (substances chimiques) de nature protéique appelées anticorps (AC) présentes dans le plasma sanguin ou la lymphe.
- + Cette immunité vise les antigènes libres circulant ou liés au CMH-I modifié.
- + Lorsqu'un anticorps se lie à un antigène, il se forme un complexe immun. Ce qui neutralisera l'AG et facilitera par la suite sa destruction par phagocytose ou par CAM.
- + Les anticorps sont sécrétés par les plasmocytes qui sont des lymphocytes B transformés.



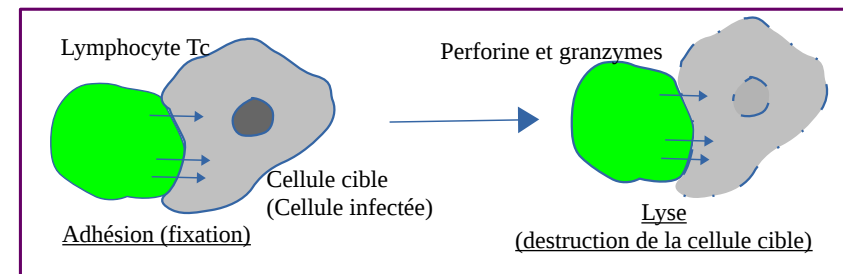
Remarque : Agglutinogène = Antigène et Agglutinine = Anticorps.

Questions :

- Que sont les anticorps ? Et comment se forme le complexe immun AC-AG ?
- Comment se fait la maturation des lymphocytes B ?
- Quelles sont les étapes de l'immunité humorale ?

L'immunité à médiation cellulaire

- + C'est une immunité qui s'exécute grâce à des cellule appelées lymphocytes (de type T8 transformée en T-cytolytique ou T-cytotoxique ou T-killer).
- + Cette immunité vise les cellules infectées (AG intracellulaire), les cellules de la greffe incompatible et de certaines cellules cancéreuses.
- + Cette action entraîne la lyse de la cellule cible grâce à deux substances : la perforine et la granzyme.
- + La perforine forme des canaux dans les cellules cibles par lesquels entrent les granzymes qui vont dégrader les protéines et altérer l'ADN, et induire l'apoptose de la cible.



Questions :

- Comment se fait la maturation des lymphocytes T ?
- Quelles sont les étapes de l'immunité humorale ?

L'immunité spécifique (adaptative) à médiation cellulaire

Maturation des lymphocytes T, effecteurs de l'immunité cellulaire

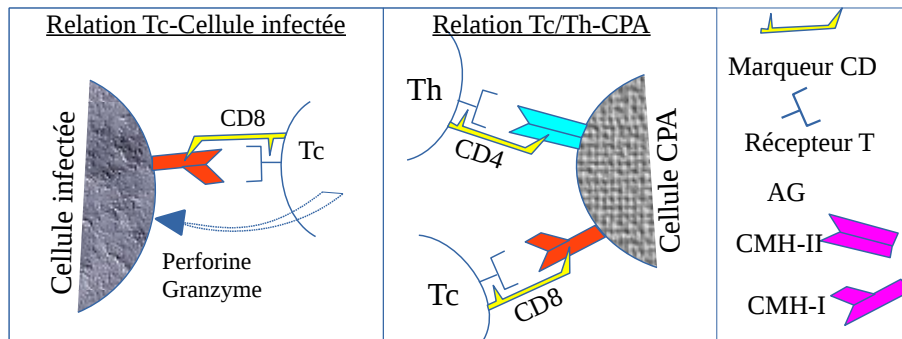
- 1- **Formation** des lymphocyte pré-T (CD4 et CD8) dans la moelle rouge osseuse ;
- 2- **Migration** des lymphocytes pré-T vers le Thymus où se fait la **maturation** en deux étapes :
 - **Synthèse** de divers **récepteurs T** dans les colonies de lymphocytes
 - **Présentation** des récepteurs pré-T aux cellules **dendritiques** du thymus à CMH modifié avec l'AG du soi.

S'il y a complémentarité avec le CMH du soi => Conservation du lymphocyte T

S'il y a complémentarité avec l' AG du soi => Élimination du lymphocyte T

Ainsi ne sortiront du thymus que les lymphocytes T capables de se lier au CMH modifié par l'AG du non soi où se fera une **sélection clonale** à **double spécificité**. Ces Lymphocytes vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires tels que les ganglions lymphatiques.

- + Les **T8** reconnaîtront le **CMH-I modifié par le non-soi des CPA** et des **cellules infectées**.
- + Les **T4** reconnaîtront uniquement le CMH-II modifié par le non-soi des CPA.



Réalisation de de l'immunité cellulaire

Étape 1 : La phase d'induction (présentation+reconnaissance+activation)

- + Après la **phagocytose**, le macrophage **présente** au **lymphocyte T** les peptides de l'AG (épitopes ou déterminant antigéniques seuls ou associés avec HLA-I ou HLA-II) d'où le nom de **CPA** (Cellule présentatrice d'antigènes).
- + Les lymphocytes T, grâce à leurs récepteurs T, **reconnaissent** spécifiquement le soi modifié (HLA-AG) et sont **sélectionnés** alors que les autres restent en état de **latence**.
- + La **double reconnaissance** par **contact** spécifique du récepteur T avec le complexe CMH-AG déclenche la sécrétion de **substances chimiques** : les **interleukines** (IL-1, 2) et les cytokines de type **interféron** (INF-γ).
- + La résultat du contact direct et des substances chimiques entre ces cellules est une **activation** des CPA et des lymphocytes T4 et T8. On parle alors de **coopération cellulaire**.

Étape 2 : La phase d'amplification (multiplication+différenciation)

la conséquence de la coopération cellulaire est une **multiplication** par mitose des lymphocyte T dont certains vont constituer des lymphocytes **mémoire** (d'où l'intérêt des **vaccins**) alors que tous les autres vont se **différencier** : Les T4 en Th (helper) et les T8 en Tc (cytolytiques, cytotoxiques ou N-Killer).

Étape 3 : La phase effectrice (exécution de la réponse immunitaire)

Lorsqu'un lymphocyte Tc rencontre une cellule infectée par un AG spécifique, il y a adhérence par **double complémentarité** du récepteur T avec le CMH-I -AG. Le résultat est une destruction (lyse) de la cellule et de l'AG qui l'infecte : C'est l'**apoptose**. Qui se fait grâce la perforine et la granzyme.

L'immunité spécifique (adaptative) à médiation humorale

Maturation des lymphocytes B, effecteurs de l'immunité humorale

- 1- **Formation** et **maturation** des lymphocyte B dans la moelle rouge osseuse ; Les lymphocytes B dont les anticorps sont susceptibles de se lier aux **AG du soi** sont **éliminés** alors que les autres sont **conservés** : c'est la **sélection clonale**.
- 2- **Migration** des lymphocytes B vers le milieu intérieur (sang et lymphe) ainsi que vers les organes lymphoïdes secondaires où ils vont constituer divers **colonies** différents par leurs anticorps.

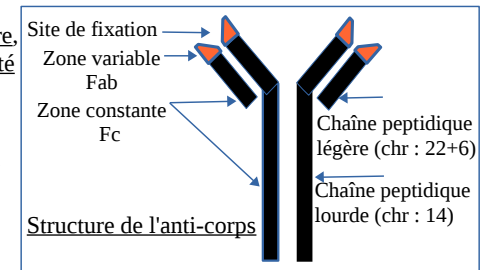
Structure et type d'anticorps

- + Les **anticorps** plasmatiques sont des **protéines** de type **immunoglobuline** Ig de forme Y formée de 4 chaînes peptidiques identiques deux-à-deux : 2 chaînes **lourdes** et 2 chaînes **légères**.
- + Ces peptides sont synthétisés sous la commande de gènes qui sont **fragmentés** et **répartis** sur plusieurs chromosomes : le chr 14 pour la chaîne lourde et les chr 6 et 22 pour la légère.

+ Pendant la **maturation** des lymphocytes B ces fragments géniques sont rassemblés, de façon **aléatoire**, après la transcription. La conséquence est une **diversité** des anticorps pouvant atteindre 10^9 possibilités.

+ L'anticorps montre deux zones :

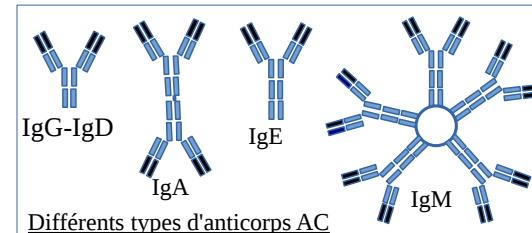
- La zone à séquence **constante** Fc relativement **identique** entre tous les anticorps ;
- La zone à séquence **variable** Fab **différent** en fonction de la spécificité à l'AG. Cette zone correspond donc au site de fixation antigénique.



Diversité des anticorps

On distingue 5 principaux types d'anticorps :

- IgD : Anticorps **liés** à la membrane plasmique des **lymphocytes B** ;
- IgM : Anticorps **libres** ou **liés** à la membrane plasmique des **lymphocytes B** ;
- IgG : Anticorps **libres** sécrétés par les **plasmocytes** qui dérivent des lymphocytes B ;
- IgA : Anticorps **libres** sécrétés par les **cellules des muqueuses**. Présents dans le **lait maternelle**.
- IgE : Anticorps **libres** sécrétés par les **plasmocytes** pendant la **réaction allergique**. Intervient contre les **parasites**.



Remarque : En se fixant sur l'AG, l'anticorps **ne le détruit pas** mais le **neutralise** seulement. Ainsi en formant le complexe immunitaire, l'anticorps **l'empêchera** de pénétrer dans les cellules et **facilitera** sa **phagocytose** ou sa lyse par le **CAM**.

Principales étapes de l'immunité humorale

Étape 1 : La phase d'induction (présentation+reconnaissance+activation)

+ L'AG est phagocyté par le lymphocyte B grâce à son AC membranaire (IgD/IgM). Le macrophage aussi, après la **phagocytose**, présente au lymphocytes T4 les peptides de l'AG ingéré liés à son CMH-II.
 + Les lymphocytes T4, grâce à leurs récepteurs T, **reconnaissent** spécifiquement le soi modifié du CPA par contact. Les T4 et la CPA vont alors **s'activer** en sécrétant les médiateurs chimiques (IL1, IL2 et IFN).
 + Le T4 transformé en Th va ensuite se **fixer** avec son récepteur T sur le CMH-II du lymphocyte B lié à l'AG puis **l'activera** avec les **interleukines IL2**.

Ici coopération cellulaire = Macrophage- Lymphocyte Th-Lymphocyte B

Étape 2 : La phase d'amplification (multiplication+différenciation)

+ Le Th sécrète d'autres médiateurs tels que les cytokine de type **interleukine IL4** qui stimulera la **multiplication** des lymphocyte B ou encore **l'interleukine IL-6** qui va les **différencier** en **plasmocytes** riches en réticulum endoplasmique rugueux (ribosomes).
 + Les lymphocytes B ne se transforment pas tous en plasmocytes puisque certains restent en **latence** sous forme de lymphocytes B **mémoire**.

Étape 3 : La phase effectrice (exécution de la réponse immunitaire)

Les plasmocytes sécrètent les anticorps de type **IgG** spécifique à l'AG qui a tous déclenché. La formation du complexe immun AC-AG neutralisera l'antigène et facilitera la phagocytose ou le CAM.

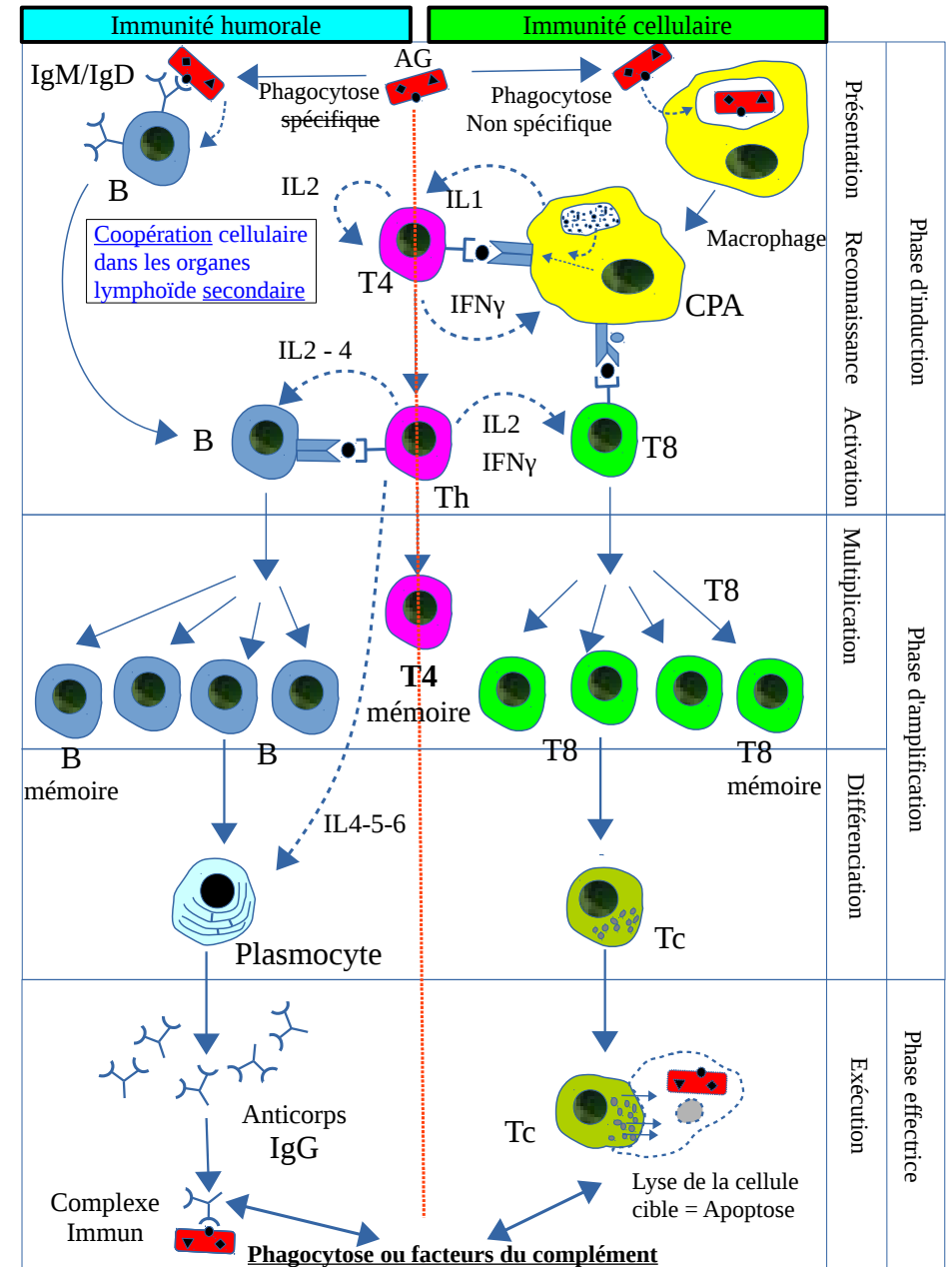
Remarque 1 : Le **vaccin** consiste à injecter l'**AG** (mort ou affaibli) ou son **anatoxine** (toxine désactivée) à une personne **saine** en vue de lui permettre de se constituer une **réserve** de lymphocytes **mémoire** capables de réagir efficacement au **même** AG virulent. Il s'agit donc d'une immunité **retardée** mais **active**. La personne est dite **vaccinée** ou **immunisée**.

Remarque 2 : La **sérothérapie** consiste à injecter le **sérum** d'un individu préalablement **immunisé** contre un AG déterminé, à une personne **malade** souffrant du **même** AG. Il s'agit donc d'un **transfert** d'immunité **passive** à efficacité **immédiate**.

Remarque 3 : Dans certaines pathologies (maladie) de **déficience immunitaire** (de naissance, irradiation, cancer du sang ...) on peut soigner le malade par la **greffe de la moelle osseuse** qui est conditionnée par la **compatibilité** du CMH du **donneur** et du **receveur**.



Médecine Rabat - Dentaire



Les perturbations du système immunitaire

Les maladies allergiques

Causes : Organismes ou substances chimiques appelés Allergènes (équivalents des AG) telles que acariens, venins, pollens, cosmétiques, médicaments ...

Symptômes : Inflammation, mucus, écoulement, vasoconstriction des voies respiratoires ... etc observés dans : Asthme, eczéma, urticaire, rhinite allergique, allergies alimentaires ... etc

Mécanismes : Trois principales phases :

Phase de sensibilisation : Pendant la 1^{re} pénétration de l'allergène → Coopération cellulaire (Macrophage, Th, B) → **Plasmocytes** : sécrétion des **IgE** → fixation par **Fc** sur les (**Mastocytes** + **Granulocytes**). **Aucune** manifestation externe visible.

Phase de réaction aiguë immédiate : Si 2^{de} pénétration du même l'allergène → fixation sur les **IgE** précédemment liés aux **Mastocytes** → **dégranulation** des vésicules = sécrétion des médiateurs allergiques **inflammatoires** : histamine, prostaglandine.... → manifestation externe **visible** : réaction **aiguë** et **choc anaphylactique**.

Phase de réaction retardée : Après quelques heures, on peut revoir les **même symptômes** causés par une activité inflammatoire des **granulocytes** sensibilisés pendant la première phase.

Thérapie par désensibilisation : Elle consiste à **réhabituer** (adapter) l'organisme à l'allergène **progressivement**, par injection de doses **croissantes** d'allergènes sur de longues durées.

Le SIDA

Causes : Virus **HIV** dont la structure comprend des glycoprotéines comme la **gp120**. Le matériel héréditaire est l'**ARN** présent dans une **capside** qui est accompagné d'une enzyme **la transcriptase reverse** capable de le convertir en **ADN** (ADNc, complémentaire) d'où le non de **retrovirus**.

Mécanisme d'infection :

- 1- **Adhérence** VIH-T4 par gp120-CD4 → **fusion** des membranes.
- 2- **Injection** de la capsid et libération de l'ARN virale.
- 3- **Transformation** de l'ARN → ADN grâce à la transcriptase reverse.
- 4- **Intégration** de l'ADN virale dans le **noyau** du T4
- 5- Expression de l'ADN virale → synthèse des ARN et Protéines virales.
- 6- **Reconstitution** des virus
- 7- **Bourgeonnement** et **libération** des virus.

Conséquences :

+ **Destruction** des T4 de 3 manières : **Directe** par **prolifération** du virus, **indirecte** soit par formation de **syncytium**, soit par **réaction immunitaire** (CAM, phagocytose, AC, Tc) à l'encontre des peptides viraux exposés sur la membrane du T4 infecté.

+ Apparition de **maladies opportunistes** : La destruction des T4 → pas d'activation des lymphocytes T8 et B → absence d'immunité acquise humorale et cellulaire → absence de défense naturelle → **infections** multiples, cancer **Kaposi** ... D'où le nom de SIDA : **Syndrome d'immunodéficience Acquise**.

Dépistage du SIDA :

ELISA + Western-Blott
Ces tests consistent à chercher les **anticorps** spécifiques à l'AG du HIV dans le **plasma** (sérum). Si la présence de ces anticorps est prouvée => la personne est **séropositive** sinon elle est **séronegative**.

Transmission et prévention du SIDA :

La transmission : Sécrétions **sexuelles**, sang, **organes greffés**, lait.

La prévention : Éviter les transfusion sanguines et les relations sexuelles douteuses (préservatifs masculins), ne pas partager les affaires personnels tranchants, ne pas allaiter ou enfanter si malades

Les maladies auto-immunes

Suite à des **anomalies**, le système immunitaire **s'attaque** à ses **propres** constituants : certains **diabètes** (cellules pancréatiques α des îlots de Langerhans), **myopathie** (récepteurs de l'acétylcholine des plaques motrices)...etc

